



HAL
open science

Conception, synthèse et évaluation biologique de nouvelles classes de ligands sérotoninergiques 5-HT7

Eduard Badarau

► **To cite this version:**

Eduard Badarau. Conception, synthèse et évaluation biologique de nouvelles classes de ligands sérotoninergiques 5-HT7. Autre. Université d'Orléans; Université de Bacau, 2009. Français. NNT: 2009ORLE2002 . tel-00480279

HAL Id: tel-00480279

<https://theses.hal.science/tel-00480279>

Submitted on 3 May 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITE D'ORLEANS
UNIVERSITE DE BACAU
ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES ET TECHNOLOGIES
LABORATOIRE ICOA

THÈSE présentée par :
Eduard BADARAU

Soutenue le : 2 avril 2009

Pour obtenir le grade de **Docteur de l'Université d'Orléans**

Discipline : Chimie et Physicochimie des Composés d'Intérêt Biologique

**Conception, synthèse et évaluation
biologique de nouvelles classes de ligands
sérotoninergiques 5-HT₇**

THÈSE dirigée par :

Gérald GUILLAUMET
Adriana FINARU

Professeur à l'Université d'Orléans, France
Professeur à l'Université de Bacau, Roumanie

RAPPORTEURS :

Jean-Jacques BOURGUIGNON
Mircea IOVU

Directeur de Recherches CNRS, Université de Strasbourg, France
Professeur à l'Université de Médecine et de Pharmacie de
Bucarest, Roumanie

JURY:

Jean-Jacques BOURGUIGNON
Mircea IOVU

Directeur de Recherches CNRS, Université de Strasbourg, France
Professeur à l'Université de Médecine et de Pharmacie de
Bucarest, Roumanie

Liane Raluca STAN
Andrzej BOJARSKI
Franck SUZENET
Adriana FINARU
Gérald GUILLAUMET

Professeur à l'Université Polytechnique de Bucarest, Roumanie
Professeur à l'Académie de Sciences de Cracovie, Pologne
Maître de Conférences HDR à l'Université d'Orléans, France
Professeur à l'Université de Bacau, Roumanie
Professeur à l'Université d'Orléans, France

*A ma sœur,
A mes parents,
A ma chère épouse*

Ce travail a été réalisé au sein de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA, UMR CNRS 6005), à l'Université d'Orléans sous la direction des Professeurs Gérard Guillaumet et Adriana Fînaru et du Docteur Franck Suzenet.

Je tiens à exprimer ma très vive reconnaissance au Professeur Gérard Guillaumet pour m'avoir accueilli au sein de son Institut, me permettant ainsi d'effectuer ce travail de recherche dans les meilleures conditions. Je lui remercie également d'avoir accepté la direction de ces travaux durant lesquels il m'a offert sa confiance, son soutien et ses conseils, tout en restant l'exemple absolu du travailleur infatigable, avec un sens aigu pour le détail, ce qui m'a toujours motivé pendant ce projet.

J'adresse ma profonde gratitude au Professeur Adriana Fînaru qui m'a encouragé dans cette voie scientifique et qui m'a permis ainsi de connaître la recherche de haut niveau que j'ai découverte à Orléans. Merci pour toute la confiance qu'elle m'a accordée, ainsi que pour ses conseils sur le plan professionnel et personnel.

Mes plus vifs remerciements vont au Docteur Franck Suzenet qui m'a encadré pendant ma formation de chimiste à ICOA. Merci de m'avoir transmis de nouveaux principes scientifiques fondés sur une base de créativité, de rigueur et de motivation. J'ai beaucoup apprécié son esprit ouvert aux nouvelles initiatives, ce qui traduit ainsi sa vision sur la formation d'un chercheur autonome pour la suite. Merci pour m'avoir donné un exemple unique de bonne humeur dans toutes les circonstances.

Mes remerciements tous particuliers s'adressent au Professeur Andrzej Bojarski pour les tests pharmacologiques effectués au sein de son Institut, mais également pour les discussions scientifiques très enrichissantes que nous avons portées tout au long de ce projet de recherche.

Je tiens à remercier le Docteur Jean-Jacques Bourguignon, ainsi que les Professeurs Mircea Iovu et Raluca Stan pour avoir aimablement accepté de juger ce travail et d'honorer de leur présence le jury de ma thèse.

Mes remerciements les plus chaleureux sont dédiés à toutes les personnes de l'ICOA qui, au cours de ces années m'ont stimulé et aidé dans une ambiance très agréable et toute particulièrement aux collègues du Labo 2: Oana P., Irina A., Carine B., Mathieu L., Myriam L., Christelle P., Carole C., Francis C., Allan U., Safiyat A., Aurelien R., Jean-Cedric F., Youssef H., Jeremy T., Vincent C., Fabien C., Qi S., ainsi que : Raluca C., Sandrine S., Julie S., Ana S., Laëtitia J.-B., Nicolas L., Mathieux (le Petit et le Grand), Fabien B., Stephane S., Said K., Cathrine G., Jamal K, Ahmed A., Elise C., Virginie L., Sylvestre T., Alphert C., Aude V., Abdellatif T., Rajaa B., Cleopatra N., Laurent P., Mateo C., sans oublier Jérôme B., Jean-Marie R., Alain-Michel C., Marie-Madelaine L.F., Jean-Yves C., Laurent R. et Nathalie P. Un merci tout particulier à mes sources non-commerciales de palladium tétrakis : Carine D. et Pamela K, Merci à vous tous, car vous avez modelé mon esprit et mon caractère pendant ces quatre derniers années.

ABREVIATIONS

5-HT	5-hydroxytryptamine, sérotonine
5-HTR(s)	récepteur(s) de la sérotonine
APTS	acide <i>para</i> -toluène sulfonique
Ar	aryle
Boc₂O	anhydride di- <i>tert</i> -butyldicarbonique
Bn	benzyle
CCM	chromatographie sur couche mince
C_{ar}	carbone aromatique (CH)
DCM	dichlorométhane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone
DME	diméthoxyéthane
DMP	diméthoxypropane
HRMS	spectrométrie de masse à haute résolution
J	constante de couplage
d	doublet
dd	doublet dédoublé
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
EP	éther de pétrole
H_{ar}	proton aromatique
LDA	diisopropylamidure de lithium
LiAlH₄	alumino hydruure de lithium
m	multiplet
M	masse moléculaire
<i>m</i>-CPBA	acide <i>mé</i> ta-chlorperbenzoïque
PNO	pyridine- <i>N</i> -oxyde
ppm	partie par million
q	quadruplet
qt	quintuplet
RMN	résonance magnétique nucléaire
sa	singulet apparent
sl	singulet large
sx	sextuplet
t	triplet
ta	triplet apparent
td	triplet dédoublé
t.a.	température ambiante
TEA	triéthylamine
TEMPO	tétraméthylpyridine-oxyde
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMS	triméthylsilyle

SOMMAIRE

CHAPITRE I. LE SYSTEME SEROTONINERGIQUE DES RECEPTEURS 5-HT₇

I.1 La sérotonine, le début d'une histoire encore vivante	15
I.2 Biosynthèse de la sérotonine	16
I.3 Transduction du signal pour les récepteurs couplés aux protéines G	18
I.4 Récepteurs sérotoninergiques	21
I.5 Les récepteurs 5-HT₇	22
I.6 Distribution des récepteurs 5-HT₇	25
I.7 Rôles physiologiques des récepteurs 5-HT₇	27
I.7.1 Thermorégulation	27
I.7.2 Apprentissage et fonctionnement de la mémoire	28
I.7.3 Dépression et anxiété.....	29
I.7.4 Rythme circadien, sommeil et l'humeur	30
I.7.5 Régulation endocrine.....	31
I.7.6 Implications à la périphérie	32
I.8 Classes de ligands sérotoninergiques 5-HT₇	32
I.8.1 Les arylsulfonamides.....	34
I.8.2 Tetrahydrobenzindoles et composés analogues	36
I.8.3 Dérivés d'aporphines.....	39
I.8.4 Aminochromanes et aminotetralines	40
I.8.5 Bis-arylalkylamines.....	41
I.8.6 Arylpipérazines	43
I.8.7 Autres ligands 5-HT ₇	48
I.9 Modèles pharmacophoriques pour les ligands sérotoninergiques 5-HT₇	53
1.9.1 Le pharmacophore de Lopez-Rodriguez	53
I.9.2 Le pharmacophore de Vermeulen	55
I.9.3 Le pharmacophore de Rault	58
I.9.4 Le pharmacophore de Nowak.....	59
OBJECTIF DES TRAVAUX	61

CHAPITRE II. SYNTHÈSE DES LIGANDS 5-HT₇ A CHARPENTE BENZIMIDAZOLONE

II.1	Choix des structures à synthétiser	65
II.2	Voie retrosynthétique proposée	67
II.3	Synthèse des ligands appartenant à la série des <i>N</i> -arylbenzimidazolones.....	67
II.4	Evaluation biologique des <i>N</i> -arylbenzimidazolones.....	71
II.5	Optimisation des ligands à charpente benzimidazolone.....	73
II.6	Evaluation biologique des nouveaux ligands à charpente benzimidazolone	77
II.7	Conclusions et perspectives	80

CHAPITRE III. SYNTHÈSE DES LIGANDS 5-HT₇ A CHARPENTE DIHYDROPYRANO- OU FURO[2,3-*B*] PYDINIQUES

III.1	Choix des structures à synthétiser.....	83
III.2	Synthèse de 3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrano[2,3- <i>b</i>]pyridines substituées en <i>ortho</i> de l'azote	85
III.2.1	Etat de la littérature.....	85
III.2.2	Schéma retrosynthétique.....	87
III.2.3	Synthèse de l'aminoalcool intermédiaire.....	87
III.2.4	Synthèse de l'intermédiaire triazinique	89
III.2.5	Nouvelles voies de synthèse de l'aminoalcool intermédiaire.....	92
III.2.5.1	Stratégie <i>via</i> l'alcool correspondant à l'aldéhyde de Garner	92
III.2.5.2	Stratégie <i>via</i> un époxyde	94
III.2.5.3	Stratégie <i>via</i> la réaction de Corey-Fuchs.....	97
III.2.6	Obtention du squelette 3-amino-8-azachromane	102
III.2.7	Synthèse optimisée de l'aminoalcool <i>via</i> un aminomalonate.....	104
III.2.8	Synthèse d'analogues en série 2,6-diméthylbenzène.....	107
III.3	Synthèse de dérivés 2,3-dihydrofuro[2,3- <i>b</i>]pyridiniques	110
III.3.1	Schéma retrosynthétique.....	110
III.3.2	Synthèse de l'aminoalcool intermédiaire.....	111
III.3.3	Optimisation <i>via</i> la réaction de Seyferth-Gilbert.....	112
III.3.4	Synthèse d'analogue en série dihydrofuropyridinique	113
III.4	Evaluation biologique des ligands synthétisés.....	116

III.5 Résumé des schémas de synthèses	118
III.6 Synthèse de 3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridines substituées en <i>méta</i> de l'azote pyridinique	123
III.6.1 Schéma retrosynthétique.....	123
III.6.2 Essais préliminaires de synthèse des 3-aminodihydropyrano[2,3- <i>b</i>]pyridines.....	124
III.6.3 Synthèse de l'aminoalcool intermédiaire.....	125
III.6.4 Synthèse du 6-(2,6-diméthylbenzène)-7-méthyl-pyrano[2,3- <i>b</i>]pyridine.....	129
III.7 Synthèse de 2,3-dihydrofuro[2,3-<i>b</i>]pyridines substituées en <i>méta</i> de l'azote	133
III.8 Evaluation biologique des dihydropyrano- ou furo[2,3-<i>b</i>]pyridines.....	134
III.9 Résumé des schémas de synthèses	135

CHAPITRE IV. SYNTHÈSE DES LIGANDS 5-HT₇ DE TYPE BISARYLIQUE

IV.1 Ligands bisaryliques substitués par une chaîne diméthylaminoéthanthiol.....	139
IV.1.1 Ligands en série 1,2,4-triazinique	141
IV.1.2 Ligands en série 1,3-diazinique	142
IV.1.3 Ligands en série pyridinique	143
IV.1.4 Ligands en série benzénique substitués en <i>méta</i>	144
IV.1.5 Ligands en série benzénique substitués en <i>ortho</i>	144
IV.1.6 Evaluation biologique des nouveaux ligands de type bisaryliques en série diméthylaminothioéthyle	145
IV.2 Ligands bisaryliques substitués par une chaîne diméthylaminoéthane.....	148
IV.2.1 Synthèse des ligands bisaryliques substitués par une chaîne diméthylaminoéthane.....	148
IV.3.1 Evaluation biologique des nouveaux ligands bisaryliques en série dialkylaminoéthyle	150
IV.4 Conclusions.....	151
ETUDES DE MODELISATION MOLECULAIRE.....	152
CONCLUSIONS GENERALES ET PERSPECTIVES.....	159
ANNEXE	161
PARTIE EXPERIMENTALE	165
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	325



Introduction

Chapitre I. Le système sérotoninergique des récepteurs 5-HT₇

I.1 La sérotonine, le début d'une histoire encore vivante

Découverte il y a plus de 70 ans, la sérotonine est une des plus anciennes molécules messagères. Elle est rencontrée dans une très vaste diversité d'organismes vivants qui suivent la complexité de l'arbre phylogénétique : dès les organismes unicellulaires comme la paramécie (*Paramecium*)¹ à *Drosophila melanogaster* ou encore aux êtres humains. L'action de la sérotonine est médiée par des *récepteurs* spécifiques qui ont, eux-aussi, un âge plus que considérable. Des études montrent que l'âge des récepteurs sérotoninergiques primaires appartenant à la grande famille des récepteurs couplés aux protéines G (anglais GPCRs), remonte à plus de 750 millions d'années.² Ils se sont ensuite différenciés en 3 sous-types, et plus tard (il y a 90 millions d'années), pour les mammifères, en un total de 7 classes différentes (découvertes et connues à nos jours).

Une évolution si vaste, pendant si long temps, justifie la complexité des implications de la sérotonine. Cette neurohormone est impliquée dans la régulation de fonctions qui sont liées à une vaste palette de maladies et/ou déséquilibres. Parmi celles-ci on peut mentionner les déséquilibres du cycle veille-sommeil (cycle circadien), des comportements alimentaires et sexuels, de la thermorégulation ou du contrôle moteur ainsi que des troubles fonctionnels intestinaux. La dépression, la schizophrénie, la douleur, l'anxiété, la phobie sociale, la dysphorie prémenstruelle sont aussi liées aux fonctions de la sérotonine, et la liste ne se veut certainement pas exhaustive.³ Selon une étude publiée en 2000 sur les médicaments les plus vendus dans le monde qui traitent les affections du système nerveux centrale (anglais CNS), les 5 premiers médicaments modulent tous la fonction sérotoninergique. Ces statistiques montrent l'importance thérapeutique du système sérotoninergique et explique les recherches intenses dans ce domaine.

La découverte de la sérotonine a été initiée par Erparmer en 1937 qui rapporte une substance capable de causer la contraction des muscles lisses de l'utérus de rat, et qu'il appelle entéramine.⁴ Une dizaine d'années plus tard une autre équipe américaine publie l'isolement d'une substance avec des propriétés similaires à partir du sérum bovin,^{5,6} raison pour laquelle elle est nommée sérotonine (« ser » car elle était produite dans le sérum et « tonin » parce qu'elle avait la capacité d'augmenter ou de baisser le tonus).⁷ Peu de temps après, la structure de 5-hydroxytryptamine (5-HT) confirme l'hypothèse d'Erparmer que la sérotonine était basée sur une charpente indolique.^{8,9}

¹ G. Csaba, *Experientia* **1993**, 49, 627.

² S. J. Peroutka, T. A. Howell, *Neuropharmacology* **1994**, 33, 319.

³ B. J. Jones, T. P. Blackburn, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2002**, 71, 555.

⁴ V. Erspamer, M. Vialli, *Boll. Soc. Med.-chir. Pavia* **1937**, 51.

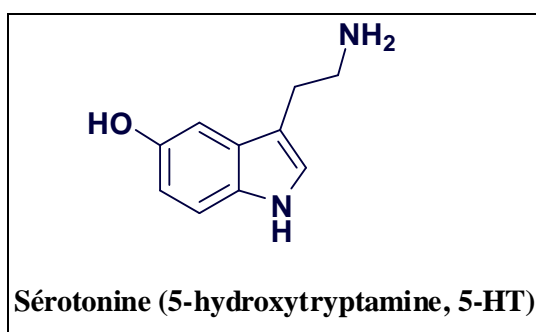
⁵ S. P. Colowick, *Science* **1958**, 128, 519.

⁶ M. M. Rapport, A. A. Green, I. H. Page, *J. Biol. Chem.* **1948**, 176, 1243.

⁷ M. M. Rapport, A. A. Green, I. H. Page, *J. Biol. Chem.* **1948**, 176, 1237.

⁸ M. M. Rapport, A. A. Green, I. H. Page, *Science* **1948**, 108, 329.

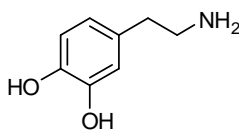
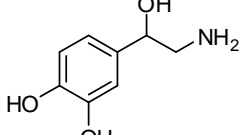
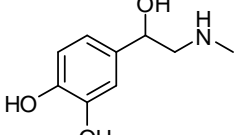
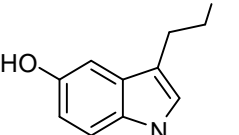
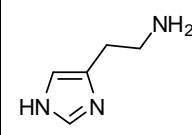
⁹ K. E. Hamlin, F. E. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 5007.



I.2 Biosynthèse de la sérotonine

La sérotonine est un neurotransmetteur qui appartient à la classe des neurotransmetteurs de type monoamines (**Tableau 1**). Ceux-ci sont synthétisés à partir des acides aminés et incluent, parmi autres, la sérotonine, les catécholamines (dopamine, noradrénaline, adrénaline), l'histamine et la mélatonine. Toutes les monoamines sont caractérisées d'un point de vue chimique par la présence d'un groupement basique de type amine lié à un noyau aromatique (ou hétéroaromatique) par un espaceur aliphatique formé de *deux atomes* de carbone.

Tableau 1. Neurotransmetteurs de type monoamines

Neurotransmetteurs de type monoamines				
				
Catécholamines			<i>sérotonine</i>	<i>histamine</i>
<i>dopamine</i>	<i>noradrénaline</i>	<i>adrénaline</i>		

Pour les mammifères, la sérotonine est biosynthétisée à partir de l'acide aminé essentiel L-tryptophane qui, contrairement à la 5-HT, peut traverser la barrière hémato-encéphalique. Il est important de souligner que juste une petite partie de la quantité de tryptophane ingérée quotidiennement est transformée en sérotonine, la grande partie du tryptophane étant métabolisée par d'autres voies biochimiques (parmi les plus importantes on peut mentionner la biosynthèse des protéines et de la kynurénine – précurseur d'acide nicotinique et d'acide xanthurénique).^{10,11}

¹⁰ T. W. Stone, L. G. Darlington, *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2002**, *1*, 609.

¹¹ S. R. Thomas, R. Stocker, *Redox Rep.* **1999**, *4*, 199.

La biosynthèse de la sérotonine a lieu exclusivement dans les neurones sérotoninergiques et se fait en deux étapes effectuées sous catalyse enzymatique, comme représenté dans la **Figure 1**. La première étape est l'hydroxylation du noyau aromatique du tryptophane à l'aide de l'oxygène dissous dans les tissus nerveux. Elle est catalysée par la tryptophane-hydroxylase et constitue l'étape limitante de biosynthèse.¹² A noter qu'en 2003, Walther et coll. ont découvert un autre isoforme de tryptophane décarboxylase.^{13,14} Désormais, ces deux tryptophane-hydroxylases sont nommées *tph1* pour l'enzyme découverte et caractérisée au départ et qui est exprimée dans les intestins et *tph2* pour celle qui est exprimée exclusivement dans le cerveau). Dans la deuxième étape, le 5-hydroxytryptophane (5-HTP) formé est ensuite décarboxylé par la décarboxylase des L-acides aminés aromatiques (AADC).

Dans le système nerveux central, la sérotonine biosynthétisée à partir du tryptophane est stockée dans des vésicules situées au niveau des terminaisons *présynaptiques* des neurones sérotoninergiques. La sérotonine stockée est associée à l'ATP et aussi à une protéine spécifique (SBP) pour conduire à un complexe très stable 5-HT/SBP. Dans les conditions du potentiel d'action, suite à l'influx d'ions calcium, les vésicules fusionnent avec la membrane présynaptique et les molécules de sérotonine sont libérées des vésicules dans la fente synaptique, ou le complexe 5-HT/SBP se désintègre pour donner la sérotonine sous sa forme libre.¹⁵ Une fois dans la synapse, la 5-HT peut se lier aux récepteurs sérotoninergiques *postsynaptiques* couplés à la protéine G et ainsi activer des voies de transduction spécifiques. Il existe aussi des autorécepteurs au niveau *présynaptique* qui sont responsables de la régulation de la synthèse et la libération de la sérotonine dans les axones terminaux présynaptiques.

L'excès de sérotonine qui reste dans la synapse est en grande partie récupérée dans les terminaisons présynaptiques, par un système de recapture médié par un transporteur spécifique de la 5-HT (anglais SERT).¹⁶ Ce transporteur est formé de douze hélices α transmembranaires (c'est ici qu'agissent les antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (anglais SSRIs), comme par exemple la fluoxétine – commercialisée sous le nom de Prozac et la paroxétine – connue sous le nom commercial de Paxil). Il existe un autre mécanisme pour diminuer l'excès de la sérotonine qui consiste dans la dégradation enzymatique de la 5-HT (**Figure 1**). L'enzyme impliquée dans l'inactivation de la sérotonine est une monoamine oxydase (MAO), principalement l'isoforme MAO-A, qui métabolise la 5-HT en 5-hydroxyindole-acétaldéhyde (5-HIAC).¹⁷ Le 5-HIAC est ensuite transformé par une aldéhyde-déshydrogénase en acide 5-hydroxyindole acétique (5-HIAA), principal métabolite de la sérotonine, excrété par la voie urinaire. Une voie métabolique alternative, *via* une aldéhyde-réductase, peut transformer le 5-HIAC en 5-hydroxytryptophol (5-HTOL), mais en proportion insignifiante par rapport au métabolisme précédent.

¹² P. F. Fitzpatrick, *Annu. Rev. Biochem.* **1999**, 68.

¹³ D. J. Walther, M. Bader, *Biochem. Pharmacol.* **2003**, 66, 1673.

¹⁴ D. J. Walther, J. U. Peter, S. Bashammakh, H. Hortnagl, M. Voits, H. Fink, M. Bader, *Science* **2003**, 299, 76.

¹⁵ M. D. Gershon, H. Tamir, *Biochem. Pharmacol.* **1984**, 33, 3115.

¹⁶ T. M. Dawson, J. K. Wamsley, *Brain Res. Bull.* **1983**, 11, 325.

¹⁷ J. C. Shih, K. Chen, M. J. Ridd, *Annu. Rev. Neurosci.* **1999**, 22, 197.

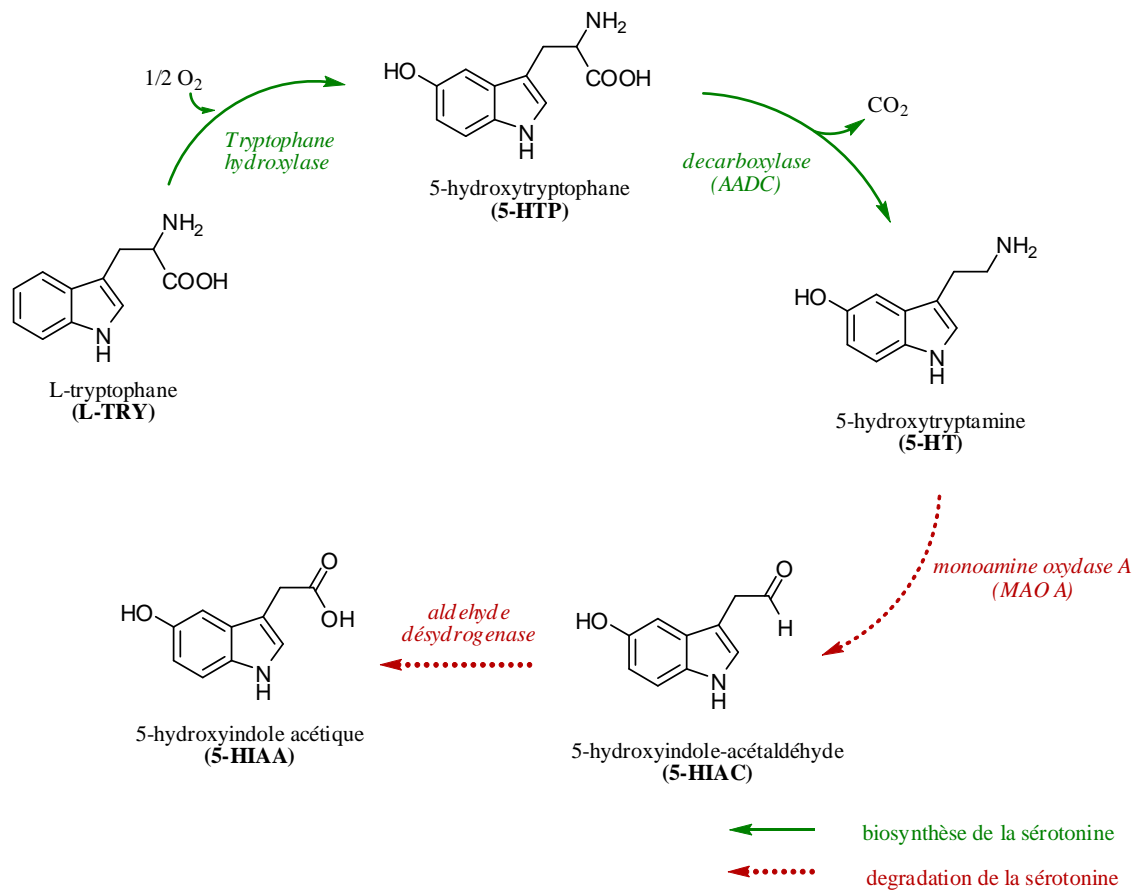


Figure 1. Voies de biosynthèse et de dégradation de la sérotonine

I.3 Transduction du signal pour les récepteurs couplés aux protéines G

La formation de complexes ligand (sérotonine) – récepteur (anglais 5-HTRs) déclenche une cascade très complexe d'événements intracellulaires. Les principales étapes dans la transduction du signal concernant les récepteurs couplés aux protéines G seront résumées par la suite.

La fixation du ligand sur son récepteur spécifique mène à l'activation d'une protéine appelée protéine G, qui se trouve à l'intérieur des membranes plasmiques des cellules. Cette protéine G est composée de trois sous-unités protéiques α , β et γ . L'unité α est capable de fixer des nucléotides à base de Guanine (d'où le nom de protéine G) comme le GDP, qui y est attaché lorsque la protéine G est inactive. Une fois le ligand agoniste couplé à son récepteur, ce dernier subit une modification conformationnelle qui est transmise au niveau des boucles intracellulaires (anglais IL), notamment aux IL2 et IL3. Cette modification entraîne des changements conformationnels au niveau de la protéine G reliée, plus spécifiquement au niveau du site de fixation du GDP, avec pour résultat, la libération de celui-ci (étape limitante dans le cadre du cycle) suivie de la fixation d'une molécule de GTP. La fixation d'une molécule de GTP fait que les liaisons entre les sous-unités protéiques s'affaiblissent et la sous-unité α

(avec sa molécule de GTP) va se dissocier du dimère $\beta\gamma$, toutes les unités protéiques vont quitter ensuite le récepteur. La sous-unité $G\alpha$ -GTP activée ainsi que le dimère $G\beta\gamma$ initialisent, par la suite, une variété d'effecteurs enzymatiques intracellulaires. La **Figure 2** présente une partie des voies possibles qui sont fonction de la nature de la sous-unité $G\alpha$ ainsi que de la protéine G impliquée.

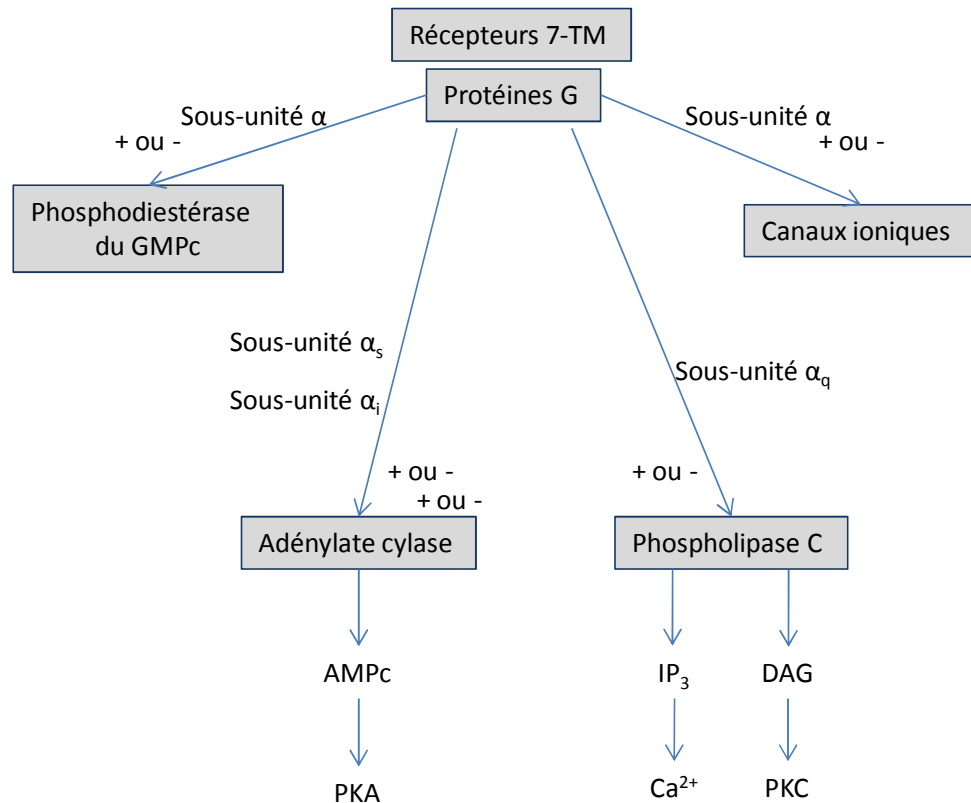


Figure 2. Voies de transduction de signaux qui résultent de la dissociation des protéines G (adapté de Patrick¹⁸)

Le processus de signalisation est arrêté quand le GTP lié au $G\alpha$ est hydrolysé par une enzyme intrinsèque, la GTP-ase. Le complexe $G\alpha$ -GDP résultant peut se réassocier à la sous-unité $G\beta\gamma$ et l'hétérotrimère ainsi formé peut se fixer de nouveau au récepteur transmembranaire inactif (sans ligand).

Malgré les efforts considérables pour la compréhension détaillée des processus énumérés précédemment, les bases structurales tant pour l'activation de l'hétérotrimère de la protéine G que pour l'ensemble du cycle de signalisation sont encore largement méconnues. Des structures cristallographiques haute-résolution de complexes qui interviennent à chaque étape pourraient bien sûr permettre un vrai essor, tout en gardant à l'esprit qu'il ne s'agit là que d'une *image* de la conformation la plus stable et donc pas forcément de la conformation active rencontrée dans cette dynamique conformationnelle. Les obstacles rencontrés pour la purification et la cristallisation de ces récepteurs et des complexes récepteurs/ $G\alpha\beta\gamma$ (pour une

¹⁸ G. L. Patrick, *Chimie Pharmaceutique*, De Boeck Diffusion: B-1000 Bruxelles, 2003, pp. 105.

revue, voir la publication de Sarramegn¹⁹) ne laissent ouvertes que les voies biochimiques, comme la mutagénèse dirigée, l'utilisation de peptides synthétiques ou de protéines chimères pour identifier les régions critiques dans l'activation des protéines.^{20,21,22}

La complexité du système de transduction des GPCRs n'est donc connue aujourd'hui que dans ses mécanismes fondamentaux. Les voies *multipl*es de signalisation de ces récepteurs récemment répertoriés par Millan²³ donnent accès, dans une vision optimiste, aux *multipl*es possibilités permettant une traduction en agents thérapeutiques. Si jusqu'à aujourd'hui plusieurs cibles demandaient plusieurs médicaments, les stratégies thérapeutiques actuelles sont orientées vers la conception de médicaments combinés qui agissent à la fois sur plusieurs sites de ce réseau de transduction, la plupart des cibles apparaissant mieux modulées en combinaison avec d'autres.^{24,25}

Il est aussi intéressant de souligner que, si jusqu'à présent on pensait que les différentes agonistes activaient des récepteurs pour induire un certain signal (ou plusieurs) mais avec une efficacité comparable, des études récentes montrent que des agonistes *différents* peuvent induire des effets *différents* et avec une intensité *différente*. Le terme de « sélectivité fonctionnelle » a été récemment proposé pour décrire le fait que chaque couple ligand-récepteur a une conformation spécifique qui finalement induit des réponses cellulaires spécifiques.²⁶⁻³⁰

¹⁹ V. Sarramegn, I. Muller, A. Milon, F. Talmont, *Cell. Mol. Life Sci.* **2006**, 63, 1149.

²⁰ H. E. Hamm, D. Deretic, A. Arendt, P. A. Hargrave, B. Koenig, K. P. Hofmann, *Science* **1988**, 241, 832.

²¹ R. Onrust, P. Herzmark, P. Chi, P. D. Garcia, O. Lichtarge, C. Kingsley, H. R. Bourne, *Science* **1997**, 275, 381.

²² G. Grishina, C. H. Berlot, *Mol. Pharmacol.* **2000**, 57, 1081.

²³ M. J. Millan, P. Marin, J. Bockaert, C. Mannoury la Cour, *Trends Pharmacol. Sci.* **2008**.

²⁴ M. J. Millan, *Pharmacol. Ther.* **2006**, 110, 135.

²⁵ M. J. Millan, *Neurotherapeutics* **2009**, 6, 53.

²⁶ R. B. Mailman, *Trends Pharmacol. Sci.* **2007**, 28, 390.

²⁷ J. D. Urban, W. P. Clarke, M. von Zastrow, D. E. Nichols, B. Kobilka, H. Weinstein, J. A. Javitch, B. L. Roth, A. Christopoulos, P. M. Sexton, K. J. Miller, M. Spedding, R. B. Mailman, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, 320, 1.

²⁸ B. Bosier, E. Hermans, *Trends Pharmacol. Sci.* **2007**, 28, 438.

²⁹ A. Gilchrist, *Trends Pharmacol. Sci.* **2007**, 28, 431.

³⁰ T. Kenakin, *Trends Pharmacol. Sci.* **2004**, 25, 186.

I.4 Récepteurs sérotoninergiques

Comme il a été souligné antérieurement, la sérotonine semble être impliquée dans une très vaste palette de maladies ou de troubles du système périphérique (où elle a été découverte initialement), mais aussi du système nerveux central (SNC). Cette complexité des implications de la 5-HT est tout à fait explicable au regard de la complexité du système des *récepteurs* sérotoninergiques.

Les techniques pharmacologiques traditionnelles ont déjà montré l'existence de plusieurs sous-types de récepteurs sérotoninergiques. Les groupes de Gaddum³¹ tout d'abord et de Peroutka³² ensuite ont prouvé l'existence de 3 sous-types différents de récepteurs de la 5-HT : « 5-HT₁-like », 5-HT₂ et 5-HT₃. Une dizaine d'années plus tard, les techniques modernes de clonage de l'ADN, ont permis l'identification et la caractérisation de plusieurs sous-types de récepteurs 5-HT₁.³³ Une nouvelle voie était donc ouverte pour la différenciation des types et sous-types de récepteurs 5-HT, neurotransmetteur qui, dans le cas des mammifères, s'est avéré par la suite avoir le système de récepteurs *le plus complexe* parmi tous les autres neurotransmetteurs liés aux protéines G. Un total de 14 récepteurs 5-HT a été caractérisé.³⁴ L'Union Internationale de Pharmacologie les classifie en fonction de leurs propriétés structurales, opérationnelles et transductionnelles en 7 familles³⁵ comme décrits dans le **Tableau 2**. Cette classification a été établie pour la première fois en 1994 et ne prend pas en compte les différents isoformes issues de l'épissage alternatif des gènes de différents 5-HT₇Rs.³⁶

Tableau 2. Les récepteurs sérotoninergiques

5-HTRs	Types						
	5-HT ₁	5-HT ₂	5-HT ₃	5-HT ₄	5-HT ₅	5-HT ₆	5-HT ₇
Sous- types	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}			5-HT _{5A}		
	5-HT _{1B}	5-HT _{2B}			5-HT _{5B}		
	5-HT _{1D}	5-HT _{2C}					
	5-HT _{1E}						
	5-HT _{1F}						

Tous ces récepteurs ont 7 domaines transmembranaires (anglais TMs) et appartiennent à la grande famille des récepteurs couplés à la protéine G, plus spécifiquement à la « classe A », soit de type rhodopsine (« rhodopsine-like »), exception faite du récepteur 5-HT₃, récepteur canal formé de 5 sous-unités pseudosymétriques qui entoure un canal ionique central. Tous les

³¹ J. H. Gaddum, Z. P. Picarelli, *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1957**, 12, 323.

³² S. J. Peroutka, S. H. Snyder, *Mol. Pharmacol.* **1979**, 16, 687.

³³ A. Fargin, J. R. Raymond, M. J. Lohse, B. K. Kobilka, M. G. Caron, R. J. Lefkowitz, *Nature* **1988**, 335, 358.

³⁴ D. Hoyer, J. P. Hannon, G. R. Martin, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2002**, 71, 533.

³⁵ S. M. Foord, T. I. Bonner, R. R. Neubig, E. M. Rosser, J. P. Pin, A. P. Davenport, M. Spedding, A. J. Harmar, *Pharmacol. Rev.* **2005**, 57, 279.

³⁶ D. Hoyer, D. E. Clarke, J. R. Fozard, P. R. Hartig, G. R. Martin, E. J. Mylecharane, P. R. Saxena, P. P. Humphrey, *Pharmacol. Rev.* **1994**, 46, 157.

récepteurs 5-HT sont situés à la fois au niveau pré- et post-synaptique. Une revue récente publiée par Nichols en 2008 donne une image très complète concernant les récepteurs 5-HT.³⁷

Parce qu'ils sont des récepteurs *transmembranaires*, les techniques actuelles n'ont pas permis de révéler leur structure tridimensionnelle. Pourtant, il existe plusieurs structures cristallographiques de la rhodopsine bovine, qui constitue, elle-même, un récepteur couplé à la protéine G. Très récemment, en 2007, la première structure cristallographique d'un récepteur de monoamine, le récepteur adrénergique β_2 , a été publiée.^{38,39,40}

I.5 Les récepteurs 5-HT₇

Les récepteurs 5-HT₇ sont les récepteurs sérotoninergiques les derniers découverts. En 1993, trois groupes différents ont rapporté un nouveau récepteur 5-HT,^{41,42,43} en criblant (anglais « screening ») les bibliothèques d'ADN cloné (anglais cDNA) dans le but d'identifier de nouvelles séquences d'ADN pouvant montrer une certaine homologie avec les récepteurs 5-HT déjà connus. Ultérieurement, le 5-HT₇ a été cloné chez plusieurs mammifères, comme le rat,^{44,45} la souris,⁴⁶ le cochon,⁴⁷ le cochon d'Inde,⁴⁸ l'homme,⁴³ le lapin,⁴⁹ et aussi chez d'autres espèces comme *Apis mellifera*,⁵⁰ *Xenopus laevis*,⁵¹ *Aedes aegypti*,⁵² *Caenorhabditis elegans*,⁵³ *Aphis*

³⁷ D. E. Nichols, C. D. Nichols, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1614.

³⁸ S. G. Rasmussen, H. J. Choi, D. M. Rosenbaum, T. S. Kobilka, F. S. Thian, P. C. Edwards, M. Burghammer, V. R. Ratnala, R. Sanishvili, R. F. Fischetti, G. F. Schertler, W. I. Weis, B. K. Kobilka, *Nature* **2007**, *450*, 383.

³⁹ D. M. Rosenbaum, V. Cherezov, M. A. Hanson, S. G. Rasmussen, F. S. Thian, T. S. Kobilka, H. J. Choi, X. J. Yao, W. I. Weis, R. C. Stevens, B. K. Kobilka, *Science* **2007**, *318*, 1266.

⁴⁰ V. Cherezov, D. M. Rosenbaum, M. A. Hanson, S. G. Rasmussen, F. S. Thian, T. S. Kobilka, H. J. Choi, P. Kuhn, W. I. Weis, B. K. Kobilka, R. C. Stevens, *Science* **2007**, *318*, 1258.

⁴¹ M. Ruat, E. Traiffort, R. Leurs, J. Tardivel-Lacombe, J. Diaz, J. M. Arrang, J. C. Schwartz, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* **1993**, *90*, 8547.

⁴² T. W. Lovenberg, B. M. Baron, L. de Lecea, J. D. Miller, R. A. Prosser, M. A. Rea, P. E. Foye, M. Racke, A. L. Slone, B. W. Siegel, *et al.*, *Neuron* **1993**, *11*, 449.

⁴³ J. A. Bard, J. Zgombick, N. Adham, P. Vaysse, T. A. Branchek, R. L. Weinshank, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 23422.

⁴⁴ Y. Shen, F. J. Monsma, Jr., M. A. Metcalf, P. A. Jose, M. W. Hamblin, D. R. Sibley, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 18200.

⁴⁵ W. Meyerhof, F. Obermuller, S. Fehr, D. Richter, *DNA Cell. Biol.* **1993**, *12*, 401.

⁴⁶ J. L. Plassat, N. Amlaiky, R. Hen, *Mol. Pharmacol.* **1993**, *44*, 229.

⁴⁷ P. Bhalla, P. R. Saxena, H. S. Sharma, *Mol. Cell. Biochem.* **2002**, *238*, 81.

⁴⁸ A. P. Tsou, A. Kosaka, C. Bach, P. Zuppan, C. Yee, L. Tom, R. Alvarez, S. Ramsey, D. W. Bonhaus, E. Stefanich, *et al.*, *J. Neurochem.* **1994**, *63*, 456.

⁴⁹ K. Pootanakit, W. J. Brunken, *Brain Res.* **2000**, *875*, 152.

⁵⁰ J. Schlenstedt, S. Balfanz, A. Baumann, W. Blenau, *J. Neurochem.* **2006**, *98*, 1985.

⁵¹ C. S. Nelson, R. D. Cone, L. S. Robbins, C. N. Allen, J. P. Adelman, *Receptors Channels* **1995**, *3*, 61.

⁵² D. W. Lee, P. V. Pietrantonio, *Insect. Mol. Biol.* **2003**, *12*, 561.

⁵³ R. J. Hobson, J. Geng, A. D. Gray, R. W. Komuniecki, *J. Neurochem.* **2003**, *87*, 22.

gossypy.⁵⁴ Malgré leur forte homologie inter-espèce (>95%), les récepteurs 5-HT₇ ont un degré d'homologie de séquence très faible par rapport aux autres récepteurs 5-HT (<40%).⁵⁵

Le gène du récepteur 5-HT₇ humain est localisé sur le chromosome 10q23.3-q24.2⁵⁶ et contient deux introns dans la région codante : l'un localisé entre le 3^{ème} et le 4^{ème} domaine transmembranaire,^{43,44} l'autre dans la partie C-terminale.⁴¹ L'épissage alternatif de ce dernier intron induit plusieurs isoformes qui se différencient les uns des autres par la longueur de la séquence des aminoacides C-terminale. Pour l'homme trois isoformes ont été identifiés : 5-HT_{7a} (445 a.a.), 5-HT_{7b} (432 a.a.) et 5-HT_{7d} (479 a.a.). Pour le rat trois isoformes ont été aussi identifiés, mais seul deux sont analogues à ceux de l'homme, les 5-HT_{7a} (448 a.a.) et 5-HT_{7b} (435 a.a.), la troisième étant différent 5-HT_{7c} (470 a.a.). L'isoforme le plus largement distribué chez l'homme et chez le rat est l'isoforme 5-HT_{7a} (rat : 76-89% et homme : 49-58%), alors que les récepteurs 5-HT_{7c} et 5-HT_{7d} sont les plus faiblement exprimées (rat : 1-5% et homme : 4-10%).^{57,58} Des études ont prouvé que ces isoformes ne montrent pas de différences en ce qui concerne leur profil pharmacologique, la transduction du signal ou la distribution dans les tissus.^{58,59,60} Tous les isoformes humaines activent l'adényl cylase, plusieurs antagonistes 5-HT₇ montrant un profil d'agoniste inverse, total ou partiel sont représentés dans la **Figure 3**.

Cependant, très récemment une étude de Guthrie⁶¹ indique que l'isoforme 5-HT_{7d} humain montre une internalisation non-dépendante d'un agoniste même en présence d'un antagoniste. Cette observation, en corrélation avec un autre résultat rapporté précédemment par Krobert,⁵⁹ qui montre que l'isoforme 5-HT_{7d} a une capacité réduite de stimulation de la voie du messenger secondaire, suggère que le mécanisme d'internalisation est différent dans le cas du récepteur 5-HT_{7d} par rapport aux autres deux isoformes 5-HT_{7a} et 5-HT_{7b}. La variation de la longueur de la partie C-terminale entre les trois isoformes pourrait aussi induire des différences dans la signalisation intracellulaire provoquée par ces récepteurs et également dans les phénomènes de désensibilisation suite à leur activation. Des résultats particuliers dans ce sens ont été rapportés récemment par Krobert.⁶²

⁵⁴ D. A. Yuhas, J. D. Herron, *PCT Int. Appl.* WO2006073587, *Chem. Abstr.* **2006**, 145, 138704.

⁵⁵ R. M. Eglen, J. R. Jasper, D. J. Chang, G. R. Martin, *Trends Pharmacol. Sci.* **1997**, 18, 104.

⁵⁶ J. Gelernter, P. A. Rao, D. L. Pauls, M. W. Hamblin, D. R. Sibley, K. K. Kidd, *Genomics* **1995**, 26.

⁵⁷ D. E. Heidmann, M. A. Metcalf, R. Kohen, M. W. Hamblin, *J. Neurochem.* **1997**, 68, 1372.

⁵⁸ D. E. Heidmann, P. Szot, R. Kohen, M. W. Hamblin, *Neuropharmacology* **1998**, 37, 1621.

⁵⁹ K. A. Krobert, T. Bach, T. Syversveen, A. M. Kvingedal, F. O. Levy, *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2001**, 363, 620.

⁶⁰ K. A. Krobert, F. O. Levy, *Br. J. Pharmacol.* **2002**, 135, 1563.

⁶¹ S. Guthrie, *Adv. Exp. Med. Biol.* **2007**, 621, 81.

⁶² K. A. Krobert, K. W. Andressen, F. O. Levy, *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, 532, 1.

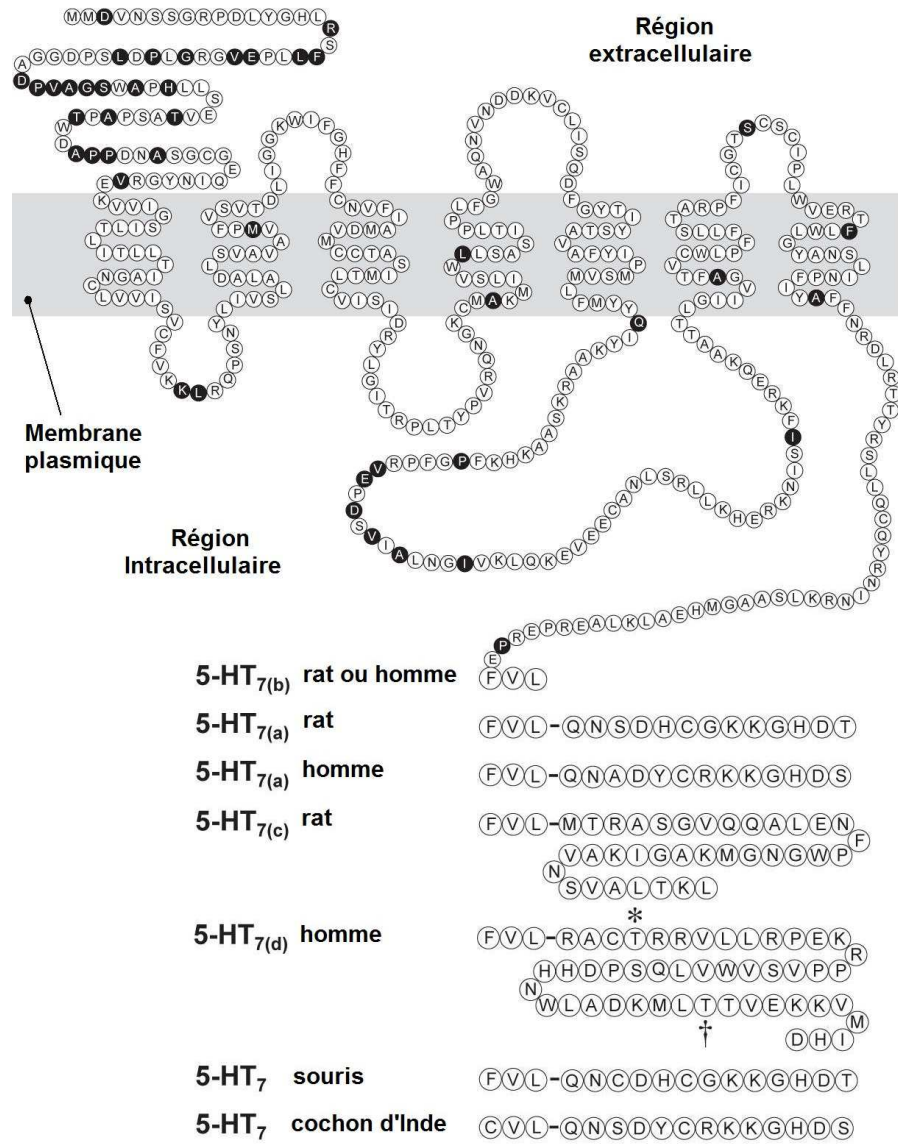


Figure 3. Séquences prédites pour les isoformes du récepteur 5-HT₇ humain, du rat, de la souris et du cochon d'Inde (illustration reprise de la publication de Vanhoenacker *et al.*)⁷⁸

I.6 Distribution des récepteurs 5-HT₇

La distribution des récepteurs 5-HT₇ a été largement étudiée *via* différentes méthodes. Ainsi, au niveau protéique, plusieurs études autoradiographiques, immunohistochimiques ou immunocytochimiques ont été rapportées. Au niveau transcriptionnel, la distribution des récepteurs 5-HT₇ a été révélée par des techniques d'hybridation *in situ*, des analyses Northern-Blot, ainsi que par RT-PCR.

Plusieurs radioligands non-sélectifs, comme l'agoniste [³H]-5-CT, ont été utilisés pour la caractérisation du profil d'affinité des récepteurs 5-HT₇ dans les tissus de cerveau de rat et de cochon d'Inde.^{63,64,65} De plus, l'utilisation du même radioligand dans des études d'autoradiographie pour indiquer la distribution de 5-HT₇ dans le cerveau des mêmes mammifères (cochon d'Inde⁶³ et rat⁶⁶) montrent une distribution similaire à celle rapportée pour l'ARNm du 5-HT₇. La [³H]-8-OH-DPAT, utilisé en présence de pindolol pour prévenir la fixation (anglais binding) du ligand sur les récepteurs 5-HT_{1A}, a servi à l'identification des récepteurs 5-HT₇ dans les noyaux du raphé et le noyau suprachiasmatique (fr. NSC) du hamster.^{67,68} Toutefois, le fait que ce ligand était déjà considéré comme un agoniste sélectif standard pour les récepteurs 5-HT_{1A}, induit la confusion sur le type de récepteurs impliqués dans les études antérieures.⁶⁹ Il faut ajouter que la [³H]-8-OH-DPAT est non seulement affin pour sur les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT₇ mais également pour les récepteurs adrénergiques α₂.⁷⁰ Des résultats similaires, mais avec des différences notables, ont été rapportés quand la [³H]mélasurgine était utilisée comme radioligand.⁷¹ En utilisant la [³H]-8-OH-DPAT dans des études autoradiographiques, le profil de distribution des récepteurs 5-HT₇ a été le même que celui obtenu en utilisant l'immunomarquage dans le cerveau de rat.⁶⁹⁻⁷²

L'utilisation d'antagonistes sélectifs ([³H]-SB269970) comme radioligands a mis en évidence la distribution des 5-HT₇ dans les cerveaux d'homme, de rat, de cochon et de souris.⁷³ Le même composé est aussi décrit dans la littérature dans des études d'autoradiographie pour révéler la distribution des 5-HT₇ dans le cerveau de cochon d'Inde.⁷⁴

⁶³ Z. P. To, D. W. Bonhaus, R. M. Eglen, L. B. Jakeman, *Br. J. Pharmacol.* **1995**, *115*, 107.

⁶⁴ R. L. Stowe, N. M. Barnes, *Neuropharmacology* **1998**, *37*, 1611.

⁶⁵ D. R. Thomas, P. J. Atkinson, M. Ho, S. M. Bromidge, P. J. Lovell, A. J. Villani, J. J. Hagan, D. N. Middlemiss, G. W. Price, *Br. J. Pharmacol.* **2000**, *130*, 409.

⁶⁶ E. L. Gustafson, M. M. Durkin, J. A. Bard, J. Zgombick, T. A. Branchek, *Br. J. Pharmacol.* **1996**, *117*, 657.

⁶⁷ W. C. Duncan, Jr., K. A. Johnson, T. A. Wehr, *Brain Res.* **1999**, *815*, 126.

⁶⁸ G. E. Pickard, B. N. Smith, M. Belenky, M. A. Rea, F. E. Dudek, P. J. Sollars, *J. Neurosci.* **1999**, *19*, 4034.

⁶⁹ P. Bonaventure, D. Nepomuceno, A. Kwok, W. Chai, X. Langlois, R. Hen, K. Stark, N. Carruthers, T. W. Lovenberg, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2002**, *302*, 240.

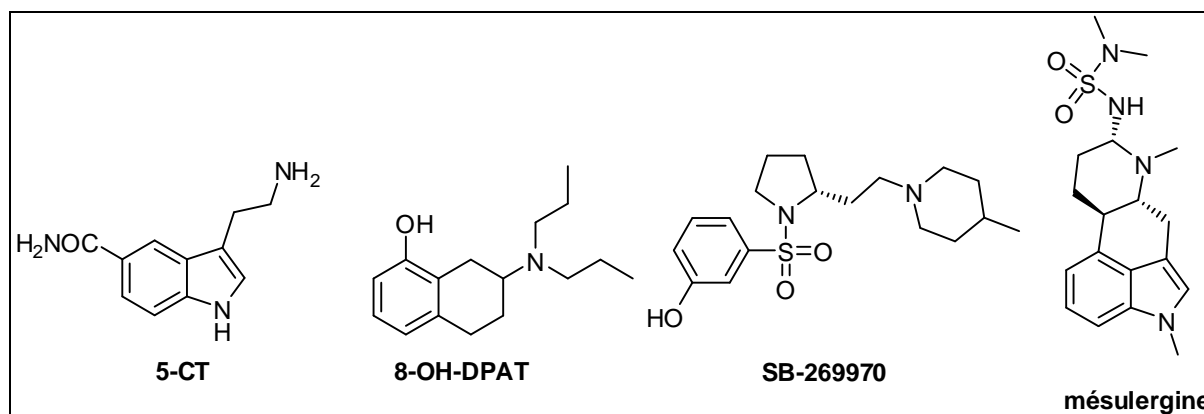
⁷⁰ P. Bonaventure, D. Nepomuceno, L. Hein, J. G. Sutcliffe, T. Lovenberg, P. B. Hedlund, *Neuroscience* **2004**, *124*, 901.

⁷¹ F. J. Martin-Cora, A. Pazos, *Br. J. Pharmacol.* **2004**, *141*, 92.

⁷² J. F. Neumaier, T. J. Sexton, J. Yracheta, A. M. Diaz, M. Brownfield, *J. Chem. Neuroanat.* **2001**, *21*, 63.

⁷³ D. R. Thomas, P. J. Atkinson, P. G. Hastie, J. C. Roberts, D. N. Middlemiss, G. W. Price, *Neuropharmacology* **2002**, *42*, 74.

⁷⁴ J. C. Roberts, D. R. Thomas, J. Hagan, R. A. Leslie, *Br. J. Pharmacol.* **2000**, *129*, 245.



Glossaire 1

Des techniques de Northern-Blot et de PCR ont révélé que l'ARN_m des récepteurs 5-HT₇ est exprimé dans le système nerveux central mais également dans les tissus périphériques.^{41,43,46,66,75} Ultérieurement, des études d'hybridation *in situ* ont confirmé que l'ARN_m du 5-HT₇ se trouve dans l'hypothalamus, le cortex cérébral, l'hippocampe, le thalamus et l'amygdale chez le rat,^{41,42,44} le cochon d'Inde⁶³ et l'homme.^{43,76}

A la périphérie, les 5-HT₇Rs sont présents dans les vaisseaux sanguins, les muscles lisses, le cœur, les artères coronaires, au niveau du *tractus* intestinal, de la rate et des reins. Plus récemment, les récepteurs 5-HT₇ ont été découverts dans les tissus du corps ciliaire, de la choroïde, de la conjonctive et de l'iris et plus faiblement dans les tissus de la rétine, de l'épithélium ciliaire et du nerf optique.⁷⁷

Il existe pourtant certaines différences entre les résultats rapportés, le plus probablement dues aux méthodes utilisées et plus particulièrement à la *sensibilité* de chaque technique employée. Par exemple Plassat a montré que les techniques de Northern Blot n'ont pas été capables de détecter de l'ARN_m dans le cerveau de souris, contrairement aux résultats obtenus avec la technique de RT-PCR.

La caractérisation et la distribution des récepteurs 5-HT₇ a été régulièrement révisée dans plusieurs revues.^{37, 55,78-84}

⁷⁵ P. Schoeffter, C. Ullmer, I. Bobirnac, G. Gabbiani, H. Lubbert, *Br. J. Pharmacol.* **1996**, *117*, 993.

⁷⁶ J. J. Hagan, G. W. Price, P. Jeffrey, N. J. Deeks, T. Stean, D. Piper, M. I. Smith, N. Upton, A. D. Medhurst, D. N. Middlemiss, G. J. Riley, P. J. Lovell, S. M. Bromidge, D. R. Thomas, *Br. J. Pharmacol.* **2000**, *130*, 539.

⁷⁷ N. A. Sharif, M. Senchyna, *Mol. Vis.* **2006**, *12*, 1040.

⁷⁸ P. Vanhonenacker, G. Haegeman, J. E. Leysen, *Trends Pharmacol. Sci.* **2000**, *21*, 70.

⁷⁹ A. Wesolowska, *Pol. J. Pharmacol.* **2002**, *54*, 327.

⁸⁰ P. B. Hedlund, J. G. Sutcliffe, *Trends Pharmacol. Sci.* **2004**, *25*, 481.

⁸¹ M. Leopoldo, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 629.

⁸² D. R. Thomas, J. J. Hagan, *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* **2004**, *3*, 81.

⁸³ R. A. Glennon, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2795.

⁸⁴ A. Slassi, M. B. Isaac, T. Xin, *Exp. Opin. Ther. Patents* **2004**, *14*, 1009.

I.7 Rôles physiologiques des récepteurs 5-HT₇

Comme souligné précédemment, la distribution très étendue des récepteurs 5-HT₇ dans le système nerveux central (fr. SNC), mais aussi au niveau périphérique, suggère des implications multiples dans les pathologies du cerveau ainsi que dans divers systèmes de régulation. Effectivement, il existe un fort accord entre la localisation des 5-HT₇Rs et les fonctions dans lesquelles ils sont impliqués. Une image représentative de la corrélation distribution/fonctions pour le cerveau des rongeurs est présentée dans la **Figure 4**.

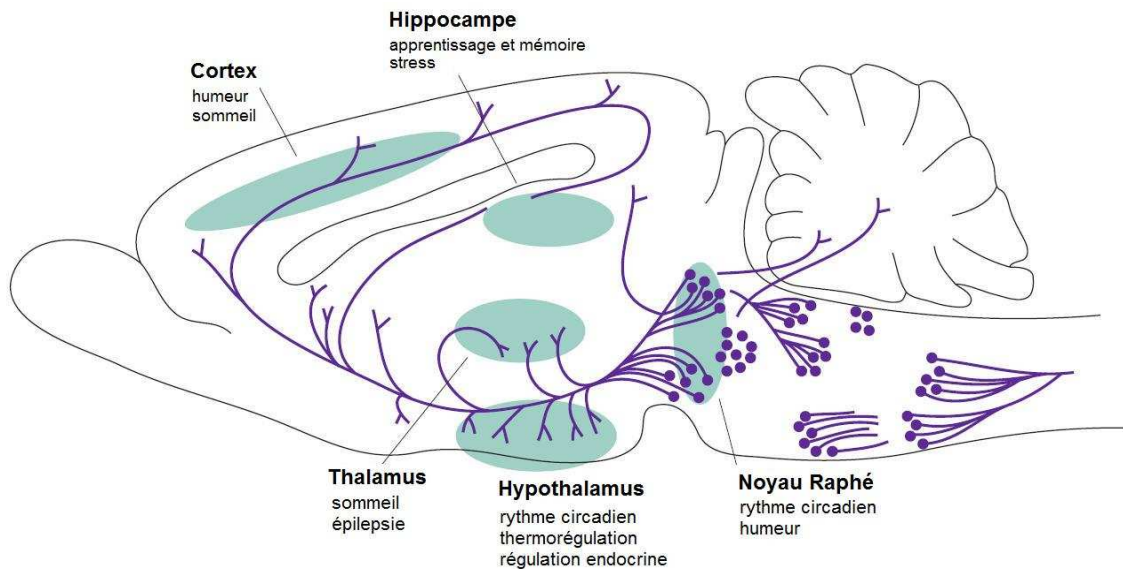


Figure 4. Principales zones de localisation des 5-HT₇Rs dans les cerveaux de rongeurs, les zones riches étant indiquées sur fond vert (adapté de la revue de Hedlund⁸⁰)

En principe, les implications pharmacologiques d'un récepteur peuvent être mises en évidence en utilisant des ligands sélectifs. Dans le cas des récepteurs 5-HT₇, bien que des agonistes *sélectifs* n'aient été rapportés que très récemment, l'investigation du rôle de ces récepteurs a débuté par l'utilisation de ligands *non-sélectifs* en présence d'agents masquants. Les recherches ont ensuite pu évoluer grâce à l'identification d'antagonistes sélectifs, qui ont servi comme outils pharmacologiques dans de nombreuses études. Les principales implications thérapeutiques potentielles seront présentées par la suite.

I.7.1 Thermorégulation

La localisation des protéines mais aussi de l'ARNm du 5-HT₇ dans l'hypothalamus⁶⁶ semble indiquer le rôle possible des 5-HT₇Rs dans la régulation de la température. Ainsi, les ligands SB-269970⁷⁶ et SB-656104-A⁸⁵ ont été décrits comme des agents qui bloquent l'effet d'hypothermie induit par la 5-CT chez le cochon d'Inde. Ultérieurement, un effet similaire a été

⁸⁵ D. R. Thomas, S. Melotto, M. Massagrande, A. D. Gribble, P. Jeffrey, A. J. Stevens, N. J. Deeks, P. J. Eddershaw, S. H. Fenwick, G. Riley, T. Stean, C. M. Scott, M. J. Hill, D. N. Middlemiss, J. J. Hagan, G. W. Price, I. T. Forbes, *Br. J. Pharmacol.* **2003**, 139, 705.

observé chez les souris.⁸⁶ De plus, la 5-HT et la 5-CT ne peuvent plus induire l'hypothermie chez les souris « knockout 5-HT₇ ». ^{86,87} Le principal médiateur de l'hypothermie était considéré comme étant le 5-HT_{1A}R, car la 5-CT et la 8-OH-DPAT qui induisent l'hypothermie sont tous deux des agonistes 5-HT_{1A}. L'utilisation de la 8-OH-DPAT en combinaison avec d'autres antagonistes sélectifs pour discriminer les 5-HT_{1A}Rs et les 5-HT₇Rs a prouvé que *les deux* récepteurs sont impliqués dans le contrôle de la température. En effet, le 5-HT₇R semble contribuer plutôt à l'homéostasie de la température, car il est plus sensible à des concentrations plus faibles d'agonistes, alors que le 5-HT_{1A}R agit à des concentrations plus importantes d'agoniste, ce qui montre son implication plutôt dans la défense contre l'hypothermie.⁸⁸ Plus récemment, Meyer *et al.* ont montré la capacité de la 8-OH-DPAT à stopper la dépression respiratoire induite par des opioïdes, en augmentant la circulation pulmonaire.⁸⁹ Gargaglioni *et al.* utilisent le ligand SB-269970 pour montrer que les 5-HT₇Rs interviennent dans l'hypothermie induite par l'hypoxie, avec des implications thérapeutiques possibles sur l'attaque cérébrale et l'ischémie cérébrale.^{90,91}

I.7.2 Apprentissage et fonctionnement de la mémoire

Des données électrophysiologiques montrent que l'activation des 5-HT₇Rs induit un accroissement de l'excitabilité neuronale dans l'hippocampe, ce qui semble suggérer que l'activation des récepteurs 5-HT₇ peut avoir une utilité thérapeutique dans le cas de déficits d'apprentissage et de mémoire.^{92,93} De plus, il a été prouvé que des antagonistes des récepteurs 5-HT₇ peuvent atténuer les effets bénéfiques sur la mémoire induits par l'agoniste commun 5-HT_{1A} et 5-HT₇, la 8-OH-DPAT.^{94,95} Perez-Garcia *et al.* ont montré les implications des 5-HT₇Rs dans le fonctionnement de la mémoire en utilisant l'agoniste sélectif AS-19. Ainsi, dans le but d'évaluer le rôle des 5-HT₇Rs dans la formation de la mémoire suite aux processus d'apprentissage de type Pavlovien, l'administration de l'AS-19 semble augmenter les capacités de mémoire. Cet effet est inversé si l'antagoniste sélectif 5-HT₇ SB-269970 est administré, mais aucun effet n'est enregistré dans le cas de l'antagoniste sélectif 5-HT_{1A} WAY100635.⁹⁶ Le même groupe publie des résultats similaires peu de temps après. Ils utilisent alors les techniques de RT-PCR pour révéler le niveau d'expression des récepteurs étudiés, dans une étude

⁸⁶ M. R. Guscott, E. Egan, G. P. Cook, J. A. Stanton, M. S. Beer, T. W. Rosahl, S. Hartmann, J. Kulagowski, G. McAllister, K. C. Fone, P. H. Hutson, *Neuropharmacology* **2003**, *44*, 1031.

⁸⁷ P. B. Hedlund, P. E. Danielson, E. A. Thomas, K. Slanina, M. J. Carson, J. G. Sutcliffe, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* **2003**, *100*, 1375.

⁸⁸ P. B. Hedlund, L. Kelly, C. Mazur, T. Lovenberg, J. G. Sutcliffe, P. Bonaventure, *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *487*, 125.

⁸⁹ L. C. Meyer, A. Fuller, D. Mitchell, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **2006**, *290*, R405.

⁹⁰ L. H. Gargaglioni, A. A. Steiner, L. G. Branco, *Brain Res.* **2005**, *1044*, 16.

⁹¹ L. H. Gargaglioni, K. C. Bicego, T. B. Nucci, L. G. Branco, *Respir. Physiol. Neurobiol.* **2006**, *153*, 1.

⁹² C. H. Gill, E. M. Soffin, J. J. Hagan, C. H. Davies, *Neuropharmacology* **2002**, *42*, 82.

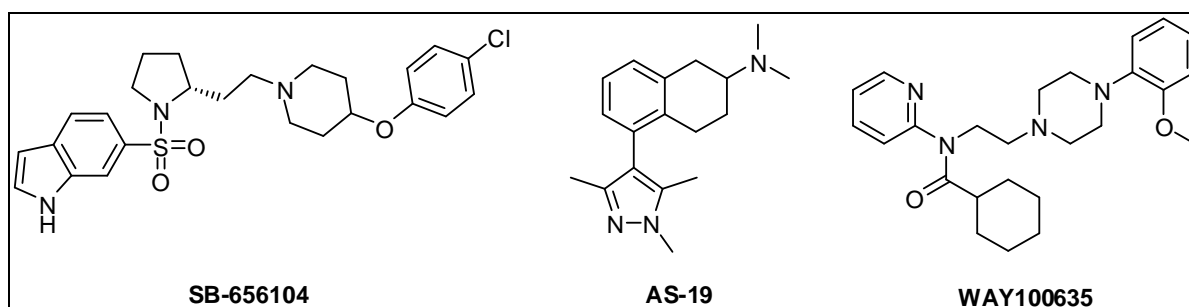
⁹³ W. L. Bacon, S. G. Beck, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**, *294*, 672.

⁹⁴ A. Meneses, J. A. Terron, *Behav. Brain Res.* **2001**, *121*, 21.

⁹⁵ A. Meneses, *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2002**, *26*, 309.

⁹⁶ G. S. Perez-Garcia, A. Meneses, *Behav. Brain Res.* **2005**, *163*, 136.

comparative sur des rongeurs entraînés par rapport aux rongeurs non-entraînés. Ainsi, le ligand AS-19 semble augmenter la consolidation de la mémoire et atténuer l'expression de l'ARNm des 5-HT₇Rs.⁹⁷



Glossaire 2

I.7.3 Dépression et anxiété

L'affinité de plusieurs médicaments antidépresseurs et antipsychotiques pour le 5-HT₇R, associée à la distribution particulière des 5-HT₇Rs dans le SNC ont suggéré depuis longtemps leur implication dans la physiopathologie de la dépression.^{41,46,98} L'administration de plusieurs antidépresseurs, comme la fluoxétine, l'imipramine, la disipramine, la miansérine et le nefazodone a induit une réduction importante des sites actifs du récepteurs 5-HT₇ dans l'hypothalamus de rat, mais n'a pas eu d'influence sur l'affinité de la [³H]-5-HT pour ce même récepteur.^{98,99,100} Ce n'est que très récemment que son implication *directe* dans la dépression, l'anxiété et les troubles de l'humeur a été démontré.¹⁰¹⁻¹⁰⁸

Dans plusieurs tests de comportement, comme par exemple le test de la nage forcée ou le test de suspension caudale, l'administration du SB-269970 induit une immobilité réduite chez les souris testées. Le même effet est observé dans le cas des inhibiteurs sélectifs des sites de recapture de la sérotonine. De plus, chez les souris « knock-out 5-HT₇R », un schéma altéré du sommeil a été observé, la phase de sommeil paradoxal (anglais REM) étant beaucoup plus courte, ce qui suggère des propriétés d'antidépresseurs pour les antagonistes 5-HT₇.¹⁰¹

⁹⁷ G. Perez-Garcia, C. Gonzalez-Espinosa, A. Meneses, *Behav. Brain. Res.* **2006**, 169, 83.

⁹⁸ U. L. Mullins, G. Gianutsos, A. S. Eison, *Neuropsychopharmacol.* **1999**, 21, 352.

⁹⁹ M. Shimizu, A. Nishida, H. Zensho, S. Yamawaki, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1996**, 279, 1551.

¹⁰⁰ A. J. Sleight, C. Carolo, N. Petit, C. Zwingelstein, A. Bourson, *Mol. Pharmacol.* **1995**, 47, 99.

¹⁰¹ P. B. Hedlund, S. Huitron-Resendiz, S. J. Henriksen, J. G. Sutcliffe, *Biol. Psychiatry* **2005**, 58, 831.

¹⁰² M. Guscott, L. J. Bristow, K. Hadingham, T. W. Rosahl, M. S. Beer, J. A. Stanton, F. Bromidge, A. P. Owens, I. Huscroft, J. Myers, N. M. Rupniak, S. Patel, P. J. Whiting, P. H. Hutson, K. C. Fone, S. M. Biello, J. J. Kulagowski, G. McAllister, *Neuropharmacology* **2005**, 48, 492.

¹⁰³ A. Wesolowska, A. Nikiforuk, K. Stachowicz, E. Tatarczynska, *Neuropharmacology* **2006**, 51, 578.

¹⁰⁴ A. Wesolowska, A. Nikiforuk, K. Stachowicz, *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, 553, 185.

¹⁰⁵ A. Wesolowska, E. Tatarczynska, A. Nikiforuk, E. Chojnacka-Wojcik, *Eur. J. Pharmacol.* **2007**, 555, 43.

¹⁰⁶ B. Wlodecki, G. M. Bright, *PCT Int. Appl. WO 2004043929*, *Chem. Abstr.* **2004**, 141, 7037.

¹⁰⁷ E. Lattmann, I. M. Fernandez, S. Dunn, B. Parveen, P. Latmann, D. C. Billington, Y. Bunprakob, J. Sattayasai, *Lett. Drug Design Disc.* **2006**, 3, 49.

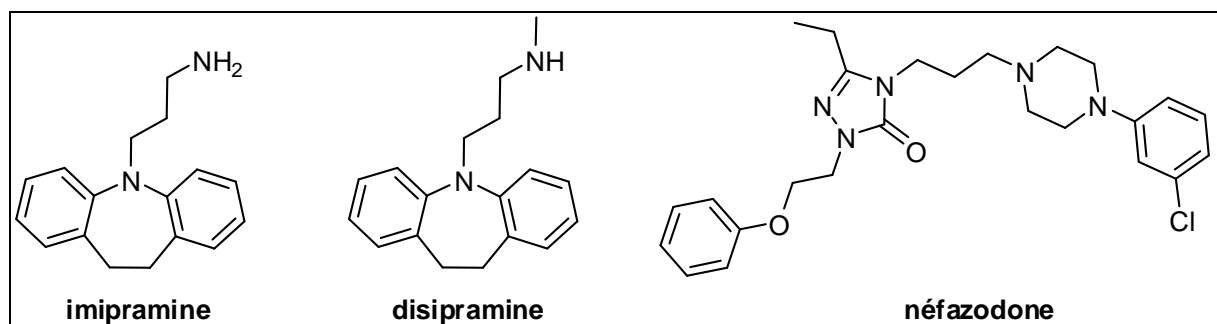
¹⁰⁸ E. Lattmann, I. M. Fernandez, *PCT. Int. Appl. WO 2005005387*, *Chem. Abstr.* **2005**, 142, 155672.

I.7.4 Rythme circadien, sommeil et humeur

La présence des protéines à la fois des 5-HT₇Rs et aussi de l'ARN_m qui codent les 5-HT₇Rs dans le NSC a été déjà soulignée en utilisant une variété de techniques comme décrit précédemment. Cette zone de l'hypothalamus semble être le siège d'un régulateur endogène qui fixe le rythme circadien, en synchronisant les différentes phases hormonales, physiologiques ou comportementales avec le cycle jour-nuit. Par conséquent, sachant que les 5-HT₇Rs peuvent être importants dans le contrôle des rythmes circadiens, les ligands sélectifs 5-HT₇R pourraient posséder un certain potentiel thérapeutique dans le traitement des troubles du sommeil ou dans le syndrome de décalage horaire (anglais jet-lag). Les premières preuves expérimentales dans ce sens ont été rapportées par Lovenberg. En 1993, il décrit que la réinitialisation du rythme circadien dans le NSC, induite par l'administration de la 8-OH-DPAT, est médiée par les récepteurs 5-HT₇.⁴² D'autres résultats similaires ont été publiés dans la littérature.¹⁰⁹⁻¹¹³

Ce mécanisme de réinitialisation est probablement lié aux autres mécanismes qui impliquent les interneurons contenant l'acide gamma-aminobutyrique (anglais GABA). A noter que l'effet de la 8-OH-DPAT est inhibé par l'utilisation des antagonistes sélectifs comme SB-269970¹¹⁴ et DR-4004.¹¹²

Toutes les études antérieures ont été menées sur des rats ou des souris. Cependant, chez les souris, l'effet de la 8-OH-DPAT sur les 5-HT₇Rs du SNC est moins prononcé, étant donné que le SNC de la souris n'est pas aussi bien développée que chez d'autres espèces.



Glossaire 3

¹⁰⁹ S. W. Ying, B. Rusak, *Brain Res.* **1997**, 755, 246.

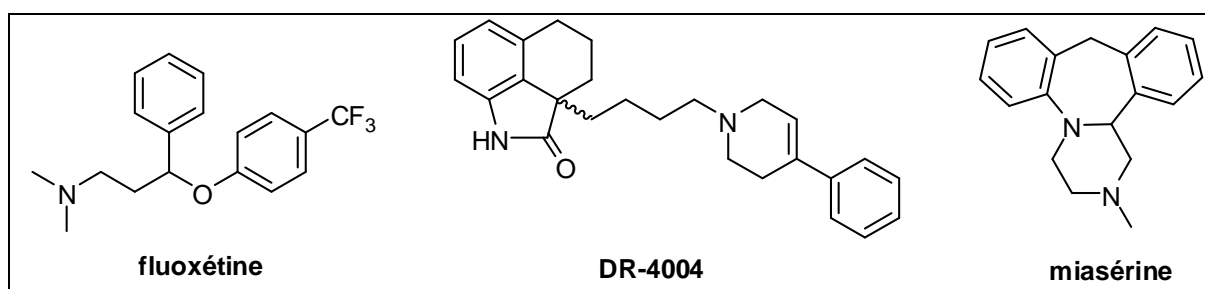
¹¹⁰ K. Horikawa, S. Shibata, *Neurosci. Lett.* **2004**, 368, 130.

¹¹¹ G. D. Yu, Y. L. Liu, X. H. Jiang, S. Y. Guo, H. Q. Zhang, Q. Z. Yin, T. Hisamitsu, *Brain Res. Bull.* **2001**, 54, 395.

¹¹² J. C. Ehlen, G. H. Grossman, J. D. Glass, *J. Neurosci.* **2001**, 21, 5351.

¹¹³ M. C. Antle, M. D. Ogilvie, G. E. Pickard, R. E. Mistlberger, *J. Biol. Rhythms* **2003**, 18, 145.

¹¹⁴ J. Sprouse, L. Reynolds, X. Li, J. Braselton, A. Schmidt, *Neuropharmacology* **2004**, 46, 52.



Glossaire 4

I.7.5 Régulation endocrine

Plusieurs études montrent les implications des 5-HT₇Rs à la fois dans la partie centrale mais aussi périphérique du système endocrinien, système qui assure une transition entre le SNC et la périphérie. Ainsi, le récepteur 5-HT₇ est probablement impliqué tant dans la stimulation par la 5-HT des sécrétions de vasopressine et d'oxytocine¹¹⁵ que dans la régulation de l'hormone LH dans l'hypothalamus.^{116,117} A la périphérie, les 5-HT₇Rs sont présents dans les cellules lutéales granuleuses où ils stimulent la production de progestérone.¹¹⁸ De plus, ils sont impliqués dans les glandes surrénales dans la stimulation d'aldostérone induite par la 5-HT.¹¹⁹ Au niveau de l'hippocampe^{120,121} et aussi dans des cellules de culture d'hippocampe,¹²² les 5-HT₇Rs semblent intervenir dans la régulation des glucocorticoïdes, fait qui confirme une fois de plus, l'hypothèse que les 5-HT₇Rs interviennent dans la dépression (les glucocorticoïdes jouant un rôle important dans la régulation de l'humeur).

¹¹⁵ H. Jorgensen, A. Kjaer, U. Knigge, M. Moller, J. Warberg, *J. Neuroendocrinol.* **2003**, *15*, 564.

¹¹⁶ M. Hery, A. M. Francois-Bellan, F. Hery, P. Deprez, D. Becquet, *Endocrine* **1997**, *7*, 261.

¹¹⁷ A. Siddiqui, M. Abu-Amara, C. Aldairy, J. J. Hagan, C. Wilson, *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *491*, 77.

¹¹⁸ C. Graveleau, H. J. Paust, D. Schmidt-Grimminger, A. K. Mukhopadhyay, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2000**, *85*, 1277.

¹¹⁹ V. Contesse, S. Lenglet, L. Grumolato, Y. Anouar, I. Lihmann, H. Lefebvre, C. Delarue, H. Vaudry, *Mol. Pharmacol.* **1999**, *56*, 552.

¹²⁰ P. Laplante, J. Diorio, M. J. Meaney, *Brain Res. Dev. Brain Res.* **2002**, *139*, 199.

¹²¹ M. H. Andrews, A. Kostaki, E. Setiawan, L. McCabe, D. Owen, S. Banjanin, S. G. Matthews, *J. Physiol.* **2004**, *555*, 659.

¹²² M. Lai, J. A. McCormick, K. E. Chapman, P. A. Kelly, J. R. Seckl, J. L. Yau, *Neuroscience* **2003**, *118*, 975.

I.7.6 Implications à la périphérie

Dans les tissus périphériques, les récepteurs 5-HT₇ sont distribués certes principalement dans les cellules des muscles lisses, dans les vaisseaux sanguins, mais aussi dans d'autres organes internes. En général, les 5-HT₇Rs interviennent dans la relaxation des vaisseaux sanguins des artères et des veines,^{123,124} d'où leurs implications possibles dans le traitement de la migraine.¹²³ D'autres études suggèrent le rôle possible des 5-HT₇Rs dans le traitement des troubles fonctionnels intestinaux et de l'incontinence urinaire, car les 5-HT₇Rs semblent médier les effets de la 5-HT dans le péristaltisme du tube digestif,¹²⁵ dans le réflexe de la miction¹²⁶ et dans la relaxation des oviductes.¹²⁷

I.8 Classes de ligands sérotoninergiques 5-HT₇

Les recherches pour la découverte de ligands sélectifs 5-HT₇R ont commencé il y a une dizaine d'années, suite à la différenciation des récepteurs 5-HT₇ et 5-HT_{1A}, connaissant l'implication de ces deux derniers dans de multiples fonctions du SNC. La distribution des 5-HT₇Rs dans plusieurs zones du cerveau a attiré l'attention sur l'intérêt thérapeutique que les 5-HT₇Rs pourraient avoir au niveau du système nerveux central (un résumé sur les fonctions possibles des 5-HT₇ est donné en début de ce chapitre). Des études intenses de relation structure-activité (anglais SAR) ont été poursuivies par plusieurs groupes de recherches et ont eu comme résultat la publication dans la littérature d'un nombre impressionnant de ligands potentiels 5-HT₇. Au moment de la rédaction du présent manuscrit une recherche effectuée sur CAS/ScieFinder[®] auprès de la syntagme clé « 5-HT₇ » donne environ 1000 résultats (bien que les récepteurs 5-HT₇ n'aient été découverts que depuis une quinzaine d'années). Cependant, la publication de *ligands sélectifs* vis-à-vis des 5-HT₇Rs reste très restreinte. La grande majorité est détenue par des ligands *antagonistes*, seuls quelques *agonistes sélectifs* étant publiés. Leurs structures chimiques très diverses rendent impossible leur classification dans des familles chimiques strictes. Pour leur présentation, nous avons donc choisi de les partager en diverses classes, en fonction des éléments structuraux qui ont permis l'évolution de ces ligands (évolution chronologique sans être nécessairement qualitative). Pour chaque classe, nous avons essayé de garder le même schéma général de présentation décrit dans la **Figure 5**, de la manière la plus complète possible et ce, dans la limite des données publiées dans la littérature.

¹²³ J. A. Terron, A. Falcon-Neri, *Br. J. Pharmacol.* **1999**, *127*, 609.

¹²⁴ T. Ishine, I. Bouchelet, E. Hamel, T. J. Lee, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2000**, *278*, H907.

¹²⁵ B. R. Tuladhar, L. Ge, R. J. Naylor, *Br. J. Pharmacol.* **2003**, *138*, 1210.

¹²⁶ K. E. Read, G. J. Sanger, A. G. Ramage, *Br. J. Pharmacol.* **2003**, *140*, 53.

¹²⁷ M. Inoue, T. Kitazawa, J. Cao, T. Taneike, *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, *461*, 207.

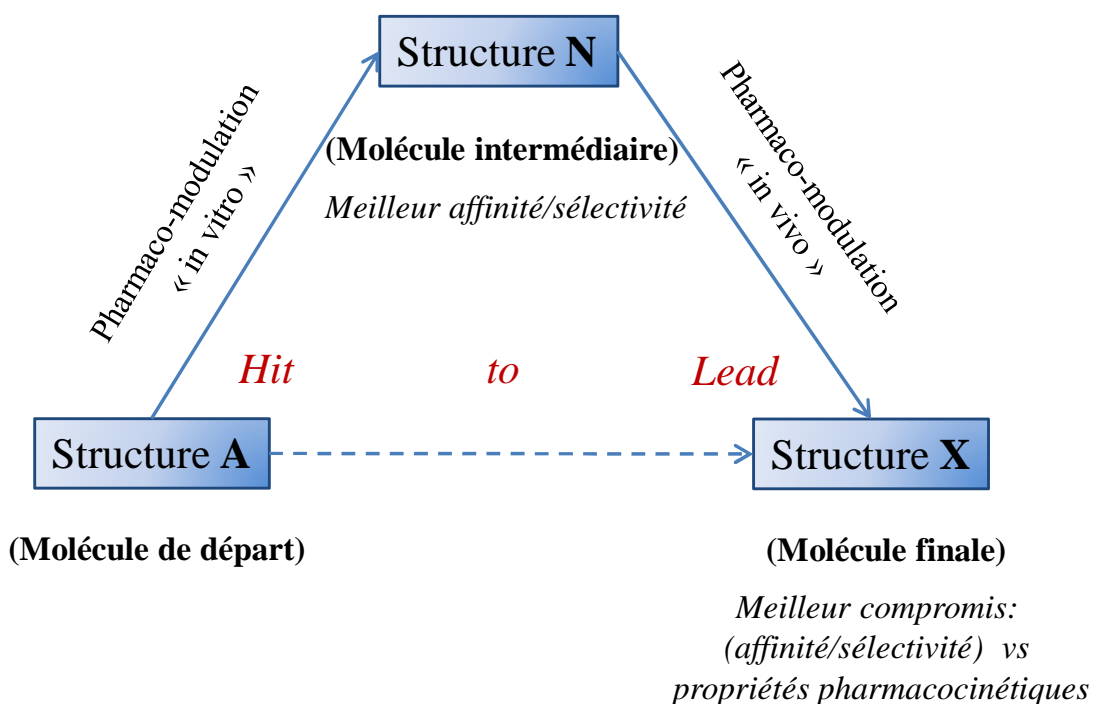


Figure 5. Schéma général choisi pour la présentation ultérieure des ligands 5-HT₇

Ainsi, à partir d'une (des) molécule(s) de départ de « **structure A** », soit identifiée via des méthodes de screening (réel/virtuel), soit choisie parmi des données publiées, une étude SAR est effectuée en faisant des changements structuraux sur la molécule de départ. La (les) molécule(s) qui a (ont) la meilleure affinité (vis-à-vis du récepteur intéressé) et la meilleure sélectivité (par rapport aux autres récepteurs) est (sont) retenue(s) (« **structure N** »). Des pharmacomodulations supplémentaires sont nécessaires pour dépasser, cette fois, les obstacles pharmacocinétiques, en gardant de bonnes valeurs d'affinité et de sélectivité. Il est à noter que la molécule finale de « **structure X** » représente le meilleur compromis (affinité/sélectivité vs propriétés pharmacocinétiques), et donc peut avoir des valeurs d'affinité/sélectivité légèrement inférieures aux valeurs propres à la « **structure N** ». Ce processus est connu sous le nom de processus « hit-to-lead », présenté ici dans sa forme simplifiée.

Pour l'inventaire des meilleurs ligands rapportés jusqu'à la rédaction du présent manuscrit, nous avons choisi, dans la limite du possible, d'indiquer leurs valeurs d'affinité en termes de K_i (nM). Cette modalité de représentation permet, en principe, une comparaison plus claire entre les valeurs de « binding » car l'échelle est plus relaxée. Il est ainsi possible de discriminer plus facilement entre l'affinité des ligands légèrement affins (100 nM), affins (10 nM), très affins (1 nM). Pourtant, dans le cas des publications qui rapportent les affinités en termes de pK_i ($pK_i = -\log(K_i)$) tronqués à *un seule* chiffre après virgule, pour plus de rigueur, nous avons préféré reproduire les valeurs de pK_i comme tel. Aussi, les valeurs d' IC_{50} sont reprises dans leur forme initiale, même si cet indicateur d'affinité est moins éloquent que les constantes K_i (qui représentent des valeurs absolues d'affinité).

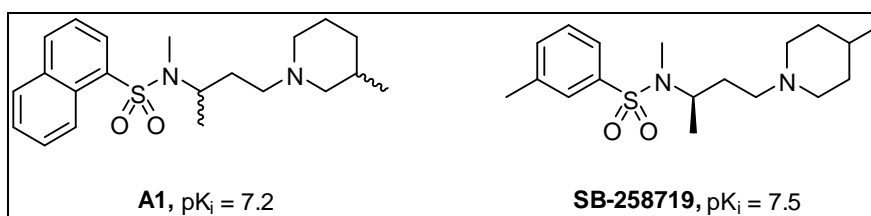
Dans ces cas, pour faciliter la transformation entre ces indicateurs d'affinité le tableau suivant peut être utile. Nous y avons indiqué les valeurs pK_i correspondantes aux valeurs K_i , avec une représentation colorée du potentiel d'affinité (en passant de rouge au vert, l'affinité du ligand augmente).

Tableau 3. Corrélation entre les valeurs K_i et pK_i

K_i (nM)	1000	500	100	50	40	30	20	10	5	1	0.5	0.1
$pK_i = -\log(K_i)$	6.0	6.3	7.0	7.3	7.4	7.5	7.7	8.0	8.3	9.0	9.3	10.0

I.8.1 Les arylsulfonamides

Le premier ligand sélectif pour les 5-HT₇Rs a été identifié via le screening à haut débit (anglais HTS) effectué sur la base de composés de SmithKline Beecham (aujourd'hui GlaxoSmithKline ou GSK). Le sulfonamide **A1**, ainsi découvert, est caractérisé par une valeur d'affinité assez modeste et constitue le point de départ de nombreuses modifications structurales. Curieusement, le mélange racémique des 4 isomères identifiés initialement (**structure A**) a une valeur de pK_i plus intéressante que chacun des énantiomères pris séparément. Ultérieurement, il a été montré que la configuration du centre stéréogène en α de la sulfonamide est essentielle pour l'activité biologique, un exemple dans ce sens étant le composé SB-258719.^{128,129}



Le remplacement du noyau phényle par divers aryles a fait l'objet d'un brevet publié par le même groupe peu de temps après.¹³⁰ Des études conformationnelles supplémentaires ont prouvé qu'une charpente plus rigide, de type pyrrolidine ou pipéridine, qui incorpore l'atome d'azote du groupement sulfonamide, pouvant améliorer les propriétés biologiques. Cette modification fait l'objet d'autres publications, qui présentent aussi des changements au niveau du noyau aromatique.^{131,132} Parmi tous les composés synthétisés, celui répertorié SB-269970 présente des qualités remarquables (« **structure N** »). Parce qu'il montre un profil

¹²⁸ I. T. Forbes, *PCT. Int. Appl.* WO 9729097, *Chem. Abstr.* **1997**, 127, 248014.

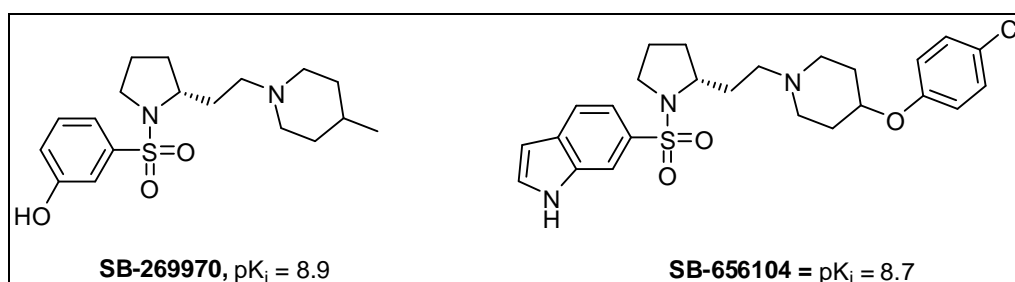
¹²⁹ I. T. Forbes, S. Dabbs, D. M. Duckworth, A. J. Jennings, F. D. King, P. J. Lovell, A. M. Brown, L. Collin, J. J. Hagan, D. N. Middlemiss, G. J. Riley, D. R. Thomas, N. Upton, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 655.

¹³⁰ P. J. Lovell, *PCT. Int. Appl.* WO 0056712, *Chem. Abstr.* **2000**, 133, 252456.

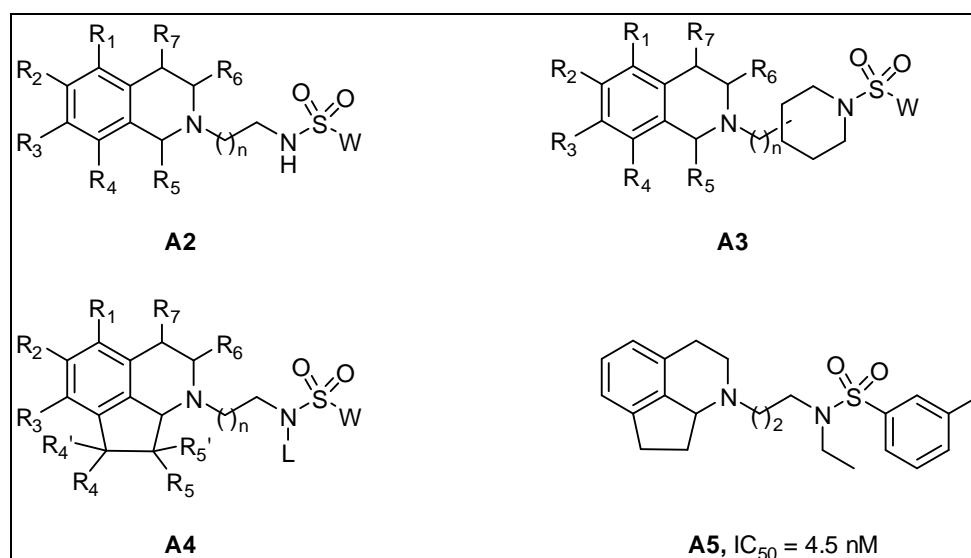
¹³¹ I. T. Forbes, S. K. Rahman, *PCT. Int. Appl.* WO 9749695, *Chem. Abstr.* **1997**, 128, 102010.

¹³² P. J. Lovell, *PCT. Int. Appl.* WO 0073299 *Chem. Abstr.* **2000**, 134, 29433.

d'antagoniste sélectif, ayant l'habilité de stimuler l'adénylyle cylase dans les cellules HEK 293 (qui expriment les récepteurs 5-HT₇), il a été utilisé comme radioligand dans plusieurs études de distribution des 5-HT₇Rs, comme résumé dans le chapitre précédent. Pourtant, des études récentes révèlent que ce sulfonamide a les propriétés d'un agoniste inverse.¹³³ Caractérisé « in vitro » ainsi que « in vivo »,⁷⁶ ce ligand sélectif présente malheureusement une faible stabilité métabolique, probablement à cause de la structure phénolique incorporé. L'amélioration de son profil pharmacocinétique rapportée ultérieurement¹³⁴ mène à la découverte de l'analogue SB-656104 (« **structure X** »), qui possède une demi-vie quatre fois plus longue et aussi une biodisponibilité supérieure à celle du composé parent (16% vs 0%). En conséquence, il a été choisi pour continuer les études biochimiques.



En 2006, plusieurs composés apparentés à la famille de sulfonamides ont été brevetés par Torrens *et al.*^{135,136,137} Ainsi, des composés de structure **A2**, **A3** et **A4** semblent être des ligands 5-HT₇ intéressants, qui ont des valeurs d'IC₅₀ allant jusqu'au 4.5 nM (pour le ligand **A5**).



¹³³ C. Mahe, E. Loetscher, D. Feuerbach, W. Muller, M. P. Seiler, P. Schoeffter, *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, 495, 97.

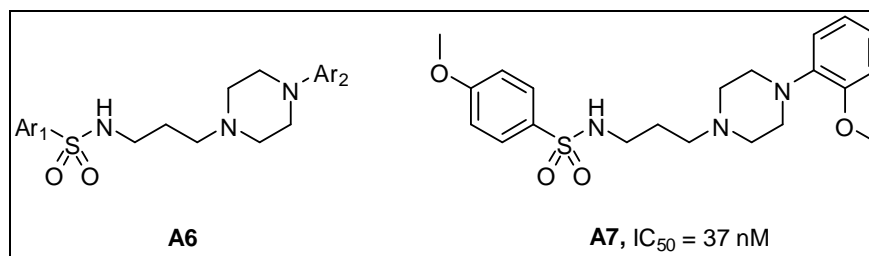
¹³⁴ I. T. Forbes, S. Douglas, A. D. Gribble, R. J. Iffe, A. P. Lightfoot, A. E. Garner, G. J. Riley, P. Jeffrey, A. J. Stevens, T. O. Stean, D. R. Thomas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 3341.

¹³⁵ A. Torrens, S. Yenes, J. M. Prio, L. Romero, A. Dordal, H. Buschmann, *U.S. Pat. Appl. Publ.* US20060142332, WO2006069776, *Chem. Abstr.* **2006**, 145, 103578.

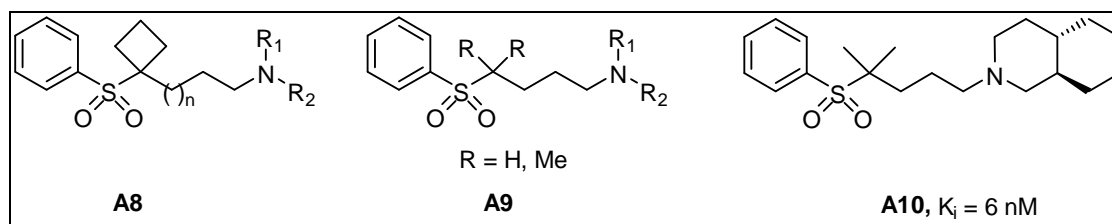
¹³⁶ A. Torrens, S. Yenes, J. M. Prio, L. Romero, A. Dordal, H. Buschmann, *U.S. Pat. Appl. Publ.* US20060142321, WO2006069775, *Chem. Abstr.* **2006**, 145, 103577.

¹³⁷ A. Torrens, S. Yenes, J. M. Prio, L. Romero, A. Dordal, H. Buschmann, *PCT Int. Appl.* WO2006018309, *Chem. Abstr.* **2006**, 144, 232930.

Très récemment, un groupe de recherche coréen a publié une série de 28 composés apparentés à la même famille de sulfonamides, dans leur forme ouverte.¹³⁸ Leur structure générale **A6** a été variée au niveau des substituants Ar_1 et Ar_2 , et le composé **A7** s'avère posséder le meilleur rapport affinité/sélectivité. Leur sélectivité reste pourtant modeste, en particuliers vis-à-vis au récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A}.



Les phénylesulfones, structurellement proches des arylsulfonamides, ont été publiés en 2005 par Raubo *et al.*¹³⁹ A partir du ligand SB-269970, des études de modélisation moléculaire ont montré que le remplacement du cycle pyrrolidinique par un cyclobutane pourrait donner des structures conformationnellement proches de la molécule de base. La synthèse dans un premier temps d'une nouvelle classe des composés en série cyclobutanique (**A8**) suivie dans un deuxième temps d'une autre classe en série ouverte (**A9**) conduit à des ligands à la fois très affins pour les 5-HT₇Rs et relativement sélectifs par rapport à une batterie d'autres récepteurs transmembranaires (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, D₂ et α_1), comme par exemple la molécule **A10**.



I.8.2 Tetrahydrobenzindoles et composés analogues

En criblant leur librairie de composés sur le récepteur humain cloné 5-HT₇, le groupe japonais de Meiji Seika Kaisha Ltd. a identifié la touche **B1** appartenant à la famille de tetrahydrobenzindoles.¹⁴⁰ Des variations au niveau de l'espaceur et des arylpipérazines ont été publiées ultérieurement, permettant la découverte d'une nouvelle tête de série, dénommé

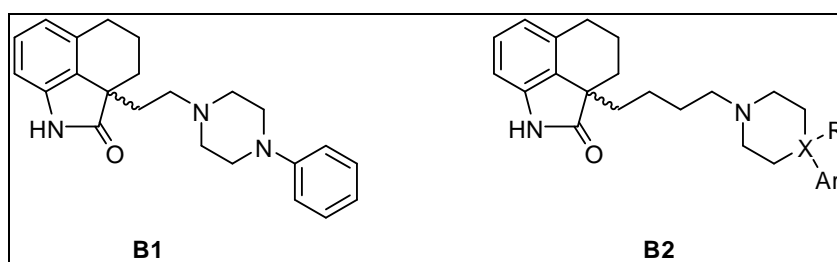
¹³⁸ J. Yoon, E. A. Yoo, J. Y. Kim, A. N. Pae, H. Rhim, W. K. Park, J. Y. Kong, H. Y. Park Choo, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5405.

¹³⁹ P. Raubo, M. S. Beer, P. A. Hunt, I. T. Huscroft, C. London, J. A. Stanton, J. J. Kulagowski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1255.

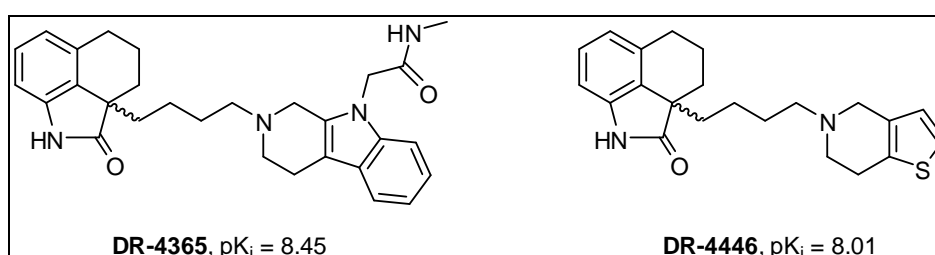
¹⁴⁰ E. Koyama, C. Kikuchi, O. Ushiroda, T. Ando, H. Nagaso, K. Fuji, M. Okuno, T. Hiranuma, *PCT. Int. Appl. WO 9800400*, *Chem. Abstr.* **1998**, 128, 114961.

DR-4004 ($pK_i = 8.67$).¹⁴¹ Ce composé s'est avéré avoir un caractère antagoniste car inhibant l'accumulation de cAMP induite par la stimulation de 5-HT. Sa biodisponibilité a été améliorée par la suite, en insérant divers halogènes sur les noyaux aryles.¹⁴²

D'autres pharmacomodulations ultérieures mènent à une série très riche de composés publiée par la suite¹⁴³. Une diversification des groupements aryles a été rapportée, ainsi que l'introduction de radicaux en position benzylique de même que la variation de la nature du cycle aliphatique contenant les atomes d'azote (voir la formule générale **B2**). Comme pour le ligand DR-4004, seul un atome d'azote semble important, le deuxième ne s'avérant pas essentiel.



De plus, une structure plus rigide, favorisant la planéité au niveau de la partie phénylpipérazine semble induire une meilleure sélectivité par rapport aux autres 5-HTR. Des ligands qui incorporent un motif tetrahydropyridoindole ont donc été synthétisés, dont le composé DR-4365 en est la tête de série. Dans une autre publication la même idée a été exploitée pour donner des dérivés qui intègrent l'azote aliphatique dans des structures rigides.¹⁴⁴ Un nouvel antagoniste sélectif très puissant, le ligand DR-4446, a ainsi été découvert et utilisé dans les premières études de distribution des 5-HT₇Rs dans le cerveau de singe en utilisant la tomographie par émission de positons (anglais PET).¹⁴⁵



¹⁴¹ C. Kikuchi, H. Nagaso, T. Hiranuma, M. Koyama, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 533.

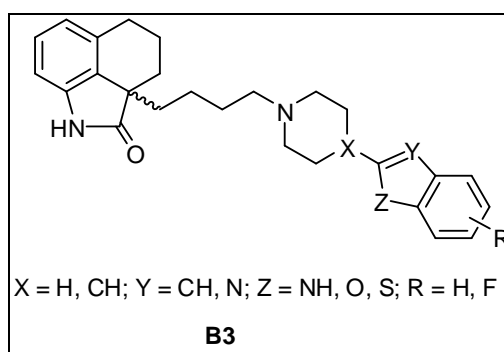
¹⁴² C. Kikuchi, H. Suzuki, T. Hiranuma, M. Koyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 61.

¹⁴³ C. Kikuchi, T. Ando, T. Watanabe, H. Nagaso, M. Okuno, T. Hiranuma, M. Koyama, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2197.

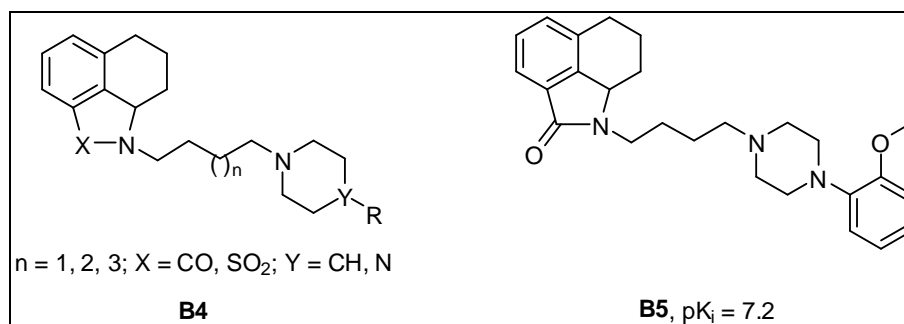
¹⁴⁴ C. Kikuchi, T. Hiranuma, M. Koyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2549.

¹⁴⁵ M. Zhang, T. Haradahira, J. Maeda, T. Okauchi, T. Kida, S. Obayashi, K. Suzuki, T. Suhara, *Labelled. Compd. Radiopharm.* **2002**, *45*, 857.

Bromidge *et al.* a également breveté des composés de la même série, avec la formule générale **B3**, très affins vis-à-vis des 5-HT₇Rs,¹⁴⁶ avec des valeurs de pK_i oscillant entre 8.0 et 9.2. Malheureusement le brevet ne présente pas de détails sur les affinités individuelles de chaque composé décrit.



Des composés similaires aux tétrahydrobenzindoles découverts initialement par Kikuchi et coll.¹⁴¹ sont rapportés deux ans plus tard par Lopez-Rodriguez et coll.¹⁴⁷ A l'aide d'un modèle pharmacophorique développé avec Catalyst,^{147,148} ils ont remplacé le motif tétrahydrobenzindole par des naphthalactames et naphtasultames. Des modifications au niveau de la partie « arylpiperazine » complètent une famille de ligands d'affinité modeste (formule générale **B4**), dont le composé le plus intéressant possède la structure **B5**.



¹⁴⁶ S. M. Bromidge, A. D. Gribble, P. J. Lovell, J. Witherington, *PCT Int. Appl.* WO 0129029, *Chem. Abstr.* **2001**, 134, 311197.

¹⁴⁷ M. L. Lopez-Rodriguez, E. Porrás, B. Benhamú, J. A. Ramos, M. J. Morcillo, J. L. Lavandera, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1097.

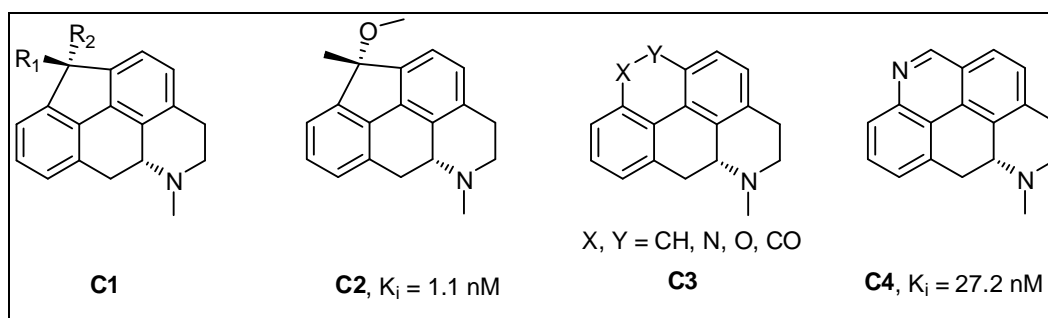
¹⁴⁸ M. L. Lopez-Rodríguez, E. Porrás, B. Benhamú, J. A. Ramos, M. J. Morcillo, J. L. Lavandera, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 2045.

I.8.3 Dérivés d'aporphine

Les premiers dérivés d'aporphines ont été décrits comme ligands dopaminergiques et sérotoninergiques 5-HT_{1A}. Grâce à leur structure rigide, ils ont servi comme modèles pour définir les points d'affinité dans le site actif du récepteur étudié.¹⁴⁹⁻¹⁵⁸

La même approche est reprise par l'équipe de Johansson, qui a synthétisé des analogues de structure générale **C1**.¹⁵⁹ Divers substituants R₁ et R₂ ont été insérés sur le squelette aporphinique pour améliorer la sélectivité, notamment par rapport au récepteurs 5-HT_{1A} et D_{2A}. Le meilleur composé de cette série est le composé **C2**, très puissant vis à vis de 5-HT₇ (K_i = 1.1nM), mais qui reste encore moyennement sélectif par rapport au 5-HT_{1A}R (K_i = 16.9 nM). A noter que des études préliminaires ont montré un profil d'antagoniste pour ce ligand.

La modification de l'espaceur intramoléculaire entre les deux noyaux aromatiques d'un à deux atomes ne permet d'accroître ni l'affinité ni la sélectivité pour les 5-HT₇Rs puisque dans le cadre d'une série de 6 composés de structure générale **C3** publiée peu de temps après, le plus affin s'avère le dérivé **C4**.¹⁶⁰



¹⁴⁹ J. L. Neumeyer, G. W. Arana, V. J. Ram, N. S. Kula, R. J. Baldessarini, *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 990.

¹⁵⁰ J. L. Neumeyer, D. Reischig, G. W. Arana, A. Campbell, R. J. Baldessarini, N. S. Kula, K. J. Watling, *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 516.

¹⁵¹ P. Seeman, M. Watanabe, D. Grigoriadis, J. L. Tedesco, S. R. George, U. Svensson, J. L. Nilsson, J. L. Neumeyer, *Mol. Pharmacol.* **1985**, 28, 391.

¹⁵² J. G. Cannon, P. Mohan, J. Bojarski, J. P. Long, R. K. Bhatnagar, P. A. Leonard, J. R. Flynn, T. K. Chatterjee, *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 313.

¹⁵³ Y. Gao, R. Zong, A. Campbell, N. S. Kula, R. J. Baldessarini, J. L. Neumeyer, *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1392.

¹⁵⁴ Y. G. Gao, V. J. Ram, A. Campbell, N. S. Kula, R. J. Baldessarini, J. L. Neumeyer, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 39.

¹⁵⁵ M. H. Hedberg, A. M. Johansson, G. Nordvall, A. Yliniemela, H. B. Li, A. R. Martin, S. Hjorth, L. Unelius, S. Sundell, U. Hacksell, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 647.

¹⁵⁶ J. G. Cannon, P. T. Flaherty, U. Ozkutlu, J. P. Long, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1841.

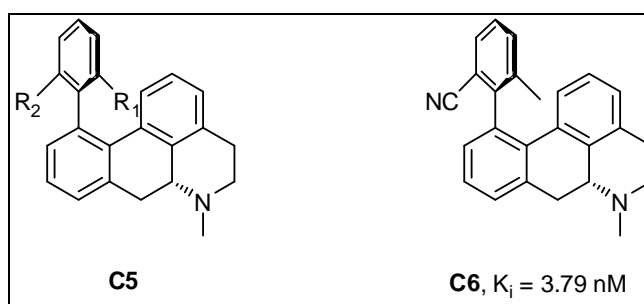
¹⁵⁷ M. H. Hedberg, T. Linnanen, J. M. Jansen, G. Nordvall, S. Hjorth, L. Unelius, A. M. Johansson, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3503.

¹⁵⁸ M. H. Hedberg, J. M. Jansen, G. Nordvall, S. Hjorth, L. Unelius, A. M. Johansson, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3491.

¹⁵⁹ T. Linnanen, M. Brisander, L. Unelius, G. Sundholm, U. Hacksell, A. M. Johansson, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 1339.

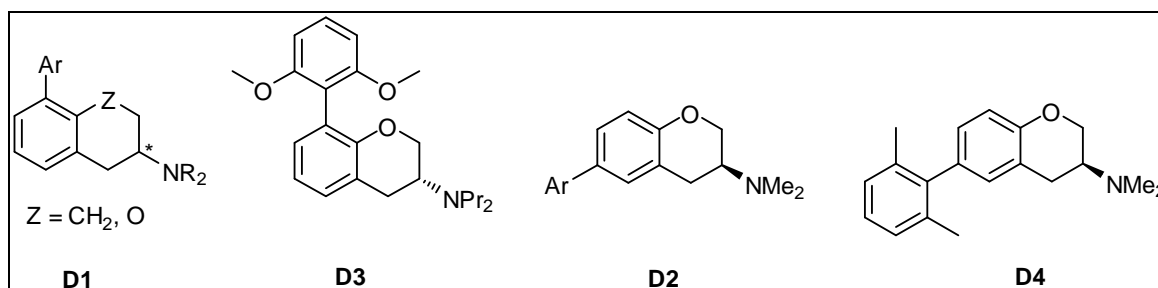
¹⁶⁰ T. Linnanen, M. Brisander, N. Mohell, A. M. Johansson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 367.

Le meilleur ligand de cette classe d'aporphines a été découvert lors d'une étude sur les divers atropoisomères de la (*R*)-11-phénylaporphine¹⁶¹ (structure de type **C5**). L'initiation sur ces modifications structurales avait débutée en 1996, quand le même groupe, en essayant de changer le profil de sélectivité pour certains ligands (de dopaminergiques D₂ en sérotoninergiques 5-HT_{1A}) sur les structures de type aporphines, avait identifié des composés de type phénylaporphine¹⁵⁷. Munis des résultats sur les structures de formule **C1**, où la variation au niveau des substituants R₁ et R₂ induisait un changement de sélectivité, une modification similaire a été envisagée sur la phénylaporphine. Divers ligands de structure générale **C5** ont été synthétisés le composé **C6** s'avérant posséder une affinité pour les 5-HT₇Rs d'environ 50 fois plus importante que par rapport aux 5-HT_{1A}, donc une sélectivité notable.



