

UNIVERSITÉ D'ORLÉANS
ÉCOLE DOCTORALE SANTÉ, SCIENCES
BIOLOGIQUES ET CHIMIE DU VIVANT (SSBCV)
Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA)

UNIVERSITÉ SULTAN MOULAY SLIMANE DE BENI MELLAL
Laboratoire: Chimie Organique et Analytique (LCOA)

THÈSE EN COTUTELLE INTERNATIONALE présentée par :
Jabrane JOUHA

Soutenue le : 18 juillet 2017

Pour obtenir le grade de :
Docteur de l'Université d'Orléans
et Docteur National de l'Université Sultan Moulay Slimane de Beni Mellal
Discipline : **Chimie Organique**

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

THÈSE dirigée par :

Gérald GUILLAUMET
Franck SUZENET
Mostafa KHOULI

Professeur, Université d'Orléans
Professeur, Université d'Orléans
Professeur, Université Sultan Moulay Slimane, Beni Mellal

RAPPORTEURS :

Benoît JOSEPH
Mohamed AKSSIRA

Professeur, Université Claude Bernard, Lyon 1
Professeur, Université Hassan II, Mohammedia- Casablanca

JURY

Said EL KAZZOULI
Benoît JOSEPH
Mohamed AKSSIRA
Gérald GUILLAUMET
Franck SUZENET
Mostafa KHOULI

Professeur, Université Euro-Méditerranéenne, Fès
Professeur, Université Claude Bernard, Lyon 1
Professeur, Université Hassan II, Mohammedia- Casablanca
Professeur, Université d'Orléans
Professeur, Université d'Orléans
Professeur, Université Sultan Moulay Slimane, Beni Mellal

DEDICACE

A mes chers parents

Toutes les dédicaces du monde ne peuvent exprimer toute l'affection et tout l'amour que je vous porte et mon attachement à vous. Que ce travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, de vos prières et le fruit de vos innombrables sacrifices. A mes bien aimés sœurs et frères : aucun lien dans ce monde ne peut égaler notre fraternité. A toute ma grande famille et à tous ceux qui me sont chers, ce que je leur dois ne peut être dit en si peu de lignes. A mes respectueux professeurs. A tous mes amis et collègues de l'ICOA.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au sein de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA), à l'Université d'Orléans, sous la direction des Professeurs G. Guillaumet, F. Suzenet et M. Khouili. Il s'inscrit dans le cadre de l'accord de cotutelle signé entre l'Université d'Orléans et l'Université Sultan Moulay Slimane, F.S.T. de Béni-Mellal -Maroc

La première personne que je tiens à remercier est Monsieur Gérard Guillaumet, mon directeur de thèse, qui a su me donner la liberté nécessaire à l'accomplissement de mes travaux, tout en y gardant un oeil critique et avisé. De plus, je lui suis très reconnaissant pour la disponibilité, l'aide et la gentillesse qu'il m'a apportées durant cette période, Je le remercie également pour son aide inestimable lors de la rédaction de mon manuscrit de thèse.

J'associe à ces remerciements le Professeur Franck Suzenet pour les conseils qu'il m'a prodigués, ainsi que la confiance et le soutien qu'il m'a toujours accordé. Il a su me laisser prendre des initiatives et avec ses compétences, a contribué à ma formation scientifique. Il a toujours su être à l'écoute des étudiants de son laboratoire quelles que soient leurs doléances.

Mes plus sincères remerciements vont également au Professeur Mostafa Khouili pour son permanent suivi, sa patience et surtout sa confiance dont il a toujours témoigné.

Je remercie le groupe de Professeur Bojarski en Pologne qui a réalisé les tests sur les récepteurs 5-HT₇ et 5-HT_{1A} des produits élaborés.

Merci aussi à tous mes collègues de travail. Je leur exprime ma profonde sympathie et leur souhaite beaucoup de bien. En particulier je cite ; Régis, Cosmin, Célia, Doina, Floris, Mohammed N, Mohamed Z, Abdelaziz, Zahira et Rabia et mon fidèle ami Mohammed L.

Je remercie également tout le personnel de l'I.C.O.A. avec qui j'ai eu à travailler tout au long de ma thèse.

ABREVIATIONS

5-HT	:	5-Hydroxytryptamine, sérotonine
5-HT_R(s)	:	Récepteur(s) de la sérotonine
Boc	:	<i>Tert</i> -butyloxycarbonyle
CCM	:	Chromatographie sur couche mince
CuMeSal	:	3-Méthyl salicylate de cuivre
C_{ar}	:	Carbone aromatique (CH)
DCM	:	Dichlorométhane
HRMS	:	Spectrométrie de masse à haute résolution
(Hét)Ar	:	Hétéroaromatique
IR	:	Infrarouge
J	:	Constante de couplage
d	:	Doublet
dd	:	Doublet dédoublé
DMF	:	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	:	Diméthylsulfoxyde
DME	:	1,2-diméthoxyéthane
EP	:	Ether de pétrole
Eq	:	Equivalent
h	:	Heure
m	:	Multiplet
M	:	Masse moléculaire
mg	:	Milligramme
mL	:	Millilitre
mmol	:	Millimole
M.O	:	Micro-Ondes
<i>m</i>-CPBA	:	Acide méta-chlorperbenzoïque
ppm	:	Partie par million
q	:	Quadruplet
qt	:	Quintuplet
RMN	:	Résonance magnétique nucléaire
Rdt	:	Rendement

s	:	Singulet
SNC	:	Système nerveux central
SN_{Ar}	:	Substitution nucléophile aromatique
t	:	Triplet
td	:	Triplet dédoublé
t.a	:	Température ambiante
TFA	:	Acide trifluoroacétique
THF	:	Tétrahydrofurane
δ	:	Déplacement chimique

Table des matières

Dedicace	ii
Remerciements	iii
Abréviations	iv
Liste des tableaux	9
Introduction générale.....	11
Chapitre I : Revue de la littérature sur le système sérotoninergique	14
I. Le système sérotoninergique	15
I.1 Découverte	15
I.2 Biosynthèse et métabolisme de la 5-HT.....	16
I.3 Localisation de la 5-HT	18
I.4 Les récepteurs sérotoninergiques	20
I.4 1 Les récepteurs 5-HT ₁	20
I.4 2 Les récepteurs 5-HT ₂	21
I.4 3 Les récepteurs 5-HT ₃	22
I.4 4 Les récepteurs 5-HT ₄	23
I.4 5 Les récepteurs 5-HT ₅	23
I.4 6 Les récepteurs 5-HT ₆	23
I.4 7 Les récepteurs 5-HT ₇	24
I.5 Le récepteur 5-HT ₇	24
I.5 1 Découverte et structure	24
I.5 2 localisation des récepteurs 5-HT ₇	26
I.5 3 Rôles physiologiques des récepteurs 5-HT ₇	27
I.5 4 Classes de ligands sérotoninergiques 5-HT ₇	32
I.6 Conclusion	51
Chapitre II : Synthèse de ligands à structure 2,4-diaminopyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidinique et 2,4-diaminopyrimidinique	52
I. Choix des structures à synthétiser	53
II. Synthèse de ligands à structure pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidinique	55
II.1 Rétrosynthèse envisagée.....	55
II.2 Synthèse de la 2,4-dichloropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidine	56
II.3 Réactivité de la 2,4-dichloropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidine vis-à-vis des substitutions nucléophiles aromatiques.....	58
II.4 S _N Ar sélectives en position 4 du composé 4	58
II.5 S _N Ar en position 2 des composés 5 et 6	59
III. Synthèse des dérivés 2,4-diaminopyrimidiniques.....	60
III.1 Synthèse des dérivés monosubstitués	62

IV. Evaluation biologique des ligands synthétisés.....	63
V. Conclusion	64
Chapitre III : Synthèse de ligands en série pyridinique	66
I. Introduction et objectifs.....	67
II. Synthèse de ligands substitués en <i>ortho</i> , <i>mé</i> ta ou <i>para</i> de l'azote pyridinique.....	69
II.1 Stratégie <i>via</i> la substitution nucléophile aromatique: Accès aux ligands de la famille A.....	69
II.2 Stratégie <i>via</i> la réaction de Heck : Accès aux ligands des familles B, C et D	72
II.2 1 Couplage de Heck.....	72
II.2 2 Réduction de la double liaison.....	73
II.2 3 Réarrangement de Curtius à partir des composés 41-48.....	76
II.2 4 Accès aux ligands d'intérêts 65-72.....	77
II.3 Synthèse de l'analogue strict de E-55888 dans la famille A	78
III. Evaluation biologique de ligands en série pyridinique	79
IV. Déhalogénéation des halogénures d'aryles et d'hétéroaryles par le complexe magnésium/méthanol	81
V. Conclusion	84
Chapitre IV : Synthèse de ligands en série tétrahydronaphtyridinique.....	85
I. Choix des structures à synthétiser	86
II. Approche rétrosynthétique	88
III. Validation de la séquence réactionnelle avec un ligand modèle : Cas de la 2-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphtyridine.....	89
III.1 Synthèse de la 5-phényl-3-vinyl-[1,2,4]-triazine	89
III.2 Etude de la séquence domino	90
III.2 1 Addition d'aza Michael sur la vinyltriazine	90
III.2 2 Cycloaddition de Diels-alder à demande électronique inverse	91
III.2.3 Mise au point des conditions optimales de la séquence domino.....	96
III.2 4 Bref aperçu sur le mécanisme.....	97
IV. Généralisation.....	98
IV.1 Accès aux tétrahydronaphtyridines substituées en positions 2 et 3	99
IV.2 Accès aux tétrahydronaphtyridines substituées en position 4.....	101
IV.2 1 Réaction de couplage de Sonogashira	102
IV.2 2 Accès aux tétrahydronaphtyridines d'intérêt 137-145	106
IV.3 Extension à la 1,2,4-triazine substituée en position α sur le vinyle	107
IV.4 Extension à la 1,2,4-triazine substituée en position β sur le vinyle	110
IV.4 1 Synthèse des intermédiaires triaziniques	111
IV.4 2 Préparation de (E)-3-(tributylstannyl)prop-2-én-1-ol	111
IV.4 3 Accès aux tétrahydronaphtyridines substituées en position 7.....	112
IV.5 Accès aux tétrahydronaphtyridines substitués en position 5 et 7	117

IV.6 Introduction des amines secondaires.....	120
IV.7 Evaluation biologique des ligands possédant une structure tétrahydropyridinique	121
V. Conclusion.....	125
Conclusion générale & Perspectives.....	126
Tableaux récapitulatifs des produits synthétisés	130
Partie expérimentale	139
I. Indications générales.....	140
I.1 Réactifs et solvants.....	140
I.2 Appareillage et outils d'analyses.....	140
II. Evaluation biologique des ligands synthétisés	314
Références bibliographiques	315

Liste des tableaux

Tableau 1 -Récepteurs sérotoninergiques-----	P20
Tableau 2 -Affinités des premiers ligands publiés par Forbes-----	P33
Tableau 3 -Affinités des ligands optimisés selon les propositions de Lovell-----	P33
Tableau 4 -Affinités des premiers ligands publiés par Johansson-----	P36
Tableau 5 -Affinités des dérivés phénylaporphines optimisés selon les propositions de Johansson-----	P37
Tableau 6 -Valeurs d'affinités rapportées dans les publications de Johansson-----	P38
Tableau 7 -Affinités des dérivés arylpipéraziniques selon Leopoldo-----	P42
Tableau 8 -Affinités des dérivés 1-(2-méthoxyphényl)pipérazines selon Bojarski-----	P43
Tableau 9 -Affinités des dérivés arylpipérazines synthétisés au sein de notre laboratoire---	P45
Tableau 10 -Affinités des dérivés benzoylpiperidine optimisés selon les propositions de Guillaumet-----	P46
Tableau 5 -Extrait de la série de ligands rapportés par Mattson-----	P54
Tableau 12 -S _N Ar en position 2 des composés 5 et 6 -----	P60
Tableau 13 -Affinités des ligands synthétisés vis-à-vis des récepteurs 5-HT ₇ et 5-HT _{1A} ----	P63
Tableau 14 -Réduction de la fonction nitrile du composé 19 -----	P71
Tableau 15 -Tentatives de couplage de Heck-----	P73
Tableau 16 -Couplage de Suzuki sur les intermédiaires 22 , 23 et 24 -----	P74
Tableau 17 -Synthèse des acides carboxyliques 41-48 -----	P75
Tableau 18 -Synthèse des amines 49-56 <i>via</i> un réarrangement de Curtius-----	P76
Tableau 19 -Synthèse des produits finaux 65-72 -----	P77
Tableau 20 -Affinités des ligands en série pyridinique-----	P80
Tableau 21 -Déhalogénéation des halogénures d'aryles-----	P82
Tableau 22 -Déhalogénéation des halogénures d'hétéoaryles-----	P83
Tableau 23 -Essais de d'addition aza-Michael sur la 5-phényl-3-vinyl-[1,2,4]-triazine 104 -P91	
Tableau 24 -Réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse sous irradiations microondes.-----	P95

Tableau 25 -Optimisation de la séquence domino assistée.-----	P96
Tableau 26 -Couplage de Sonogashira entre la propargylamine et divers iodures d'aryle--	P102
Tableau 27 -Effet du solvant sur la réaction de couplage de Sonogashira-----	P104
Tableau 28 -Essais de couplage de Sonogashira avec la N-Boc-propargylamine-----	P104
Tableau 29 -Essais de déprotection du motif tert-butoxycarbone-----	P105
Tableau 30 -Accès aux tétrahydronaphtyridines fonctionnalisées en position 4 (137-145)	P106
Tableau 31 -Essais d'optimisation de la réaction d'aza- Michael entre la propargylamine et la triazine 146 -----	P109
Tableau 32 -Addition d'aza-Michael sur les intermédiaires 160 et 161 -----	P116
Tableau 33 -Affinités des ligands tétrahydronaphtyridiniques synthétisés -----	P123
Tableau 34 -Affinités des ligands tétrahydronaphtyridiniques synthétisés (suite)-----	P124

Introduction générale

Introduction générale

Les récepteurs 5-HT₇ qui sont les récepteurs sérotoninergiques les derniers découverts (1993) semblent avoir des implications multiples tant au niveau du système nerveux central qu'à la périphérie. Ainsi, des études intenses de relation structure-activité 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. Cependant, la publication de ligands agonistes sélectifs vis-à-vis des 5-HT₇Rs reste très restreinte.