1.8.4 Aminochromanes et aminotetralines

Fort des résultats en série aporphine, un projet commun AstraZeneca et Eli Lilly sur les ligands 5-HT₇R a été publié par le groupe de Johansson en 2004.¹⁶² Dans leur article, les auteurs dévoilent de très intéressants *agonistes sélectifs* 5-HT₇R construits sur une charpente tetralinique ou chromanique. Ces composés de formule générale **D1** ont aussi de très bonnes affinités pour 5-HT₇R (avec la plupart des valeurs dans l'intervalle 1.73-12.6 nM). Un papier ultérieur décrit des molécules similaires mais avec les substituants aryles sur une autre position de la charpente de base (**D2**). Les meilleurs représentants de ces séries sont représentés par la suite (**D3**, **D4**).

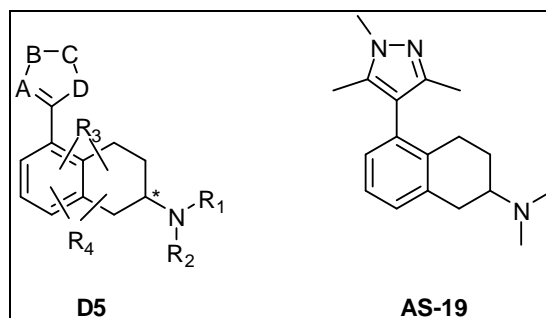


Des remarques complémentaires sur les publications de Johansson seront détaillées dans le chapitre suivant, motivant une partie de nos études de recherches.

¹⁶¹ T. Linnanen, M. Brisander, L. Unelius, S. Rosqvist, G. Nordvall, U. Hacksell, A. M. Johansson, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1337.

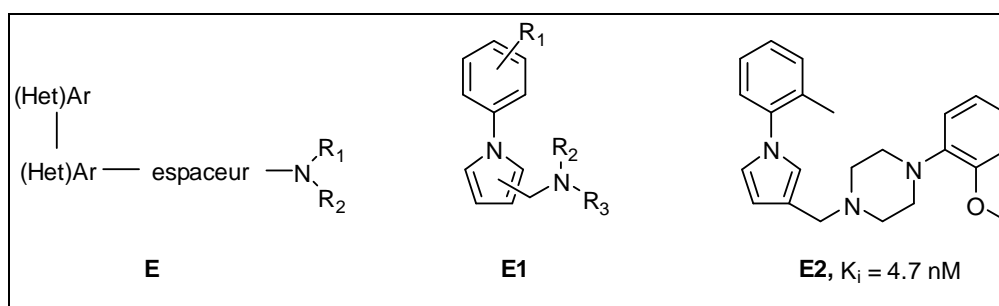
¹⁶² P. Holmberg, D. Sohn, R. Leideborg, P. Caldirola, P. Zlatoidsky, S. Hanson, N. Mohell, S. Rosqvist, G. Nordvall, A. M. Johansson, R. Johansson, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3927.

En 2008, des ligands de la même nature sont brevetés par Garcia *et al.*¹⁶³ Par rapport aux tétralines déjà publiés en 2004 par Johansson, ils apportent une diversification au niveau du substituant aryle, certes sous la forme d'hétérocycles à 5 chaînons, mais aussi au niveau des substituants sur l'amine (**D5**). Bien évidemment, un seul énantiomère est privilégié du point de vue des propriétés biochimiques. A noter que le composé connu sous le nom de AS-19, ainsi que d'autres agonistes sélectifs 5-HT₇R ont été brevetés la même année pour le traitement de la douleur¹⁶⁴.



I.8.5 Bis-arylalkylamines

Plusieurs ligands publiés dans la littérature sont construits sur un modèle général de type **E**. Le groupe de Rault, par exemple, décrit des phenylpyroles avec un méthylène comme espaceur, qui montrent de bonnes affinités pour les 5-HT₇Rs.¹⁶⁵ Malheureusement, ces composés ont aussi une bonne affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT₆. Entre les différentes modifications apportées (**E1**), un exemple particulier est représenté par la structure **E2** ($K_i = 4.7$ nM pour les récepteurs 5-HT₇ humains clonés).



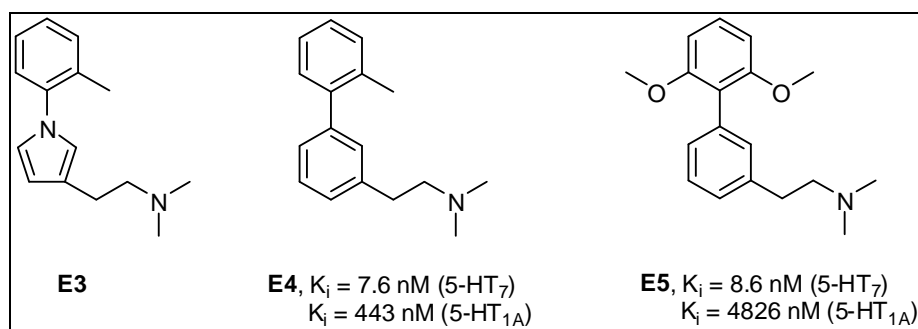
Plus récemment, la même équipe a allongé l'espaceur et modifié la nature de l'amine, sans effet sur l'affinité (**E3**). Un résultat favorable est obtenu une fois le noyau hétéroaromatique remplacé par un noyau phényle (**E4**). Les structures ainsi obtenues sont en

¹⁶³ M. Garcia, A. Torrens, L. Romero, H. Buschmann, *PCT Int. Appl.* WO2008095689, *Chem. Abstr.* **2008**, 149, 246520.

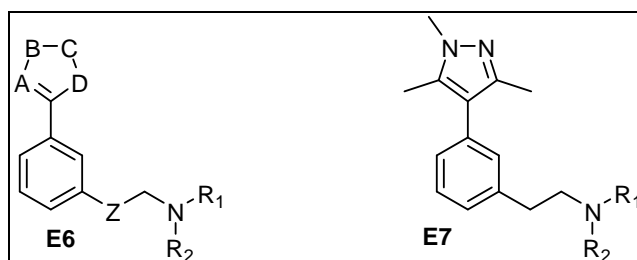
¹⁶⁴ J. M. Vela, A. Torrens, H. Buschmann, L. Romero, *PCT Int. Appl.* WO2008000495, *Chem. Abstr.* **2008**, 148, 113246.

¹⁶⁵ M. Paillet-Loilier, F. Fabis, A. Lepailleur, R. Bureau, S. Butt-Gueulle, F. Dauphin, C. Delarue, H. Vaudry, S. Rault, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3753.

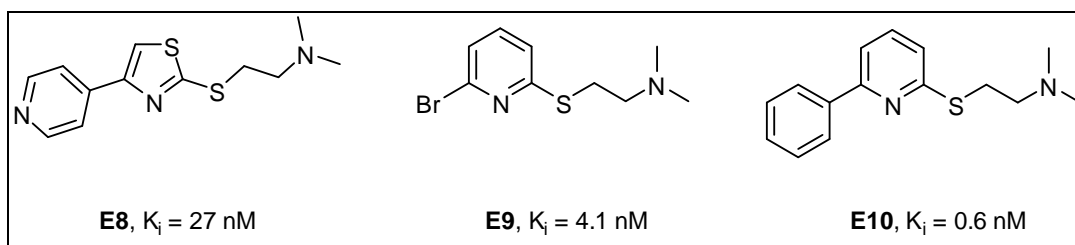
effet les formes « ouvertes » des aminotétralines **D1** résumés précédemment.¹⁶² Comme pour le groupe suédois, l'équipe de Rault a observé aussi qu'une double substitution au niveau du noyau aryle terminal entraîne un gain de sélectivité vis-à-vis du récepteur 5-HT_{1A} (**E5**).¹⁶⁶



Les composés brevetés très récemment par Garcia *et al.*¹⁶⁷ sont très proches structurellement de cette série. Le noyau phényle central a été gardé, mais l'autre a été remplacé par un noyau hétéroaromatique à 5 chaînons diversement substitués (**E6**, **E7**).



Des ligands 5-HT₇Rs similaires à ceux décrits précédemment sont les thiazoles et les thiopyridines publiés en 2004 par l'équipe de Thomson.¹⁶⁸ La « touche » (anglais hit) de départ (**E8**) a été découverte *via* un criblage d'une librairie interne de composés sur les récepteurs 5-HT₇ humain clonés. Des modifications successives au niveau des aryles ont apporté plus d'affinité et sélectivité pour les 5-HT₇Rs, les composés **E9** et **E10** constituant de bonnes preuves en ce sens.

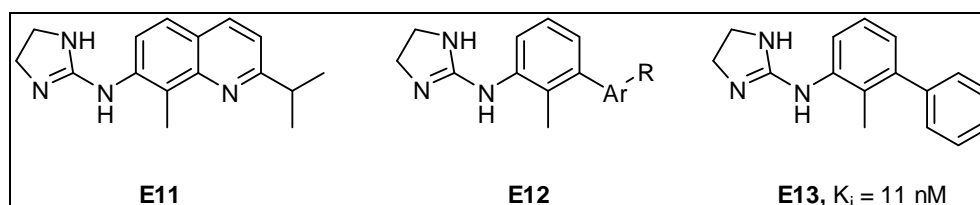


¹⁶⁶ M. Paillet-Loilier, F. Fabis, A. Lepailleur, R. Bureau, S. Butt-Gueulle, F. Dauphin, A. Lesnard, C. Delarue, H. Vaudry, S. Rault, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3018.

¹⁶⁷ M. Garcia, A. Torrens, L. Romero, H. Buschmann, *PCT Int. Appl.* EP 1935886, WO2008077625, *Chem. Abstr.* **2008**, *149*, 79600.

¹⁶⁸ C. G. Thomson, M. S. Beer, N. R. Curtis, H. J. Diggle, E. Handford, J. J. Kulagowski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 677.

Les dihydroimidazol-bisarylamines publiés par Pfizer en 2003 sont relativement proches de ces séries.¹⁶⁹ La structure de départ **E11** identifiée *via* un « screening » sur leur chimiothèque interne, a montré des propriétés exploitables pour l'activité 5-HT₇. Une petite série de composés **E12** a été ultérieurement synthétisée en gardant le motif dihydroimidazole et en faisant varier la nature du noyau arylique et la position du substituant sur celui-ci. Malheureusement, tous ces composés possèdent des affinités conséquentes vis-à-vis du récepteur α_2 . Le composé **E13** reste le plus intéressant en ce qui concerne l'affinité 5-HT₇.



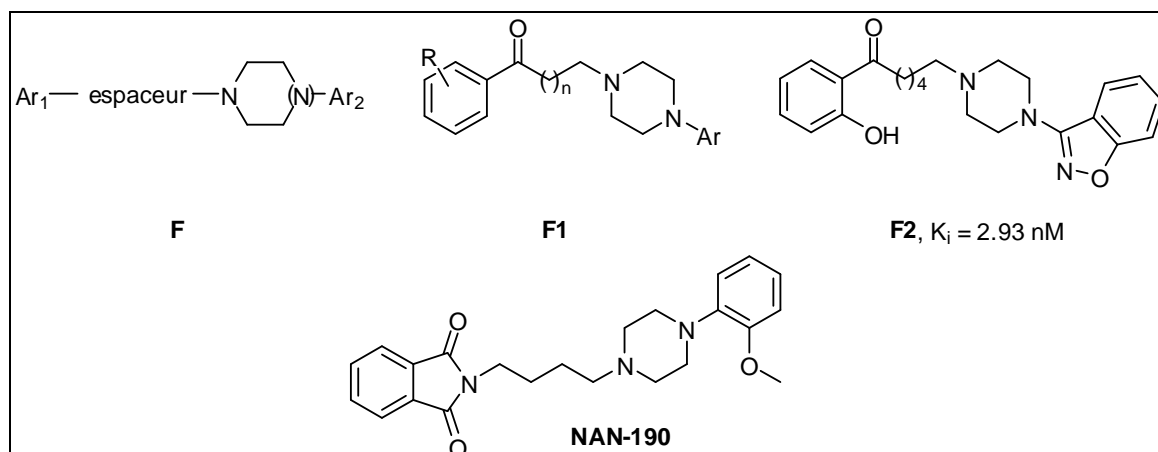
I.8.6 Arylpipérazines

Les ligands de type arylpipérazines sont connus depuis longtemps surtout comme des ligands affins pour les récepteurs 5-HT_{1A}. Des molécules brevetées comme WAY-100635 et NAN-190 ont été utilisées dans plusieurs études fonctionnelles sur les 5-HTRs.¹⁷⁰ La légère affinité de ces composés pour les 5-HT₇Rs a attiré l'attention de plusieurs groupes de recherche, qui ont essayé d'inverser leur profil de sélectivité de 5-HT_{1A} vers 5-HT₇. Les pionniers dans ce domaine sont, comme nous l'avons souligné auparavant, ceux qui ont découvert les ligands 5-HT₇R tetrahydrobenzindoles,^{141,142,143,147} ligands qui pouvaient contenir dans leur structure des arylpipérazines. Ces arylpipérazines se sont donc révélés comme des briques moléculaires de choix pour la conception des ligands 5-HT₇. Les ligands qui les incorporent ont, en général, la structure **F**. Ainsi, le groupe de Leopoldo a publié en 2003 une famille de ligands (**F1**) qui incorporent comme substituant Ar₁ un motif phtaloyle. Plusieurs motifs (hétéro)aryles ont été envisagés sur l'azote pipérazinique. Le composé **F2** a été choisi pour des études fonctionnelles supplémentaires et a montré un caractère agoniste. Malgré sa bonne sélectivité par rapport au 5-HT_{1A} ($K_i = 189$ nM), il possède aussi une bonne affinité pour les 5-HT_{2A} ($K_i = 7.97$ nM).¹⁷¹

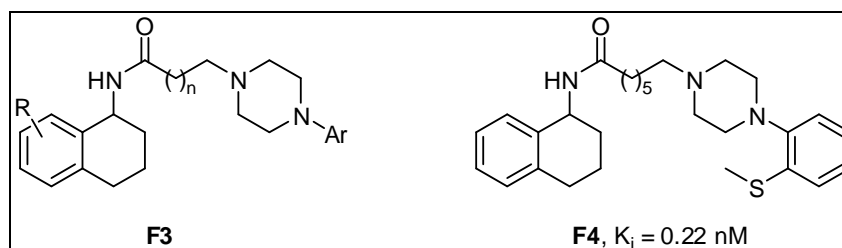
¹⁶⁹ V. Parikh, W. M. Welch, A. W. Schmidt, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 269.

¹⁷⁰ I. A. Cliffe, *Nucl. Med. Biol.* **2000**, *27*, 441.

¹⁷¹ R. Perrone, F. Berardi, N. A. Colabufo, E. Lacivita, M. Leopoldo, V. Tortorella, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 646.



Une année plus tard, le même groupe italien décrit des composés similaires. Leur structure change au niveau des aryles non-pipéraziniques, le noyau phényle étant remplacé par un motif aminotétraline.¹⁷² Cette série (**F3**) d'environ 50 ligands, montre des affinités similaires pour les 5-HT₇R_s et 5-HT_{1A}R. Pourtant, il existe quelques exceptions, le meilleur candidat capable de faire une discrimination entre les deux récepteurs, tout en gardant une très puissante affinité pour le 5-HT₇R, est le composé de structure **F4**. Ultérieurement, des études fonctionnelles l'ont caractérisé comme un *agoniste* total ($EC_{50} = 2.56 \mu\text{M}$), ce qui a motivé sa protection par un brevet déposé en 2005 et publié en 2007.¹⁷³

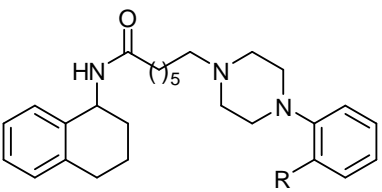


D'autres pharmacomodulations sur la position 2 de l'arylpipérazine ont été publiées en 2007 (**F5**).¹⁷⁴ Ces nouvelles données complètent l'étude structure-activité commencée quatre ans plus tôt. Ainsi, plusieurs substituants possédant différentes propriétés stériques et électroniques ont été introduits pour expliquer la modification du profil antagoniste/agoniste vis-à-vis des 5-HT₇R_s. Munis des valeurs d'affinité de ces ligands, les auteurs renforcent l'hypothèse qu'ils avaient lancés antérieurement, à savoir que les substituants les plus lipophiles comme Me, iPr, SMe, N(Me)₂, Ph favorisent l'activation du récepteur 5-HT₇ (et induisant donc un effet agoniste), tandis que des substituants comme OH et NHMe changent l'activité intrinsèque d'où un caractère antagoniste. Une partie de ces très intéressants résultats sont représentés ci-après.

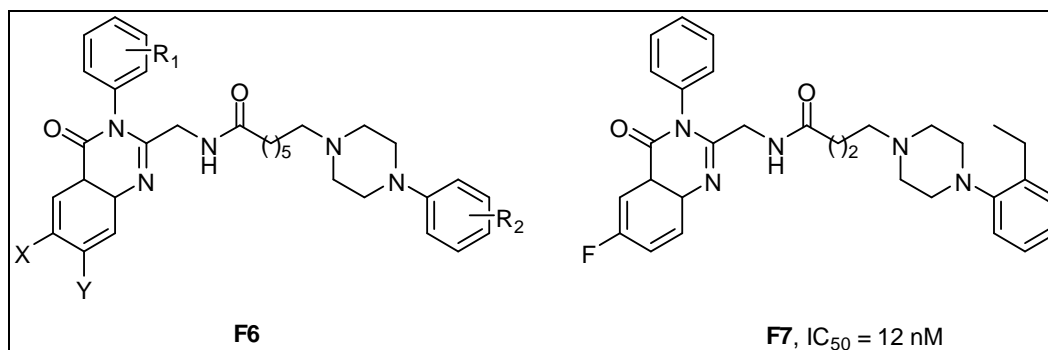
¹⁷² M. Leopoldo, F. Berardi, N. A. Colabufo, M. Contino, E. Lacivita, M. Niso, R. Perrone, V. Tortorella, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6616.

¹⁷³ M. Leopoldo, F. Berardi, N. A. Calabufo, M. Contino, E. Lacivita, M. Niso, R. Perrone, A. Tortorella, *U.S. Pat. Appl. Pub.* US20070117811, *Chem. Abstr.* **2007**, *147*, 9949.

¹⁷⁴ M. Leopoldo, E. Lacivita, M. Contino, N. A. Colabufo, F. Berardi, R. Perrone, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4214.

				
R	K _i (5-HT ₇ R), nM	K _i (D _{2L}), nM	EC ₅₀ , μM	% act. max.
Me	15.20 ± 3.20	143.0 ± 10.0	1.82 ± 0.72	98
SMe	0.22 ± 0.08	7.3 ± 0.5	2.56 ± 0.32	100
NMe ₂	0.90 ± 0.03	32.0 ± 5.6	1.17 ± 0.05	100
NHMe	25.40 ± 1.60	107.0 ± 7.8	-	0
OH	11.40 ± 2.30	987.0 ± 50.0	-	0

Suite à un criblage mené sur une petite chimiothèque interne, le groupe coréen de Pae identifie en 2008 une famille d'arylpipérazines (**F6**) dotée du même profil que les composés décrits antérieurement.¹⁷⁵ Un noyau quinazolinone remplace le noyau tétralinique et l'espaceur peut avoir une longueur plus courte (de 2 à 3 atomes de carbones). Parmi les 85 composés de la série, plusieurs ont des valeurs d'IC₅₀ inférieures à 100 nM. Suite aux tests de sélectivité par rapport aux autres GPCRs, soit de la même famille (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), soit d'une famille différente (D₂), le composé **F7** se distingue particulièrement.

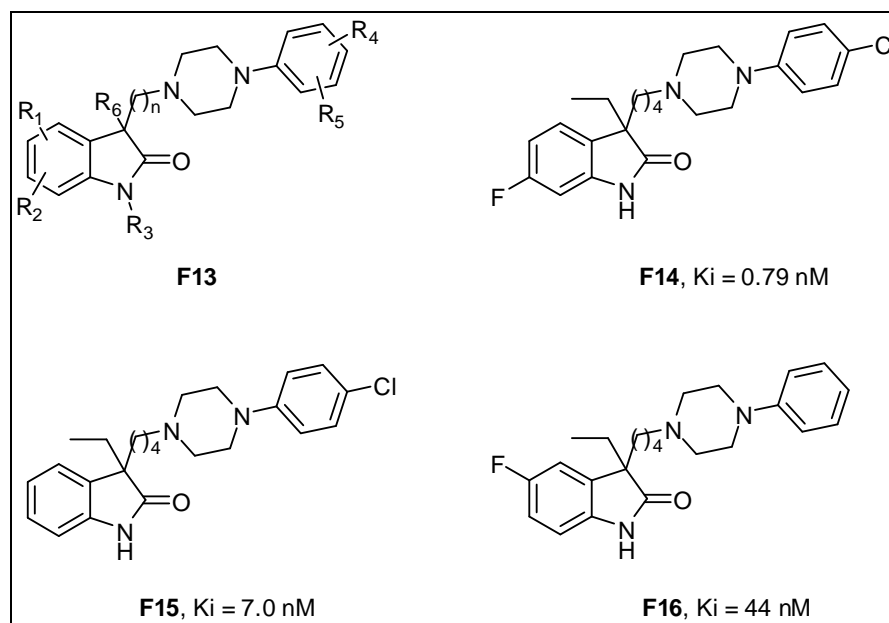


Un autre groupe qui s'est beaucoup investi dans l'étude des ligands 5-HTR de type arylpipérazine est celui de Bojarski. Les structures analysées pour leur affinité 5-HT₇/5-HT_{1A} sont de type **F8**. Une première étude sur l'influence de l'espaceur sur la sélectivité 5-HT₇ versus 5-HT_{1A} est publiée en 2004.¹⁷⁶ Les résultats montrent que les ligands qui incorporent des espaceurs pouvant induire une conformation flexible sont susceptibles d'augmenter l'affinité pour les 5-HT₇Rs. Un tel espaceur comme le motif butyle *trans* est présent dans la molécule **F9**. Des ligands structurellement proches sont publiés dans deux autres articles. L'influence de la

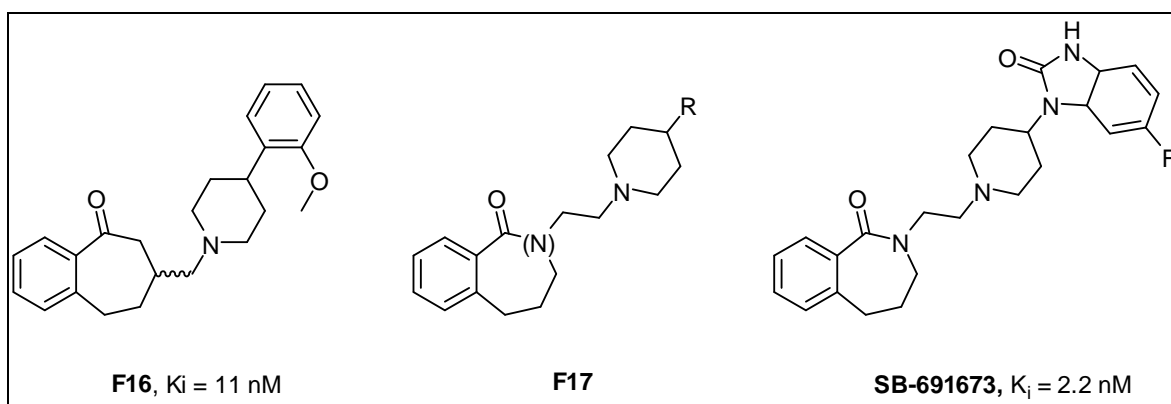
¹⁷⁵ Y. H. Na, S. H. Hong, J. H. Lee, W. K. Park, D. J. Baek, H. Y. Koh, Y. S. Cho, H. Choo, A. N. Pae, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 2570.

¹⁷⁶ A. J. Bojarski, B. Duszynska, M. Kolaczowski, P. Kowalski, T. Kowalska, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5863.

vitro », dans les tests « *in vivo* » les composés **F15** et **F16** ont montré une meilleure stabilité métabolique. Cependant, ces résultats notables dans les tests axiolytiques peuvent être influencés par l'implication des récepteurs 5-HT_{2A} et α_1 .



Une autre famille de composés est décrite par le groupe de Forbes (GSK).¹⁸³ Rapportée comme une solution de sauvegarde aux sulfonamides découverts et publiés quelques années plus tôt,^{128,129} ces nouvelles molécules ont été identifiées lors d'un criblage sur l'ancienne bibliothèque de composés de SmithKline Beecham. La molécule initiale **F16** avait déjà un profil surprenant puisque 10 fois plus sélective pour 5-HT_{7R} *versus* les autres récepteurs 5-HT. La synthèse de divers composés (**F17**) a permis d'accéder à des antagonistes, certes, très affins pour 5-HT_{7R} mais, aussi sélectifs par rapport aux 5-HT_{2AR}. La tête de série est le composé SB-691673.

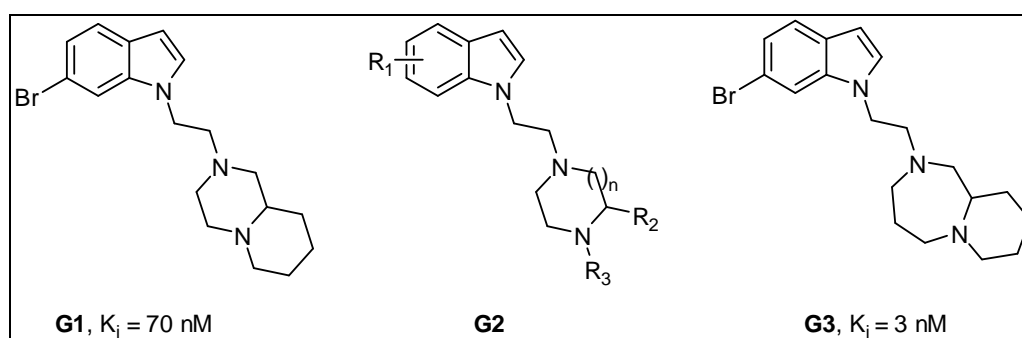


¹⁸³ I. T. Forbes, D. G. Cooper, E. K. Dodds, S. E. Douglas, A. D. Gribble, R. J. Ife, A. P. Lightfoot, M. Meeson, L. P. Campbell, T. Coleman, G. J. Riley, D. R. Thomas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1055.

I.8.7 Autres ligands 5-HT₇

Un grand nombre de ligands ont des structures très diverses ce qui rend difficile leur classification dans les groupes précédemment énumérés. Ces ligands seront brièvement décrits dans les pages suivantes.

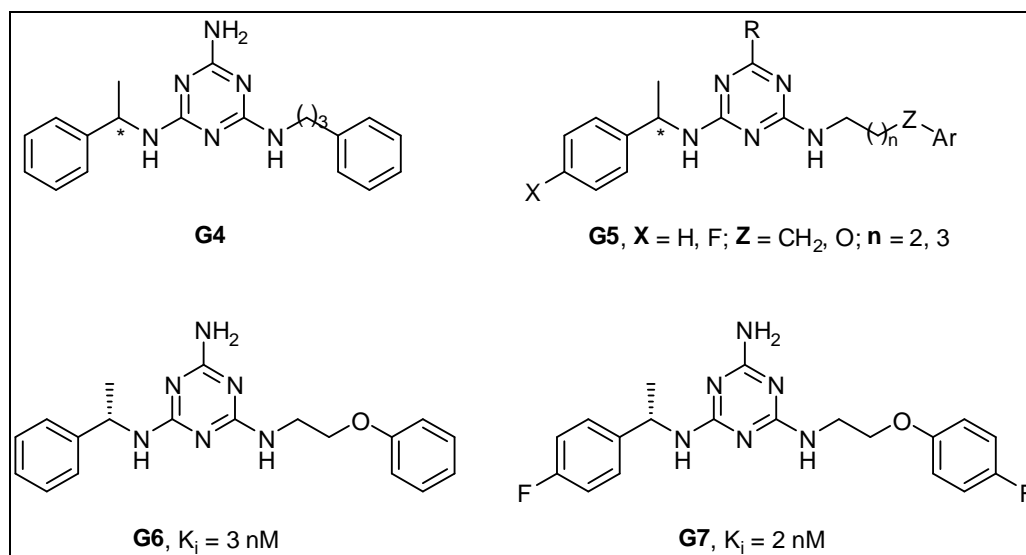
Dans ses recherches de ligands 5-HT_{1D}, NPS Pharmaceuticals avait fortuitement découvert une molécule qui possédait une affinité intéressante pour les 5-HT₇Rs.¹⁸⁴ Ce premier dérivé **G1** a déclenché une étude structure-activité pendant laquelle une série d'environ 30 composés (**G2**) ont été synthétisés. La variation de la nature et de la position du substituant sur l'indole, ainsi que de la nature de l'amine cyclique, ont réussi à améliorer 20 fois l'affinité 5-HT₇R, le ligand le plus puissant s'averant **G3** représenté ci-après.



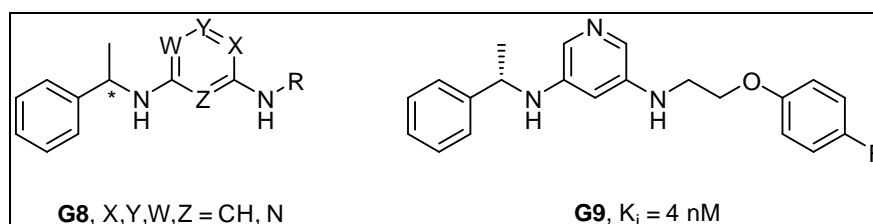
A noter également deux articles publiés en 2004 par le groupe américain de Mattson. Dans un premier, il décrit des aminotriazines comme potentiels ligands 5-HT₇R,¹⁸⁵ le composé qui a attiré initialement l'attention se révélant **G4**. Des pharmacomodulations ultérieures selon le modèle figuré par **G5** ont conduit au composé **G6**, très affiné pour 5-HT₇R et sélectif par rapport aux récepteurs 5-HT_{2C}, 5-HT₆, α_1 . Suite aux études fonctionnelles, ces ligands ont montré « *in vitro* » un profil d'antagoniste. Leur biodisponibilité dans le rat a été améliorée, plus particulièrement pour le ligand **G6** sous la forme du composé **G7**, sans perte d'activité.

¹⁸⁴ M. B. Isaac, T. Xin, A. O'Brien, D. St-Martin, A. Naismith, N. MacLean, J. Wilson, L. Demchyshyn, A. Tehim, A. Slassi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2451.

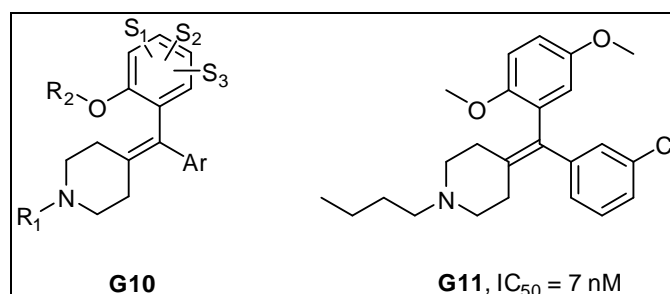
¹⁸⁵ R. J. Mattson, D. J. Denhart, J. D. Catt, M. F. Dee, J. A. Deskus, J. L. Ditta, J. Epperson, H. Dalton King, A. Gao, M. A. Poss, A. Purandare, D. Tortolani, Y. Zhao, H. Yang, S. Yeola, J. Palmer, J. Torrente, A. Stark, G. Johnson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4245.



Dans un deuxième article,¹⁸⁶ l'hétérocycle de base est remplacé par des substrats, moins riches en azotes, de type pyridine et pyrimidine, les autres modifications étant identiques à celles effectuées auparavant. Parmi toutes les molécules **G8** synthétisées, le composé **G9** se distingue par sa sélectivité vis-à-vis des récepteurs 5-HT_{2C}, D_{2L}, α₁. L'ensemble de ces résultats était déjà breveté depuis 2001, mais sans détails quand aux données concernant l'affinité et sélectivité.¹⁸⁷



Deux brevets publiés en 2006 par des groupes japonais décrivent des composés qui semblent avoir une activité prophylactique très intéressante, principalement due à leur affinité pour les récepteurs 5-HT₇. Une première série de composés possède la structure générale **G10**. Parmi les rares exemples d'affinité rapportés, à noter le cas particulier de l'entité **G11**.¹⁸⁸

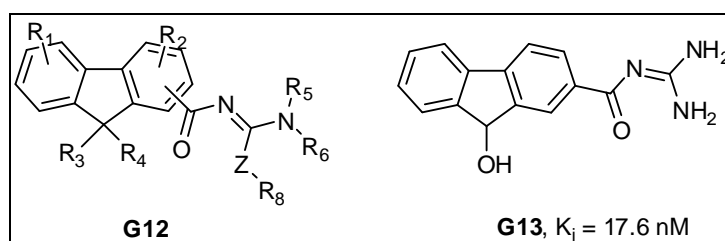


¹⁸⁶ D. J. Denhart, A. V. Purandare, J. D. Catt, H. D. King, A. Gao, J. A. Deskus, M. A. Poss, A. D. Stark, J. R. Torrente, G. Johnson, R. J. Mattson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4249.

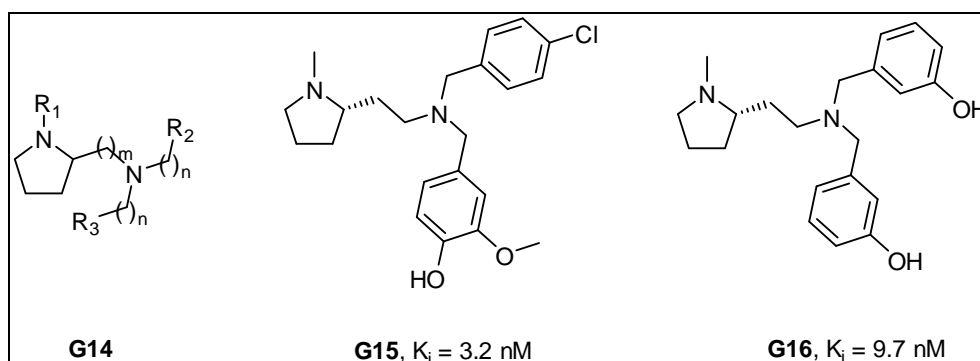
¹⁸⁷ M. Poss, A. Purandare, R. Mattson, L. Sun, *PCT Int. Appl.* WO00185701, *Chem. Abstr.* **2001**, 135, 357949.

¹⁸⁸ S. Makino, N. Fukuchi, S. Asari, M. Hashimoto, T. Yano, Y. Yamada, M. Tokumasu, M. Shoji, I. Tanabe, S. Fujita, H. Matsumoto, *PCT Int. Appl.* WO2004103972, *Chem. Abstr.* **2006**, 142, 23194.

Quelques mois plus tard, une autre série d'antagonistes à la fois 5-HT₇/5-HT_{2B} a été dévoilée. Leur activité prophylactique rapportée est ciblée, cette fois, plus spécifiquement sur la migraine. Tous ces ligands sont des dérivés fluorène (**G12**), le ligand **G13** constituant une preuve concrète de l'affinité pour les 5-HT₇Rs.¹⁸⁹



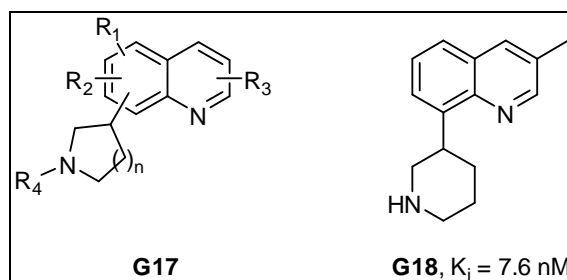
La compagnie Warner-Lambert a publié en 2002, une nouvelle classe de ligands 5-HT₇R, sous la forme de dérivés d'aminoéthylpyrrolidine **G14**.¹⁹⁰ Les facteurs essentiels pour obtenir une bonne affinité et sélectivité vis-à-vis des récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₆ et D₂ sont inhérents à la chiralité du carbone en α de l'azote pyrrolidinique et à la nature des substituants aromatiques (R₂ et/ou R₃). De nombreux ligands sont rapportés avec une affinité inférieure à 10 nM, les deux composés **G15** et **G16** s'avérant très sélectifs. Suite aux études fonctionnelles ultérieures, ces dérivées ont tous montré un caractère antagoniste.



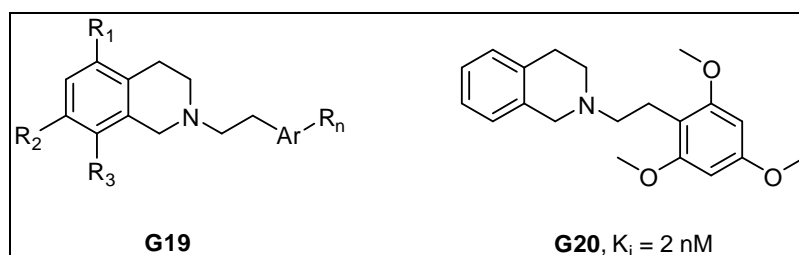
Une équipe de chez Pfizer décrit dans un brevet de 2004 des composés élaborés au départ d'une charpente quinoléique. Ces produits qui s'avèrent des agonistes et qui pourraient servir dans le traitement des troubles de nature circadienne¹⁰⁶ rependent à la formule générale **G17**. Les valeurs d'affinité pour une quarantaine de composés de ce type varient entre 3.5 nM et 5 μ M, le composé **G18** constituant un exemple de molécules élaborées.

¹⁸⁹ H. Yamada, H. Itahana, A. Morotomo, T. Matsuzawa, K. Harada, J. Fujiyasu, Y. Koga, M. Oku, T. Okazaki, S. Akuzawa, T. Watanabe, *PCT Int. Appl.* WO2005080322, *Chem. Abstr.* **2006**, 143, 266688.

¹⁹⁰ Y. Rui, A. Kuki, Y. Hong, Z. Peng, D. R. Luthin, *PCT Int. Appl.* WO0236560, *Chem. Abstr.* **2002**, 136, 369601.



Dans la même catégorie de ligands construits sur un squelette tétrahydroisoquinoléinique, il existe des entités décrites quelques années plus tôt par Hoffmann-La Roche.¹⁹¹ De structure générale **G19**, ces molécules ont un potentiel thérapeutique dans les maladies ou troubles du système nerveux central atténués par des *antagonistes* 5-HT₇R. Les résultats d'affinités les plus encourageants sont obtenus dans le cas de substituants aryles fortement oxygénés. Le composé **G20**, comme la plupart des molécules de cette série sont dotées d'une bonne sélectivité par rapport aux récepteurs 5-HT_{1D}, 5-HT_{2C} et 5-HT₆. Des composés similaires ont été rapportés par Mitsubishi Pharma Corp. avec une activité pour les récepteurs muscariniques M₄ et 5-HT₇.¹⁹²

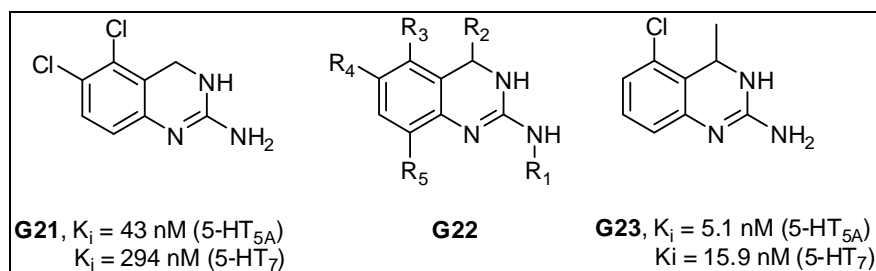


Le même laboratoire pharmaceutique Roche a publié en 2008 une série de ligands double 5-HT_{5A}/5-HT₇.¹⁹³ Le produit de départ **G21**, qui a suscité des pharmacomodulations ultérieures, fut découvert *via* le criblage de la chimiothèque de Roche sur les 5-HT₇R humains recombinés. Différents modulations conduites au niveau des substituants présents sur les positions guanidiques (voir **G22**) ont permis une amélioration de l'affinité pour les récepteurs d'intérêt. Quant à la sélectivité, elle est analysée par rapport aux 5-HT_{1AR}, 5-HT_{1DR}, 5-HT_{2AR}, 5-HT_{2CR}, 5-HT_{3R}, 5-HT_{6R}. Parmi tous ces ligands prouvés comme antagonistes, le composé **G23** est mentionné comme le plus intéressant.

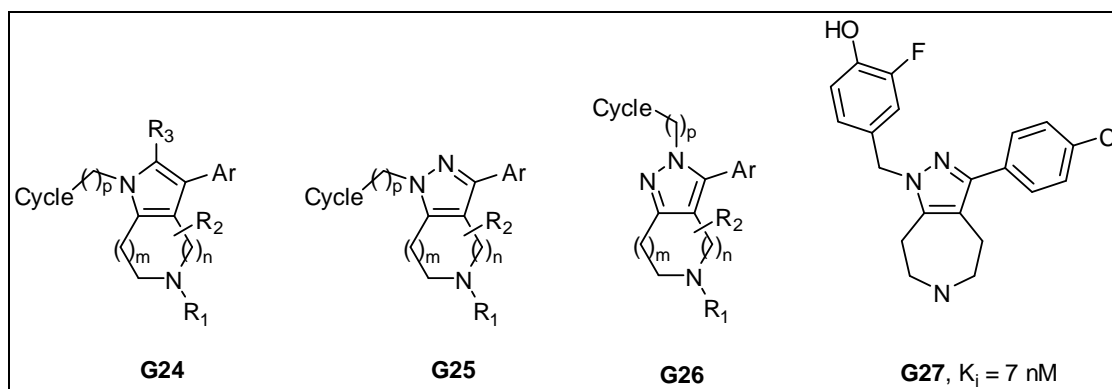
¹⁹¹ T. Godel, W. Hunkeler, *PCT Int. Appl.* WO9924022, *Chem. Abstr.* **1999**, 130, 347424.

¹⁹² D. E. Lizos, C. McKerchar, J. Murphy, Y. Shiigi, C. Suckling, H. Yasumatsu, S. Zhou, J. Pratt, B. Moriss, *PCT Int. Appl.* WO2004087124, *Chem. Abstr.* **2004**, 141, 325763.

¹⁹³ J. U. Peters, T. Lubbers, A. Alanine, S. Kolczewski, F. Blasco, L. Steward, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 262.



Janssen Pharmaceutica a breveté en 2005 des hétérocycles condensés soit avec un noyau pyrrole, soit un motif pyrazole.¹⁹⁴ Parmi les séries synthétisées de structures **G24**, **G25** et **G26** nous avons choisi de présenter le composé **G27** qui possède une sélectivité d'au moins 50 fois plus élevée par rapport aux récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}.



¹⁹⁴ N. Carruthers, W. Chai, X. Deng, C. Dvorak, A. Kwok, J. Liang, N. Mani, D. Rudolph, V. Wong, *PCT Int. Appl.* WO2005040169, *Chem. Abstr.* **2005**, 142, 447211.

I.9 Modèles pharmacophoriques pour les ligands sérotoninergiques 5-HT₇

L'intérêt thérapeutique potentiel des 5-HT₇Rs a motivé des recherches intenses pour trouver des ligands de haute affinité et de grande sélectivité pour ces récepteurs. Pour y parvenir le plus rapidement, avant de s'investir dans des efforts synthétiques considérables, une étape de validation par modélisation moléculaire peut s'avérer très utile. Ainsi, quelques études de modélisation moléculaire ont été rapportées dans la littérature dans le but de prédire l'affinité des composés qui pourraient être synthétisés ultérieurement, surtout basé sur des approches de type pharmacophorique. Comme nous l'avons souligné auparavant, les récepteurs sérotoninergiques sont des récepteurs transmembranaires dont on ne connaît pas leur structure tridimensionnelle (bien que, très récemment la première structure tridimensionnelle d'un récepteur de monoamine, le récepteur adrénergique β_2 , ait été révélée).^{38,39,40} C'est pourquoi, les autres approches de type « docking » classique sont difficilement utilisables dans ce cas.

Les études pharmacophoriques cherchent à concevoir un modèle tridimensionnel des caractéristiques chimiques (points pharmacophoriques) essentielles pour l'affinité vis-à-vis d'une certaine protéine. Dans le cas des approches de type « ligand-based » ce modèle est obtenu à partir d'un set de ligands dont on connaît l'affinité pour le récepteur d'intérêt, et il rassemble les points pharmacophoriques communs à tous ces ligands. Les approches de type « receptor-based » prennent en compte également l'interaction entre le ligand et les récepteurs. Sans entrer dans les détails sur les méthodologies appliquées pour leur conception (en grande partie spécifique aux logiciels utilisés), nous allons essentiellement présenter les résultats de chaque étude sur les pharmacophores 5-HT₇. Une revue sur tous les pharmacophores sérotoninergiques métabotropes a été publiée récemment par Bojarski.¹⁹⁵

1.9.1 Le pharmacophore de Lopez-Rodriguez

Le premier modèle de pharmacophore 5-HT₇ a été publié en 2000 par une équipe espagnole.¹⁴⁷ A partir d'un set de 30 composés sélectifs et non-sélectifs (appartenant en réalité à six classes chimiques différentes), le groupe de Lopez-Rodriguez a employé la méthodologie implémentée sous Catalyst¹⁹⁶ pour trouver un pharmacophore formé d'un centre basique (anglais PI), un groupe accepteur de liaison d'hydrogène (anglais HBA), un centre aromatique (anglais AR) et un centre hydrophobe (anglais HYD). Ce modèle est repris dans la **Figure 6a**.

¹⁹⁵ A. J. Bojarski, *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 2005.

¹⁹⁶ Catalyst 3.1, Molecular Simulations Inc.: San Diego, CA, **1996**.

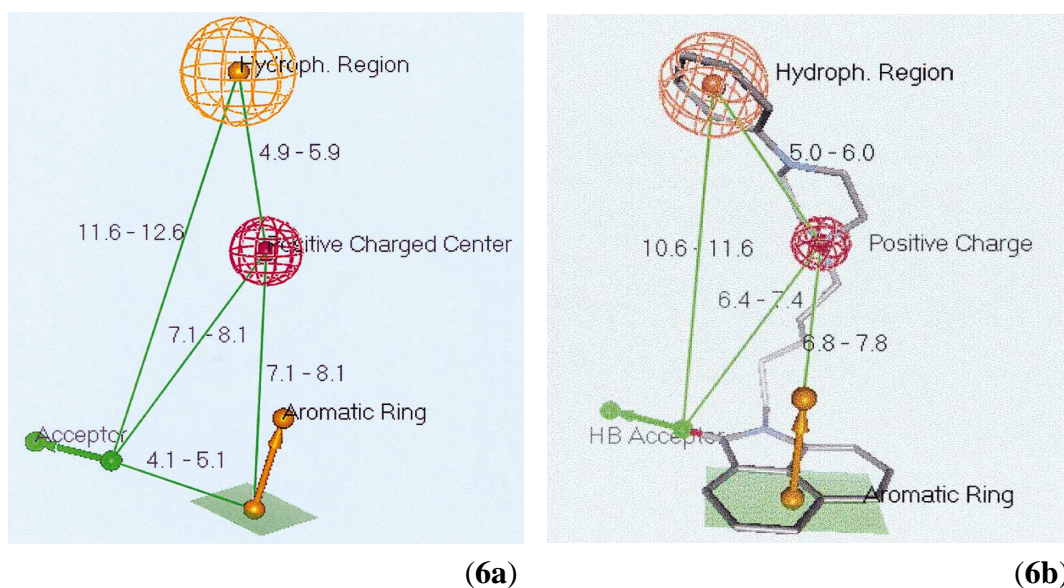


Figure 6. Pharmacophore de Lopez-Rodriguez

Il a ensuite été validé sur une série de naphtolactames et naphtosultames synthétisés ultérieurement (voir ligands **B4** et **B5**), l'alignement entre le pharmacophore et un ligand étant représenté dans la **Figure 6b**.¹⁴⁸

Le même groupe rapporte, trois ans plus tard, en 2003, une optimisation de ce modèle, en limitant les composés d'apprentissage (anglais « training set ») seulement aux antagonistes sélectifs pour les 5-HT₇Rs.¹⁹⁷ Les 24 ligands sélectionnés au départ sont repartis en trois classes de composés : les tetrahydrobenzindoles (série DR4004), les arylsulfonamides forme ouverte (série SB-258719) et les arylsulfonamides forme cyclique (série SB-269970). La dernière série n'étant pas publiée au moment de la parution du premier pharmacophore, elle a été incorporée dans ce nouveau modèle. D'un point de vue « structurel » ce pharmacophore contient : un centre basique (anglais PI), un groupe accepteur de liaison d'hydrogène (anglais HBA) et trois centres hydrophobes (anglais HYD). Quoique la prédiction des valeurs d'affinité soit très bonne avec un r^2 de 0.912, ce modèle a comme point faible une diversité très restreinte des molécules d'entrée. Malheureusement les ligands synthétisés par la suite ne se sont pas montrés très puissants pour les récepteurs 5-HT₇, bien qu'en accord avec le pharmacophore reproduit dans la **Figure 7**.

¹⁹⁷ M. L. Lopez-Rodriguez, E. Porrás, M. J. Morcillo, B. Benhamu, L. J. Soto, J. L. Lavandera, J. A. Ramos, M. Olivella, M. Campillo, L. Pardo, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5638.

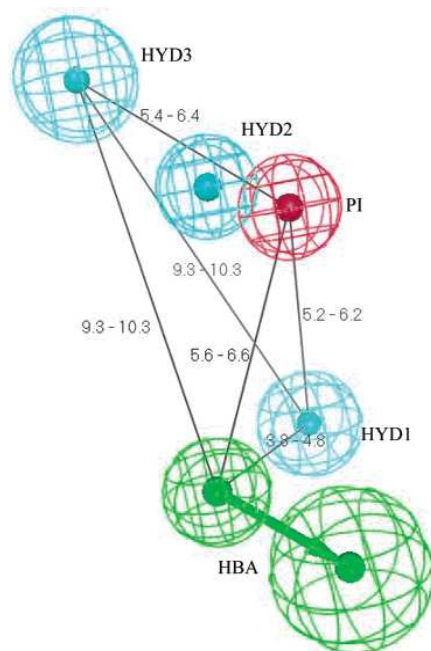


Figure 7. Deuxième pharmacophore de Lopez-Rodriguez *et al.*

I.9.2 Le pharmacophore de Vermeulen

Le groupe néerlandais de Vermeulen a publié en 2003 le premier modèle issu des agonistes 5-HT₇R.¹⁹⁸ Ainsi, à partir d'un groupe de 20 ligands agonistes, il a développé tout d'abord des pharmacophores à l'aide du programme APOLLO.¹⁹⁹ Les points pharmacophoriques du meilleur modèle sont : un centre basique (anglais PI), un groupe accepteur de liaison d'hydrogène (anglais HBA) et deux centres hydrophobes (anglais HYD) qui représentent des groupements aryles. Ce pharmacophore est ensuite utilisé pour une analyse de type CoMFA (implémenté sous Sybyl),²⁰⁰ le modèle obtenu étant exploité pour définir les sites de fixations des agonistes dans le récepteur 5-HT₇ (construit par homologie avec la rhodopsine). Le modèle pharmacophorique ainsi que les champs CoMFA sont respectivement illustrés dans la **Figure 8** et la **Figure 9**.

¹⁹⁸ E. S. Vermeulen, A. W. Schmidt, J. S. Sprouse, H. V. Wikstrom, C. J. Grol, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5365.

¹⁹⁹ J. P. Snyder, S. N. Rao, K. F. Koehler, A. Vedani, R. Pelliciani, *Trends in QSAR and Molecular Modelling*, ESCOM: Leiden, **1993**, pp. 44-51.

²⁰⁰ Sybyl 6.8, Tripos Inc.: St. Louis, MO, **2001**.

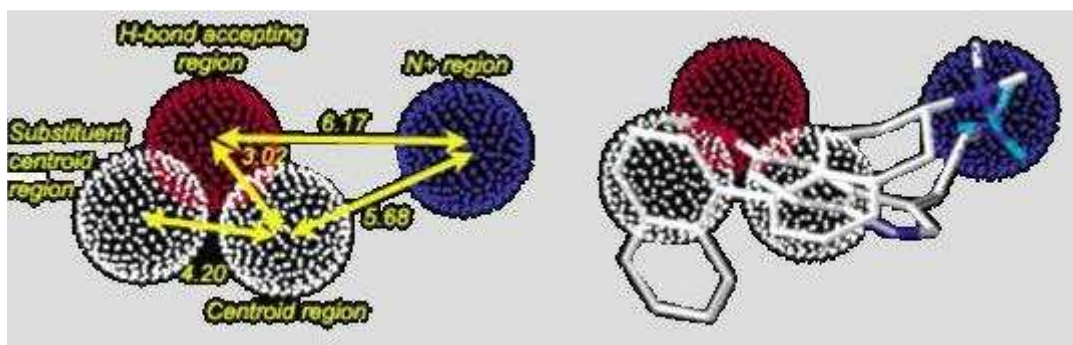


Figure 8. Pharmacophore pour les *agonistes* 5-HT₇R; à gauche est présenté le modèle et à droite le modèle appliqué à deux ligands : 5-HT et H1

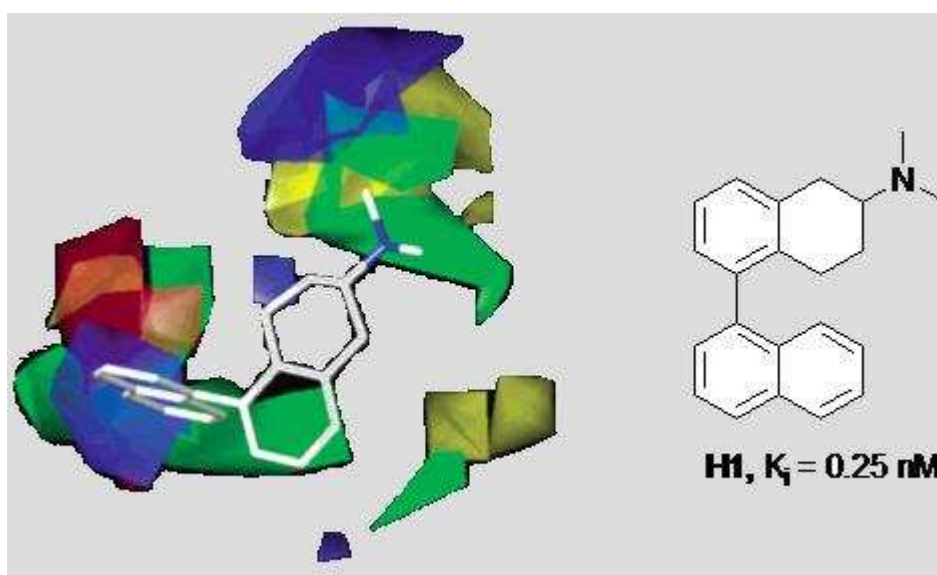


Figure 9. Champs CoMFA représenté pour le ligand **H1**;
(Code des couleurs : rouge = grp. électro négatifs sont préférés, bleu = grp. électro positifs sont préférés, jaune = encombrement stérique, vert = grp. encombrants sont préféré)

L'attention est attirée pour le modèle pharmacophorique représenté dans la **Figure 8** par le fait que chaque ligand ne correspond qu'à 3 points pharmacophoriques sur un total de 4. Il s'agit donc de deux sous-pharmacophores distincts, différenciés par une troisième caractéristique chimique (HBA vs HYD).

La découverte que certains ligands antérieurement publiés dans la littérature comme antagonistes étaient en effet des agonistes inverses,⁶⁰ a motivé le groupe de Vermeulen à utiliser une méthodologie similaire, cette fois appliquée au cas des *agonistes inverses*.²⁰¹

²⁰¹ E. S. Vermeulen, M. van Smeden, A. W. Schmidt, J. S. Sprouse, H. V. Wikstrom, C. J. Grol, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5451.

Ainsi, à partir d'un « training set » de 22 molécules (6 classes chimiques distinctes) alignées sur la conformation rigide de la S-méthiotépine et l'aporphine **C6**, le pharmacophore développé est repris dans la **Figure 10**. Il englobe : un centre basique (anglais PI), un groupe accepteur de liaison d'hydrogène (anglais HBA) et quatre centres hydrophobes (anglais HYD). En corrélation avec leur modèle antérieur (**Figure 8**), les auteurs lancent l'hypothèse qu'un agoniste inverse doit comporter *en plus* par rapport à un agoniste deux centres hydrophobes (HYD2 et HYD3, **Figure 10**). Cette conclusion pourrait être exploitée en réalité par l'introduction de groupements hydrophobes sur la bonne position de la structure d'un agoniste. Une série de molécules répondant à ces critères a été synthétisée au sein de leur laboratoire et a servi à la validation du modèle pharmacophorique proposé.

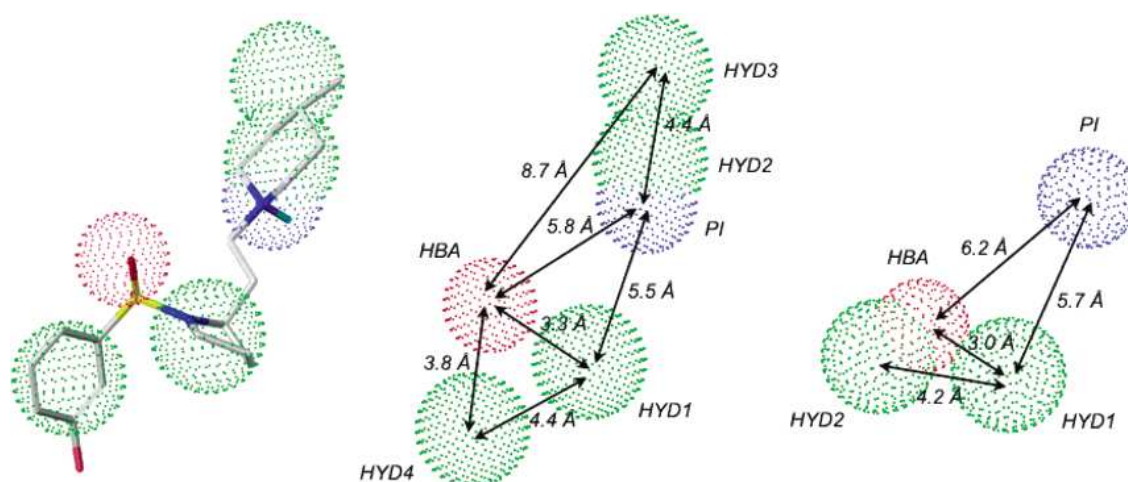


Figure 10. Pharmacophore pour les *agonistes inverses* 5-HT₇R (au milieu); à gauche : ancien pharmacophore pour les agonistes 5-HT₇R ; à droite : le pharmacophore d'agoniste inverse appliqué pour le ligand SB-269970

Le modèle de Lopez-Rodriguez pour les antagonistes 5-HT₇R et celui de Vermeulen pour les agonistes du même récepteur ont constitué les bases de deux pharmacophores créés en GASP²⁰² (sous SYBYL) par l'équipe de Nordling.²⁰³ Ces modèles repris dans la **Figure 11**, ont ensuite servi pour la conception de bibliothèques de potentiels ligands (virtuels/réels) pour les récepteurs 5-HT₇.

²⁰² G. Jones, P. Willett, R. C. Glen, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1995**, 9, 532.

²⁰³ E. Nordling, E. Homan, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2004**, 44, 2207.

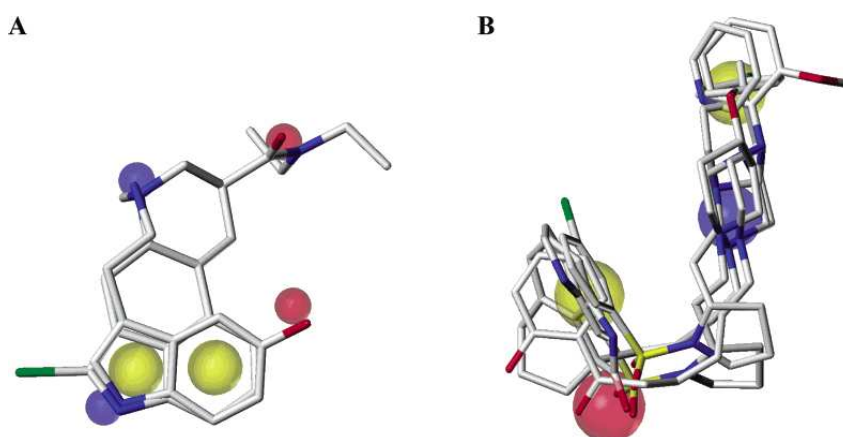


Figure 11. Pharmacophores 5-HT₇R recrées par Nordling.
 A – pharmacophore agoniste, B – pharmacophore antagoniste.
 (Code des couleurs : jaune = HYD, bleu = PI, rouge = HBA)

I.9.3 Le pharmacophore de Rault

Une autre équipe qui s'est investie dans les études de modélisation moléculaire sur les récepteurs 5-HT₇ est l'équipe de S. Rault. Elle publie en 2004²⁰⁴ un modèle pharmacophorique proche du modèle initial de Lopez-Rodriguez que nous avons décrit précédemment. Les ressemblances sont certainement dues aux échantillons d'apprentissages similaires pour ces deux équipes (qui contiennent comme « template » rigide une structure d'aporphine). De même, toutes les caractéristiques chimiques du pharmacophore publiés par Rault, à savoir un centre basique (anglais PI), un groupe accepteur de liaison d'hydrogène (anglais HBA) et deux centres hydrophobes (anglais HYD), se retrouvent dans le modèle de Vermeulen d'agoniste inverse (à souligner le fait que les deux publications ont été soumises approximativement en même temps). Ce pharmacophore (**Figure 12**) a été utilisé pour la conception de nouveaux ligands très affins pour les récepteurs 5-HT₇, de structure **H2**, type de ligands qui ont été initialement rapportés comme des ligands 5-HT₃.²⁰⁵

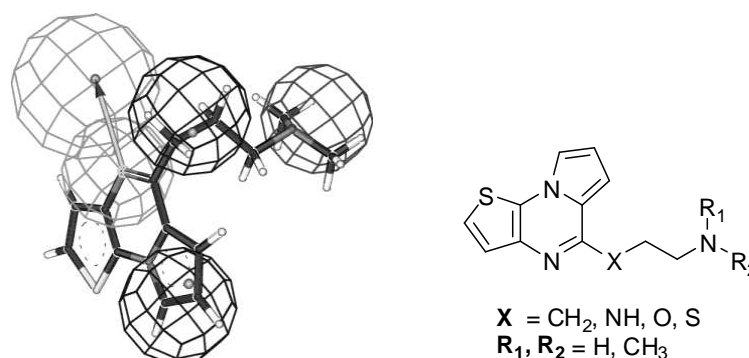


Figure 12. Pharmacophore proposé par Rault pour les *antagonistes* 5-HT₇

²⁰⁴ A. Lepailleur, R. Bureau, S. Lemaitre, F. Dauphin, J. C. Lancelot, V. Contesse, S. Lenglet, C. Delarue, H. Vaudry, S. Rault, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2004**, *44*, 1148.

²⁰⁵ S. Rault, J. C. Lancelot, H. Prunier, M. Robba, P. Renard, P. Delagrange, B. Pfeiffer, D. H. Caignard, B. Guardiola-Lemaitre, M. Hamon, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2068.

Le même modèle est utilisé plus tard lors d'un criblage sur une chimiothèque interne de composés et ce, pour identifier d'autres ligands potentiels pour les 5-HT₇Rs.²⁰⁶ La série des composés issue de cette recherche, répertoriée **E1**, a été décrite dans le chapitre précédent. Une conclusion importante de cette étude montre l'influence de la structure des ligands 5-HT₇ pour la sélectivité *versus* les 5-HT_{1A}Rs. Ainsi, les ligands qui ont une structure flexible, capables d'adopter une conformation plus étendue, pourront également se fixer sur les récepteurs 5-HT_{1A}. Cette affirmation semble renforcer les déductions similaires publiées dans la littérature par Bojarski et coll.¹⁷⁶

I.9.4 Le pharmacophore de Nowak

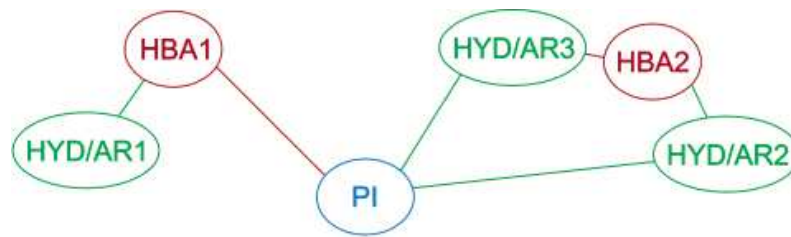
Tous les modèles antérieurs ont été conçus sur la base des caractéristiques chimiques détenues en commun par une série de ligands 5-HT₇, judicieusement regroupés dans un échantillon d'apprentissage. Pourtant, cette approche de type « ligand-based » considère que tous les ligands se fixent de la même manière dans le même site actif du récepteur. Bien que des essais sommaires aient aussi pris en compte le récepteur pour une étape ultérieure de validation du pharmacophore (comme dans le cas des modèles de Vermeulen^{198,201} et Lopez-Rodriguez),¹⁹⁷ ce n'est qu'en 2006 que Nowak et coll. a abordé l'autre approche pharmacophorique, de type « receptor-based », pour les récepteurs 5-HT₇.²⁰⁷

Utilisé auparavant dans le cas des récepteurs 5-HT_{1A},²⁰⁸ cette méthode consiste à générer des pharmacophores à partir des *complexes* ligand-protéine. Le pharmacophore issu de cette étude essaye de formuler des hypothèses de sélectivité et de non-sélectivité pour les ligands analysés. Ainsi, les auteurs postulent que, parmi les 6 points pharmacophoriques requis pour avoir une bonne affinité, trois sont essentiels. Le centre basique (anglais PI) et le centre aromatique (AR) sont obligatoires, tandis que le troisième peut être soit un groupe accepteur de liaison d'hydrogène (anglais HBA), soit un autre centre hydrophobe/aromatique (anglais HYD/AR). Des combinaisons spécifiques de ces 3 caractéristiques chimiques vont ensuite discriminer entre le caractère agoniste ou antagoniste de chaque ligand. Des représentations graphiques de ces idées, adaptées de la publication de Nowak, sont données par la suite dans les **Figure 13** et **14**.

²⁰⁶ A. Lepailleur, R. Bureau, M. Paillet-Loilier, F. Fabis, N. Saettel, S. Lemaitre, F. Dauphin, A. Lesnard, J. C. Lancelot, S. Rault, *J. Chem. Inf. Model.* **2005**, *45*, 1075.

²⁰⁷ M. Kolaczowski, M. Nowak, M. Pawlowski, A. J. Bojarski, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6732.

²⁰⁸ M. Nowak, M. Kolaczowski, M. Pawlowski, A. J. Bojarski, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 205.



Essential triplet: PI, ARn, X

X = HBA_n, HYD/AR_n n = 1,2,3

Observed combinations of essential features:

Selective:

- PI, AR1, HBA1
- PI, AR1, HYD/AR2*

Non-selective:

- PI, AR2, HBA2
- PI, AR2, HYD/AR3
- PI, AR3, HBA1

Figure 13. Hypothèses pharmacophoriques d'affinité et de sélectivité pour les récepteurs 5-HT₇

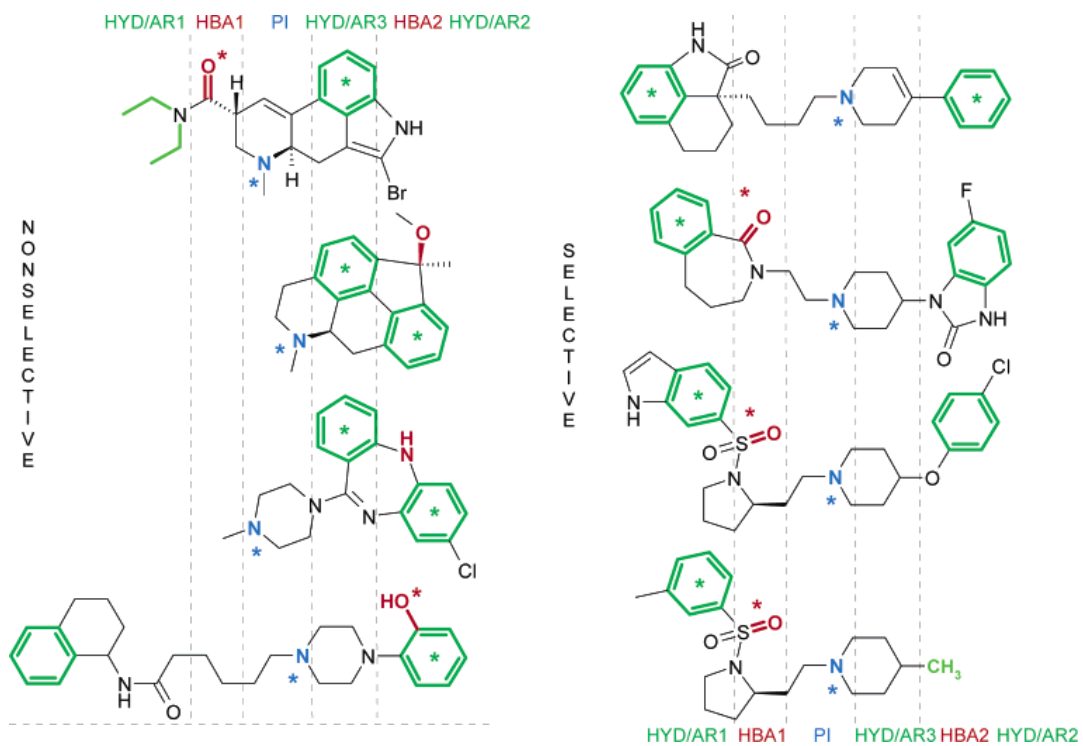
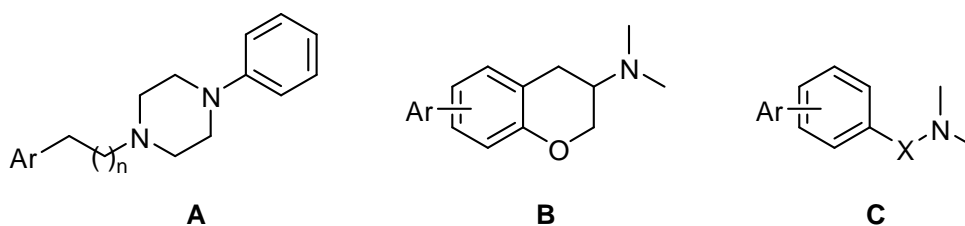
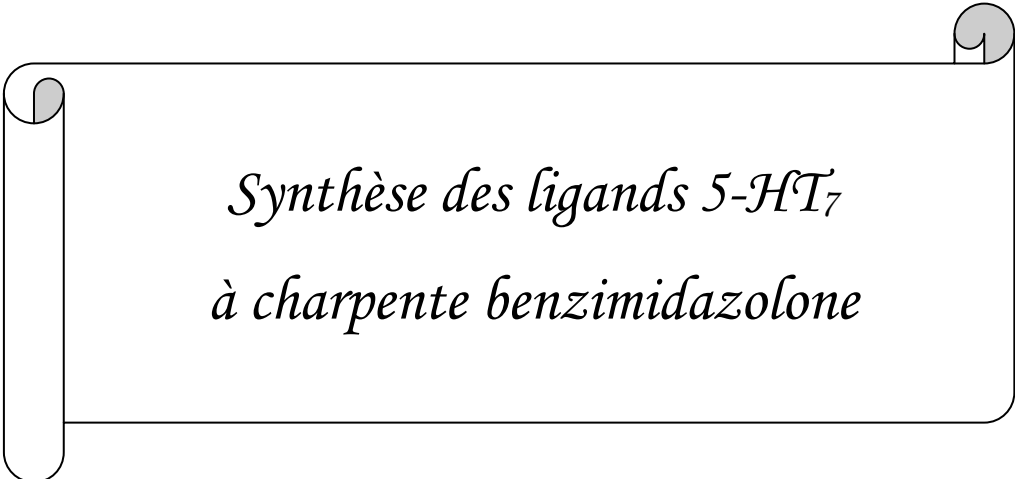


Figure 14. Attribution des points pharmacophoriques pour une série de ligands 5-HT₇; (les points pharmacophoriques essentiels sont marqués avec un astérisque)

Objectif des travaux

En absence d'une structure cristallographique des récepteurs 5-HT₇, la méthode la plus efficace pour trouver de nouveaux ligands a été le criblage à haut débit des chimiothèques de composés. Malgré l'avantage qu'elle présente, en ouvrant de nouvelles pistes d'exploration, cette méthode a pourtant le désavantage d'induire encore plus de complexité sur le mode d'interaction ligand-récepteur. Les différentes études structure-activité associés à *chaque classe* de ligands ont une importance fondamentale dans la compréhension du mode de liaison dans le site actif. Sur la base d'une analyse bibliographique, nos travaux se sont orientés vers la *conception, la synthèse et l'évaluation biologique* d'analogues hétérocycliques des trois classes connues de ligands 5-HT₇ : les arylpipérazines (**A**), les chromanes (**B**) et les bis-aryles (**C**). L'objectif est de découvrir des ligands affins et sélectifs tout en enrichissant les études SAR, parfois très sommaires, existantes dans la littérature.





*Synthèse des ligands 5-HT₇
à charpente benzimidazolone*

Chapitre II. Synthèse des ligands 5-HT₇ à charpente benzimidazolone

II.1 Choix des structures à synthétiser

Parmi la grande diversité de ligands sérotoninergiques 5-HT₇, décrite dans la littérature et résumée dans le chapitre précédent, nous nous sommes tout d'abord proposés de synthétiser des composés appartenant à la série des arylpipérazines. Notre choix est essentiellement fondée sur la parution dans la littérature de nouveaux dérivés sérotoninergiques publiés par le group de S. Rault¹⁶⁵ appartenant à la classe des phénylpyroles, dont un des meilleurs ligands 5-HT₇, le composé **L1**, représenté sur la **Figure 15**, possède une affinité de 21 nM (pour les récepteurs 5-HT₇ de rat).

A partir de ce ligand **L1**, nous avons envisagé dans un premier temps de garder deux éléments structuraux importants pour l'activité sérotoninergique, à savoir la phénylpipérazine (rouge) et le motif *N*-arylique (vert) et de remplacer l'hétérocycle central pyrrolique par un noyau benzimidazolone (bleu). Nous avons donc proposé des structures de type **L2**. Le choix de la benzimidazolone comme hétérocycle qui peut avoir une interaction favorable avec les récepteurs 5-HT₇ s'est trouvé récemment confirmée par brevet de Boehringer Ingelheim Int.²⁰⁹ Les ligands brevetés de structure **L3** incorporent à la fois le noyau benzimidazolone (bleu) et l'entité phénylpipérazine (rouge).

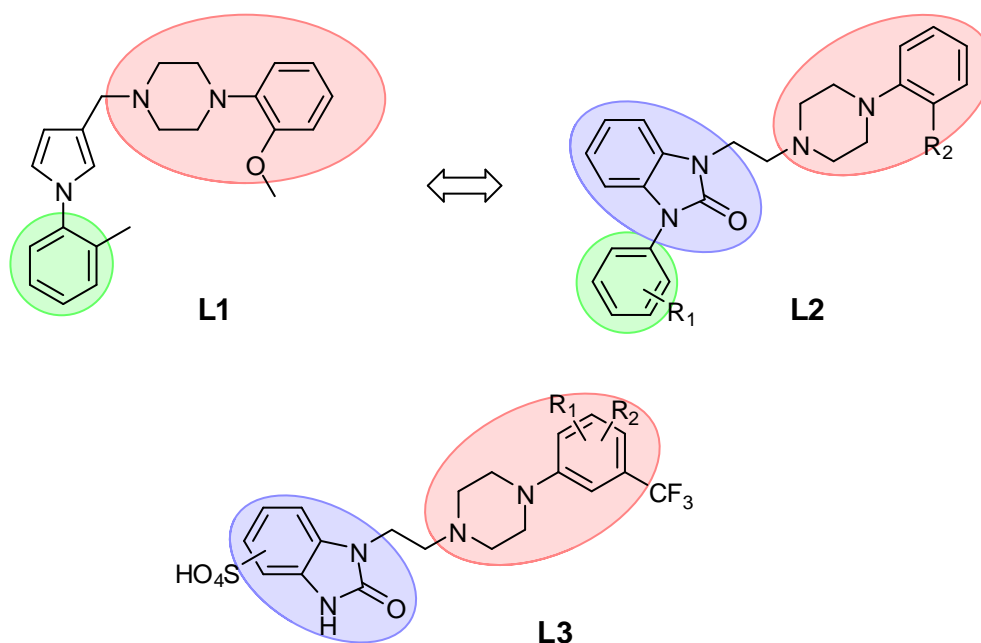


Figure 15 – Structure des ligands proposés **L2**, basée sur les ligands de la littérature **L1**

²⁰⁹ A. Volz, R. Lotz, F. Paleari, *PCT Int. Appl.* WO2008074795, *Chem. Abstr.* **2008**, 149, 104709.

En ce qui concerne la longueur de l'espaceur, pour des raisons d'accessibilité, nous avons décidé de garder une longueur de deux atomes de carbones. Ce choix est conforté par une bonne superposition entre notre structure et le ligand rapporté par S. Rault (**Figure 16**).

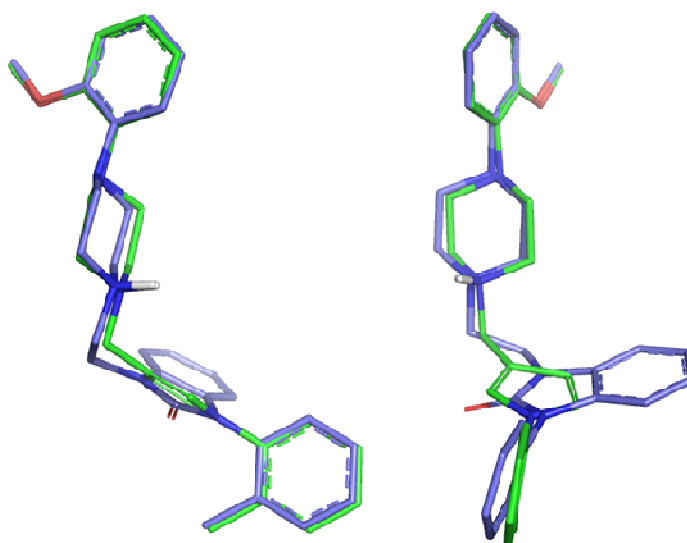


Figure 16 – Vues différentes de la superposition²¹⁰ entre notre structure hypothétique **L2** (bleu) et le ligand **L1** (vert)

Quant à la nature des substituants R₁ et R₂ du composé **L2** (**Figure 15**), ces pharmacomodulations ont été guidés sur la base du retour d'expérience des tests biologiques des premiers ligands synthétisés. Cependant, pour plus de clarté dans le manuscrit, l'ensemble des modulations, souvent issues de réactions similaires, sera présenté en même temps, et les résultats pharmacologiques afférents regroupés en fin de chapitre.

²¹⁰ Sybyl 8.0, Tripos Inc.: St. Louis, MO, 2006.

II.2 Voie retrosynthétique proposée

La voie retrosynthétique que nous avons imaginé est représentée dans le **Schéma 1**.

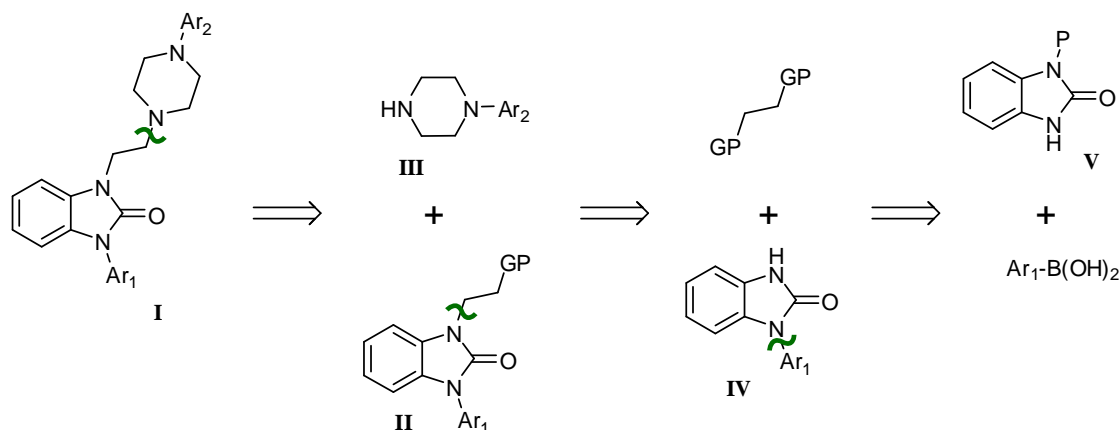


Schéma 1

Les composés finaux **I** peuvent être obtenus par substitution d'un groupement partant **GP** présent sur la benzimidazolone **II** au moyen de diverses phénylpipérazines commerciales **III**. Les benzimidazolones **II** sont accessibles par alkylation de l'azote libre de la molécule **IV**, elle-même générée suite à un couplage entre divers acides boroniques et un des azotes de la benzimidazolone.

II.3 Synthèse des ligands appartenant à la série des *N*-arylbenzimidazolones

Plusieurs méthodes sont décrites dans la littérature pour la *N*-arylation des substrats hétérocycliques. On peut mentionner par exemple les *N*-arylations catalysées par du cuivre, initialement publiées par Chan²¹¹ et Lam,²¹² et développées ensuite par divers auteurs, qui utilisent comme donneur d'aryle des acides boroniques.²¹³⁻²¹⁷

²¹¹ D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R.-P. Wang, M. P. Winters, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2933.

²¹² P. Y. S. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. P. Winters, D. M. T. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2941.

²¹³ A. P. Combs, S. Saubern, M. Rafalski, P. Y. S. Lam, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1623.

²¹⁴ D. J. Cundy, S. A. Forsyth, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7979.

²¹⁵ V. Collot, P. R. Bovy, S. Rault, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9053.

²¹⁶ W. W. K. R. Mederski, M. Lefort, M. Germann, D. Kux, *Tetrahedron* **1999**, 55, 12757.

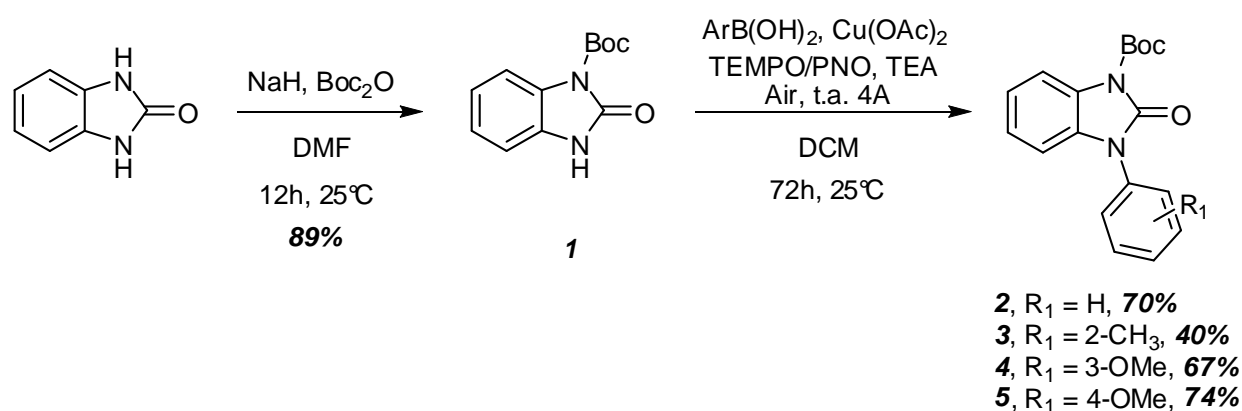
²¹⁷ P. Y. S. Lam, G. Vincent, C. G. Clark, S. Deudon, P. K. Jadhav, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3415.

Ultérieurement, la source d'aryle a été étendue aux arylsiloxanes²¹⁸ et aux arylstannanes,²¹⁹ une revue complète sur la condensation d'Ulmann étant publiée en 2003 par Ley and Thomas.²²⁰

Grâce à la grande disponibilité commerciale de divers acides boroniques, nous avons opté pour un couplage catalysé par l'acétate de cuivre, selon le protocole rapporté par Lam *et al.*²¹⁷ Les conditions de réaction douces utilisées (température ambiante avec la triéthylamine comme base) rendent cette méthode tolérante aux groupements fonctionnels les plus sensibles, contrairement aux couplages pallado-catalysés.

Dans le cas des ligands à charpente benzimidazolone, nous nous sommes proposés de synthétiser initialement un lot de 4 composés (**Figure 15**, composés **L2** avec R₁ = H, Me et R₂ = H, Me) et ensuite, fonctions des résultats biologiques obtenus, de les moduler spécifiquement. Il faut préciser que le choix des substituants R₁ (mais aussi R₂) a été faite tout d'abord par rapport aux molécules de référence, la disponibilité commerciale des différents acides boroniques et des phénylpipérazines étant également prise en compte.

Ainsi, la benzimidazolone commerciale est classiquement protégée sur un des azotes par le groupement *t*-butoxycarbonyle (Boc), et l'autre azote disponible est couplé avec des acides arylboroniques. Les rendements obtenus vont de 40 à 70%, et sont comparables à ceux décrits dans la publication de référence (**Schéma 2**).²¹⁷



La déprotection du groupement Boc par l'acide trifluoroacétique au sein du dichlorométhane a permis d'isoler les produits **6-9** avec des rendements quantitatifs. L'azote déprotégé est ensuite engagé dans une réaction d'alkylation avec du dibromoéthane. Il est à noter que les essais initiaux, dans des conditions basiques fortes utilisant l'hydru de sodium, n'ont permis l'obtention des produits désirés qu'avec un rendement moyen, presque de 41% au maximum (**A**, **Schéma 3**). L'optimisation de cette étape dans des conditions réactionnelles

²¹⁸ P. Y. S. Lam, S. Deudon, K. M. Averill, R. Li, M. Y. He, P. DeShong, C. G. Clark, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7600.

²¹⁹ P. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, K. M. Averill, D. Chan, A. Combs, *Synlett.* **2000**, *5*, 674.

²²⁰ S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400.

biphasiques, en utilisant de l'eau comme solvant et le bromure de tetrabutylammonium en quantité catalytique comme agent de transfert de phase (**B**, **Schéma 3**), a conduit aux composés attendus **10-13** avec de très bons rendements (**Tableau 4**).

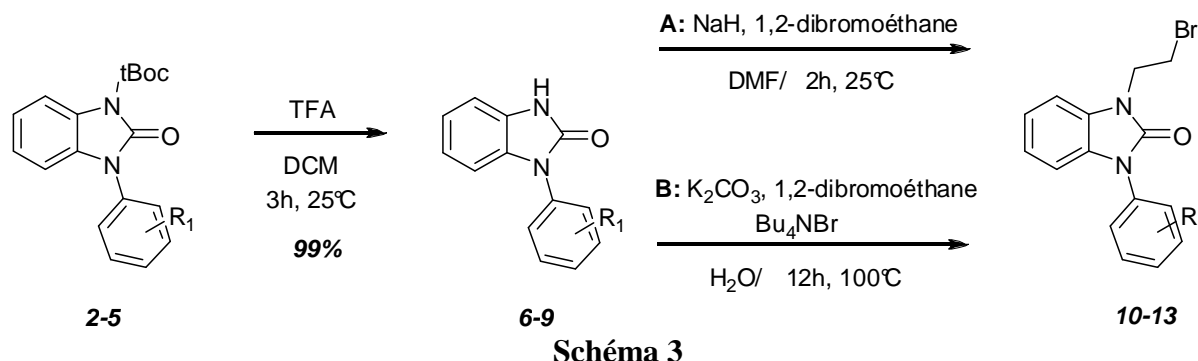


Tableau 4. Rendements obtenus pour l'étape d'alkylation du **Schéma 3**

Produit départ	Conditions	R	Rendement (%)	Produit obtenu
6	A	H	41	10
6	B	H	96	10
7	B	2-CH ₃	75	11
8	B	3-MeO	85	12
9	B	4-MeO	92	13

Le greffage des différentes phénylpipérazines a été poursuivi dans des conditions classiques de substitution nucléophile. Pourtant, il a été observé que, même après plus de 24 heures de réaction au reflux de tétrahydrofurane, avec 5 éq. de carbonate de potassium comme base, il restait toujours du produit de départ (jusqu'à 15%). Le changement de la base avec du carbonate de césium n'a pas apporté des améliorations. Nous nous sommes rapidement orientés vers le chauffage sous micro-ondes (**Schéma 4**, **Tableau 5**). Dans ce cas, les temps de réactions diminuent considérablement et le produit de départ est consommé complètement (voir par exemple le cas du composé **10** dans le **Tableau 5**). Ainsi, le composé **15** a été obtenu avec un rendement de 76% après seulement 20 min de chauffage sous micro-ondes à 160°C, par rapport au 36 h de chauffage classique à 68°C, dans le cas du composé **14**.

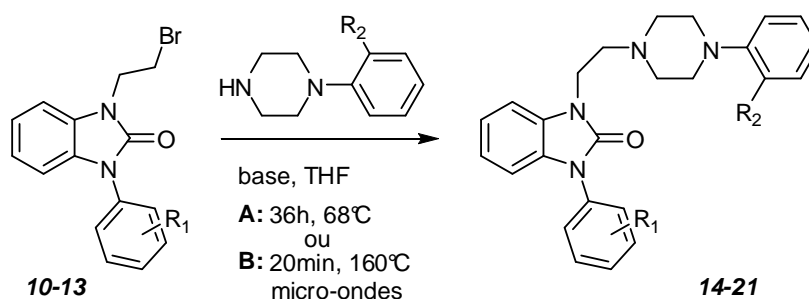
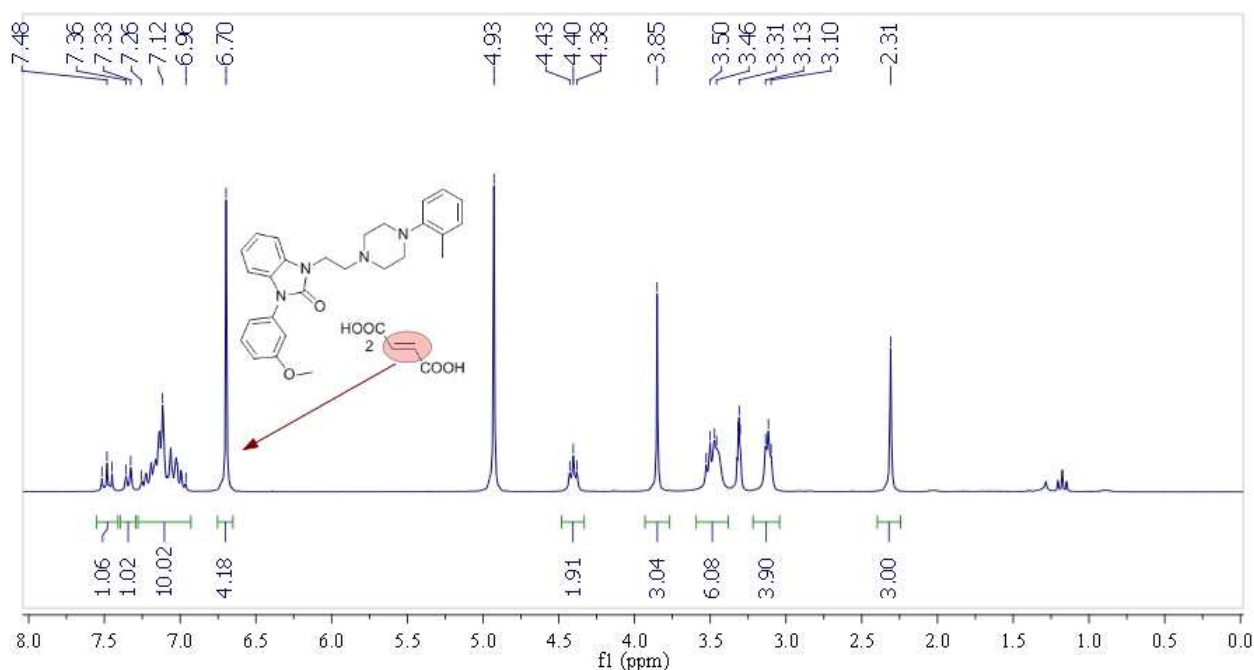


Tableau 5 – Conditions réactionnelles et rendements afférents au **Schéma 4**

Produit départ	R ₁	R ₂	Base	Conditions	Rendement [%]	Produit obtenu
10	H	H	K ₂ CO ₃	A	75	14
		H	CS ₂ CO ₃	A	74	14
		CH ₃	K ₂ CO ₃	B	76	15
11	2-CH ₃	H	K ₂ CO ₃	B	93	16
		CH ₃			71	17
12	3-MeO	H			95	18
		CH ₃			75	19
13	4-MeO	H			84	20
		OMe			95	21

Du fait de l'instabilité observée pour les composés finaux, ainsi que pour des facilités de manipulation lors des tests biologiques, nous nous sommes efforcés d'obtenir les sels de nos composés. Une ultime étape de précipitation des composés **14-21** sous forme de sels d'acide fumarique a donc été réalisée. Après quelques essais et sur la base de la RMN-¹H (voir l'exemple du composé **19**, **Figure 17**), il apparaît clairement que nous formons des sels doubles sur deux atomes d'azotes. Cette constatation nous a amenés à introduire deux équivalents d'acide fumarique de telle sorte à isoler les différents ligands sous forme de doubles sels d'acide fumarique, avec de rendements quantitatifs.

**Figure 17** – Spectre RMN-¹H dans le MeOD du sel double d'acide fumarique correspondant au composé **19**

II.4 Evaluation biologique des *N*-arylbenzimidazolones

Tous les composés finaux ont été testés pour leur affinité vis-à-vis des récepteurs 5-HT₇ et 5-HT_{1A}. Les constantes d'inhibition (K_i) sont estimées suite à au moins trois expériences différentes. Les études de compétition effectuées utilisent des récepteurs natifs (hippocampe de rat) dans le cas des 5-HT_{1A}Rs et des récepteurs clonés (exprimés dans des cellules HEK-293) dans le cas des 5-HT₇Rs. Toutes les procédures décrites dans le paragraphe suivant sont issues des protocoles expérimentaux publiés par Paluchowska.¹⁷⁸

Ainsi, dans le cas des récepteurs 5-HT₇ humains, le protocole est identique à celui initialement publié par Thomas.²²¹ Les membranes des cellules HEK 293 qui expriment les récepteurs 5-HT_{7(b)} (10µg de protéine per tube) ont été incubées dans une solution tampon de Tris-HCl 50mM (pH = 7.4) qui contient 4mM MgCl₂, 0.1 mM de pargyline et 0.1% acide ascorbique, en présence du ligand à tester à différentes concentrations (7 à 9) et de 0.5 mM [³H]-5-CT (93.0 Ci/mmol, Amersham). Chaque expérience a fait l'objet de trois mesures. Après 1h d'incubation à 37°C, les milieux ont été rapidement filtrés au moyen d'un système Brandell Cell Harvester sur des filtres de type Whatman GF/B et rincés trois fois avec des portions de la même solution mère Tris-HCl (pH 7.4) refroidie à 4°C. La radioactivité retenue par les filtres a été mesuré au moyen d'un compteur à scintillation liquide de type Beckman LS 6500 en utilisant 4 ml de liquide de scintillation (Akwascynt, BioCare). Les courbes de liaison ont été estimées par régression non-linéaire avec Prism,²²² en utilisant les équations de Cheng-Prusoff²²³ pour le calcul des valeurs de K_i .

La liaison non-spécifique du [³H]-5-CT a été déterminée en présence de 10 µM de 5-HT dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment et quantifiée comme la différence entre la liaison en présence de la sérotonine et la liaison en absence de la sérotonine.

Dans le cas des récepteurs 5-HT_{1A}, les protocoles expérimentaux sont basés sur ceux publiés initialement par Bojarski.²²⁴ Brièvement, les mêmes étapes évoquées antérieurement sont également valables pour les 5-HT_{1A}Rs. Le radioligand utilisé dans les expériences de compétition est, dans ce cas, le [³H]-8-OH-DPAT (106 Ci/mmol, NEN Chemicals). Pour la liaison non-spécifique, le même ligand, à savoir la 5-HT, est utilisé.

²²¹ D. R. Thomas, S. A. Gittins, L. L. Collin, D. N. Middlemiss, G. Riley, J. Hagan, I. Gloger, C. E. Ellis, I. T. Forbes, A. M. Brown, *Br. J. Pharmacol.* **1998**, *124*, 1300.

²²² Prism 4, GrafPad Software Inc.: San Diego, CA,

²²³ Y. Cheng, W. H. Prusoff, *Biochem Pharmacol* **1973**, *22*, 3099.

²²⁴ A. J. Bojarski, M. T. Cegla, S. Charakchieva-Minol, M. J. Mokrosz, M. Mackowiak, S. Misztal, J. L. Mokrosz, *Pharmazie* **1993**, *48*, 289.

Les résultats biologiques de cette première série de ligands sont résumés dans le **Tableau 6**.

Tableau 6 – Affinités des ligands synthétisés vis-à-vis des récepteurs 5-HT₇ et 5-HT_{1A}.

	Cmp	R ₁	R ₂	5-HT ₇ K _i , nM	5-HT _{1A} K _i , nM	Ratio K _{i 7} / K _{i 1A}
	14	H	H	1230	467	2.6
	15	H	Me	1867	168	11.1
	16	2-Me	H	902	636	1.4
	17	2-Me	Me	17960	375	47.9
	18	3-MeO	H	864	646	1.3
	19	3-MeO	Me	2500	182	13.7
	20	4-MeO	H	566	340	1.7
	21	4-MeO	OMe	296	22	13.5
	L1	-	-	21	9.9	2.1

Nous remarquons dans le tableau ci-dessus que, par rapport au ligand **L1** de S. Rault, les valeurs de binding sont plus faibles allant dans le cas des récepteurs 5-HT₇ de 296 à 17960 nM, et dans le cas des récepteurs 5-HT_{1A} de 22 à 646 nM. En règle générale, on observe que des ligands de cette famille sont plus affins pour les 5-HT_{1A}Rs que pour les 5-HT₇Rs avec un rapport de sélectivité maximum d'approximativement 48 fois en faveur des récepteurs 5-HT_{1A} (voir le cas du ligand **17**). Cependant, la faible affinité du composé **17** (constantes d'inhibition, K_i, élevées) ne rend pas intéressant ce ligand. Par contre, dans le cas du ligand **21**, même si le rapport de sélectivité reste faible avec une valeur de 13.5, l'affinité commence à être comparable à celle des ligands rapportés dans la littérature (K_{i 5-HT1A} = 22 nM).

Du point de vue structure-affinité (SAR), deux tendances peuvent être dégagées :

- les ligands deviennent plus affins pour les 5-HT₇ si le substituant R₁ est plus éloigné du noyau benzimidazolone (voir le cas des ligands **16**, **18**, **20**) ;
- pour un même substituant R₁, le substituant R₂ = Me améliore l'affinité sur les 5-HT_{1A}Rs, mais induit un effet négatif sur les 5-HT₇Rs par rapport à R₂=H. Ainsi, ces ligands sont donc plus affins pour 5-HT_{1A} et moins affins pour les 5-HT₇Rs (voir les couples **14/15**, **16/17** et **18/19**).

II.5 Optimisation des ligands à charpente benzimidazolone

Compte tenu de l'affinité modeste des ligands obtenus précédemment vis-à-vis des 5-HT₇Rs, une optimisation s'est imposée. Ainsi, à partir de ligands appartenant à la classe des arylpiperazines déjà connus dans la littérature et résumés dans le chapitre précédent, nous avons choisi cette fois comme molécules de référence les entités **L4**, **L5** et **L6** représentées dans la **Figure 18**.

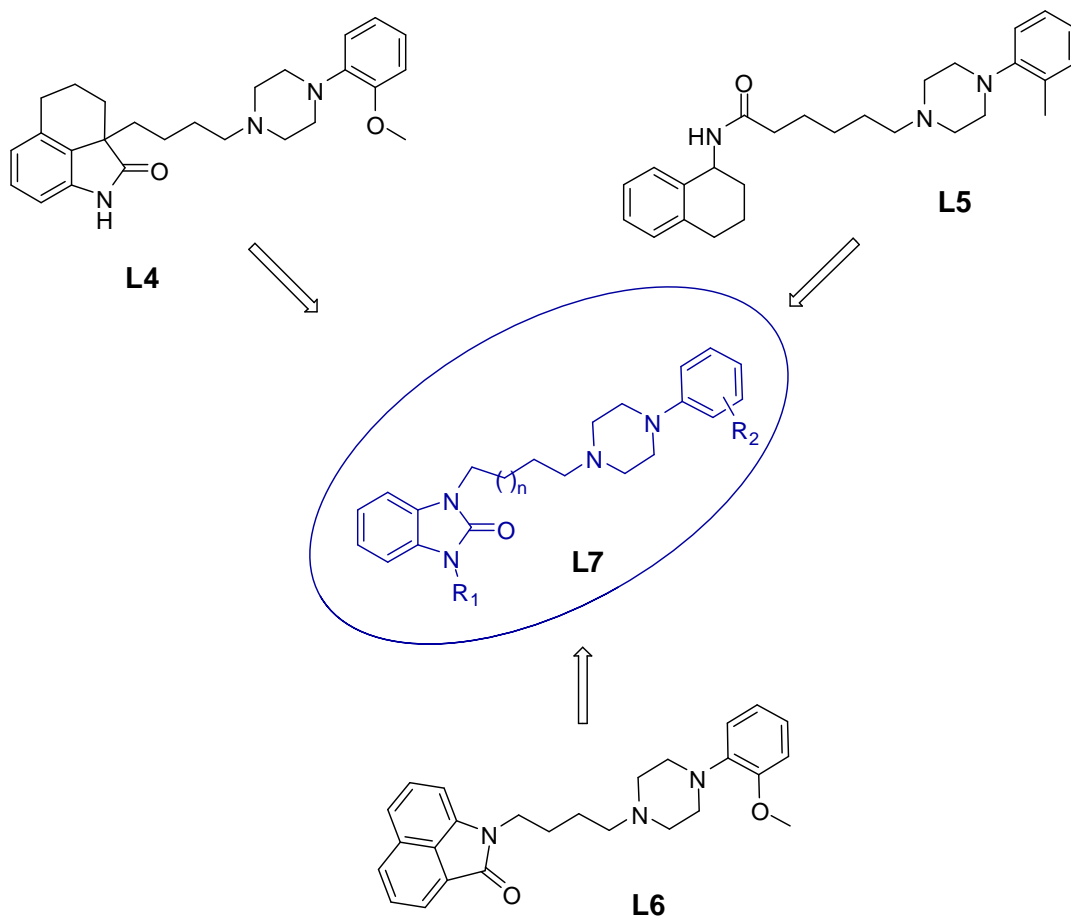


Figure 18

Ainsi, nous avons imaginé deux modifications structurales, assez simple à mettre en œuvre d'un point de vue synthétique :

i) garder le substituant arylique avec lequel nous avons enregistré précédemment la meilleure affinité pour les 5-HT₇/5-HT_{1A}Rs, et allonger le bras espaceur (**L7**, R₁=4-MeOC₆H₄, n > 2). En effet, cette dernière modification structurale est spécifique aux ligands connus dans la littérature sous le nom de LCAPs (anglais Long Chain Aryl Piperazines). L'impact de l'espaceur sur l'affinité et la sélectivité 5-HT_{1A}/5-HT₇ fait l'objet d'un article publié en 2004 par Bojarski et coll.¹⁷⁶ Les auteurs concluent que, dans le cas des ligands 5-HT₇ appartenant à la

classe des arylpipérazines, ceux qui sont plus flexibles peuvent adopter plus facilement la conformation active nécessaire à une meilleure affinité pour les 5-HT₇R.

ii) conformément aux ligands **L4**, nous nous sommes proposés de synthétiser des analogues qui incorporent l'hétérocycle benzimidazolone (**L7**, R = H) à la place des noyaux tetrahydrobenzindoles. Cette structure permet de garder un NH disponible pour une éventuelle liaison d'hydrogène au sein du site actif des 5-HT₇R.

La stratégie de synthèse utilisée antérieurement a été optimisée, pour plus de convergence. Ainsi, nous avons décidé d'effectuer l'étape de *N*-arylation en dernier, sur quelques ligands de structure **L7** (avec R = H). La voie retrosynthétique reconsidérée est représentée dans le **Schéma 5**.

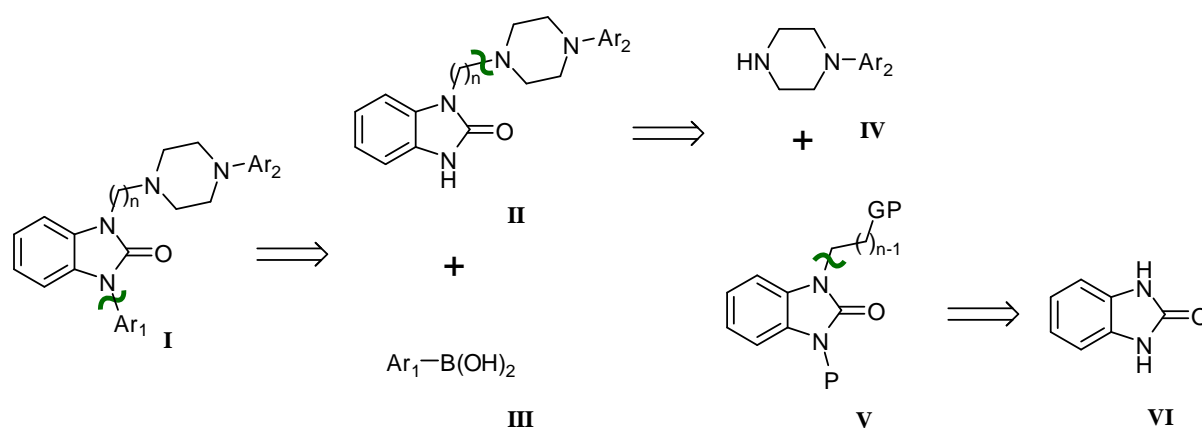
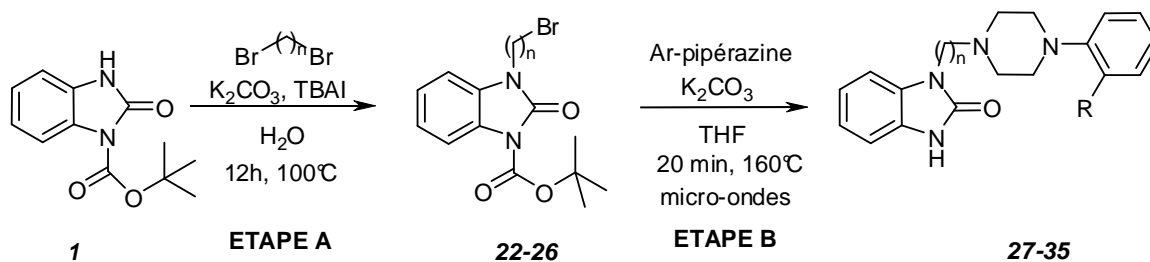


Schéma 5

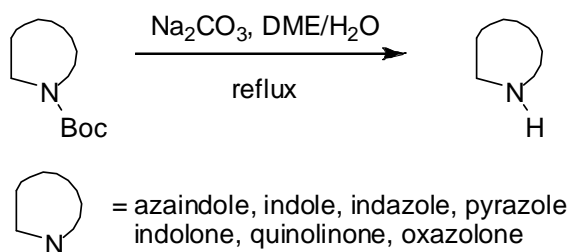
Ainsi, les nouveaux produits finaux **I** pourraient donc être obtenus via une réaction de couplage catalysé par du cuivre, comme décrit précédemment. Les partenaires de couplage **II** (eux-aussi ligands potentiels) seraient pour leur part issus d'une réaction de substitution d'un groupement partant **GP** présent sur la benzimidazolone **V** avec des diverses phényl-pipérazines commerciales **IV**. Les composés **V** seraient obtenus suite à une réaction d'alkylation réalisée avec des dibromoalcane de longueur variée.

Nous avons donc commencé par une étape de *N*-alkylation à partir de la benzimidazolone **1** protégée par un motif *tert*-butoxycarbonyl sur un des atomes d'azote. L'étape d'alkylation, conduite dans les conditions optimisées décrites auparavant, utilise des dibromoalcane de longueur variable en présence de carbonate de potassium en milieu aqueux. Guidés par les ligands déjà publiés dans la littérature, qui comportent, dans la plupart des cas, une chaîne aliphatique de 4 atomes de carbones, nous avons fait varier la longueur de l'espaceur de 3 jusqu'à 6 atomes de carbones. Les produits d'alkylation obtenus avec de bons rendements ont été par la suite engagés dans une dernière étape de substitution nucléophile pour l'introduction des arylpipérazines terminales avec élimination concomitante du groupement Boc (**Tableau 7**).

Tableau 7 – Synthèse des benzimidazolones **28-36**

n	Etape A		Etape B			
			R = H		R = MeO	
2	83%	22	79%	27	93%	28
3	84%	23	90%	29	82%	30
4	90%	24	76%	31	74%	32
5	93%	25	68%	33	85%	34
6	82%	26	86%	35	95%	36

Notons que la deprotection du NH de la benzimidazolone mettant en jeu des conditions basiques est en accord avec la méthode rapportée par Berteina et coll.²²⁵ dans le cas de plusieurs autres hétérocycles (**Schéma 6**).

**Schéma 6**

Quelques analogues du composé **21**, possédant un espaceur de 3 ou 4 atomes de carbones, ont été obtenus après une dernière étape de couplage avec l'acide 4-méthoxyphényl-boronique commercial. A noter que, dans la mesure où aucune optimisation n'a été effectuée pour cette réaction, les rendements faibles enregistrés ne peuvent pas être expliqués de manière rationnelle sur la base d'un seul essai (**Schéma 7**).

²²⁵ S. El Kazzouli, J. Koubachi, S. Berteina-Raboin, A. Mouaddib, G. Guillaumet, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8575.

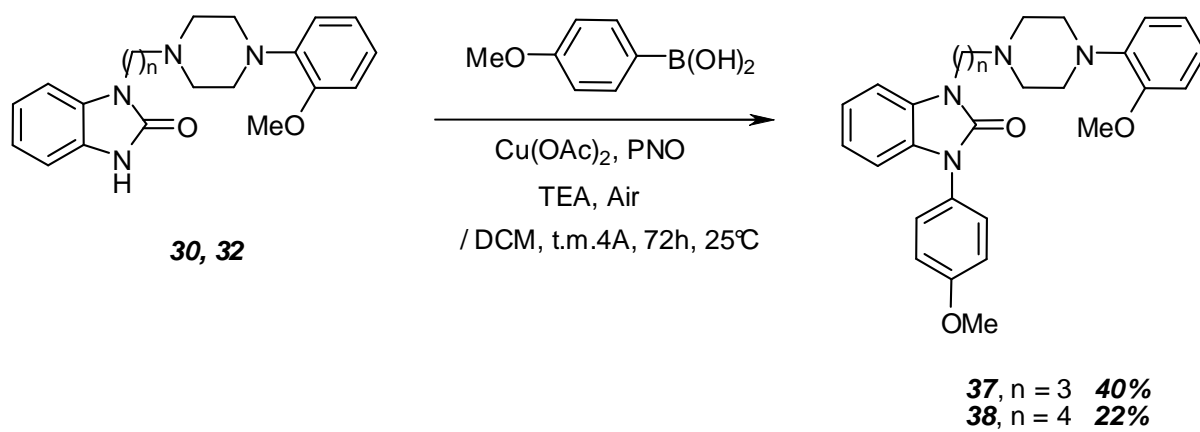


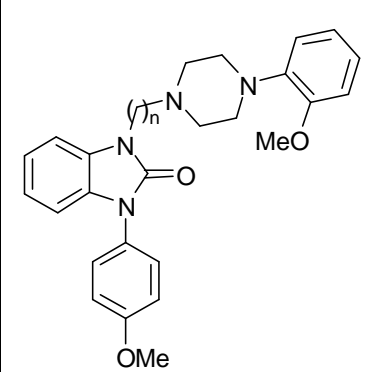
Schéma 7

II.6 Evaluation biologique des nouveaux ligands à charpente benzimidazolone

Comme précédemment, les ligands finaux ont été testés sous la forme d'un sel double d'acide fumarique obtenus avec des rendements quantitatifs à partir des formes basiques correspondantes. Le récapitulatif des résultats biologiques apparaît ci-dessous.

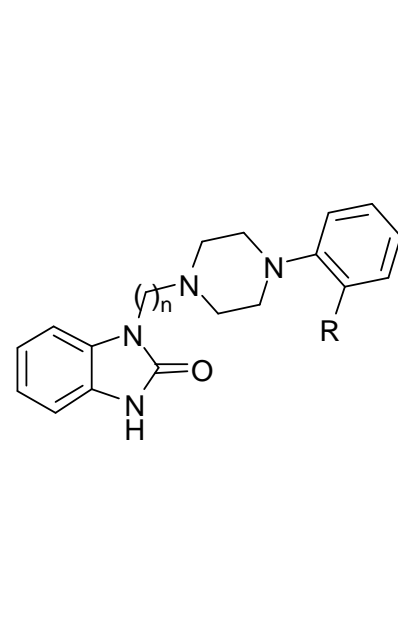
Dans le cas des analogues du composé **21**, analogues qui incorporent un espaceur à 3 et à 4 chaînons, les valeurs de binding restent pratiquement les mêmes, une légère amélioration de l'affinité pour les 5-HT₇Rs étant seulement observée pour le dérivé **37** (Tableau 8).

Tableau 8 – Valeurs des affinités pour les ligands **21**, **37**, **38**.

		n	5-HT ₇ K _i , nM	5-HT _{1A} K _i , nM	Ratio K _{i7} / K _{i1A}
	21	2	296	22	13.5
	37	3	168	26	6.5
	38	4	267	36	7.4

En ce qui concerne la deuxième série de ligands optimisés, ligands qui ne possèdent pas sur la partie benzimidazolone de substituants *N*-aryles, des résultats biologiques encourageants ont été observés (Tableau 9).

Tableau 9 – Affinités des ligands à charpente benzimidazolone non-arylés.

		n	R	5-HT ₇ K _i , nM	5-HT _{1A} K _i , nM	Ratio K _{i1A} / K _{i7}
	27	2	H	1029	897	0.87
	28	2	OMe	1838	25	0.01
	29	3	H	243	26	0.11
	30	3	OMe	40	3.4	0.09
	31	4	H	48	84	1.75
	32	4	OMe	26	6	0.23
	33	5	H	6	269	44.83
	34	5	OMe	38	33	0.87
	35	6	H	20	48	2.40
	36	6	OMe	78	12	0.15

Il est possible de tirer des conclusions intéressantes de point de vue relation structure-activité (SAR) à lecture du **Tableau 9**. Les tendances observées seront détaillées par la suite :

- les substituants R = MeO conduisent, systématiquement, à une meilleure affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}, en accord avec ce qui est largement connu dans la littérature, à savoir que les substituants méthoxy en ortho des phénylpipérazines ont une interaction favorable avec les récepteurs 5-HT_{1A}. Pour les mêmes ligands, le facteur de sélectivité 5-HT_{1A} vs 5-HT₇ diminue progressivement avec l'allongement de l'espaceur (voir les ligands **28**, **30**, **32**, **34**), jusqu'à une valeur optimale dans le cas d'un bras espaceur à 5 chaînons (ligand **35**). La longueur de 5 atomes de carbones représente en effet un « point d'inflexion », car la tendance est inversée pour une longueur plus importante.

- dans le cas des phénylpipérazines non-substituées sur la partie aromatique (R = H), contrairement aux analogues méthoxylés, les valeurs de K_i sont nettement favorables pour l'interaction avec les 5-HT₇Rs. Le rapport de sélectivité (K_i)_{5-HT_{1A}}/(K_i)_{5-HT₇} s'améliore avec l'allongement de la chaîne jusqu'à une valeur de 45, dans le cas d'un espaceur à 5 atomes de carbones. Dans ce cas, le ligand **33** présente une affinité de 6 nM sur les 5-HT₇Rs.

Pendant notre étude, en 2008, Volk et coll. ont rapporté des composés similaires à nos ligands.¹⁸² Parmi la diversité des pharmacomodulations publiées (voir l'exemple des ligands **F13-F16**, **Chapitre I**), les auteurs ont montré qu'un substituant chloré dans la position méta ou para du motif phénylpipérazine semble, en effet, augmenter la sélectivité vis-à-vis des 5-HT₇Rs par rapport au autres récepteurs sérotoninergiques. Les valeurs d'affinité pour les seuls dérivés rapportés non-substitués sur le cycle oxindole **L8** et **L9**, sont représentés dans la **Tableau 10**.

Tableau 10 – Affinités des analogues stricts de nos ligands publiés par Volk

Composé	R	K _i (5-HT ₇), nM	% inhibition 5-HT _{1A}	
			10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁸ M
L8	3-Cl	0.49	40	9
L9	4-Cl	7	10	-

En corrélation avec les données de Volk et compte tenu des résultats très encourageants obtenus précédemment, nous avons envisagé la synthèse de deux analogues du composé **33**. Pour ces nouveaux composés, nous avons préservé l'espaceur avec une longueur optimale de 5 atomes de carbones (comme prouvé auparavant) et incorporé des phénylpipérazines substituées soit en méta, soit en para, par des atomes de chlore.

Nous avons procédé donc à la synthèse des ligands **39** et **40** en condensant sur l'intermédiaire **25** obtenu précédemment la 3-chloro ou la 4-chlorophénylpipérazine, selon le protocole expérimental optimisé antérieurement (**Schéma 8**).

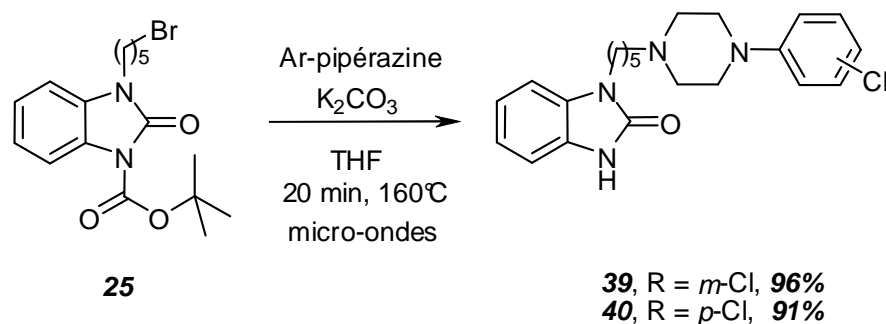
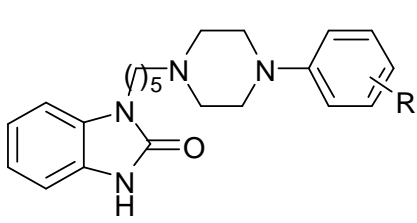


Schéma 8

Les ligands **39** et **40** ont été évalués pour leurs affinités vis-à-vis des récepteurs 5-HT₇ et 5-HT_{1A}. Les résultats de ces tests sont résumés dans le **Tableau 11**.

Tableau 11 – Affinités des ligands optimisés selon les propositions de Volk

	Cmp	R	5-HT ₇ K _i , nM	5-HT _{1A} K _i , nM	Ratio K _{i1A} / K _{i7}
	33	H		6	269
39	<i>m</i> -Cl		11	66	6
40	<i>p</i> -Cl		7	454	65

Si les valeurs d'affinités restent pratiquement les mêmes, une amélioration de la sélectivité 5-HT₇/5-HT_{1A} est observée pour le ligand qui possède un atome de chlore en para du phényle, puisque, d'un rapport de 45 propre au ligand **21**, nous atteignons une valeur de 65 dans le cas du ligand **40**. En revanche, dans le cas du ligand **39**, l'affinité pour les 5-HT_{1A}Rs est améliorée et, par voie de conséquence, la sélectivité 5-HT₇/5-HT_{1A} diminue considérablement (de 45 à 6).

II.7 Conclusions et perspectives

Dans ce premier chapitre, nous avons développé une série de ligands sérotoninergiques bâtis sur une charpente benzimidazolone. Leur synthèse a été optimisée en utilisant l'irradiation des microondes, tant pour raccourcir les temps de réaction que pour augmenter les taux de conversion.

Guidés par les pharmacomodulations rapportées dans la littérature sur différentes séries voisines, nous avons analysé l'influence de l'espaceur entre la partie phénylpipérazine et la benzimidazolone sur les propriétés biologiques de ces ligands. De ce point de vue et pour cet hétérocycle particulier, nous avons observé un changement de profil de sélectivité. Ainsi, la longueur de chaîne pour une affinité optimale est de 3 atomes de carbone dans le cas des 5-HT_{1A}Rs et de 5 atomes de carbone dans le cas des 5-HT₇Rs. De plus, des améliorations sur la sélectivité ont été observées en fonction des substituants sur la phénylpipérazine.

L'ensemble de ces observations sont brièvement schématisées dans la **Figure 19**.

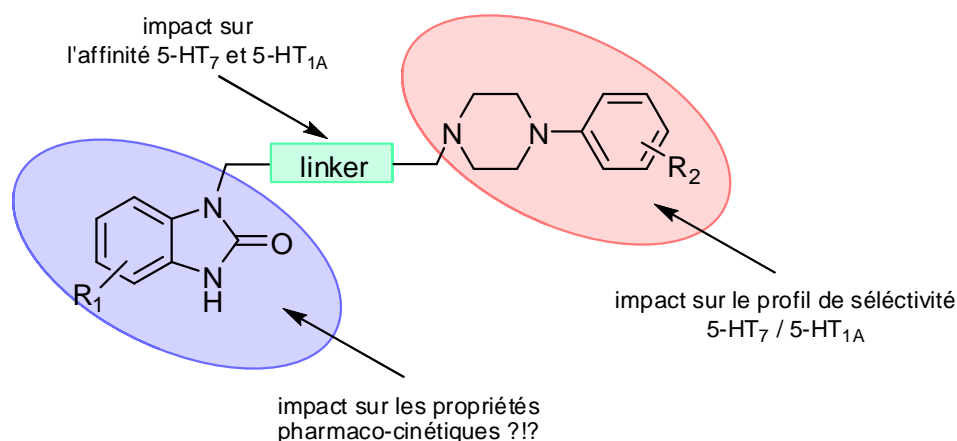


Figure 19 – Résumé des pharmacomodulations des ligands à charpente benzimidazolone

L'optimisation supplémentaire de ces ligands pourrait être dirigée pour la suite sur la partie benzimidazolone. Ces ligands, contrairement aux autres classes des LCAPs peuvent être facilement modulables sur cet hétérocycle (par exemple en introduisant un atome de fluor ou un motif trifluorométhane) pour des éventuelles améliorations des propriétés pharmacocinétiques.

*Synthèse des ligands 5-HT₇ à charpente
dihydropyrano- ou furo[2,3-b] pydiniques*

Chapitre III. Synthèse des ligands 5-HT₇ à charpente dihydropyrano- ou furo[2,3-*b*] pydiniques

III.1 Choix des structures à synthétiser

Parmi les ligands les plus affins pour les récepteurs 5-HT₇, les composés rapportés par le groupe de Johansson ont une importance toute particulière dans la mesure où ils se sont avérés des agonistes *sélectifs* pour les 5-HT₇R. Deux articles distincts, publiés au début de nos travaux de recherche, fait dévoiler leur structures sur une charpente de 1,2,3,4-tétrahydronaphtalène. L'essentiel des ligands rapportés en 2004¹⁶² et les pharmacomodulations ultérieures publiés en 2005²²⁶ est représenté dans le **Tableau 12**.

Tableau 12 – Valeurs d'affinités rapportés dans les publications de Johansson

Structure	Cmp	Ar	R	K _i 5-HT ₇ , nM	K _i 5-HT _{1A} , nM	Efficacité
	A	2,6-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	Me	2.55	1420	<10
	B	2,6-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	Pr	7.9	347	100
	C	2,6-(MeO) ₂ Ph	Me	5.29	>1000	28
	D	2,6-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	Pr	6.44	174	154
	E	C ₆ H ₅	Pr	2.92	1.23	100
	F	2-MeOC ₆ H ₄	Pr	364	680	-
	G	2,6-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	Me	367	-	
	H	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	Me	13.4	75.1	76

Si la présence de l'oxygène dans le squelette de base semble avoir une influence modique sur l'affinité (par exemple dans le cas des ligands **A** et **C**), le substituant alkyle présent sur l'amine joue un rôle important au niveau du caractère agoniste/antagoniste des ligands présentés. Ainsi le méthyle induit un caractère d'antagoniste (**A**) voire agoniste partiel faible (**C**), tandis que le propyle confère un fort caractère d'agoniste (**B**, **D**, **E**). En ce qui concerne le substituant aryle, il est indispensable en positions 6 et 8 de la charpente chromanique, la position 8 s'avérant, toutefois, la plus favorable. Il est aussi important de souligner que la

²²⁶ P. Holmberg, L. Tedenborg, S. Rosqvist, A. M. Johansson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 747.

disubstitution a une influence directe sur la sélectivité 5-HT₇R/5-HT_{1A}R (**D** vs **E**). Eu égard à la stéréochimie induite par les centres chiraux présents sur ces ligands, à noter que l'affinité est fonction de la position du substituant aryle sur le squelette de base. Si le substituant est en position 6 sur le cycle chromanique (**H**, **Tableau 12**), l'isomère le plus affiné est l'isomère **S**. Par contre, si l'aryle se trouve en 8 sur le cycle chromanique (**C-E**, **Tableau 12**), l'isomère le plus affiné pour les 5-HT₇R est l'isomère **R**.

A partir des ligands de structure générale **L10** et **L11** présentés par Johansson, nous avons envisagé de synthétiser, dans un premier temps, des analogues en série pyridinique, de structure **L12**. Nous nous sommes proposés de conserver la position de l'amine (rouge) par rapport à l'oxygène et de faire varier la position du substituant arylique (bleu) sur le squelette azachromanique en 6 et 7. La position 6 de l'aryle sur la charpente de base permettrait d'accéder à l'analogue direct du ligand **L11** en série azotée. La pertinence du choix de la position 7, quant à elle, a été confortée par les travaux de Thomson publiés en 2004¹⁶⁸ sur la série pyridinique **L13** (**Figure 20**).

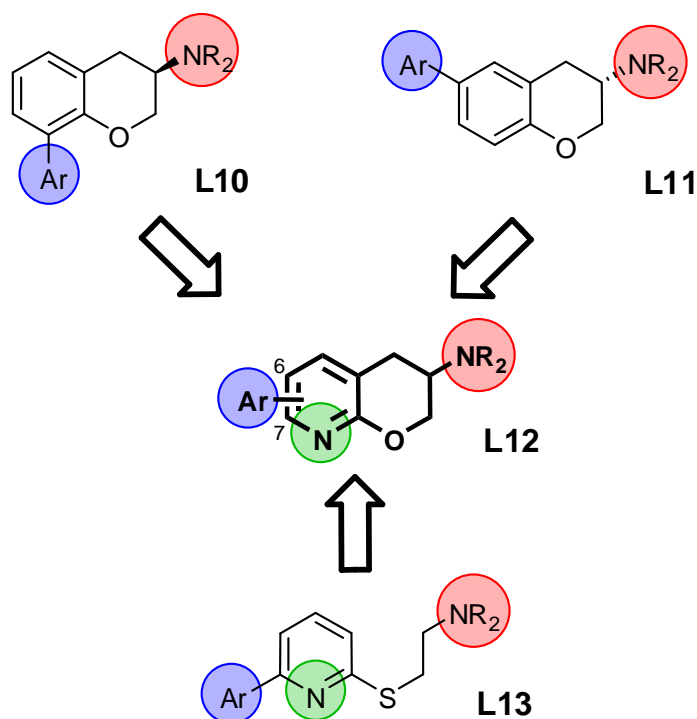


Figure 20 – Structure des ligands proposés **L12**, basée sur les ligands **L10**, **L11**, **L13**

Pour accéder au cycle azachromanique proposé, nous avons choisi une cycloaddition de Diels-Alder à demande électronique inverse à partir des 1,2,4-triazines judicieusement fonctionnalisés (**Schéma 9**). Cette voie de synthèse a été initiée par les travaux de Hajbi²²⁷ qui, pendant sa thèse, a mis au point une voie de synthèse d'hydroxy-dihydropyrano- ou furo [2,3-*b*]pyridines de structure **I**, *via* le même type de cycloaddition intramoléculaire entre une 1,2,4-triazine et un alcyne terminale (composé **II**, **Schéma 9**).²²⁸

²²⁷ Y. Hajbi, thèse soutenue publiquement le 22 Mars 2007 à l'Université d'Orléans, Formation Doctorale "Sciences et Technologies".

²²⁸ Y. Hajbi, F. Suzenet, M. Khouili, S. Lazar, G. Guillaumet, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8286.

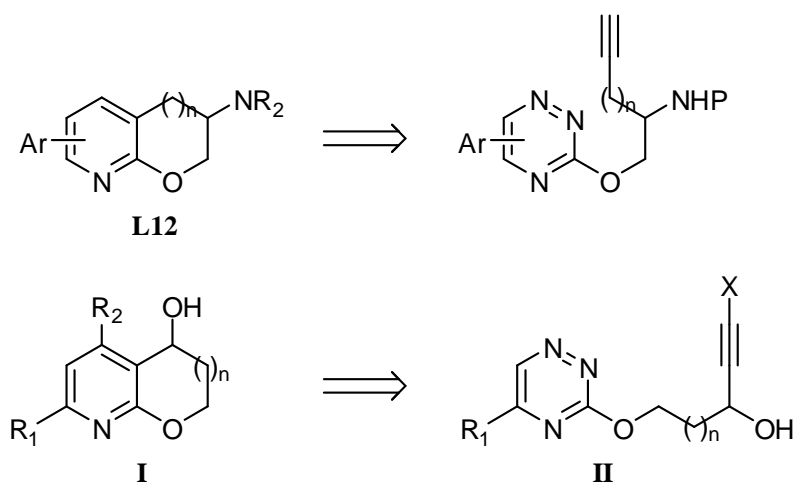


Schéma 9

Afin de valider la séquence retenue pour élaborer les nouvelles structures proposées **L12**, nous nous sommes d'abord orientés vers l'obtention des analogues qui possèdent un substituant aryle en position 7, non-explorée antérieurement, sur le squelette chromanique. Ce choix tient également compte de la réactivité des 1,2,4-triazines qui sont connues pour être plus facilement fonctionnalisable en C₅ qu'en C₆.

III.2 Synthèse de 3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*b*]pyridines substituées en *ortho* de l'azote

III.2.1 Etat de la littérature

La synthèse de ces ligands utilise comme étape clé une cycloaddition Diels-Alder à demande électronique inverse à partir des 1,2,4-triazines judicieusement fonctionnalisés. Cette méthode de cyclisation intramoléculaire a été d'ailleurs décrite pour la première fois, il y a une vingtaine d'années, par les équipes de Taylor^{229,230} et de Seitz^{231,232} pour l'obtention de dihydrofuropyridines et respectivement des dihydropyrano[2,3-*b*]pyridines (**Schéma 10**).

²²⁹ E. C. Taylor, J. E. Macor, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 431.

²³⁰ E. C. Taylor, J. E. Macor, J. L. Pont, *Tetrahedron* **1987**, 43, 5145.

²³¹ G. Seitz, L. Görge, S. Dietrich, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4355.

²³² F. Haenel, R. John, G. Seitz, *Arch. Pharm.* **1992**, 325, 349.

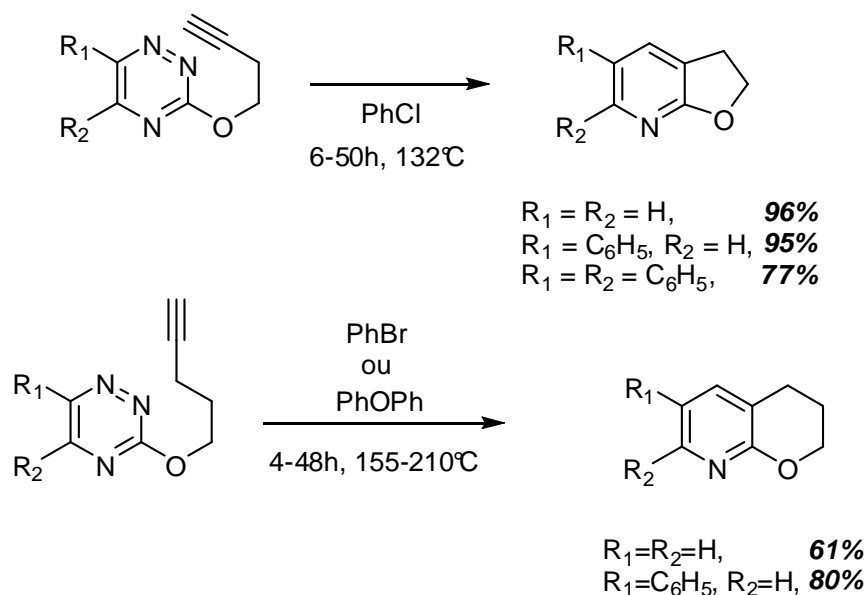


Schéma 10

La fonctionnalisation sur la partie non-aromatique de ces systèmes hétérocycliques a été décrite sporadiquement dans la littérature, principalement *via* une autre méthodologie, à partir de pyridines diversement fonctionnalisées.²³³⁻²³⁶

Notre équipe s'est orientée vers l'utilisation de la méthodologie de cyclisation Diels-Alder à demande électronique inverse. Ainsi, comme mentionné précédemment, les travaux de Hajbi²²⁷ ont permis l'obtention de dihydrofuro- ou pyrano[2,3-*b*]pyridines, substituées en para de l'azote pyridinique par divers motifs aryles ou hétéaryles, et fonctionnalisées sur le cycle oxygéné par une entité hydroxyle en α de la pyridine (Schéma 11). L'ensemble de ces travaux est détaillé dans un article récent.²²⁸

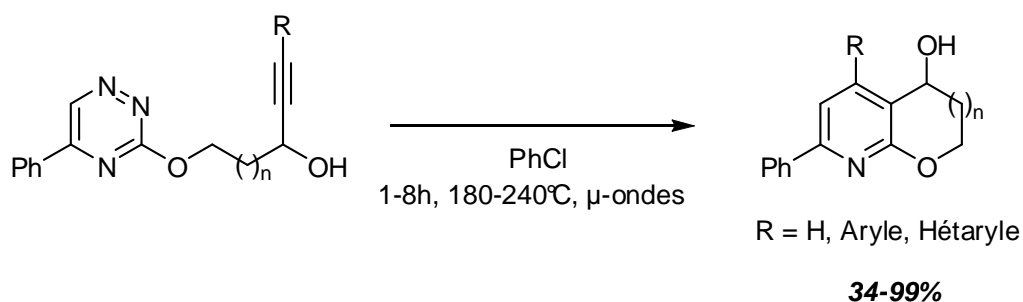


Schéma 11

²³³ H. Morita, S. Shiotani, *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 1465.

²³⁴ B. B. Snider, Q. Che, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2877.

²³⁵ A. P. VanSickle, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 895.

²³⁶ W.-B. Choi, I. N. Houpis, H. R. O. Churchill, A. Molina, J. E. Lynch, R. P. Volante, P. J. Reider, A. O. King, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4571.

III.2.2 Schéma retrosynthétique

Le schéma retrosynthétique que nous avons imaginé est basé sur la méthodologie mentionné ci-dessus (**Schéma 12**). Les molécules finales désirées **I** pourraient donc être obtenues suite à une cycloaddition de Diels-Alder à demande électronique inverse de façon intramoléculaire, entre une 1,2,4-triazine et un alcyne terminal (molécule **II**). L'alcyne vrai peut-être obtenu *via* la substitution d'un hydroxyle, préalablement transformé en groupement partant (du type mésylate). La structure **III** serait, quant à elle, issue de la substitution d'un sulfone, présente sur la position 3 de la triazine **IV**, par l'alcoolate de la molécule **V**. Cet alcool est obtenu à partir de la serine commerciale **VII** et la triazine **IV** est dérivée de la triazine-SMe **VI**, générée à son tour à partir du thiosémicarbazide commercial **VIII**.

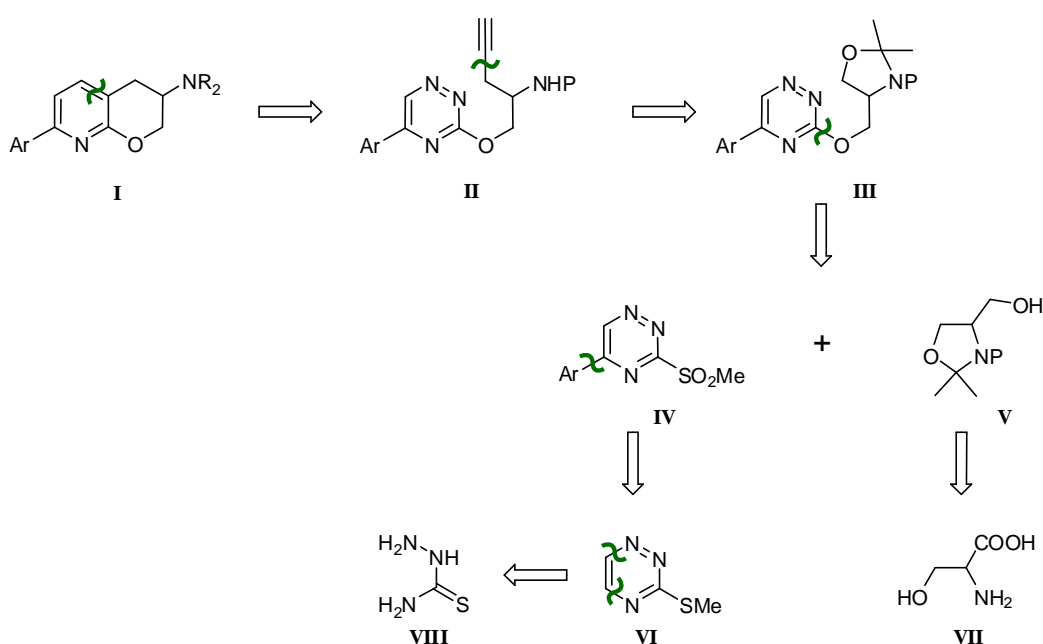


Schéma 12

III.2.3 Synthèse de l'aminoalcool intermédiaire

L'aminoalcool **V** (**Schéma 12**) n'est en fait que le produit de réduction de l'aldéhyde connu dans la littérature sous le nom d'aldéhyde de Garner.²³⁷ Ce synthon est particulièrement connu et utilisé comme "building-block" dans de nombreuses synthèses de composés chiraux, car présentant l'avantage d'être accessible énantiomériquement pur, sous l'une ou l'autre de ses configurations (**Figure 21**).

²³⁷ P. Garner, J. M. Park, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361.

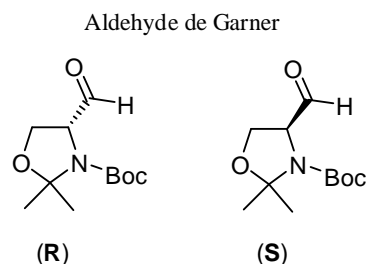
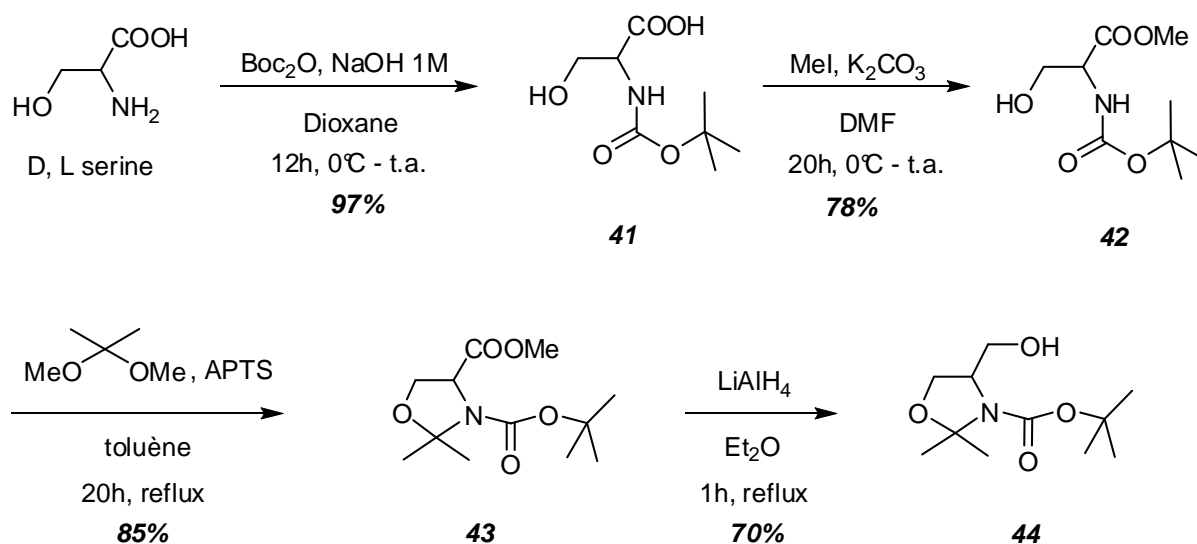


Figure 21

Bien qu'il est commercial en série énantiopure, le prix très élevé (environ 200 €/g) nous a orienté, dans un premier temps, vers sa synthèse en série racémique, pour valider la voie retrosynthétique évoquée antérieurement. Les protocoles expérimentaux résumés dans le **Schéma 13** suivent les premières étapes initialement publiés par Garner²³⁷ et sensiblement améliorés par les travaux de G.Pavé.²³⁸ Nous avons alors profité de l'ester, précurseur de la fonction carbonyle de l'aldéhyde de Garner, pour obtenir l'alcool désiré **44**.



A partir de la sérine commerciale, nous avons commencé par la protection de l'amine sous la forme d'un groupement carbamate. Ainsi, l'addition du di-*tert*-butyldicarbonat à une solution de D,L-sérine dans un mélange dioxane/soude 1M, mène, après 12h d'agitation à la température ambiante, au composé désiré **41**, avec un rendement de 97%. La fonction acide est ensuite engagée dans une réaction d'estérification par du iodométhane dans du *N,N*-diméthylformamide, en utilisant comme base le carbonate de potassium. L'ester **42** obtenu avec un rendement de 88% est utilisé sous forme brute pour l'étape suivante de protection des fonctions alcool et amine par un groupement isopropylidène. L'utilisation du 2,2-diméthoxypropane (DMP) comme réactif et de l'acide *para*-toluènesulfonique comme catalyseur conduit, après 20h de reflux au sein de toluène, au composé protégé **43** avec un

²³⁸ G. Pavé, thèse soutenue publiquement le 30 Janvier 2003, à l'Université d'Orléans, Formation Doctorale "Sciences et Technologies".

rendement de 85%. Ce dernier est finalement réduit en alcool **44**, à l'aide d'hydrure de lithium et d'aluminium, après 1h de reflux de l'éther diéthylique.

III.2.4 Synthèse de l'intermédiaire triazinique

La méthylation du thiosémicarbazide commercial permet d'isoler, après quelques heures de reflux dans d'éthanol le S-méthylthiosémicarbazide **45** sous forme d'iodohydrate avec un rendement de 94%.^{239,240} Celui-ci est ensuite condensé en milieu aqueux sur du glyoxal pour conduire au 3-méthylsulfanyl-1,2,4-triazine **46** avec un rendement de 78% (Schéma 14).^{240,241}

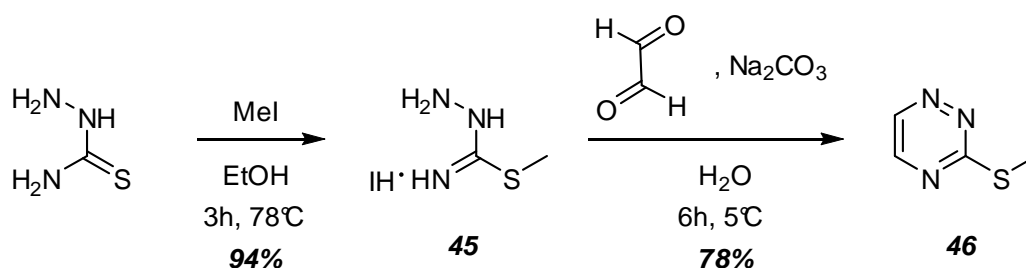


Schéma 14

L'addition des organométalliques sur les différentes positions de la 1,2,4-triazine est connue depuis longtemps. Plus particulièrement, la réactivité de la 1,2,4-triazine vis-à-vis des réactifs de Grignard aromatiques a été étudiée pour la première fois par l'équipe de Yamanaka,²⁴² qui montre l'ordre de réactivité décrit dans la **Figure 22-A**. D'autres outils de fonctionnalisation de cet hétérocycle ont été mis au point par notre équipe lors des travaux de F.A. Alphonse²⁴³ et publiés en 2004 (**Figure 22-B**).²⁴⁴

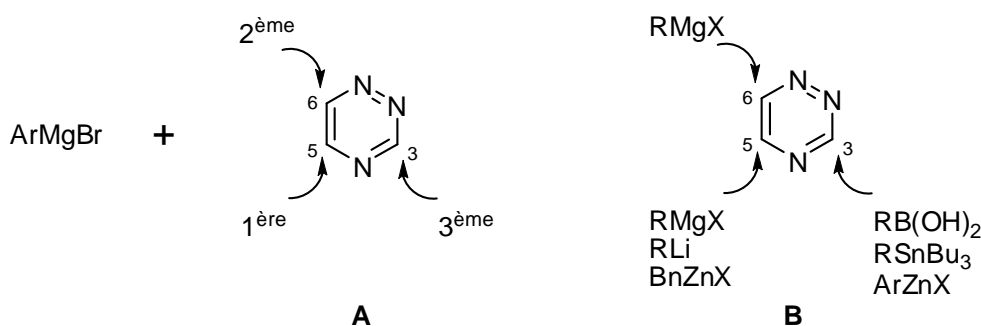


Figure 22

²³⁹ W. W. Paudler, T.-K. Chen, *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, 7, 767.

²⁴⁰ H. Emilsson, *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, 26, 1077.

²⁴¹ F. C. Schaefer, G. A. Peters, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2778.

²⁴² S. Konno, M. Sagi, N. Yoshida, H. Yamanaka, *Heterocycles* **1987**, 26, 3111.

²⁴³ F.-A. Alphonse, thèse soutenue publiquement le 18 décembre 2003, à l'Université d'Orléans, Formation Doctorale "Sciences et Technologies".

²⁴⁴ F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebret, G. Guillaumet, *Synthesis* **2004**, 2893.

Compte tenu des motifs aryliques retenus pour l'affinité biologique (en accord avec les ligands de référence, **Tableau 12**), nous nous sommes orientés vers l'utilisation des organolithiens. En effet, l'addition du *n*-BuLi sur une solution de 1,3-diméthoxybenzène dans le tétrahydrofurane permet, par métallation ortho dirigée, de générer l'anion en position 2. L'aryllithium réagit ensuite sur la position 5 de la triazine **46** (**Schéma 15**). Le produit d'addition nucléophile **47** est ensuite aromatisé au sein du toluène par l'action du 2,3-dicyano-5,6-dichloroparabenzoinone (DDQ).

Une dernière étape d'oxydation du groupement méthylsulfanyle est effectuée par l'ajout d'acide *m*éta-chloroperbenzoïque dans du dichlorométhane. La 5-(2,6-diméthoxybenzène)-3-méthylsulfone-1,2,4-triazine **49** est ainsi obtenu avec un rendement global satisfaisant de 34% sur les 5 étapes (**Schéma 15**).

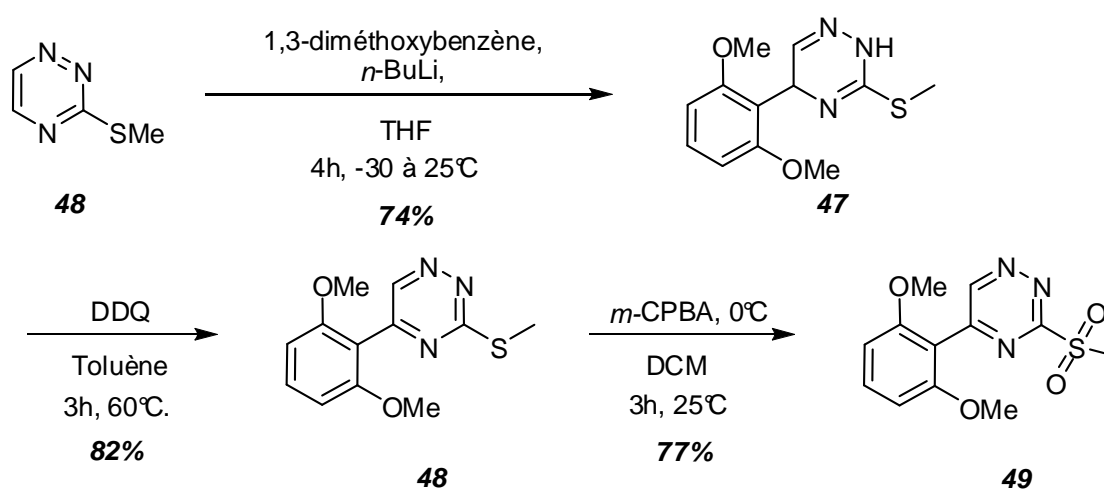


Schéma 15

L'obtention des intermédiaires **44** et **49** nous a permis d'avancer dans la voie de synthèse envisagée pour notre composé final (**Schéma 16**). En effet, l'alcool **44** est déprotoné en présence de NaH puis condensé sur la méthylsulfonetriazine **49**. Le produit de substitution **50**, isolé avec un rendement de 85%, est ensuite déprotégé dans un mélange eau/acide acétique (1/4). Il faut préciser que le rendement moyen de 40% observé est enregistré pour une réaction *non-optimisé*, sachant que le composé **51** est obtenu en quantité suffisante en vue des essais ultérieurs (**Schéma 16**).

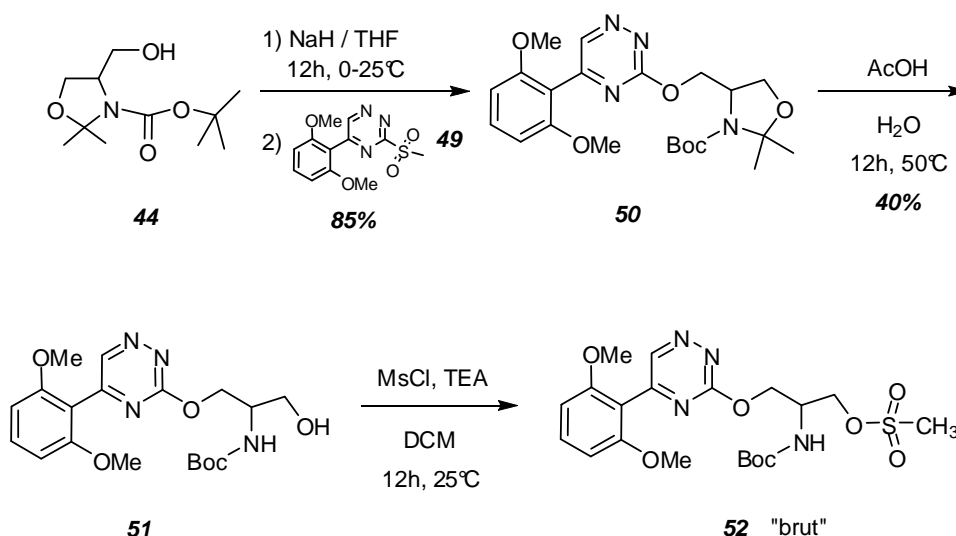


Schéma 16

Par la suite nous avons cherché à transformer l'alcool primaire en groupement partant. Le chlorure de mésyle est donc ajouté lentement à une solution de l'alcool **51** en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane (**Schéma 16**). Le produit désiré **52** est isolé avec un rendement très faible d'environ 10%, car il s'avérant instable dans les conditions classiques de purification sur colonne de gel de silice. La légère acidité de la silice est probablement à la base de cette dégradation, le produit attendu semble, de surcrot, se dégrader dans le tube RMN, au sein du chloroforme deutéré.

Malgré son instabilité, le composé **52** a été engagé brut avec l'alcynure de lithium issu du phénylacétylène. Cette réaction modèle nous a montré que la substitution du mésylate par un alcynure ne fonctionne pas et que seul des produits de dégradations sont obtenus (**Schéma 17**).

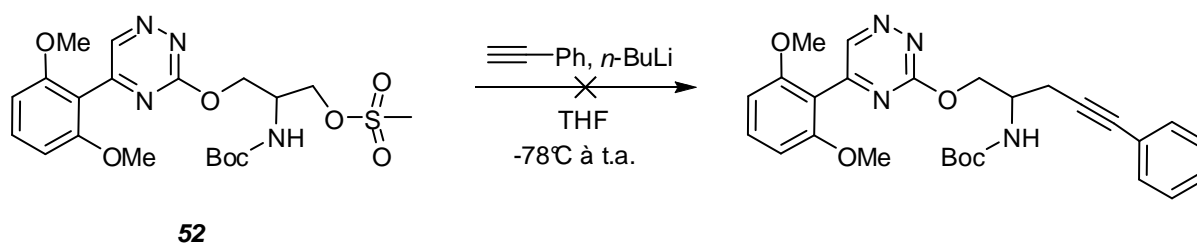
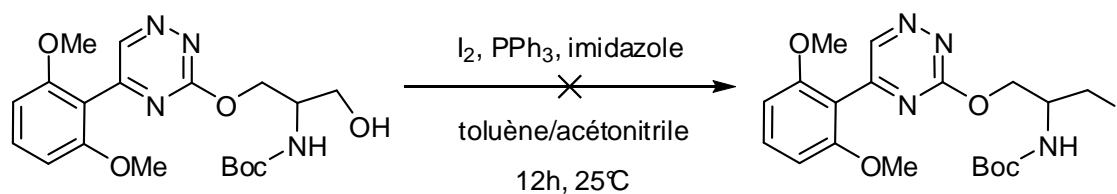


Schéma 17

Nous avons alors décidé d'essayer un autre groupement partant qui pourrait être plus stable. Les dérivés iodés peuvent être facilement obtenus à partir des alcools, en utilisant la réaction de Garegg.²⁴⁵ Malheureusement, le traitement du composé **51** par l'iode, la triphénylphosphine et l'imidazole dans un mélange toluène/acétonitrile ne conduit pas au composé désiré, mais, entraîne de nouveau, la dégradation du produit de départ (**Schéma 18**).

²⁴⁵ P. J. Garegg, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 979.



51

Schéma 18

III.2.5 Nouvelles voies de synthèse de l'aminoolcool intermédiaire

III.2.5.1 Stratégie *via* l'alcool correspondant à l'aldéhyde de Garner

Les échecs enregistrés dans la voie de synthèse décrite précédemment, associés à l'instabilité des groupements partants, nous a orienté vers pour une légère modification de la stratégie de synthèse, reprise dans le **Schéma 19**. Conformément à celle-ci, l'aminoolcool **IV** doit contenir la fonction alcyne *avant* l'insertion sur l'intermédiaire triazinique **III**.

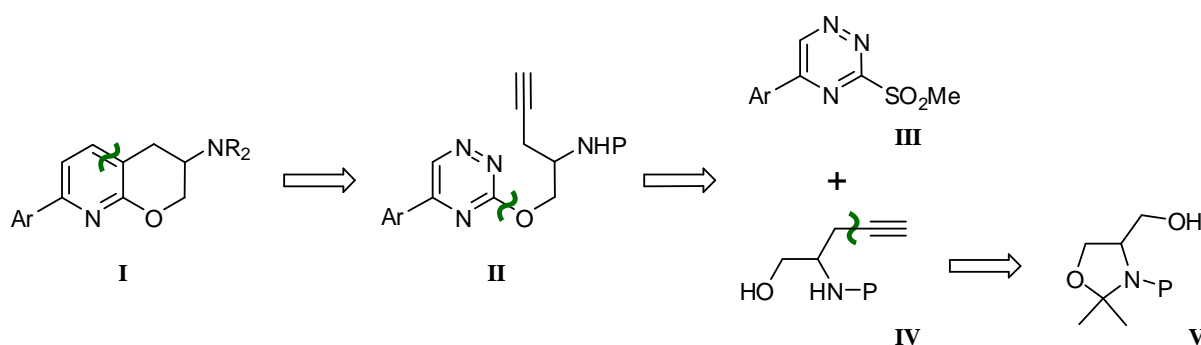
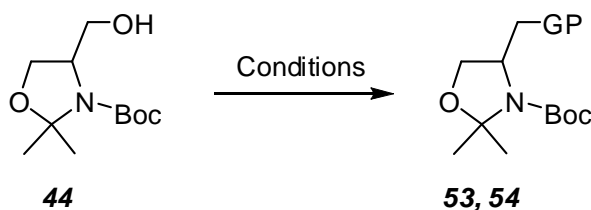


Schéma 19

Les syntons **III** et **V** étant inchangés, nous nous sommes donc efforcés d'obtenir l'alcyne **IV** à partir de l'alcool **V**. Pour ce faire, la fonction hydroxyle est transformée en groupement partant (**GP**, **Tableau 13**) et ensuite, nous avons essayé de le substituer par divers motifs acétyléniques (**Tableau 14**).

Tableau 13 – Activation de la fonction alcool présent sur le dérivé **44**



44

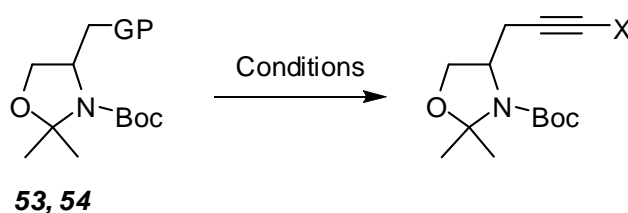
53, 54

Cmp.	Conditions	GP	Rendement
-	I ₂ , PPh ₃ , imidazole/ 25°C	I	dégradations
-	Tf ₂ O, TEA/ DCM/ 0-25°C	OTf	dégradations
53	MsCl, TEA/ DCM/ 25°C	OMs	81%
54	TsCl, DMAP, TEA/ DCM/ 0-25°C	OTs	90%

Si l'entité iodée n'a pas pu être synthétisée dans les conditions utilisées précédemment, l'activation des alcools sous la forme de sulfonates suit strictement l'ordre connu de réactivité. Ainsi, les dérivés tosylo et mesyle (**53** et **54**) ont été obtenus en utilisant les conditions expérimentales classiques, à savoir l'utilisation de la triéthylamine dans le dichlorométhane. Notons que le triflate n'a en revanche jamais pu être isolé.

Avec les composés **53** et **54**, nous avons pu procéder à l'étape suivante cherchant à introduire l'alcyne (**Tableau 14**).

Tableau 14 – Introduction de l'alcyne à partir des alcools activés **53** et **54**



P _{départ}	GP	Conditions	X	Rendement
53	OMs	≡-TMS, <i>n</i> -BuLi/ THF/ 12h, -78 à 25°C	TMS	dégradations
		≡-MgBr / THF 12h, -78 à 25°C		
54	OTs	≡-Ph, <i>n</i> -BuLi, HMPA/ THF 3h, -78° à 25°C	Ph	dégradations
		≡-MgBr / THF 12h, -78 à 25°C		

Toutes les réactions ont été effectuées dans des conditions strictement anhydres, en utilisant du tétrahydrofurane comme solvant et une source appropriée d'alcyne. Les alcynures de lithium ont été obtenus, par l'ajout du *n*-BuLi à basse température sur les alcynes correspondants. Malheureusement, aucun essai ne nous a conduit au composé attendu, dans tous les cas le produit de départ, en contact avec l'anion, semble se dégrader lentement, tout au long de la réaction, jusqu'à sa consommation totale. L'utilisation de bromure d'éthynylmagnésium commercial n'a également permis pas d'isoler le produit de substitution.

III.2.5.2 Stratégie *via* un époxyde

Une autre alternative d'obtention du synton aminoalcool porteur de l'alcyne a été envisagée. Du point de vue retrosynthétique (**Schéma 20**), le dérivé désiré **I** est issu de la substitution de l'alcool présent sur la structure **II**, préalablement converti en un bon groupement partant, par une amine. L'intermédiaire **II** est obtenu via l'ouverture du glycidol **III** par des acétylénures. D'ailleurs cette ouverture d'époxyde est largement connue dans la littérature, notamment du fait de l'utilité du glycidol en qualité de building-block chiral.^{246,247,248}

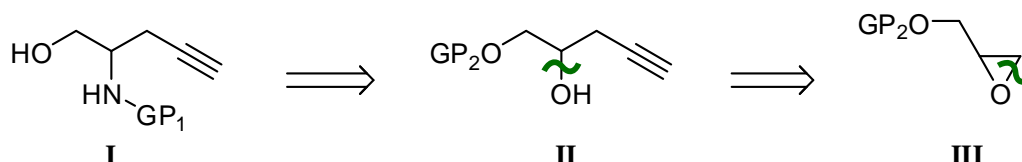


Schéma 20

Dans le sens d'une éventuelle synthèse chirale, étant donné le fait que le glycidol protégé avec le groupement triphénylméthyle (trityle, Tr) est commercialisé sous ses formes optiquement actives, nous avons commencé par la protection du glycidol commercial au moyen de ce groupement protecteur au départ de substrats racémiques.

Ainsi, le traitement du (±)-glycidol par le chlorure de trityle, dans des conditions basiques douces, conduit à la formation du composé **55** avec un rendement de 92%.²⁴⁹ L'ouverture de l'époxyde dans les conditions décrites dans la littérature,^{250,251} par l'action du triméthylsilylacétylure de lithium, en présence d'éthérate de trifluorure de bore (BF₃·Et₂O) à -78°C, mène au composé **56** avec un rendement satisfaisant de 68% (**Schéma 21**).

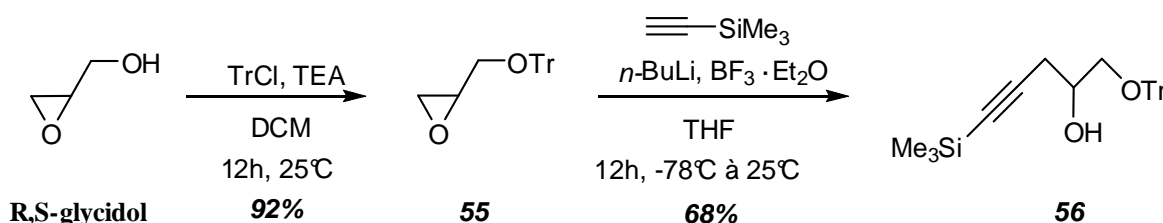


Schéma 21

L'activation de la fonction alcool de la molécule **56** sous forme de mésylate est accomplie dans des conditions classiques avec 69% de rendement (**Schéma 22**). Les divers essais de substitutions qui ont été effectués sur le composé **57** sont résumés dans le **Tableau 15**.

²⁴⁶ T. Ito, M. Ito, H. Arimoto, H. Takamura, D. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5465.

²⁴⁷ D. Agrawal, V. Sriramurthy, V. K. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7615.

²⁴⁸ K.-S. Yeung, I. Paterson, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4237.

²⁴⁹ E. K. Dorling, E. Öhler, J. Mulzer, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6323.

²⁵⁰ Z. P. Mincheva, Y. Gao, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7947.

²⁵¹ M. Yamaguchi, I. Hirao, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 391.

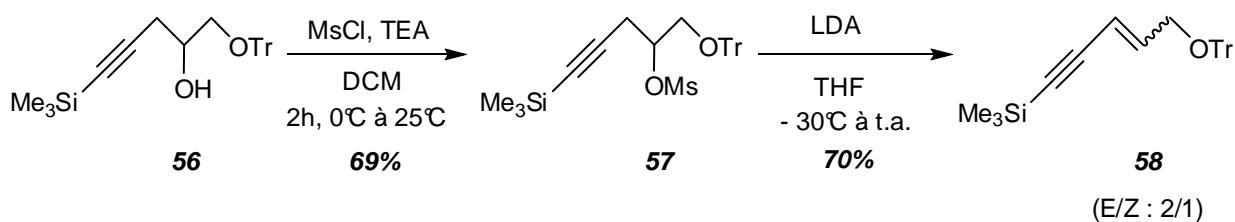


Tableau 15 - Variation des conditions réactionnelles associées au **Schéma 22** pour le passage du mésylate **57** au composé **58**

Essai	amine	Base	Solvant	Température	Temps	P _{départ} récupéré	Produit d'élimination
1	NHPr ₂	-	THF	25° à 78°C	48h	95%	-
2	HNPr ₂	K ₂ CO ₃	THF	25° à 78°C	24h	90%	traces
3	NHPr ₂	K ₂ CO ₃	CH ₃ CN	25 à 60°C	24h	80%	10%
4*	LDA	-	THF	-30° à 0°C	1h	-	70%

* essai montré dans le Schéma 22

L'utilisation du tétrahydrofurane comme solvant et le carbonate de potassium comme base ne conduit pas au composé désiré même après 24h de reflux, mais à la récupération du produit de départ. La formation du produit d'élimination **58**, déjà observé dans l'essai no 2 à l'état de trace, devient plus importante quand le solvant utilisé est l'acétonitrile (essai no 3). Dans des conditions basiques plus fortes, à savoir l'utilisation d'une base lithiée comme le LDA, seul le produit d'élimination est isolé avec un rendement de 70%. Le spectre ¹H-RMN du produit **58** montre la présence d'un mélange des deux isomères E/Z dans une proportion d'environ 2/1 (**Figure 23**).

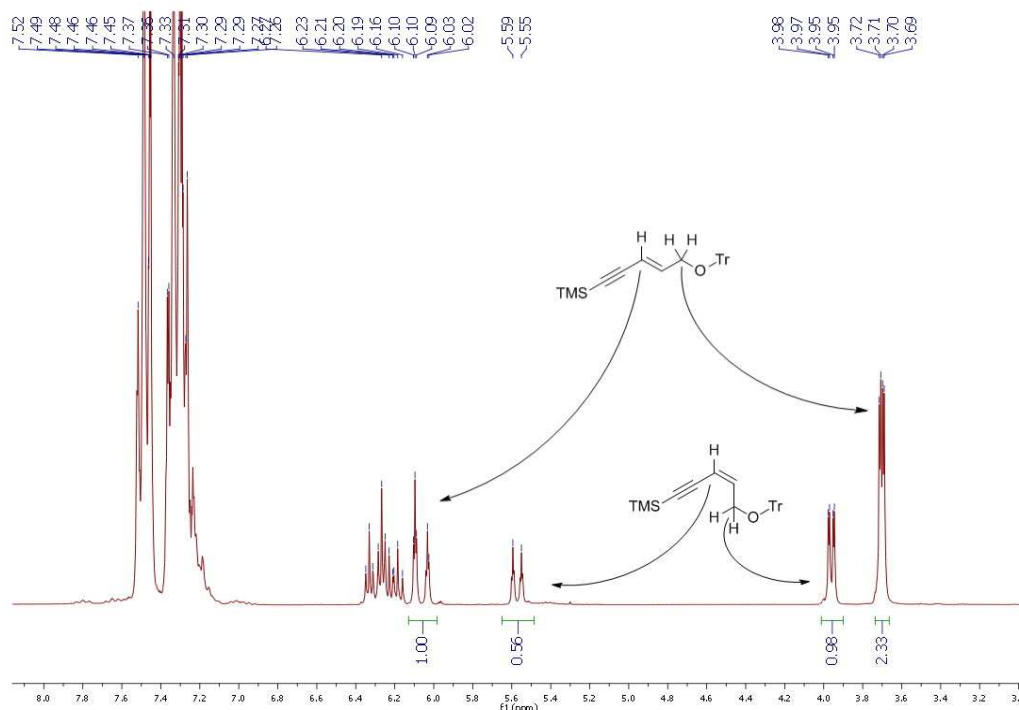


Figure 23 - Spectre RMN-¹H dans le CDCl₃ du composé **58**

A noter que l'intermédiaire **58** ou ses analogues sont utilisés dans de nombreuses synthèses totales (à titre d'exemple nous pouvons citer les articles publiés par Pearson,²⁵² Hartung²⁵³ et Yoshida²⁵⁴). Il est en général synthétisé à partir de l'enyne-ester selon le **Schéma 23**.²⁵⁵

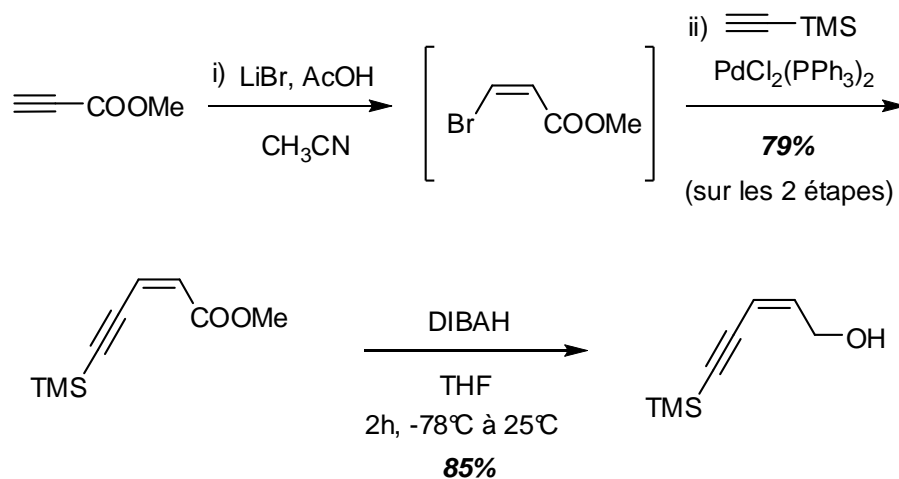


Schéma 23^{253,255}

La substitution de l'alcool par une amine a été également testée dans les conditions de la réaction de Mitsunobu, en utilisant la phtalimide comme agent nucléophile. Le protocole expérimental employé est identique à celui utilisé par Gotor pour un substrat similaire.²⁵⁶ Malheureusement, le produit d'élimination indésirable **58** est encore majoritairement isolé (**Schéma 24**).

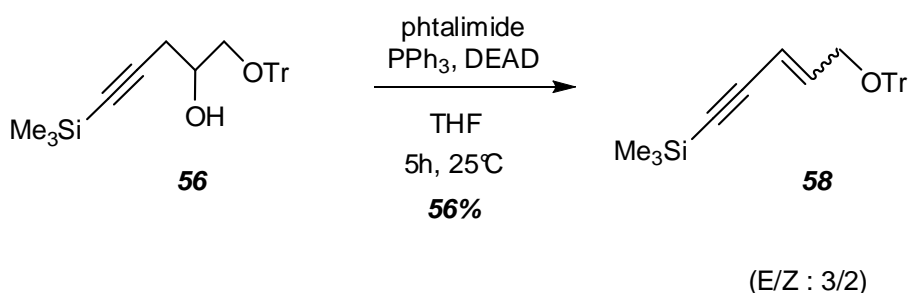


Schéma 24

²⁵² W. H. Pearson, J. V. Hines, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5785.

²⁵³ I. Hartung, U. Eggert, L. O. Haustedt, B. Niess, P. Schäfer, H. M. Hoffmann, *Synthesis* **2003**, 1844.

²⁵⁴ M. Yoshida, Y. Ohsawa, M. Ihara, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11218.

²⁵⁵ X. Lu, X. Huang, S. Ma, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2535.

²⁵⁶ D. Oves, M. Ferrero, S. Fernandez, V. Gotor, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1154.

III.2.5.3 Stratégie *via* la réaction de Corey-Fuchs

Les échecs enregistrés dans le cas de la stratégie mettant en œuvre l'alcool correspondant à l'aldéhyde de Garner ou le glycidol nous ont obligés de réviser notre approche. En conséquence, nous avons repris la voie *classique* décrite dans la littérature, qui suppose la synthèse de l'aldéhyde **III**, analogue à celui de Garner possédant avec un méthylène supplémentaire (**Schéma 25**). La réaction de Corey-Fuchs²⁵⁷ devrait permettre de passer de cet aldéhyde à l'alcyne **II**.

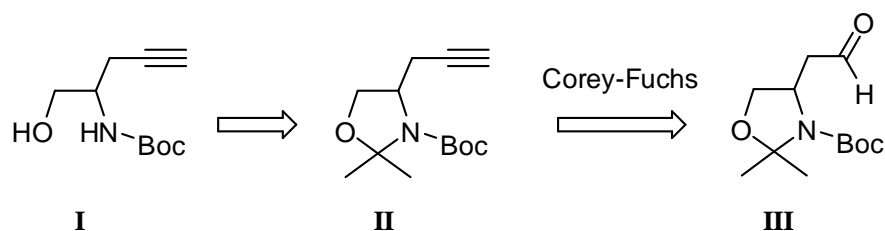


Schéma 25

Cette approche reste potentiellement énantiosélective, car la voie de synthèse rapportée n'implique aucune étape racémisante et utilise comme matière première l'acide aspartique, commercialisé dans ses formes optiquement actives. D'ailleurs la molécule **III** énantiomériquement pure est largement utilisée comme "building-block" chiral dans plusieurs schémas de synthèse (par exemples voir les travaux de Dondoni^{258,259,260} et Catalano.²⁶¹

Nous avons donc procédé à la synthèse de l'aldéhyde **III** en série racémique. Les protocoles expérimentaux sont essentiellement basés sur ceux publiés par Burgess²⁶² et Ksander.²⁶³

Ainsi, l'acide chlorhydrique généré *in situ* par l'addition lente du chlorure d'acétyle dans d'éthanol catalyse l'estérification de l'acide D,L-aspartique. Le composé **59** obtenu sous forme de chlorhydrate après 4h de reflux d'éthanol est utilisé pour la suite sous sa forme brute. La protection de l'amine au moyen d'un groupement carbamate est réalisée par l'ajout à 0°C du di-*tert*-butyldicarbonate dans un mélange triéthylamine, dioxane et eau. Après une nuit de reflux, le diester **60** isolé est utilisé dans l'étape suivante sans aucune purification préalable. Les fonctions ester sont alors réduites en alcools correspondants par addition d'un excès de borohydrure de sodium. Le diol **61** est ainsi synthétisé avec un rendement satisfaisant de 71% (**Schéma 26**).

²⁵⁷ E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769.

²⁵⁸ A. Dondoni, A. Massi, E. Minghini, S. Sabbatini, V. Bertolasi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6172.

²⁵⁹ A. Dondoni, N. Catozzi, A. Marra, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5023.

²⁶⁰ A. Dondoni, P. P. Giovannini, A. Massi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2929.

²⁶¹ J. G. Catalano, D. N. Deaton, E. S. Furfine, A. M. Hassell, R. B. McFadyen, A. B. Miller, L. R. Miller, L. M. Shewchuk, D. H. Willard, L. L. Wright, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 275.

²⁶² D. R. Hou, J. H. Reibenspies, K. Burgess, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 206.

²⁶³ G. M. Ksander, R. de Jesus, A. Yuan, Y. R. D. Ghai, A. Trapani, C. McMartin, R. Bohacek, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 495.

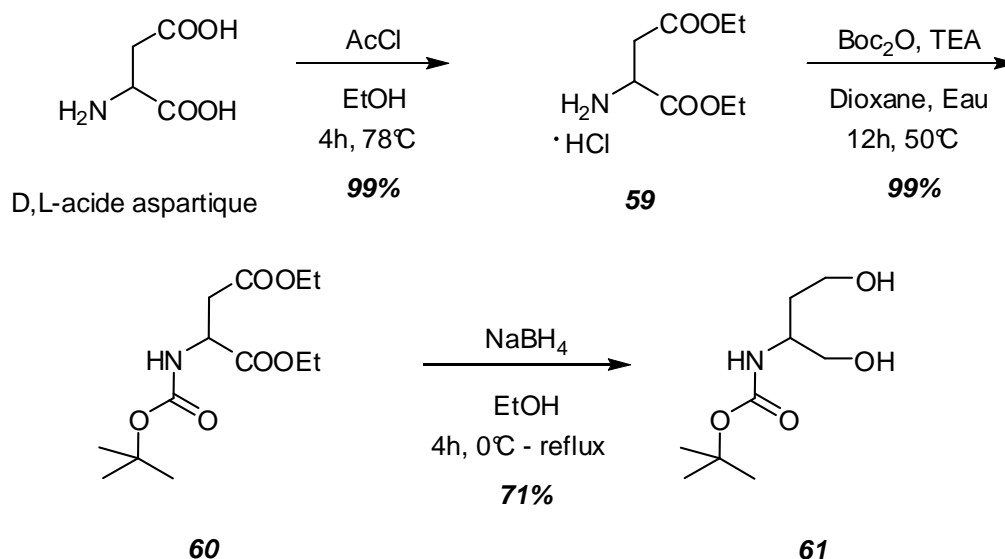
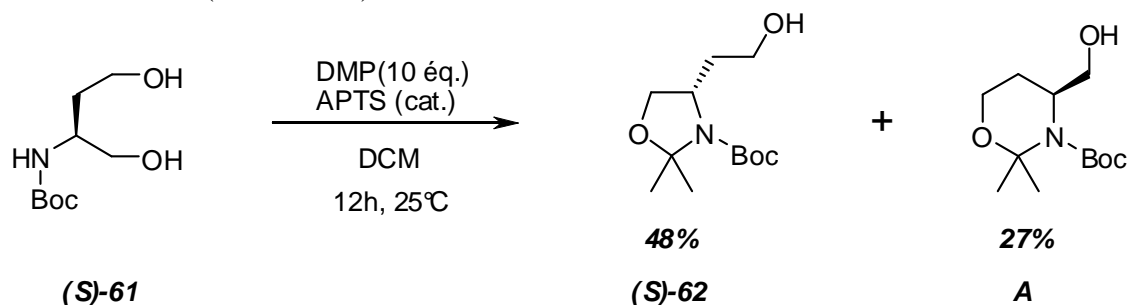


Schéma 26

Pour protéger le dérivé **61** sous la forme aminoacétal à 5 chaînons (Schéma 27) les conditions rapportées initialement par Ksander²⁶³ et reprises par Burgess²⁶² supposent l'utilisation du 2,2-diméthoxypropane (DMP) en excès (10 éq.) et d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique. Le composé **62** est alors obtenu avec un rendement qui varie de 43 à 48%. Burgess décrit également la formation de l'acétal à 6 chaînons **A** comme produit secondaire (Schéma 27).

Schéma 27²⁶²

Pour notre part, sur une échelle de 45 mmol de produit de départ, en utilisant un plus large excès de 2,2-diméthoxypropane (17 éq.) et en gardant identiques les autres conditions réactionnelles, nous avons obtenu l'acétal **62** avec un rendement de 66%. Malheureusement, lorsque nous sommes passés sur une échelle plus importante d'environ 200 mmol, seul un produit secondaire a été isolé avec un rendement de 55%. Une fois analysés les spectres RMN et après comparaison avec les données de la littérature,²⁶⁴ nous nous sommes aperçus que la structure du composé synthétisé sur grande échelle correspond à la formule **B** (Schéma 28).

²⁶⁴ F. F. Paintner, L. Allmendinger, G. Bauschke, P. Klemann, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1423.

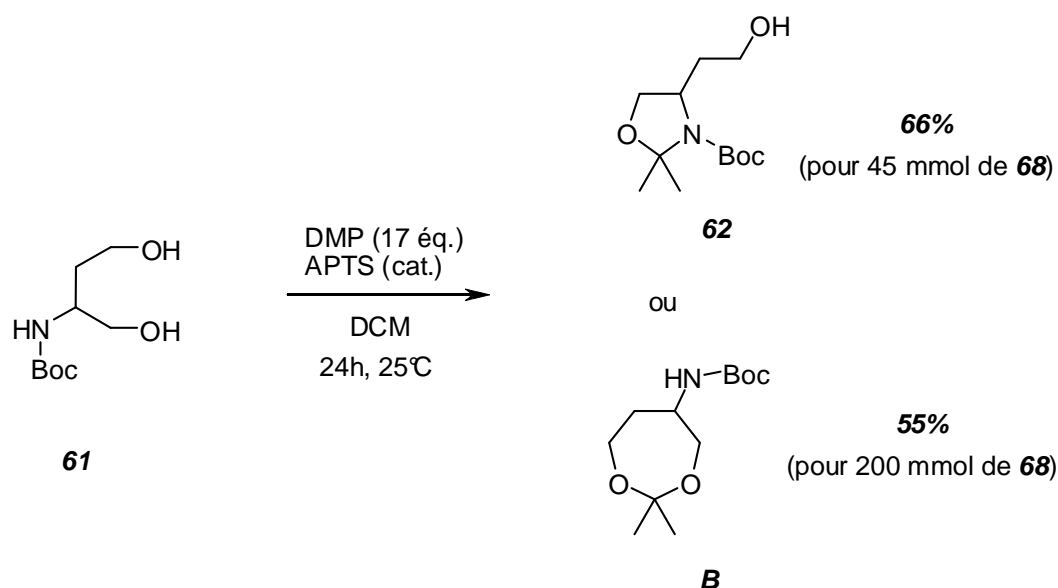
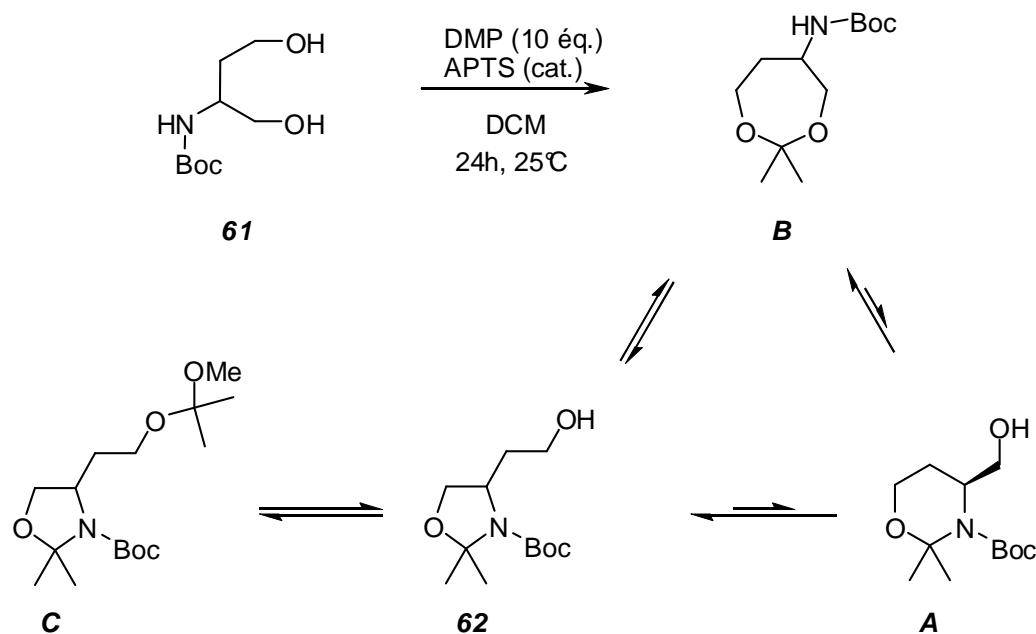


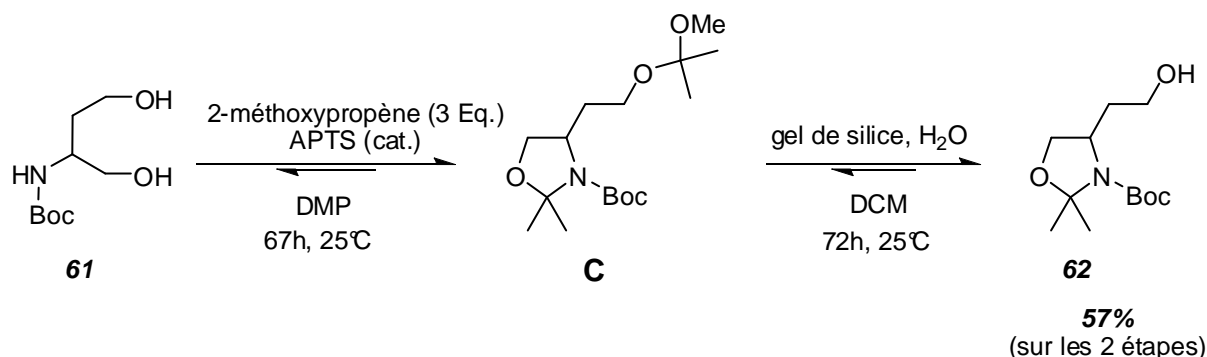
Schéma 28

Les études de Paintner²⁶⁴ montrent que l'isomère à 7 chaînons **B** est en effet le produit de contrôle cinétique et que l'équilibre va lentement en faveur de l'isomère **62**, l'isomère thermodynamiquement le plus stable. De plus, Paintner souligne que l'espèce **A** n'a jamais été isolée (Schéma 29).

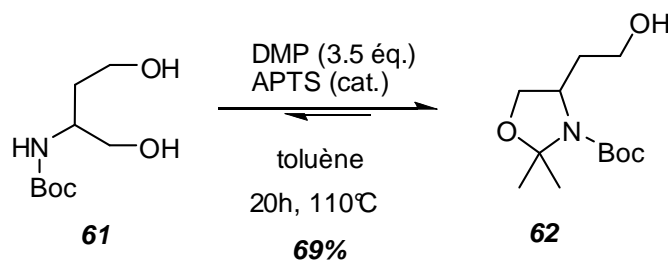
Schéma 29²⁶⁴

La solution proposée par Paintner consiste à utiliser le DMP comme solvant et de déplacer l'équilibre vers la formation du composé **C** par ajout du 2-diméthoxypropène pour piéger le méthanol libéré pendant la réaction. L'hémiacétal **C** est ensuite hydrolysé en alcool **62**.

en présence d'acide, dans un mélange de silice/dichlorométhane, à température ambiante (**Schéma 30**). Dans ces conditions identiques, nous avons réussi à obtenir le composé **62** avec un rendement de seulement 57%. Le temps de réaction très long (environ 6 jours) reste un inconvénient majeur qui nous a fait abandonner l'optimisation de ces conditions.



Pour déplacer l'équilibre vers la formation du composé **62** nous nous sommes retournés vers une autre méthode, qui consiste à éliminer le méthanol formé pendant la réaction à l'aide d'un piège de Dean-Stark. Cette solution nous a permis d'obtenir le produit recherché avec un rendement reproductible de 69% (**Schéma 31**).



L'oxydation de Swern^{265,266} nous a ensuite permis le passage à aldéhyde **63**, dans les conditions classiques, avec un très bon rendement de 93% (**Schéma 32**). La formation de l'alcyne terminal met en œuvre la réaction de Corey-Fuchs.²⁵⁷ Pour ce faire, dans un premier temps, le composé *gem*-dibromé est synthétisé selon le protocole publié par Rouden²⁶⁷ (proposé antérieurement par Desai²⁶⁸) au moyen d'un mélange de triphénylphosphine, de tétrabromométhane et de triéthylamine dans le dichlorométhane anhydre. Le composé **64** obtenu avec un rendement de 77% est engagé immédiatement dans une réaction d'élimination. Ainsi, l'addition lente de *n*-BuLi à -78°C selon Reginato²⁶⁹ conduit à l'alcyne **65** avec un rendement de 90%. Il est important de souligner qu'un contrôle strict des temps de réaction est

²⁶⁵ K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651.

²⁶⁶ A. J. Mancuso, D. S. Brownfain, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4148.

²⁶⁷ J. Rouden, T. Seitz, L. Lemoucheux, M. C. Lasne, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3787.

²⁶⁸ N. B. Desai, N. McKelvie, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1745.

²⁶⁹ G. Reginato, A. Mordini, M. Caracciolo, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6187.

absolument nécessaire pour éviter la formation des produits secondaires difficilement identifiables.

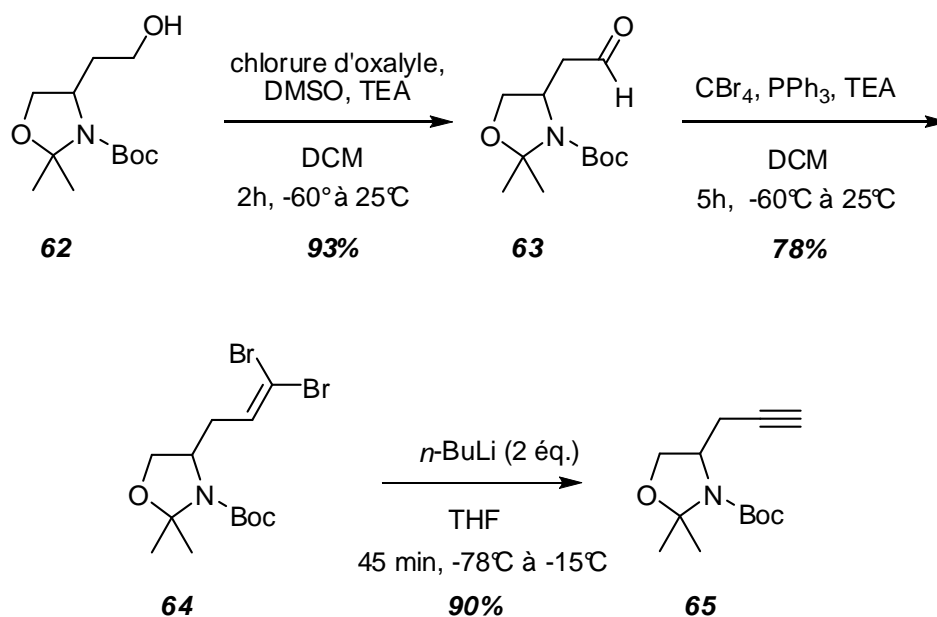


Schéma 32

La déprotection sélective de l'oxazolidine dans le cas de substrats similaires est publiée dans la littérature et utilise, pour ce faire, une variété de conditions acides : APTS/MeOH/t.a.,²⁷⁰ Amberlist 15/MeOH/t.a.,²⁷¹ HCl 3M/MeOH/t.a.,²⁷² etc. Pourtant, pour éviter la formation des produits secondaires, souvent instables, problème déjà rapporté dans la littérature, nous avons adopté la solution présentée initialement par Stanley²⁷³ et légèrement modifiée par Meffre.²⁷⁴ Ainsi nous avons procédé à la déprotection à la fois du groupement Boc et de l'oxazolidine au moyen d'un large excès d'acide trifluoroacétique dans du méthanol, suivi de la réprotection de l'azote par le carbamate, dans des conditions classiques, et ce, sans isoler et purifier l'intermédiaire aminoalcool (Schéma 33).

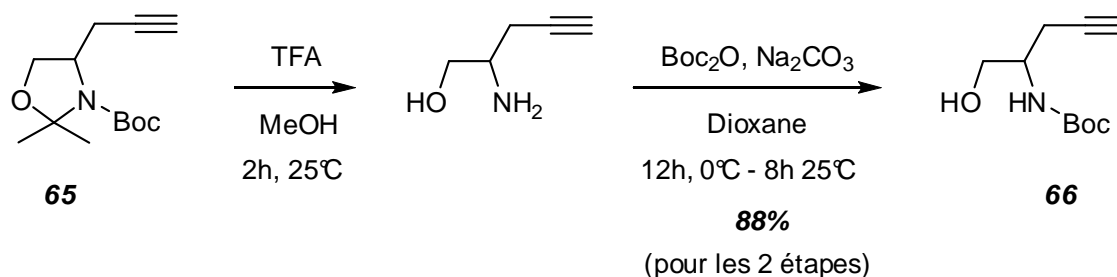


Schéma 33

²⁷⁰ P. Garner, J. M. Park, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3772.

²⁷¹ M. Franciotti, A. Mann, M. Taddei, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6783.

²⁷² J. J. Barlow, M. H. Block, J. A. Hudson, A. Leach, J. L. Longridge, B. G. Main, S. Nicholson, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5158.

²⁷³ M. S. Stanley, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6421.

²⁷⁴ P. Meffre, L. Gauzy, E. Branquet, P. Durand, F. Le Goffic, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11215.

III.2.6 Obtention du squelette 3-amino-8-azachromane

L'obtention des deux intermédiaires clés **49** et **66** nous a permis de continuer la voie de synthèse vers la molécule finale. Ainsi, l'alcoolate obtenu par ajout d'hydru de sodium sur une solution d'aminoalcool **66** dans le tétrahydrofurane conduit au composé de substitution **67** (Schéma 40). Malheureusement, malgré de nombreuses et différentes tentatives de purification, malgré des conditions opératoires différentes, notamment pour la formation de l'alcoolate, l'alcyne **67** n'a jamais pu être isolé pur. L'étape suivante a été malgré tout envisagée en utilisant comme produit de départ le composé **67** impur. Ainsi, une solution de l'alcyne **67** dans du chlorobenzène conduit, après 1,5 h de chauffage sous activation des micro-ondes à 220°C au produit de cyclisation **68** avec un faible rendement de 20%. Étonnamment, la déprotection du groupement Boc s'est faite en conditions thermiques et aucune trace du composé non-déprotégé n'est isolée après l'étape de purification. Une variation de température a également été essayée, mais comme prouvé antérieurement par les études de Y. Hajji^{227,228} sur des substrats similaires, dans le cadre d'une cyclisation d'un substrat à 6 chaînons des températures plus élevées de 220°C sont nécessaires. Ainsi, plus spécifiquement pour notre substrat, en chauffant sous micro-ondes à 200°C, le produit de départ se consomme très lentement et en chauffant à 240°C il se consomme plus rapidement mais conduit à des produits de dégradations. Dans tous les cas les rendements ne dépassent pas 20% (Schéma 34).

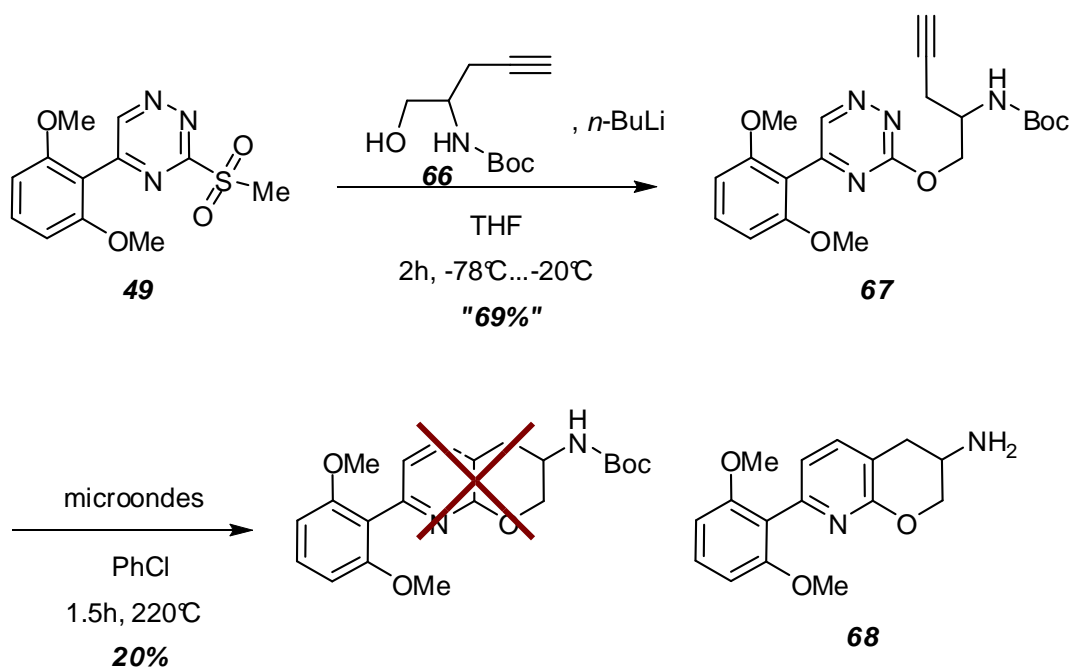


Schéma 34

L'instabilité du groupement protecteur Boc, tant dans les conditions anioniques utilisées pour l'étape de substitution, que lors du chauffage sous micro-ondes (200 à 240°C), nous a orienté vers le changement du groupement protecteur. Dans un premier temps un autre motif carbamate a été proposé sous la forme du benzyloxycarbonyle (Cbz). Dans ce cas, la déprotection du Boc présent sur la molécule **66** dans les conditions acides précédemment

décrites suivie de la reprotction de l'azote au moyen de benzylchloroformate en présence carbonate de potassium dans le dioxane conduit au composé **69** avec un rendement de 84% sur les deux étapes (**Schéma 35**).

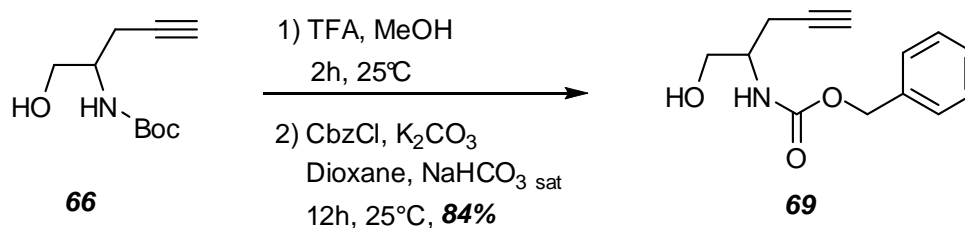


Schéma 35

L'aminoalcool intermédiaire **69** protégé cette fois sur la fonction amine avec un groupement Cbz est déprotoné avec le *n*-BuLi. L'alcoolate est ensuite mis en réaction avec la triazine **49**, pour donner le composé désiré **70** avec un excellent rendement de 88%. Celui-ci est traité dans les conditions de cyclisation décrites précédemment ce qui permet de générer le cycle azachromane **71** avec un rendement de 83%. Il est à noter que, dans ce cas, contrairement au cas précédent, le carbamate est plus stable dans les conditions de chauffage sous microondes, puisque aucune trace de produit déprotégé n'est observé. L'hydrogénolyse du Cbz est effectuée en utilisant comme catalyseur le palladium sur charbon dans l'éthanol (**Schéma 36**), en présence d'un équivalent d'acide chlorhydrique 1N (additif essentiel pour le succès de l'hydrogénation).²⁷⁵ Le composé **68** s'est avéré avoir une forte polarité, donc difficile à purifier sur colonne de gel de silice, raison pour laquelle il est ultérieurement utilisé sous sa forme brute.

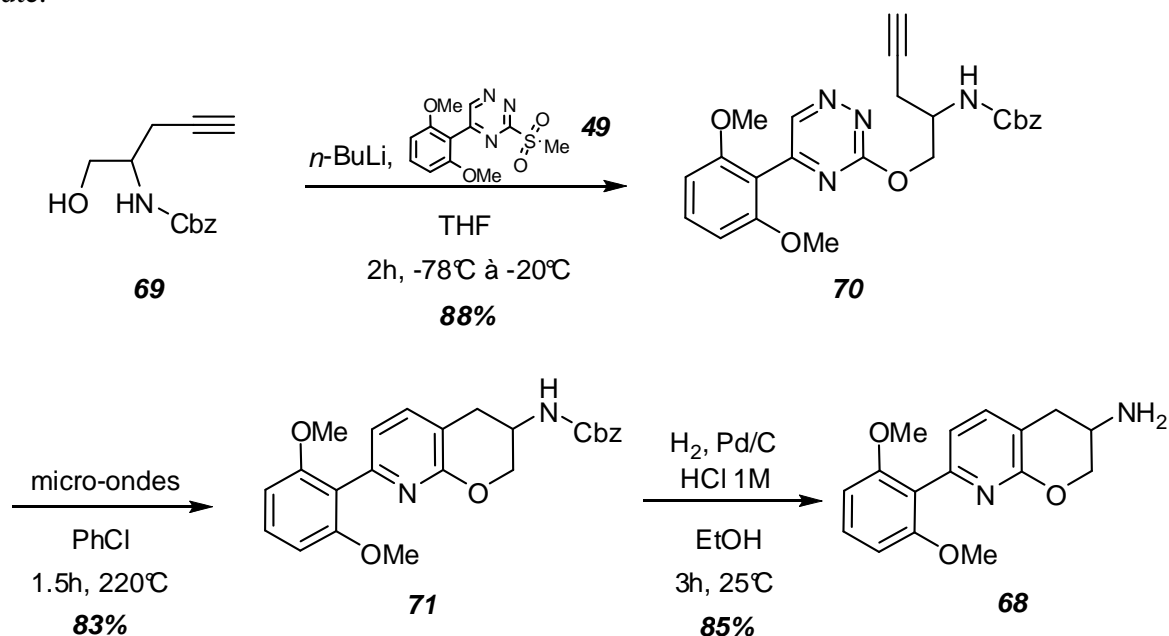
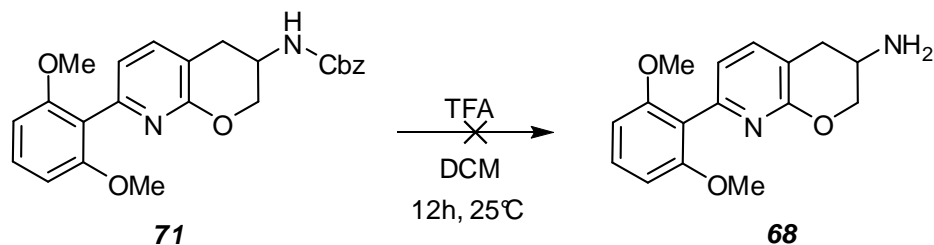


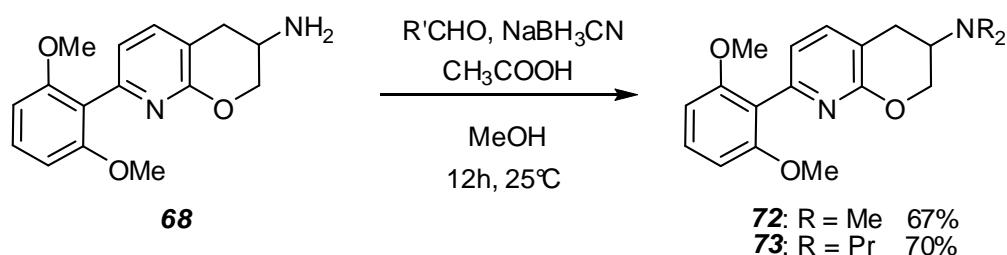
Schéma 36

²⁷⁵ S. Albrecht, A. Defoin, E. Salomon, C. Tarnus, A. Wetterholm, J. Z. Haeggström, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7241.

Il est aussi important de mentionner que les essais initiaux effectués pour déprotéger le carbamate en milieu acide, au moyen de l'acide trifluoroacétique (TFA) dans le dichlorométhane, se sont soldés par des échecs, même après augmentation des proportions de TFA à 6 éq. pendant 12h, puisque le produit de départ est récupéré (**Schéma 37**).

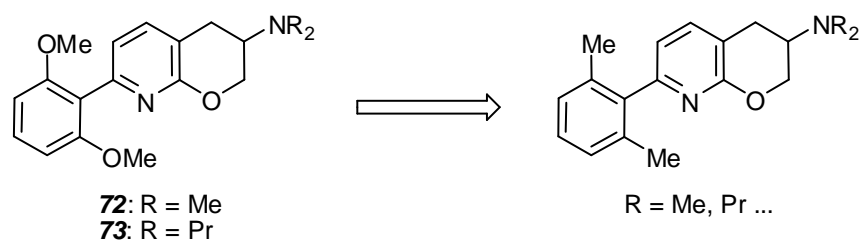
**Schéma 37**

Une fois l'amine **68** synthétisée, l'ultime étape d'amination réductrice dans les conditions du protocole rapporté par Hacksell,²⁷⁶ à savoir l'utilisation d'un excès d'aldéhyde tout en conservant le pH du milieu réactionnel à 5-6 par l'ajout d'acide acétique concentré, nous conduit aux composés finaux **72** et **73** avec des rendements satisfaisants (**Schéma 38**).

**Schéma 38**

III.2.7 Synthèse optimisée de l'aminoolcool *via* un aminomalonate

La validation de la méthode de synthèse nous a ouvert la voie vers divers autres pharmacomodulations. Ainsi, par rapport aux ligands de référence publiés par Johansson, nous avons envisagé de préparer les analogues des composés **72** et **73** en série 2,6-diméthylbenzène tout en introduisant plus de variété sur la fonction amine (**Figure 24**).

**Figure 24**

²⁷⁶ L. Bjoerk, B. B. Hooek, D. L. Nelson, N. E. Anden, U. Hacksell, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 779.

Avant de passer à l'élaboration de ces analogues, il nous a fallu resynthétiser l'aminoalcool intermédiaire **69**. La voie de synthèse précédente, exploitable en série énantiopure, étant somme toute assez longue, nous avons cherché à développer une voie d'accès plus rapide en série racémique.

En faisant une recherche sur les données de la littérature, nous avons trouvé plusieurs publications sur l'alkylation des malonates par des entités benzyles. L'analogie en termes de réactivité avec le bromure de propargyle semblant pertinente, en conséquence nous avons imaginé une nouvelle voie retrosynthétique autour de cette alternative *via* l'aminomalonate (**Schéma 39**)

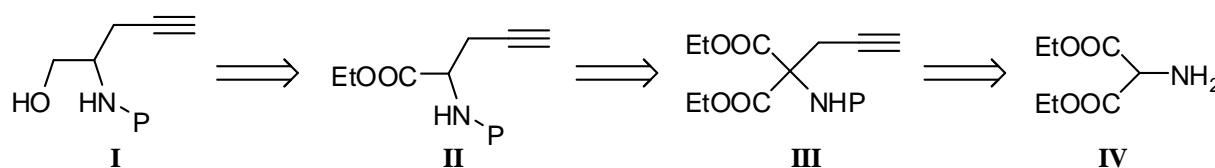


Schéma 39

L'obtention de l'aminoalcool **I** impliquerait donc la réduction de la fonction ester présente sur la molécule **II**. Le monoester **II** pourrait provenir du malonate **III** qui, pour sa part, serait issu de l'alkylation de l'aminomalonate **IV**, préalablement protégé sur la fonction amine.

Dans la mesure où nous avons validé la voie de synthèse en utilisant le groupement protecteur Cbz, nous avons donc choisi de protéger l'amine présente sur le malonate de départ par le même carbamate. Le diéthylaminomalonate commercial est donc mis en réaction avec le benzylchloroformiate et le triméthylsilylacétamide dans l'éther diéthylique ce qui permet de conduire, après 1 h, au composé protégé **74** avec un très bon rendement de 90%.²⁷⁷ En profitant de l'acidité du proton en α des esters, dans les conditions rapportés par Jacob,²⁷⁷ à savoir l'usage de l'éthanolate de sodium comme base et l'utilisation de bromure de propargyle comme source d'alkyle, nous avons isolé, après 3h de reflux au sein d'éthanol, le composé désiré **75** avec un rendement de 81% (**Schéma 40**).

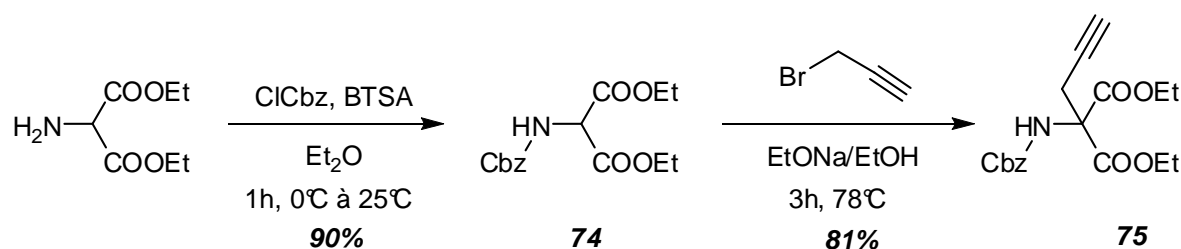


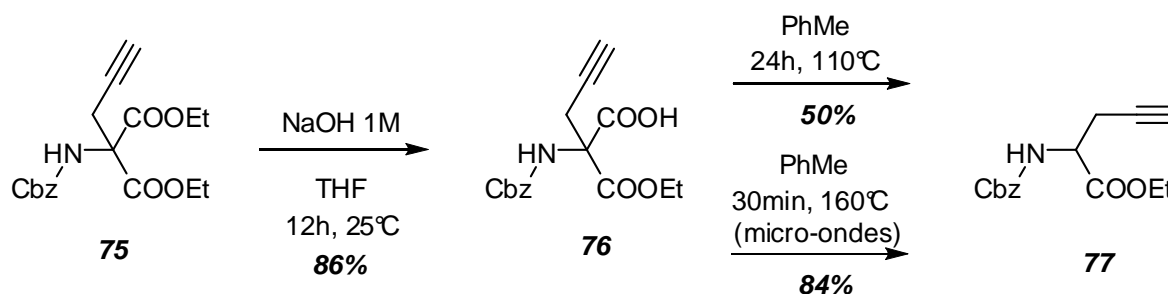
Schéma 40

L'addition lente d'une solution de soude 1N pendant plusieurs heures dans du THF, conduit au produit de mono-saponification **76** avec un très bon rendement de 86%.²⁷⁸ L'étape de décarboxylation, effectuée initialement sous chauffage classique, au reflux de toluène, puis

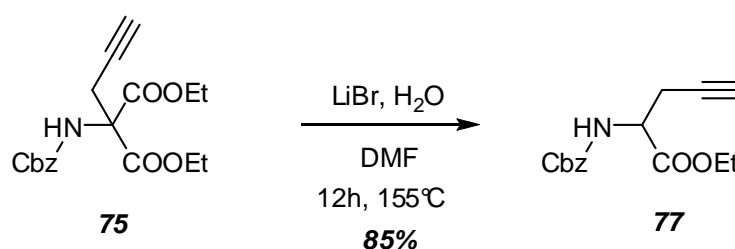
²⁷⁷ L. Jacob, B.-L. Chen, D. Stec, *Synthesis* **1993**, 611.

²⁷⁸ U. Schmidt, H. Griesser, A. Lieberknecht, J. Schmidt, T. Gräther, *Synthesis* **1993**, 765.

optimisée dans un second temps grâce au chauffage micro-ondes, conduit au composé **77** avec des rendements respectifs de 50 et 84%.

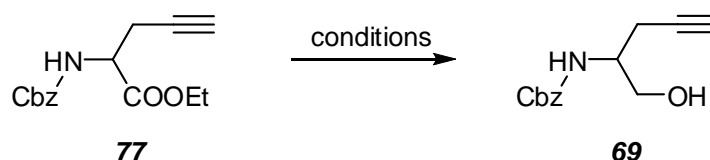


Les rendements étant difficilement reproductibles sur des quantités plus importantes, (>25 mmol) nous avons cherché à effectuer la saponification et la décarboxylation *via* une procédure "one-pot". En effet, selon le protocole expérimental de Baldwin²⁷⁹ qui fait référence aux publications de Kracho^{280,281} et Morton,²⁸² l'utilisation du bromure de lithium et d'une quantité stœchiométrique d'eau permet l'obtention du composé **77**, avec un très bon rendement de 85% (**Schéma 42**).



Une dernière étape de réduction de la fonction ester de **77** en alcool correspondant **69** a été optimisée conformément aux résultats résumés dans le **Tableau 16**.

Tableau 16 – Réduction de la fonction ester du composé **77**



²⁷⁹ R. Chen, V. Lee, R. Adlington, J. Baldwin, *Synthesis* **2007**, 113.

²⁸⁰ A. P. Krapcho, *Synthesis* **1982**, 805.

²⁸¹ A. P. Krapcho, *Synthesis* **1982**, 893.

²⁸² M. R. Leanna, H. E. Morton, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4485.

Essai	Hydruire	Solvant	Température	Temps	Rendement
1	LiAlH ₄	Et ₂ O	0 à 25°C	1h	21%
2	LiAlH ₄	THF	0 à 25°C	1h	44%
3	LiBH ₄	THF/MeOH	-10 à 25°C	1h	89%

L'hydruire de lithium et d'aluminium utilisé de manière classique dans ce genre de réductions (protocoles publiés par Harrity²⁸³ et Bray²⁸⁴ pour des substrats similaires) semble trop réactif, son utilisation nous conduisant au composé **69** isolé avec de rendements faibles de 21% (essai 1) et 44% (essai 2). L'emploi d'une source d'hydruire plus douce, comme le borohydruire de lithium, et d'un cosolvant protique comme le méthanol,²⁸⁵ améliore le taux de conversion jusqu'à 89%.

Globalement l'aminoolcool intermédiaire **69** a été synthétisé à partir de l'aminomalonate commercial en seulement 4 étapes, avec un rendement global de 55%.

III.2.8 Synthèse d'analogues en série 2,6-diméthylbenzène

La synthèse de l'analogue en série 2,6-diméthylbenzène suit la même route que celle mise en œuvre pour préparer les composés **72** et **73**. Comme le montre le **Schéma 43**, l'échange halogène-métal effectué par addition de *n*-BuLi sur le bromoxylène commercial à basse température, suivi de l'addition de l'anion obtenu sur la triazine **46**, génère le dérivé **78** avec un bon rendement de 84%. L'action du DDQ au sein de toluène à 60°C permet d'accéder au composé d'aromatisation **79** avec un rendement de 95%.

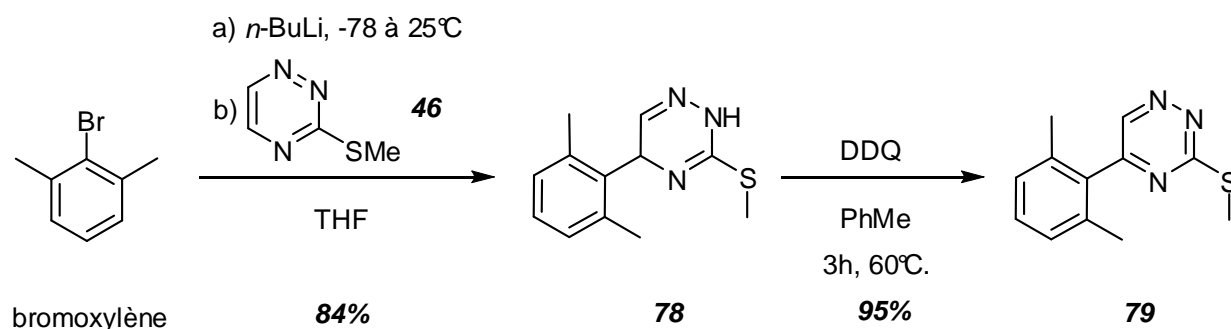


Schéma 43

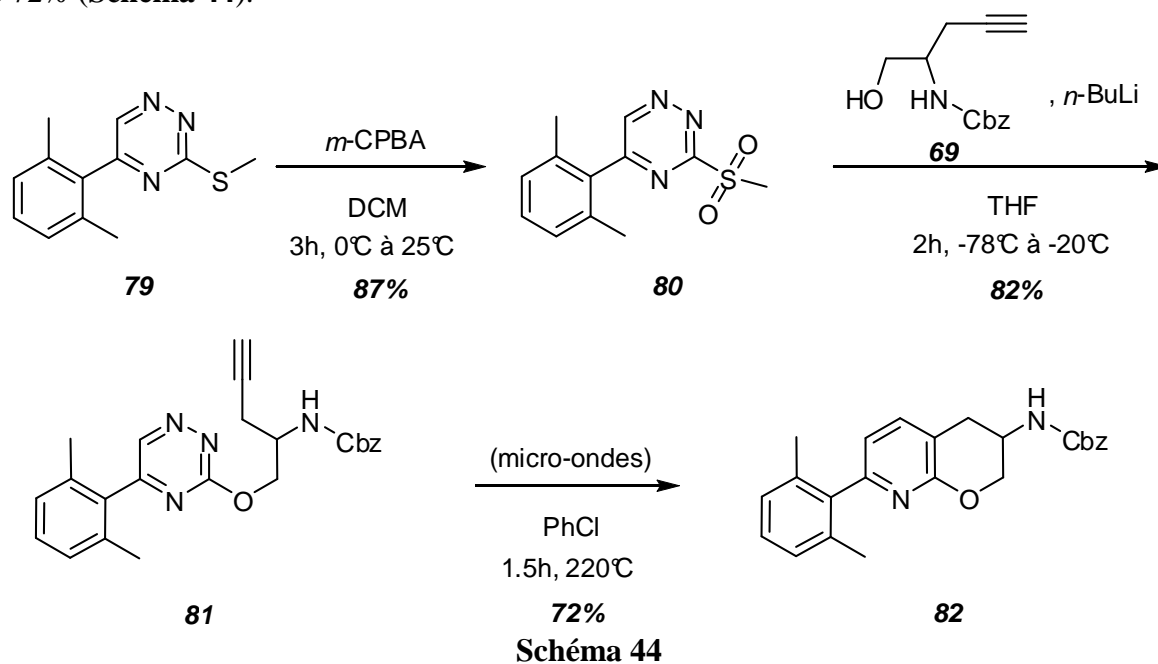
L'oxydation du sulfure en sulfone puis la substitution de cette entité par l'alcolate du **69**, dans les conditions décrites antérieurement, conduisent au composé recherché **81** avec un

²⁸³ R. A. J. Wybrow, A. S. Edwards, N. G. Stevenson, H. Adams, C. Johnstone, J. P. A. Harrity, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8869.

²⁸⁴ S. T. Marino, D. Stachurska-Buczek, D. A. Huggins, B. M. Krywult, C. S. Sheehan, T. Nguyen, N. Choi, J. G. Parsons, P. G. Griffiths, I. W. James, A. M. Bray, J. M. White, R. S. Boyce, *Molecules* **2004**, *9*, 405.

²⁸⁵ M. P. Bosch, F. Campos, I. Niubo, G. Rosell, J. L. Diaz, J. Brea, M. I. Loza, A. Guerrero, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4041.

rendement de 71% sur les deux étapes. L'étape ultérieure de cyclisation sous irradiation micro-ondes permet d'obtenir la dihydropyranopyridine attendue **82**, avec un rendement satisfaisant de 72% (**Schéma 44**).



La deprotection du groupement carbamate par hydrogénolyse suivie de l'alkylation réductrice, selon la méthodologie précédemment détaillée, conduit aux composés finaux **84-86** avec des rendements oscillant entre 80 et 90% (**Schéma 45**).

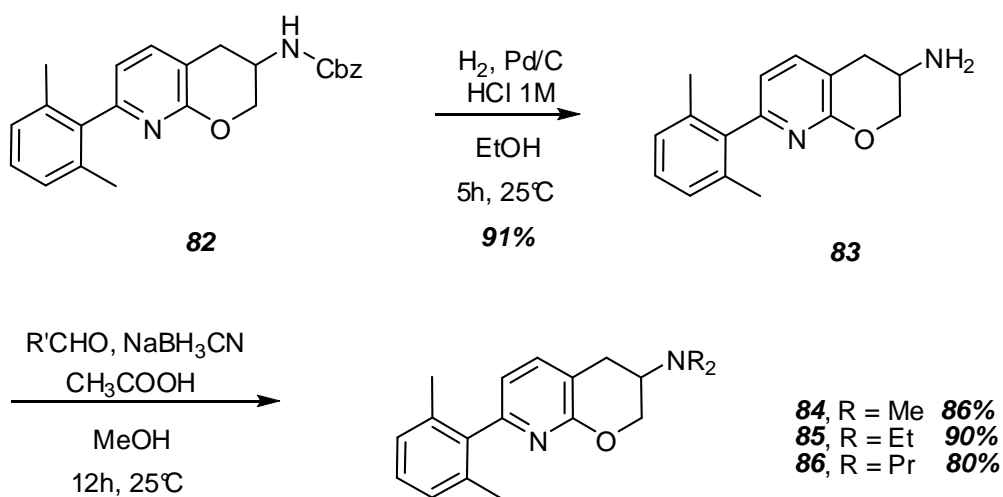


Schéma 45

A ce stade, deux autres pharmacomodulations ont été envisagées au niveau de la fonction amine du composé **83**. Tout d'abord, comme résumé dans le **Schéma 46**, un cycle pipéridinique a été synthétisé par action du 1,5-dibromopentane en présence de carbonate de potassium, après 10h de reflux au sein de l'acétonitrile. A noter que le protocole expérimental

utilisé, selon l'article publié par Schiffers,²⁸⁶ n'as pas été optimisé, ce que peut expliquer le faible rendement enregistré de 30%.

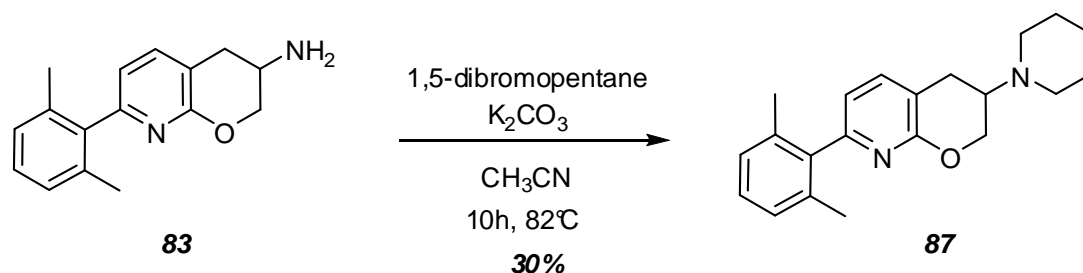
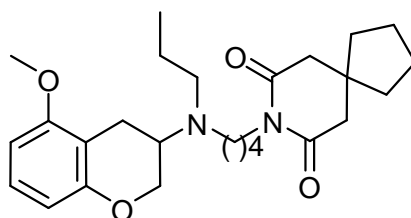


Schéma 46

La deuxième pharmacomodulation mise en œuvre réside dans l'insertion d'une chaîne connue dans la littérature pour sa capacité à accroître l'affinité pour les récepteurs 5-HT (**A**, **Figure 25**).²⁸⁷



A, K_i (5-HT_{1A}) = 0.2 nM

Figure 25

En conséquence, nous avons procédé à l'alkylation de l'azote présent sur le glutarimide commercial au moyen du 1,4-dibromobutane, en présence de carbonate de potassium et d'iodure de potassium, au reflux de l'acétonitrile. Le composé **88** ainsi obtenu avec un rendement de 67% est par la suite mis en réaction avec l'amine **83** au sein du DMF, en utilisant comme base le carbonate de potassium et une quantité catalytique d'iodure de potassium ce qui permet d'accéder au ligand désiré **89** avec un rendement de 72% (**Schéma 47**).

²⁸⁶ I. Schiffers, T. Rantanen, F. Schmidt, W. Bergmans, L. Zani, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2320.

²⁸⁷ C. Comoy, V. Guérin, B. Pfeiffer, M.-C. Rettori, P. Renard, G. Guillaumet, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 483.

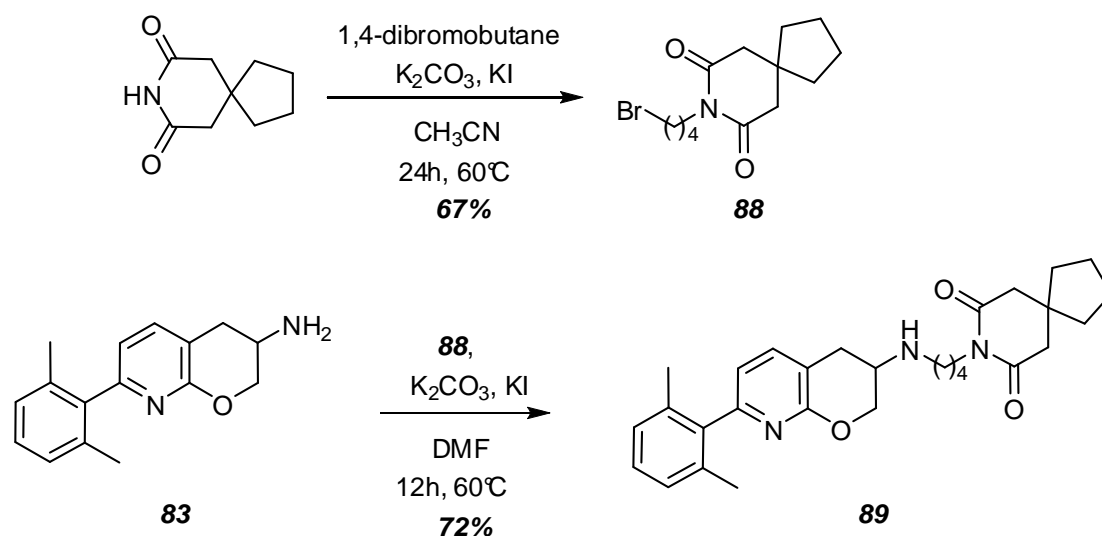


Schéma 47

III.3 Synthèse de dérivés 2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridiniques substitués en ortho de l'azote pyridinique

III.3.1 Schéma retrosynthétique

La validation de la voie d'accès aux composés de la série dihydropyrano-[2,3-*b*]pydinique nous a motivés pour proposer de nouveaux ligands en série dihydrofuranique. Selon la retrosynthèse antérieure, la préparation de produits de cette nouvelle famille peut être envisagée suivant le **Schéma 48**.

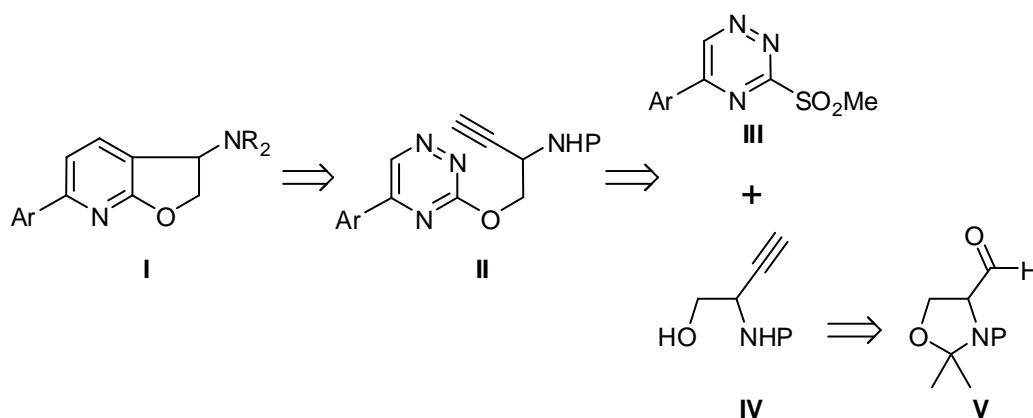


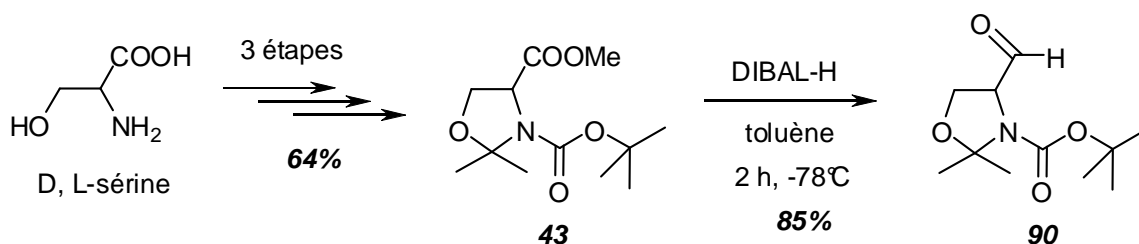
Schéma 48

Le schéma retrosynthétique pour l'obtention des ligands de structure **I** met en jeu une cycloaddition intramoléculaire de Diels – Alder à demande électronique inverse entre l'alcyne terminal et la 1,2,4-triazine présents sur le composé **II**. Ce dernier peut être obtenu par substitution du motif sulfone présent sur la triazine **III** par l'alcoolate de **IV**, la réaction de Corey-Fuchs permettant d'accéder à l'aminoalcool intermédiaire **IV** à partir de l'aldéhyde de Garner **V**.