Dans cette optique, notre laboratoire développe depuis de nombreuses années des méthodes de synthèse avec un double objectif: l'élaboration de nouveaux hétérocycles polyfonctionnalisés et leur application à la synthèse de molécules d'intérêt biologique notamment des molécules affines pour les récepteurs 5-HT₇. C'est dans ce contexte que se situe l'essentiel de mes travaux de thèse avec comme objectif *la conception, la synthèse et l'évaluation biologique de nouveaux ligands sérotoninergiques 5-HT₇*.

Ce manuscrit est organisé en 4 chapitres. Le premier sera consacré à une étude bibliographique exposant la découverte de la sérotonine, le fonctionnement (biosynthèse, métabolisme de la 5-HT) et le rôle des récepteurs sérotoninergiques. La famille des 5-HT₇Rs, donc notre cible, sera particulièrement développée en présentant plus en détails leurs implications multiples dans les pathologies du cerveau ainsi que dans divers systèmes de régulation. Nous rapporterons en fin de ce chapitre les principaux ligands des 5-HT₇Rs décrits dans la littérature.

Le second chapitre évoquera la préparation de deux classes de ligands des 5-HT₇ de type 2,4-diaminopyrido [2,3-*d*]pyrimidinique et 2,4-diaminopyrimidinique. L'affinité et la sélectivité de ces analogues pour les récepteurs en question seront discutées (**Schéma 1**).

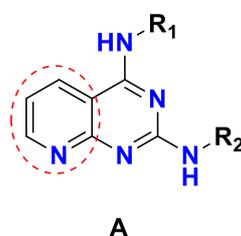


Schéma 1

Le troisième chapitre sera consacré à la synthèse d'une nouvelle classe de composés basée sur une charpente pyridinique à partir d'une des plus intéressantes séries de ligands 5-HT₇ décrite à ce jour à savoir les bis-aryléthylamines (**Schéma 2**).

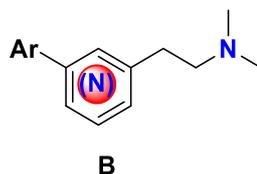


Schéma 2

Au cours du quatrième chapitre, nous décrirons, dans un premier temps, les travaux antérieurs réalisés au laboratoire concernant la synthèse des systèmes bicycliques diversement substitués de structure **I**, *via* une procédure d'addition de Michael/ Diels-Alder/ rétro Diels-Alder/ élimination et ce, justement au départ de vinyltriazines (**Schéma 3**).

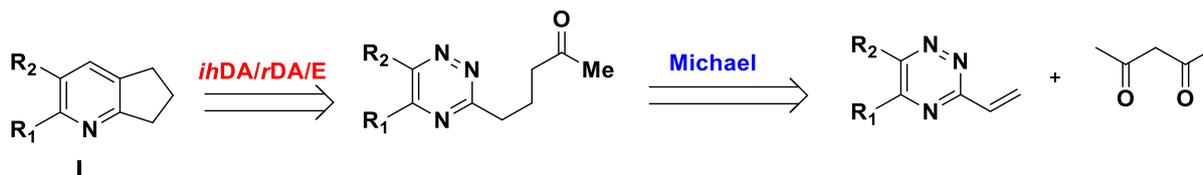


Schéma 3

En s'appuyant sur ce savoir-faire, nous avons choisi d'étudier cette réaction pour accéder à nos précurseurs de type 5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphtyridine **C** hautement fonctionnalisés (**Schéma 4**), composés qui seront par la suite testés biologiquement sur les 5-HT₇Rs.

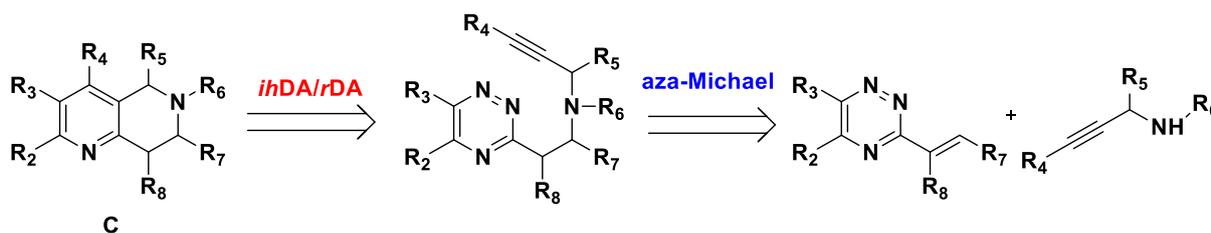


Schéma 4

Pour finaliser ce manuscrit, s'ajoute une conclusion générale dans laquelle sont résumés les principaux résultats obtenus et où sont proposées quelques perspectives pour faire suite à ce travail.

Chapitre I : Revue de la littérature sur le système sérotoninergique

I. Le système sérotoninergique

I.1 Découverte

La 5-hydroxy-tryptamine (5-HT), aussi communément appelée sérotonine (**Figure 1**), a été découverte à la fin des années 1940. Vittorio Erspamer montre l'existence d'un extrait de la muqueuse gastrique et intestinale du lapin qui est capable de contracter les muscles lisses en particulier ceux de l'utérus de rat, et qu'il appelle "entéramine".^{1,2} Dans la même période le groupe de Rapport isole et purifie une substance vasoconstrictrice à partir de sérum de sang du bovin,^{3,4} substance qu'il nomme "sérotonine" (« séro » car elle est produite dans le sérum et « tonin » parce qu'elle possède la capacité d'augmenter ou de baisser le tonus, en l'occurrence les propriétés tensioactives).⁵ Peu de temps après, la structure de 5-hydroxytryptamine (5-HT) attribuée à la sérotonine confirme l'hypothèse d'Erpamer, à savoir que cette entité est basée sur une charpente indolique.^{6,7}

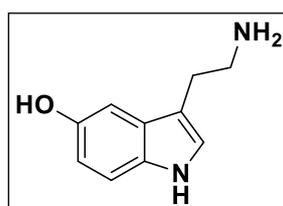


Figure 1-La sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT)

En 1953, Twarog et Page démontrent que cette amine est aussi un neurotransmetteur du cerveau des mammifères.⁸ Woolley (1968) présente l'hypothèse que cette amine peut être impliquée dans certaines maladies mentales.⁹ Cette hypothèse sera précisée ensuite, notamment par Coppen en 1969, cet auteur proposant que la sérotonine joue un rôle dans la dépression.¹⁰ Les 30 dernières années ont vu une multiplication impressionnante du nombre des travaux expérimentaux et observations cliniques démontrant l'implication de la sérotonine non seulement dans la dépression mais aussi l'anxiété, la conduite suicidaire, les désordres alimentaires, le trouble obsessionnel compulsif et l'alcoolisme. En parallèle, ces travaux ont

¹ V. Erspamer, M. Vialli, *Boll. Soc.Med.-Chir.Pavia* .1937, 51.

² V. Erspamer, B. Aseo, *Nature*.1952, 169, 800.

³ M. M. Rapport, A. A. Green, I. H. Page, *J. Biol. Chem.* 1948, 176, 1237.

⁴ M. M. Rapport, A. A. Green, I. H. Page, *J. Biol. Chem.* 1948, 176, 1243.

⁵ M. M. Rapport, A. A. Green, I. H. Page, *Science*.1948, 108, 329.

⁶ M. M. Rapport, A. A. Green, I. H. Page, *J. Biol. Chem.*.1949,180, 961.

⁷ K. E. Hamlin, F. E. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* 1951, 73, 5007.

⁸ B. M. Twarog, I. H. Page, *Am. J. Physiol.*.1953, 175, 157.

⁹ D.F. Wooley, *Pharmacol. Soc.* 1968, 11, 65

¹⁰ A.Coppen, *Psychiatr. Neurol. Neurochir.*.1969, 72, 173.

aussi mis en évidence que la sérotonine exerçait un rôle important dans des fonctions physiologiques telles que le sommeil, l'appétit, le rythme circadien, la régulation de l'humeur, les fonctions cognitives et le développement du cerveau.^{11, 12, 13, 14, 15, 16}

I.2 Biosynthèse et métabolisme de la 5-HT

La sérotonine est un neurotransmetteur de type monoamine (**Figure 2**), famille de composés qui est synthétisée à partir des acides aminés et qui, inclut à côté de la sérotonine, les catécholamines (dopamine, noradrénaline, adrénaline) et l'histamine. Toutes ces monoamines sont caractérisées d'un point de vue chimique par la présence d'un groupement basique de type amine lié à un noyau (hétéro) aromatique par un espaceur aliphatique formé de deux atomes de carbone.

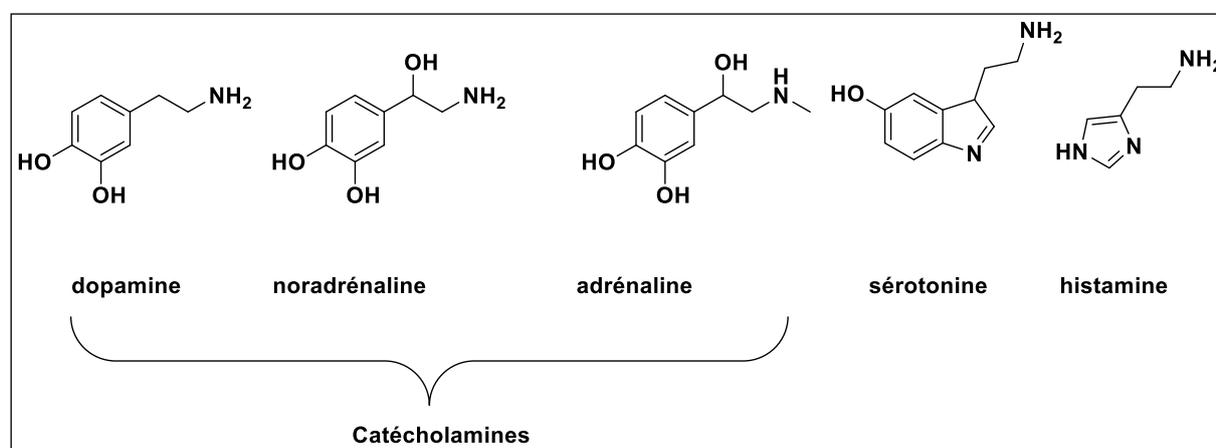


Figure 2-Neurotransmetteurs de type monoamines

La 5-HT est synthétisée à partir du tryptophane (TRP), un acide aminé essentiel apporté par l'alimentation, qui peut traverser la barrière hématoencéphalique contrairement à la 5-HT. Une fois assimilé dans le sang puis amené sur les lieux de synthèse (les neurones

¹¹ P. Bonaventure, C. Dugovic, M. Kramer, P. De Boer, J. Singh, S. Wilson, K. Bertelsen, J. Di, J. Shelton, L. Aluisio, L. Dvorak, I. Fraser, B. Lord, D. Nepomuceno, A. Ahnaou, W. Drinkenburg, W. Chai, C. Dvorak, S. Sands, N. Carruthers, T. W. Lovenberg, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2012**, 342, 429.