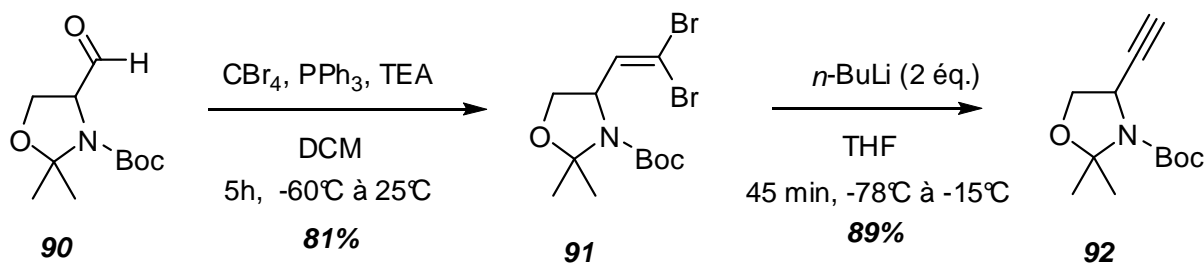
III.3.2 Synthèse de l'aminoalcool intermédiaire

Comme nous l'avons mentionné dans le schéma de retrosynthèse précédent pour l'homologue possédant un méthylène supplémentaire (**Schéma 25**), le synthon acétylénique **V** peut être obtenu à partir de l'aldéhyde de Garner selon la réaction de Corey-Fuchs²⁵⁷ suivie de la déprotection de l'aminoalcool.

L'aldéhyde de Garner est obtenu par réduction de l'ester **43** (pour l'obtention de **43**, cf. **Schéma 13**) au moyen d'hydrure de diisobutylaluminium au sein du toluène (**Schéma 49**).²³²



La réaction de Corey-Fuchs effectuée selon le protocole expérimental de Reginato,²⁶⁹ suppose la formation du dibromoalcène **91** suivie de l'élimination des atomes de brome au moyen du *n*-BuLi à basse température, ce qui permet d'accéder ainsi à l'alcyne **92** avec un rendement de 72% sur les deux étapes (**Schéma 50**).



III.3.3 Optimisation *via* la réaction de Seyferth-Gilbert

Pour essayer de limiter le nombre d'étapes nécessaires pour l'obtention du dérivé **92** nous avons utilisé la méthode de Seyferth²⁸⁸ et Gilbert²⁸⁹ permettant de passer directement des aldéhydes aux alcynes correspondants. Cette méthode utilise comme réactif le dialkyldiazométhylphosphonate **I**, qui, après déprotonation, génère, *via* une transformation de type Horner-Wadsworth-Emmons, le diazoalcène instable **III**. La perte d'une molécule d'azote conduit ensuite à l'alkylidène carbène **IV** qui subit un réarrangement pour donner le composé final, à savoir l'alcyne **V**. Les détails de ce mécanisme présumé de type Wittig, repris de la publication de Brown,²⁹⁰ sont présentés dans le **Schéma 51**.

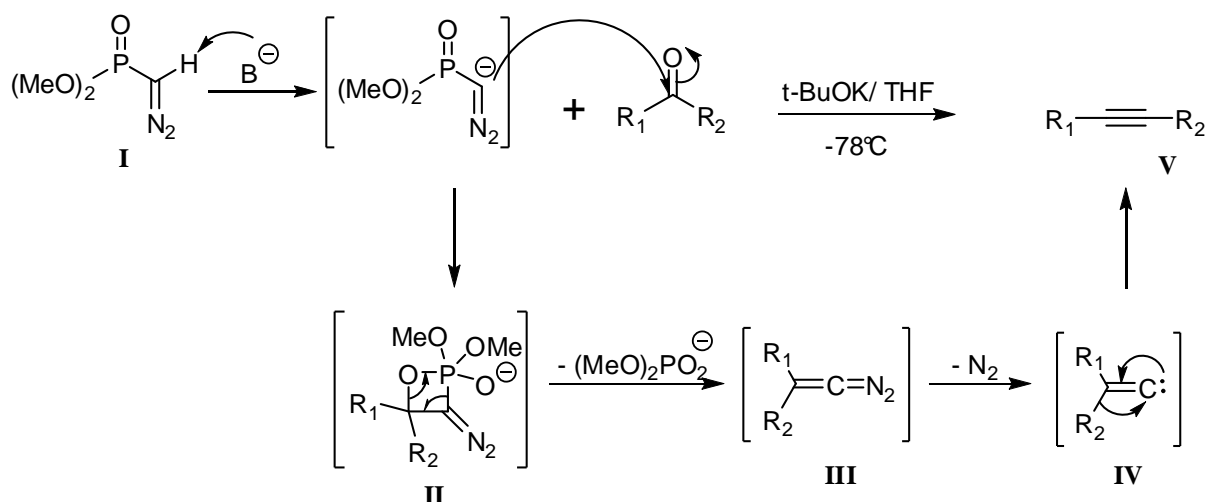


Schéma 51²⁹⁰

Dans la mesure où la préparation du réactif de Seyferth/Gilbert **I** reste assez difficile, que ce soit selon la publication initiale²⁸⁸ ou celle de Ratcliffe,²⁹¹ plusieurs essais d'amélioration ont été proposés dans la littérature.^{290,292,293,294,295} L'alternative la plus utilisée aujourd'hui concerne la modification proposée par Ohira²⁹² (et décrite par Lee²⁹⁶) qui implique l'utilisation d'un précurseur du réactif **I** sous la forme de diméthyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonate **93**. La facilité de préparation de ce dernier à partir du phosphonate commercial **VI**, selon l'article publié par Callant,²⁹⁴ suivi de la méthanolise basique douce dans un milieu MeOH/K₂CO₃ (**Schéma 52**), conduit « *in situ* » au réactif **I**.

²⁸⁸ D. Seyferth, R. S. Marmor, P. Hilbert, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1379.

²⁸⁹ J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1837.

²⁹⁰ D. G. Brown, E. J. Velthuisen, J. R. Commerford, R. G. Brisbois, T. H. Hoye, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2540.

²⁹¹ R. W. Ratcliffe, B. G. Christensen, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4645.

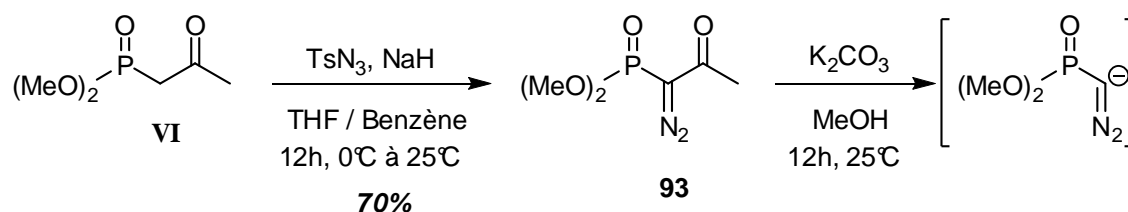
²⁹² S. Ohira, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561

²⁹³ S. Müller, B. Liepold, G. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 521.

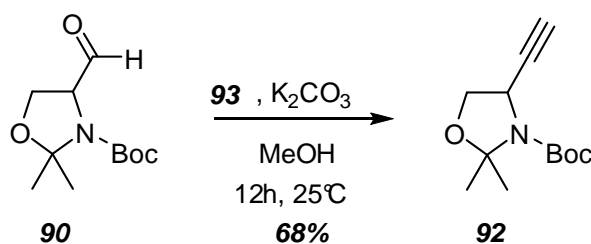
²⁹⁴ P. Callant, L. D'Haenens, M. Vandewalle, *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 155

²⁹⁵ Arun K. Ghosh, A. Bischoff, J. Cappiello, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 821.

²⁹⁶ W. R. F. Goundry, J. E. Baldwin, V. Lee, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1719.

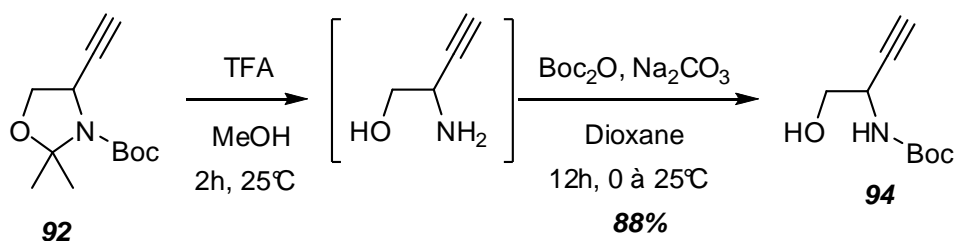


Nous avons utilisé cette approche pour préparer le dérivé **92**. De ce fait, nous avons synthétisé le réactif d'Ohira²⁹⁶ qui est mis en réaction avec l'aldéhyde **90**, ce que permet de conduire, après génération *in situ* du réactif de Seyferth-Gilbert **I**, à l'alcyne **92** (**Schéma 53**).²⁷⁴



A noter que, si la voie d'accès à l'alcyne est plus rapide selon la méthode d'Ohira (68%, 1 étape), cette méthode ne donne pas de meilleurs résultats que celle de Corey-Fuchs (2 étapes, 72%).

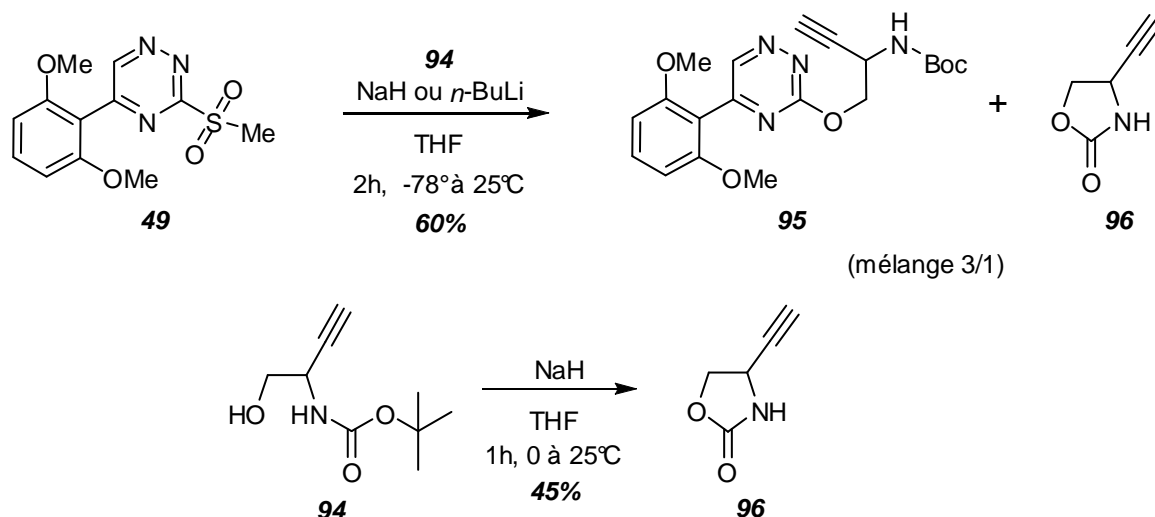
Une fois l'alcyne **92** synthétisé, les groupements protecteurs de l'amine et de l'alcool sont clivés en milieu acide. L'amine primaire est ensuite reprotégée par le même groupement carbamate, ce qui permet d'obtenir l'alcynol **94** avec un rendement de 88% sur les deux étapes (**Schéma 54**).



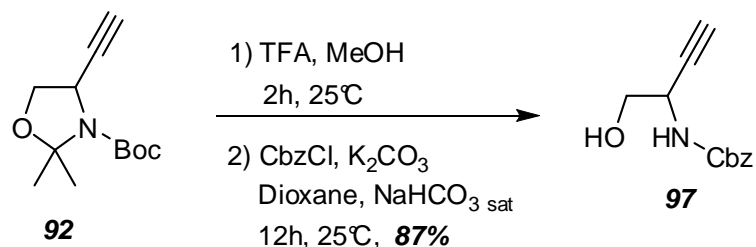
III.3.4 Synthèse d'analogue en série dihydrofuropyridinique

L'obtention de l'alcynol **93** autorise la poursuite de la voie de synthèse vers les ligands désirés. Ainsi, le traitement de la triazine **49** par l'alcoolate du dérivé **94**, obtenu par addition soit d'hydrure de sodium à 0°C, soit de *n*-BuLi à -78°C, mène à un mélange inséparable du composé recherché **95** et d'un produit secondaire (**Schéma 55**). Ce produit secondaire

indésirable correspond à oxazolidinone **96**. Sa structure à été mise en évidence par une réaction test. Pour ce faire, alcynol **94** est traité par de l'hydrure de sodium ce qui conduit, après 1 h de réaction au sein de THF au produit de cyclisation **96**, avec un rendement de 45%, tandis que le reste est constitué de produit de départ intégralement récupéré (**Schéma 55**).



Devant ce résultat peu probant, nous nous sommes de nouveau orientés vers le Cbz comme groupement protecteur. Pour ce faire, l'aminoalcool **92** est déprotégé sur les fonctions amine et alcool puis, reprotégé sur l'azote, au moyen du chloroformiate de benzyle et de carbonate de potassium au sein d'un mélange dioxane/une solution saturée de bicarbonate de sodium (**Schéma 56**).



Une fois l'alcyne est inséré sur la triazine **49** avec un rendement d'environ 70%, le dérive de substitution **98** est irradié sous micro-ondes dans le chlorobenzène, pour conduire, après 1.5 h, au produit de cyclisation **99** avec un très bon rendement de 95%. L'amine est déprotégée par hydrogénolyse puis alkylée par amination réductrice. Les composés **101** et **102** sont alors isolés avec des rendements non-optimisés de 40 et 71%, respectivement (**Schéma 57**).

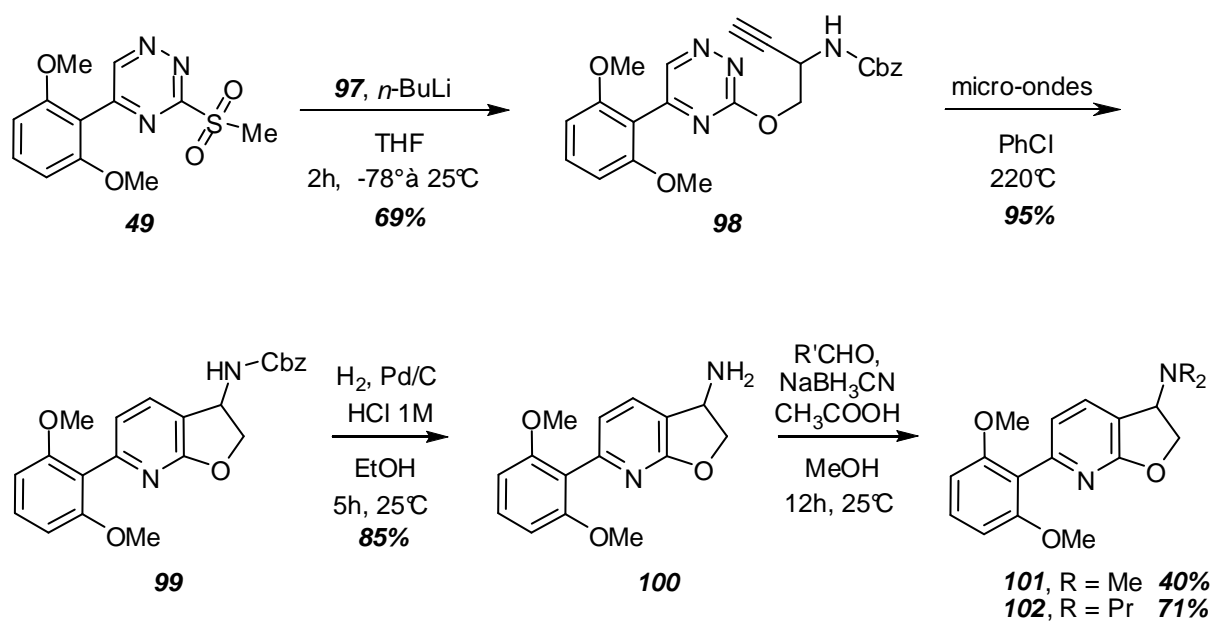


Schéma 57

III.4 Evaluation biologique des ligands synthétisés

Tous les composés finaux ont été testés pour leur affinité vis-à-vis des récepteurs 5-HT₇ et 5-HT_{1A} sous forme de sel de fumarates, selon le protocole expérimentale détaillé à la fin du **Chapitre 1**.

Comme mentionné au début de ce chapitre les ligands de référence qui nous ont dirigé vers la synthèse des dihydropyrano[2,3-*b*]pyridines et dihydrofuro[2,3-*b*]pyridines sont les entités **A**¹⁶², **B**²²⁶ et **C**¹⁶⁸ représentées dans la **Figure 26**.

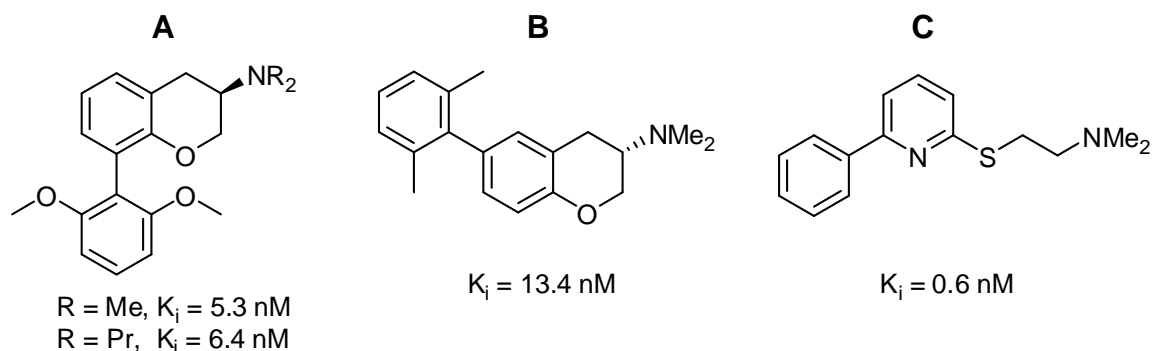


Figure 26

L'ensemble des résultats biologiques enregistrés pour les ligands pyrano- ou furopyridiniques synthétisés sont résumés dans le **Tableau 17**.

Tableau 17 – Affinités des ligands des séries 3-aminodihydropyrano- et furo[2,3-*b*]pyridine

No.	Aryle	n	R	K_i 5-HT ₇ , [nM]	K_i 5-HT _{1A} , [nM]
72	2,6-diméthoxybenzène	1	Me	12000	>10000
73		1	Pr	33000	>10000
101		0	Me	>10000	-
102		0	Pr	>10000	-
83	2,6-dimethylbenzène	1	H	58000	>10000
84		1	Me	22000	>10000
85		1	Et	29000	>10000
86		1	Pr	20600	5100
87		1	« pipéridine »	24000	8400
82		1	« Cbz »	24000	>10000
89		1	« glutarimide »	32000	2130

Le premier et unique constat est que les ligands de cette série sont inactifs. En effet, les affinités observées sont au moins 1000 fois plus faibles que celles des molécules de référence et aucune relation structure-affinité n'est appropriée dans ce cas. Notons de plus qu'aucune pharmacomodulation n'a apporté d'amélioration quelconque.

L'absence de l'activité biologique remarquée pour nos ligands est vraisemblablement le résultat des deux modifications apportées aux molécules de référence de Johansson : une position différente du substituant aryle et l'introduction d'un noyau pyridinique à la place du noyau phényle. Si l'on tient compte de l'hypothèse de Johansson²²⁶ qui propose une superposition entre les ligands **A** et **B** au niveau des *fonctions amines* mais, aussi, au niveau des substituants *aryles* (**Figure 27**), la chute d'affinité de nos ligands pourrait s'expliquer par la mauvaise superposition entre nos ligands et les structures de Johansson au niveau des motifs aryliques.

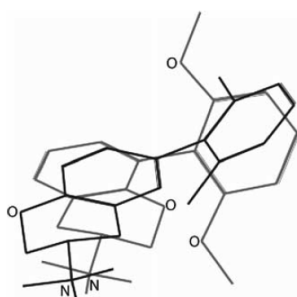


Figure 27. Superposition proposé par Johansson²²⁶ entre les ligands **A**, **B**

Par contre, pour montrer l'influence de l'azote aromatique présent dans le cycle, il nous faut absolument synthétiser l'analogue strict d'une des molécules de référence en série hétéroaromatique. La méthodologie développée pour préparer les ligands précédents permet également l'accès aux dérivés substitués en méta par rapport à l'azote pyridinique (**Figure 28**). Nous présenterons la synthèse et l'évaluation biologique de cette nouvelle série de composés dans la deuxième partie de ce chapitre.

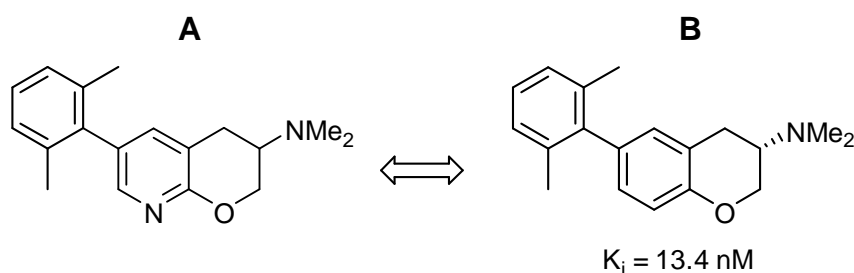


Figure 28. Structure du ligand proposé **A**, analogue strict du ligand **B**

III.5 Résumé des schémas de synthèses

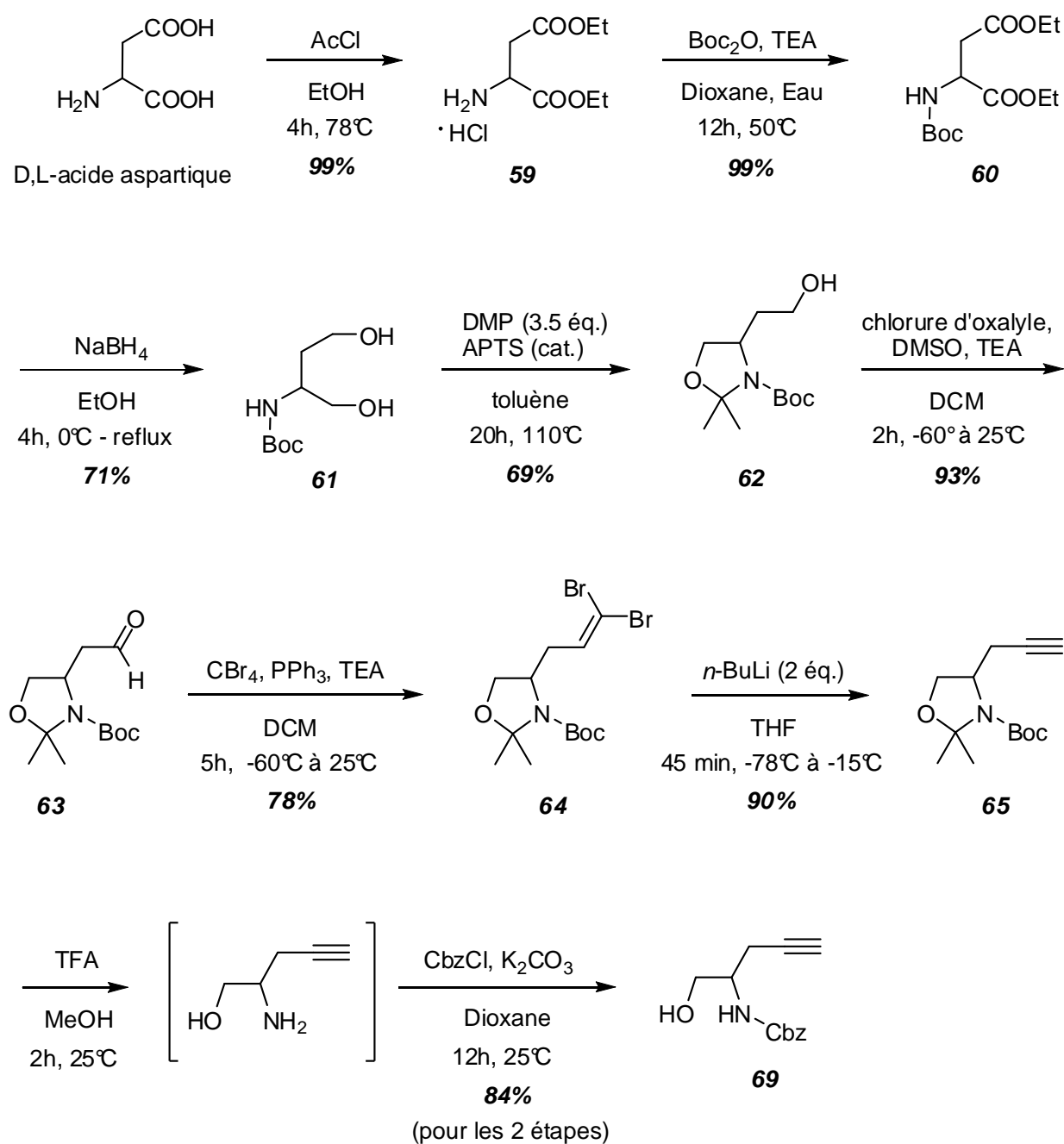
11.5.1. Synthèse des dihydropyrano[2,3-*b*]pyridines ortho-substituéesA. Synthèse de l'aminoalcool intermédiaire *via* l'alternative aminoacide

Schéma 58

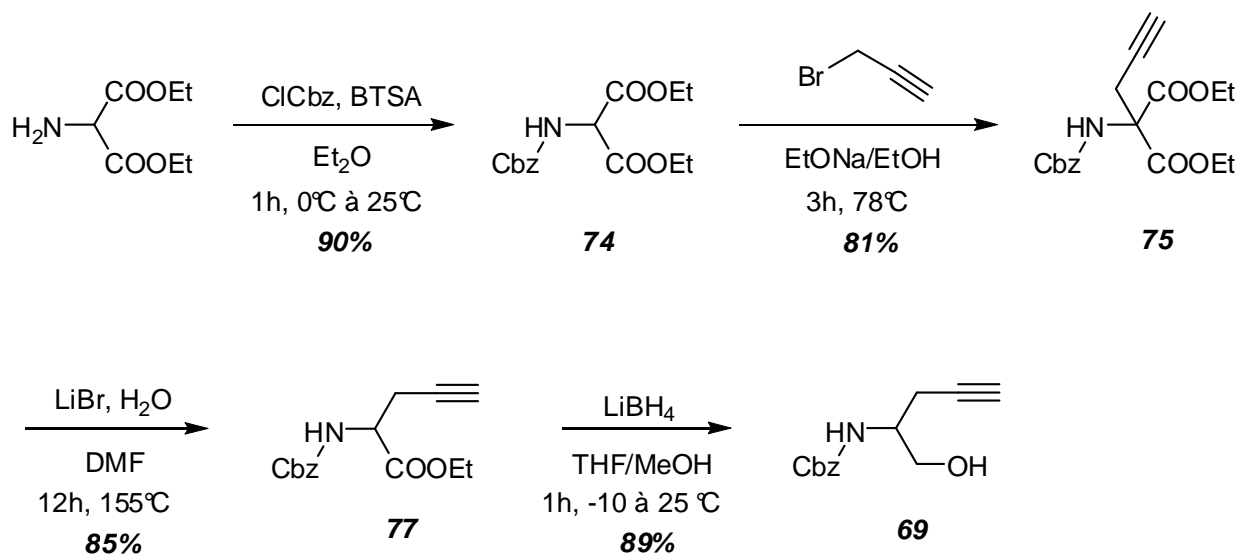
B. Synthèse de l'intermédiaire aminoalcool *via* l'alternative malonate

Schéma 59

C. Synthèse de composés finaux

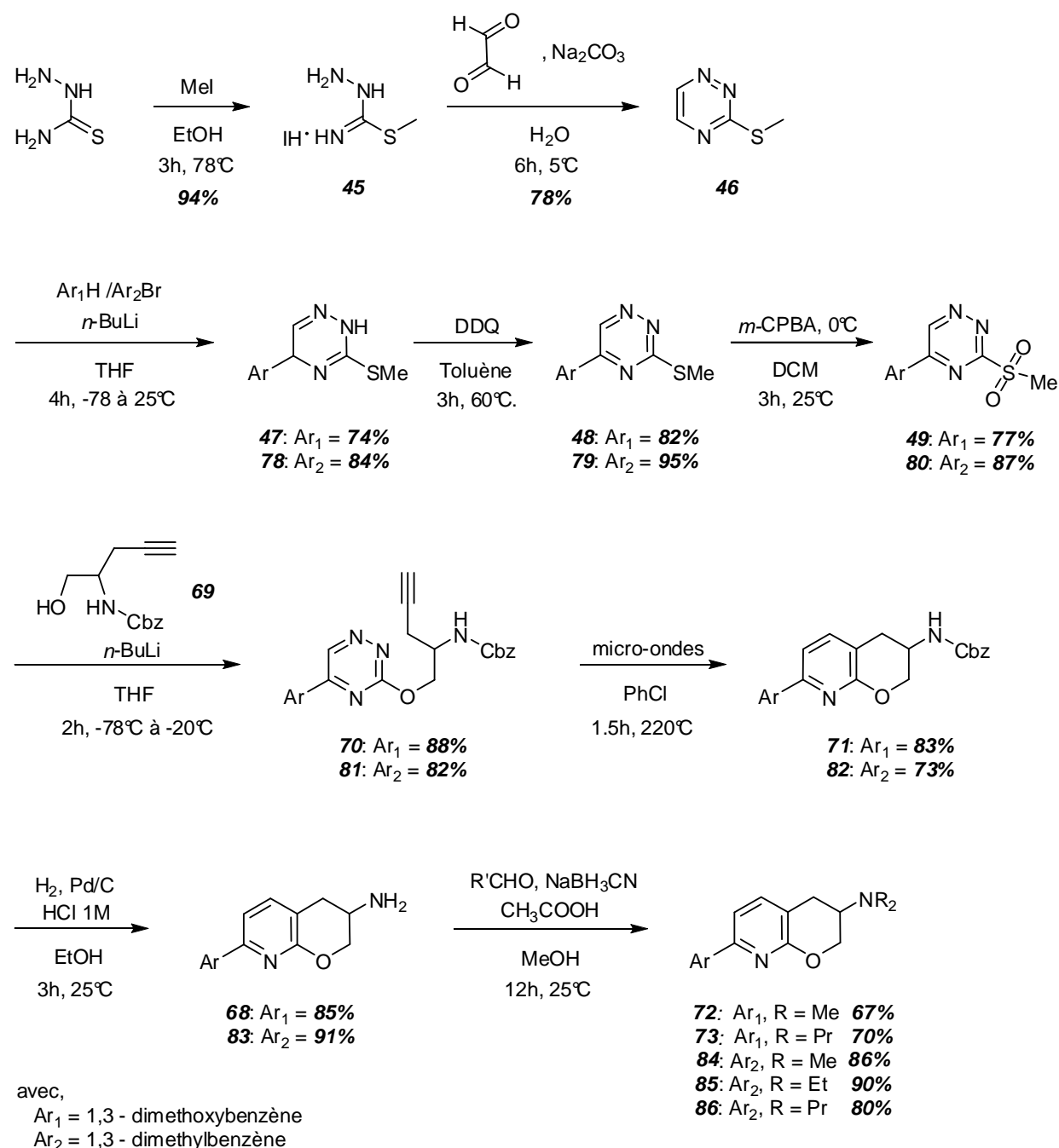


Schéma 60

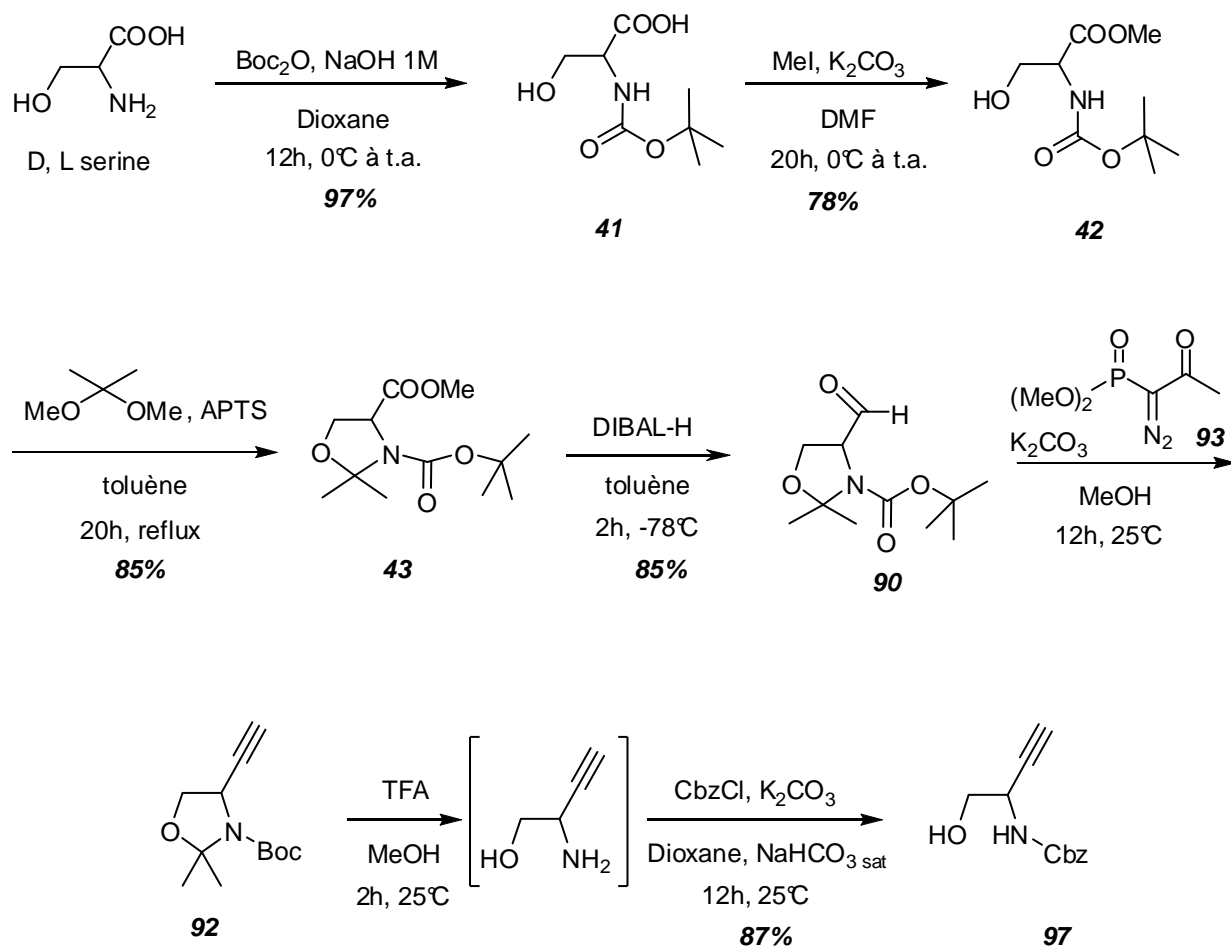
III.5.2. Synthèse des dihydrofuro[2,3-*b*]pyridines ortho-substituéesA. Synthèse de l'intermédiaire aminoalcool *via* l'alternative aminoacide

Schéma 61

B. Synthèse des composés finaux

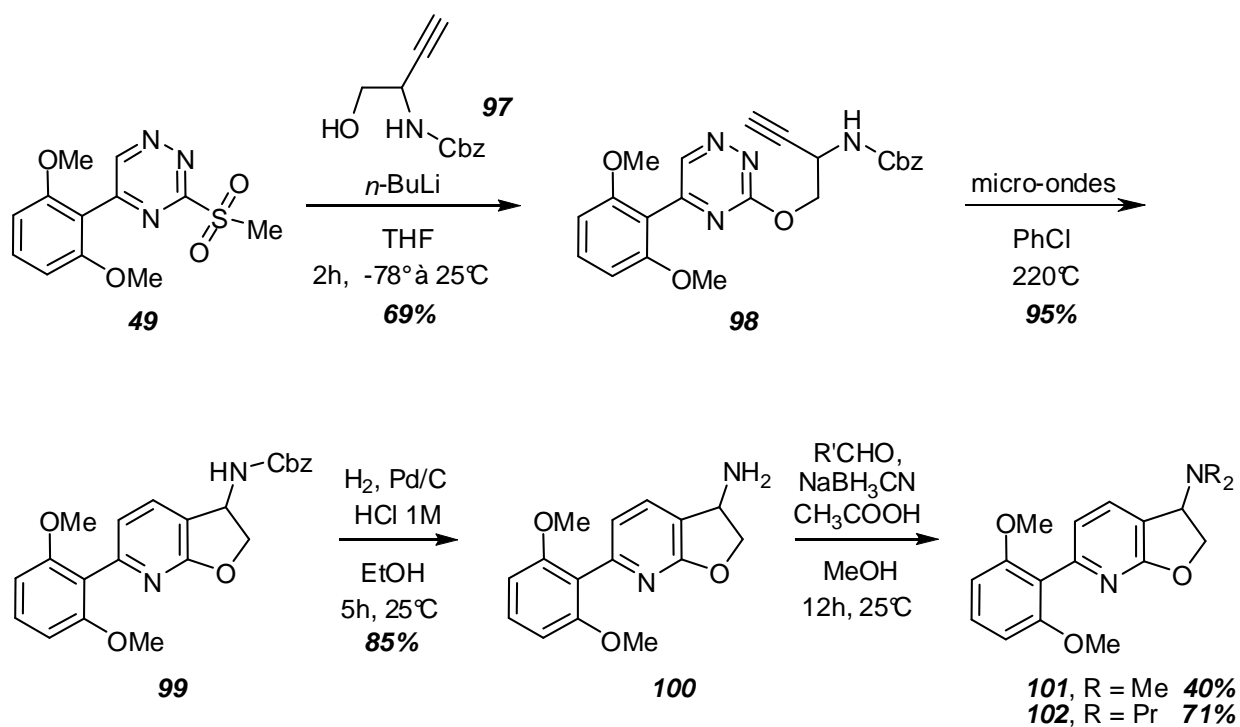


Schéma 62

III.6 Synthèse de 3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*b*]pyridines substituées en *méta* de l'azote pyridinique

III.6.1 Schéma retrosynthétique

Pour la synthèse de l'analogue stricte **A** (**Figure 28**) nous avons fait appel à la méthodologie mise au point antérieurement. Le **Schéma 63** présente la retrosynthèse de ces nouveaux ligands avec quelques variations par rapport aux schémas retrosynthétiques précédents.

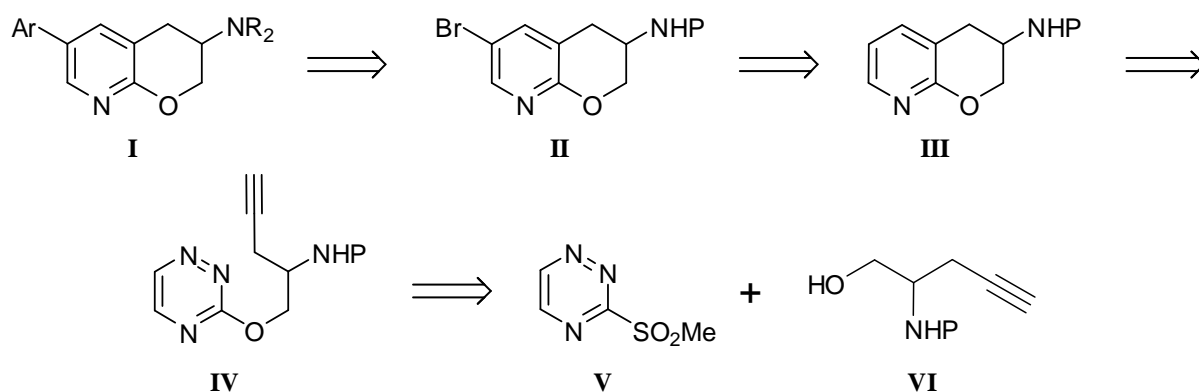


Schéma 63

Les composés substitués cette fois en *méta* de l'azote pyridinique **I** peuvent être obtenus par un couplage pallado-catalysé effectué sur le dérivé halogéné **II**. Ce dernier peut être synthétisé à partir du composé non-substitué **III**, *via* une réaction d'halogénéation. Pour sa part, la molécule **III** est accessible par une cyclisation Diels-Alder à demande électronique inverse intramoléculaire entre l'alcyne terminal et la 1,2,4-triazine *non-substituée* en position 5, la substitution du groupement sulfone présent sur la triazine **V** par l'alcoolate correspondant à l'aminoalcool **VI** permettant l'accès au composé **IV**.

III.6.2 Essais préliminaires de synthèse des 3-aminodihydropyrano[2,3-*b*]pyridines

La 3-méthylsulfone-1,2,4-triazine **V** a été décrite dans la littérature comme très instable, notamment en présence d'eau.²³⁰ Récemment au cours de sa thèse Y. Hajbi a cependant réussi à mettre au point une méthode d'isolement de ce composé par précipitation dans un mélange AcOEt/EP.²⁹⁷ Ainsi, après avoir synthétisé la triazine-SMe **46** selon les mêmes conditions résumées dans le **Schéma 60**, l'oxydation du sulfure en sulfone au moyen de l'acide *méta*-chloroperbenzoïque dans du dichlorométhane anhydre est se révèle complète après 1h à la température ambiante. La sulfone **103** est isolée par précipitation dans un mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole avec des rendements difficilement reproductible mais qui peuvent tout de même attendre jusqu'à 65%.

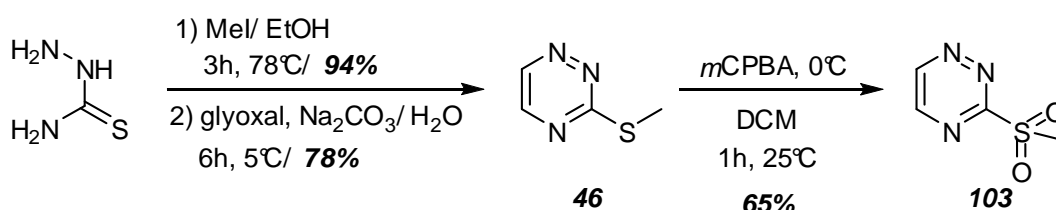


Schéma 64

La voie de synthèse se poursuit par l'insertion de l'alcynol **69**. La formation de l'anion par ajout de *n*-BuLi à basse température suivi de l'addition lente d'une solution de la triazine **103** dans le THF, n'a pas conduit au produit de substitution, mais à la formation de l'oxazolidinone **96** (**Schéma 65**). Le même résultat est observé quand l'amine est protégée par un motif *tert*-butoxycarbonyle.^{298,299,300}

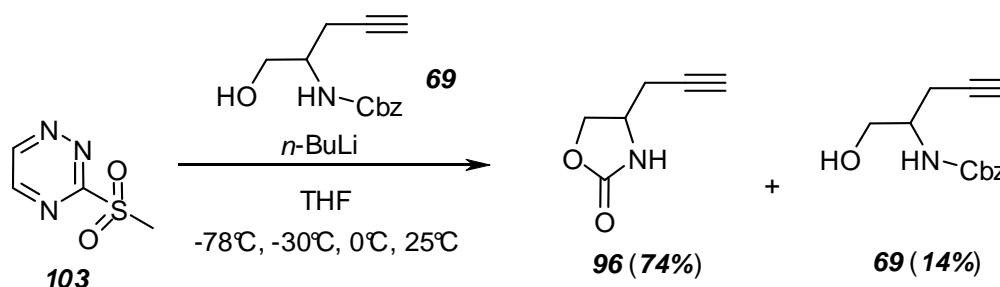


Schéma 65

Face à ce nouveau problème, nous avons décidé de protéger l'azote du dérivé **39** par un autre groupement protecteur, qui cette fois ne devrait pas permettre de cyclisation intramoléculaire. Pour ce faire, nous avons choisi le groupement *acétyle*.

²⁹⁷ Y. Hajbi, F. Suzenet, M. Khouili, S. Lazar, G. Guillaumet, *Synlett* **2009**, 92.

²⁹⁸ G. Luppi, M. Villa, C. Tomasini, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 247

²⁹⁹ S. Fustero, B. Fernandez, J. F. Sanz-Cervera, N. Mateu, S. Mosulen, R. J. Carbajo, A. Pineda-Lucena, C. Ramirez de Arellano, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8716.

³⁰⁰ S. Fustero, J. Piera, J. F. Sanz-Cervera, P. Bello, N. Mateu, *J. Fluor. Chem.* **2007**, *128*, 647.

III.6.3 Synthèse de l'aminoolcool intermédiaire

La synthèse de l'analogue du composé **69** en série acétyle suit la voie de synthèse utilisé pour la série benzyloxycarbone. Ainsi, l'aminomalonate d'éthyle commercial est protégé sur l'azote par un groupement acétyle au moyen d'anhydride acétique et de triéthylamine dans le dichlorométhane. Après l'étape d'alkylation par le bromure de propargyle, le diester **105** obtenu est monosaponifié puis décarboxylé pour conduire au dérivé **106** avec un rendement de 85%. Le traitement de ce dernier par le borohydrure de lithium dans un mélange THF/MeOH permet d'accéder à l'intermédiaire désiré **107** avec un rendement global de 51% sur les 4 étapes (**Schéma 66**).

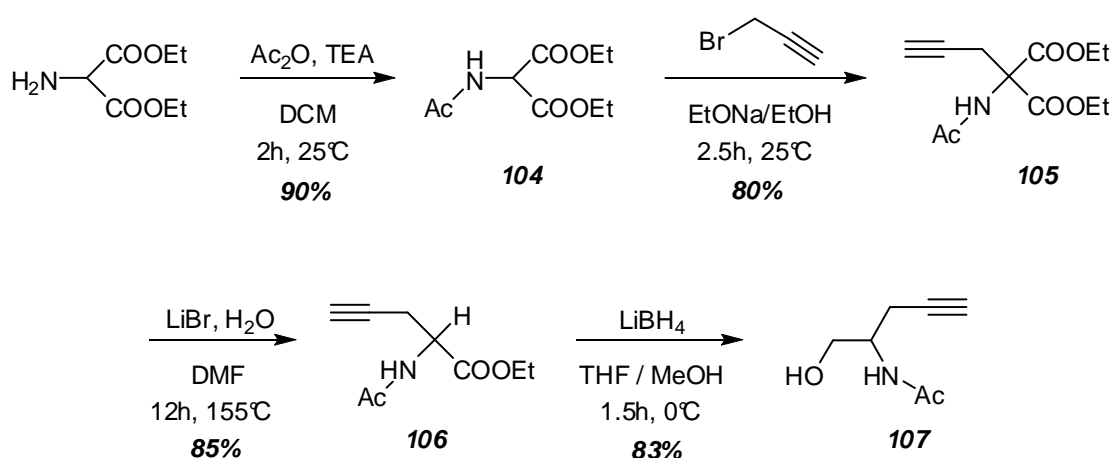


Schéma 66

Avec ce nouveau groupement protecteur la substitution de la méthylsulfone est facilement réalisée. Ainsi le composé **108** est obtenu après 2h de réaction à basse température, avec un rendement de 75% (**Schéma 67**). Malheureusement, les tentatives ultérieures de cyclisation se sont soldés par des échecs quelles que soient les conditions réactionnelles essayées : changement de solvant du chlorobenzène au tétrahydrofur voire un mélange diméthylformamide/chlorobenzène et variation de la température de 180° à 220°C. Dans tous les cas, seule la dégradation du produit de départ est observée (**Schéma 67**).

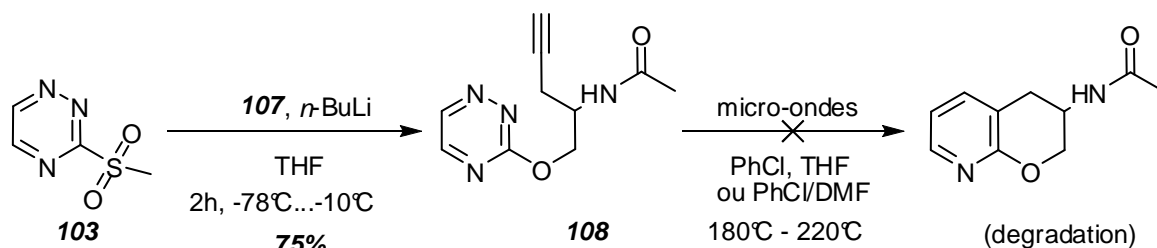


Schéma 67

Si l'on ne prend en compte *que le substrat* pour expliquer ces résultats négatifs (les conditions opérationnelles ayant été déjà validées antérieurement) il est possible que l'échec de

la réaction provienne soit du groupement acétyle, soit de la triazine, qui cette fois n'est pas substituée. Cette dernière hypothèse semblant facile à vérifier, nous avons procédé à la synthèse de l'analogue du composé **108**, qui possède en 5 de la triazine un substituant aryle.

Pour cela, au départ de la 5-(2,6-diméthylbenzène)-3-méthylsulfone-triazine **80**, la substitution avec l'alcynol **107** se déroule comme prévu et permet d'isoler le dérivé **109** avec un bon rendement de 85%. Lors des essais de cyclisation, le produit de départ se consomme totalement après 1h de chauffage sous microondes. Malheureusement, nous n'avons réussi à isoler que 26% du produit désiré **110** (Schéma 68). Même si le résultat de cet essai permet difficilement de trancher, nous sommes plutôt pour l'hypothèse que c'est le groupement acétyle qui est à la base des mauvais résultats obtenus, pour preuve les résultats convenables que nous avons pu obtenir dans le cas de la cyclisation du substrat **81** (voir Schéma 60), la seule différence par rapport au composé **109** étant le groupement protecteur : Cbz *versus* Ac.

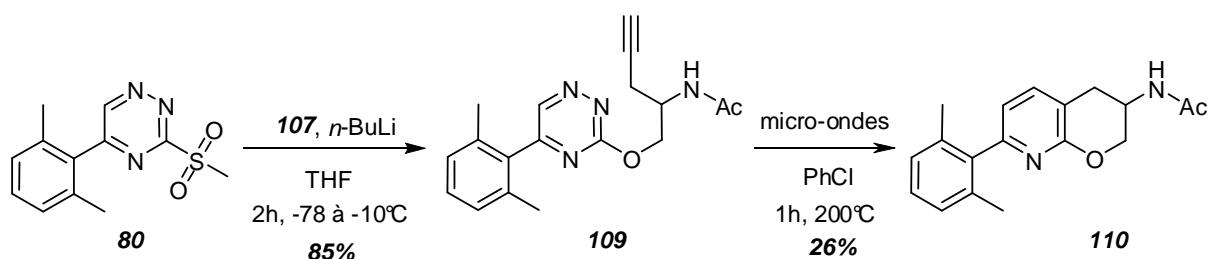


Schéma 68

Par la suite nous avons tenté de déprotéger l'amine de la triazine **108** dans le but ultérieur soit de la reprotéger par un autre groupement protecteur soit d'effectuer l'étape de cycloddition sur le dérivé déprotégé sur la fonction amine. Les quelques essais sommaires de déprotection du groupement acétyle n'ont pas abouti à des résultats positifs. Le traitement du composé **108** avec une solution de soude dans le méthanol²⁸⁴ entraîne la dégradation de la triazine avant même la déprotection du groupement acétyle (Schéma 69).

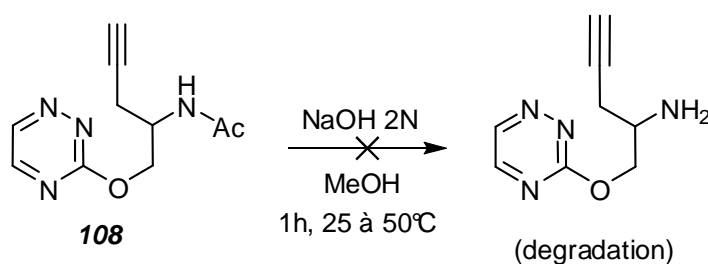
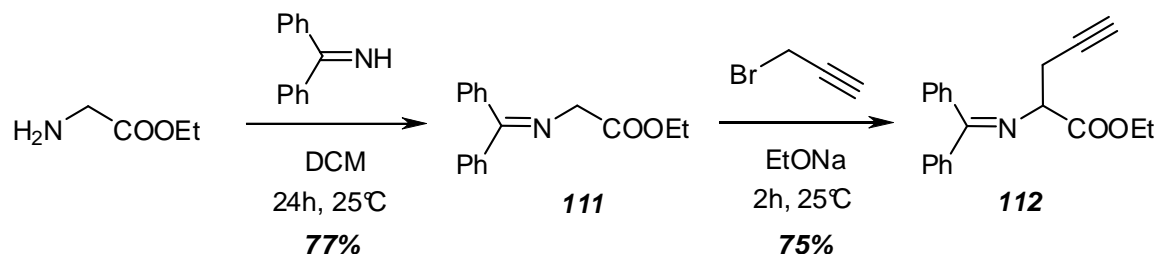


Schéma 69

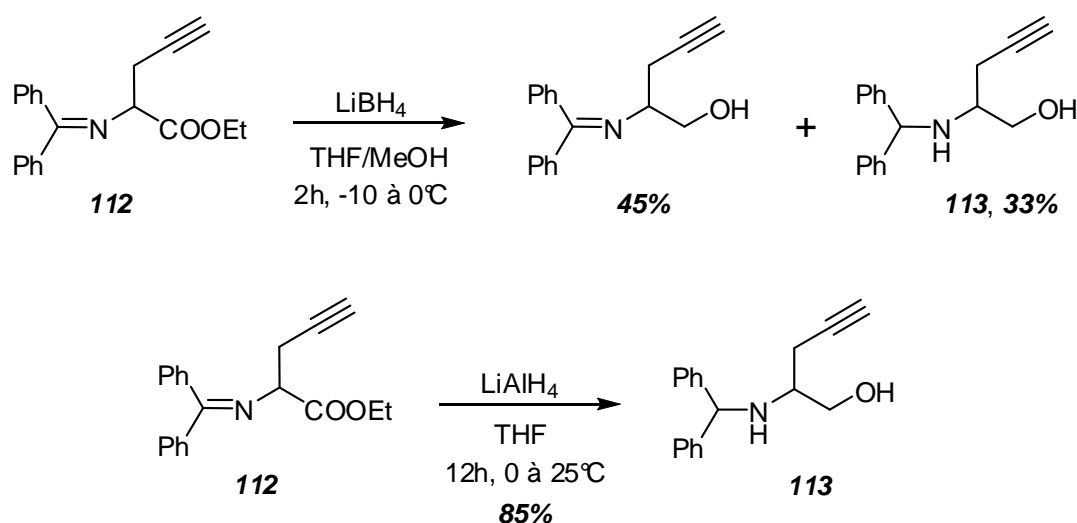
Confronté à ce problème de groupement protecteur nous nous sommes dirigés cette fois sur la benzophénone imine comme amine masquée. Nous avons commencé par une étape de protection de glycinate d'éthyle commercial par l'imine de la benzophénone. La transimination effectuée selon le protocole expérimental décrit par O'Donnell,³⁰¹ conduit, après une nuit

³⁰¹ M. J. O'Donnell, R. L. Polt, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2663.

d'agitation à température ambiante, au sein du dichlorométhane anhydre, au produit **111** avec un bon rendement de 77%. L'alkylation avec le bromure de propargyle, effectuée selon le même mode opératoire que celui employé pour le substrat malonate, donne accès au dérivé **112**, avec un rendement de 75% (**Schéma 70**).



La réduction de l'ester à l'alcool correspondant a été d'abord essayée dans les conditions utilisées pour le composé **77** (**Schéma 59**), à savoir le traitement du substrat par le borohydrure de lithium au sein du couple THF/MeOH. Le produit désiré est obtenu en mélange avec le composé **113** issu de la réduction de la fonction imine. L'utilisation du NaBH₄ se traduit par l'obtention du même mélange d'alcools (inséparables sur colonne de gel de silice). L'emploi d'un donneur d'hydrure plus fort (en l'occurrence l'hydrure double de lithium et d'aluminium) permet finalement de synthétiser le composé **113** avec un rendement de 85% (**Schéma 71**).



L'insertion de l'intermédiaire **113** sur la triazine **103** dans les conditions anioniques utilisées précédemment conduit au produit de substitution **114** avec un rendement satisfaisant de 77%. Par la suite nous avons essayé d'effectuer la cycloaddition intramoléculaire sous chauffage microonde. Malgré les différentes conditions utilisées, résumées dans le **Tableau 15**, le produit désiré n'est jamais obtenu avec un rendement supérieur à 18%, le reste n'étant que de la dégradation (**Schéma 72**).

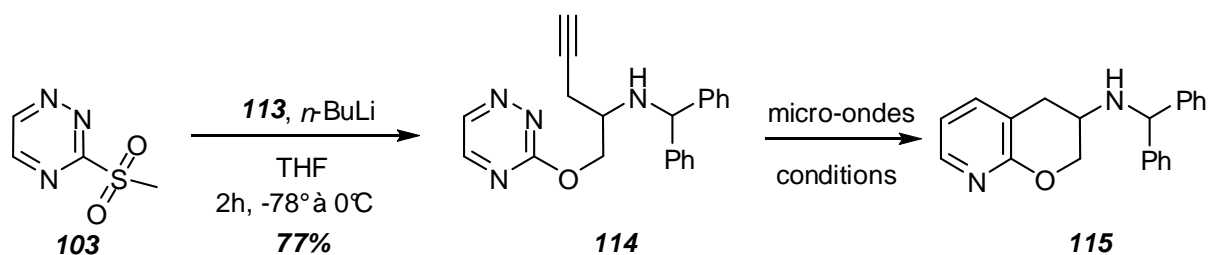


Schéma 72

Tableau 18 – Variations des conditions réactionnelles associées au Schéma 72 pour le passage du composé 114 au composé 115

Essai	Solvant	Température [°C]	Temps [min]	Rendement [%]
1	PhCl	210	120	18
2	PhCl	230	120	13
3	1,2-diPhCl	230	45	10

Confrontés de nouveau aux problèmes rencontrés lors de l'étape de cyclisation nous avons envisagé de changer légèrement de stratégie. Si, auparavant, nous avons fait varier les groupements protecteurs de la fonction amine pour un même substrat triazinique non-substitué, nous avons décidé de modifier le substrat triazinique, de telle sorte que l'insertion de l'aminoalcool protégé **69** soit possible. De cette manière, le succès de l'étape de cycloaddition ne serait plus dépendant du groupement protecteur, dans la mesure où celui-ci a déjà été utilisé avec succès dans les séries précédentes (voir Schéma 60).

La molécule que nous ciblons cette fois doit posséder la structure **B** (Figure 29). Avec ce composé, nous devons faire l'hypothèse que le groupement méthyle en ortho de l'azote pyridinique joue *a priori* un rôle négligeable sur l'activité biologique, puisque absent dans la molécule **A** que nous avons voulu synthétiser initialement.

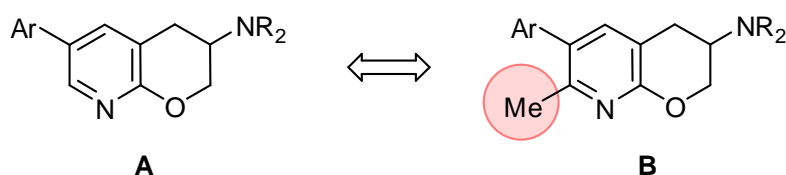


Figure 29

III.6.4 Synthèse du 6-(2,6-diméthylbenzène)-7-méthyl-pyrano[2,3-*b*]pyridine

La synthèse du composé **B** suit le chemin de synthèse désormais classique (**Schéma 73**).

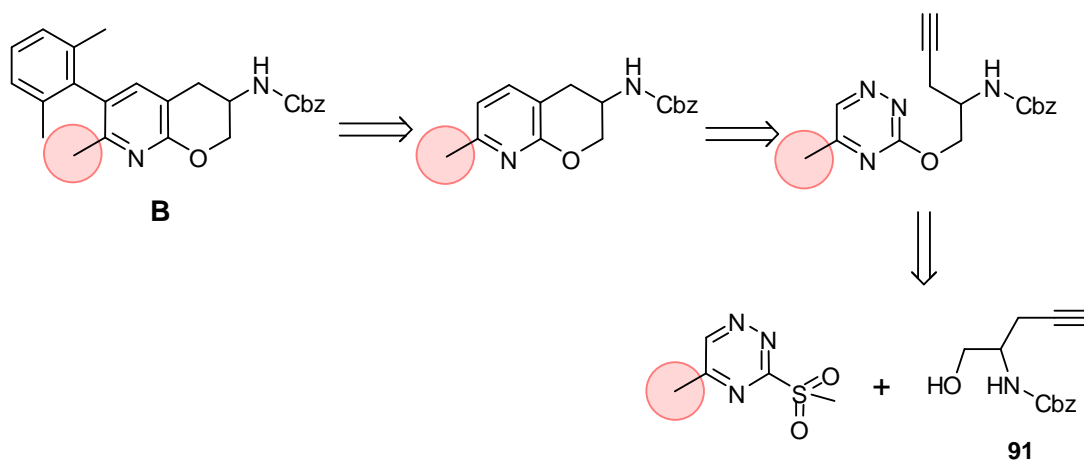


Schéma 73

Le traitement de la *S*-méthylthiosémicarbazide **47** avec l'aldéhyde pyruvique dans les conditions rapportées par Taylor,²³⁰ à savoir carbonate de potassium dans l'eau à 0°C, mène à un mélange 8/2 des régioisomères. Des recristallisations sélectives successives dans l'éthanol ont permis d'isoler l'isomère désiré **116** avec un rendement de 65% (**Schéma 74**).

Le traitement du dérivé **116** par de l'acide *m*éta-chloroperbenzoïque au sein du dichlorométhane anhydre mène à la formation du sulfone **117** après 1h de réaction à température ambiante. Il est important de souligner que le composé **117** est très instable en présence d'eau (instabilité comparable à la triazine non-substituée **103**). Pour résoudre ce problème, nous avons mis au point une méthode de séparation de l'acide *m*éta-chlorobenzoyique par précipitation sélective dans d'éther diéthylique anhydre. De cette façon, le composé **117** est isolé avec un rendement de 67% (**Schéma 74**).

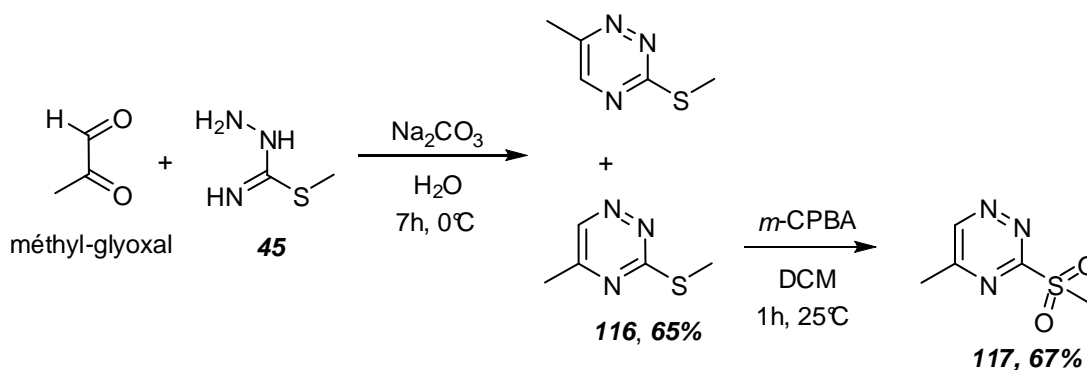


Schéma 74

L'étape cruciale de substitution de la 3-méthyl-1,2,4-triazine **117** par l'alcoolate de l'alcynol **69** a lieu avec un bon rendement de 65%. La cycloaddition du produit **118** se déroule ensuite normalement et conduit au dérivé azachromanique **119** avec un rendement satisfaisant de 67% (Schéma 75).

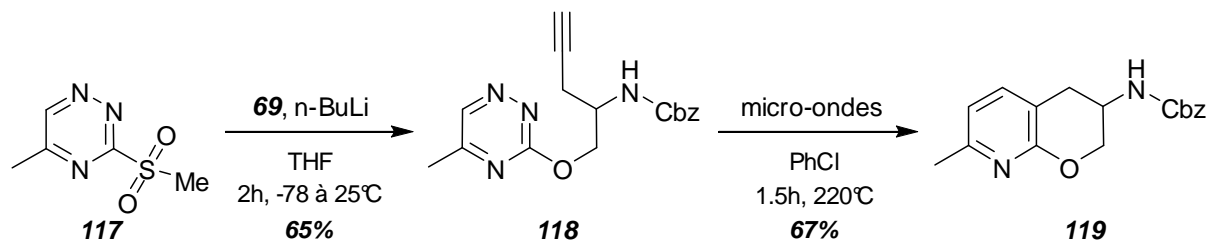


Schéma 75

Une fois le composé **119** isolé, nous pouvons envisager l'étape d'halogénéation. L'utilisation de brome et de base sous la forme d'une solution saturée de bicarbonate de sodium dans les conditions de Taylor²³⁰ mène, après optimisation, au dérivé halogéné **120** (Schéma 76) avec un bon rendement de 81%.

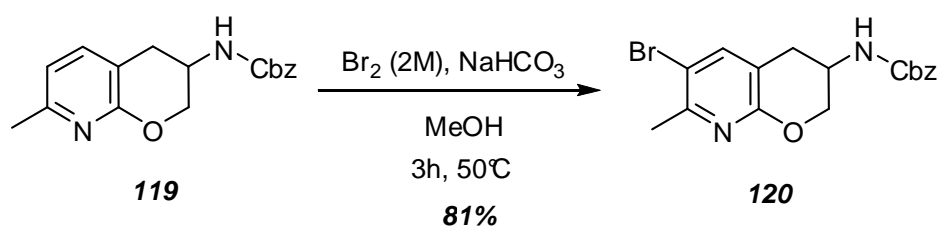
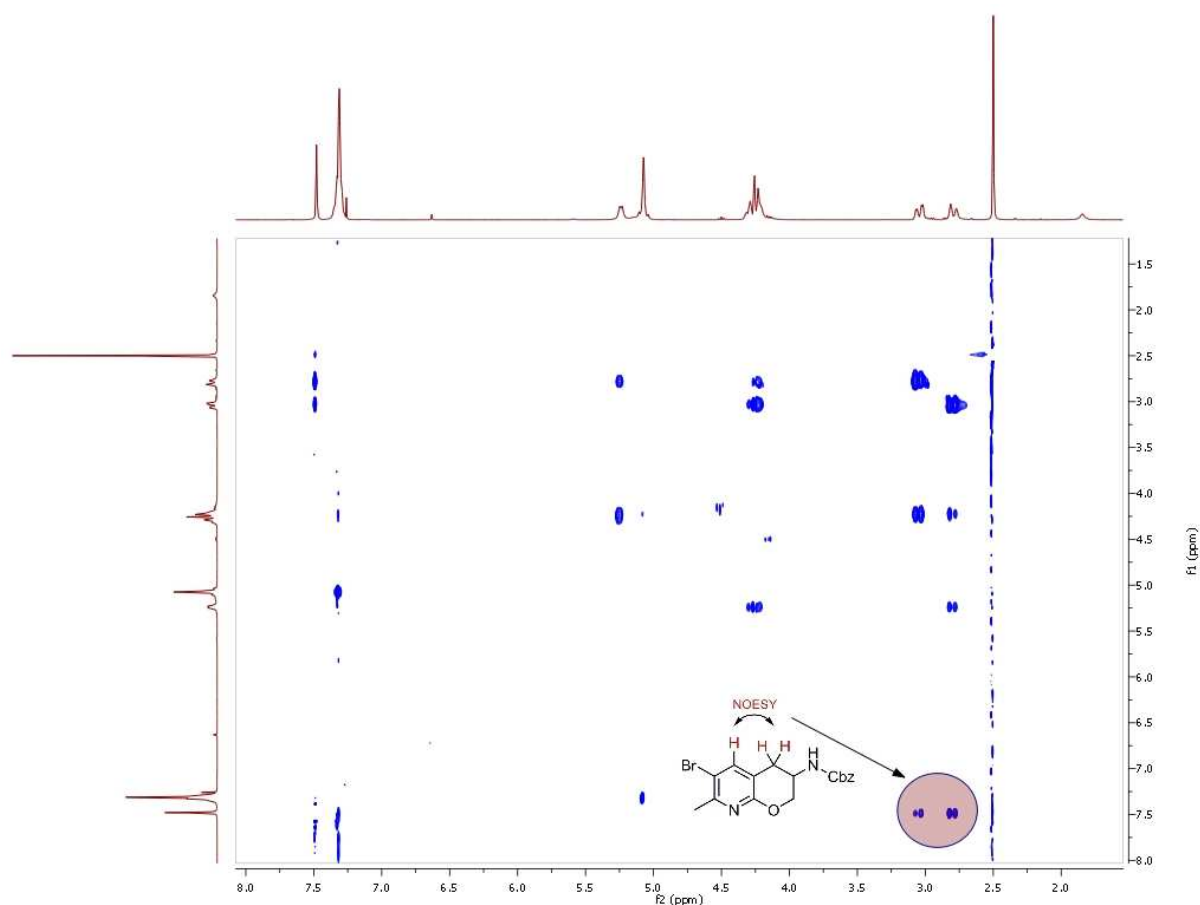


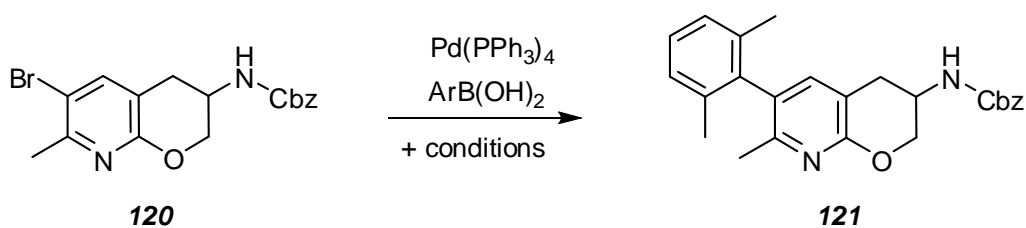
Schéma 76

La position de l'halogène sur le noyau pyridinique a été confirmée par ¹H-RMN, à l'aide d'une expérience NOESY, montrée dans la Figure 30. L'effet NOE entre les protons H₄ et H₅ est indiqué sur le spectre.

**Figure 30**

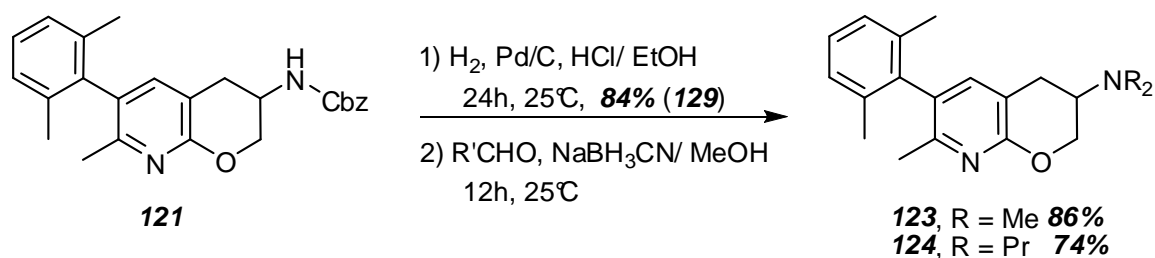
L'obtention du composé **120** ouvre la voie pour les essais de couplage pallado-catalysés. Différentes conditions pour le couplage de Suzuki ont été testées comme montré dans le **Tableau 19**. L'utilisation des conditions de Samat³⁰² qui suppose l'emploi d'hydroxyde de baryum comme base, dans un mélange DME/H₂O, conduit au produit désiré avec un rendement de 30%. Le changement de base avec le passage au bicarbonate de sodium, dans le même mélange de solvants, se traduit par une légère amélioration du rendement presque atteignant 50%. La modification du système de solvants, à savoir un mélange toluène/éthanol, permet finalement l'accès au dérivé de couplage avec un rendement de 80% (**Tableau 19**).

³⁰² A. Heynderickx, A. Samat, R. Guglielmetti, *Synthesis* **2002**.

Tableau 19 – Essais de couplage de Suzuki réalisés sur le dérivé bromé **120**

Essai	Base	Solvant	T [°C]	Temps [h]	Rendement [%]	P _{départ} récupéré [%]
1	Ba(OH)	DME/H ₂ O	100	12	30	50
2	NaHCO ₃	DME/H ₂ O	100	12	50	-
3	NaHCO ₃	PhMe/EtOH	110	12	80	-

Les deux dernières étapes (hydrogénolyse du groupement carbamate et alkylation réductrice de l'amine libre) permettent d'isoler le ligand *N*-diméthyle **123** et *N*-dipropyle **124** (Schéma 77).

**Schéma 77**

III.7 Synthèse de 2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridines substituées en *mé*ta de l'azote

Le même chemin de synthèse a été mis en œuvre sans aucune difficulté dans le cas des analogues en série dihydrofuropyridinique. Après insertion de l'alcynol **97** sur la position 3 de la triazine **117**, le produit de substitution **125** est chauffé sous microondes. Du fait de l'importante dégradation observée à 200°C, la température de chauffage a été abaissée à 180°C. La dihydrofuropyridine **126** obtenue est ensuite halogénée en *mé*ta de l'azote pyridinique par l'addition de brome dans le méthanol. Le dérivé bromé **127** ainsi généré est engagé dans un couplage de type Suzuki pour conduire au composé **128** avec un rendement satisfaisant de 65% (Schéma 78).

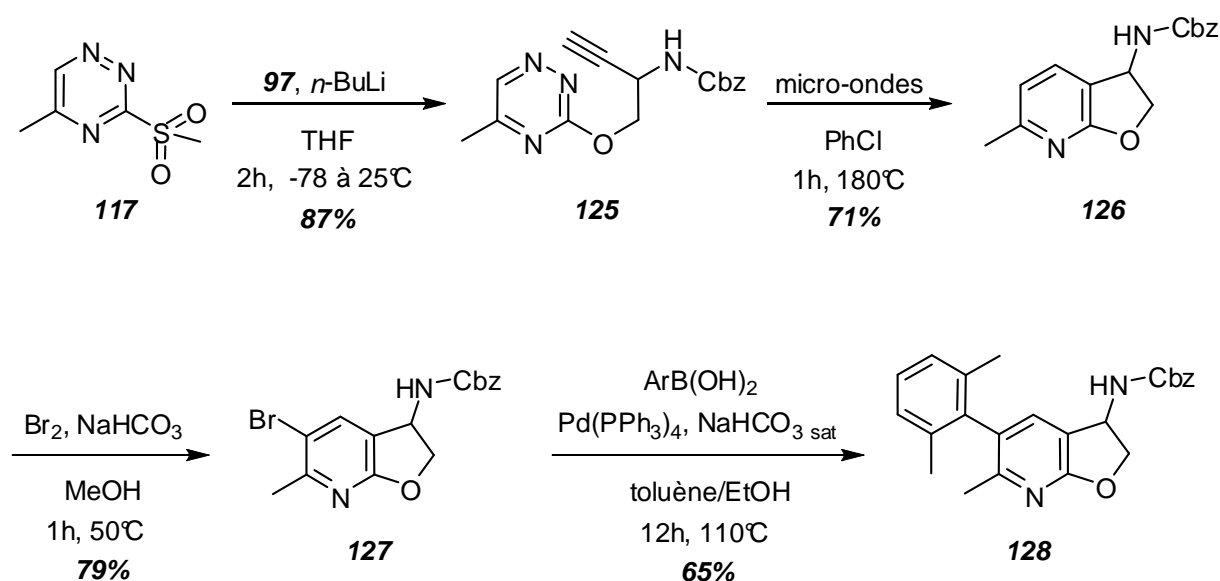


Schéma 78

L'amine **128** est ensuite déprotégée par hydrogénation catalytique puis dialkylée par amination réductrice pour conduire au ligand final **130** avec un rendement de 56% sur les deux étapes (Schéma 79).

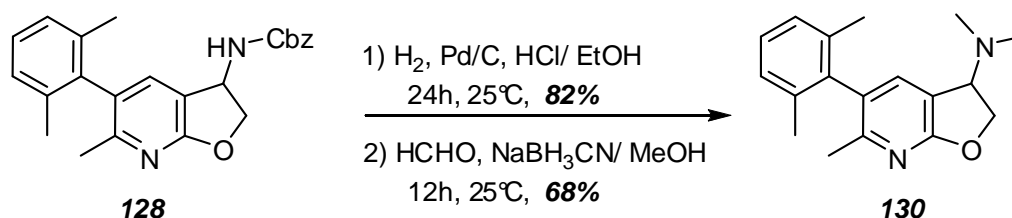
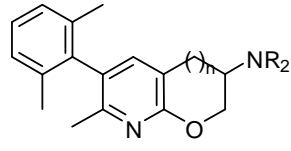
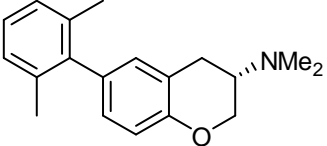


Schéma 79

III.8 Evaluation biologique des dihydropyrano- ou furo[2,3-*b*]pyridines substituées en *mé*ta d'azote

Les analogues pyridiniques du ligand **B**²²⁶ ont été testés pour leur affinité vis-à-vis des récepteurs 5-HT₇ selon les protocoles décrits dans le chapitre précédent. L'ensemble des résultats est présenté dans le **Tableau 20**.

Tableau 20 – Affinités de la nouvelle série de ligands synthétisés

Structure	No.	n	R	K _i (5-HT ₇) [nM]
	123	1	Me	9370
	124	1	Pr	7605
	130	0	Me	7691
	B	1	Me	13.4

Les résultats biologiques enregistrés sur les trois ligands finaux montrent une perte majeure d'affinité vis-à-vis des récepteurs 5-HT₇ par rapport au ligand de référence. Si l'on compare les composés les plus proches structurellement, à savoir le ligand **B** et notre composé **123**, il devient clair que l'emplacement de l'azote dans la position **8** du squelette chromanique joue un rôle défavorable dans l'interaction avec le récepteur. Du fait de leur faible affinité pour les 5-HT₇Rs, les ligands synthétisés n'ont pas été testés sur les récepteurs 5-HT_{1A}.

III.9 Résumé des schémas de synthèses

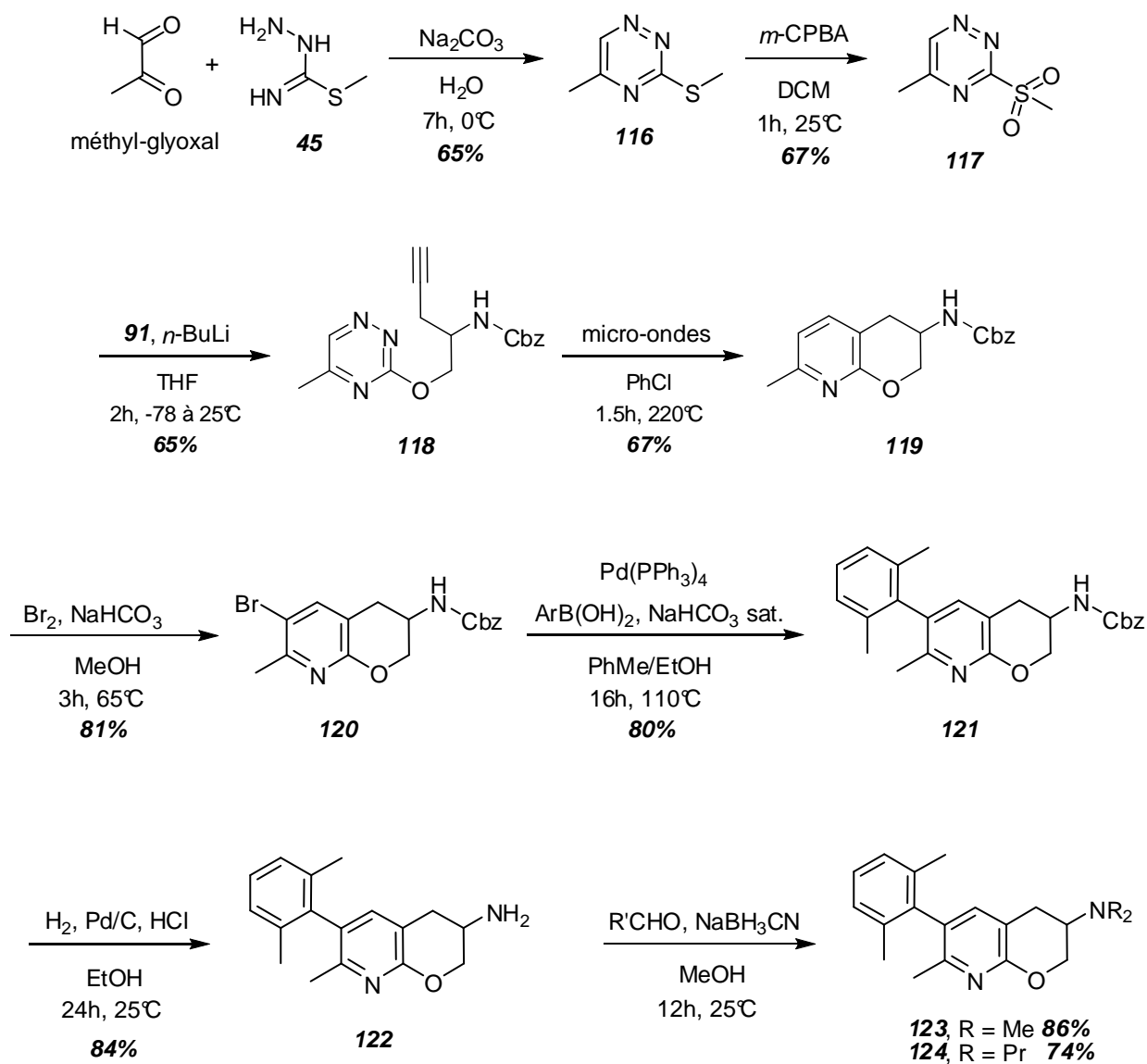
111.9.1 Synthèse des dihydropyrano[2,3-*b*]pyridines méta-substituées

Schéma 80

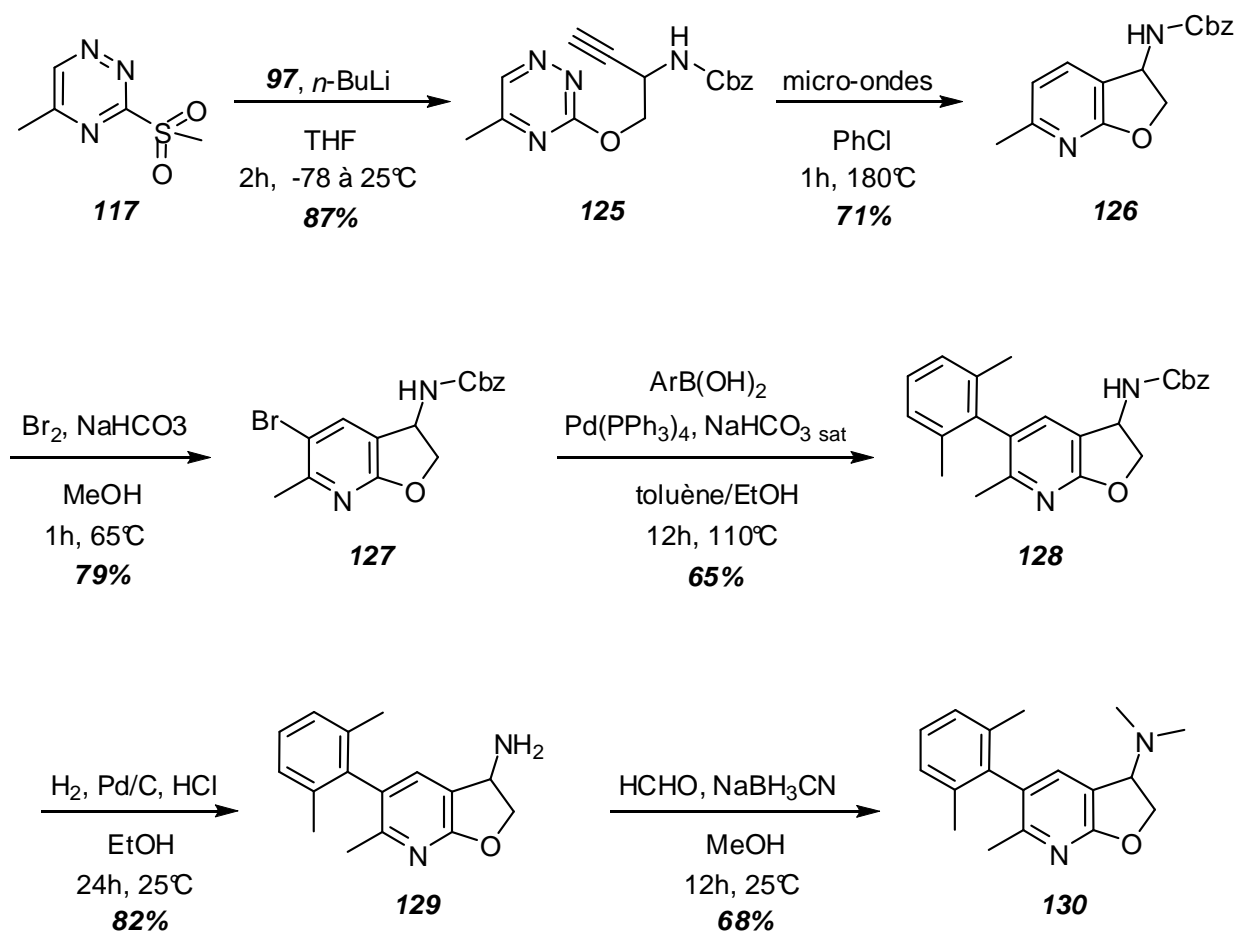
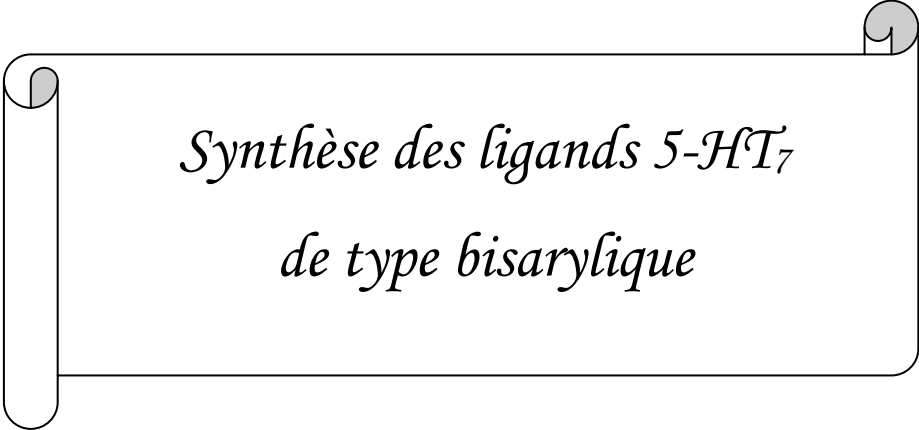
111.9.2 Synthèse des dihydrofuro[2,3-*b*]pyridines méta-substituées

Schéma 81



*Synthèse des ligands 5-HT₇
de type bisarylique*

Chapitre IV. Synthèse des ligands 5-HT₇ de type bisarylique

Les résultats biologiques surprenants que nous avons obtenus dans le cas des analogues des ligands rapportés par Johansson nous ont motivés à faire quelques modifications supplémentaires de nos pyrano[2,3-*b*]pyridines obtenues précédemment et ce, dans le but de mieux comprendre la chute d'activité observée. Ainsi, avons nous envisagé des simplifications en ce qui concerne le cycle dihydropyranique, mais aussi quelques pharmacomodulations au niveau du noyau aromatique, comme représenté brièvement dans la **Figure 31**.

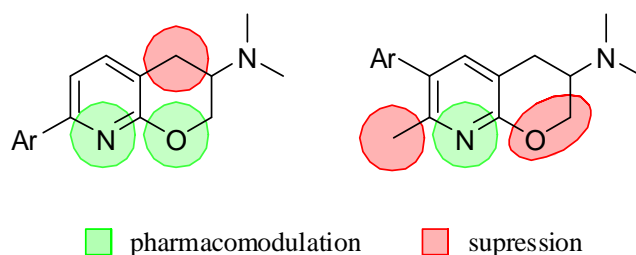


Figure 31. Modifications des ligands dihydropyrano[2,3-*b*]pyridiniques synthétisés antérieurement

IV.1 Ligands bisaryliques substitués par une chaîne diméthylaminoéthanthiol

Une première série de modifications a été effectuée tenant compte des résultats publiés par Thomson et coll.¹⁶⁸ En effet, comme déjà mentionné au début du **Chapitre III**, les ligands à structure 3-diméthylaminodihydropyrano[2,3-*b*]pyridinique (**B**) peuvent être considérés comme des 2-diméthylamino-2-thioéthylpyridines (**A**) de conformation restreinte (**Figure 32**).

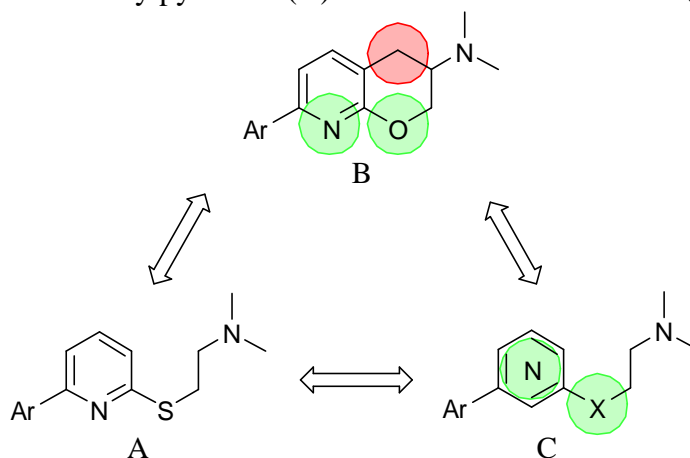
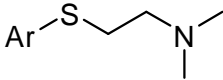
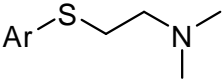
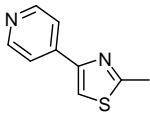
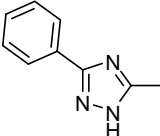
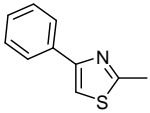
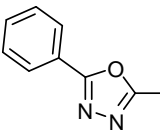
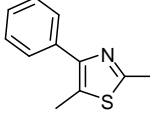
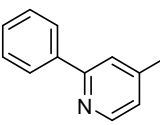
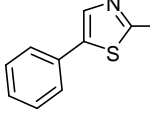
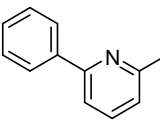
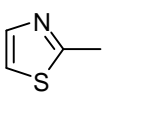
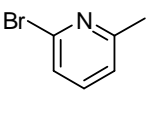


Figure 32. Analogie entre les ligands de Thomson (**A**), les pyrano[2,3-*b*]pyridines (**B**) et les nouvelles structures à synthétiser (**C**)

Une analyse préliminaire approfondie des ligands de Thomson et coll. s'imposait car les nouvelles molécules que nous envisageons d'obtenir en sont des analogues directs. Un résumé des structures et de leurs affinités est représenté dans le **Tableau 21**.

Tableau 21 – Extrait de la série de ligands rapportés par Thomson

							
No	Ar	5-HT ₇ K _i / [nM]	5-HT _{1A} K _i / [nM]	No	Ar	5-HT ₇ K _i / [nM]	5-HT _{1A} K _i / [nM]
1		27	90	6		1200	ND
2		12	210	7		>4000	ND
3		170	ND	8		100	1200
4		3200	ND	9		0.6	16
5		6800	ND	10		4.1	37

Un examen rapide montre que l'affinité pour les récepteurs considérés est fonction de la nature des noyaux hétéroaromatiques centraux. La position 1,3 de substituants greffés sur la charpente hétéroaromatique (motif arylique ou atome de brome et chaîne *N,N*-diméthylaminoéthanthiol) semble essentielle pour assurer une bonne affinité.

En conséquence, profitant de la disponibilité de certains intermédiaires issus de nos précédentes synthèses (composés **49** et **80** du **Schéma 60**), nous avons tout d'abord varié la nature de l'(het)aryle « central » en série triazine, puis en série pyrimidine et benzène. Nous avons également voulu vérifier si l'hypothèse de l'amélioration de la sélectivité 5-HT₇/5-HT_{1A} présentée par Johansson, en introduisant un substituant aryle disubstitué était applicable à cette série. La dernière variation envisagée concerne le changement d'un atome de soufre par un oxygène. L'ensemble de ces pharmacomodulations est présenté dans la **Figure 33**.

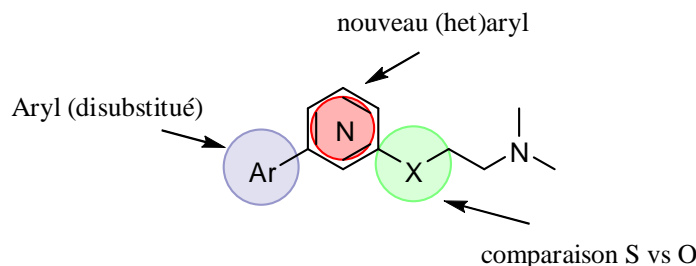


Figure 33

IV.1.1 Ligands en série 1,2,4-triazinique

La synthèse des ligands en série triazinique utilise les 5-aryl-3-méthylsulfonyl-1,2,4-triazines **49** et **80** précédemment décrites. Dans le cas de la 3-méthylsulfonyl-5-phényl-1,2,4-triazine, la synthèse est réalisée par condensation directe entre la 5-méthylthiosémicarbazide et le phénylglyoxal commercial. La phényltriazine **131** obtenue est ensuite oxydée par le *m*-CPBA pour conduire au dérivé **132** avec un rendement de 86% (Schéma 82).

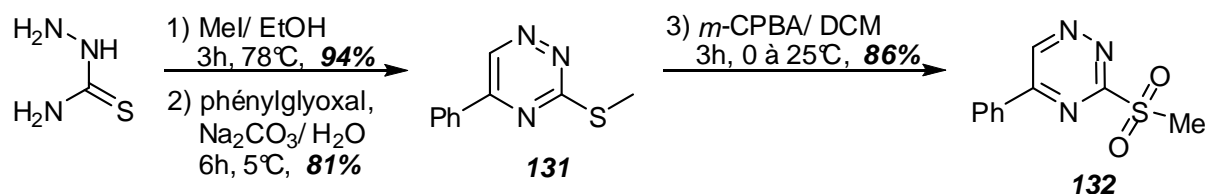


Schéma 82

La dernière étape de substitution des sulfones par l'alcoolate ou le thiolate du diméthylaminoéthanol et du diméthylaminoéthanthiol nous permet d'accéder aux analogues triaziniques désirés **133-138** (Schéma 83).

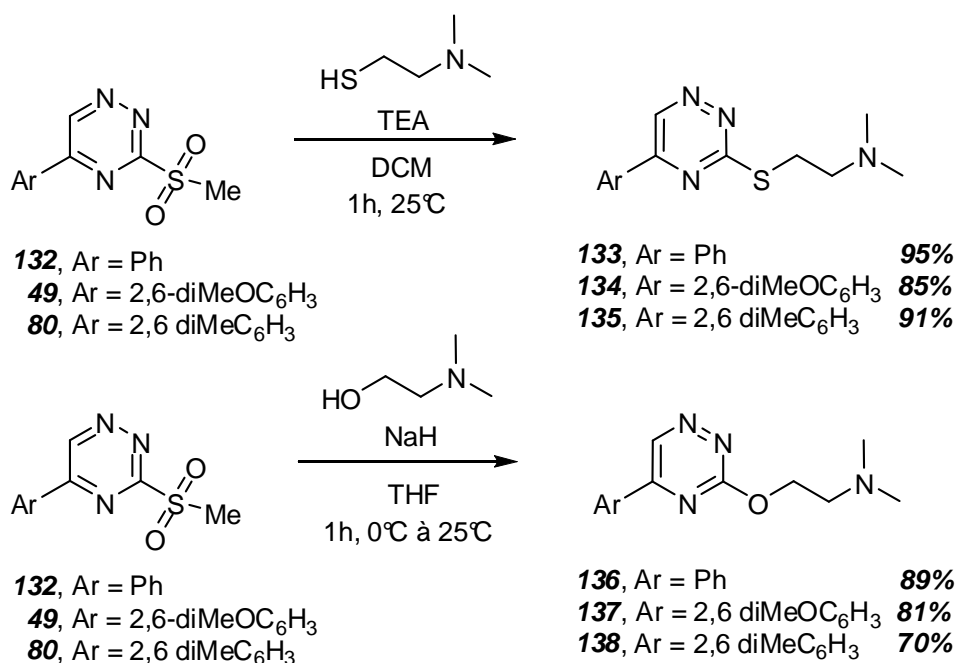


Schéma 83

IV.1.2 Ligands en série 1,3-diazinique

Dans le cas des analogues en série pyrimidinique, la disponibilité commerciale de la 2-mercaptopyrimidine, un analogue de la 3-méthylsulfonyl-1,2,4-triazine **46** (Schéma 59), nous a orienté vers la même stratégie de synthèse que celle utilisée précédemment (Figure 34).

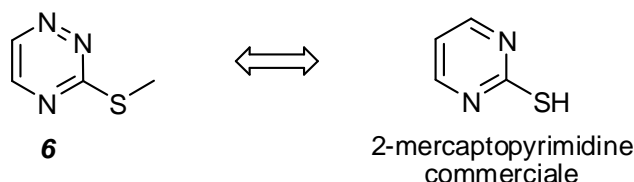


Figure 34

Ainsi, dans les conditions expérimentales rapportées par Itami³⁰³ la 2-mercaptopyrimidine commerciale est déprotonée sur la fonction thiol par l'hydrure de sodium au sein de THF. L'ajout de l'iodométhane comme électrophile permet de synthétiser le composé **139** avec un rendement de 80%. L'addition du 2-lithio-2,6-diméthoxybenzène sur la position 4 de la pyrimidine, suivie de l'aromatisation « one-pot » au moyen du DDQ dans le THF, conduit au composé **140** avec un rendement de 63%. (Schéma 84).

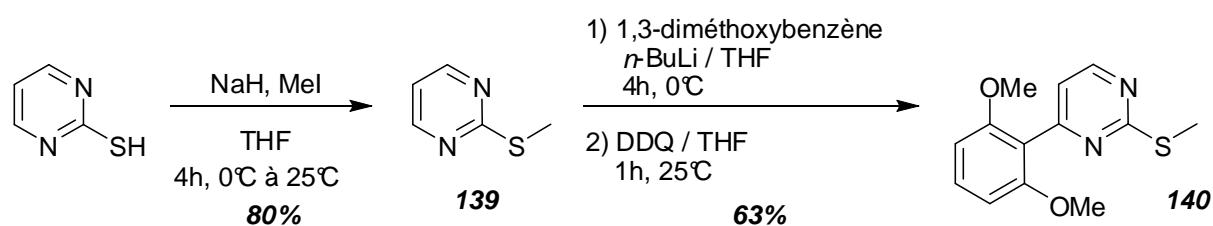


Schéma 84

Selon le chemin de synthèse décrit précédemment pour les triazines, le sulfure **140** est oxydé en sulfone par l'acide *m*-chloroperbenzoïque au sein du dichlorométhane. Une dernière étape de substitution par l'espaceur aminé a conduit au ligand final **142** avec un rendement de 67%.

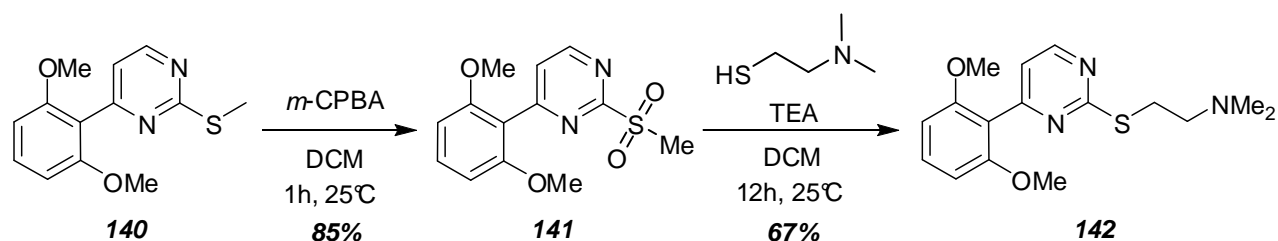


Schéma 85

³⁰³ K. Itami, D. Yamazaki, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15396.

IV.1.3 Ligands en série pyridinique

Pour avoir une comparaison directe avec les valeurs publiées, il semblait nécessaire de synthétiser un des composés rapportés par Thomson et coll. De cette manière nous avons la possibilité de « calibrer » nos résultats biologiques issus d'une même famille. Nous avons choisi de reproduire le meilleur ligand en série pyridinique (**Tableau 21**, no. **9**), à la fois, pour son activité biologique et, aussi, parce que sa synthèse suppose le passage par un intermédiaire bromé, lui-même décrit comme un ligand 5-HT₇ (**Tableau 21**, no. **10**). L'obtention des analogues en série oxygénée a également été envisagée.

Ainsi, à partir de la 2,6-dibromopyridine commerciale, dans des conditions anioniques, la chaîne aminée est greffée par substitution d'un atome de brome. Le dérivé ainsi obtenu est engagé dans un couplage de Suzuki avec l'acide phénylboronique, l'acide 2,6-diméthoxyphénylboronique et l'acide 3-furylboronique (**Schéma 86**).

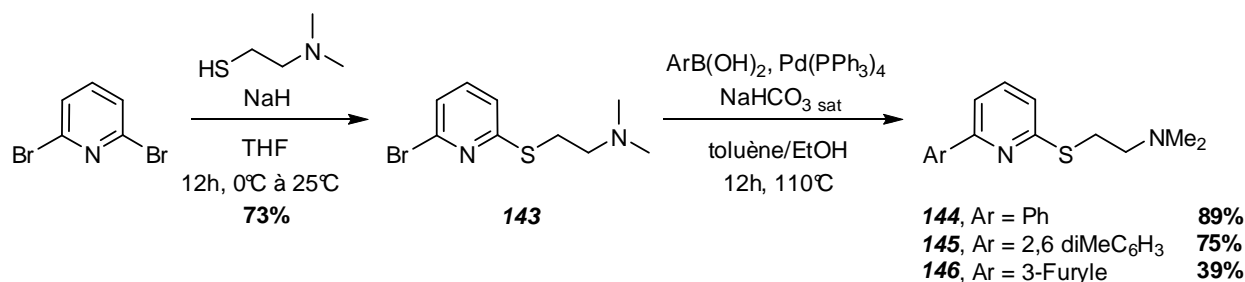


Schéma 86

Un seul ligand de cette série a été synthétisé avec un oxygène à la place du soufre afin d'évaluer son potentiel biologique (**Schéma 87**).

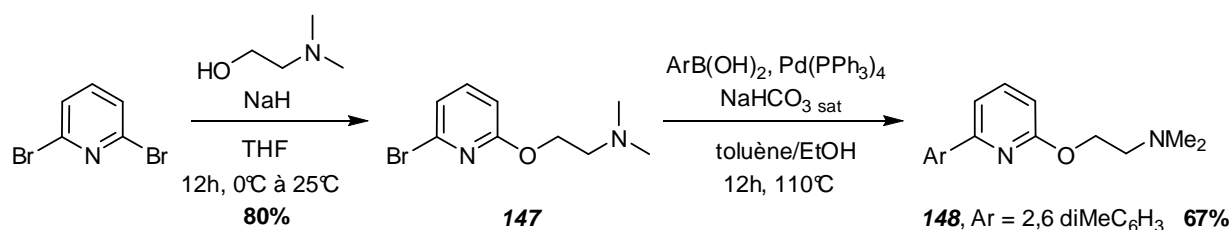
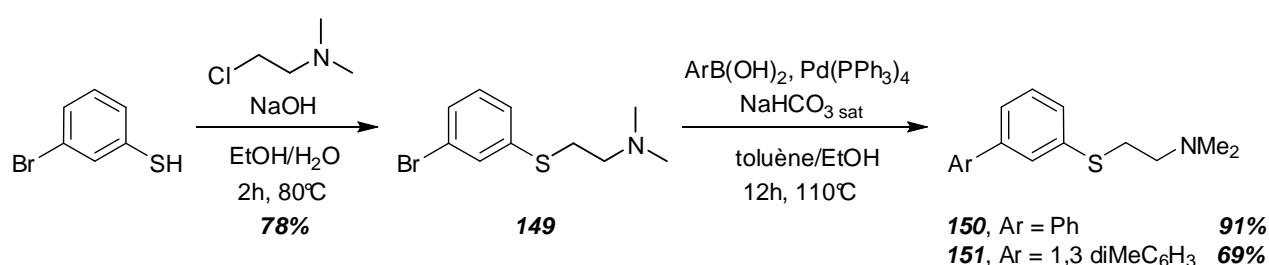


Schéma 87

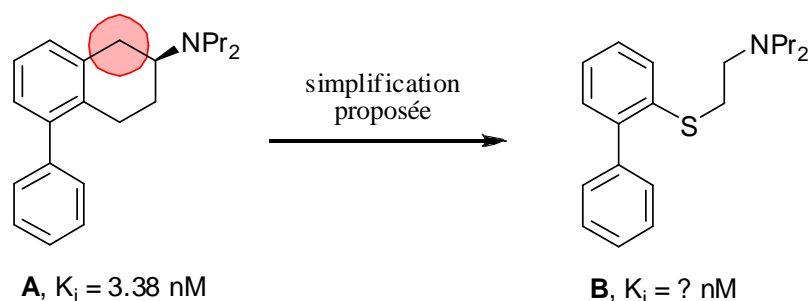
IV.1.4 Ligands en série benzénique substitués en *méta*

Pour la synthèse des ligands biphénylés (non-azotés) nous sommes partis du 3-bromophénylthiol commercial. L'alkylation du thiol selon le protocole de Wilson³⁰⁴ utilisant comme base la soude et comme agent alkylant le 2-chlorodiméthylaminoéthane au sein d'un mélange éthanol/eau. Le dérivé **149** obtenu avec un rendement de 78% est par la suite engagé dans un couplage de Suzuki catalysé par le tetrakis(triphénylphosphine)palladium. Les composés finaux sont obtenus avec de bons rendements (**Schéma 87**). Le choix des groupements aryles est en accord avec les séries précédentes de telle sorte qu'un comparatif direct des résultats biologiques puisse être entrepris.



IV.1.5 Ligands en série benzénique substitués en *ortho*

Dans cette série de ligands bis-aryliques, une autre pharmacomodulation semble intéressante. Si on prend en compte cette fois les tétralines de Johansson, nous pouvons imaginer une simplification comme montré dans la **Figure 35**. On pourrait donc valider cette hypothèse très rapidement et en plus comparer les résultats biologiques correspondants avec les analogues obtenus précédemment (qui ont les substituants aryles en *méta* par rapport à la chaîne aminée).



³⁰⁴ W. D. Wilson, L. Strekowski, F. A. Tanius, R. A. Watson, J. L. Mokrosz, A. Strekowska, G. D. Webster, S. Neidle, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8292.

La synthèse suit le chemin classique décrit précédemment, à savoir une S-alkylation suivi d'un couplage de Suzuki, pour conduire au composé désiré **153** avec un rendement satisfaisant (**Schéma 89**).

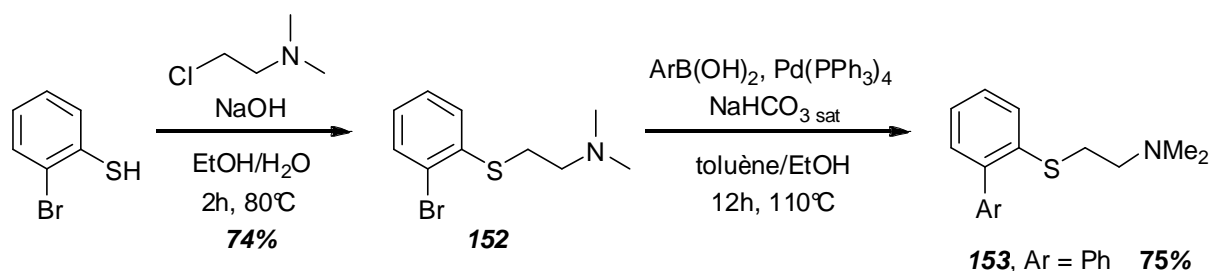


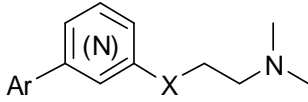
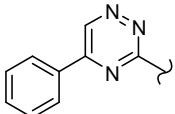
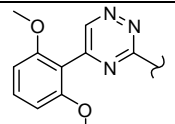
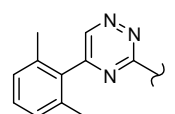
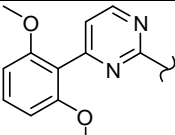
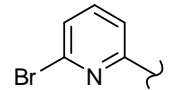
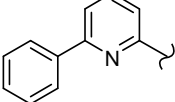
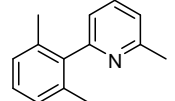
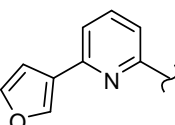
Schéma 89

IV.1.6 Evaluation biologique des nouveaux ligands de type bisaryliques en série diméthylaminothioéthyle

L'ensemble des composés synthétisés a été évalué du point de vue de l'affinité pour les récepteurs 5-HT₇ et 5-HT_{1A} selon les protocoles décrits précédemment. Dans le cas des triazines et pyrimidines un protocole simplifié a été également utilisé.³⁰⁵ Ce protocole de "screening" permet d'accéder plus rapidement aux valeurs d'affinité, appelées dans ce cas "constantes d'inhibition estimées" (K_s) et peuvent varier dans un intervalle de ±25% autour des valeurs de K_i (obtenue suite à un test "full binding" décrit au **Chapitre I**). Les valeurs observées, ainsi que les valeurs initialement publiées sont résumées dans les **Tableaux 22** et **23**.

³⁰⁵ P. Zajdel, G. Subra, A. J. Bojarski, B. Duszynska, M. Pawlowski, J. Martinez, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3029.

Tableau 22 – Affinités des ligands hétéroaromatiques possédant un espaceur thioéthyle ou hydroxyéthyle.

					
Het(Aryle)	X = S			X = O	
	No	K _s [*] /K _i (5-HT ₇), [nM]	K _i (5-HT _{1A}), [nM]	No	K _s [*] /K _i (5-HT ₇), [nM]
	133	>10000 [*]		136	>10000 [*]
	134	>10000 [*]		137	>10000 [*]
	135	>10000 [*]		138	>10000 [*]
	142	8946			
	143	37 / 4.1 ^{**}	133	147	2240
	144	6.2 / 0.6 ^{**}	43		
	145	128	927	148	1614
	146	26	-		

* valeurs obtenues *via* le protocole de screening ; ** valeurs rapportées dans la littérature

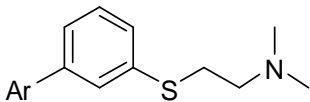
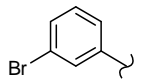
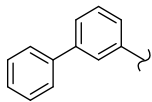
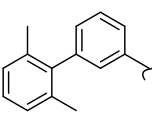
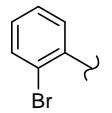
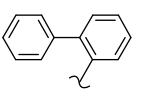
Les valeurs enregistrées montrent une forte variation de l'affinité en fonction de la nature du cycle aromatique central. Ainsi, l'introduction supplémentaire d'atomes d'azotes se traduit par une influence défavorable sur l'activité biologique, les ligands possédant une charpente triazinique, de même que ceux qui incorporent un noyau 1,3-diazine, s'avèrent quasiment inactifs vis-à-vis des récepteurs étudiés (voir composés **133-142**).

L'hétérocycle central le plus adapté pour une interaction favorable avec les 5-HT₇Rs est effectivement la pyridine. La disubstitution au niveau de l'aryle (composé **145**) ne permet pas de garder la bonne affinité de l'analogue **144**, et n'améliore pas la sélectivité *versus* les 5-HT_{1A}Rs. L'importance d'un groupement hydrophobe de type aryle non-substitué est confirmée à nouveau dans le cas du ligand **146**.

Il est intéressant de souligner l'écart (facteur 10) entre les valeurs d'affinités enregistrées selon les deux méthodologies des tests biologiques utilisés, à savoir celle de Thomson et celle de Bojarski. (**Tableau 22**, composés **143** et **144**). Un tel écart reste cependant acceptable, car des différences de ce genre sont assez souvent rencontrées, comme montré dans la base de données PDSP (<http://pdsp.med.unc.edu/indexR.html>).

Les activités des ligands en série aromatique restent modérées par rapport à celles enregistrées avec les analogues pyridiniques. La baisse d'affinité pour les ligands possédants le même substituant 2,6-diméthylbenzène n'est pourtant pas aussi accentuée. Une comparaison directe entre les composés **150** et **144** montre une chute d'affinité d'environ 20 fois, tandis que dans le cas des composés **151** et **145** elle est de seulement 2 fois (**Tableau 23**).

Tableau 23 – Affinités des ligands avec un espaceur thioéthyle.

			
Het(Aryle)	No	K _i (5-HT ₇), [nM]	K _i (5-HT _{1A}), [nM]
	149	511	676
	150	116	506
	151	284	2350
	152	4111	1458
	153	553	847

En ce qui concerne les ligands en série oxygénée, les valeurs d'affinités diminuent considérablement par rapport aux analogues soufrés. Par conséquent, un tel changement n'est pas compatible avec les récepteurs étudiés.

Les ligands **152** et **153** obtenus en simplifiant les tétralines de Johansson ont eux aussi des affinités faibles, ce qui suggère plutôt un autre mode de liaison dans le site actif des récepteurs par rapport aux ligands publiés par Johansson.

IV.2 Ligands bisaryliques substitués par une chaîne diméthylaminoéthane

IV.2.1 Synthèse des ligands bisaryliques substitués par une chaîne diméthylaminoéthane

Divers analogues de structure très proches à celle décrite antérieurement ont été publiés récemment dans la littérature par l'équipe de S. Rault.¹⁶⁶ Inspiré par les ligands **A** proposés initialement par Johansson,¹⁶² Rault envisage la simplification structurale exposée dans la **Figure 36**. Les composés finaux **B** ainsi obtenus gardent une bonne affinité vis-à-vis des récepteurs 5-HT₇ tout en montrant une intéressante sélectivité par rapport au récepteurs 5-HT_{1A}.