¹² A. Brenchat, L. Romero, M. Garcia, M. Pujol, J. Burgueno, A. Torrens, M. Hamon, J. M. Baeyens, H. Buschmann, D. Zamanillo, J. M. Vela, *Pain.* **2009**, 141, 239.

¹³ J. Shelton, S. Yun, O.S. Losee, F. Turek, P. Bonaventure, C. Dvorak C, T. Lovenberg, C. Dugovic, *Behav. Neurosci.* **2014**, 8, 453.

¹⁴ A. Brenchat, X. Nadal, L. Romero, S. Ovalle, A. Muro, R. Sanchez- Arroyos R, E. Portillo-Salido, M. Pujol, A. Montero, X. Codony, J. Burgueno, D. Zamanillo, M. Hamon, R. Maldonado, J. M. Vela, *Pain.* **2010**, 149, 483.

¹⁵ X. Wang, Y. Fang, J. Liang, M. Yan, R. Hu, X. Pan, *J. Mol. Neurosci.* **2014**, 54, 164.

¹⁶ N. Agnieszka, *CNS Drugs.* **2015**, 29, 265.

sérotoninergiques ou au niveau plasmatique),¹⁷ le TRP est transformé en 5-HT par deux réactions enzymatiques (**Schéma 1**) :

- La première étape consiste à transformer le L-tryptophane en 5-hydroxytryptophane sous le contrôle d'une enzyme spécifique (limitante de la synthèse): La tryptophane hydroxylase (TPH). Il existe deux isoformes de cette enzyme. La TPH-2 est exprimée dans le SNC tandis que la TPH-1 est exprimée à sa périphérie.^{18, 19} En réalité, l'expression de ces deux enzymes ne serait pas aussi compartimentée car des travaux récents suggèrent que la TPH-1 serait également présente dans le SNC.²⁰
- Dans la deuxième étape, le 5-hydroxytryptophane (5-HTP) formé est ensuite décarboxylé par la décarboxylase des L-acides aminés aromatiques parfois abrégée (AADC), mais plus souvent dénommée (DDC) pour dopa-décarboxylase.²¹ Elle nécessite des cofacteurs tels que les vitamines B₆, B₃ et le magnésium.

La 5-HT est stockée dans des vésicules puis relâchée au niveau de la fente synaptique pour assurer son rôle de neurotransmetteur au moyen d'un transporteur spécifique appelé VMAT-2.²² Sa libération fait intervenir deux modes physiologiques opposés, l'un calcium (Ca²⁺) dépendant (exocytose) et l'autre Ca²⁺ indépendant. Le premier mode entraîne une libération de 5-HT selon un processus d'exocytose sensible à la tétrodotoxine (TTX).²³ Le second, à l'origine d'un processus de libération du Ca²⁺ indépendant, est insensible à la TTX.²⁴ Il mobilise le transporteur selon un mode « inverse » puisque transportant la 5-HT du milieu intraneuronal vers le milieu extraneuronal. La quantité extracellulaire de sérotonine est modulée par le transporteur SERT sélectif de la sérotonine. Ce transporteur est formé de douze hélices α transmembranaires (c'est à ce niveau qu'agissent les antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine comme par exemple la fluoxétine commercialisée sous le nom de Prozac et la paroxétine connue sous le nom commercial de Paxil).

¹⁷ M. A. Ciranni, T. E. Kearney, K. R. Olson, *Clin. Psychiatry*. **2009**, 70, 122.

¹⁸ D. J. Walther, M. Bader, *Biochem. Pharmacol.* **2003**, 66, 1673.

¹⁹ D. J. Walther, J. U. Peter, S. Bashammakh, H. Hortnagl, M. Voits, H. Fink, M. Bader, *Science*. **2003**, 299, 76.

²⁰ C. Gundlah, S. E. Alves, J. A. Clark, L.Y. Pai, *Biol. Psychiatry*. **2005**, 5, 938.

²¹ R. B. Hodgetts, S. L. Okeefe, *Annu. Rev. Entomol.* **2006**, 51, 259.

²² R. W. Fuller, D. T. Wong, *Ann.N.Y.Acad. Sci.* **1990**, 600, 68.

²³ T. Sharp, S. R. Bramwell, D. G. Smith, *Neuroscience*. **1990**, 39, 629.

²⁴ G. Rudnick, S. C. Wall, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1992**, 89, 1817.

La dégradation de la 5-HT est assurée par la monoamine oxydase de type B, enzyme intra-mitochondriale présente dans les neurones sérotoninergiques²⁵ qui permet la formation du 5-HIAC. Le 5-HIAC est ensuite transformé par une aldéhyde déshydrogénase en acide 5-hydroxyindole acétique (5-HIAA), principal métabolite de la sérotonine qui est ensuite excrété dans les urines.

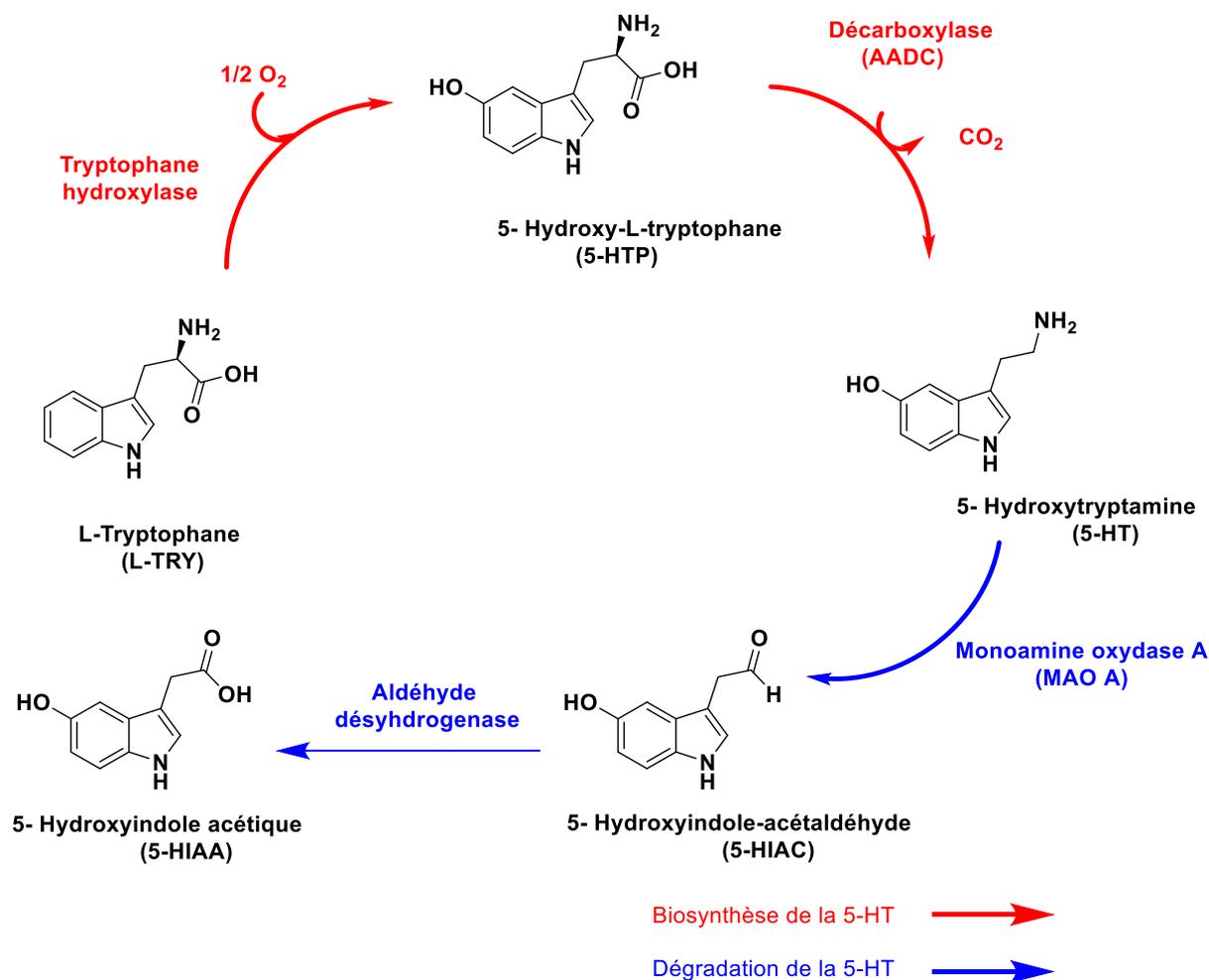


Schéma 4-Biosynthèse et métabolisme de la 5-HT

I.3 Localisation de la 5-HT

Bien que décrite pour la première fois en périphérie, la distribution de la sérotonine dans l'organisme est beaucoup plus hétérogène. Les premières études faites par Twarog et al^{26,27} mentionnent sa présence dans le système nerveux central (SNC). En effet, tout comme les catécholamines, la 5-HT qui est une monoamine endogène jouant un rôle de neuromédiateur dans le SNC est aussi impliquée dans divers systèmes de régulation. La majeure partie de la

²⁵J. C. Shih, *Neurotoxicology*. **2004**, 25, 21.

²⁶B. M. Twarog, I. H. Page, *Am. J. Physiol.***1953**, 175, 157.

²⁷P. M. Whitaker-Azmitia, *Neuropsychopharmacology*. **1999**, 21, 2.

sérotonine présente dans l'organisme est produite en périphérie (90%) par les entérochromaffines et accessoirement par le réseau de neurones sérotoninergiques myentériques.²⁸ La 5-HT produite au niveau du tractus gastro-intestinal est stockée dans les granules denses plaquettaires (sang), qui concentrent la quasi-totalité de la 5-HT de l'organisme. Cependant, la 5-HT ne traversant pas la barrière hémato-encéphalique, la production centrale de la sérotonine (10% de la production de l'organisme) est effectuée par les corps cellulaires des neurones du raphé.²⁹

Les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques sont rassemblés en 5 noyaux (représentés en bleu sur la **Figure 3**). Les noyaux du raphé magnus, pallidus et obscurus contiennent des neurones dont les axones se terminent dans la moelle épinière. Les noyaux du raphé dorsal et médian sont composés de neurones dont les fibres se terminent dans de nombreuses régions du cerveau: le cortex cérébral, le septum, l'hippocampe, le striatum, le thalamus, l'hypothalamus et l'amygdale.

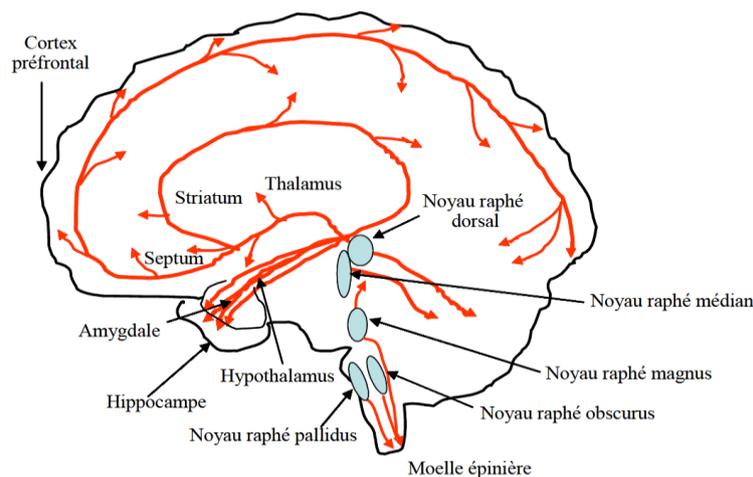


Figure 3-Localisation des voies sérotoninergiques du système nerveux central chez les mammifères

²⁸ J. B. Furness, M. Costa, *Neuroscience*. **1982**, 7, 341.

²⁹ R. W. Fuller, D. T. Wong, *Ann.N.Y.Acad .Sci*. **1990**, 600, 68.

I.4 Les récepteurs sérotoninergiques

L'action de la sérotonine est médiée par sept classes de récepteurs différents (5-HT₁₋₇) basées sur des critères structuraux, fonctionnels et pharmacologiques.³⁰ Il existe 14 sous-types de récepteurs sérotoninergiques distincts structurellement et pharmacologiquement (**Tableau 1**). Ce sont des récepteurs à sept segments transmembranaires, récepteurs métabotropiques couplés à une protéine G, excepté le récepteur 5-HT₃ qui est un récepteur canal ionique. Tous les récepteurs sérotoninergiques sont à la fois situés aux niveaux pré- et post-synaptiques.

Tableau 1 -Récepteurs sérotoninergiques

5-HT _{R(S)}	TYPES						
	5-HT ₁	5-HT ₂	5-HT ₃	5-HT ₄	5-HT ₅	5-HT ₆	5-HT ₇
SOUS CATÉGORIES	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT _{3A}		5-HT _{5A}		5-HT _{7A}
	5-HT _{1B}	5-HT _{2B}	5-HT _{3B}		5-HT _{5B}		5-HT _{7B}
	5-HT _{1C}	5-HT _{2C}					5-HT _{7C}
	5-HT _{1D}						5-HT _{7D}
	5-HT _{1E}						
	5-HT _{1F}						

I.4.1 Les récepteurs 5-HT₁

Ces types de récepteur ont la particularité d'avoir une forte affinité pour la 5-HT. Ils provoquent une hyperpolarisation des neurones qui diminue leur décharge. Pour ce faire, ils sont couplés à une protéine inhibitrice (Gi) de l'adénylate cyclase (AC) dont la stimulation entraîne une réduction de la production intracellulaire régulant négativement la production d'AMPc. Il existe 5 sous-types de récepteurs 5-HT₁: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} et 5-HT_{1F} dont les 3 premiers ont la particularité d'être situés sur les neurones sérotoninergiques eux-mêmes (**Figure 4**) et sont appelés **autorécepteurs**.³¹

- *Les récepteurs 5-HT_{1A}*

Dans le système nerveux central, il existe une forte densité de récepteurs 5-HT_{1A} sur l'arborisation dendritique et le corps cellulaire des neurones sérotoninergiques des noyaux du raphé, des neurones cholinergiques du septum et probablement des neurones glutamatergiques (pyramidaux) du cortex et de l'hippocampe.³² De surcroît, le récepteur 5-HT_{1A} est ciblé en thérapeutique dans la prise en charge de certains désordres neuropsychiatriques comme l'anxiété, la dépression, le stress et notamment la schizophrénie.

³⁰ D. Hoyer, D. E. Clarke, J. R. Fozard, P. R. Hartig, G. R. Martin, E. R. Mylecharane, F. R. Saxena, P. A. Humphrey, *Pharmacological.Reviews* . **1994**, 46, 157.

³¹ E. C. Azmitia, P. J. Gannon, N. M. Khcek, P. M. Whitaker-Azmitia, *Neuropsychopharmacology*. **1996**, 14, 35.

³² J. Hannon, D. Hoyer, *Behav.Brain.Res.* **2008**, 195, 198.

- *Les récepteurs 5-HT_{1B}*

De la même façon que les récepteurs 5-HT_{1A}, les récepteurs 5-HT_{1B} sont localisés sur les corps cellulaires des neurones pré- et post-synaptiques. Ces récepteurs sont également impliqués dans la pathologie dépressive. En 2008, une étude a révélé que l'activation des hétérorécepteurs 5-HT_{1B} permet d'obtenir un phénotype antidépresseur chez la souris.³³

- *Les récepteurs 5-HT_{1D}*

Les récepteurs 5-HT_{1D} sont très faiblement exprimés par rapport aux récepteurs 5-HT_{1B}, mais ils possèdent un profil pharmacologique très similaire à ces derniers. Ils sont présents dans le système nerveux central de façon moins dense que le récepteur 5-HT_{1B}, dans la région du raphé, le ganglion trigéminal et le cortex frontal.³⁴ Sur le plan physiologique, les récepteurs 5-HT_{1D} agissent en inhibant la libération de 5-HT et de glutamate dans le SNC³⁵ et favorisent la libération de la somatotropine (hormone de croissance) dans l'antéhypophyse.³⁶

- *Les récepteurs 5-HT_{1E} et 5-HT_{1F}*

Les récepteurs 5-HT_{1E} et 5-HT_{1F} ont été moins étudiés que les précédents et leur action n'est pas éclaircie.

I.4 2 Les récepteurs 5-HT₂

Ces récepteurs sont donc de type excitateur et induisent notamment la dépolarisation des neurones, qui facilite leur décharge. Ils sont constitués de 3 membres issus de 3 gènes différents: 5-HT_{2A}, 2B et 2C. Ce type de récepteur est couplé avec une protéine (Gq) produisant de l'IP3 et du diacylglycérol (DAG) agissant respectivement sur l'augmentation du calcium intracellulaire, *via* le réticulum endoplasmique, et sur la protéine kinase C.³⁷ (**Figure 4**).

³³ F. Chenu, D. J. David, D. I. Leroux-Nicollet, E. Le Maitre, A. M. Gardier, M. Bourin, *J. Psychiatry Neurosci.* **2008**, 33, 541.

³⁴ M. Hou, M. Kanje, J. Longmore, J. Tajti, R. Uddman, L. Edvinsson, *Brain Res.* **2001**, 909, 112.

³⁵ G. Pineyro, C. Montigny, P. Blier, *Neuropsychopharmacology.* **1995**, 13, 249.

³⁶ A. Mota, A. Bento, A. Penalva, M. Pombo, C. Dieguez, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1995**, 80, 1973.

³⁷ W. Blenau, M. Thamm, *Arthropod Struct Dev.* **2011**, 40, 381

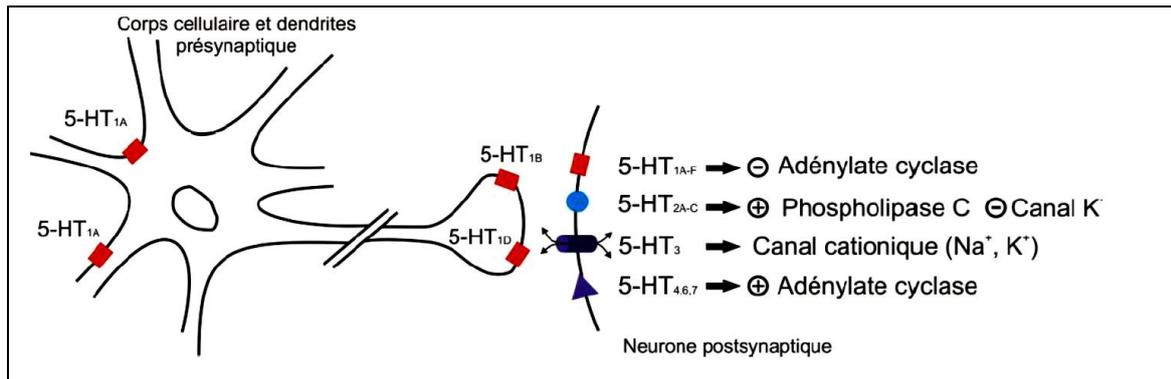


Figure 4-Localisation et transduction des différents récepteurs à la 5-HT

- *Les récepteurs 5-HT_{2A}*

Les récepteurs 5-HT_{2A}, sont localisés dans les tissus centraux et périphériques.^{38,39} En périphérie, ils sont impliqués dans la réponse contractile de nombreuses fibres musculaires lisses vasculaires. Au niveau central, ils participent à la régulation des cycles de sommeil, la thermorégulation et leur implication dans les psychoses ont été suggérées.⁴⁰

- *Les récepteurs 5-HT_{2B}*

Le récepteur 5-HT_{2B} se caractérise par une très forte affinité pour la 5-HT par rapport aux autres membres de la famille 5-HT₂. Ce récepteur se trouve principalement au niveau périphérique et possède une action sur les fibres musculaires lisses notamment de vasculaire et du tractus digestif,⁴¹ mais on le retrouve aussi dans le myocarde. Au niveau central, son rôle est cité dans la migraine.

- *Les récepteurs 5-HT_{2C}*

Le récepteur 5-HT_{2C} est distribué principalement dans le système nerveux central et semble être impliqué dans le contrôle de la prise alimentaire, l'anxiété, ainsi que le comportement sexuel.⁴²

I.4 3 Les récepteurs 5-HT₃

Le 5-HT₃ est un récepteur canal dépolarisant, qui est perméable aux cations et qui module l'ouverture des canaux Na⁺ ou K⁺ (**Figure 4**). Il existe deux isoformes identifiés pour ce récepteur: 5-HT_{3A} et 3B. Ce sont des récepteurs excitateurs que l'on trouve dans le SNC mais

³⁸ P. W. Burnet, S. L. Eastwood, K. Lacey, P. J. Harrison, *Brain Res.* **1995**, 676, 157.

³⁹ T. Nilsson, J. Longmore, D. Shaw, E. Pantev, J. A. Bard, T. Branchek, L. Edvinsson, *Eur. J. Pharmacol.* **1999**, 372, 49.

⁴⁰ L. D. Van de Kar, A. Javed, Y. Zhang, F. Serres, D. K. Raap, T. S. Gray, *Neuroscience.* **2001**, 21, 3572.

⁴¹ D. S. Choix, L. Maroteaux, *FEBS Lett.* **1996**, 391, 45.

⁴² M. J. Millan, *Progress in Neurobiology.* **2002**, 66, 355.

également dans le système gastro-intestinal.⁴³ A noter que des antagonistes de ce récepteur sont utilisés pour le traitement des vomissements et de la diarrhée.⁴⁴

I.4.4 Les récepteurs 5-HT₄

Les récepteurs 5-HT₄ sont couplés positivement à une protéine (Gs) capable d'activer l'adénylate cyclase, ce qui permet une augmentation de la concentration intracellulaire d'AMPc (**Figure 4**). Cette stimulation peut également entraîner l'activation des canaux ioniques calcium-dépendant et favoriser la libération centrale de certains neuromédiateurs comme l'acétylcholine dans le cortex, la dopamine dans la substance noire et la 5-HT dans l'hippocampe.⁴⁵ Il existe deux sous types, 5-HT_{4S} et 5-HT_{4L}, isoformes qui se différencient par la longueur de la chaîne C-terminale. La forme courte (5HT_{4S}) est essentiellement exprimée dans le striatum alors que la forme longue (5HT_{4L}), est présente dans tout le cerveau. Ces récepteurs, sont également localisés dans le tissu périphérique (cœur, vessie, et tractus digestif), et sont impliqués au niveau central, certes, dans les performances cognitives, la mémoire et l'apprentissage, mais aussi, dans la régulation du comportement alimentaire. En périphérie, ces récepteurs participent au contrôle de la motilité intestinale.

I.4.5 Les récepteurs 5-HT₅

Le récepteur 5-HT₅ est à l'heure actuelle assez mal connu, deux sous-types ont tout de même été identifiés : 5-HT_{5A} et 5-HT_{5B}. Le récepteur 5-HT_{5A} serait couplé négativement à l'AMPc, il est essentiellement exprimé dans le SNC essentiellement dans le cortex, l'hippocampe et le cervelet. Bien que sa fonction précise soit mal connue, il semblerait jouer un rôle dans l'anxiété et le contrôle moteur.⁴⁶

I.4.6 Les récepteurs 5-HT₆

Le 5-HT₆ est positivement couplé à l'AC, ce qui traduit par l'augmentation des taux intracellulaires de l'AMPc. Majoritairement dans le noyau caudal, il joue un rôle dans la cognition, l'apprentissage, le contrôle de l'appétit et les troubles convulsifs.^{47,48}

⁴³ P. Chameau, J. A. Van Hoof, *Cell Tissue Res.* **2006**, 326, 573.

⁴⁴ M. M. Costedio, N. Hyman, G. M. Mawe, *Dis Colon Rectum.* **2007**, 50, 376.

⁴⁵ K. B. Fink, M. Gothert, *Pharmacol Rev.* **2007**, 59, 360.

⁴⁶ R. Grailhe, G. W. Grabtree, R. Hen, *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, 418, 157.

⁴⁷ R. A. Glennon, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2795.

⁴⁸ R. Kohen, M. A. Metcalf, N. Khan, T. Druck, K. Huebner, J. E. Lachowicz, H. Y. Meltzer, D. R. Sibley, R. L. Roth, M. W. Hamblin, *J. Neurochem.* **1996**, 66, 47.

I.4.7 Les récepteurs 5-HT₇

Cette famille possède quatre sous-types issus de l'épissage alternatif d'un même gène. Nommés 5-HT_{7A}, _{7B} et _{7C} chez le rat 5-HT_{7A}, _{7B} et _{7D} chez l'homme, ils sont tous couplés positivement à l'adénylate cyclase *via* une protéine G_s. Les fonctions et le potentiel thérapeutique de ce récepteur sont exposés dans la partie suivante (*cf.* paragraphe I.5).