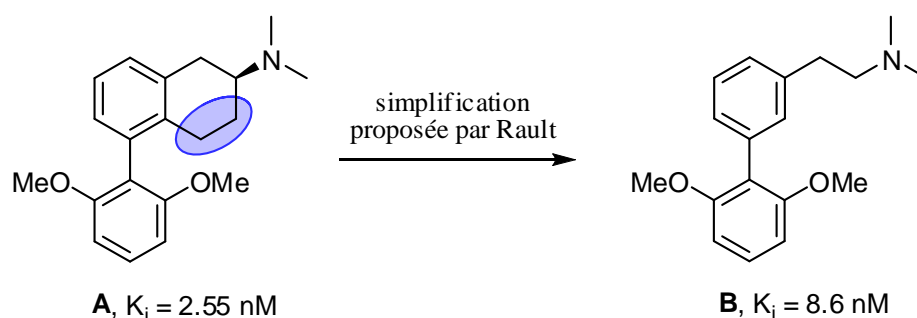


Figure 36

Guidés par ces ligands nous avons envisagé des pharmacomodulations supplémentaires notamment au niveau du noyau arylique central. Nous nous sommes proposés de remplacer le noyau phényle par des hétérocycles mono ou polyazotés de structure générale **C** (**Figure 37**).

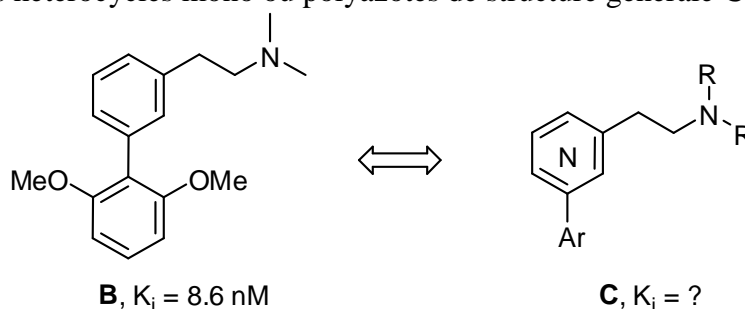


Figure 37

Tout d'abord, à partir des intermédiaires triaziniques **49**, **80** et **132** décrits antérieurement, nous avons additionné lentement, à basse température, une solution de bromure de vinyle magnésium dans du tétrahydrofurane. Les produits de substitution sont isolés avec d'excellents rendements. L'addition d'amines sur les espèces vinyliques obtenues dans l'étape d'avant se réalise dans des conditions très douces et nous a permis d'accéder aux ligands finaux avec de bons rendements (**Schéma 90**).

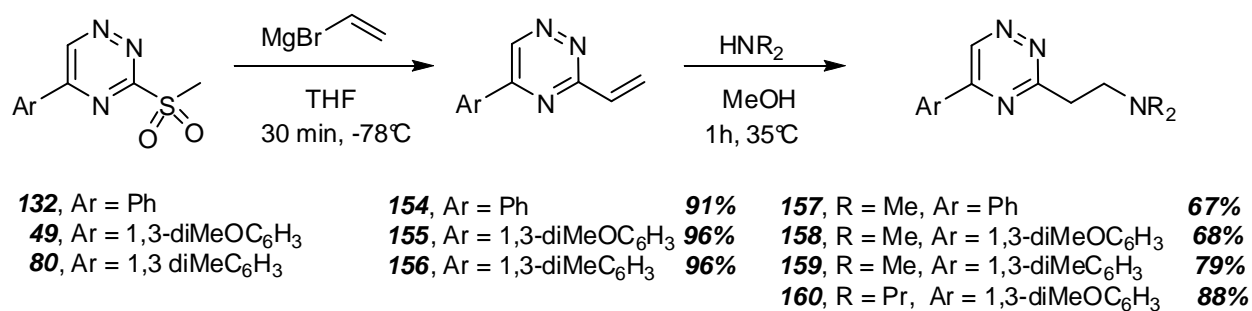


Schéma 90

Le même chemin synthétique est suivi dans le cas des analogues en série pyrimidinique. L'intermédiaire **141** nous a servi de point de départ pour l'obtention de dérivés finaux, en deux étapes, avec des rendements satisfaisants (Schéma 91).

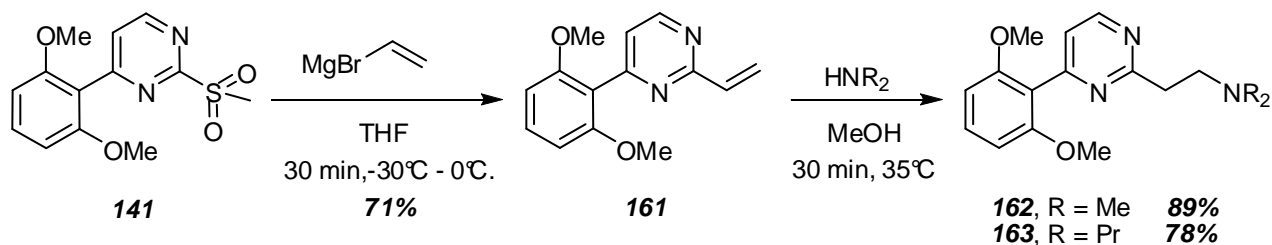
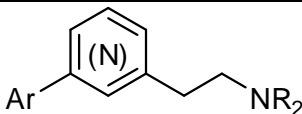
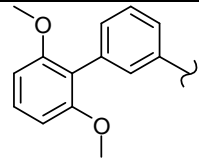
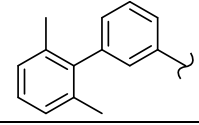
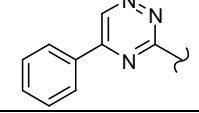
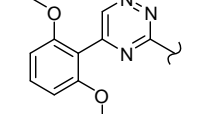
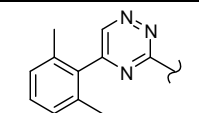
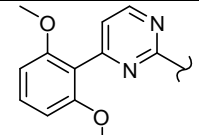


Schéma 91

IV.3.1 Evaluation biologique des nouveaux ligands bisaryliques en série dialkylaminoéthyle

Malheureusement, les analogues des ligands de S. Rault en série polyazotée sont quasiment inactifs pour les récepteurs étudiés. Les atomes d'azote dans les positions essayées sont donc défavorables pour l'interaction avec les 5-HT₇Rs (**Tableau 24**).

Tableau 24 – Affinités des ligands possédant un espaceur éthyle.

					
Het(Aryle)	R = Me			R = Pr	
	No	K _s [*] /K _i (5-HT ₇), [nM]	K _s [*] /K _i (5-HT _{1A}), [nM]	No	K _s [*] /K _i (5-HT ₇), [nM]
	-	8.6 ^{**}	4826 ^{**}		
	-	6.2 ^{**}	2250 ^{**}		
	157	>10000 [*]			
	158	>10000 [*]		160	>10000 [*]
	159	>10000 [*]			
	162	1485	-	163	3928

* valeurs obtenu *via* le protocole de screening ; ** valeurs rapportées dans la littérature

IV.4 Conclusions

Dans ce nouveau chapitre nous avons synthétisé des ligands analogues à ceux publiés dans la littérature notamment par Thomson et Rault. Une partie de ces dérivés peuvent être considérées comme des structures simplifiées des pyrano[2,3-*b*]pyridines obtenues dans le chapitre précédent.

Il est très difficile de rationaliser l'ensemble de ces résultats dans le contexte actuel des données de la littérature car nous ne sommes pas certains que tous les ligands, même des séries très proches structurellement, se lient de la même manière dans le site actif du récepteur 5-HT₇. Des travaux de modélisation moléculaire sont en cours en collaboration avec le group de Prof. Bojarski en Pologne et essayeront d'expliquer le changement d'affinité dans le cas de nos ligands. Quelques résultats préliminaires seront présentés par la suite.

Etudes de modélisation moléculaire

Dans le but de mieux comprendre l'inactivité de certains de nos composés nous nous sommes orientés vers des études de modélisation moléculaire. Ces travaux ont été effectués en collaboration avec Ryszard Bugno sous la direction du Prof. A. Bojarski.

Etant donné qu'aucun des récepteurs de la 5-HT n'a pas été cristallisé à ce jour, la plupart des travaux de modélisation moléculaire sont orientées vers des études pharmacophoriques. Cette approche regroupe les informations structurales (ex. centre hydrophobe, centre basique, etc.) de différents ligands, de telle sorte à définir des points de reconnaissance indispensable pour l'activité biologique (pour plus de détails voir **Chapitre 1**, p.41-48). Un des modèles les plus récentes sur les 5-HT₇R qui met en œuvre cette approche de type « ligand-based design » est le modèle de Leupailleur *et al.*²⁰⁴ Ce modèle est en fort accord avec les modèles précédents et est caractérisés par l'arrangement tridimensionnel de quatre caractéristiques chimiques : un centre basique (anglais PI), un groupe accepteur de liaison d'hydrogène (anglais HBA) et deux centres hydrophobes (anglais HYD).

Ce modèle a été reconstitué en suivant scrupuleusement les conditions de la littérature (échantillon d'apprentissage et paramètres spécifiques implémentés sous Catalyst).³⁰⁶ Une comparaison entre le modèle rapporté par Leupailleur *et al.* (**A1**, **A2**) et le modèle reconstitué par Bugno (**B1**, **B2**) est représentée dans la **Figure 38**. Cette représentation montre que la reconstitution du modèle est un succès et que le résultat est identique à celui de la littérature.

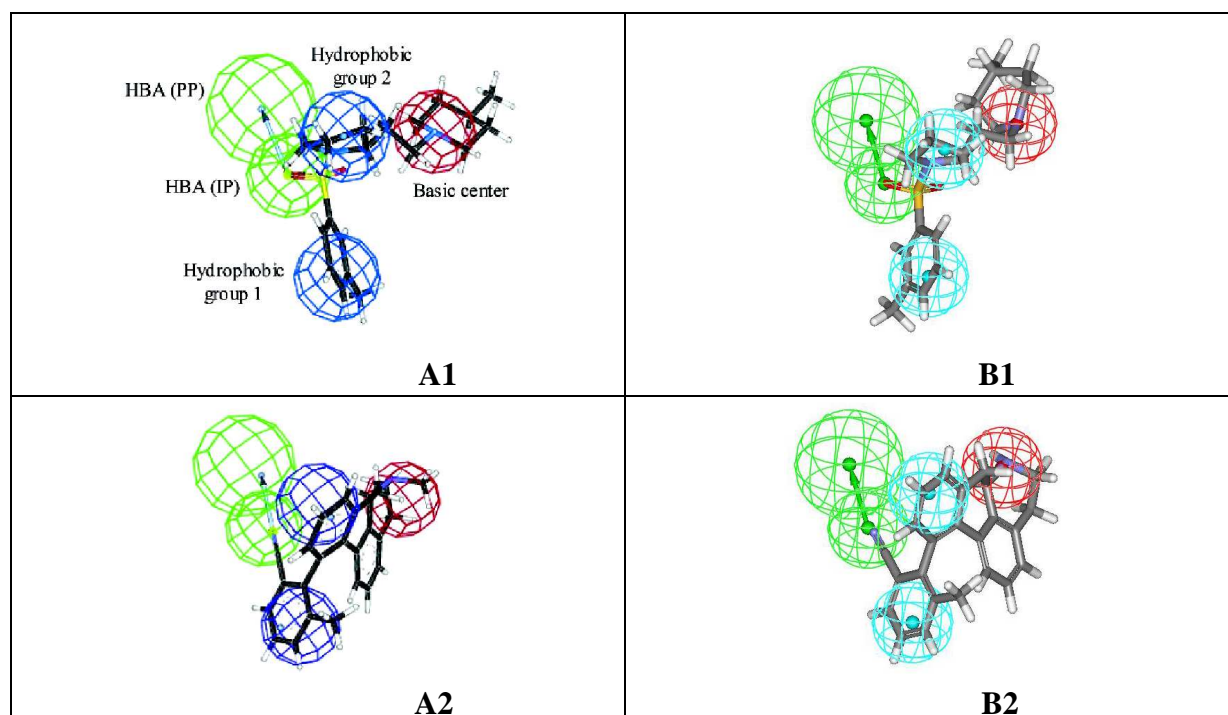


Figure 38 – Comparaison entre le modèle de Leupailleur, pour le ligand SB-258741 (**A1**) et l'aporphine (**A2**) et le modèle régénéré pour le ligand SB-258741 (**B1**) et aporphine (**B2**)

³⁰⁶ Catalyst 4.5, Accelrys Inc., San Diego, CA, , 2001.

Dans l'étape suivante nous avons essayé d'appliquer ce modèle à certains de nos composés de la série pyranopyridine et triazine, en comparaison avec leurs composés de référence issus de la littérature (rapportés comme des très puissants ligands 5-HT₇). Ainsi, l'alignement du chromane de Johansson (**C1**) et notre analogue azoté (**C2**) à été réalisé. Il est intéressant d'observer que notre composé **C2** a un "fit" supérieure (se positionne mieux dans le modèle) à celui du chromane, grâce à l'atome d'azote qui se situe dans la zone du HBA, ce qui signifie que le composé **C2** devrait avoir une meilleure affinité que le composé **C1** (**Figure 39**).

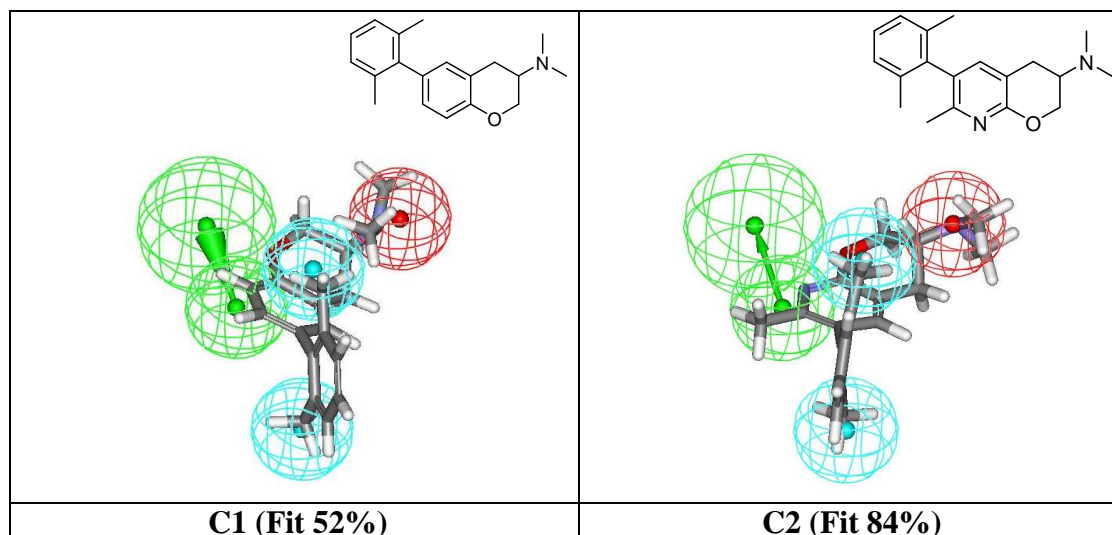


Figure 39 – Modèle régénéré du Lepailleur appliqué au chromane de référence (**C1**, $K_i = 13,4$ nM) et à son analogue stricte (**C2**, $K_i = 7605$ nM)

D'autre part, la triazine et son composé de référence rapporté par Thomson ont montré des alignements similaires dans le modèle de Lepailleur (**Figure 40**), alors que le composé **D2** est beaucoup moins actif que le composé **D1**.

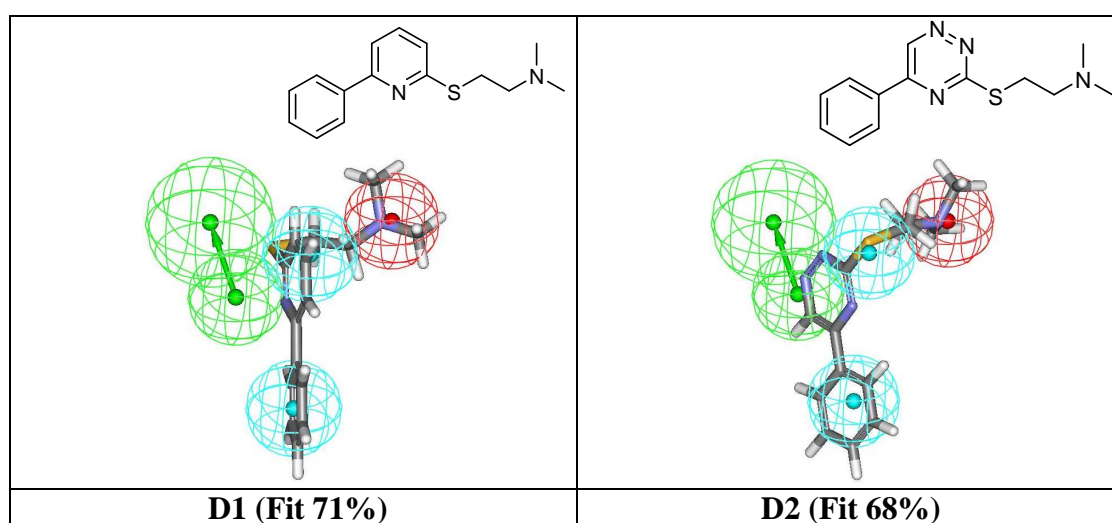


Figure 40 – Modèle régénéré du Lepailleur appliqué à la pyridine de référence (**D1**, $K_i = 0,6$ nM) et à son analogue triazinique (**D2**, $K_i = 3436$ nM)

Le modèle de Leupailleur n'est pas assez général pour expliquer à la fois l'affinité des composés de référence (**C1**, **D1**) et aussi l'inactivité de nos composés synthétisés (**C2**, **D2**). De plus, selon ce modèle, dans le cas de nos ligands, les atomes d'azotes supplémentaires devrait améliorer l'affinité, ce qui n'a pas été observé pendant les testes biologiques.

Une autre hypothèse pharmacophorique a donc été générée pour mieux appréhender l'affinité biologique des classes de ligands autres que celles concernées initialement dans l'étude de Leupailleur. Un échantillon d'apprentissage de 11 ligands structurellement diversifiés (voir **Annexe**) rapportés dans la littérature comme des puissants ligands 5-HT₇ ont servi à l'élaboration d'un modèle pharmacophorique complémentaire avec Discovery Studio 2.1.³⁰⁷ Il est constitué de 4 points pharmacophoriques : un centre basique (anglais PI), deux centres hydrophobes (anglais HYD) et une quatrième caractéristique chimique sous la forme d'un centre hydrophobe ou un centre aromatique (AR/HYD). On remarque cette fois que le HBA présent dans le modèle précédent est remplacé par un centre hydrophobe. La nouvelle hypothèse pharmacophorique, ainsi que l'alignement du ligand de Thomson sont représentés dans la **Figure 41**.

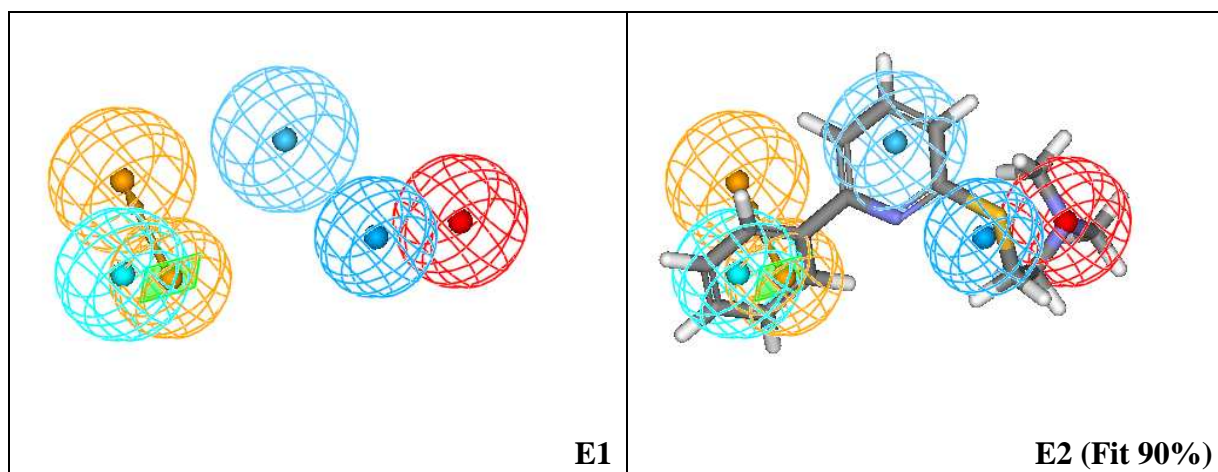


Figure 41 – Nouvelle hypothèse pharmacophorique (**E1**)
et alignement du ligand de Thomson avec cette hypothèse (**E2**)

L'affinité de l'analogue de Thomson en série phényle (**F1**) semble être en concordance avec le nouveau pharmacophore, tout comme les chromanes rapportés par Johansson (**F2**, **F4**). Dans le cas des ligands en série pyranopyridinique une mauvaise superposition a été observé (**F3**). De la même façon pour les ligands de la série triazine ou bien le ligand pyranopyridinique **C2** aucune superposition n'as pas été trouvé. Les résultats obtenus avec le nouveau modèle sont donc en accord avec les résultats des tests biologiques (**Figure 42**).

³⁰⁷ Discovery Studio v2.1, Accelrys Inc., San Diego, CA, 2008.

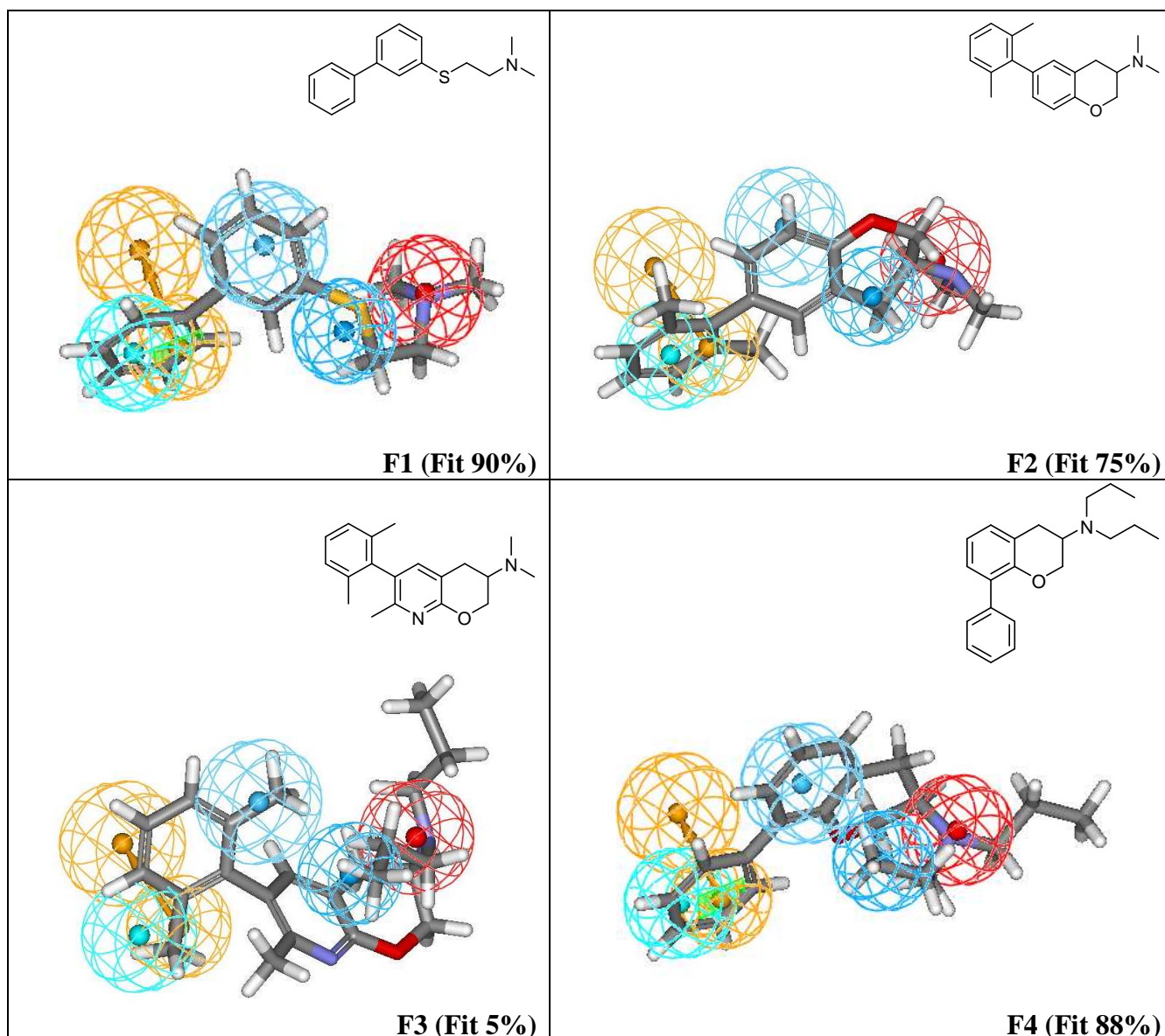
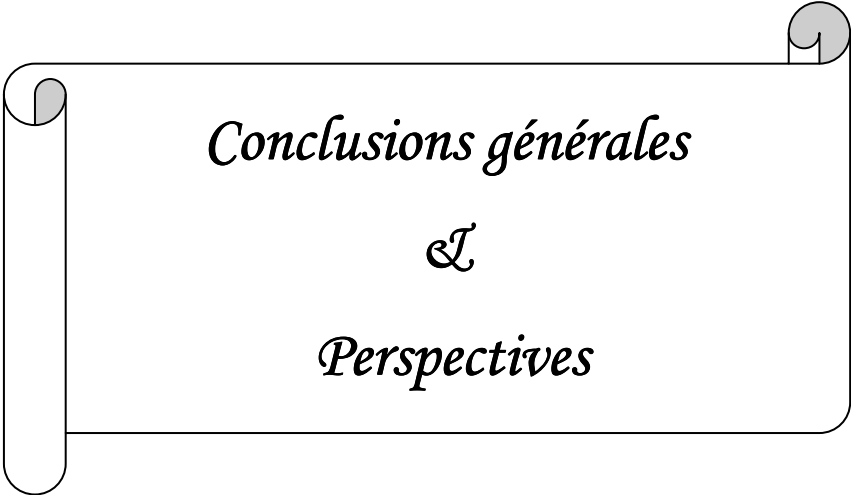


Figure 42 – Alignement des ligands **F1**, **F2**, **F3**, **F4** avec le nouveau modèle pharmacophorique

Ce nouveau modèle pharmacophorique semble mieux corroborer les valeurs d'affinités observées dans le cas de nos ligands. D'autres améliorations de ce modèle préliminaire sont actuellement en cours pour sa généralisation dans le cas d'autres classes de ligands 5-HT₇.



Conclusions générales
&
Perspectives

Conclusions générales et perspectives

Au cours de nos travaux de recherches nous avons développé de nouveaux ligands sérotoninergiques 5-HT₇. Inspirés par les ligands publiés dans la littérature, nos études se sont focalisées vers la *conception, synthèse et évaluation biologiques* de trois classes distinctes de ligands 5-HT₇.

Nous nous sommes tout d'abord intéressées à la classe des ligands à charpente phénylpipérazine. L'obtention d'une première série de composés de structure **A1** (**Figure 43**) ont montré des meilleures affinités pour le récepteur 5-HT_{1A}. En conséquence nous avons effectué d'autres pharmacomodulations structurales, englobé dans une deuxième série de ligands, pour orienter l'activité biologique vers les récepteurs 5-HT₇. Le plus puissant ligand obtenu de cette classe est **A2** (**Figure 43**). Si dans nos recherches nous avons modulé la longueur de l'espaceur (n) et les deux substituants phényle terminaux (R₂), en perspective, d'autres variations au niveau du noyau benzimidazolone sont envisageables, pour moduler, en plus de l'affinité, les propriétés pharmacocinétiques de ces ligands (**A3**, **Figure 25**).

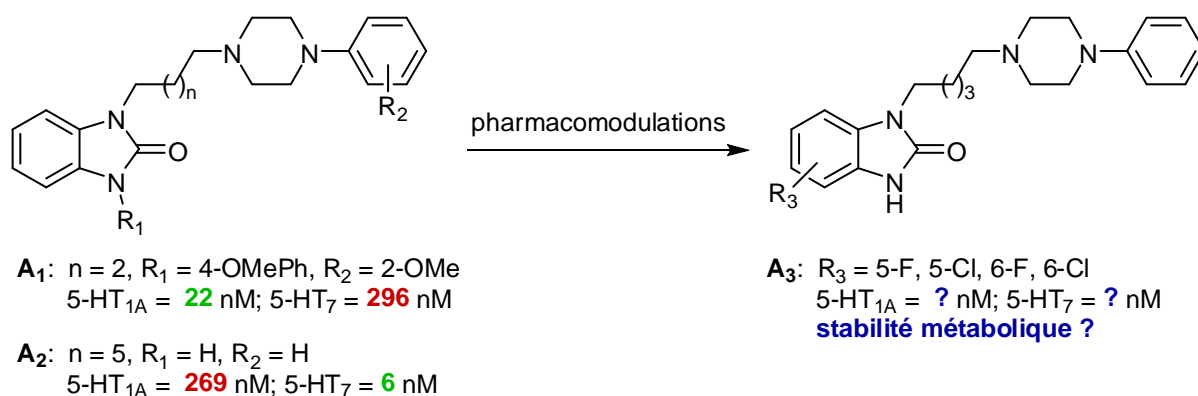


Figure 43

Une autre classe de composés a été conçue à partir d'une des plus intéressante série de ligands 5-HT₇ connue à ce jour : les chromanes et les tétralines rapportées par Johansson.^{162,226} Nous avons réussi à mettre au point une voie de synthèse pour l'obtention des analogues en série pyridinique. Les 3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridines et dihydrofuro[2,3-b]pyridines désirées ont été synthétisées *via* une cycloaddition intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse, à partir des 1,2,4-triazines judicieusement fonctionnalisées. Deux autres séries de ligands ont ainsi été obtenues. Elles se différencient par la position du substituant aryle: soit en *ortho* de l'azote pyridinique (**B1**, **Figure 44**), soit en *méta* (**B2**, **Figure 44**). Du fait de leur très faible affinité pour les 5-HT₇R, nous avons découverte que la position 8 du cycle chromanique de référence n'est pas en faveur de la présence d'un accepteur d'hydrogène potentiel, représenté dans notre cas par l'atome d'azote. Il est également important de souligner que ces ligands semble se lier différemment dans le site actif de 5-HT₇Rs par rapport aux thiopyridines de Thomson, elles-mêmes rapportées en littérature comme de puissants ligands 5-HT₇. En perspective, de nouveaux analogues, qui incorporent l'atome d'azote sur une autre

position du cycle chromane de référence sont envisagés. Un bon point de départ dans ce sens serait les 5-azachromanes de structure **B3** (Figure 44).

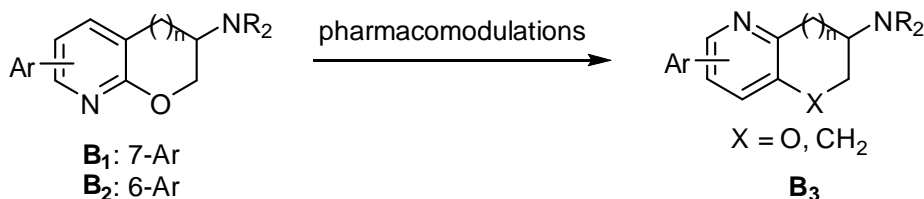


Figure 44

Une dernière classe de dérivés de type bis-aryles nous a permis de vérifier, en corrélation avec des ligands similaires rapportés dans la littérature,^{166,168} l'influence d'atomes d'azotes supplémentaires sur l'interaction avec les 5-HT₇Rs. Des ligands de structure générale **C1** (Figure 45) ont ainsi été élaborés et ont révélé quelques tendances de point de vue structure-activité. Comme montré par les séries pyrimidine et triazine, comparées avec le ligand pyridinique de référence, les atomes d'azote supplémentaires, semble avoir une influence défavorable sur les récepteurs 5-HT₇. Le même effet est observé dans le cas des analogues oxygénés. D'autres pharmacomodulations au niveau de la position de(s) l'azote(s) mais aussi au niveau de la position du substituant aryle (**C2**, Figure 45) sont envisagées afin de compléter les études SAR initiées sur cette série.

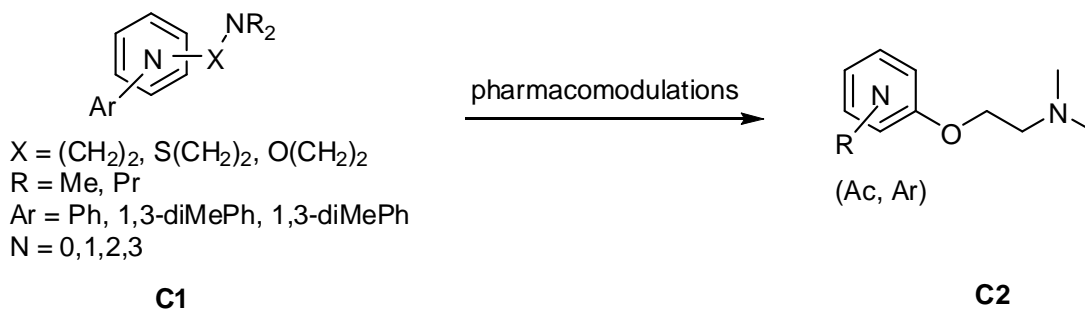
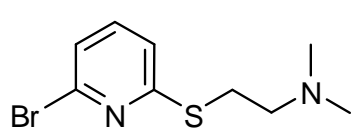


Figure 45

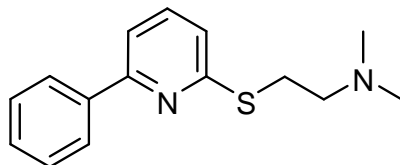
En conclusion, les relations structure-activité pour les 5-HT₇Rs restent très complexes et difficiles à interpréter. Des modifications structurales subtiles de ligands 5-HT₇ puissants conduisent dans certains cas à une chute de l'affinité biologique. En absence d'une structure cristallographique de ces récepteurs, les études SAR se révèlent d'une importance majeure en donnant une image plus complète sur le mode de liaison dans le site actif. Les principaux résultats ont permis d'identifier les zones de tolérance aux divers changements structurels des ligands connus. L'ensemble de nos travaux s'inscrit dans cette approche, et ont mis en évidence des tendances SAR spécifiques à chaque classe de dérivés étudiée.

Annexe

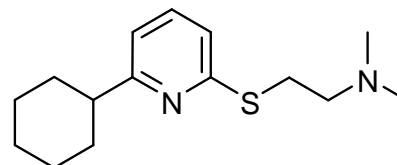
Echantillon d'apprentissage utilisé pour la conception d'un nouveau modèle pharmacophorique



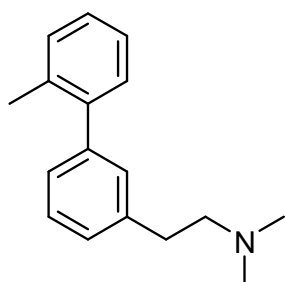
$K_i = 4.1 \text{ nM}$



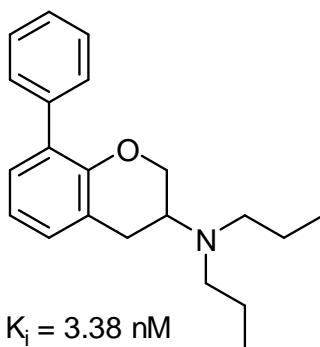
$K_i = 0.6 \text{ nM}$



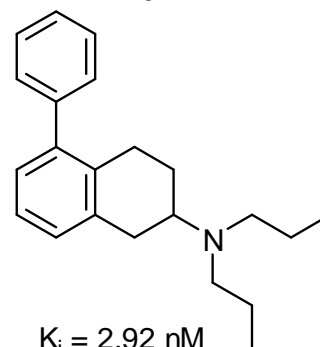
$K_i = 0.7 \text{ nM}$



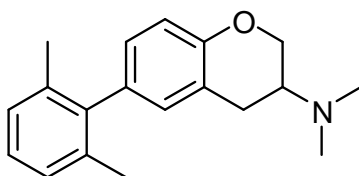
$K_i = 7.6 \text{ nM}$



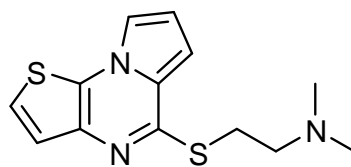
$K_i = 3.38 \text{ nM}$



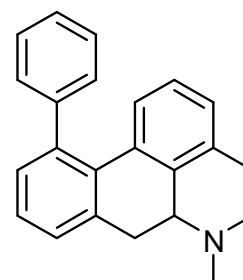
$K_i = 2.92 \text{ nM}$



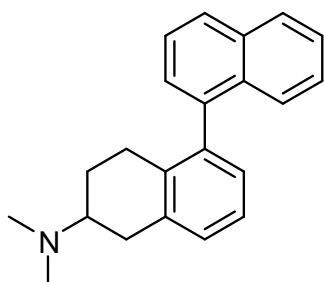
$K_i = 13.4 \text{ nM}$



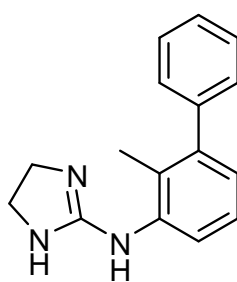
$K_i = 5.6 \text{ nM}$



$K_i = 9.78 \text{ nM}$



$K_i = 0.3 \text{ nM}$



$K_i = 16.2 \text{ nM}$



Partie expérimentale

Partie expérimentale

Indication générales pour les protocoles de synthèse

Solvants et réactifs

Les solvants utilisés sont de qualité « pureté analytique » sauf indication contraire. Les solvants anhydres sont distillés selon les procédés suivants :

- Le tétrahydrofurane et le dioxane sur sodium et benzophénone
- Le toluène, l'acétonitrile et le dichlorométhane sur sulfate de calcium
- Le N,N-diméthylformamide est séché sur hydruure de calcium, puis filtrée et distillé sous pression réduite
- La triéthylamine sur hydroxyde de potassium

Le tétrakis(triphénylphosphine)-palladium est préparé selon la méthode décrite par D.Coulson. Tous les autres réactifs sont utilisés directement sur leur forme commerciale, sans une autre précaution préalable.

Appareillage et outils d'analyse

- Le suivi des réactions est effectué par CCM réalisée sur des feuilles d'aluminium couvertes de gel de silice Merck 60 F₂₅₄ (épaisseur 0.2 mm). La révélation est réalisée sous lampe ultra-violet puis, si nécessaire, par un traitement chimique adéquate :
 - ✓ Immersion dans une solution de permanganate de potassium et chauffage
 - ✓ Immersion dans un mélange de diiode et de silice
 - ✓ Immersion dans une solution d'acide sulfurique dans éthanol et chauffage
- Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 40-70 nM (230-400 mesh) sous pression d'azote.
- Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ¹H, 250 MHz ou 400 MHz) et du carbone (RMN ¹³C, 62.9 MHz ou 100.7 MHz) ont été réalisés en solution sur deux appareils Bruker : Avance DPX250 (250.131 MHz) ou Avance II (400 MHz). Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport :

- ✓ Au tétraméthylsilane pris comme référence interne pour les spectres effectués dans le chloroforme deutéré (**CDCl₃**)
- ✓ Aux signaux résiduels du méthanol deutéré (**CD₃OD**) ou diméthylsulfoxyde deutéré (**DMSO-*d*₆**)

- Les spectres infra-rouge (IR) ont été enregistrés sur les spectromètres suivants :
 - ✓ Perkin-Elmer PARAGON 1000 PC à transformée de Fourier où le produit est déposé soit entre deux pastilles de chlorure de sodium (**NaCl**) soit sous forme d'une pastille de bromure de potassium (**KBr**)

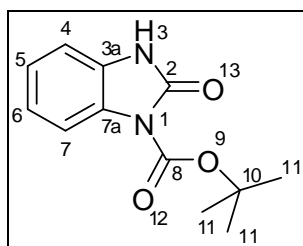
 - ✓ ATR Thermo-Nicolet AVATAR 320 AEK0200713 doté d'un cristal de germanium (**ATR-Ge**)

 - ✓ ATR Nicolet iS10 doté d'un cristal de diamant (**ATR-D**)

- Les spectres de masse ont été réalisés sur un appareil Perkin Elmer Sciex de type AOI 300. Les échantillons sont préalablement solubilisés dans une solution méthanol/eau puis sont ionisés par la technique du spray ionique (**SI**).

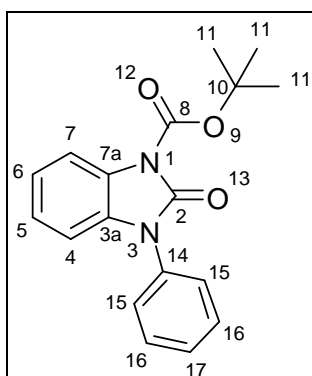
- Les spectres de masse haute résolution (**HRMS**) ont été enregistrés sur un spectromètre Q-Tof micro WATERS, au Centre Régionale de Mesure Physique, à l'université Blaise Pascal de Clermont-Ferrand.

- Les températures de fusion ont été mesurées dans un tube capillaire, au moyen d'un appareil Büchi et ne sont pas corrigés.

2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazole-1-carboxylate de *tert*-butyle *I***Solide blanc****C₁₂H₁₄N₂O₃****M = 234.26 g/mol****Mode opératoire :**

Sous atmosphère d'argon, on ajoute du NaH (1.11 éq.) par petites portions à une solution de benzimidazolone commerciale (1 g, 7.35 mmol, 1 éq.) dans du DMF anhydre (20 mL). Après une heure d'agitation à température ambiante, on additionne une solution de di-*tert*-butyldicarbonate (1.603 g, 7.35 mmol, 1 éq.) dans 4 mL de DMF, et le mélange est agité à température ambiante pour une nuit. La réaction est suivie par CCM (EP/AcOEt 5/5). Après consommation totale du produit de départ, le solvant est évaporé, le résidu hydrolysé avec une solution saturé de chlorure d'ammonium et extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées. Le produit brut est ensuite purifié sur colonne de gel de silice (éluant : EP/AcOEt 5/5) pour conduire au composé attendu *I* sous forme d'un solide blanc.

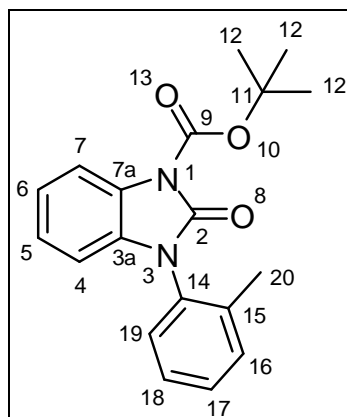
Rendement : 89%**RMN ¹H** (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 1.70 (s, 9H, H₁₁), 7.06-7.20 (m, 3H, H₅, H₆, H₇), 7.71 (d, 1H, H₈, *J* = 7.5 Hz), 10.48 (sl, 1H, H₁).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 28.3 (C₁₁), 85.2 (C₁₀), 110.1 (C_{ar}), 114.6 (C_{ar}), 122.2 (C_{ar}), 124.3 (C_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 148.8 (C₂ ou C₈), 153.6 (C₈ ou C₂).**IR** (KBr) : ν (cm⁻¹) 3259, 2979, 1817, 1255.**SM** (SI) : *m/z* = 235.0 [M+H]⁺.**Température de fusion** : >250°C.

2-oxo-3-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazole-1-carboxylate de *tert*-butyle 2***Huile jaunâtre*****C₁₈H₁₈N₂O₃****M = 310.36 g/mol****Mode opératoire :**

Dans un ballon, on ajoute successivement du tamis moléculaire 4Å (1 g), de l'acide phénylboronique commercial (2.342 g, 19.21 mmol, 3 éq.), du dichlorométhane anhydre (40 mL), de la triéthylamine (2.7 mL, 19.21 mmol, 3 éq.), de la benzimidazolone **1** (1.5 g, 6.40 mmol, 1 éq.), de l'acétate de cuivre (0.233 g, 1.28 mmol, 0.2 éq.) et du TEMPO (1.10 g, 7.04 mmol, 1.1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant trois jours, surmonté d'une garde à chlorure de calcium. La réaction est suivie par CCM (EP/AcOEt 8/2). Après consommation totale du produit de départ, on ajoute 1.250 mL d'une solution d'ammoniac dans éthanol pour arrêter la réaction (la solution est préparée de la manière suivante : on ajout 0.7 mL NH₄OH (28%) dans 9.3 mL d'EtOH). Après l'arrêt de la réaction, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est lavé avec de l'eau et extrait avec du DCM, les phases organiques réunies sont ensuite séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées sous vide. Une chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 8/2) permet d'isoler le produit attendu **2** sous la forme d'une huile légèrement jaune.

Rendement : 70%**RMN ¹H** (CDCl₃, 250 Hz) δ (ppm) 1.69 (s, 9H, H₁₁), 6.94-6.98 (m, 1H, H₄), 7.11-7.22 (m, 2H, H_{ar}), 7.40-7.57 (m, 5H, H_{ar}), 7.92-7.95 (m, 1H, H₇).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 62.9 Hz) δ (ppm) 28.2 (C₁₁), 84.4 (C₁₀), 108.7 (C_{ar}), 114.7 (C_{ar}), 124.0 (C_{ar}), 122.8 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 126.7 (C_{ar}), 129.7 (C_{ar}), 126.4 (C_q), 129.8 (C_q), 133.7 (C_q), 149.0 (C₂ ou C₁₅), 150.2 (C₁₅ ou C₂).**IR** (NaCl) : ν (cm⁻¹) 2982, 1779.**SM** (ESI) : *m/z* = 311.5 [M+H]⁺.

2-oxo-3-o-tolyl-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazole-1-carboxylate de *tert*-butyle 3



Huile jaunâtre

$C_{19}H_{20}N_2O_3$

$M = 324.37$ g/mol

Mode opératoire :

Le composé **3** est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **2**, à partir de 2 g de composé **1** (8.54 mmol).

Rendement : 40%

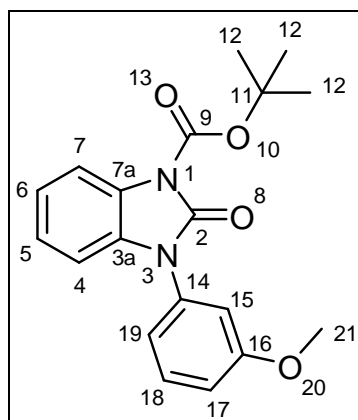
RMN 1H ($CDCl_3$, 250 Hz) δ (ppm) 1.69 (s, 9H, H_{12}), 2.18 (s, 3H, H_{20}), 6.61 (dd, 1H, H_{ar} , $J = 1.8$ Hz, $J = 7.08$ Hz), 7.06-7.18 (m, 2H, H_{ar}), 7.25-7.33 (m, 2H, H_{ar}), 7.35-7.38 (m, 2H, H_{ar}), 7.92 (dd, 1H, H_{ar} , $J = 1.8$ Hz, $J = 7.1$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 Hz) δ (ppm) 17.7 (C_{20}), 28.0 (C_{12}), 84.7 (C_{11}), 108.5 (C_{ar}), 114.5 (C_{ar}), 122.45 (C_{ar}), 123.9 (C_{ar}), 126.2 (C_q), 127.2 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 130.1 (C_q), 131.4 (C_{ar}), 132.0 (C_q), 136.8 (C_q), 148.9 (C_q), 149.8 (C_q).

IR (NaCl) : ν (cm^{-1}). 1729, 1759, 2928, 2970.

SM (ESI) : $m/z = 325.5$ $[M+H]^+$.

**3-(3-methoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazole-1-carboxylate
de *tert*-butyle **4****



Huile jaunâtre

C₁₉H₂₀N₂O₄

M = 340.37 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **4** est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **2**, à partir de 0.3 g de composé **1** (1.28 mmol).

Rendement : 67%

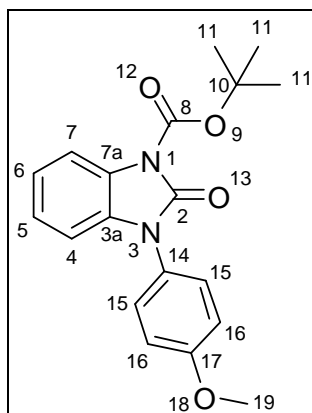
RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) δ (ppm) 1.69 (s, 9H, H₁₂), 3.83 (s, 3H, H₂₁), 6.96-7.08 (m, 4H, H_{ar}), 7.14-7.20 (m, 2H, H_{ar}), 7.43 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz), 7.88-7.95 (m, 1H, H_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) δ (ppm) 28.2 (C₁₂), 55.6 (C₂₁), 85.0 (C₁₁), 108.9 (C_{ar}), 112.3 (C_{ar}), 114.5 (C_{ar}), 114.7 (C_{ar}), 118.8 (C_{ar}), 122.8 (C_{ar}), 124.1 (C_{ar}), 126.4 (C_q), 129.9 (C_q), 130.4 (C_{ar}), 134.7 (C_q), 149.0 (C_q), 150.2 (C_q), 160.6 (C_q).

IR (NaCl) : ν (cm⁻¹). 749, 1712, 2823, 2948.

SM (ESI) : *m/z* = 341.0 [M+H]⁺.

**3-(4-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazole-1-carboxylate
de *tert*-butyle 5**



Huile jaunâtre

$C_{19}H_{20}N_2O_4$

$M = 340.38 \text{ g/mol}$

Mode opératoire :

Dans un ballon, on ajoute successivement du tamis moléculaire (0,2 g), l'acide 4-méthoxyphénylboronique (0.389 g, 2.56 mmol, 2 éq.), 10 mL de dichlorométhane anhydre, de la TEA (0.36 mL, 2.56 mmol, 2 éq.), le composé *I* (0.3 g, 1.28 mmol, 1 éq.), de l'acétate de cuivre (0.047 g, 0.26 mmol 0.2 éq.) et du TEMPO (0.220 g, 1.41 mmol, 1.1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant trois jours, surmonté d'une garde à chlorure de calcium. La réaction est suivie par CCM (EP/AcOEt 8/2). Après consommation totale du produit de départ, on ajoute 250 μL d'une solution d'ammoniac dans d'éthanol pour arrêter la réaction. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le résidu hydrolysé avec de l'eau et extrait avec du DCM. Les phases organiques réunies sont ensuite séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous vide. Une chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 8/2) permet d'isoler le produit attendu **5** sous la forme d'une huile jaune.

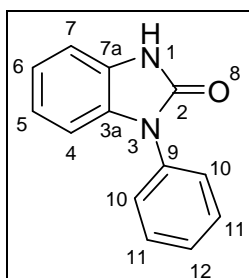
Rendement : 74%

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 Hz) : δ (ppm) 1.68 (s, 9H, H_{11}), 3.86 (s, 3H, H_{19}), 6.90 (t, 1H, H_4 , $J = 4.6 \text{ Hz}$), 7.04 (d, 2H, H_{16} , $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.13-7.19 (m, 2H, H_{ar}), 7.38 (d, 2H, H_{15} , $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.92 (t, 1H, H_7 , $J = 4.6 \text{ Hz}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 Hz) : δ (ppm) 28.2 (C_{11}), 55.7 (C_{19}), 85.0 (C_{10}), 108.6 (C_{ar}), 114.7 (C_{ar}), 115.0 (2C_{16}), 122.7 (C_{ar}), 124.1 (C_{ar}), 126.24 (C_q), 126.31 (C_q), 128.2 (2C_{15}), 130.4 (C_q), 149.1 (C_q), 150.6 (C_q), 159.5 (C_q).

IR (NaCl) : ν (cm^{-1}) 2990, 2938, 1760, 1724.

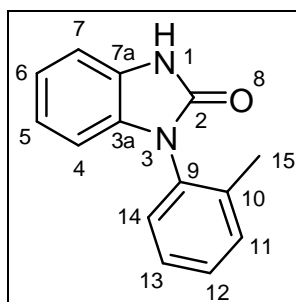
SM (ESI): $m/z = 341.0 [\text{M}+\text{H}]^+$.

1-phényl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one 6*Solide beige* $C_{13}H_{10}N_2O$ $M = 210.24 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

Sous atmosphère d'argon, on additionne goutte à goutte de l'acide trifluoroacétique (1.63 mL, 16.76 mmol, 4 éq.) à une solution du composé **2** (1.3 g, 4.19 mmol, 1 éq.) dans 15 mL de dichlorométhane. Le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit et la réaction est suivie par CCM (EP/AcOEt 5/5). Après consommation totale du produit de départ, le mélange réactionnel est hydrolysé avec une solution de bicarbonate de sodium (5% dans l'eau) et extrait avec du DCM. Les phases organiques réunies sont ensuite séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées sous pression réduite pour conduire au produit **6** sous la forme d'un solide marron clair.

Rendement : 99%**RMN 1H** ($CDCl_3$, 250 Hz) : δ (ppm) 7.06-7.19 (m, 4H, H_{ar}), 7.45-7.47 (m, 1H, H_{ar}), 7.55-7.60 (m, 4H, H_{ar}), 10.95 (sl, 1H, H_1).**RMN ^{13}C** ($CDCl_3$, 62.9 Hz) : δ (ppm) 108.9 (C_{ar}), 110.3 (C_{ar}), 121.5 (C_{ar}), 122.4 (C_{ar}), 126.4 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 128.3 (C_9 ou C_4), 129.7 (C_{ar}), 130.6 (C_4 ou C_9), 134.5 (C_{11}), 155.4 (C_2).**IR** (NaCl) : ν (cm^{-1}) 3085, 1700.**SM** (ESI) : $m/z = 211.0 [M+H]^+$, $233.0 [M+Na]^+$.**Température de fusion :** 194-196°C.

1-*o*-tolyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one 7



Solide beige

C₁₄H₁₂N₂O

M = 224.26 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **7** est obtenu selon le protocole expérimental utilisé pour la synthèse du composé **6**, à partir de 0.26 g de benzimidazolone **3** (0.80 mmol).

Rendement : 99%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.26 (s, 3H, H₁₅), 6.69-6.72 (t, 1H, H_{ar}), 6.99-7.18 (m, 3H, H_{ar}), 7.38-7.41 (m, 2H, H_{ar}), 7.43-7.46 (m, 2H, H_{ar}).

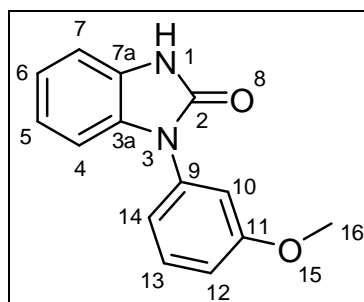
RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 17.9 (C₁₅), 108.9 (C_{ar}), 110.2 (C_{ar}), 121.5 (C_{ar}), 122.1 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 128.5 (C_q), 128.7 (C_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 131.1 (C_q), 131.7 (C_{ar}), 132.9 (C_q), 137.1 (C_q), 155.4 (C₂).

IR (NaCl) : ν (cm⁻¹). 3062, 1693.

SM (ESI) : *m/z* = 225.0 [M+H]⁺.

Température de fusion : 156-158°C.

1-(3-methoxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one **8**



Solide beige

C₁₄H₁₂N₂O₂

M = 240.26 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **8** est obtenu selon le protocole expérimental utilisé pour la synthèse du composé **6**, à partir de 0.1 g de benzimidazolone **4** (0.29 mmol).

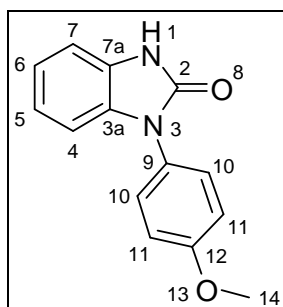
Rendement : 99%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 3.87 (s, 3H, H₁₆), 6.99 (dd, 1H, H_{ar}, *J* = 2.0 Hz, *J* = 8.2 Hz), 7.05-7.19 (m, 6H, H_{ar}), 7.47 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 8.2 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 55.6 (C₁₆), 109.1 (C_{ar}), 110.3 (C_{ar}), 112.1 (C_{ar}), 113.9 (C_{ar}), 118.6 (C_{ar}), 121.6 (C_{ar}), 122.4 (C_{ar}), 218.3 (C_q), 130.4 (C_{ar}), 130.6 (C_q), 135.5 (C_q), 155.3 (C_q), 160.6 (C_q).

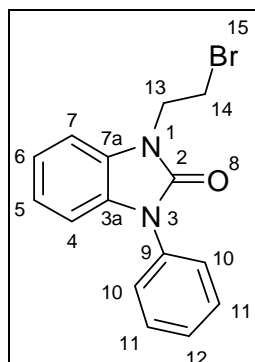
IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) 3006, 1703.

SM (ESI) : *m/z* = 241.0 [M+H]⁺.

1-(4-méthoxyphényl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one **9***Huile incolore* $C_{14}H_{12}N_2O_2$ $M = 240.26 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

Sous atmosphère d'argon, on additionne goutte à goutte de l'acide trifluoroacétique (0.200 mL, 2.64 mmol, 3 éq.) à une solution du composé **5** (0.30 g, 0.88 mmol, 1 éq.) dans 15 mL de dichlorométhane. Le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit et la réaction est suivie par CCM (EP/AcOEt 5/5). Après consommation totale du produit de départ, le mélange réactionnel est hydrolysé avec une solution de bicarbonate de sodium (5% dans l'eau) et extrait avec du DCM. Les phases organiques réunies sont ensuite séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées sous pression réduite pour conduire au produit **9** sous forme d'une huile incolore.

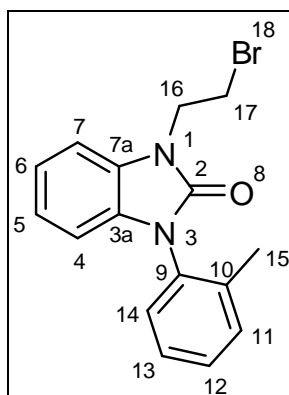
Rendement : 99%**RMN 1H** ($CDCl_3$, 250 Hz) δ (ppm) 3.88 (s, 3H, H_{14}), 6.96-7.15 (m, 6H, H_{ar}), 7.43-7.47 (m, 2H, H_{ar}), 9.48 (s, 1H, H_1).**RMN ^{13}C** ($CDCl_3$, 62.9 Hz) δ (ppm) 55.7 (C_{14}), 108.9 (C_{ar}), 109.8 (C_{ar}), 115.1 ($2C_{ar}$), 121.7 (C_{ar}), 122.2 (C_{ar}), 127.1 (C_q), 127.9 ($2C_{ar}$), 131.3 (C_q), 159.3 (C_2).**IR** (NaCl): ν (cm^{-1}) 3142, 2834, 1708, 1518, 1252, 1051, 738.**SM** (ESI): $m/z = 241.0 [M+H]^+$

1-(2-bromoéthyl)-3-phényl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one 10*Huile jaunâtre***C₁₅H₁₃BrN₂O****M = 317.19 g/mol****Mode opératoire :**

A une suspension de la benzimidazolone **6** (0.65 g, 3.09 mmol, 1 éq.) dans 14 mL d'eau, on ajoute du carbonate de potassium (4.27 g, 30.9 mmol, 10 éq.), du bromure de tétrabutylammonium (0.10 g, 0.31 mmol, 0.1 éq.) et du dibromoéthane (2.67 mL, 30.9 mmol, 10 éq.). Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant une nuit et la réaction est suivie par CCM (EP/AcOEt 5/5). Après consommation totale du produit de départ, le mélange est refroidi à température ambiante, extrait avec du dichlorométhane puis les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut réactionnel purifié sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt 5/5) pour donner le composé désiré **10** sous la forme d'une huile visqueuse jaune claire.

Rendement : 96%**RMN ¹H** (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 3.71 (t, 2H, H₁₄, J = 6.8 Hz), 4.36 (t, 2H, H₁₃, J = 6.8 Hz), 7.11-7.15 (m, 4H, H_{ar}), 7.38-7.46 (m, 1H, H_{ar}), 7.54-7.55 (m, 4H, H_{ar}).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 28.4 (C₁₄), 43.1 (C₁₃), 108.0 (C_{ar}), 109.1 (C_{ar}), 121.9 (C_{ar}), 122.2 (C_{ar}), 126.0 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 129.3 (C_q), 129.5 (C_q), 129.6 (C_{ar}), 134.5 (C_q), 153.1 (C₂).**IR** (NaCl) : ν (cm⁻¹) 3061, 1713.**SM** (ESI) : m/z = 317.0 [M+Na]⁺ pour ⁷⁹Br, 319.0 [M+Na]⁺ pour ⁸¹Br.

1-(2-bromoethyl)-3-*o*-tolyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one *11*



Huile jaunâtre

C₁₆H₁₅BrN₂O

M = 331.21 g/mol

Mode opératoire :

Le composé ***11*** est obtenu en suivant le protocole expérimental utilisé pour l'obtention du composé ***10***, à partir de 0.1 g de dérivé ***7*** (0.45 mmol).

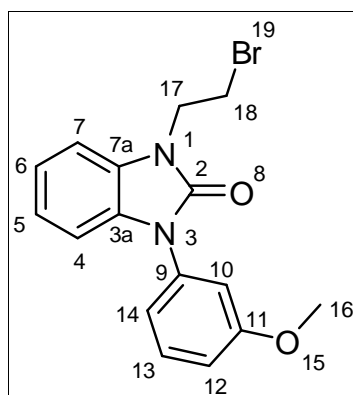
Rendement : 75%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.10 (s, 3H, H₁₅), 3.74 (t, 2H, H₁₇, *J* = 6.8 Hz), 4.37 (t, 2H, H₁₆, *J* = 6.8 Hz), 6.72 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.7 Hz), 7.02-7.10 (m, 1H, H_{ar}), 7.15 (d, 2H, H_{ar}, *J* = 4.1 Hz), 7.30-7.37 (m, 2H, H_{ar}), 7.38-7.41 (m, 2H, H_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 17.9 (C₁₅), 28.5 (C₁₇), 43.0 (C₁₆), 107.9 (C_{ar}), 108.9 (C_{ar}); 121.8 (C_{ar}), 121.9 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 129.3 (C_{ar}, C_q), 130.2 (C_q), 131.6 (C_{ar}), 132.8 (C_q), 136.9 (C_q), 153.0 (C₂).

IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) 3414, 1713.

1-(2-bromoethyl)-3-(3-methoxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one *12*



Huile incolore

$C_{16}H_{15}BrN_2O_2$

$M = 347.21$ g/mol

Mode opératoire :

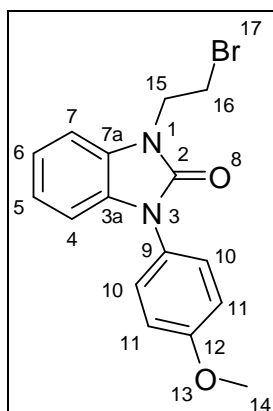
Le composé **12** est obtenu selon le même protocole expérimental utilisé pour l'obtention du composé **10**, à partir de 0.25 g de dérivé **8** (0.83 mmol).

Rendement : 85%

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 Hz) : δ (ppm) 3.71 (t, 2H, H_{18} , $J=6.6$ Hz), 3.85 (s, 3H, H_{16}), 4.35 (t, 2H, H_{17} , $J = 6.6$ Hz), 6.96 (d, 1H, H_{ar} , $J = 8.4$ Hz), 7.11-7.14 (m, 6H, H_{ar}), 7.43 (t, 1H, H_{ar} , $J = 8.0$ Hz).

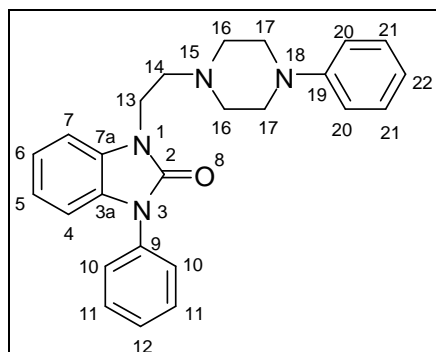
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 Hz) : δ (ppm) 28.4 (C_{18}), 43.2 (C_{17}), 55.6 (C_{16}), 108.1 (C_{ar}), 109.3 (C_{ar}), 111.8 (C_{ar}), 113.9 (C_{ar}), 118.2 (C_{ar}), 121.9 (C_{ar}), 122.2 (C_{ar}), 129.3 (C_q), 129.5 (C_q), 130.3 (C_{ar}), 135.6 (C_q), 153.1 (C_q), 160.6 (C_q).

IR (NaCl) : ν (cm^{-1}) 3066, 2968, 2836.

1-(2-bromoéthyl)-3-(4-méthoxyphényl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one *13**Solide blanc* $C_{16}H_{15}BrN_2O_2$ $M = 347.21 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

A une suspension de la benzimidazolone **9** (0.14 g, 0.56 mmol, 1 éq.) dans 5 mL d'eau, on ajoute du carbonate de potassium (0.78 g, 5.60 mmol, 10 éq.), du bromure de tétrabutylammonium (0.02 g, 0.06 mmol, 0.1 éq.) et du dibromoéthane (0.48 mL, 5.60 mmol, 10 éq.). Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant une nuit et la réaction est suivie par CCM (éluant EP/AcOEt 8/2). Après consommation totale du produit de départ, le mélange est refroidi à température ambiante, extrait avec du DCM puis les phases organiques sont réunies et séchées sur $MgSO_4$. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le brut réactionnel purifié sur colonne de gel de silice (éluant : EP/AcOEt 8/2) pour donner le composé désiré **13** sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 92%**RMN 1H** ($CDCl_3$, 250 Hz) : δ (ppm) 3.71 (t, 2H, H_{16} , $J = 6.9$ Hz), 3.87 (s, 3H, H_{14}), 4.35 (t, 2H, H_{15} , $J = 6.9$ Hz), 6.99-7.13 (m, 6H, H_{ar}), 7.42 (d, 2H, H_{ar} , $J = 8.8$ Hz).**RMN ^{13}C** ($CDCl_3$, 62.9 Hz) : δ (ppm) 28.5 (C_{16}), 43.2 (C_{15}), 55.7 (C_{14}), 108.0 (C_{ar}), 109.0 (C_{ar}), 115.0 ($2C_{11}$), 121.9 (C_{ar}), 122.1 (C_{ar}), 127.1 (C_q), 127.7 (C_{10}), 129.2 (C_q), 130.1 (C_q), 153.4 (C_q), 158.2 (C_q).**IR** (NaCl) : ν (cm^{-1}) 3014, 1699.**SM** (ESI) : $m/z = 347.0$ [$M+H$] $^+$ pour ^{79}Br , 349.0 [$M+H$] $^+$ pour ^{81}Br .**Température de fusion :** 106-108°C.

1-phényl-3-(2-(4-phénylpipérazin-1-yl)éthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one *14**Huile incolore***C₂₅H₂₆N₄O****M = 398.51 g/mol****Mode opératoire :**

Dans un ballon, on ajoute du carbonate de potassium (0.130 g, 0.94 mmol, 6 éq.) et de la phénylpipérazine (0.026 mL, 0.18 mmol, 1.1 éq.) à une solution du composé **10** (0.050 g, 0.158 mmol, 1 éq.) dans 4 mL de THF anhydre. Après 20 heures de reflux, la réaction (suivie par CCM, éluant EP/AcOEt 7/3) est terminée. Le mélange réactionnel est hydrolysé avec de l'eau et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite. Une chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt 7/3) permet d'isoler le produit attendu **14** sous forme d'une huile incolore.

Les composés finaux appartenant à la classe des arylpipérazines sont conditionnés par la suite sous forme de sels double de fumarate. Ceux-ci sont obtenus en additionnant l'acide fumarique (0.250 mmol) à une solution du composé final (0.125 mmol) dans 2 mL de méthanol. Après 10 min d'agitation à 35°C, à la solution devenue limpide on ajoute 10 ml d'éther diéthylique et le solvant est évaporé. Le solide ainsi obtenu est lavé à *n*-pentane et séché sous vide pour conduire au sel désiré avec un rendement quantitatif.

Rendement : 75%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) δ (ppm) 2.77 (t, 4H, H₁₆, *J* = 4.8 Hz), 2.84 (t, 2H, H₁₄, *J* = 7.0 Hz), 3.21 (t, 4H, H₁₇, *J* = 4.8 Hz), 4.15 (t, 2H, H₁₃, *J* = 7.0 Hz), 6.85 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.3 Hz), 6.92 (d, 2H, H_{ar}, *J* = 8.2 Hz), 7.07-7.15 (m, 4H, H_{ar}), 7.26 (t, 2H, H_{ar}, *J* = 7.8 Hz), 7.35-7.42 (m, 1H, H_{ar}), 7.51-7.54 (m, 4H, H_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) δ (ppm) 38.9 (C₁₄), 49.1 (C₁₆), 53.5 (C₁₇), 55.8 (C₁₃), 108.1 (C_{ar}), 108.9 (C_{ar}), 116.2 (2C_{ar}), 119.9 (C_{ar}), 121.5 (C_{ar}), 122.1 (C_{ar}), 126.0 (2C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 129.2 (2C_{ar}), 129.6 (2C_{ar}), 134.8 (C_q), 151.3 (C_q), 153.4 (C_q).

IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) 2940, 2824, 1714.

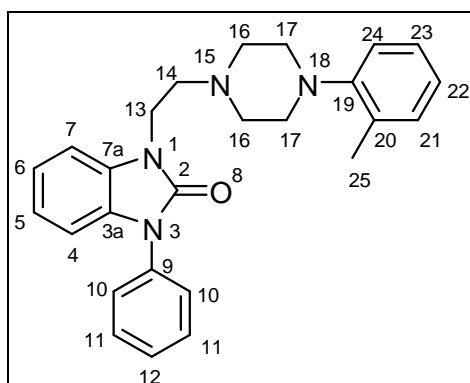
SM (ESI) : *m/z* = 399.5 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 399.2185

Masse mesurée : 399.2197

Sel de fumarate : **RMN ¹H** (MeOD, 250 Hz) δ (ppm) 3.36-3.44 (m, 10H, H_{alif}), 4.38 (t, 2H, H_{alif}, *J* = 5.5 Hz), 6.71 (s, 4H, H_{fumarate}), 6.88 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.3 Hz), 6.99 (d, 2H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz), 7.05-7.35 (m, 6H, H_{ar}), 7.43-7.49 (m, 1H, H_{ar}), 7.55-7.61 (m, 4H, H_{ar}).

1-phényl-3-(2-(4-o-tolylpipérazin-1-yl)éthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one *15*



Huile incolore

C₂₆H₂₈N₄O

M = 412.53 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **15** à été obtenu selon le protocole expérimentale utilisé pour la synthèse du composé **14**, à partir de 0.07 g de drivé bromé **10** (0.22 mmol).

Rendement : 95%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.31 (s, 3H, H₂₅), 2.77-2.78 (m, 4H, H_{alif}), 2.85 (t, 2H, H_{alif}, J = 7.2 Hz), 2.96 (t, 4H, H_{alif}, J = 4.6 Hz), 4.15 (t, 2H, H_{alif}, J = 7.2 Hz), 6.95-7.20 (m, 8H, H_{ar}), 7.37-7.43 (m, 1H, H_{ar}), 7.50-7.58 (m, 4H, H_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 18.0 (C₂₅), 39.1 (CH₂), 51.8 (2CH₂), 54.0 (CH₂), 56.0 (CH₂), 108.1 (C_{ar}), 108.9 (C_{ar}), 119.1 (C_{ar}), 121.5 (C_{ar}), 122.0 (C_{ar}), 123.2 (C_{ar}), 126.1 (2C_{ar}), 126.7 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 129.6 (2C_{ar}), 129.7 (C_q), 131.2 (C_{ar}), 132.7 (C_q), 134.9 (C_q), 151.6 (C_q), 153.4 (C_q).

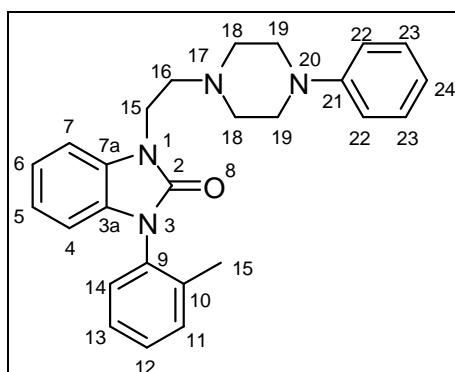
IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) 3408, 2942, 1713, 1489, 1401, 750.

SM (ESI) : m/z = 413.5 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 413.2341
 Masse mesurée : 413.2359

Sel de fumarate : **RMN ¹H** (MeOD, 250 Hz) δ (ppm) 2.31 (s, 3H, H₂₅), 3.12 (t, 4H, H_{alif}, J = 4.6 Hz), 3.47-3.54 (m, 6H, H_{alif}), 4.41 (t, 2H, H_{alif}, J = 5.9 Hz), 6.70 (s, 4H, H_{fumarate}), 7.00-7.23 (m, 7H, H_{ar}), 7.35 (d, 1H, H_{ar}, J = 7.5 Hz), 7.45-7.50 (m, 1H, H_{ar}), 7.54-7.59 (m, 4H, H_{ar}).

1-(2-(4-phenylpiperazin-1-yl)éthyl)-3-o-tolyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one *16*



Huile incolore

C₂₆H₂₈N₄O

M = 412.53 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **16** à été obtenu selon le protocole expérimentale utilisé pour la synthèse de son analogue **14**, à partir de 0.06 g de drivé bromé **11** (0.181 mmol).

Rendement : 93%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.16 (s, 3H, H₁₅), 2.68-2.87 (m, 6H, H_{alif}), 3.18 (t, 4H, H_{alif}, *J* = 4.9 Hz), 4.04-4.25 (m, 2H, H_{alif}), 6.70 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz), 6.81-6.93 (m, 3H, H_{ar}), 6.97-7.05 (m, 1H, H_{ar}), 7.13 (d, 2H, H_{ar}, *J* = 3.8 Hz), 7.22-7.39 (m, 6H, H_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 18.0 (C₁₅), 38.8 (CH₂), 49.2 (2CH₂), 53.4 (2CH₂), 55.8 (CH₂), 107.9 (C_{ar}), 108.7 (C_{ar}), 116.1 (C_{ar}), 119.7 (C_{ar}), 121.4 (C_{ar}), 121.7 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 129.2 (2C_{ar}), 129.6 (C_q), 130.3 (C_q), 131.5 (C_{ar}), 133.1 (C_q), 137.0 (C_q), 151.3 (C_q), 153.4 (C_q).

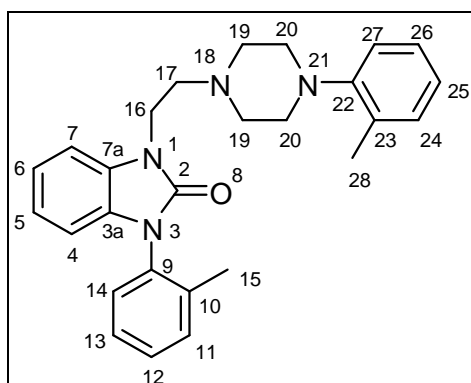
IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) 2940, 2830, 1712, 1599, 1401, 1234, 751.

SM (ESI) : *m/z* = 413.5 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 413.2341
 Masse mesurée : 413.2335

Sel de fumarate : RMN ¹H (MeOD, 250 Hz) δ (ppm) 2.14 (s, 3H, H₁₅), 3.23-3.44 (m, 10H, H_{alif}), 4.36-4.40 (m, 2H, H_{alif}), 6.73 (s, 4H, H_{fumarate}), 6.88 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.4 Hz), 6.98 (d, 2H, H_{ar}, *J* = 8.2 Hz), 7.07 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.6 Hz), 7.19 (q, 3H, H_{ar}, *J* = 7.6 Hz), 7.34-7.44 (m, 6H, H_{ar}).

1-*o*-tolyl-3-(2-(4-*o*-tolylpipérazin-1-yl)éthyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one *17*



Huile incolore

C₂₇H₃₀N₄O

M = 426.55 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **17** à été obtenu selon le protocole expérimentale utilisé pour la synthèse de son analogue **14**, à partir de 0.04 g de drivé bromé **11** (0.12 mmol).

Rendement : 71%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.19 (s, 3H, H_{alif}), 2.30 (s, 3H, H_{alif}), 2.75-2.90 (m, 6H, H_{alif}), 2.94 (t, 4H, H_{alif}, *J* = 4.7 Hz), 4.18 (m, 2H, H_{alif}), 6.72 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.7 Hz), 6.95-7.07 (m, 3H, H_{ar}), 7.14-7.17 (m, 4H, H_{ar}), 7.32-7.37 (m, 2H, H_{ar}), 7.38-7.42 (m, 2H, H_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 18.0 (2CH), 39.0 (CH₂), 51.8 (2CH₂), 53.9 (2CH₂), 55.9 (CH₂), 108.0 (C_{ar}), 108.8 (C_{ar}), 119.1 (C_{ar}), 121.4 (C_{ar}), 121.7 (C_{ar}), 123.2 (C_{ar}), 126.7 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 129.2 (C_{ar}), 129.7 (C_q), 130.4 (C_q), 131.2 (C_{ar}), 131.6 (C_{ar}), 132.7 (C_q), 133.2 (C_q), 137.0 (C_q), 151.6 (C_q), 153.4 (C_q).

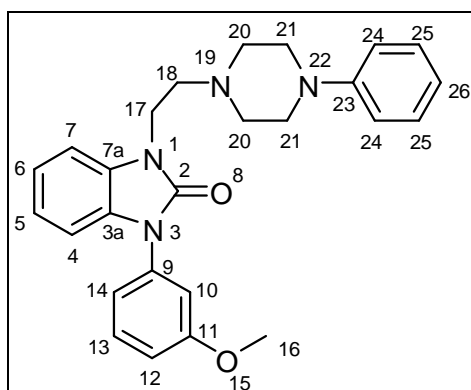
IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) 3390, 2940, 2817, 1708, 1489, 1401, 752.

SM (ESI) : *m/z* = 427.5 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 427.2498
 Masse mesurée : 427.2509

Sel de fumarate : **RMN ¹H** (MeOD, 250 Hz) δ (ppm) 2.15 (s, 3H, H_{alif}), 2.31 (s, 3H, H_{alif}), 3.09 (t, 4H, H_{alif}, *J* = 4.6 Hz), 3.35-3.51 (m, 6H, H_{alif}), 4.30-4.48 (m, 2H, H_{alif}), 6.72 (s, 4H, H_{fumarate}), 6.97-7.26 (m, 7H, H_{ar}); 7.26-7.49 (m, 5H, H_{ar}).

1-(3-methoxyphenyl)-3-(2-(4-phenylpiperazin-1-yl)éthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one *18*



Huile incolore

$C_{26}H_{28}N_4O_2$

$M = 428.53 \text{ g/mol}$

Mode opératoire :

Le composé *18* à été obtenu selon le protocole expérimentale utilisé pour la synthèse de son analogue *14*, à partir de 0.05 g de drivé bromé *12* (0.144 mmol).

Rendement : 95%

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 Hz) : δ (ppm) 2.74 (t, 4H, H_{alif} , $J = 4.9 \text{ Hz}$), 2.81 (t, 2H, H_{alif} , $J = 7.0 \text{ Hz}$), 3.19 (t, 4H, H_{alif} , $J = 4.9 \text{ Hz}$), 3.82 (s, 3H, H_{16}), 4.12 (t, 2H, H_{alif} , $J = 7.0 \text{ Hz}$), 6.84 (t, 1H, H_{ar} , $J = 7.3 \text{ Hz}$), 6.90-6.95 (m, 3H, H_{ar}), 7.05-7.11 (m, 6H, H_{ar}), 7.25 (t, 2H, H_{ar} , $J = 7.9 \text{ Hz}$), 7.41 (t, 1H, H_{ar} , $J = 8.0 \text{ Hz}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 Hz) : δ (ppm) 39.0 (CH_2), 44.2 ($2CH_2$), 53.5 ($2CH_2$), 55.6 (C_{16}), 55.9 (CH_2), 108.0 (C_{ar}), 109.0 (C_{ar}), 111.7 (C_{ar}), 113.7 (C_{ar}), 116.1 ($2C_{ar}$), 118.2 (C_{ar}), 119.8 (C_{ar}), 121.5 (C_{ar}), 122.0 (C_{ar}), 129.2 ($2C_{ar}$), 129.6 ($2C_q$), 130.2 (C_{ar}), 135.8 (C_q), 151.3 (C_q), 153.3 (C_q), 160.5 (C_q).

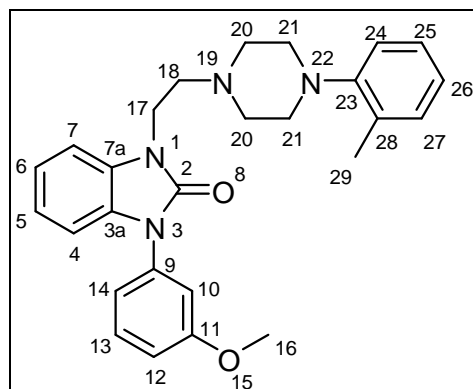
IR (NaCl) : ν (cm^{-1}) 3406, 2941, 1713, 1600, 1498, 749.

SM (ESI) : $m/z = 429.0 [M+H]^+$.

HRMS (ESI):
Masse calculée : 429.2291
Masse mesurée : 429.2304

Sel de fumarate : **RMN 1H** (MeOD, 250 Hz) δ (ppm) 3.30-3.37 (m, 10H, H_{alif}), 3.83 (s, 3H, H_{16}), 4.35 (t, 2H, H_{alif} , $J = 6.0 \text{ Hz}$), 6.70 (s, 4H, $H_{fumarate}$), 6.87 (t, 1H, H_{ar} , $J = 7.3 \text{ Hz}$), 6.96-7.33 (m, 11H, H_{ar}), 7.47 (t, 1H, H_{ar} , $J = 8.4 \text{ Hz}$).

1-(3-méthoxyphényl)-3-(2-(4-o-tolylpiperazin-1-yl)éthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one **19**



Huile incolore

C₂₇H₃₀N₄O₂

M = 442.55 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **19** à été obtenu selon le protocole expérimentale utilisé pour la synthèse de son analogue **16**, à partir de 0.06 g de drivé bromé **12** (0.13 mmol).

Rendement : 75%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.31 (s, 3H, H₂₉), 2.78 (t, 4H, H_{alif}, J = 4.7 Hz), 2.85 (t, 2H, H_{alif}, J = 7.1 Hz), 2.96 (t, 4H, H_{alif}, J = 4.7 Hz), 3.86 (s, 3H, H₁₆), 4.15 (t, 2H, H_{alif}, J = 7.1 Hz), 6.94-7.2 (m, 11H, H_{ar}), 7.44 (t, 1H, H_{ar}, J = 7.8 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 18.0 (C₂₉), 39.0 (CH₂), 51.8 (2CH₂), 54.0 (2CH₂), 55.6 (C₁₆), 56.0 (CH₂), 108.1 (C_{ar}), 109.0 (C_{ar}), 111.7 (C_{ar}), 113.7 (C_{ar}), 118.2 (C_{ar}), 119.1 (C_{ar}), 121.5 (C_{ar}), 122.0 (C_{ar}), 123.2 (C_{ar}), 126.6 (C_{ar}), 129.6 (C_q), 129.7 (C_q), 130.2 (C_{ar}), 131.1 (C_{ar}), 132.7 (C_q), 135.9 (C_q), 151.5 (C_q), 153.3 (C_q), 160.5 (C_q).

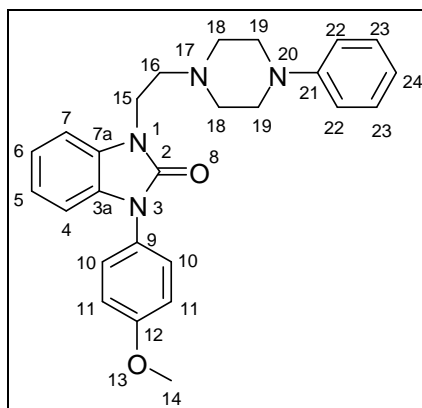
IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) 3391, 2966, 1717, 1498, 750.

SM (ESI) : m/z = 443.5 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 443.2447
 Masse mesurée : 443.2466

Sel de fumarate : **¹H NMR** (MeOD, 250 Hz) δ (ppm) 2.31 (s, 3H, H₂₉), 3.10-3.14 (m, 4H, H_{alif}), 3.44-3.53 (m, 4H, H_{alif}), 3.85 (s, 3H, H₁₆), 4.40 (t, 2H, H_{alif}, J = 5.9 Hz), 6.70 (s, 4H, H_{fumarate}), 6.96-7.25 (m, 10H, H_{ar}), 7.34 (d, 1H, H_{ar}, J = 7.5 Hz), 7.50 (t, 1H, H_{ar}, J = 8.4 Hz).

1-(4-méthoxyphényl)-3-(2-(4-phénylpipérazin-1-yl)éthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one **20**



Huile incolore

$C_{26}H_{28}N_4O_2$

M = 428.54 g/mol

Mode opératoire :

Dans un tube à micro-ondes, on ajoute du carbonate de potassium (0.144 g, 1.04 mmol, 6 éq.) et de la phénylpipérazine (0.030 mL, 0.19 mmol, 1.1 éq.) à une solution du composé **13** (0.060 g, 0.173 mmol, 1 éq.) dans 2 mL de tétrahydrofurane anhydre. Après 30 minutes sous irradiation des micro-ondes à 150 °C, la réaction (suivie par CCM, EP/AcOEt 5/5) est terminée. Le mélange réactionnel est hydrolysé avec de l'eau et extrait par du DCM. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite. Une chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt 5/5) permet d'isoler le produit attendu **20** sous forme d'une huile incolore.

Rendement : 84%

RMN 1H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.74 (t, 4H, H₁₈, $J = 4.9$ Hz), 2.81 (t, 2H, H₁₆, $J = 6.7$ Hz), 3.20 (t, 4H, H₁₉, $J = 4.9$ Hz), 3.85 (s, 3H, H₁₄), 4.12 (t, 2H, H₁₅, $J = 6.7$ Hz), 6.85 (t, 1H, H_{ar}, $J = 7.3$ Hz), 6.92 (d, 2H, H_{ar}, $J = 7.9$ Hz), 7.01-7.07 (m, 4H, H_{ar}), 7.09-7.14 (m, 2H, H_{ar}), 7.23-7.29 (m, 2H, H_{ar}), 7.40-7.44 (m, 2H, H_{ar}).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 36.9 (C₁₆), 47.1 (C₁₈), 51.3 (C₁₉), 53.5 (C₁₄), 53.8 (C₁₅), 105.8 (C_{ar}), 106.6 (C_{ar}), 112.7 (C_{ar}), 114.0 (C_{ar}), 117.6 (C_{ar}), 119.2 (C_{ar}), 119.6 (C_{ar}), 125.3 (C_q), 125.4 (C_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 127.4 (C_q), 128.0 (C_q), 149.2 (C_q), 151.5 (C_q), 156.8 (C_q).

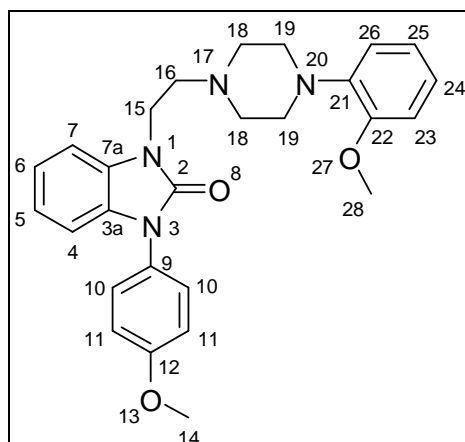
IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) 2940, 2838, 1710.

SM (ESI) : $m/z = 429.5$ [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 429.2291
Masse mesurée : 429.2302

Sel de fumarate : 1H NMR (MeOD, 250 Hz) δ (ppm) 3.35-3.42 (m, 10H, H_{alif}), 3.86 (s, 3H, H₁₄), 4.32-3.38 (m, 2H, H_{alif}), 6.71 (s, 4H, H_{fumarate}), 6.88 (t, 1H, H_{ar}, $J = 7.2$ Hz), 6.96-7.00 (m, 3H, H_{ar}), 7.09-7.34 (m, 7H, H_{ar}), 7.43 (d, 2H, H_{ar}, $J = 8.8$ Hz).

1-(4-méthoxyphényl)-3-(2-(4-(2-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl)éthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one *2I*



Huile beige

C₂₇H₃₀N₄O₃

M = 458.57 g/mol

Mode opératoire :

Dans un tube à micro-ondes, on ajoute du carbonate de potassium (0.199 g, 1.44 mmol, 5 équ.) et de la 2-méthoxyphénylpipérazine (0.11 g, 0.58 mmol, 2 équ.) à une solution du composé **13** (0.10 g, 0.29 mmol, 1 équ.) dans 2 mL de tétrahydrofurane anhydre. Après 15 minutes sous irradiation des micro-ondes à 160 °C, la réaction (suivie par CCM, EP/AcOEt 5/5) est terminée. Le mélange réactionnel est hydrolysé avec de l'eau et extrait par du DCM. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite. Une chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt 5/5) permet d'isoler le produit attendu **2I** sous forme d'une huile beige.

Rendement : 95%

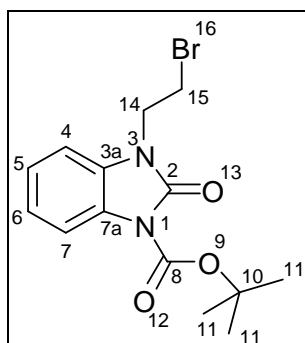
RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.81-2.86 (m, 6H, H₁₉, H₁₆), 3.11 (sa, 4H, H₁₈), 3.86 (s, 6H, H₁₄, H₂₈), 4.13 (t, 2H, H₁₅, *J* = 7.1 Hz), 6.85-7.15 (m, 10H, H_{ar}), 7.41-7.45 (m, 2H, H_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 39.0 (C₁₅), 50.7 (C₁₈), 53.7 (C₁₉), 55.4 (C₁₄ ou C₂₈), 55.6 (C₁₄ ou C₂₈), 56.0 (C₁₆), 108.0 (C_{ar}), 108.7 (C_{ar}), 111.3 (C_{ar}), 114.8 (2C_{ar}), 118.3 (C_{ar}), 121.1 (C_{ar}), 121.4 (C_{ar}), 121.8 (C_{ar}), 123.0 (C_{ar}), 127.4 (C_q), 127.6 (2C_{ar}), 129.6 (C_q), 130.1 (C_q), 141.4 (C_q), 152.3 (C_q), 153.7 (C_q), 159.0 (C_q).

IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) 1702, 1215.

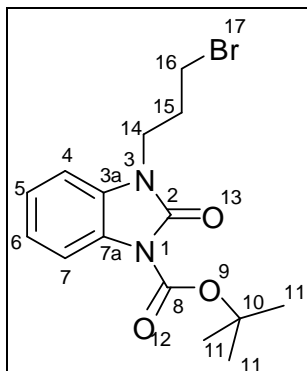
SM (ESI) : *m/z* = 459.5 [M+H]⁺.

Sel de fumarate : ¹H NMR (MeOD, 250 Hz) δ (ppm) 3.23-3.27 (m, 4H, H_{alif}), 3.43-3.49 (m, 6H, H_{alif}), 3.85 (s, 3H, H_{alif}), 3.87 (s, 3H, H_{alif}), 4.39 (t, 2H, H_{alif}, *J* = 5.9 Hz), 6.71 (s, 4H, H_{fumarate}), 6.90-7.35 (m, 10H, H_{ar}), 7.44 (d, 2H, H_{ar}, *J* = 8.9 Hz, 2H).

3-(2-bromoéthyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazole-1-carboxylate de *tert*-butyle 22*Huile incolore* $C_{14}H_{17}BrN_2O_3$ $M = 341.21 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

A une suspension du composé **1** (0.30 g, 1.28 mmol, 1 éq.) dans 6 mL d'eau on ajoute du carbonate de potassium (1.77 g, 12.80 mmol, 10 éq.), du iodure de tétrabutylammonium (0.024 g, 0.064 mmol, 0.05 éq.) et du 1,2-dibromoéthane (1.0 mL, 12.80 mmol, 10 éq.). Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant une nuit et la réaction est suivie par CCM (éluant EP/AcOEt 8/2). Après consommation complète du produit de départ, le mélange est refroidi à température ambiante, extrait avec du dichlorométhane puis les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium. Le solvant organique est évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt 8/2) pour donner le composé désiré **22** sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

Rendement : 88%**RMN 1H** ($CDCl_3$, 250 Hz) δ (ppm) 1.68 (s, 9H, H_{11}), 3.65 (t, 2H, H_{15} , $J = 6.6$ Hz), 4.25 (t, 2H, H_{14} , $J = 6.6$ Hz), 7.03-7.21 (m, 3H, H_5 , H_6 , H_7), 7.83 (d, 1H, H_4 , $J = 8.9$ Hz).**RMN ^{13}C** ($CDCl_3$, 62.9 Hz) δ (ppm) 27.7 (C_{15}), 28.0 (C_{11}), 42.7 (C_{14}), 84.8 (C_{10}), 107.7 (C_{ar}), 114.5 (C_{ar}), 122.4 (C_{ar}), 123.9 (C_{ar}), 126.0 (C_q), 128.9 (C_q), 148.6 (C_q), 150.7 (C_q).**IR** (NaCl) : ν (cm^{-1}) 3062, 2981, 1784, 1747.**SM** (ESI) : $m/z = 363.5$ [$M+Na$] $^+$ pour ^{79}Br , 365.5 [$M+Na$] $^+$ pour ^{81}Br .

3-(3-bromopropyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazole-1-carboxylate de tert-butyle 23*Solide blanc* $C_{15}H_{19}BrN_2O_3$ $M = 355.23 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

A une suspension du composé **1** (2.00 g, 8.54 mmol, 1 éq.) dans 40 mL d'eau on ajoute du carbonate de potassium (11.80 g, 85.38 mmol, 10 éq.), de l'iodure de tétrabutylammonium (0.16 g, 0.43 mmol, 0.05 éq.) et du 1,3-dibromopropane (8.7 mL, 85.38 mmol, 10 éq.). Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant une nuit et la réaction est suivie par CCM (éluant EP/AcOEt 8/2). Après consommation complète du produit de départ, le mélange est refroidi à température ambiante, extrait avec du dichlorométhane puis les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium. Le solvant organique est évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt 8/2) pour conduire au composé désiré **23**.

Rendement : 73%

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 Hz) : δ (ppm) 1.67 (s, 9H, H_{11}), 2.32 (q, 2H, H_{15} , $J = 6.5$ Hz), 3.44 (t, 2H, H_{16} , $J = 6.5$ Hz), 4.01 (t, 2H, H_{14} , $J = 6.5$ Hz), 7.06-7.12 (dd, 1H, H_7 , $J = 0.8$ Hz, $J = 7.6$ Hz), 7.12-7.24 (m, 2H, H_5 , H_6), 7.83 (dd, 1H, H_4 , $J = 0.8$ Hz, $J = 7.6$ Hz).

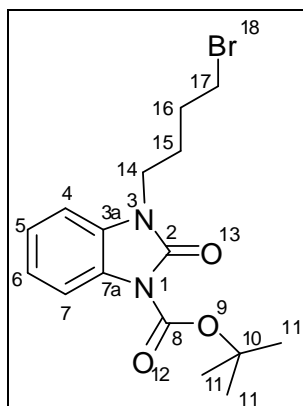
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 Hz) : δ (ppm) 28.2 (C_{11}), 30.4 (C_{16}), 31.1 (C_{15}), 39.7 (C_{14}), 84.9 (C_{10}), 107.6 (C_7), 114.7 (C_4), 122.4 (C_5 ou C_6), 124.2 (C_5 ou C_6), 126.3 (C_q), 129.5 (C_q), 148.9 (C_q), 151.1 (C_q)

IR (ATR-D) : ν (cm^{-1}) 2972, 1743, 1726, 1490, 1365, 1322, 1236, 1147, 752.

SM (ESI) : $m/z = 377.0 [M+Na]^+$ pour ^{79}Br , $379.0 [M+Na]^+$ pour ^{81}Br .

Température de fusion : 76–78 °C

3-(4-bromobutyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazole-1-carboxylate de *tert*-butyle **24**



Huile visqueuse incolore

C₁₆H₂₁BrN₂O₃

M = 369.26 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **24** est obtenu selon le même protocole expérimental utilisé pour la synthèse du composé **23**, à partir de 1 g de benzimidazolone **1** (4.27 mmol 1 éq.), en utilisant comme réactif d'alkylation du 1,4-dibromobutane (5.00 mL, 42.69 mmol, 10 éq.).

Rendement : 98%

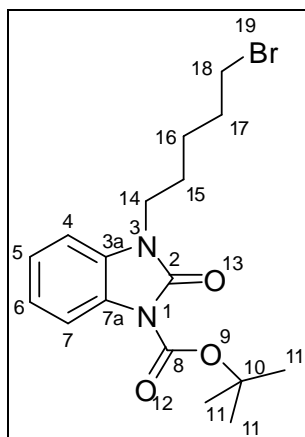
RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 1.66 (s, 9H, H₁₁), 1.89-1.94 (m, 4H, H₁₅, H₁₆), 3.40-3.45 (m, 2H, H₁₇), 3.84-3.90 (m, 2H, H₁₄), 6.96 (dd, 1H, H₇, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.2 Hz), 7.09 (dt, 1H, H₅ ou H₆, *J* = 7.6, *J* = 1.2 Hz), 7.18 (dt, 1H, H₅ ou H₆, *J* = 7.6, *J* = 1.2 Hz), 7.81 (dd, 1H, H₄, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.2 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 26.4 (C₁₅ ou C₁₆), 28.1 (C₁₁), 29.6 (C₁₅ ou C₁₆), 33.0 (C₁₇), 40.0 (C₁₄), 84.7 (C₁₀), 107.5 (C₇), 114.6 (C₄), 122.2 (C₅ ou C₆), 124.0 (C₅ ou C₆), 126.2 (C_{3a} ou C_{7a}), 129.3 (C_{3a} ou C_{7a}), 148.8 (C₂ ou C₈), 151.1 (C₂ ou C₈).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 2978, 1783, 1741, 1365, 1320, 1248, 1139, 747.

SM (ESI) : *m/z* = 369.0 [M+H]⁺ pour ⁷⁹Br, 371.0 [M+H]⁺ pour ⁸¹Br, 391 [M+Na]⁺ pour ⁷⁹Br et 393 [M+Na]⁺ pour ⁸¹Br.

3-(5-bromopentyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazole-1-carboxylate de tert-butyle 25



Huile incolore

C₁₇H₂₃BrN₂O₃

M = 383.29 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **25** est obtenu selon le mode opératoire détaillé précédemment pour la synthèse du dérivé **23**, à partir de 1 g de benzimidazolone **I** (4.27 mmol, 1 éq.).

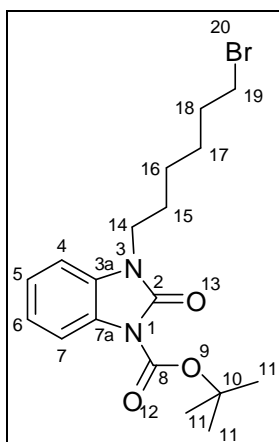
Rendement : 93%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 1.46-1.54 (m, 2H, H_{alif}), 1.65 (s, 9H, H₁₁), 1.75 (qt, 2H, H_{alif}, *J* = 7.4 Hz), 1.84-1.91 (m, 2H, H_{alif}), 3.36 (t, 2H, H₁₈, *J* = 7.4 Hz), 3.83 (t, 2H, H₁₄, *J* = 7.4 Hz), 6.93 (d, 1H, H₇, *J* = 7.7 Hz), 7.08 (dt, 1H, H₅ ou H₆, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.1 Hz), 7.16 (dt, 1H, H₅ ou H₆, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.1 Hz), 7.80 (d, 1H, H₄, *J* = 7.7 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 25.4 (CH₂), 27.0 (CH₂), 28.1 (C₁₁), 32.3 (CH₂), 33.3 (C₁₈), 40.8 (C₁₄), 84.6 (C₁₀), 107.5 (C₇), 114.5 (C₄), 122.0 (C₅ ou C₆), 123.9 (C₅ ou C₆), 126.2 (C_q), 129.4 (C_q), 148.9 (C_q), 151.0 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 2978, 1784, 1741, 1488, 1366, 1321, 1140, 730.

SM (ESI) : *m/z* = 405.0 [M+Na]⁺ pour ⁷⁹Br et 407.5 [M+Na]⁺ pour ⁸¹Br [M+H]⁺.

3-(6-bromohexyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazole-1-carboxylate de *tert*-butyle 26*Huile beige* $C_{18}H_{25}BrN_2O_3$ $M = 397.32 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

A une suspension du composé **1** (1.50 g, 6.38 mmol, 1 éq.) dans 40 mL d'eau on ajoute du carbonate de potassium (8.82 g, 63.83 mmol, 10 éq.), du iodure de tétrabutylammonium (0.12 g, 0.32 mmol, 0.05 éq.) et du 1,6-dibromohexane (9.8 mL, 63.83 mmol, 10 éq.). Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant une nuit et la réaction est suivie par CCM (éluant EP/AcOEt 8/2). Après consommation complète du produit de départ, le mélange est refroidi à température ambiante, extrait avec du dichlorométhane puis les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium. Le solvant organique est évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt 8/2) pour conduire au composé désiré **26**.

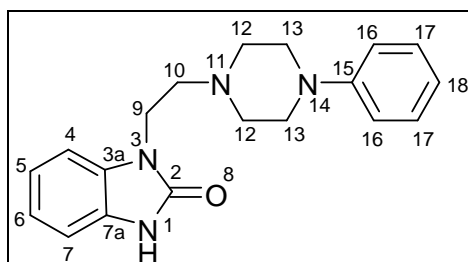
Rendement : 82%

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 Hz) : δ (ppm) 1.36-1.49 (m, 4H, H_{alif}), 1.66 (s, 9H, H_{11}), 1.74 (qt, 2H, H_{alif} , $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.82 (qt, 2H, H_{alif} , $J = 7.3 \text{ Hz}$), 3.36 (t, 2H, H_{19} , $J = 7.3 \text{ Hz}$), 3.83 (t, 2H, H_{14} , $J = 7.3 \text{ Hz}$), 6.94 (d, 1H, H_7 , $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.09 (t, 1H, H_5 ou H_6 , $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.17 (t, 1H, H_5 ou H_6 , $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.81 (d, 1H, H_4 , $J = 7.7 \text{ Hz}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.7 Hz) : δ (ppm) 26.0 (CH_2), 27.7 (CH_2), 27.8 (CH_2), 28.2 (C_{11}), 32.6 (CH_2), 33.7 (C_{19}), 40.9 (C_{14}), 84.6 (C_{10}), 107.5 (C_7), 114.5 (C_4), 122.0 (C_5 ou C_6), 123.9 (C_5 ou C_6), 126.2 (C_q), 129.5 (C_q), 148.9 (C_q), 151.0 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm^{-1}) 2977, 2859, 1785, 1743, 1365, 1321, 1139, 749.

SM (ESI) : $m/z = 397.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ pour ^{79}Br , 399.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ pour ^{81}Br , 419.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ pour ^{79}Br , 421.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ pour ^{81}Br .

1-(2-(4-phénylpipérazin-1-yl)éthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one 27**Solide blanc****C₁₉H₂₂N₄O****M = 322.41 g/mol****Mode opératoire :**

Dans un tube à micro-ondes, on solubilise 0.5 g de dérivé **22** (1.47 mmol, 1 éq.) dans 4 mL de tétrahydrofurane. On additionne ensuite du carbonate de potassium (0.61 g, 4.40 mmol, 3 éq.) et de la phénylpipérazine (0.48 g, 2.93 mmol, 2 éq.). Le mélange est chauffé sous activation micro-ondes à 160°C pendant 20 minutes, hydrolysé par ajout de 20 mL d'eau puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant DCM/MeOH 98/2) pour conduire au composé final **27**.

Rendement : 79%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.73 (t, 4H, H₁₃, J = 4.9 Hz), 2.78 (t, 2H, H₁₀, J = 7.0 Hz), 3.18 (t, 4H, H₁₂, J = 4.9 Hz), 4.07 (t, 2H, H₉, J = 7.0 Hz), 6.81-6.91 (m, 3H, H_{ar}), 7.02-7.13 (m, 4H, H_{ar}), 4.21-4.27 (m, 2H, H_{ar}), 10.24 (s, 1H, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 38.7 (C₉), 49.2 (C₁₂), 53.5 (C₁₃), 56.0 (C₁₀), 108.1 (C_{ar}), 109.8 (C_{ar}), 116.2 (2 C_{ar}), 119.8 (C_{ar}), 121.3 (C_{ar}), 121.6 (C_{ar}), 128.2 (C_q), 129.2 (2C_{ar}), 130.5 (C_q), 151.4 (C_q), 155.8 (C_q).

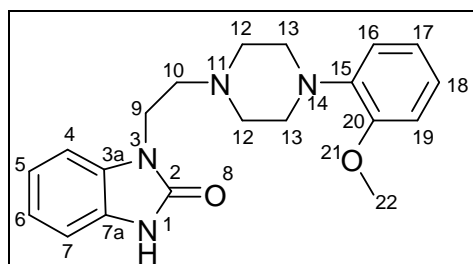
IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 2948, 2893, 1639, 1487, 1138, 1232.

SM (ESI) : m/z = 323.0 [M+H]⁺.

Température de fusion : 172–174 °C

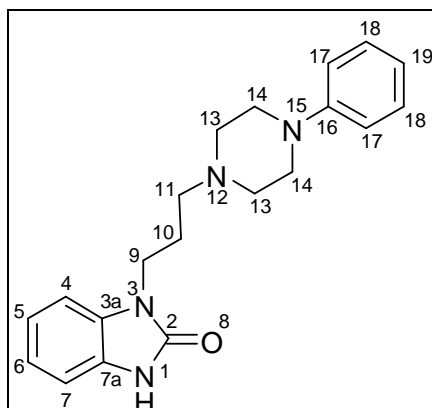
HRMS (ESI):
Masse calculée : 323.1872
Masse mesurée : 323.1880

Sel de fumarate : **RMN ¹H** (MeOD, 250 Hz) δ (ppm) 3.21-3.28 (m, 6H, H_{alif}), 3.32-3.45 (m, 4H, H_{alif}), 4.25 (t, 2H, H_{alif}, J = 6.2 Hz), 6.72 (s, 4H, H_{fumarate}), 6.88 (t, 1H, H_{ar}, J = 7.3 Hz), 6.99 (d, 2H, H_{ar}, J = 7.9 Hz), 7.08-7.14 (m, 3H, H_{ar}), 7.19-7.29 (m, 3H, H_{ar}).

1-(2-(4-(2-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl)éthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one 28**Solide blanc****C₂₀H₂₄N₄O₂****M = 352.44 g/mol****Mode opératoire :**

Dans un tube à micro-ondes on solubilise 0.56 g de produit **22** (1.64 mmol, 1 éq.) dans 4 mL de tétrahydrofurane. On additionne ensuite du carbonate de potassium (0.68 g, 4.92 mmol, 3 éq.) et de la 2-méthoxy-phénylpipérazine (0.63 g, 3.28 mmol, 2 éq.). Le mélange est chauffé sous activation micro-ondes à 160°C pendant 20 minutes, hydrolysé par ajout de 20 mL d'eau puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant DCM/MeOH 97/3) pour conduire au composé final **28**.

Rendement : 93%**RMN ¹H** (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.79 (m, 6H, H₁₀, H₁₃), 3.07-3.12 (m, 4H, H₁₂), 3.85 (s, 3H, H₂₂), 4.08 (t, 2H, H₉, J = 7.1 Hz), 6.83-7.11 (m, 8H, H_{ar}), 10.43 (s, 1H, H₁).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 62.9 Hz): δ (ppm) 38.6 (C₉), 50.7 (C₁₂), 53.7 (C₁₃), 55.5 (C₂₂), 56.0 (C₁₀), 108.0 (C_{ar}), 109.8 (C_{ar}), 111.3 (C_{ar}), 118.3 (C_{ar}), 121.1 (C_{ar}), 121.3 (C_{ar}), 121.6 (C_{ar}), 123.0 (C_{ar}), 128.3 (C_q), 130.4 (C_q), 141.3 (C_q), 152.3 (C_q), 155.8 (C_q).**IR (ATR-D)** : ν (cm⁻¹) 2820, 1691, 1489, 1238.**SM (ESI)** : m/z = 353.0 [M+H]⁺.**Température de fusion** : 86–88 °C**HRMS (ESI)**:
Masse calculée : 353.1978
Masse mesurée : 353.1995**Sel de fumarate** : **RMN ¹H** (MeOD, 250 Hz) δ (ppm) 3.21-3.25 (m, 4H, H_{alif}), 3.32-3.39 (m, 6H, H_{alif}), 3.86 (s, 3H, H₂₂), 4.28 (t, 2H, H_{alif}, J = 6.1 Hz), 6.73 (s, 4H, H_{fumarate}), 6.91-7.24 (m, 8H, H_{ar}).

1-(3-(4-phénylpipérazin-1-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one **29***Solide beige* $C_{20}H_{24}N_4O$ $M = 336.44 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

A une solution de 0.5 g de produit **23** (1.41 mmol, 1 éq.) dans 4 mL de tétrahydrofurane, on additionne du carbonate de potassium (0.58 g, 4.22 mmol, 3 éq.) et de la phénylpipérazine (0.43 mL, 2.82 mmol, 2 éq.). Le mélange est chauffé sous irradiation micro-ondes à 160°C pendant 20 minutes, ensuite hydrolysé par ajout de 20 mL d'eau et extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant DCM/MeOH 97/3) pour conduire au composé désiré **29**.

Rendement : 93%

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 Hz) : δ (ppm) 2.01 (qt, 2H, H_{10} , $J = 6.9 \text{ Hz}$), 2.47 (t, 2H, H_{11} , $J = 6.9 \text{ Hz}$), 2.58 (t, 4H, H_{14} , $J = 4.9 \text{ Hz}$), 3.18 (t, 4H, H_{13} , $J = 4.9 \text{ Hz}$), 3.99 (t, 2H, H_9 , $J = 6.9 \text{ Hz}$), 6.85 (t, 1H, H_{19} , $J = 7.3 \text{ Hz}$), 6.92 (d, 2H, H_{17} , $J = 7.3 \text{ Hz}$), 7.04-7.13 (m, 4H, H_{ar}), 7.22-7.29 (t, 2H, H_{18} , $J = 7.3 \text{ Hz}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 Hz) : δ (ppm) 25.7 (C_{10}), 39.0 (C_9), 49.2 (C_{13}), 53.3 (C_{14}), 55.4 (C_{11}), 108.1 (C_{ar}), 109.8 (C_{ar}), 116.1 (C_{17}), 119.8 (C_{19}), 121.2 (C_{ar}), 121.5 (C_{ar}), 128.2 (C_q), 129.2 (C_{18}), 130.6 (C_q), 151.4 (C_q), 156.0 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm^{-1}) 3154, 2817, 1697, 1485, 1383, 1238, 1155.

SM (ESI) : $m/z = 337.5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

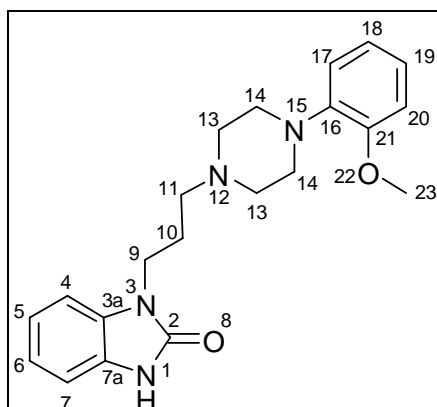
Température de fusion : 155–157 °C

HRMS (ESI): Masse calculée : 337.2028

Masse mesurée : 337.2034

Sel de fumarate : **RMN ^1H** (MeOD, 250 Hz) δ (ppm) 2.22 (qt, 2H, H_{alif} , $J = 7.2 \text{ Hz}$), 3.12-3.15 (m, 2H, H_{alif}), 3.26-3.39 (m, 8H, H_{alif}), 4.04 (t, 2H, H_{alif} , $J = 6.5 \text{ Hz}$), 6.72 (s, 4H, $\text{H}_{fumarate}$), 6.91 (t, 1H, H_{ar} , $J = 7.3 \text{ Hz}$), 6.99 (t, 2H, H_{ar} , $J = 7.9 \text{ Hz}$), 7.10-7.30 (m, 6H, H_{ar}).

1-(3-(4-(2-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one **30**



Solide blanc

C₂₁H₂₆N₄O₂

M = 366.47 g/mol

Mode opératoire :

Dans un tube à micro-ondes on solubilise 0.3 g de produit **23** (0.85 mmol, 1 éq.) dans 4 mL de tétrahydrofurane. On additionne ensuite du carbonate de potassium (0.35 g, 2.55 mmol, 3 éq.) et de la 2-méthoxy-phénylpipérazine (0.33 g, 1.69 mmol, 2 éq.). Le mélange est chauffé sous irradiation des micro-ondes à 160°C pendant 20 minutes, hydrolysé par ajout de 20 mL d'eau puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant DCM/MeOH 95/5) pour conduire au composé final **30**.

Rendement : 82%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 Hz) : δ (ppm) 2.01 (qt, 2H, H₁₀, *J* = 6.9 Hz), 2.50 (t, 2H, H₁₁, *J* = 6.9 Hz), 2.62-2.66 (m, 4H, H₁₄), 3.07-3.11 (m, 4H, H₁₃), 3.85 (s, 3H, H₂₃), 3.99 (t, 2H, H₉, *J* = 6.9 Hz), 6.85-7.12 (m, 8H, H_{ar}), 10.02 (s, 1H, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.7 Hz): δ (ppm) 25.8 (C₁₀), 39.1 (C₉), 50.8 (C₁₃), 53.5 (C₁₄), 55.4 (C₁₁), 55.5 (C₂₃), 108.2 (C_{ar}), 109.7 (C_{ar}), 111.3 (C_{ar}), 118.3 (C_{ar}), 121.1 (C_{ar}), 121.3 (C_{ar}), 121.5 (C_{ar}), 123.0 (C_{ar}), 128.1 (C_q), 130.7 (C_q), 141.4 (C_q), 152.4 (C_q), 155.8 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 2934, 2816, 1693, 1489, 1366, 1237, 1152, 745.