I.5 Le récepteur 5-HT₇

I.5.1 Découverte et structure

Le récepteur 5-HT₇ est le dernier récepteur sérotoninergique découvert. Dans un premier temps, il s'est trouvé impliqué dans le relâchement des muscles lisses vasculaires. Il a ensuite été identifié à partir d'une banque d'ADNc de cerveau et montre une homologie de séquence avec les autres récepteurs sérotoninergiques. Depuis, le récepteur 5-HT₇ a été cloné chez la souris,⁴⁹ le rat,^{50,51,52,53} le cochon d'Inde,⁵⁴ le porc⁵⁵ et l'homme.⁵⁶ Chez les invertébrés, un récepteur 5-HT₇ a été identifié et caractérisé chez la drosophile,⁵⁷ *Helisoma trivolvis*⁵⁸, l'abeille⁵⁹, *Aphis gossypii*.⁶⁰ Il présente plus de 95 % d'homologie entre les différentes espèces 5-HT₇ mais une faible séquence d'homologie (< 40 %) avec les autres récepteurs de la sérotonine.⁶¹

Codé par le chromosome 10 (10q21-q24), le 5-HT₇ humain comporte 445 acides aminés⁶². L'épissage alternatif a montré l'existence de 4 isoformes du récepteur, qui se différencient les uns des autres par la longueur de la séquence des aminoacides C-terminale, dont 3 présentes chez l'homme: 5-HT_{7A} (445 a.a.), 5-HT_{7B} (432 a.a.) et 5-HT_{7D} (479 a.a.) alors que quatre sont existents chez le rat 5-HT_{7A} (448 a.a.), 5-HT_{7B} (435 a.a.), 5-HT_{7C} (470

⁴⁹ J. L. Plassat, N. Amlaiki, R. Hen, *Mol. Pharmacol.* **1993**, 44, 229.

⁵⁰ 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, P.E. Danielson, J.G. Sutcliffe, M.G. Erlander, *Neuron.* **1993**, 11, 449.

⁵¹ W. Meyerhof, F. Obermuller, S. Fehr, D. Richter, *DNA Cell. Biol.* **1993**, 12, 401

⁵² M. Ruat, E. Traiffort, R. Leurs, J. Tardivel-Lacombe, J. Diaz, J.M. Arrang, J.C. Schwartz, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **1993**, 90, 8547

⁵³ Y. Shen, F. J. Monsma, Jr., M. A. Metcalf, P. A. Jose, M. W. Hamblin, D. R. Sibley, *J. Biol. Chem.* **1993**, 268, 18200.

⁵⁴ A.P. Tsou, A. Kosaka, C. Bach, P. Zuppan, C. Yee, L. Tom, R. Alvarez, S. Ramsey, D.W. Bonhaus, E. Stefanich, L. Jakeman, R. M. Eglén, H.W. Chan, *Neurochem.* **1994**, 63, 456.

⁵⁵ P. Bhalla, P. R. Saxena, H. S. Sharma, *Mol. Cell. Biochem.* **2002**, 238, 81.

⁵⁶ J. A. Bard, J. Zgombick, N. Adham, P. Vaysse, T. A. Branchek, R. L. Weinshank, *J. Biol. Chem.* **1993**, 268, 23422.

⁵⁷ P. Witz, N. Amlaiki, J. L. Plassat, L. Maroteaux, E. Borrelli, R. Hen, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **1990**, 87, 8940.

⁵⁸ S. Mapara, S. Parries, C. Quarrington, K. Ahn, W. J. Gallin, J. I. Goldberg, *J. Exp. Biol.* **2008**, 211, 900.

⁵⁹ J. Schlenstedt, S. Balfanz, A. Baumann, W. Blenau, *J. Neurochem.* **2006**, 98, 1985.

⁶⁰ D. A. Yuhas, J. D. Herron, *PCT Int. Appl. WO2006073587, Chem. Abstr.* **2006**, 145, 138704.

⁶¹ R. M. Eglén, J. R. Jasper, D. J. Chang, G. R. Martin, *Trends Pharmacol. Sci.* **1997**, 18, 104.

⁶² J. Gelernter, P. A. Rao, D. L. Pauls, M. W. Hamblin, D. R. Sibley, K. K. Kidd, *Genomics.* **1995**, 26.

a.a.), et 5-HT_{7D} (482 a.a.) (**Figure 5**).^{63,64,65,66} 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 exprimés (rat : 1-5% et homme : 4-10%). Actuellement, des études montrent que ces trois formes ne sont pas différenciées du point de vue pharmacologique, tant dans la transduction du signal qu'au niveau de leur distribution dans les tissus.

Par ailleurs, ce type de récepteur possède aussi une affinité pour la 5-HT et la 5-CT (5-carboxytryptamine) et provoque une augmentation du taux d'AMPC intracellulaire témoignant de son activité excitatrice.⁶⁷

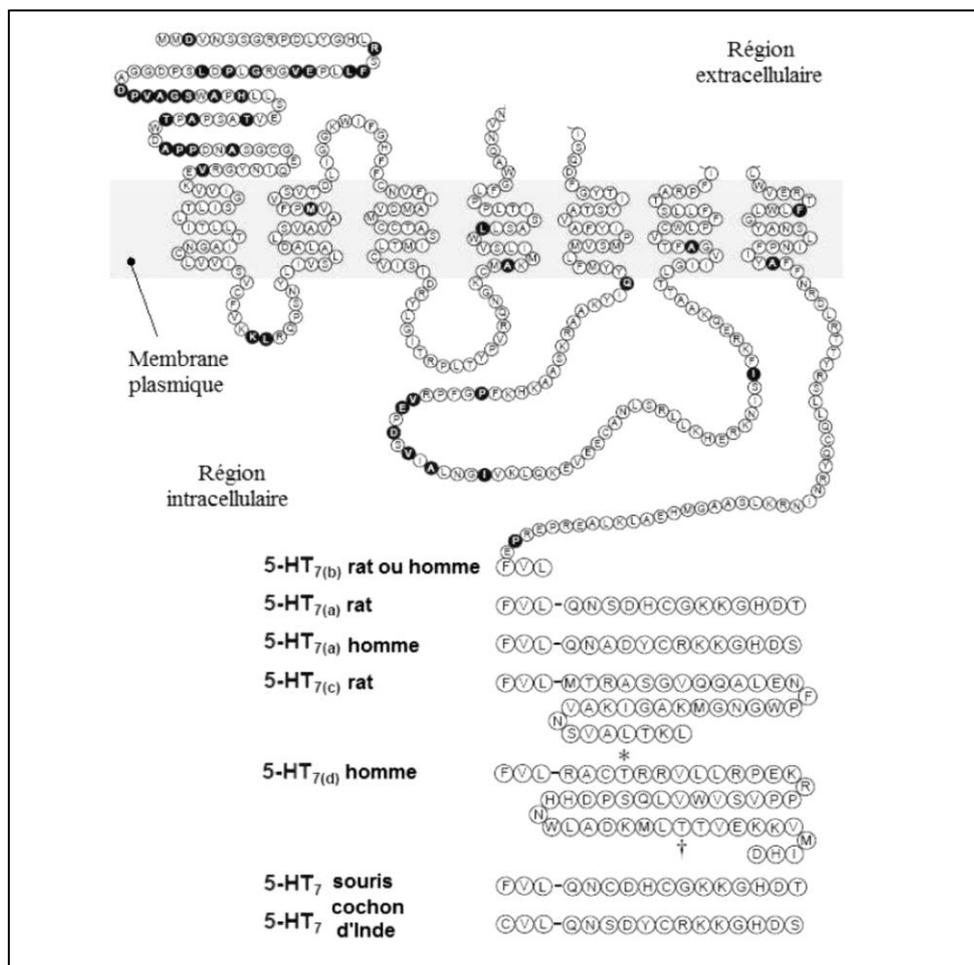


Figure 5-Différentes séquences des isoformes du récepteur 5-HT₇ humain, de rat, de la souris et du cochon d'Inde⁶⁸

⁶³ D. E. Heidmann, M. A. Metcalf, R. Kohen, M. W. Hamblin, *J. Neurochem.* **1997**, 68, 1372.

⁶⁴ D. E. Heidmann, P. Szot, R. Kohen, M. W. Hamblin, *Neuropharmacology.* **1998**, 37, 1621.

⁶⁵ A. Matthys, G. Haegeman, K. Van Craenenbroeck, P. Vanhoenacker, *Neurobiol.* **2011**, 43, 228.

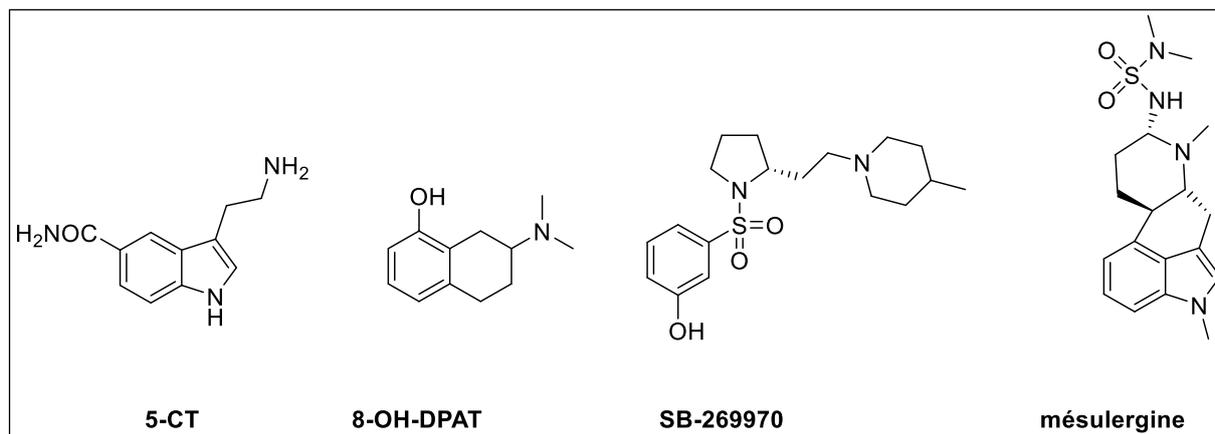
⁶⁶ J.R. Jasper, A. Kosaka, Z.P. To, D.J. Chang, R.M. Eglén, *Br. J. Pharmacol.* **1997**, 122, 126.

⁶⁷ E. Gellynck, K. Heyninck, K. W. Andressen, G. Haegeman, F. O. Levy, P. Vanhoenacker, K. Van Craenenbroeck, *Exp. Brain Res.* **2013**, 230, 555.

I.5 2 localisation des récepteurs 5-HT₇

La distribution du récepteur 5-HT₇ a été étudiée aussi bien au niveau protéique par des études autoradiographiques et immunohistochimiques qu'au niveau transcriptionnel par des études d'hybridation *in situ* ainsi que des analyses par Northern-Blot et par RT-PCR.

Divers radioligands ont été utilisés pour les études autoradiographiques de la localisation tissulaire du récepteur 5-HT₇ : la [³H] 5-CT^{69,70}, la [³H]8-OH-DPAT⁷¹, la [³H]SB-269970⁷² ou la [³H]mésulergine⁷³.



L'utilisation du radioligand [³H] 5-CT au cours d'études d'autoradiographie pour indiquer la distribution de 5-HT₇ dans le cerveau des mêmes mammifères (cochon d'Inde⁶⁴ et rat⁷⁴) montre une distribution similaire à celle rapporté pour l'ARNm du 5-HT₇. Le [³H]-8-OH-DPAT, utilisé en présence de pindolol pour prévenir la fixation 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 supra-chiasmatique du hamster.⁷⁵ Pourtant, 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 des études antérieures. Des résultats similaires, mais avec des différences notables, ont été rapportés quand la [³H] mésulergine était utilisée comme radioligand.^{67,76}

⁶⁸ P. Vanhoenenacker, G. Haegeman, J.E. Leysen, *Trends Pharmacol.Sci.* **2000**, 21, 70

⁶⁹ R. L. Stowe, N. M. Barnes, *Neuropharmacology.* **1998**, 37, 1611.

⁷⁰ Z. P. To, D. W. Bonhaus, R. M. Eglén, L. B. Jakeman, *Br. J. Pharmacol.* **1995**, 115, 107.

⁷¹ 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.

⁷² D. R. Thomas, P. J. Atkinson, P. G. Hastie, J. C. Roberts, D. N. Middlemiss, G. W. Price, *Neuropharmacology.* **2002**, 42, 74.

⁷³ M. Hemedah, I. M. Coupar, F. J. Mitchelson, *Br. J. Pharmacol.* **1999**, 126, 179

⁷⁴ E. L. Gustafson, M. M. Durkin, J. A. Bard, J. Zgombick, T. A. Branchek, *Br. J. Pharmacol.* **1996**, 117, 657.

⁷⁵ J. D. Glass, G. H. Grossman, L. Farnbauch, L. Dinardo, *J. Neurosci.* **2003**, 23, 7451

⁷⁶ F. J. Martin-Cora, A. Pazos, *Br. J. Pharmacol.* **2004**, 141, 92.

Par ailleurs, l'utilisation d'antagonistes sélectifs ($[^3\text{H}]\text{-SB269970}$) comme radioligands a mis en évidence la distribution des 5-HT₇ dans les cerveaux d'homme, de rat, de cochon, de souris.⁶⁸ Le même composé est décrit dans la littérature dans des études d'autoradiographie pour révéler la distribution des 5-HT₇ dans le cerveau de cochon d'Inde.⁷⁷

Des études immunocytochimiques dans le cerveau de rat ont confirmé l'expression neuronale du récepteur 5-HT₇ dans les neurones pyramidaux des régions de l'hippocampe, le cortex cérébral ainsi que les noyaux thalamiques, hypothalamiques et amygdaloïdes.⁷⁸

A la périphérie, les 5-HT₇ 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.⁷⁹

A noter que la caractérisation et la distribution des récepteurs 5-HT₇ a été régulièrement révisée dans plusieurs revues.^{80,81,82,83,84,85,86,87}

I.5 3 Rôles physiologiques des récepteurs 5-HT₇

Comme nous l'avons précisé précédemment, la localisation très étendue des récepteurs 5-HT₇ dans le système nerveux central, mais également au niveau périphérique, suggère des implications multiples dans les pathologies du cerveau ainsi que dans divers systèmes de régulation. Par exemple, son expression dans l'hypothalamus peut être corrélée avec son implication dans le rythme circadien, la thermorégulation et une régulation endocrine. De plus, les récepteurs 5-HT₇ thalamiques et corticaux pourraient jouer un rôle dans la régulation du sommeil et de l'humeur. Les récepteurs présents dans l'hippocampe pourraient, pour leur part, être impliqués dans la mémoire et l'apprentissage (**Figure 6**).

⁷⁷ J. C. Roberts, D. R. Thomas, J. Hagan, R. A. Leslie, *Br. J. Pharmacol.* **2000**, 129, 245.

⁷⁸ J. F. Neumaier, T. J. Sexton, J. Yracheta, A. M. Diaz, M. Brownfield, *J.Chem.Neuroanatomy.* **2001**, 21, 63.

⁷⁹ N. A. Sharif, M. Senchyna, *Mol. Vis.* **2006**, 12, 1040.

⁸⁰ A. Wesolowska, *Pol. J. Pharmacol.* **2002**, 54, 327.

⁸¹ P. B. Hedlund, J. G. Sutcliffe, *Trends Pharmacol. Sci.* **2004**, 25, 481.

⁸² M. Leopoldo, *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 629.

⁸³ D. R. Thomas, J. J. Hagan, *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* **2004**, 3, 81.

⁸⁴ R. A. Glennon, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2795.

⁸⁵ A. Slassi, M. B. Isaac, T. Xin, *Exp. Opin. Ther. Patents.* **2004**, 14, 1009.

⁸⁶ M. Leopoldo, E. Lacivita, F. Berardia, R. Perronea, P. B. Hedlundb, *Pharmacol.Ther.* **2011**, 129, 120.

⁸⁷ T. Horisawa, T. Ishiyama, M. Ono, T. Ishibashi, M. Taiji, *Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* **2013**, 40, 132.

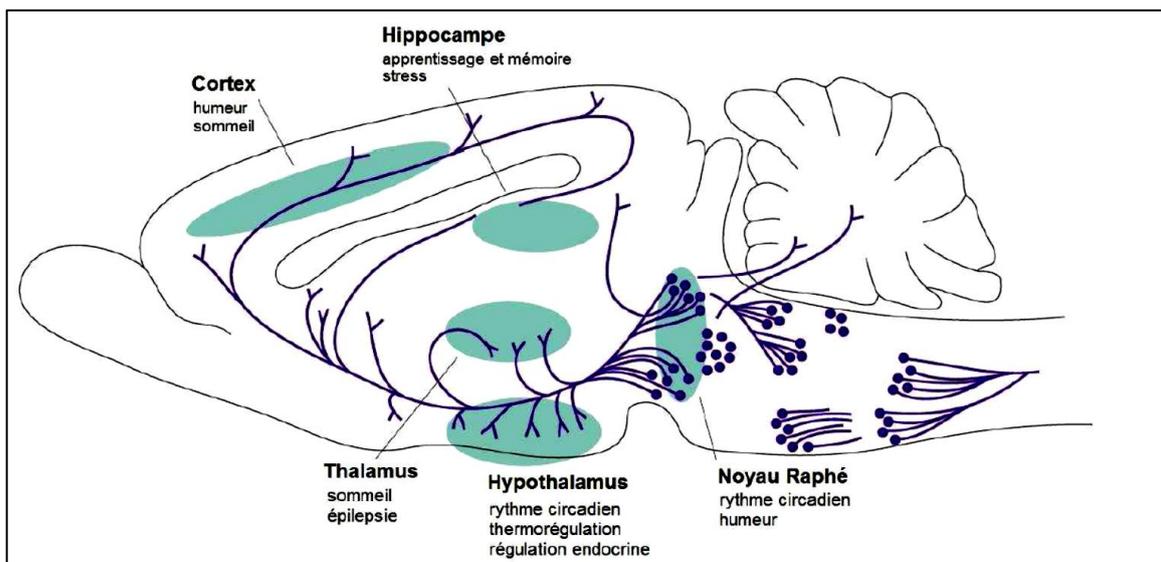
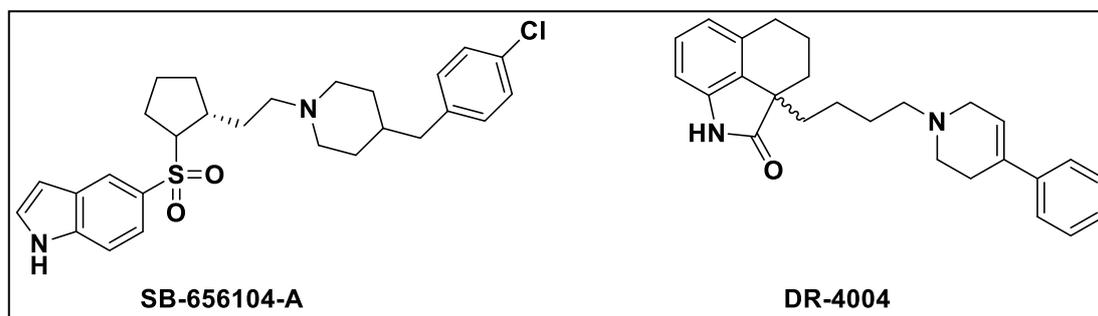


Figure 6-Localisation des 5-HT₇Rs dans les cerveaux de rongeurs⁷⁷

➤ Rythmes circadiens et sommeil

Du fait de sa localisation dans le noyau supra-chiasmatique (NSC), le récepteur 5-HT₇ pourrait intervenir dans le contrôle des rythmes circadiens. En 1993, Lovenberg décrit que la réinitialisation du rythme circadien dans le NSC, induite par l'administration du 8-OH-DPAT, est médiée par les récepteurs 5-HT₇.⁴⁶ Ce mécanisme de réinitialisation est probablement lié aux autres mécanismes qui impliquent les interneurons contenant l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). L'effet du 8-OH-DPAT est inhibé par l'utilisation des antagonistes sélectifs comme SB-269970⁸⁸ et DR-4004.⁸⁹



⁸⁸ J. Sprouse, L. Reynolds, X. Li, J. Braselton, A. Schmidt, *Neuropharmacology*.**2004**, 46, 52.

⁸⁹ J. C. Ehlen, G. H. Grossman, J. D. Glass, *J. Neurosci.* **2001**, 21, 5351.

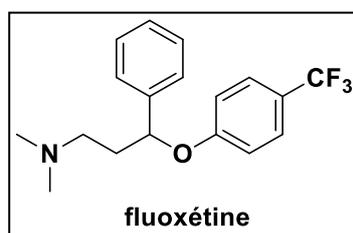
Le récepteur 5-HT₇ est impliqué dans la régulation des cycles du sommeil,⁹⁰ en particulier du sommeil REM (sommeil avec mouvements oculaires rapides). En effet, l'administration du SB-269970, antagoniste sélectif du récepteur 5-HT₇, induit une inhibition du sommeil REM chez le rat.⁹¹ De même le SB-656104-A, autre antagoniste sélectif du récepteur 5-HT₇, inhibe même l'intégralité du sommeil.⁹²

➤ Dépression et anxiété

Vu de son rôle dans la régulation des rythmes circadiens, il a été supposé que le récepteur 5-HT₇ pourrait être impliqué dans la pathophysiologie de la dépression.^{45,48,93,94}

De plus, le traitement par plusieurs antidépresseurs induit une diminution de l'expression des récepteurs 5-HT₇ localisés dans l'hypothalamus, c'est le cas de la fluoxétine qui est un inhibiteur spécifique du recaptive de la sérotonine.^{95,96}

Des études plus récentes rapportent que le 5-HT₇ aurait aussi un rôle important dans la régulation du stress, de l'anxiété, de la schizophrénie et des troubles d'humeur.^{97,98,99,100,101,102} En effet, l'expression de son ARNm est augmenté par un stress aigu et non chronique dans l'hippocampe de rat.¹⁰³



⁹⁰ J. M. Monti, M. Leopoldo, H. Jantos, *Behav. Brain Res.* **2014**, 259, 321.

⁹¹ 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.

⁹² 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.

⁹³ B. L. Roth, S. C. Craigo, M. S. Choudhary, A. Uluer, F. J. Jr. Monsma, Y. Shen, H. Y. Meltzer, D. R. Sibley, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1994**, 268, 1403.

⁹⁴ A. Lucchelli, M. G. Santagostino-Barbone, G. D'Agostino, E. Masoero, M. Tonin, *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2000**, 362, 284.

⁹⁵ A. J. Sleight, C. Carolo, N. Petit, C. Zwingelstein, A. Bourson, *Mol. Pharmacol.* **1995**, 47, 99.

⁹⁶ U. L. Mullins, G. Gianutsos, A. S. Eison, *Neuropsychopharmacol.* **1999**, 21, 352.

⁹⁷ P. B. Hedlund, S. Huitron-Resendiz, S. J. Henriksen, J. G. Sutcliffe, *Biol. Psychiatry* **2005**, 58, 831.

⁹⁸ A. Purohit, C. Smith, K. Herrick-Davis, M. Teitler, *Psychopharmacology.* **2005**, 179, 461.

⁹⁹ M. Ikeda, N. Iwata, T. Kitajima, T. Suzuki, Y. Yamanouchi, Y. Kinoshita, N. Ozaki, *Neuropsychopharmacology.* **2006**, 31, 866.

¹⁰⁰ L. N. Cates, A. J. Roberts, S. Huitron-Resendiz, P. B. Hedlund, *Neuropharmacology.* **2013**, 70, 211.

¹⁰¹ P. B. Hedlund, *Psychopharmacology.* 2009, 206, 345.

¹⁰² E. Lattmann, I. M. Fernandez, *PCT. Int. Appl. WO 2005005387, Chem. Abstr.* **2005**, 142, 155672.

¹⁰³ J. L. Yau, J. Noble, J. R. Seckl, *Neurosci. Lett.* **2001**, 309, 141.

➤ Thermorégulation

Des antagonistes sélectifs (SB-269970 et SB-656104-A)^{87,88} du récepteur 5-HT₇ ont démontré leur rôle dans la régulation de la température corporelle. En effet, ils bloquent l'hypothermie liée à la sérotonine chez le cochon d'Inde et le rat. Ultérieurement, le rôle des récepteurs 5-HT₇ dans la thermorégulation a été confirmé chez des souris déficientes en récepteurs 5-HT₇, où des agonistes du récepteur 5-HT₇ voire d'autres récepteurs de la sérotonine n'ont pas réussi à produire une hypothermie.^{104,105} Plus récemment, Meyer et al. ont montré la capacité du 8-OH-DPAT à stopper la dépression respiratoire induite par des opioïdes et ce, par une augmentation de la circulation pulmonaire.¹⁰⁶ 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 elle-même cérébrale.^{107,108}

➤ Apprentissage et fonctionnement de la mémoire

L'implication du récepteur 5-HT₇ dans le comportement lié à l'apprentissage et à la mémoire a été étudiée dans un premier temps par l'utilisation d'oligonucléotides visant à inhiber la synthèse de ce récepteur chez le rat.¹⁰⁹ Dans cette étude, ce traitement n'a révélé aucun effet sur l'activité locomotrice. Une autre étude utilisant des souris transgéniques n'exprimant plus le récepteur 5-HT₇ a révélé que ce récepteur est impliqué dans l'apprentissage dépendant de l'hippocampe.¹¹⁰ De plus, Perez-Garcia et al. ont dévoilé que l'administration de l'agoniste l'AS-19 améliore les capacités de mémoire. Cet effet est inversé si l'antagoniste sélectif 5-HT₇ SB-269970 est administré. Par contre, aucun effet n'est enregistré dans le cas de l'antagoniste sélectif 5-HT_{1A} WAY100635.^{111,112} Plus récemment, plusieurs études confirment également le rôle des 5-HT₇Rs dans l'apprentissage.^{113,114}

¹⁰⁴ 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.