SM (ESI) : *m/z* = 367.5 [M+H]⁺.

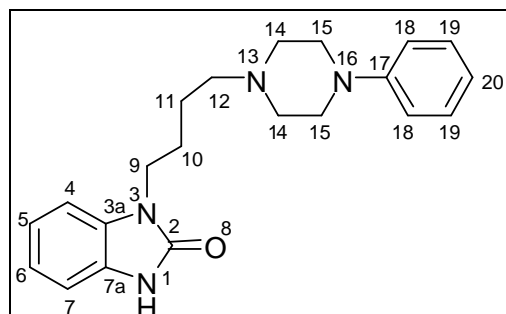
Température de fusion : 68–70 °C

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 367.2134

Masse mesurée : 367.2149

Sel de fumarate : **RMN ¹H** (MeOD, 250 Hz) δ (ppm) 2.18-2.29 (m, 2H, H_{alif}), 3.16-3.29 (m, 6H, H_{alif}), 3.32-3.40 (m, 4H, H_{alif}), 3.85 (s, 3H, H₂₃), 4.05 (t, 2H, H_{alif}, *J* = 6.5 Hz), 6.72 (s, 4H, H_{fumarate}), 6.88-7.22 (m, 8H, H_{ar}).

1-(4-(4-phénylpipérazin-1-yl)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one *31*



Solide blanc

C₂₁H₂₆N₄O

M = 350.47 g/mol

Mode opératoire :

Dans un tube à micro-ondes on solubilise 0.5 g de bromure **24** (1.35 mmol, 1 éq.), dans 4 mL de tétrahydrofurane. On additionne ensuite du carbonate de potassium (0.56 g, 4.06 mmol, 3 éq.) et de la phénylpipérazine (0.41 g, 2.71 mmol, 2 éq.). Le mélange est chauffé sous activation micro-ondes à 155°C pendant 20 minutes, hydrolysé par ajout de 20 mL d'eau et puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant DCM/MeOH 97/3) pour conduire au composé final **31**.

Rendement : 76%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 1.63 (qt, 2H, H₁₀ ou H₁₁, *J* = 7.4 Hz), 1.85 (qt, 2H, H₁₀ ou H₁₁, *J* = 7.4 Hz), 2.44 (t, 2H, H₁₂, *J* = 7.4 Hz), 2.58 (t, 4H, H₁₅, *J* = 5.0 Hz), 3.17 (t, 4H, H₁₄, *J* = 5.0 Hz), 3.94 (t, 2H, H₉, *J* = 7.4 Hz), 6.84 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.3 Hz), 6.91 (d, 2H, H_{ar}, *J* = 7.9 Hz), 7.00-7.13 (m, 4H, H_{ar}), 7.25 (t, 2H, H_{ar}, *J* = 7.9 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz): δ (ppm) 24.2 (C₁₀ ou C₁₁), 26.4 (C₁₀ ou C₁₁), 40.8 (C₉), 49.2 (C₁₄), 53.3 (C₁₅), 58.1 (C₁₂), 108.0 (C_{ar}), 109.7 (C_{ar}), 116.1 (C_{ar}), 119.8 (C_{ar}), 121.4 (C_{ar}), 121.6 (C_{ar}), 128.1 (C_q), 129.2 (C_{ar}), 130.4 (C_q), 151.4 (C_q), 155.7 (C_q)

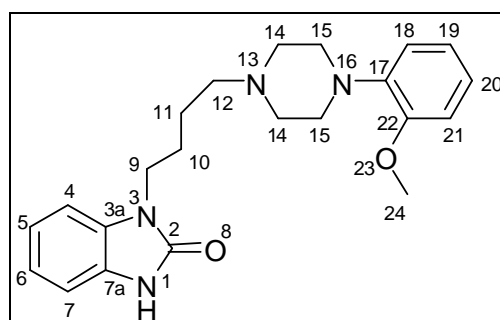
IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 2934, 2818, 1695, 1489, 1401, 1239, 1137.

SM (ESI) : *m/z* = 351.0 [M+H]⁺.

Température de fusion : 163–165 °C

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 351.2185
 Masse mesurée : 351.2202

Sel de fumarate : **RMN ¹H** (MeOD, 250 Hz) δ (ppm) 1.76-1.90 (m, 4H, H_{alif}), 3.17-3.30 (m, 2H, H_{alif}), 3.34-3.44 (m, 8H, H_{alif}), 3.99 (t, 2H, H_{alif}, *J* = 6.1 Hz), 6.72 (s, 4H, H_{fumarate}), 6.92 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.3 Hz), 7.00 (d, 2H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz), 7.09-7.18 (m, 4H, H_{ar}), 7.24-7.21 (m, 2H, H_{ar}).

1-(4-(4-(2-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one **32**

Solide beige

 $C_{22}H_{28}N_4O_2$

M = 380.49 g/mol

Mode opératoire :

Dans un tube à micro-ondes on solubilise 0.15 g de produit **24** (0.41 mmol, 1 éq.), dans 2 mL de tétrahydrofurane. On additionne ensuite du carbonate de potassium (0.28 g, 2.03 mmol, 5 éq.) et de la 2-méthoxy-phénylpipérazine (0.14 mL, 0.81 mmol, 2 éq.). Le mélange est chauffé par irradiation des micro-ondes à 160°C pendant 20 minutes, hydrolysé par ajout de 20 mL d'eau et puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant DCM/MeOH 95/5) pour conduire au composé final **32**.

Rendement : 74%

RMN 1H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 1.64 (qt, 2H, H₁₀ ou H₁₁, $J = 7.4$ Hz), 1.84 (qt, 2H, H₁₀ ou H₁₁, $J = 7.4$ Hz), 2.47 (t, 2H, H₁₂, $J = 7.4$ Hz), 2.62-2.67 (m, 4H, H₁₅), 3.06-3.12 (m, 4H, H₁₄), 3.85 (s, 3H, H₂₄), 3.94 (t, 2H, H₉, $J = 7.4$ Hz), 6.84-7.13 (m, 8H, H_{ar}), 10.44 (s, 1H, H₁).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 62.9 Hz): δ (ppm) 24.1 (C₁₀ ou C₁₁), 26.4 (C₁₀ ou C₁₁), 40.8 (C₉), 50.7 (C₁₄), 53.5 (C₁₅), 55.4 (C₂₄), 58.1 (C₁₂), 108.0 (C_{ar}), 109.8 (C_{ar}), 111.2 (C_{ar}), 118.3 (C_{ar}), 121.1 (C_{ar}), 121.2 (C_{ar}), 121.5 (C_{ar}), 123.0 (C_{ar}), 128.2 (C_q), 130.4 (C_q), 141.4 (C_q), 152.3 (C_q), 155.9 (C_q).

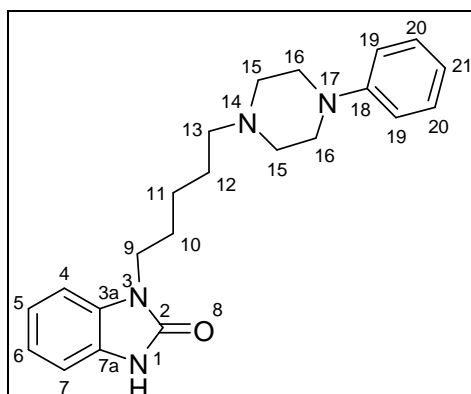
IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 3173, 2999, 1707, 1550, 1469, 1251, 1103, 1067, 816, 731, 694.

SM (ESI) : $m/z = 381.5$ [M+H]⁺.

Température de fusion : 148–150 °C

HRMS (ESI):
Masse calculée : 381.2291
Masse mesurée : 381.2288

Sel de fumarate : **RMN 1H** (MeOD, 250 Hz) δ (ppm) 1.76-1.91 (m, 4H, H_{alif}), 3.19-3.30 (m, 6H, H_{alif}), 3.36-3.40 (m, 4H, H_{alif}), 3.86 (s, 3H, H₂₄), 3.99 (t, 2H, H_{alif}, $J = 6.2$ Hz), 6.72 (s, 4H, H_{fumarate}), 6.74-7.20 (m, 8H, H_{ar}).

1-(5-(4-phénylpipérazin-1-yl)pentyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one 33

Solide beige

 $C_{22}H_{28}N_4O$ $M = 364.49$ g/mol**Mode opératoire :**

Dans un tube à micro-ondes, on solubilise 0.5 g de produit **25** (1.30 mmol, 1 éq.), dans 4 mL de tétrahydrofurane. On additionne ensuite du carbonate de potassium (0.54 g, 3.91 mmol, 3 éq.) et de la phénylpipérazine (0.42 mL, 2.61 mmol, 2 éq.). Le mélange est chauffé sous irradiation des micro-ondes à 160°C pendant 20 minutes, temps pendant lequel le produit de départ est consommé intégralement. La réaction a été arrêtée par ajout de 20 mL d'eau et puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant DCM/MeOH 95/5) pour conduire au composé final **33** sous la forme d'un solide.

Rendement : 68%

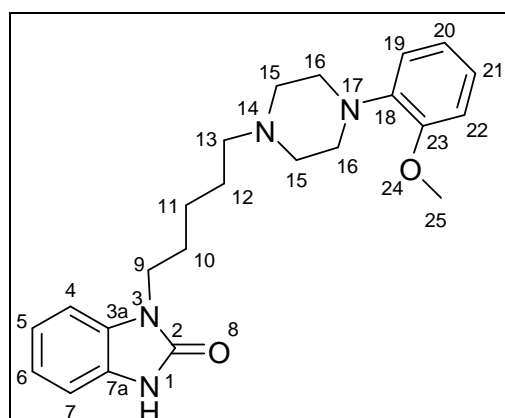
RMN 1H ($CDCl_3$, 400 Hz) : δ (ppm) 1.43 (qt, 2H, H_{11} , $J = 7.6$ Hz), 1.60 (qt, 2H, H_{10} , $J = 7.6$ Hz), 1.82 (qt, 2H, H_{12} , $J = 7.6$ Hz), 2.38 (t, 2H, H_{13} , $J = 7.6$ Hz), 2.58 (t, 4H, H_{16} , $J = 4.9$ Hz), 3.18 (t, 4H, H_{15} , $J = 4.9$ Hz), 3.90 (t, 2H, H_9 , $J = 7.6$ Hz), 6.82-6.92 (m, 3H, H_{ar}), 6.98-7.12 (m, 4H, H_{ar}), 7.23-7.27 (m, 2H, H_{ar}), 10.45 (s, 1H, H_1).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.7 Hz) : δ (ppm) 24.9 (C_{11}), 26.6 (C_{10}), 28.4 (C_{12}), 40.9 (C_9), 49.2 (C_{15}), 53.4 (C_{16}), 58.6 (C_{13}), 107.9 (C_{ar}), 109.8 (C_{ar}), 116.1 ($2C_{ar}$), 119.7 (C_{ar}), 121.5 (C_{ar}), 121.7 (C_{ar}), 128.2 (C_q), 129.2 ($2C_{ar}$), 130.4 (C_q), 151.4 (C_q), 155.9 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm^{-1}) 1687, 1484, 731, 681.**SM (ESI)** : $m/z = 365.5$ [$M+H$] $^+$.**Température de fusion** : 156-158°C**HRMS (ESI)**: Masse calculée : 365.2341

Masse mesurée : 365.2359

Sel de fumarate : **RMN 1H** (MeOD, 250 Hz) δ (ppm) 1.38-1.50 (m, 2H, H_{alif}), 1.77-1.88 (m, 4H, H_{alif}), 3.10-3.17 (m, 2H, H_{alif}), 3.40 (sa, 8H, H_{alif}), 3.95 (t, 2H, H_{alif} , $J = 6.8$ Hz), 6.72 (s, 4H, $H_{fumarate}$), 6.92 (t, 1H, H_{ar} , $J = 7.3$ Hz), 7.00 (d, 2H, H_{ar} , $J = 8.0$ Hz), 7.08-7.16 (m, 4H, H_{ar}), 7.25-7.31 (m, 2H, H_{ar}).

1-(5-(4-(2-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl)pentyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one **34***Solide blanc* $C_{23}H_{30}N_4O_2$ $M = 394.52 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

Le composé **34** est obtenu en suivant le même protocole expérimental utilisé pour la synthèse du composé **33**, à partir de 0.5 g de dérivé bromé **25** (1.30 mmol, 1 équ.).

Rendement : 85%

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 Hz) : δ (ppm) 1.43 (qt, 2H, H_{11} , $J = 7.5 \text{ Hz}$), 1.61 (qt, 2H, H_{12} , $J = 7.5 \text{ Hz}$), 1.82 (qt, 2H, H_{10} , $J = 7.5 \text{ Hz}$), 2.41 (t, 2H, H_{13} , $J = 7.5 \text{ Hz}$), 2.65 (sa, 4H, H_{16}), 3.10 (sa, 4H, H_{15}), 3.85 (s, 3H, H_{25}), 3.90 (t, 2H, H_9 , $J = 7.5 \text{ Hz}$), 6.84-7.12 (m, 8H, H_{ar}), 10.38 (s, 1H, H_1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.7 Hz) : δ (ppm) 25.0 (C_{11}), 26.5 (C_{12}), 28.4 (C_{10}), 40.9 (C_9), 50.7 (C_{15}), 53.5 (C_{16}), 55.4 (C_{25}), 58.6 (C_{13}), 107.9 (C_{ar}), 109.8 (C_{ar}), 111.2 (C_{ar}), 118.3 (C_{ar}), 121.1 (C_{ar}), 121.3 (C_{ar}), 121.5 (C_{ar}), 123.0 (C_{ar}), 128.2 (C_{q}), 130.4 (C_{q}), 141.4 (C_{q}), 152.4 (C_{q}), 155.8 (C_{q}).

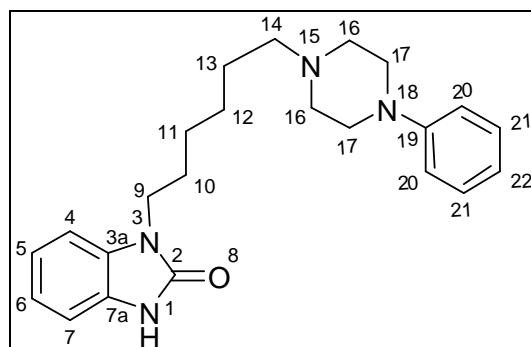
IR (ATR-D) : ν (cm^{-1}) 2935, 2800, 1688, 1488, 1239, 749, 732.

SM (ESI) : $m/z = 395.5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Température de fusion : 55-57°C

HRMS (ESI):
Masse calculée : 395.2447
Masse mesurée : 395.2465

Sel de fumarate : **RMN ^1H** (MeOD, 250 Hz) δ (ppm) 1.41-1.50 (m, 2H, H_{alif}), 1.77-1.92 (m, 4H, H_{alif}), 3.12-3.18 (m, 4H, H_{alif}), 3.35-3.42 (m, 2H, H_{alif}), 3.86 (s, 3H, H_{25}), 3.95 (t, 2H, H_{alif} , $J = 6.8 \text{ Hz}$), 6.73 (s, 4H, $\text{H}_{\text{fumarate}}$), 6.92-7.16 (m, 8H, H_{ar}), (4H masqués par le signal du MeOD).

1-(6-(4-phénylpipérazin-1-yl)hexyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one 35*Huile jaunâtre***C₂₃H₃₀N₄O****M = 378.52 g/mol****Mode opératoire :**

Le composé **35** est obtenu selon le mode opératoire détaillé précédemment pour la synthèse du dérivé **33**, à partir de 0.4 g de dérivé bromé **26** (4.27 mmol, 1 éq.).

Rendement : 86%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 1.40-1.59 (m, 6H, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 1.79 (qt, 2H, H₁₀, *J* = 7.3 Hz), 2.37 (t, 2H, H₁₄, *J* = 7.3 Hz), 2.58 (t, 4H, H₁₇, *J* = 5.0 Hz), 3.19 (t, 4H, H₁₆, *J* = 5.0 Hz), 3.89 (t, 2H, H₉, *J* = 7.3 Hz), 6.81-7.13 (m, 8H, H_{ar}), 7.25 (t, 2H, H_{ar}), 10.23 (s, 1H, H₁).

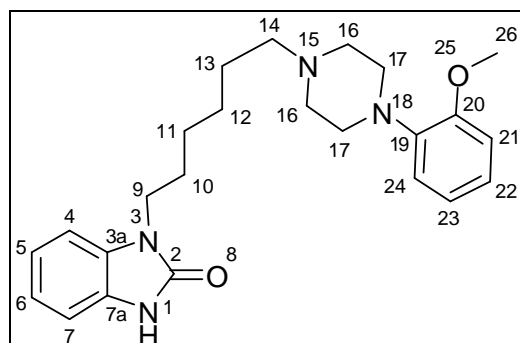
RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 26.9 (2CH₂), 27.4 (CH₂), 28.5 (C₁₀), 40.9 (C₉), 49.2 (C₁₆), 53.4 (C₁₇), 58.7 (C₁₄), 108.0 (C_{ar}), 109.8 (C_{ar}), 116.1 (2C_{ar}), 119.7 (C_{ar}), 121.3 (C_{ar}), 121.5 (C_{ar}), 128.2 (C_q), 129.2 (2C_{ar}), 130.5 (C_q), 151.5 (C_q), 155.8 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 2940, 1682, 1488, 1256, 753.

SM (ESI) : *m/z* = 379.5 [M+H]⁺.

Sel de fumarate : **RMN ¹H** (MeOD, 250 Hz) δ (ppm) 1.29-1.35 (m, 4H, H_{alif}), 1.71-1.87 (m, 4H, H_{alif}), 3.12-3.46 (m, 10H, H_{alif}), 3.91 (t, 2H, H_{alif}, *J* = 6.8 Hz), 6.74 (s, 4H, H_{fumarate}), 6.92 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.3 Hz), 7.00 (d, 2H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz), 7.07-7.14 (m, 4H, H_{ar}), 7.27 (t, 2H H_{ar}, *J* = 7.9 Hz).

1-(6-(4-(2-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl)hexyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one **36**



Huile jaunâtre

C₂₄H₃₂N₄O₂

M = 408.55 g/mol

Mode opératoire :

Dans un tube à micro-ondes on solubilise 0.4 g de produit **26** (0.786 mmol, 1 éq.), dans 4 mL de tétrahydrofurane. On additionne ensuite du carbonate de potassium (0.33 g, 2.36 mmol, 3 éq.) et de la 2-méthoxy-phénylpipérazine (0.30 g, 1.57 mmol, 2 éq.). Le mélange est chauffé sous irradiation des micro-ondes à 160°C pendant 20 minutes, temps pendant lequel le produit de départ est consommé intégralement. La réaction a été arrêtée par ajout de 20 mL d'eau puis extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant DCM/MeOH 95/5) pour conduire au composé final **36** sous la forme d'une huile.

Rendement : 95%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 1.42-1.82 (m, 8H, H₁₀, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 2.40 (t, 2H, H₁₄, *J* = 7.4 Hz), 2.65 (sa, 4H, H₁₇), 3.10 (sa, 4H, H₁₆), 3.84 (s, 3H, H₂₆), 3.89 (t, 2H, H₉, *J* = 7.4 Hz), 6.83-7.13 (m, 8H, H_{ar}), 10.67 (s, 1H, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 26.8 (CH₂), 26.9 (CH₂), 27.4 (CH₂), 28.4 (CH₂), 40.9 (C₉), 50.6 (C₁₆), 53.5 (C₁₇), 55.4 (C₂₆), 58.7 (C₁₄), 107.9 (C_{ar}), 109.8 (C_{ar}), 111.2 (C_{ar}), 118.3 (C_{ar}), 121.0 (C_{ar}), 121.1 (C_{ar}), 121.4 (C_{ar}), 122.9 (C_{ar}), 128.3 (C_q), 130.4 (C_q), 141.4 (C_q), 152.3 (C_q), 155.9 (C_q).

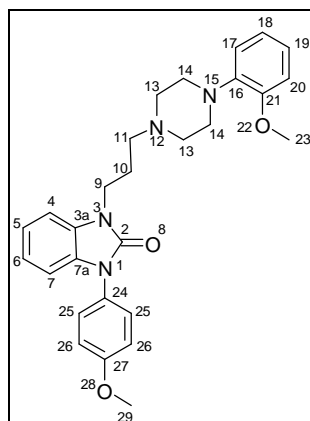
IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 2934, 2817, 1692, 1489, 1238, 728.

SM (ESI) : *m/z* = 409.5 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 409.2604
Masse mesurée : 409.2618

Sel de fumarate : **RMN ¹H** (MeOD, 250 Hz) δ (ppm) 1.44-1.46 (m, 4H, H_{alif}), 1.70-1.83 (m, 4H, H_{alif}), 3.12-3.44 (m, 10H, H_{alif}), 3.92 (t, 2H, H_{alif}, *J* = 6.9 Hz), 6.73 (s, 4H, H_{fumarate}), 6.88-7.15 (m, 8H, H_{ar}).

1-(4-méthoxyphényl)-3-(3-(4-(2-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one 37



Solide blanc

$C_{28}H_{32}N_4O_3$

$M = 472.59$ g/mol

Mode opératoire :

Dans un ballon de 25 mL surmonté d'une garde à chlorure de calcium, on ajoute successivement dans 8 mL de dichlorométhane anhydre, du tamis moléculaire (0.15 g), de l'acide 4-méthoxy-phénylboronique (0.25 g, 1.64 mmol, 3 éq.), de la triéthylamine anhydre (0.28 mL, 1.64 mmol, 3 éq.), du composé **30** (0.2 g, 0.55 mmol, 1 éq.), de l'acétate de cuivre (0.02 g, 0.11 mmol, 0.2 éq.) et de la pyridine-*N*-oxyde (0.06 g, 0.61 mmol, 1.1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température et ambiante pendant trois jours,. La réaction est suivie par CCM (éluant AcOEt). Puis, on ajoute 0.3 mL d'une solution d'ammoniac dans éthanol pour arrêter la réaction (la solution est préparé de la manière suivante : on ajout 0.7 mL NH₃/H₂O (28%) dans 9.3 mL d'EtOH). Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le résidu est lavé avec de l'eau et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont ensuite séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous vide. Une chromatographie sur gel de silice (éluant DCM /MeOH 95/5) permet d'isoler le produit attendu **37** sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 40%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.04 (qt, 2H, H₁₀, $J = 6.9$ Hz), 2.53 (t, 2H, H₁₁, $J = 6.9$ Hz), 2.63-2.68 (m, 4H, H₁₄), 3.08-3.12 (m, 4H, H₁₃), 3.85 (s, 3H, H₂₃ ou H₂₉), 3.86 (s, 3H, H₂₃ ou H₂₉), 4.05 (t, 2H, H₉, $J = 6.9$ Hz), 6.85-7.17 (m, 11H, H_{ar}), 7.42-7.45 (m, 2H, H_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz): δ (ppm) 25.7 (C₁₀), 39.5 (C₉), 50.8 (C₁₃), 53.5 (C₁₄), 55.5 (C₂₃ ou C₂₉, C₁₁), 55.7 (C₂₃ ou C₂₉), 108.0 (C_{ar}), 108.6 (C_{ar}), 111.3 (C_{ar}), 114.8 (2C_{ar}), 118.3 (C_{ar}), 121.1 (C_{ar}), 121.3 (C_{ar}), 121.7 (C_{ar}), 123.0 (C_{ar}), 127.5 (C_q), 127.6 (2C_{ar}), 129.8 (C_q), 130.0 (C_q), 141.4 (C_q), 152.4 (C_q), 153.7 (C_q), 158.9 (C_q).

SM (ESI): $m/z = 473.5$ [M+H]⁺

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 473.2553

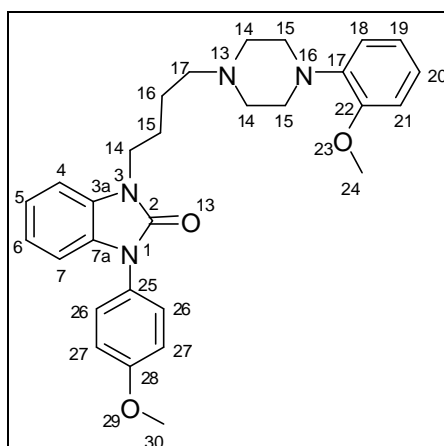
Masse mesurée : 473.2565

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 2940, 2815, 1691, 1489, 1237, 1024, 733.

Température de fusion : 71–73 °C

Sel de fumarate : **RMN ¹H** (MeOD, 250 Hz) δ (ppm) 2.22-2.34 (m, 2H, H_{alif}), 3.21-3.32 (m, 10H, H_{alif}), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.15 (t, 2H, H_{alif}, $J = 6.6$ Hz), 6.73 (s, 4H, H_{fumarate}), 6.91-7.25 (m, 9H, H_{ar}), 7.32 (d, 1H, H_{ar}, $J = 7.4$ Hz), 7.43 (d, 2H, H_{ar}, $J = 9.0$ Hz).

1-(4-méthoxyphényl)-3-(4-(4-(2-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one 38



Huile beige

C₂₉H₃₄N₄O₃

M = 486.62 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **38** a été synthétisé selon le même protocole expérimental utilisé pour le composé **37** à partir de 0.2 g de dérivé **32** (0.53 mmol, 1 éq.). Après 72h de réaction, le brut réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice (éluant DCM/MeOH 95/5) pour conduire au produit désiré **38** avec un rendement de 22%. Nous avons également récupéré 36% du produit départ **32**.

Rendement : 22%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 1.66 (qt, 2H, H₁₀ ou H₁₁, *J* = 7.4 Hz), 1.88 (qt, 2H, H₁₀ ou H₁₁, *J* = 7.4 Hz), 2.47 (t, 2H, H₁₂, *J* = 7.4 Hz), 2.62-2.66 (m, 4H, H₁₅), 3.07-3.11 (m, 4H, H₁₄), 3.86 (s, 3H, H₂₄ ou H₃₀), 3.87 (s, 3H, H₂₄ ou H₃₀), 3.99 (t, 2H, H₉, *J* = 7.4 Hz), 6.84-7.14 (m, 10H, H_{ar}), 7.42-7.44 (m, 2H, H_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 24.3 (C₁₀ ou C₁₁), 26.4 (C₁₀ ou C₁₁), 41.2 (C₉), 50.8 (C₁₄), 53.5 (C₁₅), 55.5 (C₂₄ ou C₃₀), 55.7 (C₂₄ ou C₃₀), 58.1 (C₁₂), 107.9 (C_{ar}), 108.7 (C_{ar}), 111.3 (C_{ar}), 114.9 (C_{ar}), 118.3 (C_{ar}), 121.1 (C_{ar}), 121.3 (C_{ar}), 121.8 (C_{ar}), 123.0 (C_{ar}), 127.5 (C_q), 127.6 (C_{ar}), 129.5 (C_q), 130.1 (C_q), 141.5 (C_q), 152.4 (C_q), 153.7 (C_q), 159.0 (C_q).

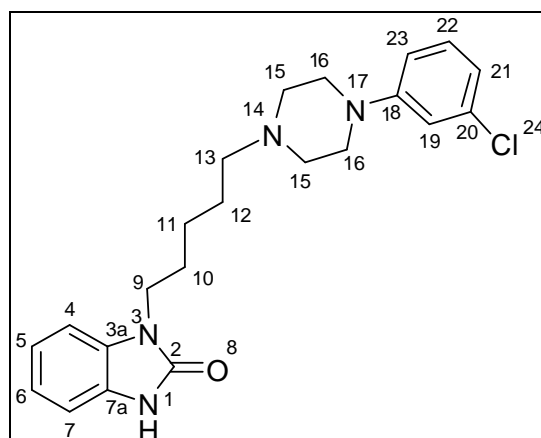
IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 2937, 1704, 1514, 1491, 1240, 1026, 747, 728.

SM (ESI) : *m/z* = 487.5 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 487.2709

Masse mesurée : 487.2699

Sel de fumarate : RMN ¹H (MeOD, 250 Hz) δ (ppm) 1.80-1.91 (m, 4H, H_{alif}), 3.19-3.45 (m, 10H, H_{alif}), 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.09 (t, 2H, H_{alif}, *J* = 6.1 Hz), 6.72 (s, 4H, H_{fumarate}), 6.88-7.31 (m, 9H, H_{ar}), 7.29 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.6 Hz), 7.42 (d, 2H, H_{ar}, *J* = 8.9 Hz).

1-(5-(4-(3-chlorophényl)pipérazin-1-yl)pentyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one **39****Solide blanc****C₂₂H₂₇ClN₄O****M = 398.94 g/mol****Mode opératoire :**

Le composé **39** est synthétisé selon le mode opératoire décrit précédemment pour l'obtention du composé **33** à partir de 0.3 g de composé **25** (0.78 mmol, 1 éq.).

Rendement : 96%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 Hz) : δ (ppm) 1.43 (qt, 2H, H₁₁, *J* = 7.4 Hz), 1.59 (qt, 2H, H₁₂, *J* = 7.4 Hz), 1.82 (qt, 2H, H₁₀, *J* = 7.4 Hz), 2.37 (t, H₁₃, *J* = 7.4 Hz), 2.55 (t, 4H, H₁₆, *J* = 5.0 Hz), 3.17 (t, 4H, H₁₅, *J* = 5.0 Hz), 3.91 (t, 2H, H₉, *J* = 7.4 Hz), 6.74-6.80 (m, 2H, H_{ar}), 6.84-6.85 (m, 1H, H_{ar}), 6.99-7.16 (m, 5H, H_{ar}), 10.37 (s, 1H, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.7 Hz) : δ (ppm) 24.9 (C₁₁), 26.6 (C₁₂), 28.4 (C₁₀), 40.9 (C₉), 48.7 (C₁₅), 53.2 (C₁₆), 58.5 (C₁₃), 108.0 (C_{ar}), 109.8 (C_{ar}), 113.9 (C_{ar}), 115.8 (C_{ar}), 119.3 (C_{ar}), 121.3 (C_{ar}), 121.5 (C_{ar}), 128.2 (C_q), 130.1 (C_{ar}), 130.4 (C_q), 135.0 (C_q), 152.5 (C_q), 155.9 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 3231, 2817, 1691, 1485, 752.

SM (ESI) : *m/z* = 399.5 [M+H]⁺.

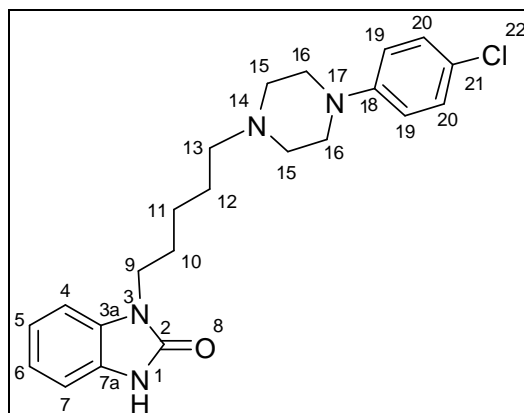
HRMS (ESI): *Masse calculée* : 399.1952

Masse mesurée : 399.1962

Température de fusion : 119-121°C

Sel de fumarate : **RMN ¹H** (MeOD, 250 Hz) δ (ppm) 1.38-1.50 (m, 2H, H_{alif}), 1.76-1.91 (m, 4H, H_{alif}), 3.07-3.13 (m, 2H, H_{alif}), 3.34-3.36 (m, 4H, H_{alif}), 3.42-3.45 (m, 4H, H_{alif}), 3.95 (t, 2H, H_{alif}, *J* = 6.8 Hz), 6.72 (s, 4H, H_{fumarate}), 6.88-6.95 (m, 2H, H_{ar}), 7.01-7.16 (m, 5H, H_{ar}), 7.24 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz).

1-(5-(4-(4-chlorophényl)pipérazin-1-yl)pentyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one 40



Solide blanc

C₂₂H₂₇ClN₄O

M = 398.94 g/mol

Mode opératoire :

Le dérivé chloré **40** est obtenu de la même manière que son analogue **33** en utilisant 0.3 g dérivé bromé **25** (0.78 mmol, 1 équ.).

Rendement : 91%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 Hz) : δ (ppm) 1.43 (qt, 2H, H₁₁, *J* = 7.5 Hz), 1.59 (qt, 2H, H₁₂, *J* = 7.5 Hz), 1.82 (qt, 2H, H₁₀, *J* = 7.5 Hz), 2.37 (t, 2H, H₁₃, *J* = 7.5 Hz), 2.56 (t, 4H, H₁₆, *J* = 5.0 Hz), 3.14 (t, 4H, H₁₅, *J* = 5.0 Hz), 3.90 (t, 2H, H₉, *J* = 7.5 Hz), 6.81 (d, 2H, H₁₉, *J* = 9.0 Hz), 6.99-7.11 (m, 4H, H₄, H₅, H₆, H₇), 7.19 (d, 2H, H₂₀, *J* = 9.0 Hz), 9.57 (s, 1H, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.7 Hz) : δ (ppm) 24.9 (C₁₁), 26.6 (C₁₂), 28.4 (C₁₀), 40.9 (C₉), 49.3 (C₁₅), 53.2 (C₁₆), 58.5 (C₁₃), 108.0 (C_{ar}), 109.7 (C_{ar}), 117.3 (C₁₉), 121.4 (C_{ar}), 121.5 (C_{ar}), 124.5 (C_q), 128.0 (C_q), 129.0 (C₂₀), 130.5 (C_q), 150.1 (C_q), 155.5 (C_q).

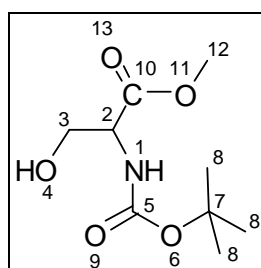
IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 2939, 1687, 1485, 809, 729.

SM (ESI) : *m/z* = 399.5 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 399.1952
Masse mesurée : 399.1967

Température de fusion : 139-141°C

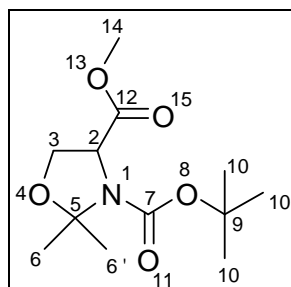
Sel de fumarate : **RMN ¹H** (MeOD, 250 Hz) δ (ppm) 1.37-1.50 (m, 2H, H_{alif}), 1.76-1.91 (m, 4H, H_{alif}), 3.08-3.15 (m, 2H, H_{alif}), 3.38-3.39 (m, 8H, H_{alif}), 3.94 (t, 2H, H_{alif}, *J* = 6.8 Hz), 6.72 (4H, H_{ar}), 6.97-7.00 (m, 2H, H_{ar}), 7.07-7.15 (m, 4H, H_{ar}), 7.24-7.27 (m, 2H, H_{ar}).

2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-hydroxypropanoate de méthyle 42*Huile jaunâtre* $C_9H_{17}NO_5$ $M = 219.24 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

On dissout 35 g de D,L-sérine (333.05 mmol, 1 éq.) dans 665 mL de soude 1M (666.10 mmol, 2 éq.) et 340 mL de dioxane. Le mélange est refroidi à 0°C et 87 g de di-*tert*-butyldicarbonate (399.66 mmol, 1.2 éq.) sont ensuite additionnés. La réaction est laissée sous agitation pendant 12 h à température ambiante, en ajustant le pH à 9-10 par ajout d'une solution de soude 1M. Le solvant organique est ensuite évaporé et la phase aqueuse lavée à l'éther diéthylique afin d'éliminer l'excès de di-*tert*-butyldicarbonate. La phase aqueuse est reprise dans 500 mL d'acétate d'éthyle et le pH est ajusté à 2-3 par ajout d'une solution d'acide sulfurique 1M. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 400 mL) et les phases organiques réunies séchées sur sulfate de magnésium et filtrées. Le solvant est ensuite évaporé pour conduire à l'amine protégée **41**, sous forme d'une huile visqueuse jaune.

Dans un ballon de 1L on dissout 44.00 g de Boc-sérine (214.41 mmol, 1 éq.) obtenu précédemment dans 350 mL de diméthylformamide et on refroidi le mélange à 0°C. Sous atmosphère inerte, on ajoute lentement 32.60 g de carbonate de potassium (235.85 mmol, 1.1 éq.) et 26.7 mL de iodométhane (60.87 g, 428.83 mmol, 2 éq.). Après 20 h d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé et le brut réactionnel hydrolysé, puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 200 mL) puis lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous vide pour conduire au composé désiré **42** sous forme d'une huile jaunâtre.

Rendement : 78%**RMN ^1H** (CDCl_3 , 250 Hz) : δ (ppm) 1.39 (s, 9H, H_8), 3.35 (sl, 1H, H_4), 3.71 (s, 3H, H_{12}), 3.78-3.92 (m, 2H, H_3), 4.7-4.49 (m, 1H, H_2), 5.61 (d, 1H, H_1 , $J = 7.8 \text{ Hz}$).**RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 62.9 Hz) : δ (ppm) 28.3 (C_8), 52.6 (C_{12}), 55.8 (C_2), 63.2 (C_3), 80.3 (C_7), 155.9 (C_5), 171.6 (C_{10}).**IR (ATR-Ge)** : ν (cm^{-1}) 3391, 2977, 1692, 1507, 1366, 1210, 1159, 1058, 1029.**SM (ESI)** : $m/z = 242.0$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

4-méthyl-2,2-diméthylloxazolidine-3,4-dicarboxylate de *tert*-butyle 43***Huile jaune*****C₁₂H₂₁NO₅****M = 259.30 g/mol****Mode opératoire :**

Sous atmosphère inerte, à une solution du composé **42** (30 g, 136.74 mmol, 1 éq.) dans 600 mL de toluène anhydre, sont ajoutés 42.4 mL de 2,2-diméthoxypropane (35.6 g, 341.85 mmol, 2.5 éq.) et 0.52 g d'acide *para*-toluènesulfonique monohydraté (2.74 mmol, 0.02 éq.). Après 30 minutes d'agitation au reflux du toluène, on distille 190 mL de mélange réactionnel via un Dean Stark. 17 mL de 2,2-diméthoxypropane (138.74 mmol, 1 éq.) et 0.26 g d'acide *para*-toluènesulfonique monohydraté (1.37 mmol, 0.01 éq.) sont ensuite additionnés et le mélange est porté au reflux. Après 30 minutes d'agitation supplémentaires, 190 mL de mélange réactionnel sont à nouveau distillés et le reste laissé sous vive agitation au reflux pendant 20 h. Dès la consommation totale du produit de départ indiquée en CCM (éluant EP/AcOEt 9/1), le solvant est évaporé, le résidu repris dans 150 mL d'acétate d'éthyle et lavé par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase aqueuse est ensuite extraite par de l'acétate d'éthyle (3 x 200 mL). Les phases organiques réunies sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel ainsi obtenu est purifié sur colonne de silice (éluant EP/AcOEt 9/1) pour donner l'aminoacétale **43** sous forme d'une huile jaunâtre.

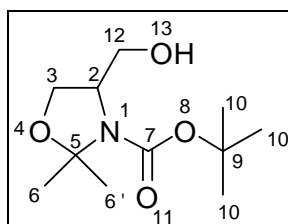
Rendement : 87%**Mélange de conformères (A/B 6/4)**

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 1.32 (s, 5H, H_{alif}), 1.41 (s, 5H, H_{alif}), 1.44 (s, 2H, H_{alif}), 1.55 (s, 1H, H_{alif}), 1.58 (s, 2H, H_{alif}), 3.67 (s, 3H, H₁₄), 3.91-4.10 (m, 2H, H₃), 4.27-4.41 (m, 1H, H₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 24.3, 24.9, 25.1, 26.0 (C_{6 A}, C_{6' A}, C_{6 B}, C_{6' B}), 28.2 (C_{10 A}), 28.3 (C_{10 B}), 52.2 (C_{14 A}), 52.3 (C_{14 B}), 59.2 (C_{2 B}), 59.2 (C_{2 A}), 66.0 (C_{3 B}), 66.2 (C_{3 A}), 80.2 (C_{9 A}), 80.8 (C_{9 B}), 94.3 (C_{5 B}), 95.0 (C_{5 A}), 151.1 (C_{7 A}), 152.0 (C_{7 B}), 171.2 (C_{12 B}), 171.6 (C_{12 A}).

IR (ATR-Ge) : ν (cm⁻¹) 2976, 1762, 1711, 1393, 1255, 1199, 1168.

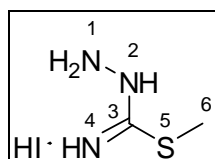
SM (ESI) : *m/z* = 282.0 [M+Na]⁺.

4-(hydroxyméthyl)-2,2-diméthylloxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle 44*Huile incolore* $C_{11}H_{21}NO_4$ $M = 231.29 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

Dans un ballon de 100 mL, sous atmosphère inerte, on additionne lentement à une suspension de 0.44 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium (11.58 mmol, 1 éq.) dans 30 mL d'éther diéthylique anhydre, une solution de l'ester **43** (3 g, 11.58 mmol, 1 éq.) dans 30 mL d'éther diéthylique anhydre. Le mélange est porté au reflux pendant 1 h, temps pendant lequel le produit de départ se consomme complètement. Après retour à température ambiante, le mélange est hydrolysé par addition successive de 0.44 mL d'eau, 0.44 mL d'une solution de soude 15% et 1.32 mL d'eau. Les sels précipités sont ensuite filtrés sur célite et rincés par de l'éther diéthylique. La phase organique ainsi obtenue est séchée sur sulfate de magnésium, évaporée sur vide et purifiée sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt 7/3) pour conduire à l'alcool désiré **44**.

Rendement : 70%**RMN ^1H** (CDCl_3 , 250 Hz) : δ (ppm) 1.42 (sa, 12H, H_6 ou $\text{H}_{6'}$, H_{10}), 1.48 (s, 3H, H_6 ou $\text{H}_{6'}$), 3.49-3.93 (m, 5H, H_2 , H_3 , H_{12}).**RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 62.9 Hz) : δ (ppm) 24.5 et 27.2 (C_6 et $\text{C}_{6'}$), 28.4 (C_{10}), 59.4 (C_2), 64.4 et 65.3 (C_3 et C_{12}), 81.1 (C_9), 94.0 (C_5), 153.8 (C_7).**IR (ATR-Ge)** : ν (cm^{-1}) 3458, 2983, 1665, 1401, 1365, 1247, 1072, 1102, 1048, 885.**SM (ESI)** : $m/z = 232.0$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 254 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Iodohydrate de S-méthylthiosemicarbazide **45**



Solide blanc

C₂H₈IN₃S

M = 233.08 g/mol

Mode opératoire :

On ajoute du iodométhane (34.16 mL, 548.67 mmol, 1 éq.) à une solution de thiosemicarbazide commercial (50 g, 548.67 mmol, 1 éq.) dans 500 mL éthanol absolu. Après 3 h d'agitation au reflux d'éthanol, le mélange est refroidi à température ambiante et laissé cristalliser pendant une nuit à 0°C. Les cristaux ainsi formés sont filtrés sur frité, lavés à l'éthanol (préalablement refroidi à 0°C) et séchés sous vide en présence de pentoxide de phosphore pour conduire au composé désiré **45**.

Rendement : 95%

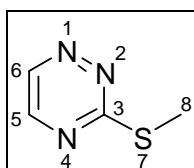
RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.63 (s, 3H, H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 167.7 (C₃), 13.2 (C₆).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 3336, 3194, 1642, 1607, 1448, 1305, 1164, 962, 677.

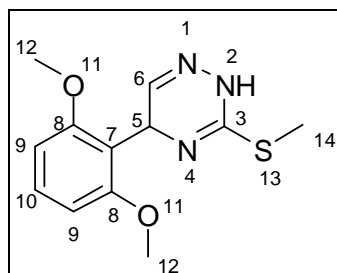
SM (ESI) : *m/z* = 234.0 [M+H]⁺.

Température de fusion : 135-137°C

3-(méthylthio)-1,2,4-triazine 46*Solide cristallin vert foncé* $C_4H_5N_3S$ $M = 127.17 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

Une solution du thiosemicarbazide **46** dans 500 mL d'eau est ajoutée à une solution refroidie à 5°C de glyoxal (solution 40% dans eau, 29.53 mL, 257.42 mmol, 1.2 éq.) et d'hydrogénocarbonate de sodium (19.82 g, 235.97 mmol, 1.1 éq.) dans 300 mL d'eau. Le mélange réactionnel est agité pendant une nuit à 5°C puis extrait par du dichlorométhane (3 x 500 mL). Les phases organiques réunies sont traitées par du charbon actif pendant 15 minutes, filtrées sur célite et le solvant est évaporé sous pression réduite pour conduire à une huile jaune-verte qui cristallise à froid.

Rendement : 95%**RMN 1H** (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.65 (s, 3H, H₈), 8.32 (d, 1H, H₅, $J = 1.9$ Hz), 8.94 (d, 1H, H₆, $J = 1.9$ Hz).**RMN ^{13}C** (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 13.8 (C₈), 145.5 (C₆), 148.3 (C₅), 177.7 (C₃).**IR** (KBr) : ν (cm⁻¹) 3437, 1543, 1523, 1375, 1319.**SM** (ESI) : $m/z = 128.0$ [M+H]⁺.**Température de fusion :** 30-32°C.

5-(2,6-diméthoxyphényl)-3-(méthylthio)-2,5-dihydro-1,2,4-triazine 47*Solide blanc***M = 265.34 g/mol****C₁₂H₁₅N₃O₂S****Mode opératoire :**

A -30°C , sous atmosphère inerte, du *n*-butyllithium (solution à 1.6M dans le THF, 75.6 mL, 120.98 mmol, 1.1 éq.) est additionné à une solution de 1,3 diméthoxybenzène (14.40 mL, 109.98 mmol, 1 éq.) dans le tétrahydrofurane anhydre (140 mL). Après 1 h à 0°C et 2 h à température ambiante, on ajoute goutte à goutte à la suspension blanchâtre formée, via une canule, une solution de triazine **46** (20 g, 157.3 mmol, 1.3 éq.) dans 10 mL de THF anhydre. Le mélange est ensuite laissé sous agitation pendant 1 h à t.a. Après consommation totale du produit de départ, le mélange réactionnel est hydrolysé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques regroupées sont ensuite séchées sur MgSO_4 et le solvant est évaporé sous vide pour conduire au brut réactionnel. Après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : EP/AcOEt, 7/3), on isole le composé désiré **47**.

Rendement : 75%

RMN ¹H (CDCl_3 , 250 Hz) : δ (ppm) 2.41 (s, 3H, H₁₄), 3.80 (s, 6H, H₁₂), 5.10 (d, 1H, H₅, $J = 1.4$ Hz), 6.60 (d, 2H, H₉, $J = 8.4$ Hz), 6.72 (d, 1H, H₆, $J = 1.4$ Hz), 7.26 (t, 1H, H₁₀, $J = 8.4$ Hz), 7.29 (sl, 1H, H₂).

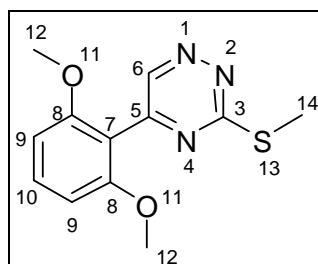
RMN ¹³C (CDCl_3 , 62.9 Hz) : δ (ppm) 14.1 (C₁₄), 50.2 (C₅), 56.1 (C₁₂), 104.7 (C₉), 116.6 (C_q), 129.5 (C₁₀), 143.0 (C₆), 152.9 (C_q), 159.1 (C_q).

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) 3284, 2928, 1599, 1250.

SM (ESI) : $m/z = 266.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 266.0963
 Masse mesurée : 266.0951

Température de fusion : 141-143 $^{\circ}\text{C}$

5-(2,6-diméthoxyphényl)-3-(méthylthio)-1,2,4-triazine 48*Solide jaune foncé***M = 263.32 g/mol****C₁₂H₁₃N₃O₂S****Mode opératoire :**

A une suspension du composé **47** (10 g, 37.69 mmol, 1 éq.) dans 300 mL de toluène p.a. est ajouté du 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (10.27 g, 45.23 mmol, 1.25 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé à 60°C (température qui assure la solubilisation du produit de départ dans le solvant réactionnel) jusqu'à consommation complète du produit de départ (3 h) indiquée par suivi CCM (éluant EP/AcOEt 5/5). Après retour à température ambiante le milieu réactionnel est hydrolysé par l'addition d'une solution saturée de carbonate de potassium. La phase aqueuse est ensuite extraite 3 fois par du dichlorométhane (portions de 200 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, concentrées sous vide et purifiées sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt 7/3) pour conduire au composé **48**.

Rendement : 85%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.68 (s, 3H, H₁₄), 3.75 (s, 6H, H₁₂), 6.63 (d, 2H, H₉, J = 8.5 Hz), 7.38 (t, 1H, H₁₀, J = 8.5 Hz), 8.89 (s, 1H, H₆).

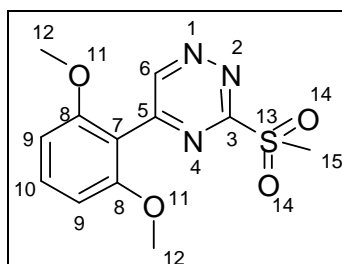
RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 14.1 (C₁₄), 56.1 (C₁₂), 104.3 (C₉), 112.8 (C_q), 132.3 (C₁₀), 147.9 (C₆), 155.1 (C_q), 158.4 (C_q), 173.3 (C_q).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 2931, 1600, 1258, 1128.

SM (ESI) : m/z = 264.0 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 264.0807
 Masse mesurée : 264.0803

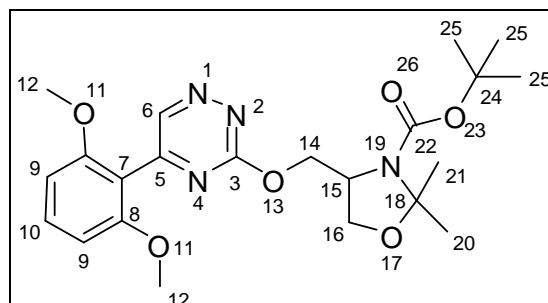
Température de fusion : 102-104°C

5-(2,6-diméthoxyphényl)-3-(méthylsulfonyl)-1,2,4-triazine 49**Solide jaune****M = 295.32 g/mol****C₁₂H₁₃N₃O₄S****Mode opératoire :**

Sous atmosphère inerte, la triazine **48** (6 g, 22.79 mmol, 1 éq.) est solubilisée dans 100 mL de dichlorométhane anhydre. De l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (70-75 %, 11.24 g, 45.57 mmol, 2 éq.) est ensuite ajouté par petites portions à 0 °C. Après une heure de réaction à température ambiante, l'acide *mé*ta-chlorbenzoïque est filtré sur verre fritté, le filtrat est hydrolysé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et ensuite lavé avec une solution saturée de thiosulfate de sodium. La phase organique est concentré sous pression réduite et le brut ainsi obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt 5/5) pour conduire au produit attendu **49**.

Rendement : 77%**RMN ¹H** (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 3.46 (s, 3H, H₁₅), 3.78 (s, 6H, H₁₂), 6.66 (d, 2H, H₉, J = 8.5 Hz), 7.44 (t, 1H, H₁₀, J = 8.5 Hz), 9.42 (s, 1H, H₆).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 39.8 (C₁₅), 56.2 (C₁₂), 104.4 (C₉), 111.4 (C_q), 133.8 (C₁₀), 153.9 (C₆), 158.0 (C_q), 158.6 (C_q), 166.6 (C_q).**IR** (KBr) : ν (cm⁻¹) 2938, 1598, 1537, 1376, 1263, 1134, 760.**SM** (ESI) : m/z = 296.5 [M+H]⁺.**HRMS** (ESI):
Masse calculée : 296.0705
Masse mesurée : 296.0714**Température de fusion** : 126-129°C

4-((5-(2,6-diméthoxyphényl)-1,2,4-triazin-3-yloxy)méthyl)-2,2-diméthylloxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle **50**



Huile jaunâtre

C₂₂H₃₀N₄O₆

M = 446.51 g/mol

Mode opératoire :

Sous atmosphère inerte, à une suspension d'hydrure de sodium (60%, 0.57 g, 14.22 mmol, 1.2 éq.) dans 80 mL de tétrahydrofurane anhydre refroidi à 0°C, on ajoute l'alcool **44** (3.30 g, 14.22 mmol, 1.2 éq.). Après 30 minutes d'agitation à 0°C, une solution du composé **49** (3.5 g, 11.85 mmol, 1 éq.) dans 30 mL de tétrahydrofurane anhydre est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est laissé revenir à température ambiante et agité pendant une nuit. Après consommation totale du produit de départ (suivi CCM : EP/AcOEt 5/5), le mélange est hydrolysé et extrait avec du dichlorométhane (3 x 100 mL). Le brut, obtenu après séchage de la phase organique sur sulfate de magnésium et évaporation sous vide, est purifié sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt 6/4) pour conduire au produit attendu **50**.

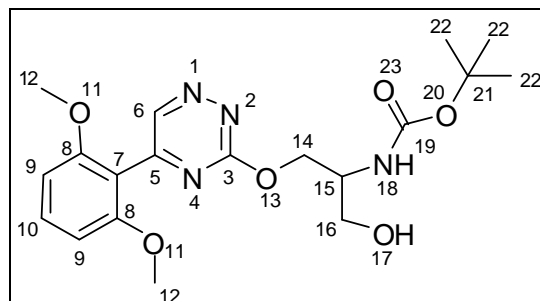
Rendement : 91%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 1.41-1.58 (m, 15H, H₂₀, H₂₁, H₂₅), 3.71 (s, 6H, H₁₂), 3.96-4.00(m, 1H, H_{alif}), 4.11-4.15 (m, 1H, H_{alif}), 4.32-4.39 (m, 2H, H_{alif}), 4.64-4.76 (m, 1H, H₁₄), 6.60 (d, 2H, H₉, *J* = 8.0 Hz), 7.35 (t, 1H, H₁₀, *J* = 8.0 Hz), 8.89 (s, 1H, H₆)

RMN ¹³C (DMSO, 62.9 Hz, 80°C): δ (ppm) 26.2 (C₂₀ ou C₂₁), 27.6 (C₂₅), 30.0 (C₂₀ ou C₂₁), 55.1 (C₁₅), 55.8 (C₁₂), 64.5 (C₁₆ ou C₁₄), 66.3 (C₁₆ ou C₁₄), 79.1 (C_q), 93.0 (C_q), 104.6 (C₉), 112.3 (C_q), 131.9 (C₁₀), 146.7 (C₆), 150.9 (C_q), 157.2 (C_q), 157.6 (C_q), 164.7 (C_q)

IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) 2977, 1692, 1598, 1472, 1364, 1251, 1169, 1107, 1085, 1021, 730.

SM (ESI) : *m/z* = 447.5 [M+H]⁺.

1-(5-(2,6-diméthoxyphényl)-1,2,4-triazin-3-yloxy)-3-hydroxypropan-2-ylcarbamate de *tert*-butyle 51**Gomme jaunâtre****C₁₉H₂₆N₄O₆****M = 406.44 g/mol****Mode opératoire :**

Le composé **50** (3 g, 6.719 mmol, 1 éq.) est ajouté à un mélange acide acétique/eau (60 ml/15 mL) et chauffé pendant une nuit à 50°C. Le mélange réactionnel est ensuite coévaporé au toluène, dilué dans l'eau et extrait trois fois par 50 mL d'acétate d'éthyle. Après séchage sur sulfate de magnésium, les phases organiques sont évaporées sous vide pour conduire au composé désiré **51**.

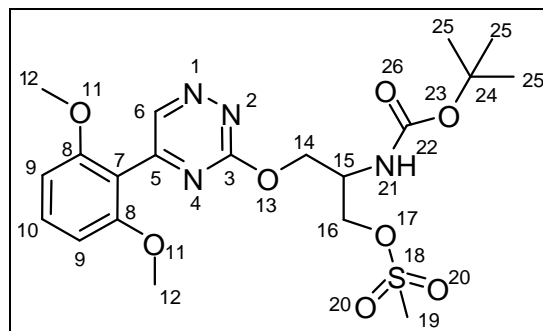
Rendement : 40%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 1.41 (s, 9H, H₂₂), 3.69–3.87 (m, 8H, H₁₂, H₁₆), 4.03–4.10 (m, 1H, H₁₅), 4.58–4.77 (m, 2H, H₁₄), 5.31 (d, 1H, H₁₈, *J* = 7.5 Hz), 6.63 (d, 2H, H₉, *J* = 8.3 Hz), 7.39 (t, 1H, H₁₀, *J* = 8.3 Hz), 8.94 (s, 1H, H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 28.5 (C₂₂), 51.5 (C₁₅), 56.0 (C₁₂), 61.8 (C₁₆), 67.0 (C₁₄), 79.9 (C₂₁), 104.2 (C₉), 112.2 (C_q), 132.6 (C₁₀), 147.7 (C₆), 155.9 (C_q), 158.3 (C_q), 165.3 (C_q).

IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) 3432, 2984, 1697, 1600, 1514, 1255, 1110, 1022, 755.

SM (ESI) : *m/z* = 407.5 [M+H]⁺.

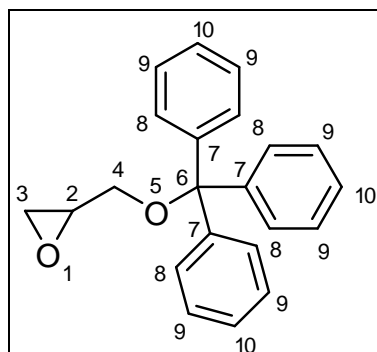
2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(5-(2,6-diméthoxyphényl)-1,2,4-triazin-3-yloxy)propyl méthanesulfonate 52*Huile visqueuse incolore* $C_{20}H_{28}N_4O_8S$ $M = 484.16 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

Sous atmosphère inerte, on ajoute le chlorure de méthanesulfonyle (0.05 mL, 0.59 mmol, 1.2 éq.) à une solution d'alcool **51** (0.2 g, 0.49 mmol, 1 éq.) et de triéthylamine (0.08 mL, 0.59 mmol, 1.2 éq.) dans 5 mL de dichlorométhane anhydre. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation une nuit à température ambiante puis hydrolysé. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous vide. Le brut obtenu est utilisé par la suite sans aucune autre purification (à cause de l'instabilité du produit final).

Rendement : 95%

RMN 1H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 1.451 (s, 9H, H₂₅), 3.04 (s, 3H, H₁₉), 3.79 (s, 6H, H₁₂), 4.36-4.48 (m, 1H, H₁₅), 4.57-4.59 (m, 2H, H₁₆), 4.61-4.68 (m, 2H, H₁₄), 6.63 (d, 2H, H₉, $J = 8.3$ Hz), 7.43 (t, 1H, H₁₀, $J = 8.3$ Hz), 8.99 (s, 1H, H₆).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 28.4 (C₂₅), 37.5 (C₁₉), 48.8 (C₁₅), 56.2 (C₁₂), 66.8 (C₁₆), 67.7 (C₁₄), 80.4 (C₂₄), 104.3 (C₉), 112.0 (C_q), 133.2 (C₁₀), 147.7 (C₆), 155.7 (C_q), 158.6 (C_q), 165.5(C_q).

2-(trityloxyméthyl)oxirane 55**Solide blanc****C₂₂H₂₀O₂****M = 316.39 g/mol****Mode opératoire :**

Sous atmosphère inerte, dans un ballon de 50 mL, une solution de glycidol (1 mL, 15 mmol) dans du dichlorométhane anhydre est refroidie à 0 °C. Le chlorure de trityle (5 g, 18.06 mmol) et de la triéthylamine (2.52 mL, 18.06 mmol) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité pendant une nuit à température ambiante puis hydrolysé avec une solution saturée de carbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, les phases organiques rassemblées sont lavées avec de l'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous vide. Après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (EP/AcOEt, 9/1), le produit **55** est isolé sous forme d'une huile blanche qui se solidifie à froid.

Rendement : 92%

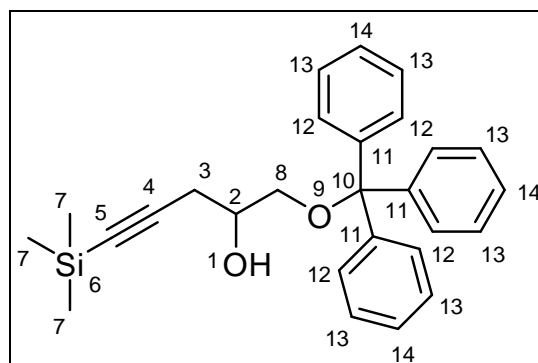
RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 3.27 (m, 2H, H₃), 3.41-3.78 (m, 2H, H₄), 3.93-4.03 (m, 1H, H₂), 7.22-7.34 (m, 9H, H_{ar}), 7.45-7.49 (m, 6H, H_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 48.7 (C₂), 66.3 (C₃), 72.7 (C₂), 88.9 (C₆), 129.2 (C₁₄), 129.8 (C_{ar}), 130.6 (C_{ar}), 145.6 (C₇).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 3061, 3018, 1448, 1212, 1145, 1017, 912, 774.

SM (ESI) : *m/z* = 407.5 [M+H]⁺.

Température de fusion : 71-73°C

5-(triméthylsilyl)-1-(trityloxy)pent-4-yn-2-ol 56**Solide blanc****C₂₇H₃₀O₂Si****M = 414.62 g/mol****Mode opératoire :**

A -78 °C, sous atmosphère inerte, du *n*-butyllithium (1.6 M, 61.31 mL, 98.22 mmol, 2 éq.) est additionné à une solution de triméthylsilylacétylène (13.88 mL, 98.22 mmol, 2 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (300 mL). Le mélange réactionnel est agité 30 minutes à -78 °C, puis de l'éthérate de trifluorure de bore (12.45 mL, 98.22 mmol, 2 éq.) est ajouté. Le mélange est ensuite agité pendant 30 minutes à -78 °C. Le glycidol **55** (15.5 g, 49.11 mmol, 1 éq.) est alors ajouté et le mélange est agité de -78 °C jusqu'à température ambiante pendant une nuit. La réaction est arrêtée par hydrolyse avec une solution saturée de carbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite avec l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous vide. Après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (EP/AcOEt, 8/2), le composé désiré **56** est isolé sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 68%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 0.16 (s, 9H, H₇), 2.48-2.55 (m, 3H, H₁, H₃), 3.22-3.34 (m, 2H, H₈), 3.91-4.02 (m, 1H, H₂), 7.27-7.46 (m, 9H, H_{ar}), 7.53 (m, 6H, H_{ar}).

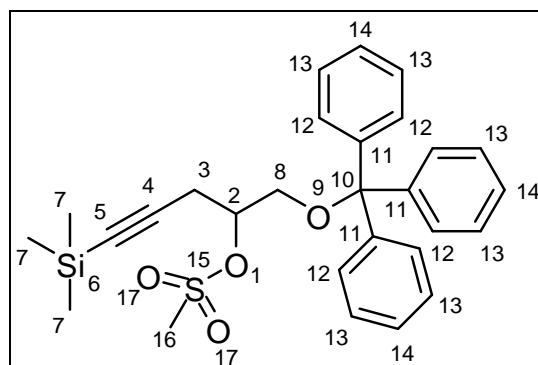
RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) -0.4 (C₇), 25.2 (C₃), 66.0 (C₈), 69.2 (C₂), 86.7 (C₄), 87.1 (C₅), 102.5 (C₁₀), 127.5 (C₁₄), 127.8 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 143.2 (C₁₁).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 3260, 3019, 2150, 1596, 1417, 1212, 911, 756.

SM (ESI) : *m/z* = 415.5 [M+H]⁺.

Température de fusion : 81-83°C

5-(triméthylsilyl)-1-(trityloxy)pent-4-yn-2-ol 57



Huile incolore

C₂₈H₃₂O₄SSi

M = 492.18 g/mol

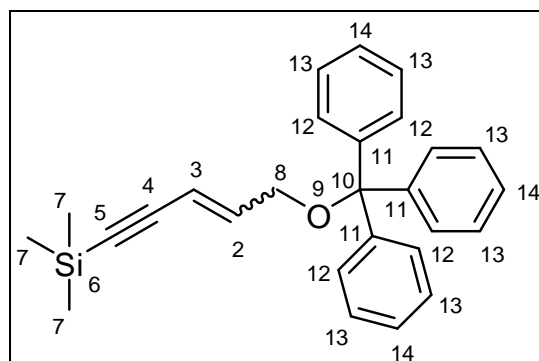
Mode opératoire :

Le composé **57** est obtenu selon le protocole expérimental utilisé pour la synthèse du dérivé **52**, à partir de 0.2 g d'alcool **56**. L'étape de purification est effectuée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 8/2) pour conduire au composé désiré sous forme d'une huile incolore.

Rendement : 69%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 0.11 (s, 9H, H₇), 2.63-2.81 (m, 2H, H₃), 3.06 (s, 3H, H₁₆), 3.37 (dd, 1H, H₈, J = 6.0 Hz, J = 10.6 Hz), 3.50 (dd, 1H, H₈, J = 3.7 Hz, J = 10.6 Hz), 4.79-4.88 (m, 1H, H₂), 7.23-7.36 (m, 9H, H_{ar}), 7.44-7.48 (m, 6H, H_{ar}).

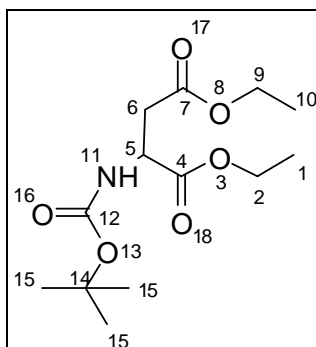
RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 0.0 (C₇), 23.8 (C₃), 38.7 (C₁₆), 64.4 (C₈), 79.7 (C₂), 87.3 (C₄), 88.2 (C₅), 100.8 (C₁₀), 127.4 (C₁₄), 128.1 (C_{ar}), 128.7(C_{ar}), 143.4 (C₁₁).

triméthyl(5-(trityloxy)pent-3-en-1-ynyl)silane 58*Huile incolore***C₂₇H₂₈OSi****M = 396.60 g/mol****Mode opératoire :**

A -30 °C, sous atmosphère inerte, du lithium diisopropylamide (2 M, 0.315 mL, 0.63 mmol, 3 équ.) est additionné à une solution du dérivé **57** (0.10 g, 0.210 mmol, 1 équ.) dans du tétrahydrofurane anhydre (3 mL). Le mélange réactionnel est laissé revenir à -10°C pendant 1 h, puis la réaction arrêtée par l'ajout d'une solution de bicarbonate de sodium (10%, 10 mL). La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane, les phases organiques regroupées, sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous vide. Après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (EP/AcOEt, 9/1), le composé désiré **58** est isolé sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 70%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz, mélange des isomères E/Z 2/1) : δ (ppm) 0.10 (s, H_{7 Z}), 0.25 (s, H_{7 E}), 3.72 (dd, H_{8 E}, J = 2.0 Hz, J = 4.4 Hz), 3.96 (dd, H_{8 Z}, J = 1.6 Hz, J = 6.2 Hz), 5.57 (dt, H_{2 Z}, J = 1.6 Hz, J = 11.0 Hz), 5.97 (dt, H_{2 E}, J = 1.9 Hz, J = 17.9 Hz), 6.16-6.35 (m, H_{3 E}, H_{3 Z}), 7.24-7.37 (m, H_{ar E}, H_{ar Z}), 7.45-7.52 (m, H_{ar E}, H_{ar Z}).

2-(*tert*-butoxycarbonylamino)succinate de diéthyle 60*Huile incolore* $C_{13}H_{23}NO_6$ $M = 289.33 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire**

On ajoute lentement du chlorure d'acétyle (95.3 mL, 1.58 mol, 4.2 eq.) dans d'éthanol (650 mL) refroidi à 0°C et on laisse agiter pendant 30 min à 0°C. L'acide D,L-aspartique (50g, 375 mmol, 1eq.) est ajouté en une portion et le mélange réactionnel est ensuite porté au reflux pendant 4 h. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour conduire au diester chlorhydraté **59** sous forme d'une huile incolore qui se solidifie au cours du temps et qui est utilisée pour la suite sans autre purification préalable.

L'aspartate d'éthyle **59** obtenu précédemment (82 g, 363.3 mmol, 1 éq.) est dissous dans un mélange 200 mL dioxane / 80 mL eau et le mélange est refroidi à 0°C. De la triéthylamine (101 mL, 727.6 mmol, 2 éq.) et du di-*tert*-butyldicarbonate (103.07 g, 472.3 mmol, 1.2 éq.) sont ensuite additionnés et le mélange réactionnel est chauffé à 50°C pendant une nuit. Après consommation totale du produit de départ (CCM EP/AcOEt 5/5), le dioxane est évaporé et le pH est ajusté à 2-3 par ajout d'acide citrique 10%. La solution aqueuse ainsi obtenue est extraite avec de l'éther diéthylique (4 x 300 mL). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous vide pour conduire au composé **60** sous forme d'une huile incolore, utilisée pour la suite sans autre purification préalable.

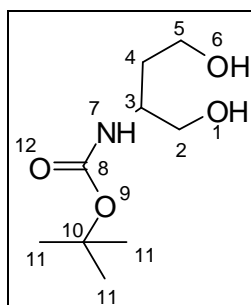
Rendement : 99%

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 Hz) : δ (ppm) 1.15-1.22 (m, 6H, H_1 , H_{10}), 1.37 (s, 9H, H_{15}), 2.73 (dd, 1H, H_6 , $J = 4.7 \text{ Hz}$, $J = 16.8 \text{ Hz}$), 2.90 (dd, 1H, H_6 , $J = 4.7 \text{ Hz}$, $J = 16.8 \text{ Hz}$), 4.03-4.18 (m, 4H, H_2 , H_9), 4.44-4.51 (m, 1H, H_5), 5.49 (d, 1H, H_{11} , $J = 8.6 \text{ Hz}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.90 Hz) : δ (ppm) 14.1, 14.1 (C_1 , C_{10}), 28.3 (C_{15}), 36.9 (C_6), 50.1 (C_3), 60.9, 61.7 (C_2 , C_9), 80.0 (C_{14}), 155.4, 171.1, 170.9 (C_4 , C_7 , C_{12}).

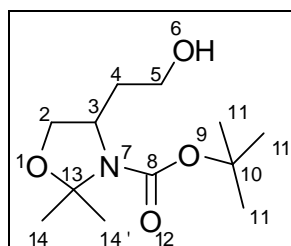
IR (ATR-Ge) : ν (cm^{-1}) 3432, 2976, 1724, 1496, 1216, 757.

SM (ESI) : $m/z = 290.5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 312.0 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

1,4-dihydroxybutan-2-ylcarbamate de *tert*-butyle 61*Huile visqueuse incolore***C₉H₁₉NO₄****M = 205.26 g/mol****Mode opératoire :**

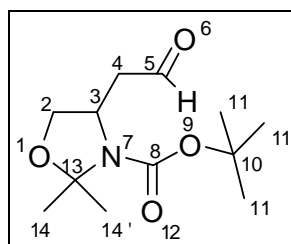
Le diester **60** (50 g, 172.81 mmol, 1 éq.) est solubilisé dans 600 mL d'éthanol et le mélange refroidi dans un bain de glace à 0°C. On ajoute par portions du borohydrure de sodium (52.3 g, 1.383 mol, 8 éq.) et on porte le mélange réactionnel au reflux pendant 4 h en agitant vigoureusement. Après refroidissement à température ambiante, le mélange est versé lentement à une solution saturée de chlorure de sodium puis extrait avec de l'éther diéthylique. La totalité des phases organiques est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide pour conduire au diol attendu **61** sous forme d'une huile très visqueuse incolore qui est utilisée pour la suite sans une autre purification.

Rendement : 99%**RMN ¹H** (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 1.26 (s, 9H, H₁₁), 1.43-1.48 (m, 1H, H₄), 1.58-1.64 (m, 1H, H₄), 3.45-3.58 (m, 5H, H₂, H₃, H₅), 4.13 (sl, H₁, H₆), 5.26 (d, 1H, H₇, J = 8.2 Hz).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 28.4 (C₁₁), 34.6 (C₄), 49.5 (C₃), 58.7 (C₅), 64.7 (C₂), 79.8 (C₁₀), 157.0 (C₈).**IR (ATR-Ge)** : ν (cm⁻¹) 3367, 2979, 1688, 1514, 1055, 739.**SM (ESI)** : m/z = 206.0 [M+H]⁺, 228.0 [M+Na]⁺.

4-(2-hydroxyéthyl)-2,2-diméthylloxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle 62*Solide blanc* $C_{12}H_{23}NO_4$ $M = 245.32 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire**

Dans 300 mL de dichlorométhane, on ajoute le diol **61** (9 g, 43.85 mmol, 1 éq.), du diméthoxypropane (90 mL, 0.726 mol, 16.5 éq.) et de l'acide *para*-toluènesulfonique (0.83 g, 4.39 mmol, 0.1 éq.) et on agite à température ambiante pendant 24 heures. Le mélange réactionnel est hydrolysé par ajout de 300 mL d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et extrait par du dichlorométhane. Après séchage sur sulfate de magnésium, les phases organiques sont ensuite concentrées sous vide pour donner un brut qui est purifié ultérieurement sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt 5/5). On obtient ainsi l'aminoacétale désiré **62** sous forme d'une huile incolore qui solidifie au cours du temps.

Rendement : 66%**RMN ^1H** (CDCl_3 , 250 Hz) : δ (ppm) 1.43 (s, 12H, H_{alif}), 1.48 (s, 3H, H_{14} ou $\text{H}_{14'}$), 1.68-1.76 (m, 2H, H_4), 3.49-3.66 (m, 3H, H_{alif}), 3.91-3.96 (m, 2H, H_{alif}), 4.10-4.14 (m, 1H, H_{alif}).**RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 62.9 Hz) : δ (ppm) 24.4 (C_{14} ou $\text{C}_{14'}$), 27.8 (C_{14} ou $\text{C}_{14'}$), 28.4 (C_{11}), 37.6 (C_4), 54.1 (C_3), 58.7 (C_5), 68.2 (C_2), 80.9 (C_3), 93.6 (C_{13}), 153.7 (C_8).**IR (ATR-Ge)** : ν (cm^{-1}) 3244, 2976 1686, 1514, 1394, 1086, 1034.**SM (ESI)** : $m/z = 268.0$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.**Température de fusion** : 54-56°C

2,2-diméthyl-4-(2-oxoéthyl)oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle **63***Solide blanc* $C_{12}H_{21}NO_4$ $M = 243.31 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

A une solution de chlorure d'oxalyle (5.88 mL, 68.49 mmol, 1.4 éq.) dans 150 mL de dichlorométhane refroidi à -60°C , on ajoute goutte à goutte, via une canule, une solution de diméthylsulfoxyde (9.03 mL, 127.19 mmol, 2.6 éq.) dans 40 mL dichlorométhane. Après 15 minutes d'agitation à -60°C , on additionne lentement une solution de l'alcool **62** (12 g, 48.92 mmol, 1 éq.) dans 60 mL dichlorométhane et on laisse agiter 30 minutes avant d'ajouter 34 mL de triéthylamine (244.6 mmol, 5 éq.). La réaction est laissée sous vive agitation 30 minutes à basse température. Après retour à température ambiante la réaction est agitée pendant une heure supplémentaire. Dès la consommation complète du produit de départ, la solution est versée sur 400 mL d'eau et extraite avec du dichlorométhane (4 x 150 mL). Les phases organiques séchées sur sulfate de magnésium sont concentrées *in vacuo* et le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice (éluant EP/AcOEt 5/5, utilisant comme révélateur une solution éthanolique de KMnO_4 qui donne des taches blanches pour le produit attendu) pour conduire au composé désiré **63**.

Rendement : 93%

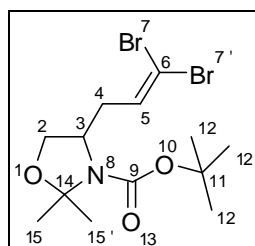
RMN ^1H (CDCl_3 , 250 Hz) : δ (ppm) 1.35-1.47 (m, 15H, H_{11} , H_{14} , $\text{H}_{14'}$), 2.50-2.92 (m, 2H, H_{alif}), 3.58-3.63 (m, 1H, H_{alif}), 3.93-3.98 (m, 1H, H_{alif}), 4.13-4.28 (m, 1H, H_{alif}), 9.66-9.67 (m, 1H, H_5).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 Hz) : δ (ppm) (2 conformères) : 23.1, 24.4 (C_{14} ou $\text{C}_{14'}$), 26.7, 27.4 (C_{14} ou $\text{C}_{14'}$), 28.3 (C_{11}), 47.4, 48.2 (C_4), 52.2, 52.6 (C_3), 67.4, 67.8 (C_2), 80.0, 80.4 (C_{10}), 93.3, 93.9 (C_{13}), 151.2, 151.9 (C_8), 200.3 (C_5).

IR (ATR-Ge) : ν (cm^{-1}) 3244, 2976, 1686, 1514, 1394, 1086, 1034.

SM (ESI) : $m/z = 268.0$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Température de fusion : $34\text{-}36^\circ\text{C}$

4-(3,3-dibromoallyl)-2,2-diméthylloxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle 64**Solide blanc****C₁₃H₂₁Br₂NO₃****M = 399.13 g/mol****Mode opératoire :**

Sous atmosphère inerte, on ajoute lentement à une solution refroidie à -40°C de triphényle phosphine (27.60 g, 105.22 mmol, 6.4 éq.) dans 400 mL dichlorométhane anhydre, une solution de tétrabromure de carbone (17.45 g, 52.61 mmol, 3.2 éq.) dans 50 mL de dichlorométhane anhydre. Après 15 minutes d'agitation, 28.6 mL de TEA (205.5 mmol, 12.5 éq.) sont ajoutés et le mélange est refroidi à -78°C avant d'ajouter une solution d'aldéhyde **63** (4 g, 16.44 mmol, 1 éq.) dans 50 mL de dichlorométhane anhydre. Le bain de carboglace est remplacé par un bain de glace et le mélange réactionnel est agité 2 heures supplémentaires à 0°C, jusqu'à consommation totale du produit de départ. La réaction a été arrêtée par ajout de 150 mL d'eau et 40 mL d'eau oxygénée (solution 30%). Après agitation 20 minutes à température ambiante le mélange réactionnel est extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le brut ainsi obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt 8/2) pour conduire à l'alcène dibromé **64**.

Rendement : 78%

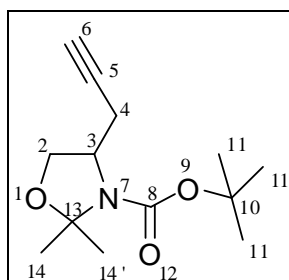
RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) (mélange équimolaire de 2 conformères) : δ (ppm) 1.43-1.59 (m, 15H, H₁₂, H₁₅, H_{15'}), 2.40-2.49 (m, 2H, H₄), 3.71 (d, 1H, H₂, J = 8.0 Hz), 3.90-4.05 (m, 2H, H₂, H₃), 6.38-6.45 (m, 1H, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) (mélange équimolaire de 2 conformères) : δ (ppm) 23.2, 24.5 (C₁₅ ou C_{15'}), 26.8, 27.5 (C₁₅ ou C_{15'}), 28.5, 28.6 (C₁₂), 36.6, 37.4 (C₄), 55.6, 55.9 (C₃), 66.7, 67.1 (C₂), 80.1, 80.5 (C₁₁), 91.0 (C₆), 93.8, 94.4 (C₁₄), 134.8, 135.0 (C₅), 151.7, 152.3 (C₉).

IR (ATR-Ge) : ν (cm⁻¹) 2971, 1685, 1396, 1383, 1086.

SM (ESI) : m/z = 420.0 [M+Na]⁺ pour les 2 ⁷⁹Br, 422.0 [M+Na]⁺ pour ⁷⁹Br et ⁸¹Br, 424 [M+Na]⁺ pour les 2 ⁸¹Br.

Température de fusion : 96-98°C

2,2-diméthyl-4-(prop-2-ynyl)oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle 65***Huile incolore*****C₁₃H₂₁NO₃****M = 239.32 g/mol****Mode opératoire**

A une solution du composé dibromé **64** (4 g, 10.02 mmol, 1 éq.) dans 100 mL de THF refroidi à -78°C, on additionne goutte à goutte une solution de *n*-BuLi (solution à 2.1 M dans du THF, 10 mL, 21.05 mmol, 2.1 éq.). Après 40 minutes d'agitation à -78°C, le mélange réactionnel est laissé revenir à -15°C et agité 15 minutes supplémentaires. Dès la consommation totale du produit de départ qui est indiqué par suivi CCM (éluant EP/AcOEt 8/2), la réaction est arrêtée par ajout d'une solution de soude 0.01 M. Après extraction par de l'acétate d'éthyle, séchage sur sulfate de magnésium et évaporation du solvant, le brut obtenu est purifié par colonne de gel de silice (éluant dichlorométhane) pour conduire à l'alcyne attendu **65**.

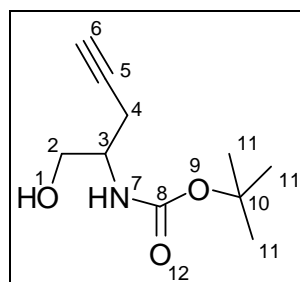
Rendement : 89%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 1.44 (s, 12H, H₁₁, H₁₄ ou H_{14'}), 1.51-1.55 (m, 3H, H₁₄ ou H_{14'}), 1.92-1.95 (m, 1H, H₆), 2.30-2.70 (m, 2H, H₄), 3.91-3.96 (m, 3H, H₂, H₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ(ppm) (2 conformères) 22.3, 23.1 (C₄), 23.4, 24.6 (C₁₄ ou C_{14'}), 26.8, 27.6 (C₁₄ ou C_{14'}), 28.5 (C₁₁), 56.4, 56.6 (C₃), 66.5, 66.7 (C₂), 70.0, 70.2 (C₆), 80.0, 80.4 (C₁₀), 80.9, 81.0 (C₅), 93.8, 94.4 (C₁₃), 151.5, 152.1 (C₉).

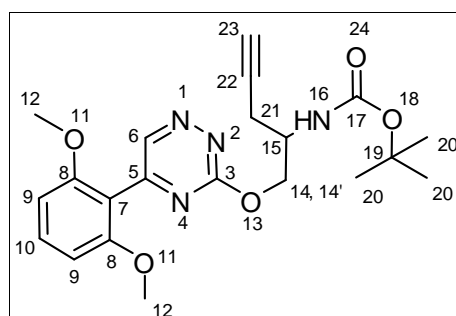
IR (ATR-Ge) : ν (cm⁻¹) 3304, 2976, 2129, 1696, 1399, 1260, 1102.

SM (ESI) : *m/z* = 262.0 [M+Na]⁺.

1-hydroxypent-4-yn-2-ylcarbamate de *tert*-butyle 66*Huile incolore* $C_{10}H_{17}NO_3$ $M = 199.25 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

Une solution de l' aminoacétal **65** (1 g, 4.18 mmol, 1 éq.) dans 3 mL de méthanol est ajoutée sur 30 mL d'acide trifluoroacétique refroidi à 0°C et laissé sous agitation pendant 2 h à température ambiante. Le TFA est ensuite coévaporé trois fois (jamais à sec) avec de l'éther diéthylique ajouté par portions de 30 mL. L' aminoalcool complètement déprotégé ainsi obtenu est solubilisé dans 30 mL de dioxane, et, après l'évaporation des traces d'éther diéthylique, une solution saturée de 25 mL de bicarbonate de sodium est ajoutée. Le pH est ajusté à 8 par ajout d'hydrogénocarbonate de sodium en poudre. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C, du carbonate de sodium (0.89 g, 8.38 mmol, 2 éq.) et du di-*tert*-butyldicarbonate (1.83 g, 8.38 mmol, 2 éq.) sont additionnés et la réaction agitée une nuit à 0°C puis 8 h à 25°C. Après la filtration du carbonate de sodium, la phase aqueuse est extraite par de l'acétate de l'éthyle (3 x 150 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec de l'eau, séchées et concentrées sous vide, et le résidu purifié sur colonne de silice (EP/AcOEt 7/3) pour conduire au composé **66** sous forme d'une huile incolore qui solidifie au cours du temps.

Rendement : 86%**RMN ^1H** (CDCl_3 , 250 Hz) : δ (ppm) 1.39 (s, 9H, H_{11}), 1.99 (t, 1H, H_6 , $J = 2.6 \text{ Hz}$), 2.42-2.46 (m, 2H, H_4), 3.33 (sl, 1H, H_1), 3.63-3.72 (m, 3H, H_2 , H_3), 5.12 (d, 1H, H_7 , $J = 7.9 \text{ Hz}$).**RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 62.9 Hz) : δ (ppm) 21.2 (C_4), 28.4 (C_{11}), 50.7 (C_3), 63.4 (C_2), 70.9 (C_6), 79.9 (C_{10}), 80.4 (C_5), 155.9 (C_8).**IR (ATR-Ge)** : ν (cm^{-1}) 3432, 3298, 2971, 2126, 1690, 1516, 1363, 1250, 1061.**SM (ESI)** : $m/z = 222.0$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

1-(5-(2,6-diméthoxyphényl)-1,2,4-triazin-3-yloxy)pent-4-yn-2-ylcarbamate de *tert*-butyl 67*Huile visqueuse jaunâtre***C₂₁H₂₆N₄O₅****M = 414.45 g/mol****Mode opératoire :**

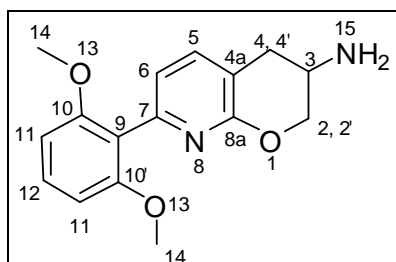
Sous atmosphère inerte, à -78°C , on additionne goutte à goutte du *n*-butyllithium (solution à 1.5 M dans le tétrahydrofurane, 0.18 mL, 0.276 mmol, 1.1 éq.) à une solution d'alcool **66** (0.05 g, 0.25 mmol, 1 éq.) dans 3 mL de tétrahydrofurane anhydre. Après 30 minutes d'agitation à -78°C , une solution de triazine **49** (0.074 g, 0.25 mmol, 1 éq.) dans 1 mL de tétrahydrofurane anhydre est ajoutée lentement. Le mélange réactionnel est agité 40 minutes à -78°C puis il est laissé revenir à température ambiante pendant 1 h. Après la consommation complète du produit de départ, la réaction est arrêtée par l'addition d'une solution de bicarbonate de sodium (5%). La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3 x 20 mL) et les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le brut ainsi obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt 6/4) pour conduire au composé **67**.

Rendement : 69%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 1.41 (s, 9H, H₂₀), 2.00 (t, 1H, H₂₃, $J = 2.6$ Hz), 2.62-2.66 (m, 2H, H₂₁), 3.75 (s, 6H, H₁₂), 4.20-4.24 (m, 1H, H₁₅), 4.56 (dd, 1H, H₁₄, $J = 5.4$ Hz, $J = 10.8$ Hz), 4.74-4.80 (m, 1H, H_{14'}), 5.14 (d, 1H, H₁₆, $J = 8.0$ Hz), 6.64 (d, 2H, H₉, $J = 8.4$ Hz), 7.38 (t, 1H, H₁₀, $J = 8.4$ Hz), 8.94 (s, 1H, H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 21.7 (C₂₀), 48.4 (C₁₅), 56.0 (C₁₂), 68.2 (C₁₄), 71.1 (C₂₃), 79.8 (C₂₂), 104.2 (C₉), 112.4 (C_q), 132.5 (C₁₀), 147.8 (C₆), 155.1 (C_q), 158.4 (2C_q), 165.1 (C_q).

SM (ESI) : $m/z = 415.5$ [M+Na]⁺.

7-(2,6-diméthoxyphényl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-*b*]pyridin-3-amine **68***Solide jaune* $C_{16}H_{18}N_2O_3$ $M = 286.33 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

Méthode A : Une solution du composé **67** (0.1 g, 0.24 mmol, 1 éq.) dans 2 mL de chlorobenzène est chauffée sous activation micro-ondes à 220°C pendant 1.5 h. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le résidu purifié sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt 4/6) pour conduire au composé de cyclisation **68**.

Rendement (méthode A) : 20%

Méthode B : A une solution du composé **71** (0.2 g, 0.48 mmol, 1 éq.) dans 10 mL d'éthanol, est ajouté du palladium sur charbon (10%, 0.02 g) et on fait barboter de l'hydrogène pendant 15 minutes. On additionne ensuite 0.5 mL d'acide chlorhydrique 1N (0.48 mmol, 1 éq.) et on laisse agiter sur pression d'hydrogène pendant une nuit à température ambiante. Le catalyseur est filtré sur célite, le solvant évaporé et le résidu repris dans 50 mL d'une solution saturée de carbonate de sodium et extrait au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont ensuite séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé pour donner l'amine **68** qui est utilisée pour la suite sans aucune autre purification.

Rendement (méthode B): 85%

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ (ppm) 2.63(dd, 1H, H_4 , $J = 7.4 \text{ Hz}$, $J = 16.1 \text{ Hz}$), 3.07 (dd, 1H, $H_{4'}$, $J = 5.1 \text{ Hz}$, $J = 16.1 \text{ Hz}$), 3.38-3.47 (m, 1H, H_3), 3.71 (s, 6H, H_{14}), 3.98 (dd, 1H, H_2 , $J = 7.4 \text{ Hz}$, $J = 10.5 \text{ Hz}$), 4.27-4.33 (m, 1H, $H_{2'}$), 6.60 (d, 2H, H_{11} , $J = 8.4 \text{ Hz}$), 6.89 (d, 1H, H_6 , $J = 7.5 \text{ Hz}$), 7.26 (dd, 1H, H_{12} , $J = 7.8 \text{ Hz}$, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.43 (d, 1H, H_5 , $J = 7.5 \text{ Hz}$).

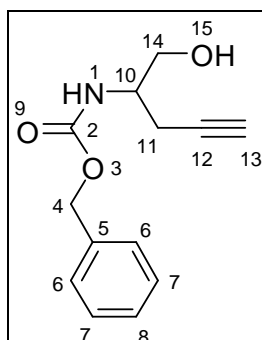
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ (ppm) 34.4 (C_4), 44.0 (C_3), 56.1 (C_{14}), 72.1 (C_2), 104.1 (C_{11}), 113.1 (C_q), 118.8 (C_q), 119.9 (C_6), 129.5 (C_{12}), 139.3 (C_5), 151.6 (C_q), 158.2 (2 C_q), 160.1 (C_q).

IR (ATR-Ge) : ν (cm^{-1}) 3358, 2942, 1602, 1471, 1248, 752.

SM (ESI) : $m/z = 287.0 [M+H]^+$.

HRMS (ESI):
Masse calculée : 287.1396
Masse mesurée : 287.1405

Température de fusion : 123 – 125 °C

1-hydroxypent-4-yn-2-ylcarbamate de benzyle 69**Solide blanc****C₁₃H₁₅NO₃****M = 233.27 g/mol****Mode opératoire :**

Méthode A : Le composé **69** est obtenu selon le même mode opératoire utilisé pour la synthèse du composé **97**, à partir de 2 g de dérive **66** (10.04 mmol).

Rendement (méthode A) : 84%

Méthode B : Le composé **77** (6.4 g, 23.25 mmol, 1 équ.) est solubilisé dans 90 mL de THF anhydre et refroidi à -10°C. On additionne ensuite du borohydrure de lithium (1.52 g, 69.74 mmol, 3 équ.) par petites portions et 20 mL de méthanol anhydre. Le mélange réactionnel est laissé revenir à température ambiante, et, au bout de 30 minutes, après consommation totale du produit de départ, le solvant est évaporé. Le résidu ainsi obtenu est repris dans 80 mL d'eau et extrait par de l'acétate d'éthyle (3 x 80 mL). Après séchage des phases organiques sur sulfate de magnésium et concentration sous pression réduite, le brut obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt : 5/5) pour conduire au composé désiré **69**.

Rendement (méthode B) : 89%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.02(t, 1H, H₁₃, *J* = 2.6 Hz), 2.48 (d, 2H, H₁₁, *J* = 3.77 Hz), 3.03 (sl, 1H, H₁₅), 3.63-3.78 (m, 2H, H₁₄), 3.82-3.90 (m, 1H, H₁₀), 5.09 (s, 2H, H₄), 5.43 (d, 1H, H₁, *J* = 8.3 Hz), 7.34 (s, 5H, H₆, H₇, H₈).

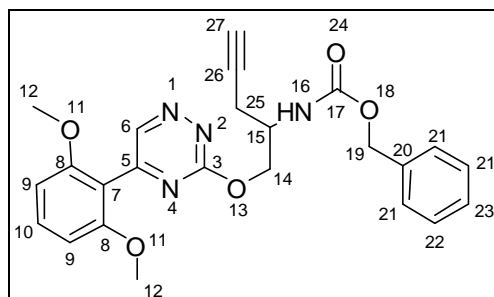
RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 21.1 (C₁₁), 51.2 (C₁₀), 63.4 (C₁₄), 67.0 (C₄), 71.1 (C₁₃), 80.1 (C₁₂), 128.2 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 136.2 (C_q), 156.4 (C_q).

IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) 3409, 3300, 2950, 2128, 1714, 1536, 1232, 1061, 741 et 698.

SM (ESI) : *m/z* = 256.5 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 256.0950
Masse mesurée : 256.0941

Température de fusion : 66–68 °C

1-(5-(2,6-diméthoxyphényl)-1,2,4-triazin-3-yloxy)pent-4-yn-2-ylcarbamate de benzyle **70***Huile visqueuse jaune* $C_{24}H_{24}N_4O_5$ $M = 448.48 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

Sous atmosphère inerte, à -78°C , on additionne goutte à goutte du *n*-butyllithium (solution à 1.1 M dans le tétrahydrofurane, 5.3 mL, 5.85 mmol, 1.05 éq.) à une solution d'alcool **69** (1.3 g, 5.57 mmol, 1 éq.) dans 60 mL de tétrahydrofurane anhydre. Après 30 minutes d'agitation à -78°C , une solution de triazine **49** (1.98 g, 6.69 mmol, 1.2 éq.) solubilisée dans 30 mL de tétrahydrofurane anhydre est ajoutée lentement. Le mélange réactionnel est agité 40 minutes à -78°C puis 1-1.5 h à -30°C , jusqu'à consommation complète du produit de départ, avant hydrolyse à -30°C avec une solution de bicarbonate de sodium (5%). La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (3 x 100 mL) et les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le brut ainsi obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt 7/3) pour conduire au composé **70**.

Rendement : 87%

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 Hz) : δ (ppm) 2.01 (t, 1H, H_{27} , $J = 2.6 \text{ Hz}$), 2.67-2.70 (m, 2H, H_{25}), 3.75 (s, 6H, H_{12}), 4.28-4.37 (m, 1H, H_{15}), 4.57-4.64 (m, 1H, H_{14}), 4.76-4.82 (m, 1H, H_{14}), 5.09 (s, 2H, H_{19}), 5.44 (d, 1H, H_{16} , $J = 8.7 \text{ Hz}$), 6.63 (d, 2H, H_9 , $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.30-7.34 (m, 5H, H_{21} , H_{22} , H_{23}), 7.39 (t, 1H, H_{10} , $J = 8.5 \text{ Hz}$), 8.96 (s, 1H, H_6).

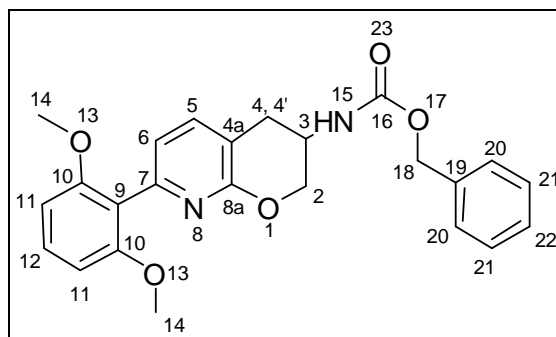
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 Hz) : δ (ppm) 21.6 (C_{25}), 48.9 (C_{15}), 56.0 (C_{12}), 67.0 (C_{19}), 68.0 (C_{14}), 71.3 (C_{27}), 79.7 (C_{26}), 104.2 (C_9), 112.3 (C_q), 128.1, 128.2, 128.6 (C_{21} , C_{22} , C_{23}), 132.5 (C_{10}), 136.3 (C_q), 147.9 (C_6), 155.8 (C_q), 158.4 (C_q), 165.0 (C_q).

IR (NaCl) : ν (cm^{-1}) 3298, 2946, 2118, 1718, 1599, 1515, 1255, 1110.

SM (ESI) : $m/z = 449.5 [\text{M}+\text{H}]^+$, $471.5 [\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 471.1644
Masse mesurée : 471.1643

7-(2,6-dimethoxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-*b*]pyridin-3-ylcarbamate de benzyle **71**



Solide blanc

C₂₄H₂₄N₂O₅

M = 420.47 g/mol

Mode opératoire :

Une solution du composé **70** (0.5 g, 1.11 mmol, 1 éq.) dans 5 mL de chlorobenzène est chauffée sous activation micro-ondes à 220°C pendant 1.5 h. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le résidu purifié sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt 4/6) pour conduire au composé de cyclisation **71**.

Rendement : 88%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.84 (d, 1H, H₄, *J* = 16.6 Hz), 3.11 (d, 1H, H_{4'}, *J* = 16.6 Hz), 3.70 (s, 6H, H₁₄), 4.27 (sl, 3H, H₂ et H₃), 5.10 (s, 2H, H₁₈), 5.39 (d, 1H, H₁₅, *J* = 6.4 Hz), 6.59 (d, 2H, H₁₁, *J* = 8.4 Hz), 6.91 (d, 1H, H₆, *J* = 7.5 Hz), 7.27 (t, 1H, H₁₂, *J* = 8.4 Hz), 7.33 (sl, 5H, H₂₀, H₂₁, H₂₂), 7.41 (d, 1H, H₅, *J* = 7.5 Hz).

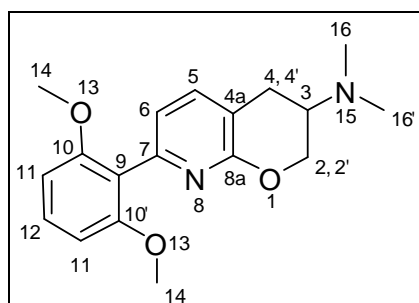
RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz): δ (ppm) 31.0 (C₄), 43.7 (C₃), 56.0 (C₁₄), 66.9 (C₁₈), 68.8 (C₂), 104.0 (C₁₁), 112.2 (C_q), 118.4 (C_q), 120.5 (C₆), 128.2 (3C_{ar}), 128.6 (2C_{ar}), 129.6 (C₁₂), 136.3 (C_q), 139.6 (C₅), 152.0 (C_q), 155.8 (C_q), 158.1 (C_q), 159.7 (C_q) ;

IR (ATR-Ge) : ν (cm⁻¹) 3338, 2942, 1715, 1602, 1472, 1248, 1111, 755.

SM (ESI) : *m/z* = 421.5 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 421.1763
Masse mesurée : 421.1778

Température de fusion : 167–169 °C

7-(2,6-diméthoxyphényl)-*N,N*-diméthyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*b*]pyridin-3-amine 72*Huile jaunâtre visqueuse* $C_{18}H_{22}N_2O_3$ $M = 314.39 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

On ajoute de l'aldéhyde formique (solution 37%, 0.167 mL, 2.32 mmol, 8 éq.) et du cyanoborohydrure de sodium (0.088 g, 1.40 mmol, 5 éq.) à une solution du composé **68** (0.08 g, 0.28 mmol, 1 éq.) dans 5 mL de méthanol. Le pH du mélange réactionnel est porté à 6 par addition d'acide acétique glacial. La réaction est laissée sous agitation vive pendant 24 h puis hydrolysée avec une solution de soude 1 M. Le mélange est ensuite extrait au dichlorométhane (3 x 20 mL). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sur pression réduite. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant DCM/MeOH 95/5) pour conduire au produit désiré **72**.

Rendement : 75%

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 Hz) : δ (ppm) 2.41 (s, 6H, H_{16}), 2.77-3.02 (m, 3H, H_4 et H_3), 3.71 (s, 6H, H_{14}), 3.99-4.09 (m, 1H, H_2), 4.48-4.54 (m, 1H, $\text{H}_{2'}$), 6.60 (d, 2H, H_{11} , $J = 8.4$ Hz), 6.89 (d, 1H, H_6 , $J = 7.5$ Hz), 7.27 (t, 1H, H_{12} , $J = 8.4$), 7.45 (d, 1H, H_5 , $J = 7.5$ Hz).

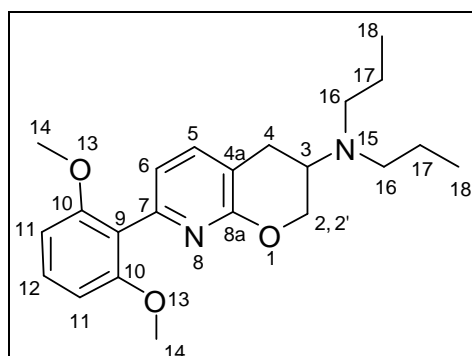
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 Hz) : δ (ppm) 29.2 (C_4), 42.8 (C_{16}), 56.0 (C_{14}), 57.1 (C_3), 68.2 (C_2), 104.1 (C_{11}), 113.4 (C_q), 118.8 (C_q), 119.8 (C_6), 129.5 (C_{12}), 139.1 (C_5), 151.5 (C_q), 158.2 (C_q), 160.4 (C_q).

IR (ATR-Ge) : ν (cm^{-1}) 2938, 1606, 1471, 1248, 1110, 749.

SM (ESI) : $m/z = 315.5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 315.1471
Masse mesurée : 315.1460

7-(2,6-diméthoxyphényl)-*N,N*-dipropyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*b*]pyridin-3-amine 73



Huile jaunâtre visqueuse

C₂₂H₃₀N₂O₃

M = 370.50 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **73** est obtenu à partir de 0.06 g (0.21 mmol) d'amine **68**, selon le même protocole expérimental utilisé pour la synthèse du composé **72** décrit précédemment.

Rendement : 67%

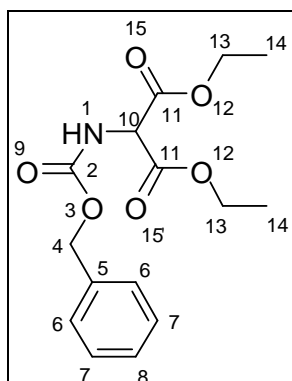
RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 7.45 (d, 1H, H₅, *J* = 7.5 Hz), 7.26 (t, 1H, H₁₂, *J* = 8.4 Hz), 6.87 (d, 1H, H₆, *J* = 7.5 Hz), 6.60 (d, 1H, H₁₁, *J* = 8.4 Hz), 4.43 (dd, 1H, H₂, *J* = 2.9 Hz, *J* = 10.5 Hz), 4.01 (dd, 1H, H_{2'}, *J* = 2.9 Hz, *J* = 10.5 Hz), 3.71 (s, 6H, H₁₄), 3.26 (ddd, 1H, H₃, *J* = 3.6 Hz, *J* = 9.9 Hz, 19.3 Hz), 2.88 (d, 2H, H₄, *J* = 8.4 Hz), 2.53 (t, 4H, H₁₆, *J* = 7.4 Hz), 1.47 (sx, 4H, H₁₇, *J* = 7.4 Hz), 0.89 (t, 6H, H₁₈, *J* = 7.4 Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 11.8 (C₁₈), 21.9 (C₁₇), 28.0 (C₄), 52.8 (C₁₆), 52.9 (C₃), 56.1 (C₁₄), 68.4 (C₂), 104.1 (C₁₁), 114.4 (C_q), 118.9 (C_q), 119.5 (C₆), 129.5 (C₁₂), 139.2 (C₅), 151.4 (C_q), 158.3 (C_q), 160.6 (C_q)

IR (ATR-Ge) : ν (cm⁻¹) 2962, 1602, 1472, 1248, 1111, 752.

SM (ESI) : *m/z* = 371.5 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) : *Masse calculée* : 371.2335
Masse mesurée : 371.2330

2-(benzyloxycarbonylamino)malonate de diéthyle 74*Huile incolore* $C_{15}H_{19}NO_6$ $M = 309.32 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

A une suspension de diéthylaminomalonate chlorhydraté (12 g, 56.7 mmol, 1 éq.) dans 120 mL de diéthyléther anhydre, on additionne lentement de la *N,O*-bis(triméthylsilyl)acétamide (15.25 mL, 56.7 mmol, 1 éq.) et on refroidie le mélange à 0°C. Du benzylchloroformate (9.59 mL, 68.04 mmol, 1.2 éq.) et du *N,O*-bis(triméthylsilyl)acétamide (1 éq.) sont ajoutés à 0°C. Le mélange réactionnel est laissé revenir à température ambiante et, dès que la solution devient transparente (environ 1 h), est hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique 0.1 N (150 mL). La phase organique est décantée et ensuite extraite 2 fois par de l'éther diéthylique. Après séchage sur sulfate de magnésium et concentration sous vide, le brut réactionnel est purifié sur colonne sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt 8/2) pour donner le composé final **74** sous forme d'une huile incolore qui se solidifie au cours du temps en solide blanc.

Rendement : 85%

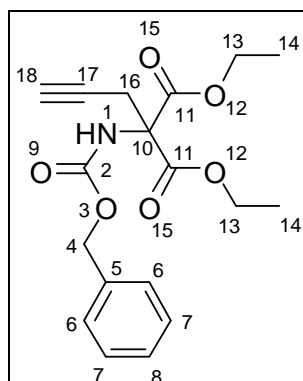
RMN ^1H (CDCl_3 , 250 Hz) : δ (ppm) 1.28 (t, 6H, H_{14} , $J = 7.1 \text{ Hz}$), 4.21-4.31 (dq, 4H, H_{13} , $J = 3.0 \text{ Hz}$, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 5.0 (d, 1H, H_{10} , $J = 7.7 \text{ Hz}$), 5.13 (s, 2H, H_4), 5.8 (d, 1H, H_1 , $J = 7.1 \text{ Hz}$), 7.30-7.35 (m, 5H, H_{ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 Hz) : δ (ppm) 14.1 (C_{14}), 57.9 (C_{10}), 62.7 (C_{13}), 67.5 (C_4), 128.2 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}).

IR (NaCl) : ν (cm^{-1}) 3370, 2981, 1732, 1511, 1268, 737 et 700.

SM (ESI) : $m/z = 310.5 [\text{M}+\text{H}]^+$, 332.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 332.1110
Masse mesurée : 332.1098

2-(benzyloxycarbonylamino)-2-(prop-2-ynyl)malonate de diéthyle **75***Huile incolore* $C_{18}H_{21}NO_6$ $M = 347.37 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

A une solution d'éthanolate de sodium 1M (40.7 mL, 1.05 éq.) on ajoute le composé **74** (12 g, 38.79 mmol, 1 éq.) à température ambiante. Après 30 minutes d'agitation vigoureuse, on additionne du bromure de propargyle (solution à 80% dans le toluène, 4.6 mL, 42.67 mmol, 1.1 éq.) et on laisse agiter au reflux. Au bout de 3 h, après consommation totale du produit de départ, le solvant est évaporé, le brut réactionnel est hydrolysé avec une solution saturée de chlorure de sodium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont ensuite séchées sur $MgSO_4$, concentrées sous pression réduite et purifiées sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt : 9/1) pour conduire au composé désiré **75**.

Rendement : 80%

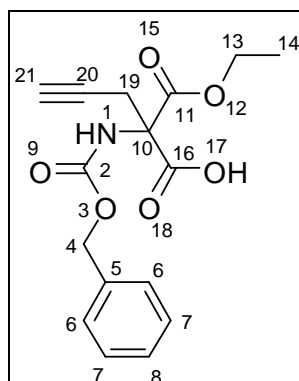
RMN 1H ($CDCl_3$, 250 Hz) : δ (ppm) 1.23 (t, 6H, H_{14} , $J = 7.1$ Hz), 1.99 (t, 1H, H_{18} , $J = 2.5$ Hz), 3.28 (d, 2H, H_{16} , $J = 2.3$ Hz), 4.25 (q, 4H, H_{13} , $J = 7.1$ Hz), 5.11 (s, 2H, H_4), 6.37 (sl, 1H, H_1), 7.30-7.36 (m, 5H, H_6 , H_7 , H_8).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 Hz) : δ (ppm) 14.0 (C_{14}), 24.4 (C_{16}), 63.1 (C_{13}), 65.8 (C_q), 67.2 (C_4), 71.7 (C_{18}), 78.2 (C_q), 128.1 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 136.2 (C_q), 154.5 (C_q), 166.6 (C_q).

IR (NaCl) : ν (cm^{-1}) 3424, 3288, 2983, 2115, 1745, 1496, 1306, 1042, 700.

SM (ESI) : $m/z = 370.0$ [$M+Na$] $^+$.

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 370.1267
Masse mesurée : 370.1249

Acide 2-(benzyloxycarbonylamino)-2-(éthoxycarbonyl)pent-4-ynoïque **76***Solide blanc* $C_{16}H_{17}NO_6$ $M = 319.32 \text{ g/mo}$ **Mode opératoire :**

Une solution de soude 1M (14.5 mL, 14.39 mmol, 1 équ.) est ajoutée lentement, pendant 4 h à une solution du diester **75** (5 g, 14.39 mmol, 1 équ.) dans 20 mL de tétrahydrofurane. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le solvant organique est évaporé et la phase aqueuse résiduelle est lavée par de l'éther diéthylique (3 x 50 mL). La phase organique étherée conduit, après séchage sur sulfate de magnésium et évaporation sous pression réduite, à la récupération de 6% de produit de départ. La phase aqueuse est reprise dans 30 mL d'acétate d'éthyle, neutralisée par ajout de 14.5 mL d'acide citrique et extraite par de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous vide pour donner le monoester **76**, qui est utilisé par la suite sans aucune autre purification.

Rendement : 94%

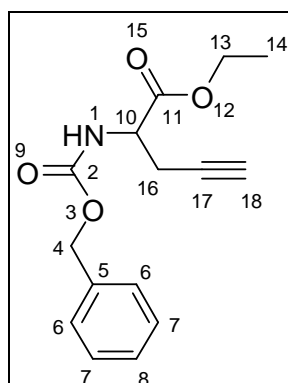
RMN 1H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 1.27 (t, 3H, H₁₄, $J = 7.1$ Hz), 2.01 (t, 1H, H₂₁, $J = 2.5$ Hz), 3.27-3.31 (m, 2H, H₁₉), 4.25-4.34 (m, 2H, H₁₃), 5.12 (s, 2H, H₄), 6.42 (s, 1H, H₁), 7.33-7.35 (m, 5H, H₆, H₇, H₈), 8.95 (s, 1H, H₁₇).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 14.0 (C₁₄), 24.4 (C₁₉), 63.7 (C₁₃), 65.7 (C₁₀), 67.7 (C₄), 72.1 (C₂₁), 77.8 (C₂₀), 128.2 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.7 (2C_{ar}), 135.8 (C_q), 155.0 (C_q), 166.4 (C_q), 169.9 (C_q).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 3412, 3288, 2986, 1736), 1496, 1217, 1044.

SM (ESI) : $m/z = 320.0$ [M+H]⁺, 342 [M+Na]⁺.

Température de fusion : 108-110°C

2-(benzyloxycarbonylamino)pent-4-ynoate d'éthyle **77****Solide blanc****C₁₅H₁₇NO₄****M = 275.31g/mol****Mode opératoire :**

Méthode A : Le diester **75** (19.3 g, 55.56 mmol, 1 éq.) est dissous dans 120 mL de DMF. Après ajout du bromure de lithium (6.41 g, 61.12 mmol, 1.1 éq.) et de 2.2 éq. d'eau (2.2 mL, 122.23 mmol), le mélange réactionnel est porté au reflux pendant une nuit, jusqu'à consommation totale du produit de départ. Le solvant est ensuite évaporé et le brut ainsi obtenu est hydrolysé avec une solution saturée de chlorure de sodium et extrait par de l'acétate d'éthyle (5 x 200 mL). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous vide pour donner un brut qui est ensuite purifié sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt : 9/1).

Rendement (méthode A) : 85%.

Méthode B : L'acide carboxylique **20** (4 g, 12.53 mmol, 1 éq.) est solubilisé dans 20 mL de toluène et chauffé 30 sous micro-ondes min à 160°C. Le solvant est ensuite évaporé et le brut purifié sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt : 9/1) pour donner le composé **21** avec un rendement de 84%.

Rendement (méthode B) : 84%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 1.29 (t, 3H, H₁₄, *J* = 7.1 Hz), 2.03 (t, 1H, H₁₈, *J* = 2.6 Hz), 2.77 (dd, 2H, H₁₆, *J* = 2.5 Hz, *J* = 4.1 Hz), 4.24 (dq, 2H, H₁₃, *J* = 1.8 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 14.2 Hz), 4.52 (dt, 1H, H₁₀, *J* = 4.7 Hz, *J* = 8.9 Hz), 5.13 (s, 2H, H₄), 5.65 (d, 1H, H₁, *J* = 7.3 Hz), 7.31-7.36 (m, 5H, H₆, H₇, H₈).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 14.3 (C₁₄), 22.9 (C₁₆), 52.4 (C₁₀), 62.0 (C₁₃), 67.2 (C₄), 71.9 (C_q), 78.4 (C_q), 128.2 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 136.2 (C_q), 155.7 (C_q), 170.3 (C_q).

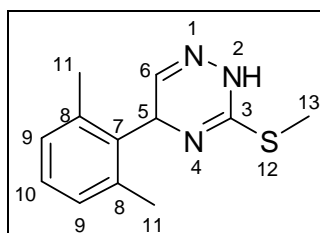
IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 3366, 3234, 2983, 2123, 1728, 1524, 1214, 1061, 747.