¹⁰⁵ P. B. Hedlund, P. E. Danielson, E. A. Thomas, K. Slanina, M. J. Carson, J. G. Sutcliffe, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 1375.

¹⁰⁶ L. C. Meyer, A. Fuller, D. Mitchell, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **2006**, *290*, R405.

¹⁰⁷ L. H. Gargaglioni, A. A. Steiner, L. G. Branco, *Brain Res.* **2005**, *1044*, 16.

¹⁰⁸ L. H. Gargaglioni, K. C. Bicego, T. B. Nucci, L. G. Branco, *Respir. Physiol. Neurobiol.* **2006**, *153*, 1.

¹⁰⁹ D. A. Clemett, M. I. Cockett, C. A. Marsden, K. C. Fone, *J. Neurochem.* **1998**, *71*, 1271.

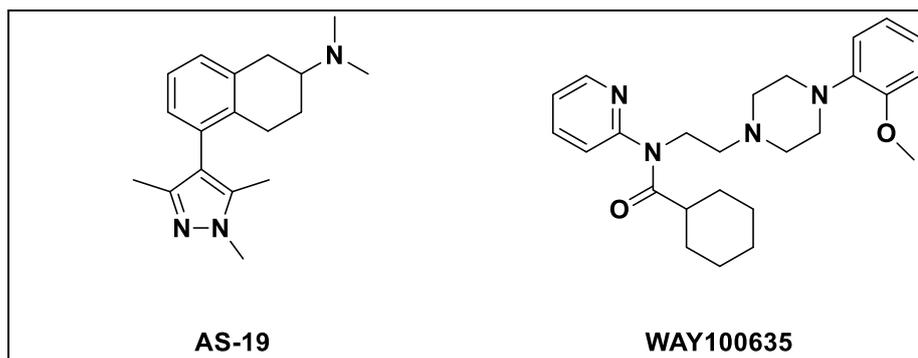
¹¹⁰ A. J. Roberts, T. Krucker, C. L. Levy, K. A. Slanina, J. G. Sutcliffe, P. B. Hedlung, *Eur. J. Neurosci.* **2004**, *19*, 1913.

¹¹¹ G. S. Perez-Garcia, A. Meneses, *Behav. Brain Res.* **2005**, *163*, 136.

¹¹² G. Perez-Garcia, C. Gonzalez-Espinosa, A. Meneses, *Behav. Brain Res.* **2006**, *169*, 83.

¹¹³ Meneses, *Front. Behav. Neurosci.* **2014**, *8*, 207.

¹¹⁴ T. Freret, E. Paizanis, G. Beaudet, A. Gusmao-Montaigne, G. Nee, F. Dauphin, V. Bouet, M. Boulouard, *Psychopharmacology*. **2014**, *231*, 393.



➤ La douleur

Plusieurs études ont démontré le rôle des récepteurs 5-HT₇ dans le traitement de la douleur. Ainsi, Rocha-Gonzalez et al ont constaté que le récepteur 5-HT₇ semble intervenir dans un effet pro-nociceptif qui peut être inhibé par le SB-269970 chez la souris.¹¹⁵ Dans une autre étude sur des rats exposés à un choc électrique, Harte et al ont observé que 8-OH-DPAT a un effet anti-nociceptif lorsqu'il est injecté dans le thalamus médial, plus précisément le noyau parafasciculaire et le noyau thalamique latéral central.¹¹⁶ De plus, le composé connu sous le nom d'AS-19, ainsi que d'autres agonistes sélectifs 5-HT₇R ont été évoqués dans plusieurs travaux concernant le traitement de la douleur.^{12,117,118, 119, 120}

➤ Implications à la périphérie

Les 5-HT₇Rs semblent jouer un rôle dans la relaxation tant des vaisseaux sanguins que des artères et des veines, d'où leur implication possible dans le traitement de la migraine.^{15,121, 122, 123} D'autres recherches suggèrent le rôle possible des 5-HT₇Rs dans le traitement des troubles fonctionnels intestinaux et de l'incontinence urinaire puisqu'en effet les 5-HT₇Rs semblent médier les effets de la 5-HT dans le péristaltisme du tube digestif,¹²⁴ dans le réflexe de la miction et dans la relaxation des oviductes.^{125,126}

¹¹⁵ H. I. Rocha-González, A. Meneses, S. M. Carlton, V. Granados-Soto, *Pain*. **2005**, 117, 182

¹¹⁶ S.E. Harte, R. G. Kender, G. S. Borszcz, *Pain*. **2005**, 113, 405

¹¹⁷ J. M. Vela, A. Torrens, H. Buschmann, L. Romero. *PCT Int. Appl. WO2008000495, Chem. Abstr.* **2008**, 148, 113246.

¹¹⁸ F. Viguier, B. Michot, V. Kayser, J. F. Bernard, J. M. Vela, M. Hamon, S. G. Bourgoin, *Neuropharmacology*. **2012**, 63, 1093.

¹¹⁹ A. Ulugol, C. Oltulu, O. Gunduz, C. Citak, R. Carrara, M. R. Shaqai, A. M. Sanchez, A. Dogrul, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2012**, 102, 344.

¹²⁰ F. Viguier, B. Michot, M. Hamon, S. Bourgoin, *Eur. J. Pharmacol.* **2013**, 716, 8.

¹²¹ J. A. Terron, E. Martinez-Garcia, *Eur. J. Pharmacol.* **2007**, 560, 56.

¹²² E. Martínez-García, B. García-Iglesias, J. A. Terrón, *Auton. Autacoid. Pharmacol.* **2009**, 29, 43.

¹²³ T. Ishine, I. Bouchelet, E. Hamel, T. J. Lee, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2000**, 278, H907.

¹²⁴ B. R. Tuladhar, L. Ge, R. J. Naylor, *Br. J. Pharmacol.* **2003**, 138, 1210.

¹²⁵ A. Meneses, G. Perez-Garcia, G. Liy-Salmeron, T. Ponce-Lopez, E. Lacivita, M. Leopoldo, *Psychopharmacology. Berl.* **2015**, 232, 595.

I.5 4 Classes de ligands sérotoninergiques 5-HT₇

Comme annoncé précédemment, après le clonage du récepteur de 5-HT₇, un très grand nombre de ligands potentiels 5-HT₇ ont été décrits. A partir de l'analyse de leurs structures, il est évident que ces composés, appartenant à des catégories différentes, présentent une affinité multi-réceptoriels. Dans cette partie 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).

I.5 4 1 Les arylsulfonamides

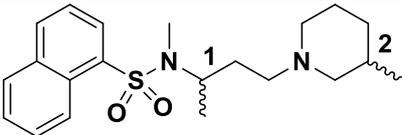
L'une des premières études de relation structure-activité sur les antagonistes des récepteurs 5-HT₇ a été publiée par des chercheurs de SmithKline Beecham (plus tard GlaxoSmithKline ou GSK) en 1998. Les études ont commencé avec l'identification du sulfonamide **A1**, à la suite d'un criblage à haut débit. Ce composé a montré une affinité modeste pour le récepteur 5-HT₇ (pK_i = 7,2) et une sélectivité acceptable sur une gamme d'autres récepteurs. Ainsi les études menées sur les quatre énantiomères possibles du composé **A1** (**A2-A4**) ont indiqué que la chiralité du centre le plus proche de la fonction sulfonamide s'avère essentielle pour attendre une affinité importante vis-à-vis du récepteur 5 HT₇ (**Tableau 2**).^{127,128}

¹²⁶ A. Gasbarri A, A. Pompili, *Rev Neurosci.* **2014**, 25, 311.

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

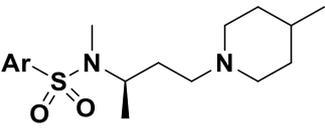
¹²⁸ I. T. Forbes, S. Dabbs, D. M. Duckworth, A. J. Jennings, F. D. King, P. J. Lovell, A. M. Brown, L. Collin, J. J. Hagan, D. N. Middlemiss, G. J. Riley, D. R. Thomas, N. Upton, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 655.

Tableau 2- Affinités des premiers ligands publiés par Forbes

			
A1, pKi = 7.2			
Composé	Stéréochimie C1	Stéréochimie C2	pKi
A1	R, S	R, S	7.2
A2	R	R	6.9
A3	R	S	6.2
A4	S	R	5.8
A5	S	S	<5.0

Par la suite, le noyau naphthalène a été remplacé par d'autres cycles aromatiques (composés **A7-A10**), mais l'affinité n'a que légèrement changé (**Tableau 3**).^{129,130} A noter que le dérivé **A7 (SB-258719)** a été identifié comme le premier antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT₇. Des études conformationnelles supplémentaires ont confirmé qu'une charpente plus rigide, de type pyrrolidine ou pipéridine, qui incorpore l'atome d'azote du groupement sulfonamide, pouvait améliorer l'affinité.

Tableau 3- Affinités de ligands optimisés selon les propositions de Lovell

		
Composé	Ar	pKi
A6	1-naphthalényle	7.2
A7 (SB-258719)	3-méthylphényle	6.9
A8	3,4-dichlorophényle	6.2
A9	3,4-dibromophényle	5.8
A10	3,4-dibromo-2-thiényne	<5.0

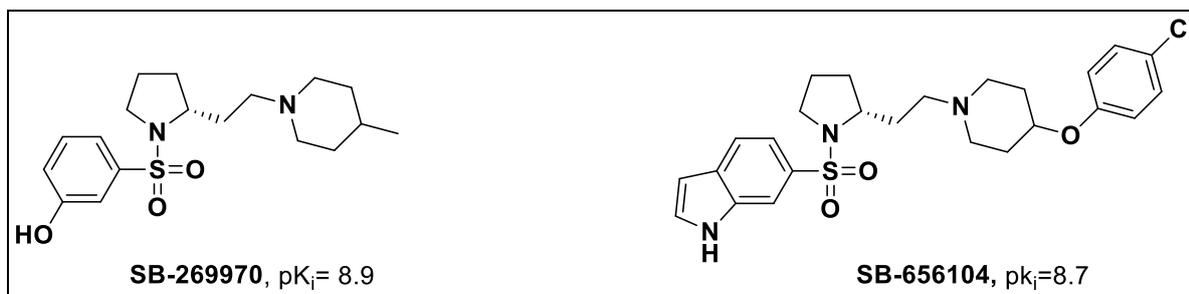
Une optimisation de l'affinité et de la sélectivité a conduit au SB-269970 qui est 100 fois plus sélectif par rapport à tout un panel de récepteurs du système nerveux central (SNC). Ce ligand qui, outre un profil d'antagoniste sélectif,¹³¹ a la capacité d'inhiber la stimulation

¹²⁹ P. J. Lovell, *PCT. Int Appl.* WO 0056712, *Chem. Abstr.* **2000**, 133, 252456.

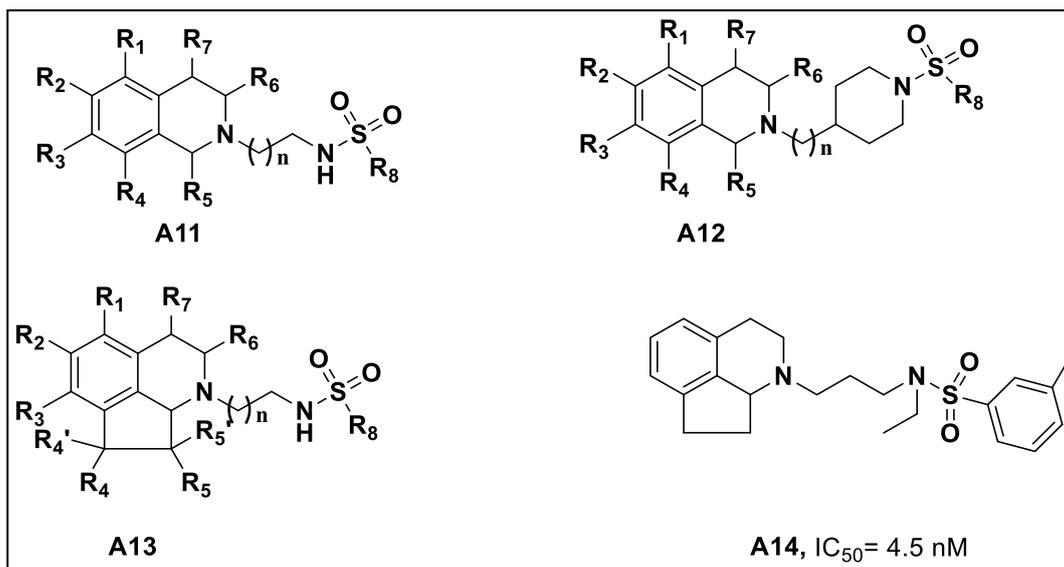
¹³⁰ P. J. Lovell, *PCT. Int Appl.* WO 0073299 *Chem. Abstr.* **2000**, 134, 29433.