SM (ESI) : *m/z* = 298 [M+Na]⁺,

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 298.1055

Masse mesurée : 298.1057

Température de fusion : 45-47 °C

5-(2,6-diméthylphényl)-3-(méthylthio)-2,5-dihydro-1,2,4-triazine 78**Solide jaune****C₁₂H₁₅N₃S****M = 233.34 g/mol****Mode opératoire :**

Sous atmosphère inerte, on additionne à -78 °C du *n*-butyllithium (solution à 1.5 M, 54.5 mL, 81.78 mmol, 1.3 éq.) à une solution de bromoxylène (10.1 mL, 75.49 mmol, 1.2 éq.) solubilisé dans 150 mL de tétrahydrofurane anhydre. Après 45 de minutes de réaction à -78°C, sur la suspension blanchâtre bien formée, on ajoute goutte à goutte une solution de triazine **46** (8 g, 62.91 mmol, 1 éq.) dans 10 mL de tétrahydrofurane anhydre. Le mélange devenu transparent est agité 45 minutes à -78°C avant de le laisser revenir à température ambiante pendant 1 h. La réaction est arrêtée par ajout de 100 mL de bicarbonate de sodium 10%. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 150 mL), les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide pour conduire au brut réactionnel qui est ultérieurement purifié sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt 8/2).

Rendement : 86%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.34 (s, 6H, H₁₁), 2.45 (s, 3H, H₁₃), 4.88 (d, 1H, H₅, *J* = 1.0 Hz), 6.75 (d, 1H, H₆, *J* = 1.0 Hz), 7.06–7.19 (m, 3H, H₉, H₁₀), 8.15 (s, 1H, H₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 13.9 (C₁₃), 21.1 (C₁₁), 55.5 (C₅), 127.8 (C₆), 129.3 (C₉), 135.8 (C_q), 137.4 (C_q), 142.6 (C₁₀), 152.8 (C_q)

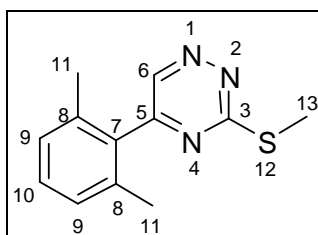
IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 3392, 3014, 1610, 1420, 1142, 756.

SM (ESI) : *m/z* = 234.5 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) : *Masse calculée* : 234.1065
Masse mesurée : 234.1077

Température de fusion : 119-121°C

5-(2,6-diméthylphényl)-3-(méthylthio)-1,2,4-triazine 79



Solide jaune

C₁₂H₁₃N₃S

M = 231.32 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **79** est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **48**, à partir de 10 g de composé non-aromatisé **78** (42.86 mmol, 1 éq.) en 24 h de réaction à température ambiante.

Rendement : 95%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.10 (s, 6H, H₁₁), 2.65 (s, 3H, H₁₃), 7.11 (d, 2H, H₉, *J* = 7.3 Hz), 7.25 (dd, 1H, H₁₀, *J* = 7.3 Hz), 8.85 (s, 1H, H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 13.8 (C₁₃), 20.2 (C₁₁), 128.1 (C₉), 129.7 (C₁₀), 133.8 (C_q), 135.7 (C_q), 146.3 (C₆), 159.1 (C_q), 173.9 (C_q).

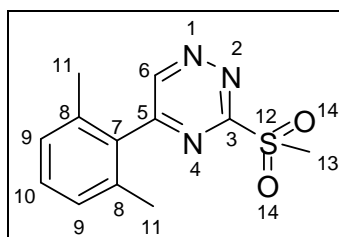
IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 3010, 1530, 1239, 784 et 756.

SM (ESI) : *m/z* = 232.5 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) : *Masse calculée* : 232.0908
Masse mesurée : 232.0919

Température de fusion : 82-84°C

5-(2,6-diméthylphényl)-3-(méthylsulfonyl)-1,2,4-triazine 80



Solide jaune

C₁₂H₁₃N₃O₂S

M = 263.32.32 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **80** est obtenu suivant le protocole expérimental utilisé pour l'obtention du composé **49**, à partir de 5 g de triazine **79** (21.62 mmol, 1 éq.).

Rendement : 87%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.17 (s, 6H, H₁₁), 3.53 (s, 3H, H₁₃), 7.19 (d, 2H, H₉, J = 7.6 Hz), 7.34 (t, 1H, H₁₀, J = 7.6 Hz), 9.40 (s, 1H, H₆).

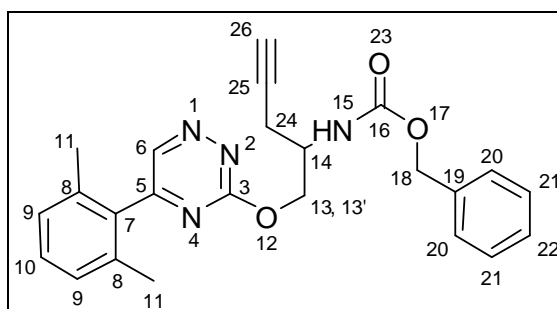
RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 20.5 (C₁₁), 39.8 (C₁₃), 128.8 (C₉), 131.0 (C₁₀), 132.4 (C_q), 136.4 (C_q), 152.9 (C₆), 162.4 (C_q), 166.9 (C_q).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 3000, 1543, 1327, 1138, 764.

SM (ESI) : m/z = 264.0 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) : *Masse calculée* : 264.0807
Masse mesurée : 264.0820

Température de fusion : 146-148°C

1-(5-(2,6-diméthylphényl)-1,2,4-triazin-3-yloxy)pent-4-yn-2-ylcarbamate de benzyle *81**Huile jaune* $C_{24}H_{24}N_4O_3$ $M = 416.48 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

Le composé *81* est obtenu selon le même protocole expérimental utilisé pour la synthèse du composé *70* à partir de 1.5 g d'alcool *69* (6.43 mmol, 1 éq.) et 2.03 g de triazine *80* (7.72 mmol, 1.2 éq.).

Rendement : 82%

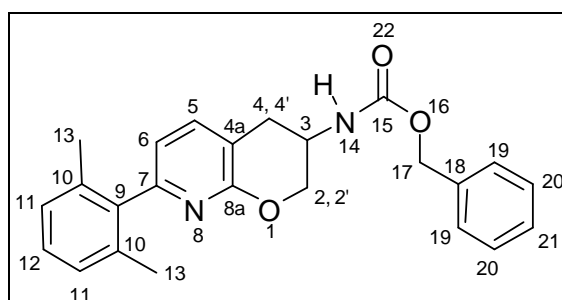
RMN ^1H (CDCl_3 , 250 Hz) : δ (ppm) 2.05 (t, 1H, H_{26} , $J = 2.6 \text{ Hz}$), 2.12 (s, 6H, H_{11}), 2.68-2.71 (m, 2H, H_{24}), 4.36 (qt, 1H, H_{14} , $J = 5.4 \text{ Hz}$), 4.64 (dd, 1H, H_{13} , $J = 5.4 \text{ Hz}$, $J = 10.8 \text{ Hz}$), 4.78 (dd, 1H, $\text{H}_{13'}$, $J = 5.4 \text{ Hz}$, $J = 10.8 \text{ Hz}$), 5.11 (s, 2H, H_{18}), 5.50 (d, 1H, H_{15} , $J = 5.4 \text{ Hz}$), 7.15 (d, 2H, H_9 , $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.29-7.35 (m, 6H, H_{10} , H_{20} , H_{21} , H_{22}), 8.94 (s, 1H, H_6);

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 Hz): δ (ppm) 20.2 (C_{11}), 21.5 (C_{24}), 48.6 (C_{14}), 66.9 (C_{18}), 68.2 (C_{13}), 71.5 (C_{26}), 79.4 (C_{25}), 128.1 (C_9), 128.5, 129.8 (C_{10} , C_{20} , C_{21} , C_{22}), 133.6 (C_q), 135.7 (C_q), 136.2 (C_q), 146.2 (C_6), 155.7 (C_q), 162.5 (C_q), 165.1 (C_q).

IR (NaCl) : ν (cm^{-1}) 3410, 2954, 2248, 1724, 1536, 1066, 734, 696.

SM (ESI) : $m/z = 417 [\text{M}+\text{H}]^+$, 439.5 $[\text{M}+23]^+$.

HRMS (ESI) : *Masse calculée* : 439.1746
Masse mesurée : 439.1730

7-(2,6-diméthylphényl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-3-ylcarbamate de benzyle 82*Solide blanc* $C_{24}H_{24}N_2O_3$ $M = 388.47\text{g/mol}$ **Mode opératoire :**

Le composé **82** est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le dérivé **71**, à partir de 1 g de triazine **81** (2.39 mmol). Après purification sur colonne, on récupère aussi 16% du produit de départ.

Rendement : 71%

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 Hz) : δ (ppm) 2.07 (s, 6H, H_{13}), 2.88 (dd, 1H, H_4 , $J = 3.8$ Hz, $J = 16.7$ Hz), 3.17 (dd, 1H, $\text{H}_{4'}$, $J = 3.8$ Hz, $J = 16.7$ Hz), 4.29-4.38 (m, 3H, H_2 , H_3), 5.12 (s, 2H, H_{17}), 5.27 (d, 1H, H_{14} , $J = 5.3$ Hz), 6.84 (d, 1H, H_6 , $J = 7.5$ Hz), 7.06 (d, 2H, H_{11} , $J = 7.4$ Hz), 7.16 (dd, 1H, H_{12} , $J = 6.3$ Hz, $J = 8.6$ Hz), 7.35 (m, 5H, H_{19} , H_{20} , H_{21}), 7.46 (d, 1H, H_5 , $J = 7.5$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 Hz) : δ (ppm) 20.4 (C_{13}), 31.1 (C_4), 43.8 (C_3), 67.2 (C_{17}), 69.1 (C_2), 112.1 (C_q), 119.0 (C_6), 127.5 (C_{11}), 127.8 (C_{12}), 128.3, 128.4, 128.7 (C_{19} , C_{20} , C_{21}), 135.9 (C_q), 136.2 (C_q), 139.9 (C_q), 140.1 (C_5), 155.8 (C_q), 157.5 (C_q), 160.0 (C_q).

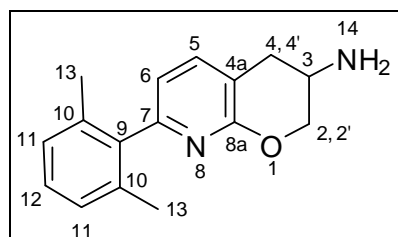
IR (KBr) : ν (cm^{-1}) 3332, 3018, 1710, 1572, 1536, 1244, 755.

SM (ESI) : $m/z = 389.5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

HRMS (ESI) : *Masse calculée* : 389.1865
Masse mesurée : 389.1856

Température de fusion : 65-67°C

7-(2,6-diméthylphényl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-3-amine 83



Solide beige

C₁₆H₁₈N₂O

M = 254.33 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **83** est obtenu suivant le protocole expérimental (méthode B) utilisé pour l'obtention du composé **68**, à partir de 1 g d'amine protégée **82** (2.57 mmol), en 3 h de réaction.

Rendement : 91%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.07 (s, 6H, H₁₃), 2.66 (dd, 1H, H₄, *J* = 6.2 Hz, *J* = 15.9 Hz), 3.09 (dd, 1H, H_{4'}, *J* = 6.2 Hz, *J* = 15.9 Hz), 3.45 (m, 1H, H₃), 3.36-4.04 (m, 1H, H₂), 4.31-4.37 (m, 1H, H_{2'}), 6.80 (d, 1H, H₆, *J* = 7.4 Hz), 7.05 (d, 2H, H₁₁, *J* = 7.4 Hz), 7.14 (dd, 1H, H₁₂, *J* = 6.2 Hz, *J* = 8.6 Hz), 7.46 (d, 1H, H₅, *J* = 7.4 Hz);

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 20.4 (C₁₃), 34.4 (C₄), 43.9 (C₃), 72.4 (C₂), 113.0 (C_q), 118.4 (C₆), 127.4 (C₁₁), 127.7 (C₁₂), 136.0 (C_q), 139.7 (C₅), 140.1 (C_q), 157.1 (C_q), 160.3 (C_q).

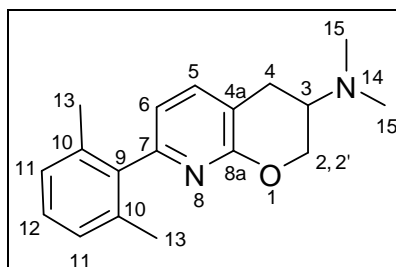
IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 3360, 2926, 1604, 1572, 1462, 1250, 756.

SM (ESI) : *m/z* = 255.5 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) : *Masse calculée* : 255.1497
Masse mesurée : 255.1504

Température de fusion : 128-130°C

7-(2,6-diméthylphényl)-*N,N*-diméthyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*b*]pyridin-3-amine 84



Solide blanc

C₁₈H₂₂N₂O

M = 282.39 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **84** est obtenu de la même manière que son analogue **72**, à partir de 0.09 g d'amine **83** (0.35 mmol).

Rendement : 86%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.06 (s, 6H, H₁₃), 2.42 (s, 6H, H₁₅), 2.76-3.03 (m, 3H, H₄, H₃), 4.03-4.11 (m, 1H, H₂), 4.51-4.58 (m, 1H, H_{2'}), 6.79 (d, 1H, H₆, *J* = 7.4 Hz), 7.04 (d, 2H, H₁₁, *J* = 8.2 Hz), 7.14 (dd, 1H, H₁₂, *J* = 6.2 Hz, *J* = 8.2 Hz), 7.47 (d, 1H, H₅, *J* = 7.4 Hz);

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 20.4 (C₁₃), 29.1 (C₄), 42.8 (C₁₅), 57.0 (C₃), 68.5 (C₂), 113.5 (C_q), 118.2 (C₆), 127.4 (C₁₁), 127.7 (C₁₂), 136.0 (C_q), 139.6 (C₅), 140.1 (C_q), 156.9 (C_q), 160.6 (C_q).

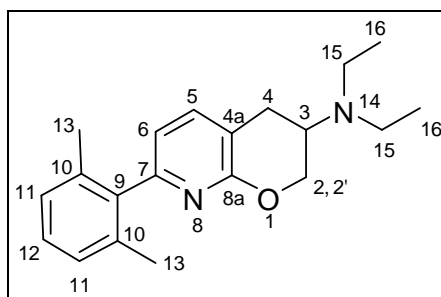
IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 2958, 1604, 1572, 1466, 1254, 752.

SM (ESI) : *m/z* = 283.5 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) : *Masse calculée* : 283.1810
Masse mesurée : 283.1820

Température de fusion : 76-78°C

7-(2,6-diméthylphényl)-*N,N*-diéthyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*b*]pyridin-3-amine 85



Huile jaunâtre

C₂₀H₂₆N₂O

M = 310.44g/mol

Mode opératoire :

L'amine **83** (0.09 g, 0.35 mmol) est alkylée selon le protocole expérimental décrit pour le composé **72**.

Rendement : 90%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 1.08 (t, 6H, H₁₆, *J* = 7.10 Hz), 2.06 (s, 6H, H₁₃), 2.70 (q, 4H, H₁₅, *J* = 7.10 Hz), 2.90-2.93 (m, 2H, H₄), 3.21-3.33 (m, 1H, H₃), 4.04 (t, 1H, H₂, *J* = 10.3 Hz), 4.47-4.53 (m, 1H, H_{2'}), 6.78 d, 1H, H₆, *J* = 7.4 Hz), 7.04 (d, 2H, H₁₁, *J* = 8.0 Hz), 7.14 (dd, 1H, H₁₂, *J* = 6.1 Hz, *J* = 8.0 Hz), 7.46 (d, 1H, H₅, *J* = 7.4 Hz);

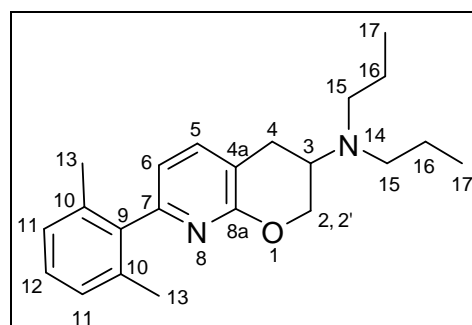
RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz): δ (ppm) 13.5 (C₁₆), 20.3 (C₁₃), 28.7 (C₄), 43.7 (C₁₅), 52.6 (C₃), 68.8 (C₂), 114.1 (C_q), 118.0 (C₆), 127.4 (C₁₁), 127.6 (C₁₂), 135.9 (C_q), 139.6 (C₅), 140.2 (C_q), 156.8 9 (C_q), 160.7 9 (C_q).

IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) 2972, 1601, 1567, 1470, 1244, 1027, 769.

SM (ESI) : *m/z* = 311.5 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) : *Masse calculée* : 311.2123
Masse mesurée : 311.2125

7-(2,6-diméthylphényl)-*N,N*-dipropyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*b*]pyridin-3- amine 86



Huile jaune

C₂₂H₃₀N₂O

M = 338.50 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **86** est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **72**, à partir de 0.1 g d'amine **83** (0.39 mmol). Il a été isolé par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange DCM/MeOH 99/1.

Rendement : 80%

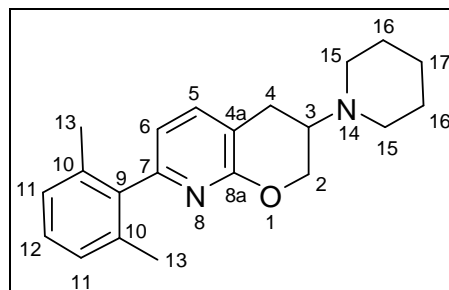
RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 0.89 (t, 6H, H₁₇, *J* = 7.3 Hz), 1.48 (sx, 4H, H₁₆, *J* = 7.3 Hz), 2.06 (s, 6H, H₁₃), 2.51-2.57 (m, 4H, H₁₅), 2.90 (d, 2H, H₄, *J* = 8.6 Hz), 3.20-3.32 (m, 1H, H₃), 4.05 (t, 1H, H₂, *J* = 10.4 Hz), 4.46 (dd, 1H, H_{2'}, *J* = 3.0 Hz, *J* = 10.4 Hz), 6.77 (d, 1H, H₆, *J* = 7.4 Hz), 7.05 (d, 2H, H₁₁, *J* = 7.4 Hz), 7.14 (dd, 1H, H₁₂, *J* = 6.2 Hz, *J* = 8.6 Hz), 7.46 (d, 1H, H₅, *J* = 7.4 Hz);

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 11.8 (C₁₇), 20.3 (C₁₃), 21.9 (C₁₆), 28.0 (C₄), 52.8 (C₁₅, C₃), 68.6 (C₂), 114.4 (C_q), 117.9 (C₆), 127.4 (C₁₁), 127.7 (C₁₂), 136.0 (C_q), 139.7 (C₅), 140.2 (C_q), 156.7 (C_q), 160.8 (C_q),

IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) 2962, 1600, 1567, 1462, 1244, 1027, 754.

SM (ESI) : *m/z* = 339.5 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) : *Masse calculée* : 339.2436
Masse mesurée : 339.2424

7-(2,6-diméthylphényl)-3-(piperidin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine 87**Solide jaune****C₂₁H₂₆N₂O****M = 322.45 g/mol****Mode opératoire :**

A une solution de 0.07 g d'amine **83** (0.28 mmol, 1 éq.) dans 5 mL d'acétonitrile, on ajoute 0.038 mL de 1,5-dibromopentane (0.28 mmol, 1 éq.) et 0.15 g de carbonate de potassium (1.10 mmol, 4 éq.). Le mélange est porté au reflux et agité pendant une nuit. Puis, la réaction est hydrolysée par ajout de l'eau et la phase aqueuse extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques séchées sur sulfate de magnésium sont filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est ensuite purifié sur colonne de gel de silice (éluant DCM/MeOH 9/1) pour conduire au composé attendu **87**.

Rendement : 35%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 1.49 (qt, 2H, H₁₇, *J* = 5.7 Hz), 1.63 (qt, 4H, H₁₆, *J* = 5.7 Hz), 2.06 (s, 6H, H₁₃), 2.61-2.71 (m, 4H, H₁₅), 2.92-3.02 (m, 3H, H₄, H₃), 4.08-4.13 (m, 1H, H₂), 4.55-4.59 (m, 1H, H₂), 6.79 (d, 1H, H₆, *J* = 7.4 Hz), 7.05 (d, 2H, H₁₁, *J* = 7.5 Hz), 7.14 (d, 1H, H₁₂, *J* = 7.5 Hz), 7.47 (d, 1H, H₅, *J* = 7.4 Hz)

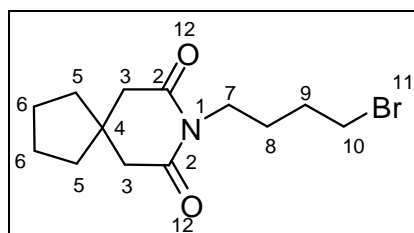
RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 20.4 (C₁₃), 24.6 (C₁₇), 26.3 (C₁₆), 28.4 (C₄), 51.2 (C₁₅), 56.9 (C₃), 68.3 (C₂), 113.9 (C_q), 118.2 (C₆), 127.4 (C₁₁), 127.7 (C₁₂), 136.0 (C_q), 139.6 (C₅), 140.2 (C_q), 156.9 (C_q), 160.8 (C_q),

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 2935, 1563, 1459, 1398, 1244, 1125, 1032, 769.

SM (ESI) : *m/z* = 323.5 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 323.2123
Masse mesurée : 323.2111

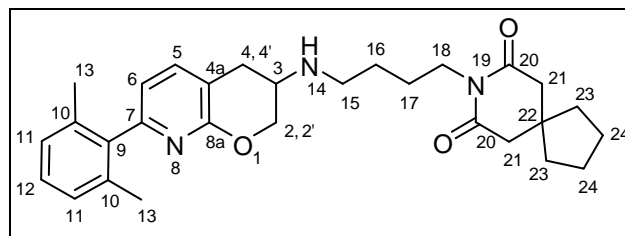
Température de fusion : 115-117°C

8-(4-bromobutyl)-8-azaspiro[4.5]decane-7,9-dione 88*Huile incolore***C₁₃H₂₀BrNO₂****M = 302.212 g/mol****Mode opératoire :**

Sous atmosphère inerte, 4.13 g de carbonate de potassium (29.9 mmol, 3 équ.), 4.0 mL de 1,4-dibromobutane (10.97 mmol, 1.1 équ) et 0.17 g de iodure de potassium (0.97 mmol, 0.1 équ.) sont ajoutés à une suspension de 1.67 g de tétraméthylène-glutarimide (9.67 mmol) dans 20 mL d'acétonitrile. Le mélange est porté à 60°C puis agité pendant 24 h. Après retour à température ambiante et évaporation du solvant, le résidu est hydrolysé et extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, concentrée puis purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant DCM) pour conduire au composé désiré **88**.

Rendement : 67%**RMN ¹H** (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 1.45-1.90 (m, 12H, H₅, H₆, H₈, H₉), 2.60 (s, 4H, H₃), 3.41 (t, 2H, H₁₀, *J* = 6.7 Hz), 3.78 (t, 2H, H₇, *J* = 6.7 Hz).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 24.1 (C₆), 26.6 (CH₂), 30.0 (CH₂), 33.0 (CH₂), 37.5 (C₅), 38.4 (C₇), 39.3 (C₄), 44.8 (C₃), 172.1 (C₂).**IR** (NaCl) : ν (cm⁻¹) 1725, 1673.**SM** (ESI) : *m/z* = 302.0 [M+H]⁺ pour ⁷⁹Br, 304.0 [M+H]⁺ pour ⁸¹Br, 324 [M+Na]⁺ pour ⁷⁹Br, 326.0 [M+Na]⁺ pour ⁸¹Br

8-(4-(7-(2,6-diméthylphényl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-3-ylamino)butyl)-8-azaspiro[4.5]décane-7,9-dione **89**



Huile jaunâtre

$C_{29}H_{37}N_3O_3$

$M = 475.28 \text{ g/mol}$

Mode opératoire :

Sous atmosphère inerte, 0.09 g de chaine bromé **88** (0.30 mmol, 1.1 éq.) 0.11 g de carbonate de potassium (0.83 mmol, 3éq.) et une quantité catalytique d'iodure de potassium sont ajoutés à une solution de 0.07 g d'amine **83** (0.28 mmol, 1 éq.) dans 7 mL de DMF. Le mélange est agité pendant une nuit à 60°C. Après retour à température ambiante et hydrolyse, la solution est diluée avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée plusieurs fois avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur $MgSO_4$, concentrée puis purifiée par chromatographie sur gel de silice (DCM/MeOH 95/5) pour conduire au composé désiré **89**.

Rendement : 72%

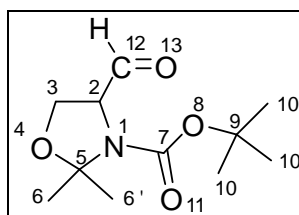
RMN 1H ($CDCl_3$, 250 Hz) : δ (ppm) 1.47-1.72 (m, 12H, H_{16} , H_{17} , H_{23} , H_{24}), 2.06 (s, 6H, H_{13}), 2.58 (s, 4H, H_{21}), 2.67-2.69 (m, 3H, H_4 , H_{15}), 3.03-3.08 (m, 1H, $H_{4'}$), 3.17-3.23 (m, 1H, H_3), 3.77 (t, 2H, H_{18} , $J = 7.0 \text{ Hz}$), 4.05 (dd, 1H, H_2 , $J = 7.7 \text{ Hz}$, $J = 10.8 \text{ Hz}$), 4.37-4.41 (m, 1H, $H_{2'}$), 6.78 (d, 1H, H_6 , $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.04 (d, 2H, H_{11} , $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.13 (dd, 1H, H_{12} , $J = 6.9 \text{ Hz}$, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.44 (d, 1H, H_5 , $J = 7.4 \text{ Hz}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 Hz) : δ (ppm) 20.4 (C_{13}), 24.3 ($2CH_2$), 25.7 (CH_2), 27.7 (CH_2), 32.2 (C_4), 37.7 ($2CH_2$), 39.3 (C_{18}), 39.6 (C_{22}), 45.0 (C_{21}), 46.8 (C_{15}), 49.9 (C_3), 69.8 (C_2), 113.2 (C_q), 118.3 (C_6), 127.4 (C_{11}), 127.7 (C_{12}), 136.0 (C_q), 140.2 (C_5), 157.0 (C_q), 160.6 (C_q), 172.3 (C_q).

IR (NaCl) : ν (cm^{-1}) 3382, 2958, 1726, 1667, 1461, 1244, 755.

SM (ESI) : $m/z = 476.5 [M+H]^+$

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 476.2913
Masse mesurée : 476.2922

4-formyl-2,2-diméthylloxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle 90*Huile jaunâtre* $C_{11}H_{19}NO_4$ $M = 229.28 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

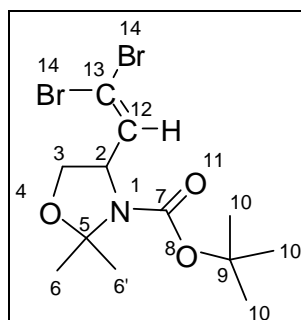
Sous atmosphère inerte, à une solution refroidi à -78°C d'ester **43** (10 g, 38.58 mmol, 1 éq.) dans 70 mL de toluène anhydre, on ajoute goutte à goutte, via une canule, 64.00 mL d'hydrure de di-isobutylaluminium (solution 20% dans toluène, 77.17 mmol, 2 éq.). La réaction est laissée sous agitation pendant 2 h à -78°C et, Après consommation totale du produit de départ (indiqué en CCM avec un mélange éluant EP/AcOEt 8/2 et à la révélation du permanganate de potassium), est arrêtée par ajout lent, à -78°C , de 15 mL de MeOH (pour empêcher que l'aldéhyde formé soit réduit en outre à l'alcool correspondant, le contrôle rigoureux de la température à -78°C est essentiel). Puis, le mélange est versé sur 250 mL d'une solution refroidie à 0°C d'acide chlorhydrique 1N et agité pendant 15 minutes. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AOEt 9/1) pour conduire au composé attendu **90**.

Rendement : 85%**Mélange de conformères (A/B 6/4)**

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 Hz) : δ (ppm) 1.38 (s, 5H, H_{alif}), 1.46 (s, 5H, H_{alif}), 1.50 (s, 2H, H_{alif}), 1.55 (s, 1H, H_{alif}), 1.60 (s, 2H, H_{alif}), 4.01-4.05 (m, 2H, H_3), 4.14-4.28 (m, 1H, H_2), 9.49 (s, 1H, $H_{12\text{A}}$), 9.55 (s, 1H, $H_{12\text{B}}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 Hz): δ (ppm) 24.0, 24.8, 25.9, 26.9 ($C_{6\text{A}}$, $C_{6\text{B}}$, $C_{6'\text{A}}$, $C_{6'\text{B}}$), 28.4 ($C_{10\text{A}}$, $C_{10\text{B}}$), 63.6 ($C_{3\text{B}}$), 64.1 ($C_{3\text{A}}$), 64.9 ($C_{2\text{A}}$, $C_{2\text{B}}$), 81.2 ($C_{9\text{A}}$), 81.5 ($C_{9\text{B}}$), 94.5 ($C_{5\text{B}}$), 95.2 ($C_{5\text{A}}$), 151.5 ($C_{7\text{A}}$), 152.8 ($C_{7\text{B}}$), 199.5 ($C_{12\text{A}}$), 199.6 ($C_{12\text{B}}$).

4-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylloxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle *91*



Solide blanc

C₁₂H₁₉Br₂NO₃

M = 385.10 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **91** est obtenu selon le protocole expérimental utilisé pour la synthèse du composé **64**, à partir de 3 g d'aldéhyde **90** (13.08 mmol), en 1.5 h de réaction à 0°C.

Rendement : 82%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 1.46 (s, 9H, H₁₀), 1.49 (s, 3H, H₆ ou H_{6'}), 1.58 (s, 3H, H₆ ou H_{6'}), 3.74-3.77 (m, 1H, H₃), 4.06-4.08 (m, 1H, H₃), 4.49-4.58 (m, 1H, H₂), 6.42-6.44 (m, 1H, H₁₂).

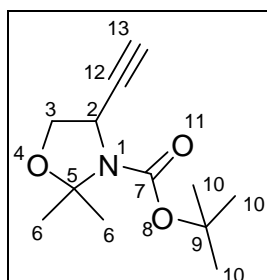
RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 24.0 (C₆ ou C_{6'}), 26.4 (C₆ ou C_{6'}), 28.6 (C₁₀), 59.7 (C₂), 67.4 (C₃), 80.5 (C_q), 90.0 (C_q), 94.6 (C_q), 138.7 (C₁₂), 151.7 (C₁₁).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 2981, 1696, 1384.

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 2981, 2880, 1696, 1384, 1250, 853, 667

SM (ESI) : *m/z* = 406.0 [M+Na]⁺ pour les 2 ⁷⁹Br, 408.0 [M+Na]⁺ pour ⁷⁹Br et ⁸¹Br, 410 [M+Na]⁺ pour les 2 ⁸¹Br.

Température de fusion : 54-56°C

4-éthynyl-2,2-diméthylloxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle **92**

Huile incolore

$C_{12}H_{19}NO_3$

$M = 225.29 \text{ g/mol}$

Mode opératoire :

Méthode A : L'aldéhyde **90** (4.59 g, 20.02 mmol, 1 éq.) est solubilisé dans 100 mL de méthanol et le mélange est amené à 0°C. On ajoute ensuite le phosphonate **93** (5 g, 26.02 mmol, 1.3 éq.) et du carbonate de potassium (5.53 g, 40.04 mmol, 2 éq.), et on laisse le mélange réactionnel sous agitation pendant 1 h à 0°C et ensuite 12 h à température ambiante. Après consommation totale du produit de départ, la réaction est hydrolysée par ajout de 70 mL d'une solution de chlorure d'ammonium saturée et le précipité est filtré sur verre fritté. Le méthanol du filtrat est évaporé sous pression réduite, 50 mL d'eau sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite avec l'acétate d'éthyle (3 x 150 mL). La phase organique collectée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et le solvant est évaporé sous vide. Le composé désiré **93** est isolé par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt 9/1), en utilisant comme révélateur une solution éthanolique de permanganate de potassium.

Rendement (méthode A) : 69%

Méthode B : Le composé **92** à été également synthétisé à partir du composé dibromé **91** (2 g, 5.19 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour la synthèse du composé **65**.

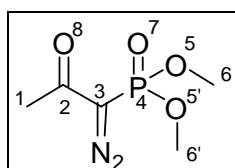
Rendement (méthode B) : 65%

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 Hz) : δ (ppm) 1.43 (sa, 12H, H_{10} , H_6), 1.57 (s, 3H, H_6), 2.23 (s, 1H, H_{13}), 3.93-4.00 (m, 2H, H_3), 4.44-4.54 (m, 1H, H_2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 Hz) : δ (ppm) mélange de deux isomères (A/B) 24.4 (C_{6A}), 25.2 (C_{6B}), 25.9 (C_{6A}), 26.9 (C_{6B}), 28.4 (C_{10A} et C_{10B}), 48.8 (C_{2A} et C_{2B}), 68.7 (C_{3A} et C_{3B}), 70.2 (C_{13A}), 70.6 (C_{13B}), 80.4 (C_{9A}), 80.9 (C_{9B}), 82.4 (C_{12B}), 82.8 (C_{12A}), 94.0 (C_{5B}), 94.5 (C_{5A}), 151.4 (C_{7A}), 151.6 (C_{7B}).

IR (ATR-Ge) : ν (cm^{-1}) 3288, 2981, 1696, 1378, 1245, 1109.

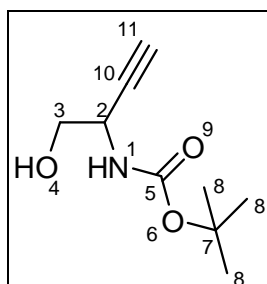
SM (ESI) : $m/z = 226.5 [M+H]^+$, $248.5 [M+Na]^+$.

Diméthyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonate 93*Huile incolore***C₅H₉N₂O₄P****M = 192.11 g/mol****Mode opératoire :**

Dans un ballon de 500 mL, sous atmosphère inerte, on lave 1.99 g d'hydrure de sodium (suspension en huile minéral 60%, 49.70 mmol, 1.2 éq.) avec du tétrahydrofurane anhydre (2x10 mL). Ensuite, l'hydrure est repris dans 15 mL de tétrahydrofurane anhydre et on ajoute 70 mL de benzène anhydre. Le mélange est refroidi à 0°C et on additionne goutte à goutte une solution de diméthyle acétylphosphonate (6.8 g, 41.42 mmol, 1eq.) dans 5 mL de tétrahydrofurane anhydre. La réaction est maintenue sous vive agitation 1 h à 0°C et puis on ajoute une solution d'azoture de tosylé (8.99 g, 45.56 mmol, 1.1 éq.) solubilisée dans 5 mL de tétrahydrofurane anhydre. Le mélange réactionnel est agité une nuit à température ambiante puis, après hydrolyse, filtré sur célite. Le filtrat est lavé à l'acétate d'éthyle (5 x 50 mL) et les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite pour donner un brut qui est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 5/5). On obtient ainsi le produit **93** sous forme d'une huile incolore très liquide.

Rendement : 69%**RMN ¹H** (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.16 (s, 3H, H₁), 3.72 (s, 3H, H₆ ou H_{6'}), 3.76 (s, 3H, H₆ ou H_{6'}).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 27.0 (C₁), 53.4, 53.5 (C₆, C_{6'}), 189.6, 189.8 (C₂, C₃).**IR (ATR-D)** : ν (cm⁻¹) 2960, 2116, 1660, 1271, 1035.**SM (ESI)** : *m/z* = 193.0 [M+H]⁺, 215.0 [M+Na]⁺.

1-hydroxybut-3-yn-2-ylcarbamate de *tert*-butyle **94**



Huile incolore

$C_9H_{15}NO_3$

$M = 185.22 \text{ g/mol}$

Mode opératoire :

Le composé **94** est obtenu selon le protocole expérimental utilisé pour l'obtention du composé **66**, à partir de 2.5 g d'aminoacétale **92** (11.097 mmol, 1 éq.).

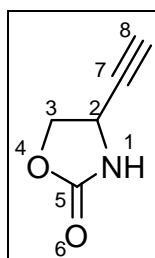
Rendement : 88%

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 Hz) : δ (ppm) 1.43 (s, 9H, H_8), 2.31 (d, 1H, H_{11} , $J = 2.3 \text{ Hz}$), 2.92 (s, 1H, H_4), 3.69 (d, 1H, H_3 , $J = 4.8 \text{ Hz}$), 4.50 (sa, 1H, H_2), 5.21 (d, 1H, H_1).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 Hz) : δ (ppm) 28.4 (C_8), 45.3 (C_2), 65.4 (C_3), 72.5 (C_{11}), 80.6 (C_7), 81.0 (C_{10}), 155.5 (C_5).

IR (ATR-Ge) : ν (cm^{-1}) 3304, 3293, 2976, 2430, 1690, 1511, 1168, 1050.

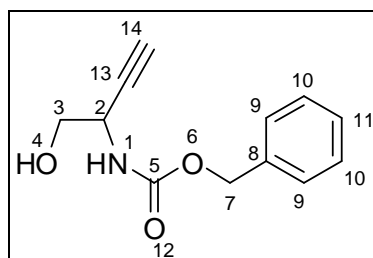
SM (ESI) : $m/z = 208.0 [M+Na]^+$.

4-éthynyloxazolidin-2-one 96*Solide blanc***C₅H₅NO₂****M = 111.10 g/mol****Mode opératoire :**

Sous atmosphère inerte, à une solution refroidie à 0°C d'alcool **94** (0.05 g, 0.27 mmol, 1 éq.) dans 4 mL de tétrahydrofurane anhydre, est ajouté l'hydrure de sodium (dispersion 60% dans d'huile minérale, 0.012 g, 0.30 mmol). Après une heure d'agitation à température ambiante, la réaction est arrêtée par addition lente d'eau (10 mL). Le mélange est ensuite extrait avec du dichlorométhane (3 x 25 mL), les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et le solvant est évaporé sous vide. Une chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt 6/4) permet d'isoler le composé désiré **96** et le produit de départ non consommé (0.023 g).

Rendement : 45%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.45 (d, 1H, H₈, J = 1.9 Hz), 4.34-4.37 (m, 1H, H_{alif}), 4.57-4.60 (m, 2H, H_{alif}), 6.01 (sl, 1H, H₁).

1-hydroxybut-3-yn-2-ylcarbamate de benzyle 97*Solide blanc* $C_{12}H_{13}NO_3$ $M = 219.24 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

Le composé **92** (2 g, 8.88 mmol, 1 éq.) est solubilisé dans 8 mL de méthanol et il est ensuite versé lentement sur 40 mL d'acide trifluoroacétique. Après 2 h d'agitation à température ambiante, le mélange est coévaporé (jamais à sec) avec de l'éther diéthylique (3 x 50 mL). L'aminoalcool complètement déprotégé est repris dans 40 mL de dioxane et les traces d'éther et d'acide sont réévaporées sous pression réduite. On ajoute ensuite 40 mL d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et le pH du mélange est ajusté à 8 par ajout de bicarbonate de sodium en poudre. On additionne 1.6 g de carbonate de potassium (11.54 mmol, 1.3 éq.) et 1.52 mL de chloroformate de benzyle (10.66 mmol, 1.2 éq.) et le milieu réactionnel est agité pendant une nuit à température ambiante. A la fin, la réaction est hydrolysée et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite pour conduire à un brut purifié sur chromatographie de gel de silice (éluant EP/AcOEt 5/5, révélateur : solution alcoolique de permanganate de potassium).

Rendement : 87%

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 Hz) : δ (ppm) 2.35 (d, 1H, H_{14} , $J = 2.4$ Hz), 2.44 (t, 1H, H_4 , $J = 6.1$ Hz), 3.74 (t, 2H, H_3 , $J = 6.1$ Hz), 4.58-4.62 (m, 1H, H_2), 5.12 (s, 2H, H_7), 5.37-5.38 (m, 1H, H_1), 7.30-7.38 (m, 5H, H_9 , H_{10} , H_{11}).

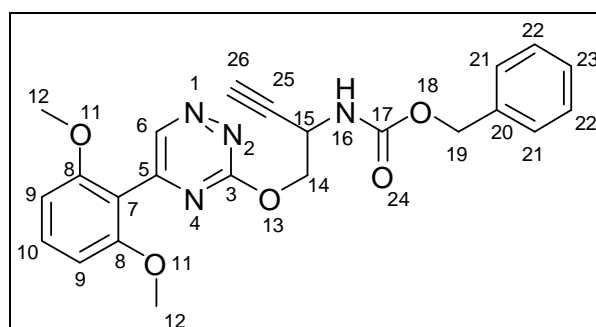
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.7 Hz) : δ (ppm) 45.7 (C_2), 65.3 (C_3), 67.4 (C_7), 72.9 (C_{14}), 80.6 (C_{13}), 128.3, 128.4, 128.7 (C_9 , C_{10} , C_{11}), 136.1 (C_8), 156.0 (C_5).

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) 3287, 2954, 1700, 1538, 1252, 1035, 752, 696.

SM (ESI) : $m/z = 220.5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 242.0 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$

HRMS : *Masse calculée* : 242.0793
Masse mesurée : 242.0799

Température de fusion : 60-62 °C

1-(5-(2,6-diméthoxyphényl)-1,2,4-triazin-3-yloxy)but-3-yn-2-ylcarbamate de benzyle 98**Solide jaune****C₂₃H₂₂N₄O₅****M = 434.46 g/mol****Mode opératoire :**

Sous atmosphère inerte, à -78°C , on additionne goutte à goutte du *n*-butyllithium (solution à 2.35 M dans le tétrahydrofurane, 0.47 mL, 1.09 mmol, 1.2 éq.) à une solution de l'alcool **97** (0.2 g, 0.912 mmol, 1 éq.) dans 10 mL de tétrahydrofurane anhydre. Après 45 minutes d'agitation à -78°C , on ajoute lentement la triazine **49** (0.40 g, 1.37 mmol, 1.5 éq.) solubilisée dans 5 mL de tétrahydrofurane anhydre. Le mélange réactionnel est agité 2 h, jusqu'à consommation complète du produit de départ, puis hydrolysé avec une solution de bicarbonate de sodium (10%) à basse température. La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL) et les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le brut ainsi obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (éluant DCM/MeOH 98/2) pour conduire au composé **98**.

Rendement : 69%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.33 (d, 1H, H₂₆, $J = 2.4$ Hz), 3.74 (s, 6H, H₁₂), 4.63-4.76 (m, 2H, H₁₄), 4.99-5.04 (m, 1H, H₁₅), 5.09 (s, 2H, H₁₉), 5.63 (d, 1H, H₁₆, $J = 7.0$ Hz), 6.63 (d, 2H, H₉, $J = 8.4$ Hz), 7.31-7.32 (m, 5H, H₂₁, H₂₂, H₂₃), 7.39 (t, 1H, H₁₀, $J = 8.4$ Hz), 8.97 (s, 1H, H₆).

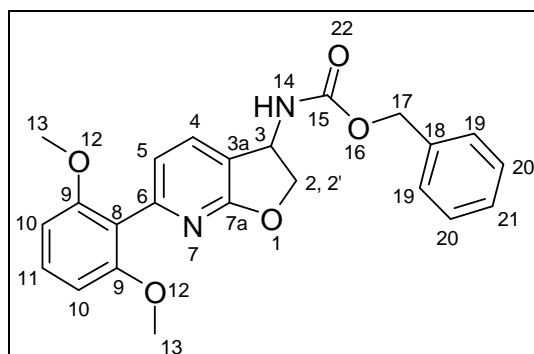
RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 42.8 (C₁₅), 55.9 (C₁₂), 67.1 (C₁₉), 69.1 (C₁₄), 72.7 (C₂₆), 79.8 (C₂₅), 104.1 (C₉), 112.2 (C_q), 128.0, 128.1, 128.5 (C₂₁, C₂₂, C₂₃), 132.5 (C₁₀), 136.1 (C_q), 147.8 (C₆), 155.4 (C_q), 158.2 (C_q), 158.3 (C_q), 165 (C_q).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 3304, 3012, 2946, 2121, 1717, 1600, 1520, 1226, 1108, 1025, 768.

SM (ESI) : $m/z = 435.5$ [M+H]⁺, 457.5 [M+Na]⁺.

HRMS : Masse calculée : 435.1668
Masse mesurée : 435.1659

Température de fusion : 54-56 °C

6-(2,6-diméthoxyphényl)-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-3-ylcarbamate de benzyle **99****Solide blanc****C₂₃H₂₂N₂O₅****M = 406.44 g/mol****Mode opératoire :**

Une solution du composé **98** (0.07 g, 0.16 mmol, 1 éq.) dans 1.5 mL de chlorobenzène est chauffée sous activation micro-ondes à 220°C pendant 1.5 h. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt 5/5) pour conduire au composé de cyclisation **99**.

Rendement : 95%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 3.70 (s, 6H, H₁₃), 4.33-4.39 (m, 1H, H₂), 4.72-4.80 (m, 1H, H₂'), 5.13 (s, 2H, H₁₇), 5.28-5.33 (m, 1H, H₁₄), 5.45-5.50 (m, 1H, H₃), 6.60 (d, 2H, H₁₀, *J* = 8.4 Hz), 6.89 (d, 1H, H₅, *J* = 7.4 Hz), 7.28 (t, 1H, H₁₁, *J* = 8.4 Hz), 7.35 (m, 5H, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 7.68 (d, 1H, H₄, *J* = 7.4 Hz).

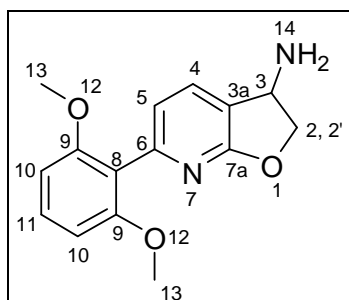
RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz): δ(ppm) 51.8 (C₃), 56.1 (C₁₃), 67.2 (C₁₇), 75.9 (C₂), 104.2 (C₁₀), 116.6 (C_q), 118.5 (C_q), 119.7 (C₅), 128.2, 128.4, 128.7 (C₁₉, C₂₀, C₂₁), 129.9 (C₁₁), 134.6 (C₄), 136.2 (C_q), 154.8 (C_q), 155.8 (C_q), 158.1 (C_q), 167.9 (C_q).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 3320, 2964, 1712, 1602, 1472, 1250, 1110, 753.

SM (ESI) : *m/z* = 407.0 [M+Na]⁺.

Température de fusion : 68-70 °C

6-(2,6-diméthoxyphényl)-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-3-amine 100



Solide orange

C₁₅H₁₆N₂O₃

M = 272.31 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **100** est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **83**, à partir de 0.11 g de composé **99** (0.27 mmol) en 2 h de réaction à température ambiante.

Rendement : 84%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 1.74 (sl, 2H, H₁₄), 3.70 (s, 6H, H₁₃), 4.19 (dd, 1H, H₂, *J* = 4.1 Hz, *J* = 8.6 Hz), 4.64-4.77 (m, 2H, H₂, H₃), 6.60 (d, 2H, H₁₀, *J* = 8.4 Hz), 6.87 (d, 1H, H₅, *J* = 7.4 Hz), 7.28 (t, 1H, H₁₁, *J* = 8.4 Hz), 7.64 (d, 1H, H₄, *J* = 7.4 Hz).

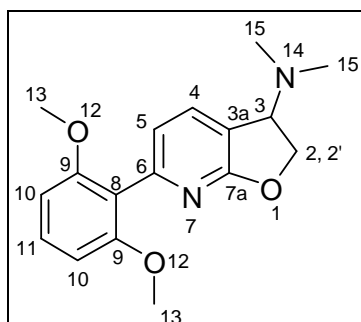
RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 52.6 (C₃), 56.0 (C₁₃), 78.2 (C₂), 104.2 (C₁₀), 118.7 (C_q), 119.3 (C₅), 121.3 (C_q), 129.6 (C₁₁), 133.5 (C₄), 153.4 (C_q), 158.2 (C_q), 167.6 (C_q).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 3358, 2964, 1602, 1472, 1250, 1110, 753.

SM (ESI) : *m/z* = 273.0 [M+H]⁺.

Température de fusion : 58-60 °C

6-(2,6-diméthoxyphényl)-*N,N*-diméthyl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-3-amine 101



Solide blanc

C₁₇H₂₀N₂O₃

M = 300.36 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **101** est obtenu suivant le protocole expérimental utilisé pour l'obtention du composé **72**, à partir de 0.05 g d'amine **100** (0.184 mmol). On remarque le même R_f (dans des conditions d'élution DCM/MeOH 9/1 R_f = 0.35) pour le produit de départ que pour le produit attendu.

Rendement : 71%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 Hz) : δ (ppm) 2.29 (s, 6H, H₁₅), 3.71 (s, 6H, H₁₃), 4.46-4.51 (m, 2H, H₂, H₃), 4.57-4.62 (m, 1H, H_{2'}), 6.61 (d, 2H, H₁₀, J = 8.4 Hz), 6.87 (d, 1H, H₅, J = 7.4 Hz), 7.28 (d, 1H, H₁₁, J = 8.4 Hz), 7.67 (d, 1H, H₄, J = 7.4 Hz).

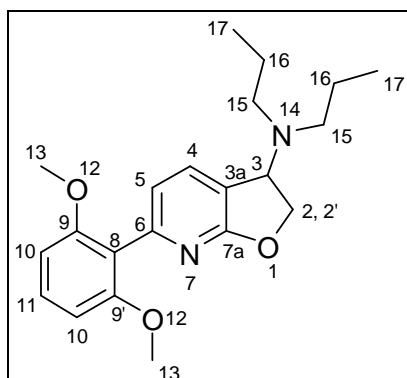
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.7 Hz) : δ (ppm) 40.8 (C₁₅), 56.1 (C₁₃), 64.7 (C₃), 70.4 (C₂), 104.2 (C₁₀), 115.9 (C_q), 118.9 (C₅), 129.7 (C₁₁), 135.2 (C₄), 154.0 (C_q), 158.2 (C_q), 168.5 (C_q).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 2938, 1598, 1250, 1110, 753.

SM (ESI) : m/z = 301.5 [M+H]⁺.

HRMS : Masse calculée : 301.1552
Masse mesurée : 301.1551

Température de fusion : 151-153 °C

6-(2,6-diméthoxyphényl)-*N,N*-dipropyl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-3-amine 102***Huile visqueuse incolore*** **$C_{21}H_{28}N_2O_3$** **$M = 356.47$ g/mol****Mode opératoire :**

L'alkylation réductrice est réalisée selon le mode opératoire décrit pour le composé **72**, à partir de 0.03 g d'amine **100** (0.11 mmol). Pour l'étape de purification, deux séparations successives ont été réalisées par chromatographie sur gel de silice (colonne 1: DCM/MeOH 98/2, colonne 2: EP/AcOEt 8/2).

Rendement : 40%

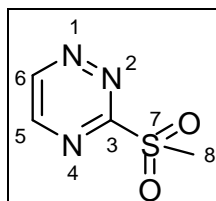
RMN 1H (CDCl₃, 400 Hz) : δ (ppm) 0.87 (t, 6H, H₁₇, $J = 7.3$ Hz), 1.42-1.51 (m, 4H, H₁₆), 2.38-2.51 (m, 4H, H₁₅), 3.72 (s, 6H, H₁₃), 4.48-4.56 (m, 2H, H₂, H₃), 4.73-4.77 (m, 1H, H_{2'}), 6.61 (d, 2H, H₁₀, $J = 8.4$ Hz), 6.84 (d, 1H, H₅, $J = 7.3$ Hz), 7.28 (t, 1H, H₁₁, $J = 8.4$ Hz), 7.63 (d, 1H, H₄, $J = 7.3$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100.7 Hz) : δ (ppm) 11.9 (C₁₇), 21.8 (C₁₆), 52.8 (C₁₅), 56.2 (C₁₃), 61.5 (C₃), 71.5 (C₂), 104.2 (C₁₀), 117.7 (C_q), 118.9 (C₅), 119.1 (C_q), 129.6 (C₁₁), 134.9 (C₄), 153.5 (C_q), 158.3 (C_q), 168.6 (C_q).

IR (ATR-Ge) : (sel de fumarate) ν (cm⁻¹) 2923, 2360, 1703, 1587, 1471, 1250, 1106, 973.

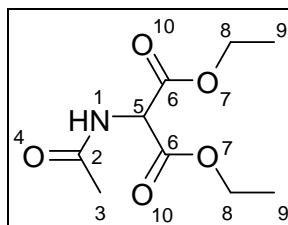
SM (ESI) : $m/z = 357.0$ [M+H]⁺.

HRMS : *Masse calculée* : 357.2178
Masse mesurée : 357.2183

3-(méthylsulfonyl)-1,2,4-triazine 103*Solide jaune clair* $C_4H_5N_3O_2S$ $M = 159.01 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

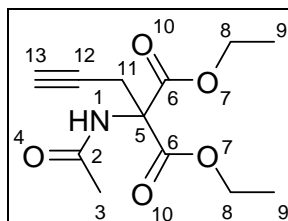
A une solution de 3-méthylsulfonyl-1,2,4-triazine **46** (1 g, 7,9 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (30 mL) refroidie à 0 °C sous argon, est ajouté par portions l'acide *méto*-chloroperbenzoïque (70-75 % tech. solide, 3,72 g, 16,7 mmol) pendant 5 minutes. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant une heure et ensuite concentré à froid sous pression réduite (jamais à sec). Le résidu obtenu est solubilisé dans l'acétate d'éthyle (20 mL). L'éther de pétrole est additionné au mélange jusqu'à formation d'un précipité (\approx 30 mL). Le mélange est refroidi, filtré sur Büchner et séché sous vide pour conduire au composé désiré **103**.

Rendement : 65%**RMN 1H** (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 3.52 (s, 3H, H₈), 8.92 (d, 1H, H₅, $J = 2.3$ Hz), 9.52 (d, 1H, H₆, $J = 2.3$ Hz).**RMN ^{13}C** (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 30.4 (C₈), 152.2 (C₆), 152.6 (C₅), 166.6 (C₃).**IR** (KBr) : ν (cm⁻¹) 3019, 1334, 1215, 1139, 771.**SM** (ESI) : $m/z = 160.0$ [M+H]⁺.**Température de fusion :** 86-88 °C

2-acétamidomalonate de diéthyle 104*Solide blanc* $C_9H_{15}NO_5$ $M = 217.22 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

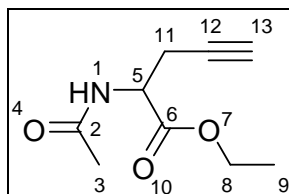
On ajoute 30 mL de triéthylamine (212.62 mmol, 1.3 éq.) à une suspension de diesteraminomalonate commercial (15 g, 70.87 mmol, 1 éq.) solubilisé dans du dichlorométhane (500 mL). La solution devenue limpide est refroidie à 0°C. On ajoute ensuite l'anhydride acétique (33.3 mL, 354.36 mmol, 1.5 éq.) et on agite pendant 2 h à température ambiante. Après consommation complète du produit de départ (CCM : EP/AcOEt 7/3, révélateur $KMnO_4$), on extrait 3 fois le milieu réactionnel avec du dichlorométhane, on sèche les phases organiques sur sulfate de magnésium et on évapore le solvant sous vide. Le brut réactionnel est ensuite recristallisé dans de l'éthanol, lavé au diéthyl éther et séché. Le composé **104** est isolé avec un rendement de 92%.

Rendement : 92%**RMN 1H** ($CDCl_3$, 250 Hz) : δ (ppm) 1.19 (t, 6H, H_9 , $J = 7.2$ Hz), 2.07 (s, 3H, H_3), 4.26 (dq, 4H, H_8 , $J = 2.7$, $J = 7.2$ Hz), 5.15 (d, 1H, H_5 , $J = 6.8$ Hz), 6.53 (d, 1H, H_1 , $J = 6.8$ Hz).**RMN ^{13}C** ($CDCl_3$, 62.9 Hz) : δ (ppm) 14.1 (C_9), 22.9 (C_3), 56.6 (C_5), 62.7 (C_8), 166.5 (C_q), 169.9 (C_q).**IR** (KBr) : ν (cm^{-1}) 3254, 2996, 1760, 1640, 1540, 1232.**SM** (ESI) : $m/z = 218.0 [M+H]^+$, $240.0 [M+H]^+$.**Température de fusion :** 93-95 °C

2-acétamido-2-(prop-2-ynyl)malonate de diéthyle 105*Solide blanc* $C_{12}H_{17}NO_5$ $M = 255.27 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

Le composé **104** (13 g, 59.85 mmol, 1 éq.) est ajouté à une solution d'éthoxyde de sodium (1.514 g, 65.83 mmol, 1.1 éq. Na / 66 mL de EtOH) et agité 20 min à température ambiante. Le bromure de propargyle (solution 80% dans du toluène, 8.4 mL, 9.26 mmol, 1.3 éq.) est ensuite ajouté lentement et le mélange réactionnel est agité pendant 2.5 h à t.a. Après consommation complète du produit de départ (CCM : EP/AcOEt 7/3, révélateur $KMnO_4$), le solvant est évaporé, le résidu est hydrolysé avec une solution saturée de chlorure de sodium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Après séchage sur sulfate de magnésium et concentration sous vide, le brut réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt 7/3) pour donner le composé **105** sous forme d'un solide.

Rendement : 86%**RMN 1H** ($CDCl_3$, 400 Hz) : δ (ppm) 1.24 (t, 6H, H_9 , $J = 7.1$ Hz), 1.96 (t, 1H, H_{13} , $J = 2.6$ Hz), 2.04 (s, 3H, H_3), 3.26 (d, 2H, H_{11} , $J = 2.6$ Hz), 4.21-4.28 (m, 4H, H_8), 6.93 (s, 1H, H_1).**RMN ^{13}C** ($CDCl_3$, 100.7 Hz) : δ (ppm) 14.1 (C_9), 23.1 (C_3), 24.0 (C_{11}), 63.2 (C_8), 65.5 (C_5), 71.6 (C_{13}), 78.5 (C_{12}), 166.8 (C_q), 169.5 (C_q).**IR** (KBr) : ν (cm^{-1}) 3212, 2982, 1752, 1646, 1540, 1286, 1194, 636.**SM** (ESI) : $m/z = 278.0$ [$M+Na$] $^+$.**Température de fusion :** 89–91 °C

2-acétamidopent-4-ynoate d'éthyle **106**

Solide blanc

 $C_9H_{13}NO_3$ $M = 183.21 \text{ g/mol}$

Mode opératoire :

Méthode A : Le composé de décarboxylation **106** est obtenu selon le même protocole expérimental utilisé pour la synthèse du composé **75**, à partir de 12 g de diester **105** (47.01 mmol, 1 éq.) en 8 h de réaction. Pour l'étape de purification sur colonne de gel de silice, on a utilisé comme éluant un mélange EP/AcOEt 5/5.

Rendement (méthode A) : 86%

Méthode B : Une solution de soude 1M (38 mL) est ajoutée lentement à température ambiante pendant durant 4 h à une solution du composé **105** (9.5g, 37.22 mmol) dans 50 mL de THF, puis laissée sous agitation une nuit. Après l'évaporation du solvant, la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique pour récupérer le produit de départ non-transformé. De l'acétate d'éthyle (50 mL) est ajouté à la phase aqueuse récupérée qui est ensuite neutralisée avec 38 mL d'acide citrique (solution 1M). Une deuxième extraction est effectuée à l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous vide pour conduire au composé de mono-saponification avec un rendement de 75% en produit brut. Ce dernier (2 g, 8.80 mmol) est solubilisé dans 10 mL de THF et chauffé sous irradiation micro-ondes à 170°C pendant 60 min. Le solvant est évaporé et le résidu purifié sur colonne de gel de silice (éluant DCM/MeOH 95/5) pour donner le composé **106**.

Rendement (méthode B) : 64%

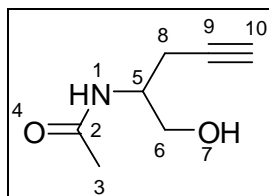
RMN 1H ($CDCl_3$, 250 Hz) : δ (ppm) 1.20 (t, 3H, H_9 , $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.95 (t, 1H, H_{13} , $J = 2.6 \text{ Hz}$), 1.97 (s, 3H, H_3), 2.67 (dd, 2H, H_{11} , $J = 2.6 \text{ Hz}$, $J = 4.8 \text{ Hz}$), 4.09 - 4.22 (m, 2H, H_8), 4.63 (dt, 1H, H_5 , $J = 7.4 \text{ Hz}$, $J = 4.8 \text{ Hz}$), 6.47 (d, 1H, H_1 , $J = 7.4 \text{ Hz}$)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 Hz) : δ (ppm) 14.1 (C_9), 22.4 (C_{11}), 23.1 (C_3), 50.7 (C_5), 61.9 (C_8), 71.5 (C_{13}), 78.6 (C_{12}), 169.9 (C_q), 170.4 (C_q)

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) 2925, 2985, 1743, 1664, 1537, 1216.

SM (ESI) : $m/z = 206.0 [M+Na]^+$

Température de fusion : 67–69 °C

N*-(1-hydroxypent-4-yn-2-yl)acétamide 107**Solide blanc*****C₇H₁₁NO₂****M = 141.17 g/mol****Mode opératoire :**

L'ester **106** (5 g, 27.29 mmol, 1 éq.) est solubilisé dans 100 mL de tétrahydrofurane anhydre et le mélange est refroidi à -10°C. On ajoute ensuite 1.78 g de borohydrure de lithium (81.87 mmol, 3 éq.) et 20 mL de MeOH anhydre. La réaction est laissée sous agitation pendant 1.5 h à 0°C et, Après consommation complète du produit de départ, le mélange est hydrolysé avec 100 mL d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Dès que tout l'hydrure est hydrolysé (30 minutes d'agitation à température ambiante), le solvant organique est évaporé sous vide et le résidu aqueux repris dans 150 mL d'acétate d'éthyle et laissé sous agitation 30 minutes. Le mélange est ensuite extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 150 mL). Les phases aqueuses rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide pour conduite à un brut réactionnel purifié sur colonne de gel de silice (éluant DCM/MeOH 9/1).

Rendement : 83%

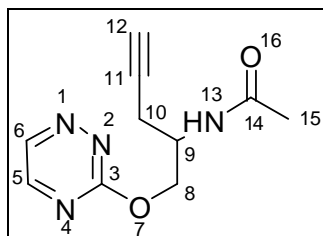
RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.00 (s, 3H, H₃), 2.03 (t, 1H, H₁₀, *J* = 2.7 Hz), 2.48 (m, 2H, H₈), 3.79-3.73 (m, 3H, H₆, H₇), 3.99-4.11 (m, 1H, H₅), 6.35 (d, 1H, H₁, *J* = 7.6 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 20.9 (C₈), 23.4 (C₃), 49.8 (C₅), 63.3 (C₆), 71.1 (C₁₀), 80.3 (C₄), 171.0 (C₂).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 3305, 2984, 1650, 1540.

SM (ESI) : *m/z* = 142.0 [M+H]⁺.

Température de fusion : 61–63 °C

N*-(1-(1,2,4-triazin-3-yloxy)pent-4-yn-2-yl)acétamide **108****Huile jaunâtre visqueuse*** **$C_{10}H_{12}N_4O_2$** **$M = 220.23$ g/mol****Mode opératoire :**

Sous atmosphère inerte, à -78°C , on additionne goutte à goutte du *n*-butyllithium (solution à 1.55 M dans le tétrahydrofurane, 2.51 mL, 3.90 mmol, 1.1 éq.) à une solution de l'alcool **107** (0.50 g, 3.54 mmol, 1 éq.) dans 20 mL de tétrahydrofurane anhydre. Après 30 minutes d'agitation à -78°C , on ajoute lentement une solution de 3-méthansulfonyl-1,2,4-triazine (0.68 g, 4.25 mmol, 1.2 éq.) solubilisée dans 10 mL de tétrahydrofurane anhydre. Le mélange réactionnel est agité 30 minutes à -78°C puis 1.5 h à -10°C , jusqu'à consommation complète du produit de départ, avant hydrolyse avec une solution de bicarbonate de sodium (5%) à -10°C . La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (3 x 60 mL) et les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le brut ainsi obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (éluant DCM/MeOH 9/1) pour conduire au composé **108**.

Rendement : 86 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 Hz) : δ (ppm) 1.94 (s, 3H, H_{15}), 1.99 (t, 1H, H_{12} , $J = 2.6$ Hz), 2.56-2.60 (m, 2H, H_{10}), 4.33-4.55 (m, 2H, H_8 , H_9), 4.62-4.69 (m, 1H, H_8), 6.52 (d, 1H, H_{13} , $J = 7.9$ Hz), 8.41 (d, 1H, H_6 , $J = 2.2$ Hz), 8.94 (d, 1H, H_5 , $J = 2.2$ Hz).

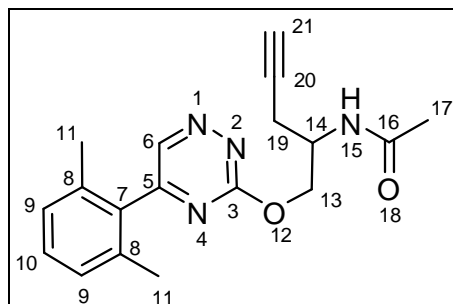
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 Hz) : δ (ppm) 21.1 (C_{10}), 23.2 (C_{15}), 46.8 (C_9), 68.1 (C_8), 71.3 (C_{12}), 79.5 (C_{11}), 145.2 (C_6), 151.0 (C_5), 165.3 (C_3), 170.1 (C_{14}).

IR (NaCl) : ν (cm^{-1}) 3308, 3308, 2120, 1654, 1544, 1424, 1370, 752.

SM (ESI) : $m/z = 243.0$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$

HRMS : *Masse calculée* : 243.0858
Masse mesurée : 243.0858

***N*-(1-(5-(2,6-diméthylphényl)-1,2,4-triazin-3-yloxy)pent-4-yn-2-yl)acetamide 109**



Huile incolore

C₁₈H₂₀N₄O₂

M = 324.16 g/mol

Mode opératoire :

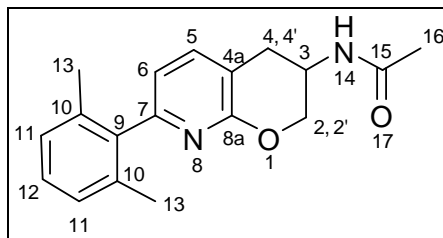
Le composé **109** est obtenu selon le protocole expérimental utilisé pour la synthèse de son analogue **70**, à partir de 0.22 g d'aminoalcool **107** (1.56 mmol, 1 éq.) dans 45 minutes à -10°C.

Rendement : 85%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 1.99 (s, 3H, H₁₇), 2.02 (t, 1H, H₂₁, *J* = 2.7 Hz), 2.10 (s, 6H, H₁₁), 2.63-2.68 (m, 1H, H₁₉), 4.51-4.61 (m, 2H, H₁₃, H₁₄), 4.75-4.82 (m, 1H, H₁₃), 6.27 (d, 1H, H₁₅, *J* = 7.9 Hz), 7.12 (d, 2H, H₉, *J* = 7.6 Hz), 7.27 (t, 1H, H₁₀, *J* = 7.6 Hz), 8.93 (s, 1H, H₆).

IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) 3300, 3000, 1662, 1544, 1348, 1029, 759.

SM (ESI) : *m/z* = 325.5 [M+H]⁺.

N*-(7-(2,6-diméthylphényl)-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*b*]pyridin-3-yl)acetamide **110****Solide beige*****C₁₈H₂₀N₂O₂****M = 296.37 g/mol****Mode opératoire :**

Une solution du composé **109** (0.1 g, 0.31 mmol, 1 éq.) dans 2 mL de chlorobenzène est chauffée sous activation micro-ondes à 200°C pendant 1 h. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le résidu purifié sur colonne de gel de silice (éluant DCM/MeOH 99/1) pour conduire au composé de cyclisation **110**.

Rendement : 26%

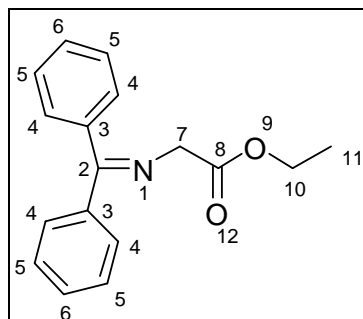
RMN ¹H (CDCl₃, 400 Hz) : δ (ppm) 2.06 (s, 3H, H₁₆), 2.09 (s, 6H, H₁₃), 2.78-2.83 (m, 1H, H₄), 3.19-3.26 (m, 1H, H_{4'}), 3.91-3.96 (m, 1H, H₂), 4.08-4.13 (m, 2H, H₂, H₃), 5.3 (s, 1H, H₁₄), 6.44 (d, 1H, H₆, *J* = 7.2 Hz), 7.06 (m, 2H, H₁₁), 7.13 (dd, 1H, H₁₂, *J* = 6.6 Hz, *J* = 8.4 Hz), 7.29 (d, 1H, H₅, *J* = 7.2 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.7 Hz) : δ (ppm) 20.3 (C₁₃), 20.9 (C₁₆), 30.9 (C₄), 54.9 (C₃), 67.5 (C₂), 114.0 (C₆), 118.4 (C_q), 127.4 (C₁₁), 127.5 (C₁₂), 132.0 (C₅), 136.1 (C_q), 140.9 (C_q), 156.4 (C_q), 163.6 (C_q), 170.9 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 3144, 2923, 1731, 1594, 1446, 1377, 1235, 1035, 815, 780.

SM (ESI) : *m/z* = 297.5 [M+H]⁺.

HRMS : *Masse calculée* : 297.1603
 Masse mesurée : 297.1621

2-(diphénylméthylèneamino)acétate d'éthyle *III**Cristaux blancs* $C_{17}H_{17}NO_2$ $M = 267.33 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

A une suspension de glycine éthyle ester chlorhydraté (10 g, 71.64 mmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (200 mL) on ajoute de la benzophénone imine (12.02 mL, 71.64 mmol, 1 éq.) à température ambiante. Après 24 h de réaction, le chlorure d'ammonium formé est filtré sur fritté et le solvant est évaporé. Le brut obtenu est ensuite hydrolysé à l'eau (100 mL) et extrait 3 fois à l'éther diéthylique (100 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, concentrées sous vide et le solide obtenu est lavé au *n*-pentane pour conduire au composé désiré *III* utilisé par la suite sans autre purification préalable.

Rendement : 74%

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 Hz) : δ (ppm) 1.25 (t, 3H, H_{11} , $J = 7.1$ Hz), 4.19 (q, 2H, H_{10} , $J = 7.1$ Hz), 4.20 (s, 2H, H_7), 7-16-7.18 (m, 2H, H_{ar}), 7.29-7.44 (m, 6H, H_{ar}), 7.65-7.67 (m, 2H, H_{ar}).

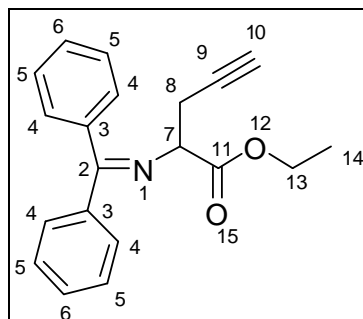
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.7 Hz) : δ (ppm) 14.3 (C_{11}), 55.8 (C_7), 60.9 (C_{10}), 127.7 ($2C_{ar}$), 128.1 ($2C_{ar}$), 128.7 ($2C_{ar}$), 128.8 ($2C_{ar}$), 128.9 (C_{ar}), 130.5 (C_{ar}), 136.1 (C_q), 139.3 (C_q), 170.6 (C_q), 171.8 (C_q).

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) 2978, 1844, 1758, 1601, 1446, 1384, 778, 751

SM (ESI) : $m/z = 268.0$ [$M+H$] $^+$.

Température de fusion : 46–48 °C

2-(diphénylméthylèneamino)pent-4-ynoate d'éthyle *112*



Huile incolore

C₂₀H₁₉NO₂

M = 305.38 g/mol

Mode opératoire :

Le composé ***112*** est obtenu selon le même protocole expérimental utilisé pour la synthèse du composé ***75***, à partir de 18 g d'ester ***111*** (67.33 mmol), en 12 h de réaction.

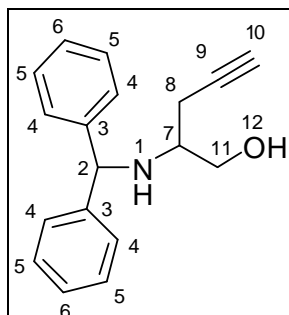
Rendement : 75%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 Hz) : δ (ppm) 1.26 (t, 3H, H₁₄, *J* = 7.1 Hz), 1.95 (t, 1H, H₁₀, *J* = 2.7 Hz), 2.75-2.89 (m, 2H, H₈), 4.12-4.22 (m, 2H, H₁₃), 4.28 (dd, 1H, H₇, *J* = 5.2 Hz, *J* = 8.2 Hz), 7.25-7.27 (m, 2H, H_{ar}), 7.31-7.46 (m, 6H, H_{ar}), 7.64-7.67 (m, 2H, H_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.7 Hz) : δ (ppm) 14.3 (C₁₄), 23.5 (C₈), 61.4 (C₁₃), 64.2 (C₇), 70.4 (C₁₀), 81.1 (C₉), 128.2 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 129.1 (C_{ar}), 130.6 (C_{ar}), 136.2 (C_q), 139.6 (C_q), 170.7 (C_q), 172.0 (C_q).

IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) 3295, 2986, 1736, 1623, 1445, 1278, 1030, 784, 698.

SM (ESI) : *m/z* = 305.38 [M+H]⁺.

2-(benzhydrylamino)pent-4-yn-1-ol *113**Solide beige***C₁₈H₁₉NO****M = 265.36 g/mol****Mode opératoire :**

On ajoute par petites portions de l'hydrure double de lithium et d'aluminium (3.65 g, 91.69 mmol, 2 éq.) à une solution du composé **112** (14 g, 45.84 mmol, 1 éq.) dans 150 mL de tétrahydrofurane anhydre refroidi à 0°C. Le mélange réactionnel est laissé revenir à température ambiante et agité vigoureusement pendant une nuit. La réaction a été arrêtée par ajout successif, lentement à 0°C, de 3.7 mL d'eau, 3.7 mL soude à 15% et enfin 12 mL d'eau. La suspension blanche formée est filtrée sur célite, rincée avec de l'acétate d'éthyle et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le brut réactionnel ainsi obtenu est directement purifié sur colonne sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 9/1) pour conduire au composé final **113**.

Rendement : 85%

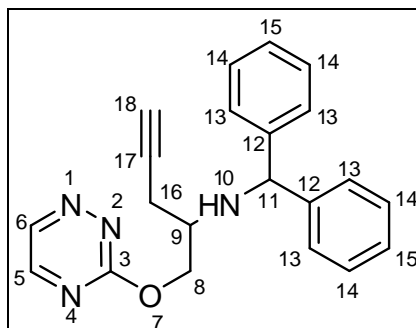
RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 1.99 (t, 1H, H₁₀, $J = 2.7$ Hz), 2.28-2.37 (m, 3H, H₁, H₁₂, H₈), 2.42-2.53 (m, 1H, H₈), 2.79-2.87 (m, 1H, H₇), 3.47-3.63 (m, 2H, H₁₁), 5.00 (s, 1H, H₂), 7.17-7.41 (m, 10, H_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 20.7 (C₈), 54.3 (C₇), 63.4 (C₁₁), 64.0 (C₂), 71.2 (C₁₀), 80.7 (C₉), 127.3 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 143.0 (C_q), 143.9 (C_q).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 3418, 3299, 2930, 1493, 1453, 1117, 748, 703.

SM (ESI) : $m/z = 264.5$ [M+H]⁺.

Température de fusion : 58–60 °C

1-(1,2,4-triazin-3-yloxy)-*N*-benzhydrylpent-4-yn-2-amine *114**Huile jaunâtre* $C_{21}H_{20}N_4O$ $M = 344.42 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

Sous atmosphère inerte, à -78°C , on additionne goutte à goutte du *n*-butyllithium (solution à 1.5 M dans tétrahydrofurane, 0.41, 0.62 mmol, 1.1 équ.) à une solution de l'alcool **113** (0.15 g, 0.57 mmol, 1 équ.) dans 5 mL de tétrahydrofurane anhydre. Après 45 minutes d'agitation à -78°C , on ajoute lentement une solution de méthylsulfonyl-1,2,4-triazine **103** (0.108 g, 0.68 mmol, 1.2 équ.) dans 5 mL de tétrahydrofurane anhydre. Le mélange réactionnel est agité 30 min à -78°C et ensuite 2 h à 0°C , jusqu'à consommation complète du produit de départ, avant hydrolyse avec une solution 10% de bicarbonate de sodium à 0°C . La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL) et les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le brut ainsi obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/EP 5/5) pour conduire au composé **114**.

Rendement : 77%

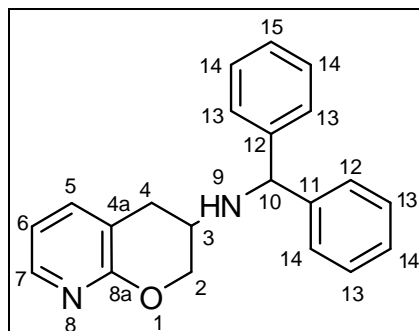
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 Hz) : δ (ppm) 2.02 (t, 1H, H_{18} , $J = 2.6 \text{ Hz}$), 3.02 (s, 3H, H_7), 2.60-2.72 (m, 2H, H_{16}), 3.20-3.26 (m, 1H, H_9), 4.68 (ddd, 2H, H_8 , $J = 5.3 \text{ Hz}$, $J = 10.7 \text{ Hz}$, $J = 16.7 \text{ Hz}$), 5.11 (s, 1H, H_{11}), 7.18-7.32 (m, 6H, H_{ar}), 7.43-7.45 (m, 4H, H_{ar}), 8.40 (d, 1H, H_6 , $J = 2.2 \text{ Hz}$), 8.96 (d, 1H, H_5 , $J = 2.2 \text{ Hz}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.7 Hz) : δ (ppm) 21.3 (C_{16}), 52.3 (C_9), 64.4 (C_{11}), 69.2 (C_8), 71.1 (C_{18}), 80.5 (C_{17}), 127.3 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 127.5 (2C_{ar}), 127.5 (2C_{ar}), 128.7 (2C_{ar}), 128.7 (2C_{ar}), 143.5 (C_q), 143.9 (C_q), 145.6 (C_6), 150.9 (C_5), 165.6 (C_q).

IR (NaCl) : ν (cm^{-1}) 2386, 2922, 1550, 1531, 1418, 1342, 1282, 1177, 919, 746, 700.

SM (ESI) : $m/z = 345.5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

N*-benzhydryl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*b*]pyridin-3-amine **115*



Huile incolore

C₂₁H₂₀N₂O

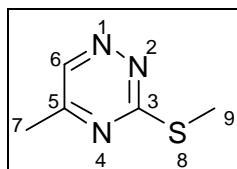
M = 316.40 g/mol

Mode opératoire :

Une solution du composé **114** (0.1 g, 0.29 mmol, 1 éq.) dans 2 mL de chlorobenzène est chauffée sous activation micro-ondes à 230°C pendant 2 h. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le résidu purifié sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt 5/5) pour conduire au composé de cyclisation **115**.

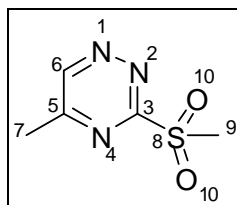
Rendement : 13%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 Hz) : δ (ppm) 3.03 (dd, 1H, H₄, *J* = 6.1 Hz, *J* = 16.7 Hz), 3.14-3.24 (m, 3H, H₂, H₄), 3.82-3.91 (m, 1H, H₃), 6.48 (dd, 1H, H₆, *J* = 5.1 Hz, H₂ = 7.0 Hz), 6.75 (s, 1H, H₁₀), 7.21 (d, 1H, H₇, *J* = 7.0 Hz), 7.28-7.40 (m, 10, H_{ar}), 7.86 (d, 1H, H₅, *J* = 5.1 Hz).

5-méthyl-3-(méthylthio)-1,2,4-triazine 116*Solide orange***C₅H₇N₃S****M = 141.20 g/mol****Mode opératoire :**

A une solution maintenue à 0°C du composé **45** (50 g, 214.5 mmol, 1 éq.) dans 300 mL d'eau glacée, on ajoute lentement l'aldéhyde pyruvique (35% dans H₂O, 44 mL, 257.4 mmol, 1.2 éq.) et une solution de carbonate de sodium (25 g, 235.95 mmol, 1.1 éq.) dans 300 mL d'eau glacée. Le mélange est agité une nuit à 0°C, durée pendant laquelle une suspension jaune se forme. La partie du produit attendu qui précipite dans l'eau est ensuite filtré sur fritté, puis le filtrat aqueux est extrait avec du chloroforme (3 x 300 mL). Les phases organiques sont ensuite séchées et évaporées sous vide pour donner un solide qui représente un mélange des deux isomères (triazine-5-Me et triazine-6-Me). L'isomère 5-Me **116** est ensuite isolé par précipitation sélective dans l'éthanol (10 mL éthanol / 10 g produit brut) sous forme d'un solide orange.

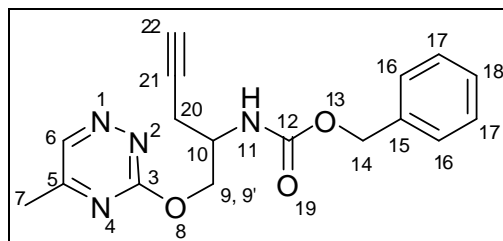
Rendement : 66 %**RMN ¹H** (MeOD, 250 Hz) : δ (ppm) 2.51 (s, 3H, H₇), 2.62 (s, 3H, H₉), 8.90 (s, 1H, H₆).**RMN ¹³C** (MeOD, 62.9 Hz) : δ (ppm) 13.6 (C₉), 21.7 (C₇), 147.2 (C₆), 161.8 (C₅), 174.6 (C₃).**IR (ATR-D)** : ν (cm⁻¹) 2927, 1543 et 1513, 1421, 1247, 967, 699.**SM (ESI)** : *m/z* = 142.0 [M+H]⁺.**Température de fusion** : 71-73 °C

5-méthyl-3-(méthylsulfonyl)-1,2,4-triazine *117**Solide jaune* $C_5H_7N_3O_2S$ $M = 173.19 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

Sous atmosphère inerte, la triazine **116** (1.5 g, 10.62 mmol, 1 éq.) obtenue antérieurement est solubilisée dans 70 mL de dichlorométhane anhydre. Après avoir refroidi le mélange à 0°C, on ajoute par petites portions de l'acide *m*-chloroperbenzoïque (préalablement « séché » pendant une nuit dans un dessiccateur sous pentoxyde de phosphore, 70%, 5.76 g, 23.37 mmol, 2.2 éq.). La réaction est laissée 15 minutes à 0°C et ensuite 1 h à température ambiante, temps pendant lequel tout le produit de départ est consommé (suivi EP/AcOEt 5/5). A la fin de la réaction, le solvant est évaporé (jamais à sec) et le résidu encore « humide » repris dans environ 15 mL d'éther diéthylique anhydre. Le précipité est filtré sur fritté pour conduire au composé désiré **117** sous forme d'un solide jaune foncé, tandis que le filtrat contient l'acide *m*-chlorobenzoïque solubilisé. Une deuxième précipitation dans d'éther diéthylique peut être effectuée si le produit contient encore des traces d'acide.

Observation : La réaction doit être effectuée sous atmosphère inerte dans des conditions strictement anhydres car le sulfone attendu se dégrade en contact avec l'eau.

Rendement : 67%**RMN ¹H** (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.76 (s, 3H, H₇), 3.48 (s, 3H, H₉), 9.33 (s, 1H, H₆).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 22.3 (C₇), 39.7 (C₉), 152.3 (C₆), 163.1 (C₅), 166.4 (C₃).**IR** (KBr) : ν (cm⁻¹) 3034, 1548, 1310 et 1135, 957, 759, 557, 535.**SM** (ESI) : $m/z = 174.0 [M+H]^+$.**HRMS** (ESI): *Masse calculée* : 196.0157
Masse mesurée : 196.0152**Température de fusion** : 66-68°C

1-(5-méthyl-1,2,4-triazin-3-yloxy)pent-4-yn-2-ylcarbamate de benzyle **118***Solide blanc* $C_{17}H_{18}N_4O_3$ $M = 326.36 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

Sous atmosphère inerte, à -78°C , on additionne goutte à goutte du *n*-butyllithium (solution à 2.2 M dans le tétrahydrofurane, 5.26 mL, 11.57 mmol, 1.2 éq.) à une solution de l'alcool **69** (2.25 g, 9.65 mmol, 1 éq.) dans 40 mL de tétrahydrofurane anhydre. Après 45 minutes d'agitation à -78°C , on ajoute lentement une solution de triazine **117** (2.0 g, 11.57 mmol, 1.2 éq.) dans 30 mL de tétrahydrofurane anhydre. Le mélange réactionnel est agité 3 h à température ambiante avant hydrolyse avec une solution 10% de bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (3 x 100 mL) et les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le brut ainsi obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt 5/5) pour conduire au composé **118**.

Rendement : 65%

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 Hz) : δ (ppm) 2.04 (t, 1H, H_{22} , $J = 2.6 \text{ Hz}$), 2.51 (s, 3H, H_7), 2.65-2.69 (m, 2H, H_{20}), 4.27-4.35 (m, 1H, H_{10}), 4.6 (dd, 1H, H_9 , $J = 5.0 \text{ Hz}$, $J = 10.8 \text{ Hz}$), 4.73 (dd, 1H, $\text{H}_{9'}$, $J = 5.0 \text{ Hz}$, $J = 10.8 \text{ Hz}$), 5.10 (s, 2H, H_{14}), 5.43 (d, 1H, H_{11} , $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.29-7.35 (m, 5H, H_{16} , H_{17} , H_{18}), 8.85 (s, 1H, H_6).

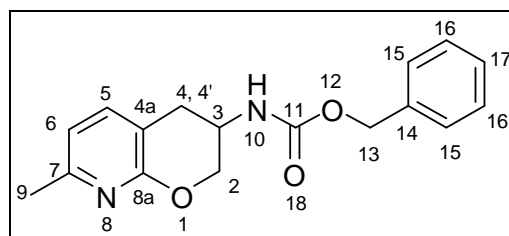
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 Hz) : δ (ppm) 21.5 (C_{20}), 21.6 (C_7), 48.7 (C_{10}), 67.0 (C_{14}), 68.0 (C_9), 71.5 (C_{22}), 79.4 (C_{21}), 128.1, 128.2, 128.6 (C_{16} , C_{17} , C_{18}), 136.3 (C_q), 145.8 (C_6), 155.7 (C_q), 162.5 (C_q), 164.7 (C_q).

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) 3305, 3010, 2129, 1708, 1556, 1551, 1220, 1086, 764.

SM (ESI) : $m/z = 349.0$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 349.1277
Masse mesurée : 349.1274

Température de fusion : $136\text{-}138^\circ\text{C}$

7-méthyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-3-ylcarbamate de benzyle **119***Solide beige* $C_{17}H_{18}N_2O_3$ $M = 298.34 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

Une solution du composé **118** (0.5 g, 1.54 mmol, 1 éq.) dans 5 mL de chlorobenzène est chauffée sous activation micro-ondes à 240°C pendant 1 h. La réaction est suivie par CCM (éluant DCM/MeOH 95/5) et Après consommation complète du produit de départ, le solvant organique est évaporé, le résidu hydrolysé avec une solution de bicarbonate de sodium 5% (20 mL) et extrait avec du dichlorométhane (3 x 40ml). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, concentrées sous vide et le brut purifié sur colonne de gel de silice pour donner le produit de cyclisation **119** sous forme d'un solide beige.

Rendement : 67%

RMN 1H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.43 (s, 3H, H₉), 2.75-2.81 (m, 1H, H₄), 3.07 (dd, 1H, H_{4'}, $J = 4.4 \text{ Hz}$, $J = 16.6 \text{ Hz}$), 4.25-4.29 (m, 3H, H₂, H₃), 5.09 (s, 2H, H₁₃), 5.13-5.15 (m, 1H, H₁₀), 6.76 (d, 1H, H₆, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.28 (d, 1H, H₅, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.31-7.35 (m, 5H, H₁₅, H₁₆, H₁₇).

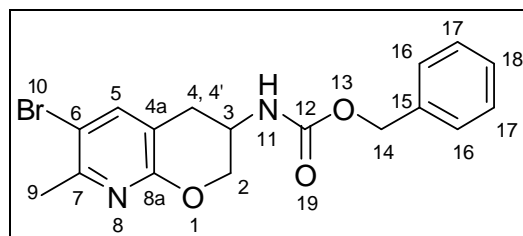
RMN ^{13}C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 24.0 (C₉), 30.8 (C₄), 43.8 (C₃), 67.1 (C₁₃), 69.0 (C₂), 110.7 (C_q), 117.7 (C₆), 128.2, 128.4, 128.7 (C₁₅, C₁₆, C₁₇), 136.2 (C_q), 140.1 (C₅), 155.8 (C_q), 156.4 (C_q), 159.5 (C_q).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 3025, 1708, 1558, 1551, 1258, 1106, 1067, 694.

SM (ESI) : $m/z = 298.5 [M+H]^+$.

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 299.1396
Masse mesurée : 299.1400

Température de fusion : 133-135°C

6-bromo-7-méthyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-3-ylcarbamate de benzyle *120**Solide blanc***C₁₇H₁₇BrN₂O₃****M = 377.24 g/mol****Mode opératoire :**

Sous atmosphère inerte, le composé **119** (0.170 g, 0.57 mmol, 1 éq.) est solubilisé dans 2 mL de méthanol. Du bicarbonate de sodium (0.143 g, 1.71 mmol, 3 éq.) et respectivement une solution de brome dans méthanol (2M, 0.63 mL, 1.25 mmol, 2.2 éq.) sont additionnés et le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 3 heures. A la fin de la réaction, le mélange est hydrolysé par l'addition de 15 mL d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Après l'extraction au dichlorométhane, séchage sur sulfate de magnésium et évaporation sous vide, le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (EP/AcOEt 5/5) pour conduire au composé bromé **120** sous forme d'un solide blanc.

Rendement : 81%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.50 (s, 3H, H₉), 2.76-2.82 (m, 1H, H₄), 3.05 (dd, 1H, H_{4'}, J = 4.6 Hz, J = 16.7 Hz), 4.22-4.29 (m, 3H, H₂, H₃), 5.07 (s, 2H, H₁₄), 5.24 (d, 1H, H₁₁, J = 7.3 Hz), 7.30-7.35 (m, 5H, H₁₆, H₁₇, H₁₈), 7.48 (s, 1H, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 24.3 (C₉), 30.5 (C₄), 43.3 (C₃), 67.1 (C₁₄), 69.1 (C₂), 113.1 (C_q), 113.4 (C_q), 128.2, 128.4, 28.7 (C₁₆, C₁₇, C₁₈), 136.1 (C_q), 142.9 (C₅), 154.7 (C_q), 155.7 (C_q), 158.3 C_q.

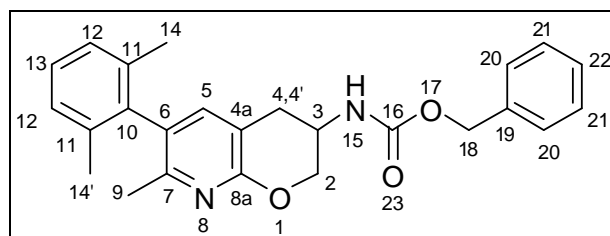
IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 3216, 3027, 1710, 1530, 1448, 1431, 1242, 1168, 1060.

SM (ESI) : m/z = 377.0 [M+H]⁺ pour ⁷⁹Br, 379.0 [M+H]⁺ pour ⁸¹Br.

HRMS (ESI):
Masse calculée : 377.0501
Masse mesurée : 377.0489

Température de fusion : 144-146 °C

6-(2,6-diméthylphényl)-7-méthyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-3-ylcarbamate de benzyle *121*



Huile incolore visqueuse

$C_{25}H_{26}N_2O_3$

$M = 402.50$ g/mol

Mode opératoire :

Dans un ballon de 50 mL on ajoute successivement dans 12 mL de toluène, le composé *120* (0.2 g, 0.53 mmol, 1 éq.), de l'acide 2,6-diméthylebenzeneboronique (0.10 g, 0.64 mmol, 1.2 éq.), 6 mL d'éthanol et 4 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Le mélange est systématiquement dégazé à froid et purgé à l'argon pendant 10 minutes. Puis, on ajoute du palladium tétrakis(triphénylphosphine) (0.061 g, 0.05 mmol, 0.1 éq.) et on dégaze de nouveau. Le ballon est ensuite introduit dans un bain d'huile préalablement chauffé à 110°C et laissé sous agitation au reflux du toluène pendant une nuit. Après consommation totale du produit de départ, le solvant organique est évaporé, le résidu est repris dans d'eau et extrait au dichlorométhane (3 x 30 mL). Les phases organiques sont séchées, filtrées et évaporées sous vide pour conduire à un brut purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt 7/3).

Rendement : 80%

RMN 1H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 1.95 (s, 3H, H₁₄ ou H_{14'}), 1.96 (s, 3H, H₁₄ ou H_{14'}), 2.09 (s, 3H, H₉), 2.77-2.83 (m, 1H, H₄), 3.12 (dd, 1H, H_{4'}, $J = 4.4$ Hz, $J = 16.6$ Hz), 4.28-4.33 (m, 3H, H₂, H₃), 5.11 (s, 2H, H₁₈), 5.26 (d, 1H, H₁₅, $J = 7.2$ Hz), 7.07-7.20 (m, 4H, H₁₂, H₁₃, H₅), 7.32-7.36 (m, 5H, H₂₀, H₂₁, H₂₂)

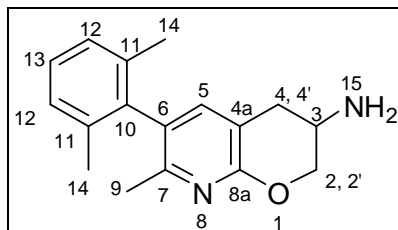
RMN ^{13}C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 20.6 (C₁₄ ou C_{14'}), 20.7 (C₁₄ ou C_{14'}), 21.8 (C₉), 30.7 (C₄), 43.8 (C₃), 67.1 (C₁₈), 69.0 (C₂), 111.3 (C_q), 127.6, 127.6, 128.2, 128.4, 128.7 (C₁₂, C₁₃, C₂₀, C₂₁, C₂₂), 130.0 (C_q), 136.2 (C_q), 136.3 (C_q), 136.4 (C_q), 138.2 (C_q), 140.6 (C₅), 153.9 (C_q), 155.8 (C_q), 158.6 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 1709, 1534, 1448, 1425, 1236, 1147, 1099, 909.

SM (ESI) : $m/z = 403.5$ [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 403.2022
Masse mesurée : 403.2023

6-(2,6-diméthylphényl)-7-méthyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-3-amine 122



Huile incolore visqueuse

C₁₇H₂₀N₂O

M = 268.36 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **122** est obtenu selon le protocole expérimental décrit pour l'obtention du composé **68** à partir de 0.15 g de composé **121** (0.37 mmol) en 12 h de réaction.

Rendement : 84%

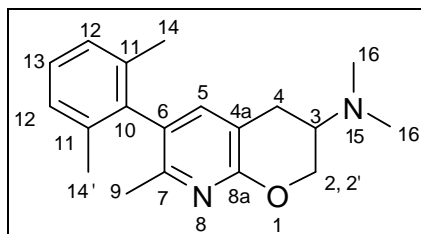
RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 1.96 (s, 6H, H₁₄), 2.08 (s, 3H, H₉), 2.6 (dd, 1H, H₄, *J* = 6.2 Hz, *J* = 16 Hz), 3.03 (dd, 1H, H_{4'}, *J* = 6.2 Hz, *J* = 16 Hz), 3.40-3.46 (m, 1H, H₃), 4.01 (dd, 1H, H₂, *J* = 7.3 Hz, *J* = 10.3 Hz), 4.33 (d, 1H, H_{2'}, *J* = 10.3 Hz), 7.05-7.12 (m, 3H, H₅, H₁₂), 7.16 (dd, 1H, H₁₃, *J* = 6.5 Hz, *J* = 8.4 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 20.7 (C₁₄), 21.9 (C₉), 34.1 (C₄), 44.2 (C₃), 72.4 (C₂), 112.4 (C_q), 127.6 (C₁₂, C₁₃), 129.5 (C_q), 136.5 (C_q), 138.6 (C_q), 140.5 (C₅), 153.4 (C_q), 159.0 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 3360, 2920, 1608 et 1567, 1454, 1247, 1095, 766.

SM (ESI) : *m/z* = 269.0 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 296.1654
Masse mesurée : 296.1673

6-(2,6-diméthylphényl)-N,N,7-triméthyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-3-amine 123*Solide blanc***C₁₉H₂₄N₂O****M = 296.42 g/mol****Mode opératoire :**

Le composé **123** est obtenu selon le même protocole expérimental utilisé pour la synthèse du composé **72**, à partir de 0.15 mmol de composé **122** (0.04 g). L'étape de purification par chromatographie sur gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange DCM/MeOH 9/1.

Rendement : 86%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 Hz) : δ (ppm) 1.96 (s, 3H, H₁₄ ou H_{14'}), 1.97 (s, 3H, H₁₄ ou H_{14'}), 2.08 (s, 3H, H₉), 2.40 (s, 6H, H₁₆), 2.77-2.94 (m, 3H, H₄, H₃), 4.07-4.12 (m, 1H, H₂), 4.94-4.53 (m, 1H, H_{2'}), 7.07-7.11 (m, 3H, H₅, H₁₂), 7.16 (dd, 1H, H₁₃, *J* = 6.3 Hz, *J* = 8.5 Hz).

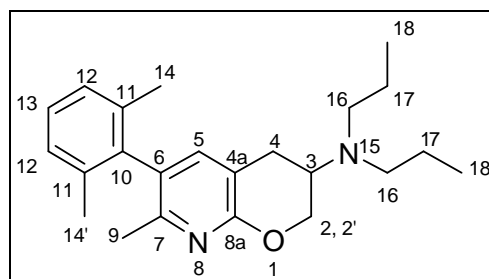
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.7 Hz) : δ (ppm) 20.6 (C₁₄ ou C_{14'}), 20.7 (C₁₄ ou C_{14'}), 21.8 (C₉), 28.6 (C₄), 42.8 (C₁₆), 57.2 (C₃), 68.5 (C₂), 112.8 (C_q), 127.5 (C₁₂, C₁₃), 129.2 (C_q), 136.5 (C_q), 136.6 (C_q), 138.6 (C_q), 140.2 (C₅), 153.2 (C_q), 159.3 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) sel de fumarate : 3401, 2921, 2452, 1706, 1568, 1450, 1292, 1248, 1153, 980, 765.

SM (ESI) : *m/z* = 297.0 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 297.1980
Masse mesurée : 297.1967

Température de fusion : 112-114 °C

6-(2,6-diméthylphényl)-7-méthyl-*N,N*-dipropyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*b*]pyridin-3-amine *124**Huile incolore visqueuse***C₂₃H₃₂N₂O****M = 352.52 g/mol****Mode opératoire :**

Le composé **124** est obtenu selon le même protocole expérimental utilisé pour la synthèse du composé **73**, à partir de 0.15 mmol de composé **123** (0.04 g). L'étape de purification par chromatographie sur gel de silice a été réalisé utilisant comme éluant un mélange DCM/MeOH 9/1.

Rendement : 76%

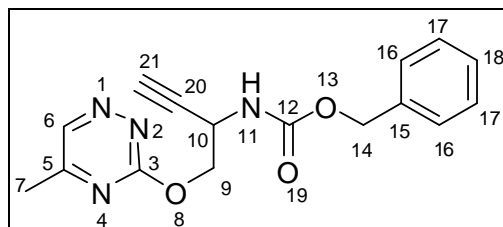
RMN ¹H (CDCl₃, 400 Hz) : δ (ppm) 0.88 (t, 6H, H₁₈, *J* = 7.3 Hz), 1.47 (sx, 4H, H₁₇, *J* = 7.3 Hz), 1.96 (s, 3H, H₁₄ ou H_{14'}), 1.97 (s, 3H, H₁₄ ou H_{14'}), 2.08 (s, 3H, H₉), (2.52 (t, 4H, H₁₆, *J* = 7.3 Hz), 2.81-2.84 (m, 2H, H₄), 3.20-3.27 (m, 1H, H₃), 4.04 (t, 1H, H₂, *J* = 10.4 Hz), 4.41-4.48 (m, 1H, H_{2'}), 7.06 (s, 1H, H₅), 7.10 (d, 2H, H₁₂, *J* = 7.5 Hz), 7.17 (t, 1H, H₁₃, *J* = 7.5 Hz),

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 11.9 (C₁₈), 20.6 (C₁₄), 21.8 (C₉), 22.0 (C₁₇), 27.7 (C₄), 52.9 (C₁₆), 53.1 (C₃), 68.6 (C₂), 113.7 (C_q), 127.5 (C₁₃), 127.6 (C₁₂), 128.9 (C_q), 136.5 (C_q), 136.6 (C_q), 138.7 (C_q), 140.3 (C₅), 153.0 (C_q), 159.5 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) sel de fumarate : 3439, 2969, 2509, 1573, 1454, 980, 752, 651.

SM (ESI) : *m/z* = 353.0 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 353.2593
 Masse mesurée : 353.2609

1-(5-méthyl-1,2,4-triazin-3-yloxy)but-3-yn-2-ylcarbamate de benzyle *125**Huile visqueuse incolore* $C_{16}H_{16}N_4O_3$ $M = 312.33\text{g/mol}$ **Mode opératoire :**

Sous atmosphère inerte, à -78°C , on additionne goutte à goutte du *n*-butyllithium (solution 1.6 M dans tétrahydrofurane, 0.34 mL, 0.55 mmol, 1.2 éq.) à une solution de l'alcynol **97** (0.1 g, 0.46 mmol, 1 éq.) dans 7 mL de tétrahydrofurane anhydre. Après 45 minutes d'agitation à -78°C , on ajoute lentement une solution de triazine **117** (0.12 g, 0.68 mmol, 1.5 éq.) solubilisée dans 3 mL de tétrahydrofurane anhydre. Le mélange réactionnel est agité jusqu'à consommation complète du produit de départ, avant hydrolyse avec une solution 10% de bicarbonate de sodium à basse température. La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL) et les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le brut ainsi obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (éluant DCM/MeOH 98/2) pour conduire au composé **125**.

Rendement : 87%

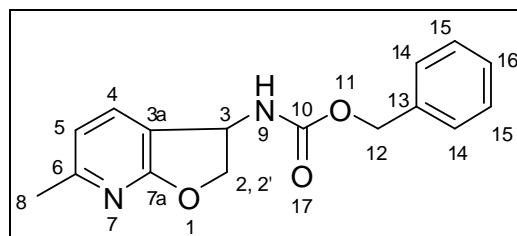
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 Hz) : δ (ppm) 2.36 (d, 1H, H_{21} , $J = 2.3$ Hz), 2.51 (s, 2H, H_{14}), 4.68 (d, 2H, H_9 , $J = 4.7$ Hz), 4.99-5.04 (m, 1H, H_{10}), 5.11 (s, 2H, H_{14}), 5.12 (d, 1H, H_{11} , $J = 6.0$ Hz), 7.28-7.35 (m, 5H, H_{16} , H_{17} , H_{18}), 8.85 (s, 1H, H_6).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.7 Hz) : δ (ppm) 21.6 (C_7), 42.8 (C_{10}), 67.2 (C_{14}), 69.3 (C_9), 73.0 (C_{21}), 79.7 (C_{20}), 128.1, 128.2, 128.6 (C_{16} , C_{17} , C_{18}), 136.1 (C_q), 145.9 (C_6), 155.5 (C_q), 162.7 (C_q), 164.6 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm^{-1}) 3315, 3226, 2119, 1688, 1531, 1339, 1265, 1243, 1084, 1046.

SM (ESI) : $m/z = 335.5$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 335.1120
Masse mesurée : 335.1137

6-méthyl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-3-ylcarbamate de benzyle **126***Solide blanc* $C_{16}H_{16}N_2O_3$ $M = 284.32\text{g/mol}$ **Mode opératoire :**

Une solution du composé **125** (0.5 g, 1.60 mmol, 1 éq.) dans 10 mL de chlorobenzène est chauffée sous activation micro-ondes à 180°C pendant 1 h. La réaction est suivie par CCM (éluant DCM/MeOH 95/5) et, après consommation complète du produit de départ, le solvant organique est évaporé, le résidu hydrolysé avec une solution de bicarbonate de sodium 5% (20 mL) et extrait avec du dichlorométhane (3 x 40ml). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, concentrées sous vide et le brut purifié sur colonne de gel de silice pour donner le cycloadduit **126** sous forme d'un solide blanc.

Rendement : 71 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 Hz) : δ (ppm) 2.83 (s, 3H, H_8), 4.31 (dd, 1H, H_2 , $J = 4.2$ Hz, $J = 10.2$ Hz), 4.65 (t, 1H, $\text{H}_{2'}$, $J = 10.2$ Hz), 5.09 (s, 2H, H_{12}), 5.33-5.41 (m, 1H, H_3), 5.69 (d, 1H, H_9 , $J = 7.6$ Hz), 6.65 (d, 1H, H_5 , $J = 7.4$ Hz), 7.29-7.33 (m, 5H, H_{14} , H_{15} , H_{16}), 7.48 (d, 1H, H_4 , $J = 7.4$ Hz).

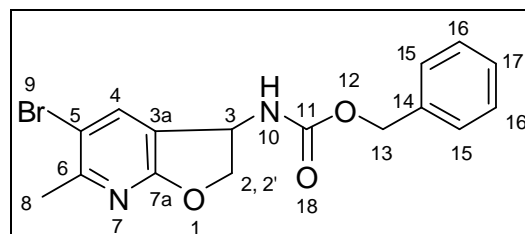
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.7 Hz) : δ (ppm) 24.2 (C_8), 51.6 (C_3), 67.2 (C_{12}), 76.0 (C_2), 115.6 (C_q), 116.4 (C_5), 128.2, 128.4, 128.7 (C_{14} , C_{15} , C_{16}), 134.9 (C_4), 136.2 (C_q), 155.9 (C_q), 159.1 (C_q), 167.8 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm^{-1}) 3294, 2949, 1679, 1596, 1531, 1258, 1069, 753.

SM (ESI) : $m/z = 285.5$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 285.1239
Masse mesurée : 285.1258

Température de fusion : 132-134 °C

5-bromo-6-méthyl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-3-ylcarbamate de benzyle **127***Solide blanc* $C_{16}H_{15}BrN_2O_3$ $M = 363.21 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

Sous atmosphère inerte, le composé **126** (0.10 g, 0.35 mmol, 1 éq.) est solubilisé dans 2 mL de méthanol. Du bicarbonate de sodium (0.09 g, 1.06 mmol, 3 éq.) et respectivement une solution 2M de brome dans méthanol (0.4 mL, 0.77 mmol, 2.2 éq.) sont additionnés et le mélange réactionnel porté au reflux pendant 2 heures. A la fin de la réaction, le mélange est hydrolysé par l'addition de 15 mL d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Après l'extraction au dichlorométhane, séchage sur sulfate de magnésium et évaporation sous vide, le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (EP/AcOEt 5/5) pour conduire au composé bromé **127** sous forme d'un solide blanc.

Rendement : 79 %

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 Hz) : δ (ppm) 2.49 (s, 3H, H_8), 4.35 (dd, 1H, H_2 , $J = 4.3 \text{ Hz}$, $J = 9.8 \text{ Hz}$), 4.72 (t, 1H, $H_{2'}$, $J = 9.8 \text{ Hz}$), 5.11 (s, 2H, H_{13}), 5.40-5.44 (m, 1H, H_3), 5.62 (d, 1H, H_{10} , $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.30-7.37 (m, 5H, H_{15} , H_{16} , H_{17}), 7.69 (s, 1H, H_4).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.7 Hz) : δ (ppm) 24.9 (C_8), 51.3 (C_3), 67.4 (C_{13}), 76.5 (C_2), 112.3 (C_q), 118.5 (C_q), 128.3, 128.5, 128.7 (C_{15} , C_{16} , C_{17}), 136.0 (C_q), 138.3 (C_4), 155.8 (C_q), 157.2 (C_q), 166.5 (C_q).

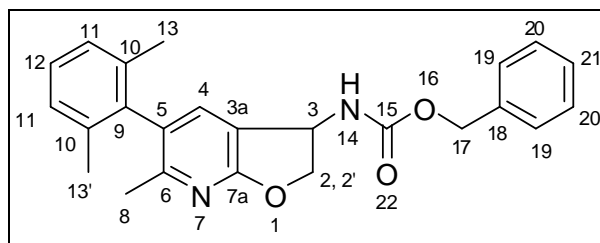
IR (ATR-D) : ν (cm^{-1}) 3279, 1677, 1533, 1417, 1260, 1229, 1053, 750.

SM (ESI) : $m/z = 363.0 [M+H]^+$ pour ^{79}Br , 365.0 $[M+H]^+$ pour ^{81}Br , 385.0 $[M+Na]^+$ pour ^{79}Br , 387.0 $[M+Na]^+$ pour ^{81}Br .

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 363.0344
Masse mesurée : 363.0344

Température de fusion : 117-119 °C

5-(2,6-diméthylphényl)-6-méthyl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-3-ylcarbamate de benzyle *128*



Huile visqueuse jaunâtre

$C_{24}H_{24}N_2O_3$

$M = 388.47 \text{ g/mol}$

Mode opératoire :

Dans un ballon de 50 mL on ajoute successivement dans 6 mL de toluène, 0.1 g de dérivé bromé *127* (0.28 mmol, 1 éq.), d'acide 2,6-diméthylebenzeneboronique (0.05 g, 0.33 mmol, 1.2 éq.), 3 mL d'éthanol et 2 mL d'une solution saturée de hydrogénocarbonate de sodium. Le mélange est systématiquement dégazé à froid et purgé à l'argon pendant 10 minutes. Puis, on ajoute du palladium tétrakis(triphénylphosphine) (0.032 g, 0.3 mmol, 0.1 éq.) et on dégaze de nouveau. Le ballon est ensuite introduit dans un bain d'huile préalablement chauffé à 110°C et laissé sous agitation au reflux du toluène pendant une nuit. Après consommation totale du produit de départ, le solvant organique est évaporé, le résidu est repris dans d'eau et extrait au dichlorométhane (3 x 20 mL). Les phases organiques sont séchées, filtrées et évaporées sous vide pour conduire à un brut purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt 7/3).

Rendement : 65%

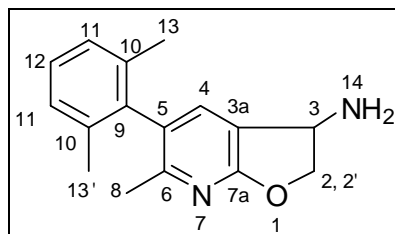
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 Hz) : δ (ppm) 1.53 (s, 3H, H_{13} ou $\text{H}_{13'}$), 1.95 (s, 3H, H_{13} ou $\text{H}_{13'}$), 2.11 (s, 3H, H_8), 4.39 (dd, 1H, H_2 , $J = 4.4 \text{ Hz}$, $J = 9.7 \text{ Hz}$), 4.81 (t, 1H, H_2 , $J = 9.7 \text{ Hz}$), 5.12 (s, 2H, H_{17}), 5.20 (m, 1H, H_{14}), 5.50-5.51 (m, 1H, H_3), 7.11 (d, 2H, H_{11} , $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.18 (t, 1H, H_{12} , $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.30-7.36 (m, 6H, H_{ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.7 Hz) : δ (ppm) 20.6 (C_{13} , $\text{C}_{13'}$), 22.2 (C_8), 51.8 (C_3), 67.4 (C_{17}), 76.1 (C_2), 116.4 (C_q), 127.7 (C_{ar}), 127.7 (2C_{ar}), 128.3 (2C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.7 (2C_{ar}), 129.0 (C_q), 135.8 (C_4), 136.1 (C_q), 136.3 (C_q), 136.5 (C_q), 138.5 (C_q), 155.8 (C_q), 156.7 (C_q), 166.9 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm^{-1}) 3304, 2956, 1695, 1524, 1416, 1227, 1087, 1008, 909, 729.

SM (ESI) : $m/z = 389.5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

HRMS (ESI):
Masse calculée : 389.1865
Masse mesurée : 389.1881

5-(2,6-diméthylphényl)-6-méthyl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-3-amine 129*Huile marron claire***C₁₆H₁₈N₂O****M = 254.33 g/mol****Mode opératoire :**

A une solution du composé **128** (0.15 g, 0.39 mmol, 1 éq.) dans 10 mL d'éthanol on ajoute du palladium sur charbon (10%, 0.02 g) et on fait barboter d'hydrogène pendant 10 minutes. On additionne ensuite 0.4 mL d'acide chlorhydrique 1N (0.39 mmol, 1 éq.) et on laisse agiter sur pression d'hydrogène pendant une nuit à température ambiante. Le catalyseur est filtré sur célite, le solvant évaporé et le résidu repris dans 50 mL d'une solution saturée de carbonate de sodium est extrait au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont ensuite séchées sur sulfate de magnésium et le solvant évaporé pour donner l'amine **129** qui est utilisée pour la suite sans aucune autre purification.

Rendement : 82 %

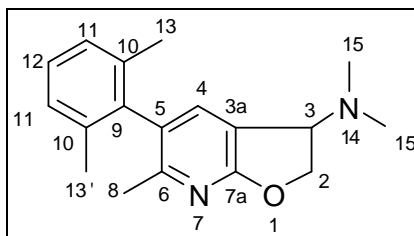
RMN ¹H (CDCl₃, 400 Hz): δ (ppm) 1.94 (s, 3H, H₁₃ ou H_{13'}), 1.96 (s, 3H, H₁₃ ou H_{13'}), 2.09 (s, 3H, H₈), 4.23 (dd, 1H, H₂, *J* = 4.8 Hz, *J* = 9.3 Hz), 4.66-4.69 (m, 1H, H₃), 4.76 (t, 1H, H_{2'}, *J* = 9.3 Hz), 7.10 (d, 2H, H₁₁, *J* = 7.6 Hz), 7.16 (dd, 1H, H₁₂, *J* = 6.4 Hz, *J* = 8.4 Hz), 7.28 (s, 1H, H₄);

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.7 Hz) δ (ppm) 20.6 et 20.6 (C₁₃, C_{13'}), 22.1 (C₈), 52.5 (C₃), 78.4 (C₂), 121.1 (C_q), 127.6 (C₁₂), 127.6 (C₁₁), 128.5 (C_q), 134.9 (C₄), 136.4 (C_q), 136.5 (C_q), 138.9 (C_q), 155.3 (C_q), 166.7 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 3355, 2919, 1586, 1441, 1413, 1224, 770.

SM (ESI) : *m/z* = 255.5 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *Masse calculée* : 255.1497
Masse mesurée : 255.1515

5-(2,6-diméthylphényl)-*N,N*,6-triméthyl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-3-amine **130***Huile incolore***C₁₈H₂₂N₂O****M = 282.39g/mol****Mode opératoire :**

On ajoute de l'aldéhyde formique (solution 37%, 0.09 mL, 1.26 mmol, 8 éq.) et de cyanoborohydrure de sodium (0.05 g, 0.79 mmol, 5 éq.) à une solution du composé **129** (0.04 g, 0.16 mmol, 1 éq.) dans 2 mL de méthanol. Le pH du mélange réactionnel est amené à 6 par addition d'acide acétique glacial. La réaction est laissée sous vive agitation pendant 24 h et puis hydrolysée avec une solution de soude 1 M. Le mélange est ensuite extrait au dichlorométhane (3 x 20 mL). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sur pression réduite. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant DCM/MeOH 95/5) pour conduire au produit d'alkylation **130**.

Rendement : 68 %

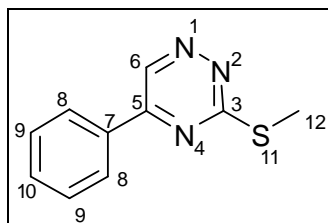
RMN ¹H (CDCl₃, 400 Hz) : δ (ppm) 1.98 (s, 3H, H₁₃ ou H_{13'}), 1.99 (s, 3H, H₁₃ ou H_{13'}), 2.12 (s, 3H, H₈), 2.24 (s, 6H, H₁₅), 4.46-4.52 (m, 1H, H₃), 4.55-4.61 (m, 2H, H₂), 7.12 (d, 2H, H₁₁, *J* = 7.4 Hz), 7.18 (dd, 1H, H₁₂, *J* = 7.4, 1.2 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.7 Hz) : δ (ppm) 20.6 (C₁₃ ou C_{13'}), 20.7 (C₁₃ ou C_{13'}), 22.2 (C₈), 40.7 (C₁₅), 64.6 (C₃), 71.6 (C₂), 115.0 (C_q), 127.6 (C₁₂), 127.7 (C₁₁), 128.0 (C_q), 136.5 (C_q), 136.5 (C_q), 136.6 (C₄), 139.0 (C_q), 155.8 (C_q), 167.6 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 2924, 1605, 1443, 1415, 1230, 771.

SM (ESI) : *m/z* = 283.5 [M+H]⁺.

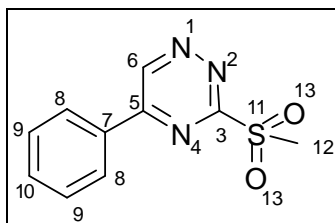
HRMS (ESI): *Masse calculée* : 283.1810
Masse mesurée : 283.1822

3-(méthylthio)-5-phényl-1,2,4-triazine 131*Solide jaune***C₁₀H₉N₃S****M = 203.27 g/mol****Mode opératoire :**

On ajoute du phényle glyoxal (10 g, 65.8 mmol, 1.2 éq.) et du carbonate de sodium (6.39 g, 60.32 mmol, 1.1 éq.) dans un mélange refroidi à 5°C d'iodohydrate de S-méthylthiosemicarbazide **45** (12.80 g, 54.82 mmol, 1éq.) solubilisé dans 150 mL d'eau. La réaction est maintenue sous agitation pendant une nuit et ensuite la phase aqueuse extraite au dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite pour conduire, après recristallisation dans d'éthanol, au composé attendu **131**.

Rendement : 76%**RMN ¹H** (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.72 (s, 3H, H₁₂), 7.62-7.26 (m, 3H, H_{ar}), 8.14-8.18 (m, 2H, H_{ar}), 9.38 (s, 1H, H₆).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 14.9 (C₁₂), 128.7 (C₈), 130.4 (C₉), 133.7 (C₇), 134.2 (C₁₀), 143.0 (C₆), 155.6 (C_q), 174.8 (C_q).**IR (ATR-D)** : ν (cm⁻¹) 3018, 1537, 1510, 1318, 1215, 758.**SM (ESI)** : *m/z* = 204.0 [M+H]⁺.**Température de fusion** : 96-98 °C

3-(méthylsulfonyl)-5-phényl-1,2,4-triazine *132*



Solide jaune

C₁₀H₉N₃O₂S

M = 235.27 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **132** est synthétisé selon le protocole expérimental décrit pour le composé **49**, à partir de 4.92 mmol de composé **131** (1.00 g). Le produit final **131** est isolé par recristallisation du brut réactionnel dans éthanol, rincé à *n*-pentane et séché sous vide en présence de pentoxide de phosphore.

Rendement : 76%

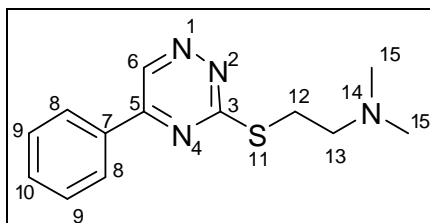
RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 3.56 (s, 1H, H₁₂), 7.73-7.58 (m, 3H, H_{ar}), 8.27 (dd, 2H, H_{ar}, *J* = 1.3 Hz, *J* = 7.1 Hz), 9.85 (s, 1H, H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 41.8 (C₁₂), 131.9 (C_q), 133.5 (C_{ar}), 133.5 (2C_{ar}), 136.4 (2C_{ar}), 150.0 (C_{ar}), 159.7 (C_q), 168.9 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) ν (cm⁻¹) 1543, 1496, 1306, 1132, 971, 759, 687.

SM (ESI) : *m/z* = 236.0 [M+H]⁺.

Température de fusion : 144-146 °C

N,N*-diméthyl-2-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-ylthio)éthanamine 133**Huile jaune foncée*****C₁₃H₁₆N₄S****M = 260.36 g/mol****Mode opératoire :**

Le composé **132** (0.2 g, 0.85 mmol, 1 éq.) est dissous dans 4 mL de dichlorométhane. Puis, 0.144 g de diméthylaminoéthanethiol (1.02 mmol, 1.2 éq.) et 0.48 mL de triéthylamine (3.40 mmol, 4 éq.) sont additionnés et le mélange laissé sous agitation pendant 1 h à température ambiante. Ensuite la réaction est arrêtée par ajout d'une solution 10% de bicarbonate de sodium et extraite au dichlorométhane (3 x 15 mL). Les phases organiques réunies sont séchées, filtrées et concentrées sous vide pour conduire à un produit brut qui est purifié pour la suite sur colonne de gel de silice (éluant 95/5 DCM/MeOH).

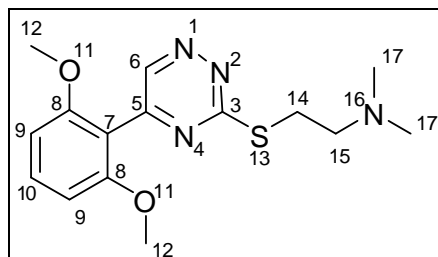
Rendement : 95%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.25 (s, 6H, H₁₅), 2.66 (t, 2H, H₁₃, *J* = 7.2 Hz), 3.35 (t, 2H, H₁₂, *J* = 7.2 Hz), 7.39-7.52 (m, 3H, H_{ar}), 8.02-8.06 (m, 2H, H_{ar}), 9.27 (s, 1H, H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 28.4 (C₁₂), 45.2 (C₁₅), 58.0 (C₁₃), 127.4 (C₈ ou C₉), 129.2 (C₈ ou C₉), 132.5 (C₁₀), 132.9 (C_q), 141.8 (C₆), 154.3 (C_q), 173.2 (C_q).

IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) 2946, 2774, 1536, 1502, 1134.

SM (ESI) : *m/z* = 260.5 [M]⁺.

{2-(5-(2,6-diméthoxyphényl)-1,2,4-triazin-3-ylthio)-N,N-diméthyléthanamine 134*Solide jaune foncé* $C_{15}H_{20}N_4O_2S$ $M = 320.42 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

Le composé **49** (0.10 g, 0.34 mmol, 1 éq.) est dissous dans 2 mL de dichlorométhane. Puis, 0.058 g de diméthylaminoéthanthiol (0.406 mmol, 1.2 éq.) et 0.19 mL de triéthylamine (1.36 mmol, 4 éq.) sont additionnés et le mélange laissé sous agitation pendant 1 h à température ambiante. Ensuite il est hydrolysé par ajout d'une solution 10% de bicarbonate de sodium et extrait au dichlorométhane (3 x 15 mL). Les phases organiques réunies sont séchées, filtrées et concentrées sous vide pour conduire à un produit brut qui est purifié pour la suite sur colonne de gel de silice (éluant 95/5 DCM/MeOH).

Rendement : 85%

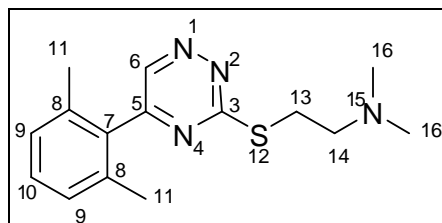
RMN 1H ($CDCl_3$, 250 Hz) : δ (ppm) 2.28 (s, 6H, H_{17}), 2.71 (t, 2H, H_{15} , $J = 7.2 \text{ Hz}$), 3.36 (t, 2H, H_{14} , $J = 7.2 \text{ Hz}$), 3.73 (s, 6H, H_{12}), 6.61 (d, 2H, H_9 , $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.36 (t, 1H, H_{10} , $J = 8.4 \text{ Hz}$), 8.86 (s, 1H, H_6).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 Hz) : δ (ppm) 28.5 (C_{14}), 45.3 (C_{17}), 56.0 (C_{12}), 58.2 (C_{15}), 104.2 (C_9), 112.7 (C_q), 132.3 (C_{10}), 147.9 (C_6), 155.1 (C_q), 158.3 (C_q), 173.0 (C_q).

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) 2946, 2778, 1599, 1537, 1242, 1113, 754.

SM (ESI) : $m/z = 321.0 [M+H]^+$.

Température de fusion : 73–75 °C

2-(5-(2,6-diméthylphényl)-1,2,4-triazin-3-ylthio)-N,N-diméthyléthanamine 135*Huile jaune claire***C₁₅H₂₀N₄S****M = 288.42 g/mol****Mode opératoire :**

Le composé **135** est obtenu selon le protocole expérimentale décrit pour la synthèse du produit **134**, à partir de 0.15 g de triazine **80** (0.57 mmol, 1 éq.) et en utilisant comme réactifs 0.1 g de thiol (0.68 mmol, 1.2 éq.) et 0.32 mL de triéthylamine (2.28 mmol, 4 éq.).

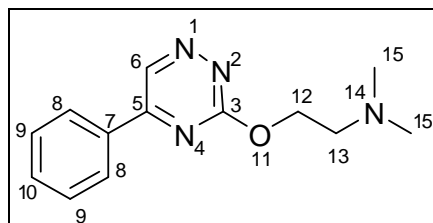
Rendement : 91%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.13 (s, 6H, H₁₆), 2.32 (s, 6H, H₁₁), 2.74 (t, 2H, H₁₄, *J* = 7.1 Hz), 3.43 (t, 2H, H₁₃, *J* = 7.1 Hz), 7.14 (d, 2H, H₉, *J* = 7.6 Hz), 7.28 (dd, 1H, H₁₀, *J* = 6.8 Hz, *J* = 8.3 Hz), 8.87 (s, 1H, H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 20.2 (C₁₆), 28.6 (C₁₃), 45.3 (C₁₁), 58.0 (C₁₄), 128.2 (C₉), 129.7 (C₁₀), 133.9 (C_q), 135.7 (C_q), 146.4 (C₆), 159.2 (C_q), 173.8 (C_q).

IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) 2950, 2820, 1531, 1486, 1237, 1127.

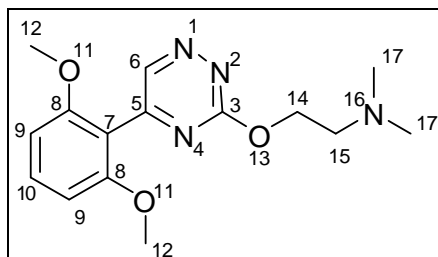
SM (ESI) : *m/z* = 289.0 [M+H]⁺.

N,N*-diméthyl-2-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)éthanamine *136***Huile rouge*****C₁₃H₁₆N₄O****M = 244.30 g/mol****Mode opératoire :**

Sous atmosphère inerte, à une solution refroidie à 0°C de diméthylaminoéthanol (0.09 mL, 0.094 mmol, 1.1 éq.) dans 3 mL de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute 0.04 g d'hydrure de sodium (suspension 60% dans d'huile minérale, 1.02 mmol, 1.2 éq.). Après 30 minutes d'agitation à 0°C, on additionne une solution de la triazine **132** (0.2 g, 0.85 mmol, 1 éq.) dans 3 mL de tétrahydrofurane anhydre, et on laisse le mélange revenir à température ambiante. Après consommation totale du produit de départ, la réaction est hydrolysée par une solution 10% d'hydrogénocarbonate de sodium et extraite au dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 95/5 DCM/MeOH) pour conduire au composé attendu **112**.

Rendement : 89%**RMN ¹H** (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.30 (s, 6H, H₁₅), 2.79 (t, 2H, H₁₃, *J* = 5.9 Hz), 4.65 (t, 2H, H₁₂, *J* = 5.9 Hz), 7.42-7.52 (m, 3H, H_{ar}), 8.08-8.12 (m, 2H, H_{ar}), 9.34 (s, 1H, H₆).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 46.8 (C₁₅), 57.7 (C₁₃), 66.3 (C₁₂), 127.8 (C₈ ou C₉), 129.2 (C₈ ou C₉), 132.6 (C₁₀), 133.0 (C_q), 141.4 (C₆), 157.8 (C_q), 165.3 (C_q).**IR** (NaCl) : ν (cm⁻¹) 2972 et 2824, 1540, 1520, 1288, 768, 754.**SM** (ESI) : *m/z* = 244.5 [M]⁺.

2-(5-(2,6-diméthoxyphényl)-1,2,4-triazin-3-yloxy)-*N,N*-diméthyléthamine 137



Solide orange

$C_{15}H_{20}N_4O_3$

$M = 304.35 \text{ g/mol}$

Mode opératoire :

Le composé **137** est obtenu de la même manière que son analogue **136** à partir de 0.1 g de triazine **49** (0.34 mmol).

Rendement : 81%

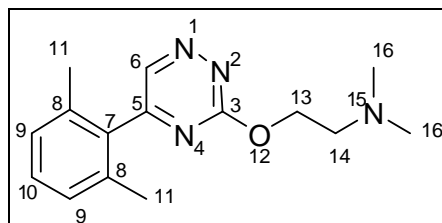
RMN 1H ($CDCl_3$, 250 Hz) : δ (ppm) 2.32 (s, 6H, H_{17}), 2.81 (t, 2H, H_{15} , $J = 5.9 \text{ Hz}$), 3.72 (s, 6H, H_{12}), 4.64 (t, 2H, H_{14} , $J = 5.9 \text{ Hz}$), 6.60 (d, 2H, H_9 , $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.35 (t, 1H, H_{10} , $J = 8.4 \text{ Hz}$), 8.89 (s, 1H, H_6).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 Hz) : δ (ppm) 46.0 (C_{17}), 56.0 (C_{12}), 57.8 (C_{15}), 66.5 (C_{14}), 104.1 (C_9), 112.6 (C_q), 132.2 (C_{10}), 147.4 (C_6), 158.2 (C_q), 158.3 (C_q), 165.3 (C_q).

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) 2950, 2774, 1599, 1514, 1255, 784, 746.

SM (ESI) : $m/z = 305.0 [M+H]^+$.

Température de fusion : 111–113 °C

2-(5-(2,6-diméthylphényl)-1,2,4-triazin-3-yloxy)-N,N-diméthyléthylamine 138*Huile beige***C₁₅H₂₀N₄O****M = 272.35 g/mol****Mode opératoire :**

Sous atmosphère inerte, à une solution refroidie à 0°C de diméthylaminoéthanol (0.06 mL, 0.063 mmol, 1.1 éq.) dans 3 mL de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute 0.03 g d'hydruure de sodium (suspension 60% dans d'huile minérale, 0.68 mmol, 1.2 éq.). Après 30 minutes d'agitation à 0°C, on additionne une solution de la triazine **80** (0.15 g, 0.57 mmol, 1 éq.) dans 3 mL de tétrahydrofurane anhydre, et on laisse le mélange revenir à température ambiante. Après consommation totale du produit de départ, la réaction est hydrolysée par une solution 10% d'hydrogénocarbonate de sodium et extraite au dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 95/5 DCM/MeOH) pour conduire au composé attendu **138**.

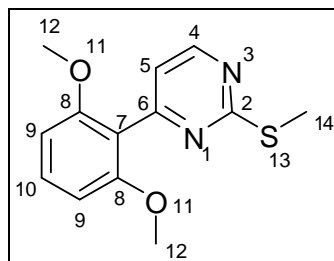
Rendement : 83%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.12 (s, 6H, H₁₆), 2.37 (s, 6H, H₁₁), 2.85 (t, 2H, H₁₄, *J* = 5.8 Hz), 4.69 (t, 2H, H₁₃, *J* = 5.8 Hz), 7.14 (d, 2H, H₉, *J* = 7.6 Hz), 7.28 (dd, 1H, H₁₀, *J* = 6.8 Hz, *J* = 8.3 Hz), 8.91 (s, 1H, H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 20.2 (C₁₆), 46.0 (C₁₁), 57.8 (C₁₄), 66.8 (C₁₃), 128.1 (C₉), 129.7 (C₁₀), 133.9 (C_q), 135.7 (C_q), 145.9 (C₆), 162.4 (C_q), 165.4 (C_q).

IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) 2968, 2770, 1544, 1506, 1293, 775.

SM (ESI) : *m/z* = 273.0 [M+H]⁺.

4-(2,6-diméthoxyphényl)-2-(méthylthio)pyrimidine 140**Solide jaune****C₁₃H₁₄N₂O₂S****M = 262.33 g/mol****Mode opératoire :**

A une solution de 2,6-diméthoxybenzène (2 g, 14.48 mmol, 1 éq.) dans 25 mL de tétrahydrofurane anhydre, on additionne goutte à goutte 10 mL de *n*-BuLi (solution à 1.6M dans hexane, 15.92 mmol, 1.1 éq.) et on laisse le mélange sous vive agitation pendant 1 h à 0°C. Une solution de 2-méthylsulfonylpyrimidine (2 g, 15.92 mmol, 1.1 éq.) dans 10 mL de tétrahydrofurane anhydre est ensuite ajoutée. Après 2.5 h de réaction à 0°C, 0.7 mL d'acide acétique ainsi que 10 mL d'eau sont additionnés. Une solution de DDQ (3.61 g 15.92 mmol, 1.1 éq.) dans 10 mL de THF est ultérieurement ajoutée, et le mélange est agité 1.5 h supplémentaires. La réaction est arrêtée par ajout d'une solution de soude à 1M et extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 70 mL). Le résidu obtenu après avoir séché, filtré et évaporé les phases organiques rassemblées est purifié sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt 7/3) pour conduire au composé désiré **140**.

Rendement : 63%

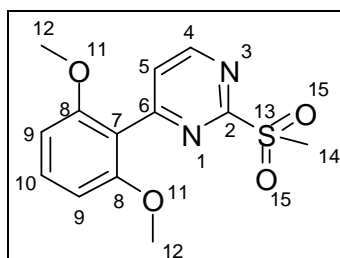
RMN ¹H (CDCl₃, 400 Hz) : δ (ppm) 2.56 (s, 3H, H₁₄), 3.72 (s, 6H, H₁₂), 6.61 (d, 2H, H₉, *J* = 8.4 Hz), 6.97 (d, 1H, H₅, *J* = 5.1 Hz), 7.31 (t, 1H, H₁₀, *J* = 8.4 Hz), 8.51 (d, 1H, H₄, *J* = 5.1 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.7 Hz) : δ (ppm) 14.3 (C₁₄), 56.0 (C₁₂), 104.3 (C₉), 116.8 (C_q), 119.0 (C₅), 130.7 (C₁₀), 156.4 (C₄), 157.9 (C_q), 163.1 (C_q), 172.1 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 2929, 1590, 1560, 1530, 1420, 1320, 1250, 1208, 1106, 826.

SM (ESI) : *m/z* = 263.0 [M+H]⁺.

Température de fusion : 84-86°C

4-(2,6-diméthoxyphényl)-2-(méthylsulfonyl)pyrimidine *141***Solide jaune****C₁₃H₁₄N₂O₄S****M = 294.33 g/mol****Mode opératoire :**

Sous atmosphère inerte, 0.2 g de pyrimidine **140** (0.76 mmol, 1 éq.) est solubilisée dans 10 mL de dichlorométhane anhydre. De l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (70-75 %, 0.41 g, 1.68 mmol, 2.2 éq.) est ensuite ajouté par des petites portions à 0 °C. Après une heure de réaction à température ambiante, l'acide *mé*ta-chlorobenzoïque est filtré sur verre fritté, le filtrat hydrolysé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et ensuite lavé avec une solution saturée de thiosulfate de sodium. La phase organique est concentrée sous pression réduite et le brut ainsi obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (éluant EP/AcOEt 5/5) pour conduire au produit attendu **141**.

Rendement : 85%

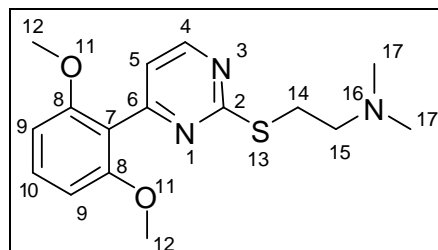
RMN ¹H (CDCl₃, 400 Hz) : δ (ppm) 3.32 (s, 3H, H₁₅), 3.71 (s, 6H, H₁₂), 6.62 (d, 2H, H₉, J = 8.4 Hz), 7.36 (t, 1H, H₁₀, J = 8.4 Hz), 7.54 (d, 1H, H₅, J = 5.1 Hz), 8.85 (d, 1H, H₄, J = 5.1 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.7 Hz) : δ (ppm) 39.3 (C₁₄), 56.0 (C₁₂), 104.3 (C₉), 115.0 (C_q), 126.6 (C₅), 131.9 (C₁₀), 157.5 (C₄), 157.9 (C_q), 164.8 (C_q), 165.5 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 2936, 1603, 1572, 1474, 1300, 1132, 1112, 780, 755.

SM (ESI) : m/z = 295.0 [M+H]⁺.

Température de fusion : 159-161°C

2-(4-(2,6-diméthoxyphényl)pyrimidin-2-ylthio)-*N,N*-diméthyléthamine 142*Huile visqueuse incolore***C₁₆H₂₁N₃O₂S****M = 319.43 g/mol****Mode opératoire :**

Le sulfone **141** (0.07 g, 0.24 mmol, 1 éq.) est dissous dans 3 mL de dichlorométhane. Puis, 0.04 g de diméthylaminoéthanthiol (0.29 mmol, 1.2 éq.) et 0.13 mL de triéthylamine (0.95 mmol, 4 éq.) sont additionnés et le mélange est laissé sous agitation 1 nuit à température ambiante. Ensuite il est hydrolysé par ajout d'une solution 10% de bicarbonate de sodium et extrait au dichlorométhane (3 x 15 mL). Les phases organiques réunies sont séchées, filtrées et concentrées sous vide pour conduire à un produit brut qui est purifié pour la suite sur colonne de gel de silice (éluant DCM/MeOH 95/5).

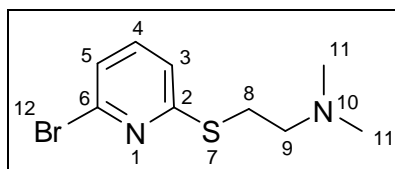
Rendement : 67%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 Hz) : δ (ppm) 2.28 (s, 6H, H₁₇), 2.68 (t, 2H, H₁₅, *J* = 7.4 Hz), 3.25 (t, 2H, H₁₄, *J* = 7.4 Hz), 3.71 (s, 6H, H₁₂), 6.60 (d, 2H, H₉), 6.95 (d, 1H, H₅, *J* = 5.0 Hz), 7.31 (t, 1H, H₁₀, *J* = 8.4 Hz), 8.48 (d, 1H, H₄, *J* = 5.0 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.7 Hz) : δ (ppm) 28.5 (C₁₄), 45.3 (C₁₇), 56.0 (C₁₂), 58.7 (C₁₅), 104.2 (C₉), 116.8 (C_q), 119.1 (C₅), 130.7 (C₁₀), 156.5 (C₄), 157.9 (C₈), 163.1 (C_q), 171.4 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 2939, 2772, 1592, 1559, 1533, 1471, 1332, 1250, 1200, 1108, 725

SM (ESI) : *m/z* = 320.0 [M+H]⁺.

2-(6-bromopyridin-2-ylthio)-N,N-diméthyléthamine 143*Liquide incolore***C₉H₁₃BrN₂S****M = 261.19 g/mol****Mode opératoire :**

Sous atmosphère inerte, on ajoute de l'hydruure de sodium (60% dans l'huile, 0.185 g, 4.64 mmol, 2.2 éq.) à une solution refroidie à 0°C de diméthylaminoéthanthiol (0.4 g, 2.53 mmol, 1.2 éq.) dans 10 mL de DMF anhydre. Après 40 min d'agitation à température ambiante, on additionne la 2,6-dibromopyridine (0.5 g, 2.11 mmol, 1 éq.) et on laisse sous agitation pendant une nuit. Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé par ajout d'une solution saturée de chlorure de sodium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ et le solvant organique est évaporé sous pression réduite. Le produit désiré **143** est isolé par chromatographie de gel de silice (éluant DCM/MeOH 9/1).

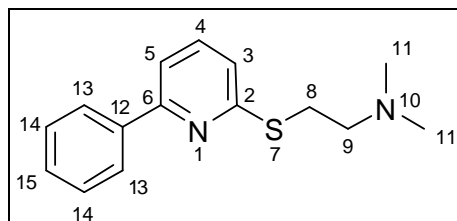
Rendement : 69%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 Hz) : δ (ppm) 2.28 (s, 6H, H₁₁), 2.58 (t, 2H, H₉, *J* = 7.2 Hz), 3.25 (t, 2H, H₈, *J* = 7.2 Hz), 7.08 (ta, 2H, H₃, H₅, *J* = 7.6 Hz), 7.25 (t, 1H, H₄, *J* = 7.6 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.7 Hz) : δ (ppm) 28.0 (C₈), 45.4 (C₁₁), 58.5 (C₉), 120.9 (C₃ ou C₅), 123.0 (C₃ ou C₅), 137.9 (C₄), 141.6 (C_q), 160.3 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 2940, 2770, 1567, 1537, 1408, 1156, 1114, 769.

SM (ESI) : *m/z* = 216.0 [M-NMe₂] pour ⁷⁹Br, 218.0 [M-NMe₂] pour ⁸¹Br, 261.0 [M+H]⁺ pour ⁷⁹Br, 263.0 [M+H]⁺ pour ⁸¹Br.

N,N*-diméthyl-2-(6-phénylpyridin-2-ylthio)éthanamine **144****Huile liquide incolore*****C₁₅H₁₈N₂S****M = 258.39 g/mol****Mode opératoire :**

Dans un ballon de 50 mL on ajoute successivement 12 mL de toluène, le dérivé bromé **143** (0.2 g, 0.77 mmol, 1 éq.), l'acide phénylboronique (0.11 g, 0.92 mmol, 1.2 éq.), 6 mL d'éthanol et 4 mL d'une solution saturée de hydrogénocarbonate de sodium. Le mélange est successivement dégazé à froid et purgé à l'argon plusieurs fois pendant 10 minutes. Puis, on ajoute du palladium tétrakis(triphénylphosphine) (0.09 g, 0.08 mmol, 0.1 éq.) et le mélange est dégazé de nouveau. Le ballon est ensuite introduit dans un bain d'huile préalablement chauffé à 110°C et laissé sous atmosphère inerte, sous agitation au reflux du toluène, pendant une nuit. Après consommation totale du produit de départ, le solvant organique est évaporé, le résidu est repris dans de l'eau et extrait avec du dichlorométhane (3 x 30 mL). Les phases organiques sont séchées, filtrées et évaporées sous vide pour conduire à un brut purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt 7/3).

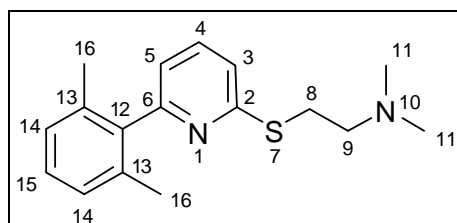
Rendement : 89%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 Hz) : δ (ppm) 2.33 (s, 6H, H₁₁), 2.71 (t, 2H, H₉, *J* = 7.3 Hz), 3.44 (t, 2H, H₈, *J* = 7.3 Hz), 7.12 (dd, 1H, H_{ar}, *J* = 0.9 Hz, *J* = 7.7 Hz), 7.40-7.56 (m, 5H, H_{ar}), 8.03-8.07 (m, 2H, H_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.7 Hz) : δ (ppm) 27.7 (C₈), 45.6 (C₁₁), 59.1 (C₉), 115.8 (C_{ar}), 120.8 (C_{ar}), 126.8 (2C_{ar}), 128.8 (2C_{ar}), 129.2 (C_{ar}), 136.7 (C_{ar}), 139.1 (C_q), 156.7 (C_q), 158.5 (C_{ar}).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 2939, 2767, 1557, 1427, 1140, 755, 691.

SM (ESI) : *m/z* = 214.0 [M-NMe₂]⁺, 259.0 [M+H]⁺.

{2-(6-(2,6-diméthylphényl)pyridin-2-ylthio)-N,N-diméthyléthamine 145*Huile liquide jaunâtre***C₁₇H₂₂N₂S****M = 286.44 g/mol****Mode opératoire :**

Le composé **145** est obtenu selon le protocole expérimentale décrit précédemment pour le composé **121** à partir de 0.2 g de dérivé bromé **144** (0.77 mmol, 1 éq.), en utilisant comme réactif de couplage l'acide 2,6-diméthylbenzène boronique (0.14 g, 0.92 mmol, 1.2 éq.).

Rendement : 75%

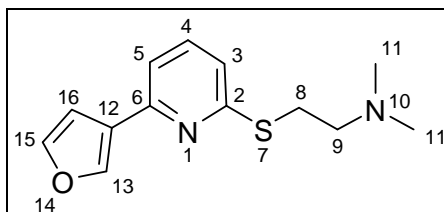
RMN ¹H (CDCl₃, 400 Hz) : δ (ppm) 2.08 (s, 6H, H₁₆), 2.23 (s, 6H, H₁₁), 2.59 (t, 2H, H₉, $J = 7.2$ Hz), 3.28 (t, 2H, H₈, $J = 7.2$ Hz), 6.89 (d, 1H, H₃ ou H₅, $J = 7.4$ Hz), 7.09 (d, 2H, H₁₄, $J = 7.5$ Hz), 7.14 (d, 1H, H₃ ou H₅, $J = 7.4$ Hz), 7.18 (dd, 1H, H₁₅, $J = 7.5$ Hz, $J = 8.2$ Hz), 7.52 (t, 1H, H₄, $J = 7.4$ Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.7 Hz) : δ (ppm) 20.4 (C₁₆), 27.7 (C₈), 45.4 (C₁₁), 58.9 (C₉), 120.2 (C₃ ou C₅), 120.3 (C₃ ou C₅), 127.5 (C₁₄), 127.8 (C₁₅), 135.9 (C_q), 136.1 (C₄), 140.6 (C_q), 158.4 (C_q), 159.6 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 2914, 2770, 1571, 1556, 1439, 1416, 1154, 1139, 1046, 798.

SM (ESI) : $m/z = 287.5$ [M+H]⁺.

2-(6-(furan-3-yl)pyridin-2-ylthio)-*N,N*-diméthyléthanamine 146



Huile jaune foncé

C₁₃H₁₆N₂OS
M = 248.35 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **146** est obtenu selon le protocole expérimentale décrit précédemment pour le composé **121** à partir de 0.2 g de dérivé bromé **144** (0.77 mmol, 1 éq.), en utilisant comme réactif de couplage l'acide 3-furanboronique (0.10 g, 0.92 mmol, 1.2 éq.).

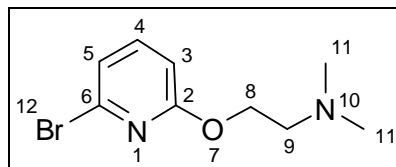
Rendement : 10%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 Hz) : δ (ppm) 2.23 (s, 6H, H₁₁), 2.68 (t, 2H, H₉), 3.37 (t, 2H, H₈), 6.87-6.88 (m, 1H, H₁₆), 7.03 (d, 1H, H₃ ou H₅, *J* = 7.8 Hz), 7.12 (d, 1H, H₃ ou H₅, *J* = 7.8 Hz), 7.45 (t, 1H, H₄, *J* = 7.8 Hz), 7.47-7.48 (m, 1H, H₁₅), 8.02 (s, 1H, H₁₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.7 Hz) : δ (ppm) 27.6 (C₈), 45.5 (C₁₁), 59.1 (C₉), 108.7 (C₁₆), 115.4 (C₃ ou C₅), 120.4 (C₃ ou C₅), 127.2 (C_q), 136.5 (C₄), 141.5 (C₁₃), 143.9 (C₁₅), 151.5 (C_q), 158.5 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 2970, 2769, 1556, 1433, 1158, 1139, 1061, 1009, 781.

SM (ESI) : *m/z* = 204.0 [M-NMe₂]⁺, 249.0 [M+H]⁺.

2-(6-bromopyridin-2-yloxy)-N,N-diméthyléthamine 147*Huile incolore***C₉H₁₃BrN₂O****M = 245.12 g/mol****Mode opératoire :**

A une solution refroidie à 0°C de diméthylaminoéthanol (0.93 mL, 9.29 mmol, 1.1 éq.) dans 25 mL de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute par petites portions 0.41 g de l'hydrure de sodium (suspension 60% dans d'huile minérale, 10.13 mmol, 1.2 éq.) et on laisse sous agitation 45 min à 0°C. Puis, 2 g de 2,6-dibromopyridine (8.44 mmol, 1 éq.) sont additionnés sur l'alcoolate formé. Après une nuit de réaction à température ambiante, le mélange est hydrolysé lentement avec 25 mL d'eau et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le composé **147** est isolé du brut ainsi obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant DCM/MeOH 95/5).

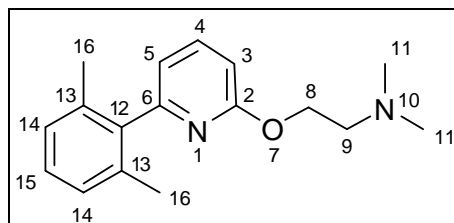
Rendement : 80%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.27 (s, 6H, H₁₁), 2.63 (t, 2H, H₉, *J* = 5.5 Hz), 4.34 (t, 2H, H₈, *J* = 5.5 Hz), 6.68 (d, 1H, H₃ ou H₅, *J* = 7.8 Hz), 6.98 (d, 1H, H₃ ou H₅, *J* = 7.8 Hz), 7.35 (t, 1H, H₄, *J* = 7.8 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 45.8 (C₁₁), 58.2 (C₉), 64.3 (C₈), 109.9 (C₃ ou C₅), 120.3 (C₃ ou C₅), 138.4 (C_q), 140.4 (C₄), 163.4 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 2945, 1585, 1553, 1433, 1402, 1295, 1156, 784.

SM (ESI) : *m/z* = 245 [M+H]⁺ pour ⁷⁹Br, 247 [M+H]⁺ pour ⁸¹Br.

2-(6-(2,6-diméthylphényl)pyridin-2-yloxy)-*N,N*-diméthyléthamine 148*Huile liquide jaunâtre***C₁₇H₂₂N₂O****M = 270.38 g/mol****Mode opératoire :**

Dans un ballon de 50 mL on ajoute successivement dans 12 mL de toluène, le dérivé bromé **147** (0.2 g, 0.82 mmol, 1 éq.), l'acide 2,6-diméthylphénylboronique (0.15 g, 0.92 mmol, 1.2 éq.), 6 mL d'éthanol et 4 mL d'une solution saturée de hydrogénocarbonate de sodium. Le mélange est successivement dégazé à froid et purgé à l'argon plusieurs fois pendant 10 minutes. Puis, on ajoute du palladium tétrakis(triphénylphosphine) (0.09 g, 0.08 mmol, 0.1 éq.) et le mélange est dégazé de nouveau. Le ballon est ensuite introduit dans un bain d'huile préalablement chauffé à 110°C et laissé sous atmosphère inerte, sous agitation, au reflux du toluène, pendant une nuit. Après consommation totale du produit de départ, le solvant organique est évaporé, le résidu est repris dans d'eau et extrait au dichlorométhane (3 x 30 mL). Les phases organiques sont séchées, filtrées et évaporées sous vide pour conduire à un brut purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant DCM/MeOH 95/5).

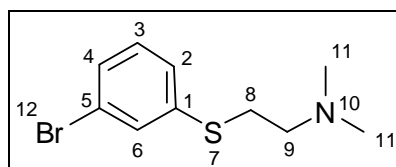
Rendement : 67%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.09 (s, 6H, H₁₆), 2.32 (s, 6H, H₁₁), 2.69 (t, 2H, H₉, *J* = 5.6 Hz), 4.40 (t, 2H, H₈, *J* = 5.6 Hz), 6.76 (t, 2H, H₃, H₅, *J* = 7.3 Hz), 7.10 (m, 2H, H₁₄), 7.18 (dd, 1H, H₁₅, *J* = 6.0 Hz, *J* = 8.8 Hz), 7.61 (dd, 1H, H₄, *J* = 7.3 Hz, *J* = 8.3 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 20.4 (C₁₆), 45.9 (C₁₁), 58.5 (C₉), 63.7 (C₈), 109.2 (C₃ ou C₅), 117.4 (C₃ ou C₅), 127.6 (C₁₄), 127.7 (C₁₅), 136.0 (C_q), 138.6 (C₄), 140.6 (C_q), 157.1 (C_q), 163.6 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 2946, 2767, 1588, 1571, 1446, 1309, 1239, 1026, 805, 769.

SM (ESI) : *m/z* = 271.0 [M+H]⁺.

2-(3-bromophénylthio)-N,N-diméthyléthanamine 149**Liquide incolore****C₁₀H₁₄BrNS****M = 260.20 g/mol****Mode opératoire :**

A une solution de 3-bromothiophénol (3g, 15.87 mmol, 1 éq.) dans 30 mL d'éthanol on additionne 1.46 g de soude (36.50 mmol, 2.3 éq.) et une solution de chlorhydrate de 2-chloroéthylamine (2.29 g, 15.87 mmol, 1 éq.) dans 10 mL d'eau. Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 3 h, refroidi à la température ambiante et ensuite extrait avec de l'éther diéthylique (2x40 mL). La phase organique est extraite avec une solution d'acide chlorhydrique 2N (2x50 mL), la phase aqueuse récupérée basifiée à pH 9 par ajout d'une solution de soude 6N et ensuite reextraite avec de l'éther diéthylique (2x100 mL). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et le solvant évaporé sous pression réduite pour conduire au composé **149**, utilisé par la suite sans aucune autre purification.

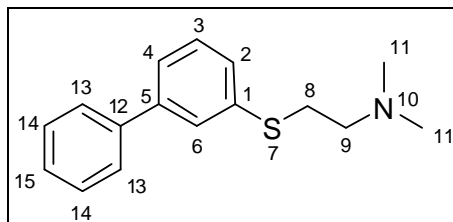
Rendement : 78%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.27 (s, 6H, H₁₁), 2.56 (t, 2H, H₉, *J* = 7.2 Hz), 3.03 (t, 2H, H₈, *J* = 7.2 Hz), 7.12 (t, 1H, H₃, *J* = 8.3 Hz), 7.26 (dd, 2H, H₂, H₄, *J* = 8.3 Hz, *J* = 10.1 Hz), 7.45 (s, 1H, H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 31.4 (C₈), 45.4 (C₁₁), 58.4 (C₉), 122.9 (C_q), 127.1 (C₂ ou C₄), 128.8 (C₂ ou C₄), 130.0 (C₃), 131.0 (C₆), 139.3 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 2970, 2767, 1574, 1555, 1458, 1053, 753, 676.

SM (ESI) : *m/z* = 215.0 [M-NMe₂]⁺ pour ⁷⁹Br, 217.0 [M-NMe₂]⁺ pour ⁸¹Br, 260.0 [M+H]⁺ pour ⁷⁹Br, 262.0 [M+H]⁺ pour ⁸¹Br,

2-(biphényl-3-ylthio)-*N,N*-diméthyléthanamine 150*Huile jaunâtre***C₁₆H₁₉NS****M = 257.40 g/mol****Mode opératoire :**

Dans un ballon de 100 mL on ajoute successivement dans 18 mL de toluène, le dérivé bromé **129** (0.3 g, 1.15 mmol, 1 éq.), l'acide phénylboronique (0.17 g, 1.38 mmol, 1.2 éq.), 9 mL d'éthanol et 6 mL d'une solution saturée de hydrogénocarbonate de sodium. Le mélange est successivement dégazé à froid et purgé à l'argon plusieurs fois pendant 10 minutes. Puis, on ajoute du palladium tétrakis(triphénylphosphine) (0.13 g, 0.12 mmol, 0.1 éq.) et le mélange est dégazé de nouveau. Le ballon est ensuite introduit dans un bain d'huile préalablement chauffé à 110°C et laissé sous atmosphère inerte, sous agitation, au reflux du toluène, pendant une nuit. Après consommation totale du produit de départ, le solvant organique est évaporé, le résidu est repris dans d'eau et extrait au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont séchées, filtrées et évaporées sous vide pour conduire à un brut purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant DCM/MeOH 95/5).

Rendement : 91%

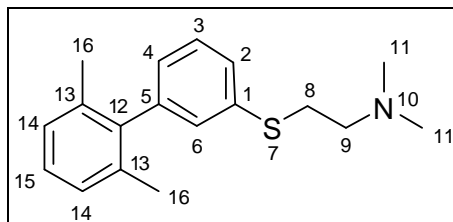
RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.30 (s, 6H, H₁₁), 2.61 (t, 2H, H₉, *J* = 7.4 Hz), 3.10 (t, 2H, H₈, *J* = 7.4 Hz), 7.33-7.48 (m, 6H, H_{ar}), 7.56-7.59 (m, 3H, H_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 31.6 (C₈), 45.5 (C₁₁), 58.7 (C₉), 125.0 (C_{ar}), 127.3 (2C_{ar}), 127.7 (2C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 128.9 (2C_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 137.1 (C_q), 140.7 (C_q), 142.1 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 2939, 2768, 1587, 1461, 752, 695.

SM (ESI) : *m/z* = 258.5 [M+H]⁺.

2-(2',6'-diméthylbiphényl-3-ylthio)-*N,N*-diméthyléthylamine *151*



Huile jaunâtre

C₁₈H₂₃NS

M = 285.45 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **151** est obtenu de la même manière que son analogue **150** à partir de 0.3 g de dérivé halogéné **149** (1.15 mmol, 1 éq.) et 0.21 g d'acide 2,6-diméthylphényl boronique (1.38 mmol, 1.2 éq.).

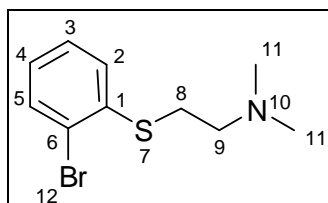
Rendement : 69%

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.05 (s, 6H, H₁₆), 2.27 (s, 6H, H₁₁), 2.58 (t, 2H, H₉, *J* = 7.4 Hz), 3.04 (t, 2H, H₈, *J* = 7.4 Hz), 6.95-6.99 (m, 1H, H_{ar}), 7.09-7.21 (m, 4H, H_{ar}), 7.30-7.38 (m, 2H, H_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 20.9 (C₁₆), 31.4 (C₈), 45.5 (C₁₁), 58.7 (C₉), 126.7 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 127.4 (2C_{ar}), 129.1 (C_{ar}), 129.2 (C_{ar}), 136.0 (2C_q), 136.7 (C_q), 141.3 (C_q), 141.9 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 2942, 2767, 1585, 1562, 1459, 769, 704.

SM (ESI) : *m/z* = 286.5 [M+H]⁺.

2-(2-bromophénylthio)-*N,N*-diméthyléthylamine 152*Liquide incolore***C₁₀H₁₄BrNS****M = 260.20 g/mol****Mode opératoire :**

A une solution de 2-bromothiophénol (2g, 10.58 mmol, 1 éq.) dans 20 mL d'éthanol on additionne 0.97 g de soude (24.33 mmol, 2.3 éq.) et une solution de 2-chloroéthylamine chlorhydrate (1.54 g, 10.58 mmol, 1 éq.) dans 10 mL d'eau. Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 3 h, refroidi à la température ambiante et ensuite extrait avec de l'éther diéthylique (2 x 40 mL). La phase organique est extraite avec une solution d'acide chlorhydrique 2N (2 x 50 mL), la phase aqueuse récupérée basifiée à pH 9 par ajout d'une solution de soude 6N et ensuite réextraite avec de l'éther diéthylique (2 x 100 mL). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et le solvant évaporé sous pression réduite pour conduire au composé **152**, utilisé par la suite sans aucune autre purification.

Rendement : 74%

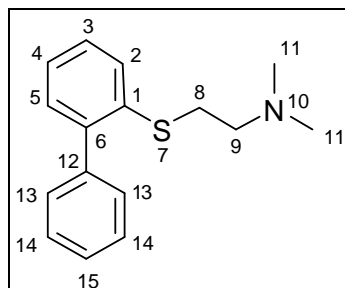
RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.29 (s, 6H, H₁₁), 2.61 (dd, 2H, H₉, *J* = 6.3 Hz, *J* = 8.4 Hz), 3.05 (dd, 2H, H₈, *J* = 6.3 Hz, *J* = 8.4 Hz), 7.01 (dt, 1H, H_{ar}, *J* = 4.5 Hz, *J* = 4.5 Hz, *J* = 8.0 Hz), 7.26 (d, 2H, H_{ar}, *J* = 4.5 Hz), 7.53 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 31.0 (C₈), 45.4 (C₁₁), 58.0 (C₉), 123.5 (C_q), 126.5 (C_{ar}), 127.8 (2C_{ar}), 133.1 (C_{ar}), 138.2 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 2791, 2767, 1447, 1298, 1247, 1018, 741.

SM (ESI) : *m/z* = **SM (ESI)** : *m/z* = 215.0 [M-NMe₂]⁺ pour ⁷⁹Br, 217.0 [M-NMe₂]⁺ pour ⁸¹Br, 260.0 [M+H]⁺ pour ⁷⁹Br, 262.0 [M+H]⁺ pour ⁸¹Br,

2-(biphényl-2-ylthio)-*N,N*-diméthyléthanamine 153



Huile visqueuse verdâtre

C₁₆H₁₉NS

M = 257.40 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **153** est synthétisé selon le protocole expérimental décrit précédemment pour l'obtention du composé **150**, à partir de 0.3 g de dérivé bromé **152** (1.15 mmol, 1 éq.) et 0.17 g d'acide phénylboronique (1.38 mmol, 1.2 éq.).

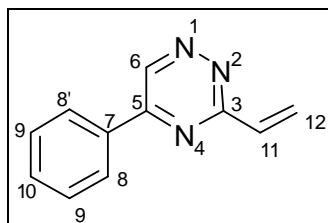
Rendement : 75%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 Hz) : δ (ppm) 2.21 (s, 6H, H₁₁), 2.45-2.49 (m, 2H, H₉), 2.85-2.89 (m, 2H, H₈), 7.24-7.44 (m, 9H, H_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.7 Hz) : δ (ppm) 31.3 (C₈), 45.4 (C₁₁), 58.5 (C₉), 125.7 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 128.2 (2C_{ar}), 129.5 (2C_{ar}), 130.5 (2C_{ar}), 135.3 (C_q), 140.8 (C_q), 142.5 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 2963, 2768, 1460, 1258, 1039, 1008, 791, 746.

SM (ESI) : *m/z* = 213.0 [M-NMe₂]⁺, 258.5 [M+H]⁺.

5-phényl-3-vinyl-1,2,4-triazine 154*Solide orange claire* $C_{11}H_9N_3$ $M = 183.21 \text{ g/mol}$ **Mode opératoire :**

Sous atmosphère inerte, la triazine **132** (2 g, 8.50 mmol, 1 éq.) est solubilisée dans 30 mL de tétrahydrofurane anhydre. Après avoir refroidi le mélange à -78°C on ajoute 10.2 mL de bromure de vinyle magnésium (10.20 mmol, 1.2 éq.) et on laisse la réaction sous agitation pendant une heure à -78°C . La réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée de chlorure de sodium à basse température et ensuite, après retour à température ambiante, la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les phases organiques sont séchées, filtrées et concentrées sous vide, et le brut ainsi obtenu purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt 9/1).

Rendement : 67%

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 Hz) : δ (ppm) 5.92 (dd, 1H, H_{12} , $J = 1.7 \text{ Hz}$, $J = 10.5 \text{ Hz}$), 6.88 (dd, 1H, H_{12} , $J = 1.7 \text{ Hz}$, $J = 17.4 \text{ Hz}$), 7.14 (dd, 1H, H_{11} , $J = 10.5 \text{ Hz}$, $J = 17.4 \text{ Hz}$), 7.51–7.60 (m, 3H, H_{ar}), 8.18–8.22 (m, 2H, H_{ar}), 9.52 (s, 1H, H_6).

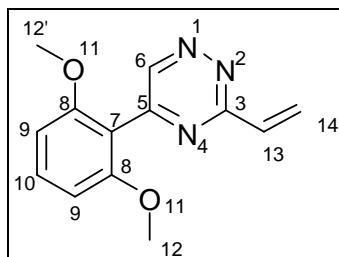
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 Hz) : δ (ppm) 126.0 (C_{12}), 127.7 (C_{ar}), 129.5 (C_{ar}), 132.6 (C_{ar}), 133.7 (C_q), 134.0 (C_{11}), 144.5 (C_6), 155.1 (C_q), 163.2 (C_q).

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) 3060, 1548, 1506, 987, 942, 772.

SM (ESI) : $m/z = 184.0$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 206.0 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Température de fusion : 85–87 $^\circ\text{C}$

5-(2,6-diméthoxyphényl)-3-vinyl-1,2,4-triazine 155



Solide jaune

C₁₃H₁₃N₃O₂

M = 243.27 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **155** à été synthétisé selon le même mode opératoire employé pour l'obtention du composé **154**, à partir de 0.7 g de triazine **49** (2.37 mmol), pendant 1 h de réaction à -78°C.

Observation : à éviter des manipulations à une température qui dépasse 30-35°C car le produit attendu commence à se dégrader (fait indiqué par un changement de couleur de jaune en marron).

Rendement : 96 %

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 3.74 (s, 6H, H₁₂), 5.84 (dd, 1H, H₁₄, *J* = 1.7 Hz, *J* = 10.6 Hz), 6.65 (d, 2H, H₉, *J* = 8.4 Hz), 6.77 (dd, 1H, H₁₄, *J* = 1.7 Hz, *J* = 17.4 Hz), 7.09 (dd, 1H, H₁₃, *J* = 10.5 Hz, *J* = 17.4 Hz), 7.39 (t, 1H, H₁₀, *J* = 8.4 Hz), 9.03 (s, 1H, H₆).

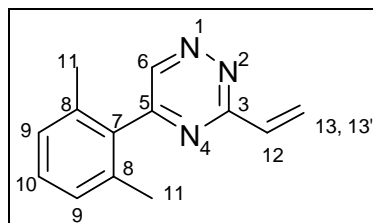
RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 56.1 (C₁₂), 104.4 (C₉), 113.3 (C_q), 125.5 (C₁₄), 132.2 (C₁₀), 134.2 (C₁₃), 150.1 (C₆), 155.6 (C_q), 158.4 (C_q), 163.4 (C_q).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 2972, 1599, 1250, 1108, 782.

SM (ESI) : *m/z* = 244.0 [M+H]⁺.

Température de fusion : 162–164 °C

5-(2,6-diméthylphényl)-3-vinyl-1,2,4-triazine *156*



Solide jaune

C₁₃H₁₃N₃

M = 211.27g/mol

Mode opératoire :

Le composé **156** est obtenu selon le même protocole expérimental utilisé pour la synthèse du composé **154**, à partir de 0.3 g de triazine **80** (1.14 mmol, 1 éq.) pendant 1 h de réaction à -78°C.

Rendement : 96%

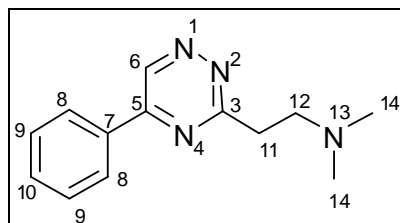
RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.13 (s, 6H, H₁₁), 5.92 (dd, 1H, H₁₃, *J* = 1.5 Hz, *J* = 10.6 Hz), 6.82 (dd, 1H, H_{13'}, *J* = 1.5 Hz, *J* = 17.4 Hz), 7.09 -7.21 (m, 3H, H₁₂, H₉), 7.30 (dd, 1H, H₁₀, *J* = 6.7 Hz, *J* = 8.4 Hz), 9.04 (s, 1H, H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 20.3 (C₁₁), 126.4 (C₁₃), 128.4 (C₉), 129.9 (C₁₀), 133.9 (C₁₂), 134.4 (C_q), 135.9 (C_q), 148.8 (C₆), 159.8 (C_q), 163.6 (C_q).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 3038, 1598, 1544, 1498, 1322, 1066, 774.

SM (ESI) : *m/z* = 212.0 [M+H]⁺.

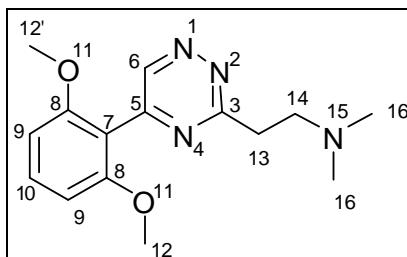
Température de fusion : 38–40 °C

N,N*-diméthyl-2-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yl)éthanamine 157***Huile orange foncéeC₁₃H₁₆N₄****M 228.30 g/mol****Mode opératoire :**

On ajoute de la diméthylamine (solution 40% dans d'eau, 0.18 mL, 2.46 mmol, 3 éq.) à une solution du composé **154** (0.15 g, 0.82 mmol, 1 éq.) dans 2 mL de méthanol. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 h, et, après consommation totale du produit de départ, le solvant est évaporé et le brut purifié sur colonne de gel de silice (éluant DCM/MeOH 95/5) pour obtenir le composé désiré **157**.

Rendement : 91%**RMN ¹H** (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.32 (s, 6H, H₁₄), 2.94 (t, 2H, H₁₂, *J* = 7.4 Hz), 3.33 (t, 2H, H₁₁, *J* = 7.4 Hz), 7.50-7.57 (m, 3H, H_{ar}), 8.13-8.17 (m, 2H, H_{ar}), 9.52 (s, 1H, H₆).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 35.5 (C₁₁), 45.4 (C₁₄), 57.7 (C₁₂), 127.7 (C_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 132.4 (C_{ar}), 133.7 (C_q), 144.3 (C₆), 155.2 (C_q), 168.6 (C_q).**IR** (NaCl) : ν (cm⁻¹) 3446, 2942, 2770, 1548, 764.**SM** (ESI) : *m/z* = 229.0 [M+H]⁺.

2-(5-(2,6-diméthoxyphényl)-1,2,4-triazin-3-yl)-N,N-diméthyléthylamine 158



Huile jaune foncée

C₁₅H₂₀N₄O₂

M = 288.35 g/mol

Mode opératoire :

On obtient l'amine **158** selon le même protocole expérimental utilisé pour la synthèse du composé **157**, à partir de 0.07 g de triazine **155** (0.29 mmol) pendant 1 h de réaction à 40 °C.

Rendement : 86%

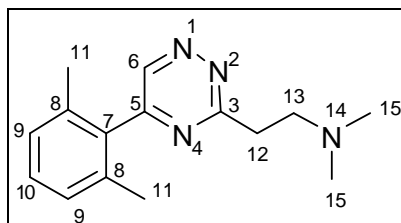
RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.32 (s, 6H, H₁₆), 2.94 (t, 2H, H₁₄, *J* = 7.6 Hz), 3.33 (t, 2H, H₁₃, *J* = 7.6 Hz), 3.74 (s, 6H, H₁₂), 6.65 (d, 2H, H₉, *J* = 8.4 Hz), 7.39 (t, 1H, H₁₀, *J* = 8.4 Hz), 9.06 (s, 1H, H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 35.6 (C₁₃), 45.4 (C₁₆), 56.1 (C₁₂), 57.9 (C₁₄), 104.4 (C₉), 113.1 (C_q), 132.2 (C₁₀), 150.0 (C₆), 155.5 (C_q), 158.3 (C_q), 168.4 (C_q).

IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) 3442, 2942, 2778, 1599, 1472, 1253, 1109, 784.

SM (ESI) : *m/z* = 289.0 [M+H]⁺.

2-(5-(2,6-diméthylphényl)-1,2,4-triazin-3-yl)-*N,N*-diméthyléthylamine **159**



Huile beige

C₁₅H₂₀N₄

M = 256.35 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **159** est obtenu suivant le protocole expérimental utilisé pour la synthèse du composé **1157** à partir de 0.40 mmol de triazine **156** (0.085 g, 1 éq.), pendant 1 h de réaction à 40°C.

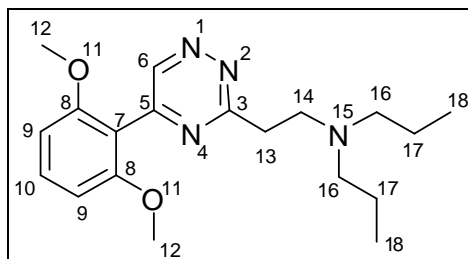
Rendement : 79 %

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 2.09 (s, 6H, H₁₅), 2.29 (s, 6H, H₁₁), 2.90 (t, 2H, H₁₃, *J* = 7.4 Hz), 3.36 (t, 2H, H₁₂, *J* = 7.4 Hz), 7.15 (d, 2H, H₉, *J* = 7.6 Hz), 7.28 (dd, 1H, H₁₀, *J* = 6.7 Hz, *J* = 8.4 Hz), 9.06 (s, 1H, H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 20.3 (C₁₅), 35.6 (C₁₂), 45.4 (C₁₁), 57.9 (C₁₃), 128.3 (C₉), 129.8 (C₁₀), 134.4 (C_q), 135.9 (C_q), 148.6 (C₆), 159.8 (C_q), 169.1 (C_q).

IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) 3450, 2976, 2766, 1597 et 1544, 1505, 1462, 1296, 1051, 780.

SM (ESI) : *m/z* = 257.0 [M+H]⁺.

N*-(2-(5-(2,6-diméthoxyphényl)-1,2,4-triazin-3-yl)éthyl)-*N*-propylpropan-1-amine **160***Solide jaune****C₁₉H₂₈N₄O₂****M = 344.46 g/mol****Mode opératoire :**

On ajoute de la dipropylamine (0.12 mL, 0.86 mmol, 3 éq.) et 0.05 mL d'eau à une solution du composé **155** (0.07 g, 0.29 mmol, 1 éq.) dans 3.5 mL de méthanol. Le mélange est agité à 30°C pendant une nuit, et, Après consommation totale du produit de départ, le solvant est évaporé et le brut purifié sur colonne de gel de silice (éluant DCM/MeOH 95/5) pour obtenir le composé désiré **160**.

Rendement : 88%

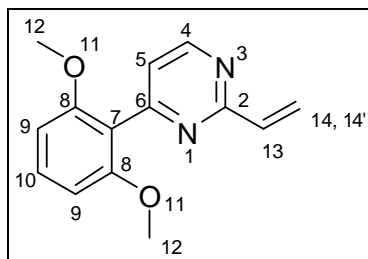
RMN ¹H (CDCl₃, 250 Hz) : δ (ppm) 0.82 (t, 6H, H₁₈, *J* = 7.5 Hz), 1.46 (sx, 4H, H₁₇, *J* = 7.5 Hz), 2.46 (t, 4H, H₁₆, *J* = 7.5 Hz), 3.06-3.12 (m, 2H, H₁₃), 3.25-3.32 (m, 2H, H₁₄), 3.73 (s, 6H, H₁₂), 6.64 (d, 2H, H₉, *J* = 8.4 Hz), 7.38 (t, 1H, H₁₀, *J* = 8.4 Hz), 9.04 (s, 1H, H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 12.0 (C₁₈), 20.5 (C₁₇), 34.8 (C₁₃), 52.7 (C₁₄), 56.0 (C₁₂), 104.3 (C₉), 113.2 (C_q), 132.2 (C₁₀), 149.8 (C₆), 155.5 (C_q), 158.3 (C_q), 169.0 (C_q)

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 3424, 2964, 1602, 1472, 1253, 780, 750.

SM (ESI) : *m/z* = 345.0 [M+H]⁺.

Température de fusion : 68–71 °C

4-(2,6-diméthoxyphényl)-2-vinylpyrimidine *161***Solide blanc****C₁₄H₁₄N₂O₂****M = 242.28 g/mol****Mode opératoire :**

Sous atmosphère inerte, le composé **141** (0.2 g, 0.68 mmol, 1 éq.) est solubilisée dans 3 mL de tétrahydrofurane anhydre. Après avoir refroidi le mélange à -78°C, on ajoute 1.07 mL de bromure de vinyle magnésium (0.75 mmol, 1.1 éq.) et la réaction est laissée sous agitation pendant 1 h à -78°C et 1 h à température ambiante. La réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée de chlorure de sodium à basse température et ensuite, après avoir ramené le mélange à température ambiante, la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL). Les phases organiques sont séchées, filtrées et concentrées sous vide, et le brut ainsi obtenu purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt 7/3) pour accéder au dérivé **161** sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 71%

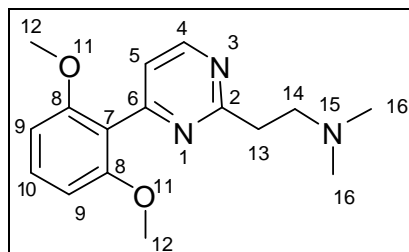
RMN ¹H (CDCl₃, 400 Hz) : δ (ppm) 3.71 (s, 6H, H₁₂), 5.67-5.70 (m, 1H, H₁₄), 6.59-6.64 (m, 3H, H₉, H_{14'}), 6.95 (dd, 1H, H₁₃, *J* = 10.6, *J* = 17.3 Hz), 7.13 (dd, 1H, H₅, *J* = 0.9 Hz, *J* = 5.0 Hz), 7.32 (dt, 1H, H₁₀, *J* = 1.4 Hz, *J* = 8.4 Hz), 8.69 (dd, 1H, H₄, *J* = 0.9 Hz, *J* = 5.0 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.7 Hz) : δ (ppm) 56.0 (C₁₂), 104.4 (C₉), 117.1 (C_q), 121.7 (C₅), 123.3 (C₁₄), 130.7 (C₁₀), 137.2 (C₁₃), 156.3 (C₄), 157.9 (C₈), 163.0 (C_q), 164.3 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 2930, 1597, 1560, 1534, 1468, 1428, 1243, 1108, 844, 780.

SM (ESI) : *m/z* = 243.0 [M+H]⁺.

Température de fusion : 141-143°C

2-(4-(2,6-diméthoxyphényl)pyrimidin-2-yl)-*N,N*-diméthyléthamine 162*Huile visqueuse jaunâtre***C₁₆H₂₁N₃O₂****M = 287.36 g/mol****Mode opératoire :**

On ajoute de la diméthylamine (solution 40% dans d'eau, 0.05 mL, 0.039 mmol, 3 éq.) à une solution du composé **161** (0.07 g, 0.29 mmol, 1 éq.) dans 2 mL de méthanol. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 nuit et ensuite le solvant est évaporé. Le brut ainsi obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (éluant DCM/MeOH 95/5) pour donner le composé désiré **162**.

Rendement : 89%

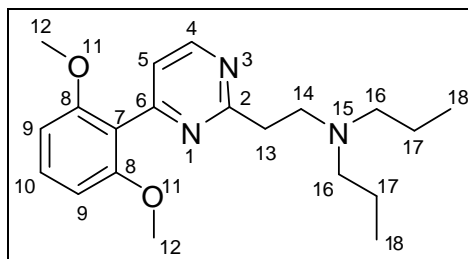
RMN ¹H (CDCl₃, 400 Hz) : δ (ppm) 2.36 (s, 6H, H₁₆), 2.96 (t, 2H, H₁₄, *J* = 7.7 Hz), 3.24 (t, 2H, H₁₃, *J* = 7.7 Hz), 3.73 (s, 6H, H₁₂), 6.64 (d, 2H, H₉, *J* = 8.4 Hz), 7.14 (d, 1H, H₅, *J* = 5.1 Hz), 7.33 (t, 1H, H₁₀, *J* = 8.4 Hz), 8.66 (d, 1H, H₄, *J* = 5.1 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 Hz) : δ (ppm) 37.3 (C₁₃), 45.2 (C₁₆), 55.9 (C₁₂), 58.1 (C₁₄), 104.3 (C₉), 116.9 (C_q), 121.1 (C₅), 130.6 (C₁₀), 156.3 (C₄), 157.8 (C₈), 162.9 (C_q), 169.1 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm⁻¹) 2939, 1597, 1570, 1545, 1471, 1433, 1248, 1108, 727.

SM (ESI) : *m/z* = 288.0 [M+H]⁺.

N*-(2-(4-(2,6-diméthoxyphényl)pyrimidin-2-yl)éthyl)-*N*-propylpropan-1-amine **163*



Huile visqueuse incolore

$C_{20}H_{29}N_3O_2$

$M = 343.47$ g/mol

Mode opératoire :

Le composé **163** est obtenu de la même manière que son analogue **160**, à partir de 0.07 g de dérivé **161** (0.289 mmol) en 12 h de réaction à température ambiante.

Rendement : 78%

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 Hz) : δ (ppm) 0.84 (t, 6H, H_{18} , $J = 7.4$ Hz), 1.51 (sx, 4H, H_{17} , $J = 7.4$ Hz), 2.50 (t, 4H, H_{16} , $J = 7.4$ Hz), 3.09-3.19 (m, 4H, H_{13} , H_{14}), 3.71 (s, 6H, H_{12}), 6.62 (d, 2H, H_9 , $J = 8.4$ Hz), 7.11 (d, 2H, H_5 , $J = 5.1$ Hz), 7.31 (t, 1H, H_{10} , $J = 8.4$ Hz), 8.64 (d, 1H, H_4 , $J = 5.1$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 Hz) : δ (ppm) 11.9 (C_{18}), 20.3 (C_{17}), 36.3 (C_{13}), 52.7 (C_{14}), 56.0 (C_{16}), 56.0 (C_{12}), 104.4 (C_9), 117.1 (C_q), 121.0 (C_5), 130.7 (C_{10}), 156.3 (C_4), 157.9 (C_8), 162.9 (C_q), 169.8 (C_q).

IR (ATR-D) : ν (cm^{-1}) 2958, 1598, 1570, 1471, 1433, 1249, 1109.

SM (ESI) : $m/z = 344.0$ [$M+H$] $^+$.

Références bibliographiques

1. G. Csaba, *Experientia* **1993**, 49, 627.
2. S. J. Peroutka, T. A. Howell, *Neuropharmacology* **1994**, 33, 319.
3. B. J. Jones, T. P. Blackburn, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2002**, 71, 555.
4. V. Erspamer, M. Vialli, *Boll. Soc. Med.-chir. Pavia* **1937**, 51.
5. S. P. Colowick, *Science* **1958**, 128, 519.
6. M. M. Rapport, A. A. Green, I. H. Page, *J. Biol. Chem.* **1948**, 176, 1243.
7. M. M. Rapport, A. A. Green, I. H. Page, *J. Biol. Chem.* **1948**, 176, 1237.
8. M. M. Rapport, A. A. Green, I. H. Page, *Science* **1948**, 108, 329.
9. K. E. Hamlin, F. E. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 5007.
10. T. W. Stone, L. G. Darlington, *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2002**, 1, 609.
11. S. R. Thomas, R. Stocker, *Redox Rep.* **1999**, 4, 199.
12. P. F. Fitzpatrick, *Annu. Rev. Biochem.* **1999**, 68.
13. D. J. Walther, M. Bader, *Biochem. Pharmacol.* **2003**, 66, 1673.
14. D. J. Walther, J. U. Peter, S. Bashammakh, H. Hortnagl, M. Voits, H. Fink, M. Bader, *Science* **2003**, 299, 76.
15. M. D. Gershon, H. Tamir, *Biochem. Pharmacol.* **1984**, 33, 3115.
16. T. M. Dawson, J. K. Wamsley, *Brain Res. Bull.* **1983**, 11, 325.
17. J. C. Shih, K. Chen, M. J. Ridd, *Annu. Rev. Neurosci.* **1999**, 22, 197.
18. G. L. Patrick, *Chimie Pharmaceutique*, De Boeck Diffusion: B-1000 Bruxelles, **2003**, pp. 105.
19. V. Sarramegn, I. Muller, A. Milon, F. Talmont, *Cell. Mol. Life Sci.* **2006**, 63, 1149.
20. H. E. Hamm, D. Deretic, A. Arendt, P. A. Hargrave, B. Koenig, K. P. Hofmann, *Science* **1988**, 241, 832.
21. R. Onrust, P. Herzmark, P. Chi, P. D. Garcia, O. Lichtarge, C. Kingsley, H. R. Bourne, *Science* **1997**, 275, 381.
22. G. Grishina, C. H. Berlot, *Mol. Pharmacol.* **2000**, 57, 1081.
23. M. J. Millan, P. Marin, J. Bockaert, C. Mannoury la Cour, *Trends Pharmacol. Sci.* **2008**.
24. M. J. Millan, *Pharmacol. Ther.* **2006**, 110, 135.
25. M. J. Millan, *Neurotherapeutics* **2009**, 6, 53.
26. R. B. Mailman, *Trends Pharmacol. Sci.* **2007**, 28, 390.
27. J. D. Urban, W. P. Clarke, M. von Zastrow, D. E. Nichols, B. Kobilka, H. Weinstein, J. A. Javitch, B. L. Roth, A. Christopoulos, P. M. Sexton, K. J. Miller, M. Spedding, R. B. Mailman, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, 320, 1.
28. B. Bosier, E. Hermans, *Trends Pharmacol. Sci.* **2007**, 28, 438.
29. A. Gilchrist, *Trends Pharmacol. Sci.* **2007**, 28, 431.
30. T. Kenakin, *Trends Pharmacol. Sci.* **2004**, 25, 186.
31. J. H. Gaddum, Z. P. Picarelli, *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1957**, 12, 323.
32. S. J. Peroutka, S. H. Snyder, *Mol. Pharmacol.* **1979**, 16, 687.
33. A. Fargin, J. R. Raymond, M. J. Lohse, B. K. Kobilka, M. G. Caron, R. J. Lefkowitz, *Nature* **1988**, 335, 358.
34. D. Hoyer, J. P. Hannon, G. R. Martin, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2002**, 71, 533.
35. S. M. Foord, T. I. Bonner, R. R. Neubig, E. M. Rosser, J. P. Pin, A. P. Davenport, M. Spedding, A. J. Harmar, *Pharmacol. Rev.* **2005**, 57, 279.
36. D. Hoyer, D. E. Clarke, J. R. Fozard, P. R. Hartig, G. R. Martin, E. J. Mylecharane, P. R. Saxena, P. P. Humphrey, *Pharmacol. Rev.* **1994**, 46, 157.
37. D. E. Nichols, C. D. Nichols, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 1614.
38. S. G. Rasmussen, H. J. Choi, D. M. Rosenbaum, T. S. Kobilka, F. S. Thian, P. C. Edwards, M. Burghammer, V. R. Ratnala, R. Sanishvili, R. F. Fischetti, G. F. Schertler, W. I. Weis, B. K. Kobilka, *Nature* **2007**, 450, 383.
39. D. M. Rosenbaum, V. Cherezov, M. A. Hanson, S. G. Rasmussen, F. S. Thian, T. S. Kobilka, H. J. Choi, X. J. Yao, W. I. Weis, R. C. Stevens, B. K. Kobilka, *Science* **2007**, 318, 1266.

40. V. Cherezov, D. M. Rosenbaum, M. A. Hanson, S. G. Rasmussen, F. S. Thian, T. S. Kobilka, H. J. Choi, P. Kuhn, W. I. Weis, B. K. Kobilka, R. C. Stevens, *Science* **2007**, *318*, 1258.
41. M. Ruat, E. Traiffort, R. Leurs, J. Tardivel-Lacombe, J. Diaz, J. M. Arrang, J. C. Schwartz, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* **1993**, *90*, 8547.
42. T. W. Lovenberg, B. M. Baron, L. de Lecea, J. D. Miller, R. A. Prosser, M. A. Rea, P. E. Foye, M. Racke, A. L. Slone, B. W. Siegel, *et al.*, *Neuron* **1993**, *11*, 449.
43. J. A. Bard, J. Zgombick, N. Adham, P. Vaysse, T. A. Branchek, R. L. Weinshank, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 23422.
44. Y. Shen, F. J. Monsma, Jr., M. A. Metcalf, P. A. Jose, M. W. Hamblin, D. R. Sibley, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 18200.
45. W. Meyerhof, F. Obermuller, S. Fehr, D. Richter, *DNA Cell. Biol.* **1993**, *12*, 401.
46. J. L. Plassat, N. Amlaiky, R. Hen, *Mol. Pharmacol.* **1993**, *44*, 229.
47. P. Bhalla, P. R. Saxena, H. S. Sharma, *Mol. Cell. Biochem.* **2002**, *238*, 81.
48. A. P. Tsou, A. Kosaka, C. Bach, P. Zuppan, C. Yee, L. Tom, R. Alvarez, S. Ramsey, D. W. Bonhaus, E. Stefanich, *et al.*, *J. Neurochem.* **1994**, *63*, 456.
49. K. Pootanakit, W. J. Brunken, *Brain Res.* **2000**, *875*, 152.
50. J. Schlenstedt, S. Balfanz, A. Baumann, W. Blenau, *J. Neurochem.* **2006**, *98*, 1985.
51. C. S. Nelson, R. D. Cone, L. S. Robbins, C. N. Allen, J. P. Adelman, *Receptors Channels* **1995**, *3*, 61.
52. D. W. Lee, P. V. Pietrantonio, *Insect. Mol. Biol.* **2003**, *12*, 561.
53. R. J. Hobson, J. Geng, A. D. Gray, R. W. Komuniecki, *J. Neurochem.* **2003**, *87*, 22.
54. D. A. Yuhas, J. D. Herron, *PCT Int. Appl.* WO2006073587, *Chem. Abstr.* **2006**, *145*, 138704.
55. R. M. Eglén, J. R. Jasper, D. J. Chang, G. R. Martin, *Trends Pharmacol. Sci.* **1997**, *18*, 104.
56. J. Gelernter, P. A. Rao, D. L. Pauls, M. W. Hamblin, D. R. Sibley, K. K. Kidd, *Genomics* **1995**, *26*.
57. D. E. Heidmann, M. A. Metcalf, R. Kohen, M. W. Hamblin, *J. Neurochem.* **1997**, *68*, 1372.
58. D. E. Heidmann, P. Szot, R. Kohen, M. W. Hamblin, *Neuropharmacology* **1998**, *37*, 1621.
59. K. A. Krobert, T. Bach, T. Syversveen, A. M. Kvingedal, F. O. Levy, *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **2001**, *363*, 620.
60. K. A. Krobert, F. O. Levy, *Br. J. Pharmacol.* **2002**, *135*, 1563.
61. S. Guthrie, *Adv. Exp. Med. Biol.* **2007**, *621*, 81.
62. K. A. Krobert, K. W. Andressen, F. O. Levy, *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, *532*, 1.
63. Z. P. To, D. W. Bonhaus, R. M. Eglén, L. B. Jakeman, *Br. J. Pharmacol.* **1995**, *115*, 107.
64. R. L. Stowe, N. M. Barnes, *Neuropharmacology* **1998**, *37*, 1611.
65. D. R. Thomas, P. J. Atkinson, M. Ho, S. M. Bromidge, P. J. Lovell, A. J. Villani, J. J. Hagan, D. N. Middlemiss, G. W. Price, *Br. J. Pharmacol.* **2000**, *130*, 409.
66. E. L. Gustafson, M. M. Durkin, J. A. Bard, J. Zgombick, T. A. Branchek, *Br. J. Pharmacol.* **1996**, *117*, 657.
67. W. C. Duncan, Jr., K. A. Johnson, T. A. Wehr, *Brain Res.* **1999**, *815*, 126.
68. G. E. Pickard, B. N. Smith, M. Belenky, M. A. Rea, F. E. Dudek, P. J. Sollars, *J. Neurosci.* **1999**, *19*, 4034.
69. P. Bonaventure, D. Nepomuceno, A. Kwok, W. Chai, X. Langlois, R. Hen, K. Stark, N. Carruthers, T. W. Lovenberg, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2002**, *302*, 240.
70. P. Bonaventure, D. Nepomuceno, L. Hein, J. G. Sutcliffe, T. Lovenberg, P. B. Hedlund, *Neuroscience* **2004**, *124*, 901.
71. F. J. Martin-Cora, A. Pazos, *Br. J. Pharmacol.* **2004**, *141*, 92.
72. J. F. Neumaier, T. J. Sexton, J. Yracheta, A. M. Diaz, M. Brownfield, *J. Chem. Neuroanat.* **2001**, *21*, 63.
73. D. R. Thomas, P. J. Atkinson, P. G. Hastie, J. C. Roberts, D. N. Middlemiss, G. W. Price, *Neuropharmacology* **2002**, *42*, 74.
74. J. C. Roberts, D. R. Thomas, J. Hagan, R. A. Leslie, *Br. J. Pharmacol.* **2000**, *129*, 245.

75. P. Schoeffter, C. Ullmer, I. Bobirnac, G. Gabbiani, H. Lubbert, *Br. J. Pharmacol.* **1996**, *117*, 993.
76. J. J. Hagan, G. W. Price, P. Jeffrey, N. J. Deeks, T. Stean, D. Piper, M. I. Smith, N. Upton, A. D. Medhurst, D. N. Middlemiss, G. J. Riley, P. J. Lovell, S. M. Bromidge, D. R. Thomas, *Br. J. Pharmacol.* **2000**, *130*, 539.
77. N. A. Sharif, M. Senchyna, *Mol. Vis.* **2006**, *12*, 1040.
78. P. Vanhoenacker, G. Haegeman, J. E. Leysen, *Trends Pharmacol. Sci.* **2000**, *21*, 70.
79. A. Wesolowska, *Pol. J. Pharmacol.* **2002**, *54*, 327.
80. P. B. Hedlund, J. G. Sutcliffe, *Trends Pharmacol. Sci.* **2004**, *25*, 481.
81. M. Leopoldo, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 629.
82. D. R. Thomas, J. J. Hagan, *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* **2004**, *3*, 81.
83. R. A. Glennon, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2795.
84. A. Slassi, M. B. Isaac, T. Xin, *Exp. Opin. Ther. Patents* **2004**, *14*, 1009.
85. D. R. Thomas, S. Melotto, M. Massagrande, A. D. Gribble, P. Jeffrey, A. J. Stevens, N. J. Deeks, P. J. Eddershaw, S. H. Fenwick, G. Riley, T. Stean, C. M. Scott, M. J. Hill, D. N. Middlemiss, J. J. Hagan, G. W. Price, I. T. Forbes, *Br. J. Pharmacol.* **2003**, *139*, 705.
86. M. R. Guscott, E. Egan, G. P. Cook, J. A. Stanton, M. S. Beer, T. W. Rosahl, S. Hartmann, J. Kulagowski, G. McAllister, K. C. Fone, P. H. Hutson, *Neuropharmacology* **2003**, *44*, 1031.
87. P. B. Hedlund, P. E. Danielson, E. A. Thomas, K. Slanina, M. J. Carson, J. G. Sutcliffe, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* **2003**, *100*, 1375.
88. P. B. Hedlund, L. Kelly, C. Mazur, T. Lovenberg, J. G. Sutcliffe, P. Bonaventure, *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *487*, 125.
89. L. C. Meyer, A. Fuller, D. Mitchell, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **2006**, *290*, R405.
90. L. H. Gargaglioni, A. A. Steiner, L. G. Branco, *Brain Res.* **2005**, *1044*, 16.
91. L. H. Gargaglioni, K. C. Bicego, T. B. Nucci, L. G. Branco, *Respir. Physiol. Neurobiol.* **2006**, *153*, 1.
92. C. H. Gill, E. M. Soffin, J. J. Hagan, C. H. Davies, *Neuropharmacology* **2002**, *42*, 82.
93. W. L. Bacon, S. G. Beck, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**, *294*, 672.
94. A. Meneses, J. A. Terron, *Behav. Brain. Res.* **2001**, *121*, 21.
95. A. Meneses, *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2002**, *26*, 309.
96. G. S. Perez-Garcia, A. Meneses, *Behav. Brain Res.* **2005**, *163*, 136.
97. G. Perez-Garcia, C. Gonzalez-Espinosa, A. Meneses, *Behav. Brain. Res.* **2006**, *169*, 83.
98. U. L. Mullins, G. Gianutsos, A. S. Eison, *Neuropsychopharmacol.* **1999**, *21*, 352.
99. M. Shimizu, A. Nishida, H. Zensho, S. Yamawaki, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1996**, *279*, 1551.
100. A. J. Sleight, C. Carolo, N. Petit, C. Zwingelstein, A. Bourson, *Mol. Pharmacol.* **1995**, *47*, 99.
101. P. B. Hedlund, S. Huitron-Resendiz, S. J. Henriksen, J. G. Sutcliffe, *Biol. Psychiatry* **2005**, *58*, 831.
102. M. Guscott, L. J. Bristow, K. Hadingham, T. W. Rosahl, M. S. Beer, J. A. Stanton, F. Bromidge, A. P. Owens, I. Huscroft, J. Myers, N. M. Rupniak, S. Patel, P. J. Whiting, P. H. Hutson, K. C. Fone, S. M. Biello, J. J. Kulagowski, G. McAllister, *Neuropharmacology* **2005**, *48*, 492.
103. A. Wesolowska, A. Nikiforuk, K. Stachowicz, E. Tatarczynska, *Neuropharmacology* **2006**, *51*, 578.
104. A. Wesolowska, A. Nikiforuk, K. Stachowicz, *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, *553*, 185.
105. A. Wesolowska, E. Tatarczynska, A. Nikiforuk, E. Chojnacka-Wojcik, *Eur. J. Pharmacol.* **2007**, *555*, 43.
106. B. Wlodecki, G. M. Bright, *PCT Int. Appl. WO 2004043929*, *Chem. Abstr.* **2004**, *141*, 7037.
107. E. Lattmann, I. M. Fernandez, S. Dunn, B. Parveen, P. Latmann, D. C. Billington, Y. Bunprakob, J. Sattayasai, *Lett. Drug Design Disc.* **2006**, *3*, 49.
108. E. Lattmann, I. M. Fernandez, *PCT. Int. Appl. WO 2005005387*, *Chem. Abstr.* **2005**, *142*, 155672.
109. S. W. Ying, B. Rusak, *Brain Res.* **1997**, *755*, 246.
110. K. Horikawa, S. Shibata, *Neurosci. Lett.* **2004**, *368*, 130.

111. G. D. Yu, Y. L. Liu, X. H. Jiang, S. Y. Guo, H. Q. Zhang, Q. Z. Yin, T. Hisamitsu, *Brain Res. Bull.* **2001**, *54*, 395.
112. J. C. Ehlen, G. H. Grossman, J. D. Glass, *J. Neurosci.* **2001**, *21*, 5351.
113. M. C. Antle, M. D. Ogilvie, G. E. Pickard, R. E. Mistlberger, *J. Biol. Rhythms* **2003**, *18*, 145.
114. J. Sprouse, L. Reynolds, X. Li, J. Braselton, A. Schmidt, *Neuropharmacology* **2004**, *46*, 52.
115. H. Jorgensen, A. Kjaer, U. Knigge, M. Moller, J. Warberg, *J. Neuroendocrinol.* **2003**, *15*, 564.
116. M. Hery, A. M. Francois-Bellan, F. Hery, P. Deprez, D. Becquet, *Endocrine* **1997**, *7*, 261.
117. A. Siddiqui, M. Abu-Amara, C. Aldairy, J. J. Hagan, C. Wilson, *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *491*, 77.
118. C. Graveleau, H. J. Paust, D. Schmidt-Grimminger, A. K. Mukhopadhyay, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2000**, *85*, 1277.
119. V. Contesse, S. Lenglet, L. Grumolato, Y. Anouar, I. Lihmann, H. Lefebvre, C. Delarue, H. Vaudry, *Mol. Pharmacol.* **1999**, *56*, 552.
120. P. Laplante, J. Diorio, M. J. Meaney, *Brain Res. Dev. Brain Res.* **2002**, *139*, 199.
121. M. H. Andrews, A. Kostaki, E. Setiawan, L. McCabe, D. Owen, S. Banjanin, S. G. Matthews, *J. Physiol.* **2004**, *555*, 659.
122. M. Lai, J. A. McCormick, K. E. Chapman, P. A. Kelly, J. R. Seckl, J. L. Yau, *Neuroscience* **2003**, *118*, 975.
123. J. A. Terron, A. Falcon-Neri, *Br. J. Pharmacol.* **1999**, *127*, 609.
124. T. Ishine, I. Bouchelet, E. Hamel, T. J. Lee, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2000**, *278*, H907.
125. B. R. Tuladhar, L. Ge, R. J. Naylor, *Br. J. Pharmacol.* **2003**, *138*, 1210.
126. K. E. Read, G. J. Sanger, A. G. Ramage, *Br. J. Pharmacol.* **2003**, *140*, 53.
127. M. Inoue, T. Kitazawa, J. Cao, T. Taneike, *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, *461*, 207.
128. I. T. Forbes, *PCT. Int. Appl.* WO 9729097, *Chem. Abstr.* **1997**, *127*, 248014.
129. I. T. Forbes, S. Dabbs, D. M. Duckworth, A. J. Jennings, F. D. King, P. J. Lovell, A. M. Brown, L. Collin, J. J. Hagan, D. N. Middlemiss, G. J. Riley, D. R. Thomas, N. Upton, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 655.
130. P. J. Lovell, *PCT. Int. Appl.* WO 0056712, *Chem. Abstr.* **2000**, *133*, 252456.
131. I. T. Forbes, S. K. Rahman, *PCT. Int. Appl.* WO 9749695, *Chem. Abstr.* **1997**, *128*, 102010.
132. P. J. Lovell, *PCT. Int. Appl.* WO 0073299 *Chem. Abstr.* **2000**, *134*, 29433.
133. C. Mahe, E. Loetscher, D. Feuerbach, W. Muller, M. P. Seiler, P. Schoeffter, *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *495*, 97.
134. I. T. Forbes, S. Douglas, A. D. Gribble, R. J. Iffe, A. P. Lightfoot, A. E. Garner, G. J. Riley, P. Jeffrey, A. J. Stevens, T. O. Stean, D. R. Thomas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3341.
135. A. Torrens, S. Yenes, J. M. Prio, L. Romero, A. Dordal, H. Buschmann, *U.S. Pat. Appl. Publ.* US20060142332, WO2006069776, *Chem. Abstr.* **2006**, *145*, 103578.
136. A. Torrens, S. Yenes, J. M. Prio, L. Romero, A. Dordal, H. Buschmann, *U.S. Pat. Appl. Publ.* US20060142321, WO2006069775, *Chem. Abstr.* **2006**, *145*, 103577.
137. A. Torrens, S. Yenes, J. M. Prio, L. Romero, A. Dordal, H. Buschmann, *PCT Int. Appl.* WO2006018309, *Chem. Abstr.* **2006**, *144*, 232930.
138. J. Yoon, E. A. Yoo, J. Y. Kim, A. N. Pae, H. Rhim, W. K. Park, J. Y. Kong, H. Y. Park Choo, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5405.
139. P. Raubo, M. S. Beer, P. A. Hunt, I. T. Huscroft, C. London, J. A. Stanton, J. J. Kulagowski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1255.
140. E. Koyama, C. Kikuchi, O. Ushiroda, T. Ando, H. Nagaso, K. Fuji, M. Okuno, T. Hiranuma, *PCT. Int. Appl.* WO 9800400, *Chem. Abstr.* **1998**, *128*, 114961.
141. C. Kikuchi, H. Nagaso, T. Hiranuma, M. Koyama, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 533.
142. C. Kikuchi, H. Suzuki, T. Hiranuma, M. Koyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 61.
143. C. Kikuchi, T. Ando, T. Watanabe, H. Nagaso, M. Okuno, T. Hiranuma, M. Koyama, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2197.

144. C. Kikuchi, T. Hiranuma, M. Koyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2549.
145. M. Zhang, T. Haradahira, J. Maeda, T. Okauchi, T. Kida, S. Obayashi, K. Suzuki, T. Sahara, *Labelled. Compd. Radiopharm.* **2002**, *45*, 857.
146. S. M. Bromidge, A. D. Gribble, P. J. Lovell, J. Witherington, *PCT Int. Appl.* WO 0129029, *Chem. Abstr.* **2001**, *134*, 311197.
147. M. L. Lopez-Rodriguez, E. Porras, B. Benhamu, J. A. Ramos, M. J. Morcillo, J. L. Lavandera, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1097.
148. M. L. Lopez-Rodríguez, E. Porras, B. Benhamú, J. A. Ramos, M. J. Morcillo, J. L. Lavandera, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2045.
149. J. L. Neumeyer, G. W. Arana, V. J. Ram, N. S. Kula, R. J. Baldessarini, *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 990.
150. J. L. Neumeyer, D. Reischig, G. W. Arana, A. Campbell, R. J. Baldessarini, N. S. Kula, K. J. Watling, *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 516.
151. P. Seeman, M. Watanabe, D. Grigoriadis, J. L. Tedesco, S. R. George, U. Svensson, J. L. Nilsson, J. L. Neumeyer, *Mol. Pharmacol.* **1985**, *28*, 391.
152. J. G. Cannon, P. Mohan, J. Bojarski, J. P. Long, R. K. Bhatnagar, P. A. Leonard, J. R. Flynn, T. K. Chatterjee, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 313.
153. Y. Gao, R. Zong, A. Campbell, N. S. Kula, R. J. Baldessarini, J. L. Neumeyer, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1392.
154. Y. G. Gao, V. J. Ram, A. Campbell, N. S. Kula, R. J. Baldessarini, J. L. Neumeyer, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 39.
155. M. H. Hedberg, A. M. Johansson, G. Nordvall, A. Yliniemela, H. B. Li, A. R. Martin, S. Hjorth, L. Unelius, S. Sundell, U. Hacksell, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 647.
156. J. G. Cannon, P. T. Flaherty, U. Ozkutlu, J. P. Long, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1841.
157. M. H. Hedberg, T. Linnanen, J. M. Jansen, G. Nordvall, S. Hjorth, L. Unelius, A. M. Johansson, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3503.
158. M. H. Hedberg, J. M. Jansen, G. Nordvall, S. Hjorth, L. Unelius, A. M. Johansson, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3491.
159. T. Linnanen, M. Brisander, L. Unelius, G. Sundholm, U. Hacksell, A. M. Johansson, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1339.
160. T. Linnanen, M. Brisander, N. Mohell, A. M. Johansson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 367.
161. T. Linnanen, M. Brisander, L. Unelius, S. Rosqvist, G. Nordvall, U. Hacksell, A. M. Johansson, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1337.
162. P. Holmberg, D. Sohn, R. Leideborg, P. Caldirola, P. Zlatoidsky, S. Hanson, N. Mohell, S. Rosqvist, G. Nordvall, A. M. Johansson, R. Johansson, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3927.
163. M. Garcia, A. Torrens, L. Romero, H. Buschmann, *PCT Int. Appl.* WO2008095689, *Chem. Abstr.* **2008**, *149*, 246520.
164. J. M. Vela, A. Torrens, H. Buschmann, L. Romero, *PCT Int. Appl.* WO2008000495, *Chem. Abstr.* **2008**, *148*, 113246.
165. M. Paillet-Loillier, F. Fabis, A. Lepailleur, R. Bureau, S. Butt-Gueulle, F. Dauphin, C. Delarue, H. Vaudry, S. Rault, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3753.
166. M. Paillet-Loillier, F. Fabis, A. Lepailleur, R. Bureau, S. Butt-Gueulle, F. Dauphin, A. Lesnard, C. Delarue, H. Vaudry, S. Rault, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3018.
167. M. Garcia, A. Torrens, L. Romero, H. Buschmann, *PCT Int. Appl.* EP 1935886, WO2008077625, *Chem. Abstr.* **2008**, *149*, 79600.
168. C. G. Thomson, M. S. Beer, N. R. Curtis, H. J. Diggle, E. Handford, J. J. Kulagowski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 677.
169. V. Parikh, W. M. Welch, A. W. Schmidt, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 269.
170. I. A. Cliffe, *Nucl. Med. Biol.* **2000**, *27*, 441.
171. R. Perrone, F. Berardi, N. A. Colabufo, E. Lacivita, M. Leopoldo, V. Tortorella, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 646.
172. M. Leopoldo, F. Berardi, N. A. Colabufo, M. Contino, E. Lacivita, M. Niso, R. Perrone, V. Tortorella, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6616.
173. M. Leopoldo, F. Berardi, N. A. Calabufo, M. Contino, E. Lacivita, M. Niso, R. Perrone, A. Tortorella, *U.S. Pat. Appl. Pub.* US20070117811, *Chem. Abstr.* **2007**, *147*, 9949.

174. M. Leopoldo, E. Lacivita, M. Contino, N. A. Colabufo, F. Berardi, R. Perrone, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4214.
175. Y. H. Na, S. H. Hong, J. H. Lee, W. K. Park, D. J. Baek, H. Y. Koh, Y. S. Cho, H. Choo, A. N. Pae, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 2570.
176. A. J. Bojarski, B. Duszynska, M. Kolaczowski, P. Kowalski, T. Kowalska, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5863.
177. A. J. Bojarski, M. H. Paluchowska, B. Duszynska, A. Klodzinska, E. Tatarczynska, E. Chojnacka-Wojcik, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2293.
178. M. H. Paluchowska, R. Bugno, B. Duszynska, E. Tatarczynska, A. Nikiforuk, T. Lenda, E. Chojnacka-Wojcik, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7116.
179. B. Volk, J. Barkoczy, G. Simig, T. Mezei, R. Kapillerne, R. Dezsofi, I. Gacsalyi, K. Pallagi, G. Gigler, G. Levay, K. Moricz, C. Leveleki, N. Sziray, G. Szenasi, A. Egyed, L. G. Harsing, *PCT Int. Appl.* WO2005108363, *Chem. Abstr.* **2005**, 143, 477984.
180. B. Volk, J. Barkoczy, G. Simig, T. Mezei, R. Kapillerne, I. Gacsalyi, K. Pallagi, G. Gigler, G. Levay, K. Moricz, C. Leveleki, N. Sziray, G. Szenasi, A. Egyed, L. G. Harsing, *PCT Int. Appl.* WO2005108364, *Chem. Abstr.* **2005**, 143, 477985.
181. B. Volk, J. Barkoczy, G. Simig, T. Mezei, R. Kapillerne, R. Dezsofi, I. Gacsalyi, K. Pallagi, G. Gigler, G. Levay, K. Moricz, C. Leveleki, N. Sziray, G. Szenasi, A. Egyed, L. G. Harsing, *PCT Int. Appl.* WO2005108388, *Chem. Abstr.* **2005**, 144, 477850.
182. B. Volk, J. Barkoczy, E. Hegedus, S. Udvari, I. Gacsalyi, T. Mezei, K. Pallagi, H. Kompagne, G. Levay, A. Egyed, L. G. Harsing, Jr., M. Spedding, G. Simig, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2522.
183. I. T. Forbes, D. G. Cooper, E. K. Dodds, S. E. Douglas, A. D. Gribble, R. J. Ife, A. P. Lightfoot, M. Meeson, L. P. Campbell, T. Coleman, G. J. Riley, D. R. Thomas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1055.
184. M. B. Isaac, T. Xin, A. O'Brien, D. St-Martin, A. Naismith, N. MacLean, J. Wilson, L. Demchyshyn, A. Tehim, A. Slassi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2451.
185. R. J. Mattson, D. J. Denhart, J. D. Catt, M. F. Dee, J. A. Deskus, J. L. Ditta, J. Epperson, H. Dalton King, A. Gao, M. A. Poss, A. Purandare, D. Tortolani, Y. Zhao, H. Yang, S. Yeola, J. Palmer, J. Torrente, A. Stark, G. Johnson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4245.
186. D. J. Denhart, A. V. Purandare, J. D. Catt, H. D. King, A. Gao, J. A. Deskus, M. A. Poss, A. D. Stark, J. R. Torrente, G. Johnson, R. J. Mattson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4249.
187. M. Poss, A. Purandare, R. Mattson, L. Sun, *PCT Int. Appl.* WO00185701, *Chem. Abstr.* **2001**, 135, 357949.
188. S. Makino, N. Fukuchi, S. Asari, M. Hashimoto, T. Yano, Y. Yamada, M. Tokumasu, M. Shoji, I. Tanabe, S. Fujita, H. Matsumoto, *PCT Int. Appl.* WO2004103972, *Chem. Abstr.* **2006**, 142, 23194.
189. H. Yamada, H. Itahana, A. Morotomo, T. Matsuzawa, K. Harada, J. Fujiyasu, Y. Koga, M. Oku, T. Okazaki, S. Akuzawa, T. Watanabe, *PCT Int. Appl.* WO2005080322, *Chem. Abstr.* **2006**, 143, 266688.
190. Y. Rui, A. Kuki, Y. Hong, Z. Peng, D. R. Luthin, *PCT Int. Appl.* WO0236560, *Chem. Abstr.* **2002**, 136, 369601.
191. T. Godel, W. Hunkeler, *PCT Int. Appl.* WO9924022, *Chem. Abstr.* **1999**, 130, 347424.
192. D. E. Lizos, C. McKerchar, J. Murphy, Y. Shiigi, C. Suckling, H. Yasumatsu, S. Zhou, J. Pratt, B. Moriss, *PCT Int. Appl.* WO2004087124, *Chem. Abstr.* **2004**, 141, 325763.
193. J. U. Peters, T. Lubbers, A. Alanine, S. Kolczewski, F. Blasco, L. Steward, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 262.
194. N. Carruthers, W. Chai, X. Deng, C. Dvorak, A. Kwok, J. Liang, N. Mani, D. Rudolph, V. Wong, *PCT Int. Appl.* WO2005040169, *Chem. Abstr.* **2005**, 142, 447211.
195. A. J. Bojarski, *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 2005.
196. Catalyst 3.1, Molecular Simulations Inc.: San Diego, CA, **1996**
197. M. L. Lopez-Rodriguez, E. Porras, M. J. Morcillo, B. Benhamu, L. J. Soto, J. L. Lavandera, J. A. Ramos, M. Olivella, M. Campillo, L. Pardo, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5638.
198. E. S. Vermeulen, A. W. Schmidt, J. S. Sprouse, H. V. Wikstrom, C. J. Grol, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5365.

199. J. P. Snyder, S. N. Rao, K. F. Koehler, A. Vedani, R. Pellicciari, *Trends in QSAR and Molecular Modelling*, ESCOM: Leiden, **1993**, pp. 44-51.
200. Sybyl 6.8, Tripos Inc.: St. Louis, MO, **2001**
201. E. S. Vermeulen, M. van Smeden, A. W. Schmidt, J. S. Sprouse, H. V. Wikstrom, C. J. Grol, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5451.
202. G. Jones, P. Willett, R. C. Glen, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1995**, *9*, 532.
203. E. Nordling, E. Homan, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2004**, *44*, 2207.
204. A. Lepailleur, R. Bureau, S. Lemaitre, F. Dauphin, J. C. Lancelot, V. Contesse, S. Lenglet, C. Delarue, H. Vaudry, S. Rault, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2004**, *44*, 1148.
205. S. Rault, J. C. Lancelot, H. Prunier, M. Robba, P. Renard, P. Delagrange, B. Pfeiffer, D. H. Caignard, B. Guardiola-Lemaitre, M. Hamon, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2068.
206. A. Lepailleur, R. Bureau, M. Paillet-Loilier, F. Fabis, N. Saettel, S. Lemaitre, F. Dauphin, A. Lesnard, J. C. Lancelot, S. Rault, *J. Chem. Inf. Model.* **2005**, *45*, 1075.
207. M. Kolaczowski, M. Nowak, M. Pawlowski, A. J. Bojarski, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6732.
208. M. Nowak, M. Kolaczowski, M. Pawlowski, A. J. Bojarski, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 205.
209. A. Volz, R. Lotz, F. Paleari, *PCT Int. Appl.* WO2008074795, *Chem. Abstr.* **2008**, 149, 104709.
210. Sybyl 8.0, Tripos Inc.: St. Louis, MO, **2006**
211. D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R.-P. Wang, M. P. Winters, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933.
212. P. Y. S. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. P. Winters, D. M. T. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2941.
213. A. P. Combs, S. Saubern, M. Rafalski, P. Y. S. Lam, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1623.
214. D. J. Cundy, S. A. Forsyth, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7979.
215. V. Collot, P. R. Bovy, S. Rault, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9053.
216. W. W. K. R. Mederski, M. Lefort, M. Germann, D. Kux, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12757.
217. P. Y. S. Lam, G. Vincent, C. G. Clark, S. Deudon, P. K. Jadhav, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3415.
218. P. Y. S. Lam, S. Deudon, K. M. Averill, R. Li, M. Y. He, P. DeShong, C. G. Clark, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7600.
219. P. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, K. M. Averill, D. Chan, A. Combs, *Synlett.* **2000**, *5*, 674.
220. S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400.
221. D. R. Thomas, S. A. Gittins, L. L. Collin, D. N. Middlemiss, G. Riley, J. Hagan, I. Gloger, C. E. Ellis, I. T. Forbes, A. M. Brown, *Br. J. Pharmacol.* **1998**, *124*, 1300.
222. Prism 4, GrafPad Software Inc.: San Diego, CA,
223. Y. Cheng, W. H. Prusoff, *Biochem Pharmacol* **1973**, *22*, 3099.
224. A. J. Bojarski, M. T. Cegla, S. Charakchieva-Minol, M. J. Mokrosz, M. Mackowiak, S. Misztal, J. L. Mokrosz, *Pharmazie* **1993**, *48*, 289.
225. S. El Kazzouli, J. Koubachi, S. Berteina-Raboin, A. Mouaddib, G. Guillaumet, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8575.
226. P. Holmberg, L. Tedenborg, S. Rosqvist, A. M. Johansson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 747.
227. Y. Hajbi, thèse soutenue publiquement le 22 Mars 2007 à l'Université d'Orléans, Formation Doctorale "Sciences et Technologies".
228. Y. Hajbi, F. Suzenet, M. Khouili, S. Lazar, G. Guillaumet, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8286.
229. E. C. Taylor, J. E. Macor, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 431.
230. E. C. Taylor, J. E. Macor, J. L. Pont, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5145.
231. G. Seitz, L. Görge, S. Dietrich, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4355.
232. F. Haenel, R. John, G. Seitz, *Arch. Pharm.* **1992**, *325*, 349.
233. H. Morita, S. Shiotani, *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1465.
234. B. B. Snider, Q. Che, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2877.
235. A. P. VanSickle, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 895.
236. W.-B. Choi, I. N. Houpis, H. R. O. Churchill, A. Molina, J. E. Lynch, R. P. Volante, P. J. Reider, A. O. King, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4571.
237. P. Garner, J. M. Park, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361.

238. G. Pavé, thèse soutenue publiquement le 30 Janvier 2003, à l'Université d'Orléans, Formation Doctorale "Sciences et Technologies".
239. W. W. Paudler, T.-K. Chen, *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, 7, 767.
240. H. Emilsson, *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, 26, 1077.
241. F. C. Schaefer, G. A. Peters, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2778.
242. S. Konno, M. Sagi, N. Yoshida, H. Yamanaka, *Heterocycles* **1987**, 26, 3111.
243. F.-A. Alphonse, thèse soutenue publiquement le 18 décembre 2003, à l'Université d'Orléans, Formation Doctorale "Sciences et Technologies".
244. F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Leuret, G. Guillaumet, *Synthesis* **2004**, 2893.
245. P. J. Garegg, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 979.
246. T. Ito, M. Ito, H. Arimoto, H. Takamura, D. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5465.
247. D. Agrawal, V. Sriramurthy, V. K. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7615.
248. K.-S. Yeung, I. Paterson, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4237.
249. E. K. Dorling, E. Öhler, J. Mulzer, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6323.
250. Z. P. Mincheva, Y. Gao, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7947.
251. M. Yamaguchi, I. Hirao, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 391.
252. W. H. Pearson, J. V. Hines, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5785.
253. I. Hartung, U. Eggert, L. O. Haustedt, B. Niess, P. Schäfer, H. M. Hoffmann, *Synthesis* **2003**, 1844.
254. M. Yoshida, Y. Ohsawa, M. Ihara, *Tetrahedron* **2006**, 62, 11218.
255. X. Lu, X. Huang, S. Ma, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2535.
256. D. Oves, M. Ferrero, S. Fernandez, V. Gotor, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1154.
257. E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769.
258. A. Dondoni, A. Massi, E. Minghini, S. Sabbatini, V. Bertolasi, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6172.
259. A. Dondoni, N. Catozzi, A. Marra, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5023.
260. A. Dondoni, P. P. Giovannini, A. Massi, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2929.
261. J. G. Catalano, D. N. Deaton, E. S. Furfine, A. M. Hassell, R. B. McFadyen, A. B. Miller, L. R. Miller, L. M. Shewchuk, D. H. Willard, L. L. Wright, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 275.
262. D. R. Hou, J. H. Reibenspies, K. Burgess, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 206.
263. G. M. Ksander, R. de Jesus, A. Yuan, Y. R. D. Ghai, A. Trapani, C. McMartin, R. Bohacek, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 495.
264. F. F. Paintner, L. Allmendinger, G. Bauschke, P. Klemann, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1423.
265. K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, 34, 1651.
266. A. J. Mancuso, D. S. Brownfain, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4148.
267. J. Rouden, T. Seitz, L. Lemoucheux, M. C. Lasne, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3787.
268. N. B. Desai, N. McKelvie, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1745.
269. G. Reginato, A. Mordini, M. Caracciolo, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6187.
270. P. Garner, J. M. Park, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3772.
271. M. Franciotti, A. Mann, M. Taddei, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6783.
272. J. J. Barlow, M. H. Block, J. A. Hudson, A. Leach, J. L. Longridge, B. G. Main, S. Nicholson, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5158.
273. M. S. Stanley, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6421.
274. P. Meffre, L. Gauzy, E. Branquet, P. Durand, F. Le Goffic, *Tetrahedron* **1996**, 52, 11215.
275. S. Albrecht, A. Defoin, E. Salomon, C. Tarnus, A. Wetterholm, J. Z. Haeggström, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 7241.
276. L. Bjoerk, B. B. Hoeoek, D. L. Nelson, N. E. Anden, U. Hacksell, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 779.
277. L. Jacob, B.-L. Chen, D. Stec, *Synthesis* **1993**, 611.
278. U. Schmidt, H. Griesser, A. Lieberknecht, J. Schmidt, T. Gräther, *Synthesis* **1993**, 765.
279. R. Chen, V. Lee, R. Adlington, J. Baldwin, *Synthesis* **2007**, 113.
280. A. P. Krapcho, *Synthesis* **1982**, 805.
281. A. P. Krapcho, *Synthesis* **1982**, 893.
282. M. R. Leanna, H. E. Morton, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4485.

283. R. A. J. Wybrow, A. S. Edwards, N. G. Stevenson, H. Adams, C. Johnstone, J. P. A. Harrity, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8869.
284. S. T. Marino, D. Stachurska-Buczek, D. A. Huggins, B. M. Krywult, C. S. Sheehan, T. Nguyen, N. Choi, J. G. Parsons, P. G. Griffiths, I. W. James, A. M. Bray, J. M. White, R. S. Boyce, *Molecules* **2004**, *9*, 405.
285. M. P. Bosch, F. Campos, I. Niubo, G. Rosell, J. L. Diaz, J. Brea, M. I. Loza, A. Guerrero, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4041.
286. I. Schiffers, T. Rantanen, F. Schmidt, W. Bergmans, L. Zani, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2320.
287. C. Comoy, V. Guérin, B. Pfeiffer, M.-C. Rettori, P. Renard, G. Guillaumet, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 483.
288. D. Seyferth, R. S. Marmor, P. Hilbert, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1379.
289. J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1837.
290. D. G. Brown, E. J. Velthuisen, J. R. Commerford, R. G. Brisbois, T. H. Hoye, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2540.
291. R. W. Ratcliffe, B. G. Christensen, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4645.
292. S. Ohira, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561
293. S. Müller, B. Liepold, G. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 521.
294. P. Callant, L. D'Haenens, M. Vandewalle, *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 155
295. Arun K. Ghosh, A. Bischoff, J. Cappiello, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 821.
296. W. R. F. Goundry, J. E. Baldwin, V. Lee, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1719.
297. Y. Hajbi, F. Suzenet, M. Khouili, S. Lazar, G. Guillaumet, *Synlett* **2009**, 92.
298. G. Luppi, M. Villa, C. Tomasini, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 247
299. S. Fustero, B. Fernandez, J. F. Sanz-Cervera, N. Mateu, S. Mosulen, R. J. Carbajo, A. Pineda-Lucena, C. Ramirez de Arellano, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8716.
300. S. Fustero, J. Piera, J. F. Sanz-Cervera, P. Bello, N. Mateu, *J. Fluor. Chem.* **2007**, *128*, 647.
301. M. J. O'Donnell, R. L. Polt, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2663.
302. A. Heynderickx, A. Samat, R. Guglielmetti, *Synthesis* **2002**.
303. K. Itami, D. Yamazaki, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15396.
304. W. D. Wilson, L. Streckowski, F. A. Tanious, R. A. Watson, J. L. Mokrosz, A. Streckowska, G. D. Webster, S. Neidle, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8292.
305. P. Zajdel, G. Subra, A. J. Bojarski, B. Duszynska, M. Pawlowski, J. Martinez, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3029.
306. Catalyst 4.5, Accelrys Inc., San Diego, CA, , **2001**
307. Discovery Studio v2.1, Accelrys Inc., San Diego, CA, **2008**

Eduard BADARAU

Conception, synthèse et évaluation biologique de nouvelles classes de ligands sérotoninergiques 5-HT₇

Résumé

Parmi tous les neurotransmetteurs identifiés à ce jour, la sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) est impliquée dans le système le plus complexe de récepteurs. Parmi eux, les récepteurs 5-HT₇ qui sont les derniers découverts (1993) semblent avoir des implications multiples tant au niveau central que périphérique. Le potentiel thérapeutique représenté par la découverte de ligands 5-HT₇ sélectifs vis-à-vis d'autres RCPGs a motivé notre projet de recherche.

Nos études sont orientées vers la conception de trois classes distinctes de ligands. Une première famille a été conçue sur une charpente benzimidazolone. Diverses pharmacomodulations ont permis un changement du profil d'activité de 5-HT_{1A} vers 5-HT₇. Une deuxième famille de composés à structure furo- ou pyrano[2,3-*b*]pyridinique constitue des analogues azotés d'un des plus intéressants agonistes sélectifs 5-HT₇ actuels. La synthèse de ces dérivés a été conduite *via* la mise en œuvre d'une étape clé de cycloaddition intramoléculaire de Diels-Alder à partir de 1,2,4-triazines judicieusement fonctionnalisées en 3 par une chaîne aminoalkynol. Cette méthodologie nous a permis de faire varier les substituants alkyle de l'amine, la nature et la position du motif aryle sur le noyau pyridinique, ainsi que la taille du cycle non-aromatique. La synthèse d'une dernière famille de dérivés bisaryliques a enrichi les études de relation structure-activité, connues dans la littérature, associées à ce type de ligands 5-HT₇. La variation du cycle aromatique central (phényle, 1,3-diazine et 1,2,4-triazine) a révélé d'importantes conséquences sur l'affinité des molécules.

Mots clés : sérotonine, récepteurs 5-HT₇, benzimidazolone, 8-azachromane, 7-azabenzofurane, 1,2,4-triazine

Design, Synthesis and Biological Evaluation of New Classes of Serotonergic 5-HT₇ Ligands

Abstract

Among all the neurotransmitters identified up-to-date, serotonin (5-Hydroxytryptamine, 5-HT) is mediated by the most complex system of receptors. The 5-HT₇ receptors are the latest discovered (1993) and have many implications both in the central nervous system and in peripheral tissues. The therapeutic potential of new 5-HT₇ ligands, selective over the other GPCRs, motivated our research project.

Our studies were focused on the design of three different classes of 5-HT₇ ligands. The first class was built on a benzimidazolone scaffold. Various modulations afforded a shift of the affinity profile from the 5-HT_{1A}Rs to the 5-HT₇Rs. A second class of 3-aminofuro- or pyrano[2,3-*b*]pyridines are in fact the heteroanalogues of one of the most interesting current 5-HT₇ selective agonists: the 3-aminochromans. Their synthesis involved an intramolecular Diels-Alder cycloaddition key step starting from a 1,2,4-triazine judiciously substituted in 3 with a convenient aminoalkynol. The developed methodology afforded the variation of the substituents on the amine moiety, of the aromatic substituent and its position on the pyridinic core and of the non-aromatic ring size. A last class of bisaryl derivatives further explored the SAR tendencies of this type of 5-HT₇ ligands by modulating the main aromatic scaffold in the benzene, pyrimidine and 1,2,4-triazine series.

Key words: serotonin, 5-HT₇ receptors, benzimidazolone, 8-azachroman, 7-azabenzofuran, 1,2,4-triazine

INSTITUT DE CHIMIE ORGANIQUE ET ANALYTIQUE (ICOA)

Université d'Orléans

Rue de Chartres, BP 6759

45067 Orléans Cedex 2 – France