¹³¹ C. Mahe, E. Loetscher, D. Feuerbach, W. Muller, M. P. Seiler, P. Schoeffter, *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, 495, 97.

induite par l'adénylate cyclase dans les cellules HEK 293 (qui expriment les récepteurs 5-HT₇), a été utilisé comme radioligand dans plusieurs études de distribution des 5-HT₇Rs (cf. paragraphe I.5.2). Par ailleurs, des études *in vivo* visant à améliorer la clairance rapide du **SB-269970** (ce composé présente une faible stabilité métabolique, en raison de sa structure phénolique) chez le rat a abouti à l'indole **SB-656104** qui possède une clairance améliorée et une meilleure biodisponibilité.^{132,133}



Dans la continuité, Torrens et al ont breveté une série de composés possédant la même fonction de sulfonamides où les formules **A11**, **A12**, **A13** ont été décrits.^{134,135,136} Parmi tous les produits synthétisés, le dérivé répondant à la formule **A14** présente une activité intéressante ($IC_{50} = 4.5 \text{ nM}$).



¹³² 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.

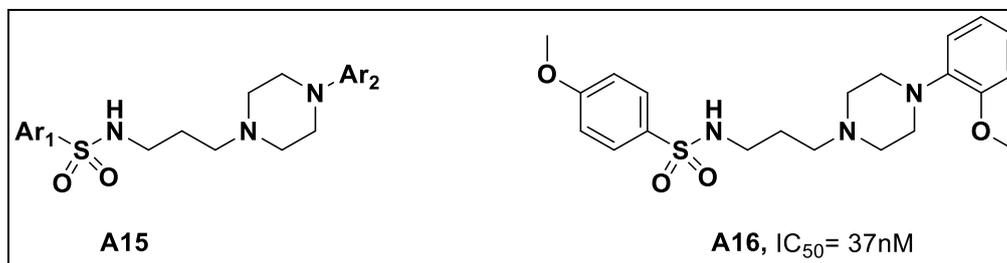
¹³³ D. R. Thomas, S. Melotto, M. Massagrande, A. D. Gribble, P. Jeffrey, A. J. Stevens, N. J. Deeks, P. J. Eddershaw, S. H. Fenwick, G. Riley, T. Stean, C. M. Scott, M. J. Hill, D. N. Middlemiss, J. J. Hagan, G. W. Price, I. T. Forbes, *Br. J. Pharmacol.* **2003**, 139, 705

¹³⁴ 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.

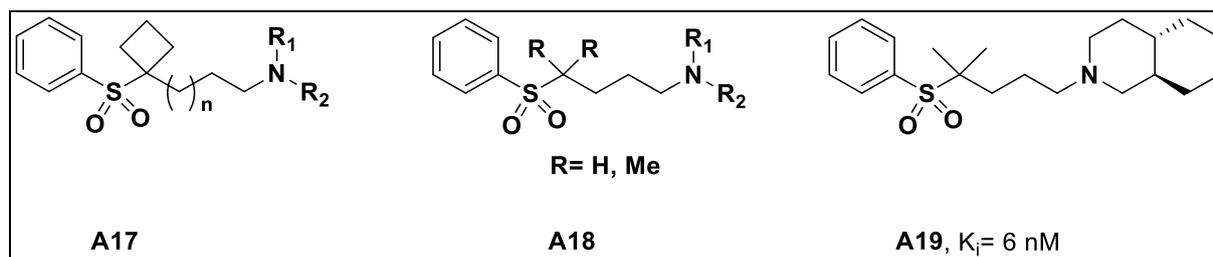
¹³⁵ A. Torrens, S. Yenes, J. M. Prio, L. Romero, A. Dordal, H. Buschmann, *U.S. Pat. Appl. Publ.* US20060142321, WO2006069775, *Chem. Abstr.* **2006**, 145, 103577.

¹³⁶ A. Torrens, S. Yenes, J. M. Prio, L. Romero, A. Dordal, H. Buschmann, *PCT Int. Appl.* WO2006018309, *Chem. Abstr.* **2006**, 144, 232930.

D'autres pharmacomodulations réalisées ultérieurement ont mené à une série très riche de composés publiés par la suite avec une formule générale **A15**. La diversification au niveau des substituants Ar_1 et Ar_2 a été systématiquement rapportée, le composé **A16** s'avérant le plus affins vis-à-vis des 5-HT₇Rs.¹³⁷



De plus, l'équipe de Raubo s'est investie dans des études de modélisation moléculaire sur le ligand SB-269970, étude qui a permis de montrer que le remplacement de l'azote du sulfonamide par un cyclobutane pouvant donner des structures conformationnellement proches de la molécule de base. Ainsi, les composés de structures **A17** et **A18** sont des ligands 5-HT₇ intéressants avec des constantes d'affinités atteignant 6 nM (pour le ligand **A19**).¹³⁸



1.5 4 2 Aminochromanes, aminotetralines et dérivés d'aporphines

Les dérivés d'aporphines comptent parmi les ligands ayant suscité un intérêt considérable vis-à-vis des récepteurs tant dopaminergiques que sérotoninergiques, notamment le sous type 5-HT_{1A}.^{139, 140, 141, 142} Dans un premier temps, un nouveau système de type (*R*)-1,11-méthylèneaporphine **B2** a été conçu par le groupe de Johansson. Ce nouveau squelette a

¹³⁷ 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.

¹³⁸ 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.

¹³⁹ 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.

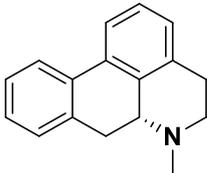
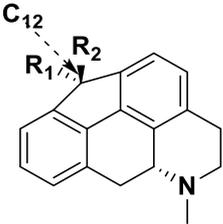
¹⁴⁰ P. Seeman, M. Watanabe, D. Grigoriadis, J. L. Tedesco, S. R. George, U. Svensson, J. L. Nilsson, J. L. Neumeyer, *Mol. Pharmacol.* **1985**, *28*, 391.

¹⁴¹ 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.

¹⁴² 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.

montré une affinité intéressante vis à vis des récepteurs 5-HT₇ (K_i = 6,9 nM) comparé à l'aporphine mère **B1** (K_i = 88 nM).¹⁴³ Par la suite, le même groupe a constaté que la sélectivité concernant le récepteur 5-HT₇ par rapport au récepteur 5-HT_{1A} pouvant être significativement modulée en introduisant des substituants en C12 (**Tableau 4**). Le composé le plus pertinent est le dérivé **B3** fonctionnalisé par une amine qui a montré une grande affinité 5-HT₇ (K_i = 18 nM) et une sélectivité de l'ordre de 20 vis-à-vis du récepteur 5-HT_{1A}. Les dérivés disubstitués par des groupes méthyle et méthoxy en C12 ont montré une certaine sélectivité sur des récepteurs 5-HT_{1A} (composés **B4** et **B5**) et ce, avec une bien meilleure affinité pour 5-HT₇.¹⁴⁴

Tableau 4- Affinités des premiers ligands publiés par Johansson

				K _i (nM)	
		R ₁	R ₂	5-HT ₇	5-HT _{1A}
 B1 , K _i = 88nM		 B2-B5			
Composé		R ₁	R ₂	5-HT ₇	5-HT _{1A}
B1		--	--	88.0	80.0
B2		H	H	6.9	40.7
B3		NH ₂	H	18.0	355
B4		CH ₃	OCH ₃	1.1	17.3
B5		OCH ₃	CH ₃	1.1	16.9

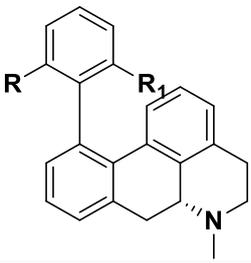
Dans une étude ultérieure, le noyau d'aporphine a été modifié en introduisant un groupe aryle en position C11 (**Tableau 5**).¹⁴⁵ Cette modification présente des avantages significatifs en terme de sélectivité lorsque le cycle aromatique est disubstitué en 2 'et 6' du phényle. En particulier, le dérivé **B9** affiche une affinité pour le récepteur 5-HT₇ dans la gamme du nanomolaire (K_i = 3,79 nM) et une sélectivité de 40 par rapport au récepteur 5-HT_{1A}. A signaler que ce composé se comporte comme un antagoniste des récepteurs 5-HT₇.

¹⁴³ T. Linnanen, M. Brisander, L. Unelius, G. Sundholm, U. Hacksell, A. M. Johansson, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 1339.

¹⁴⁴ T. Linnanen, M. Brisander, N. Mohell, A. M. Johansson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 367.

¹⁴⁵ T. Linnanen, M. Brisander, L. Unelius, S. Rosqvist, G. Nordvall, U. Hacksell, A. M. Johansson, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1337.

Tableau 5- Affinités des dérivés phénylporphines optimisés selon les propositions de Johansson

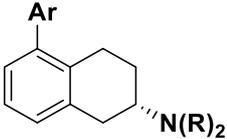
			Ki (nM)	
Composé	R	R ₁	5-HT ₇	5-HT _{1A}
B6	H	H	9.78	1.8
B7	OCH ₃	OCH ₃	13.0	554
B8	CN	CH ₃	20.8	778
B9	CH ₃	CN	3.79	142
B10	OH	CH ₃	42.1	319
B11	CH ₃	OH	23.0	48.8

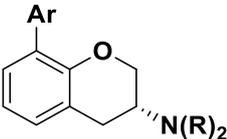
Trois ans plus tard, les mêmes auteurs ont rapporté de nouveaux composés de la famille des 2-aminotétralines et 3-aminochromanes (**Tableau 6**) qui peuvent être considérés formellement comme des analogues de la 11-arylaporphine. Cette simplification structurale affecte l'affinité et la sélectivité pour le récepteur 5-HT₇.¹⁴⁶ En effet, les composés **B12** et **B18** ont montré des propriétés similaires à celles de **B6**. Des changements de substituants en position 5 de la tétraline (position 8 dans le cas des chromanes) a permis d'améliorer la sélectivité vis-à-vis du récepteur 5-HT_{1A}. En particulier, l'introduction d'un seul substituant méthoxy en ortho (**B13** et **B19**) réduit l'affinité pour le récepteur 5-HT_{1A} entre 8 et 13 fois, tandis que l'affinité pour le récepteur 5-HT₇ reste inchangée. L'introduction d'un second substituant méthoxy en position ortho (**B15** et **B21**) réduit sensiblement l'affinité pour le récepteur 5-HT₇ et très grandement pour le récepteur 5-HT_{1A}.

Par ailleurs, la diminution de la taille des substituants alkyles sur l'amine a permis d'améliorer la sélectivité pour le récepteur 5-HT₇, grâce à une diminution de l'affinité sur les récepteurs 5-HT_{1A} (composés **B16** et **B17** en série de la tétraline).

¹⁴⁶ 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.

Tableau 6- Valeurs d'affinités rapportées dans les publications de Johansson

			Ki (nM)	
Composé	Ar	R	5-HT ₇	5-HT _{1A}
B12	Ph	C ₃ H ₇	3.38	0.87
B13	2-MeOC ₆ H ₄	C ₃ H ₇	1.73	11.7
B14	4-MeOC ₆ H ₄	C ₃ H ₇	12.4	1.49
B15	2,6-diMeOC ₆ H ₃	C ₃ H ₇	7.9	347
B16	2,6-diMeOC ₆ H ₃	H	78.7	>1000
B17	2,6-diMeOC ₆ H ₃	CH ₃	2.55	1420

			Ki (nM)	
Composé	Ar	R	5-HT ₇	5-HT _{1A}
B18	Ph	C ₃ H ₇	2.92	1.13
B19	2-MeOC ₆ H ₄	C ₃ H ₇	2.7	10.3
B20	4-MeOC ₆ H ₄	C ₃ H ₇	12.6	1.31
B21	2,6-diMeO ₆ H ₃	C ₃ H ₇	6.44	174
B22	2,6-diMeO ₆ H ₃	CH ₃	5.29	>1000

I.5 4 3 Tetrahydrobenzindoles et composés analogues

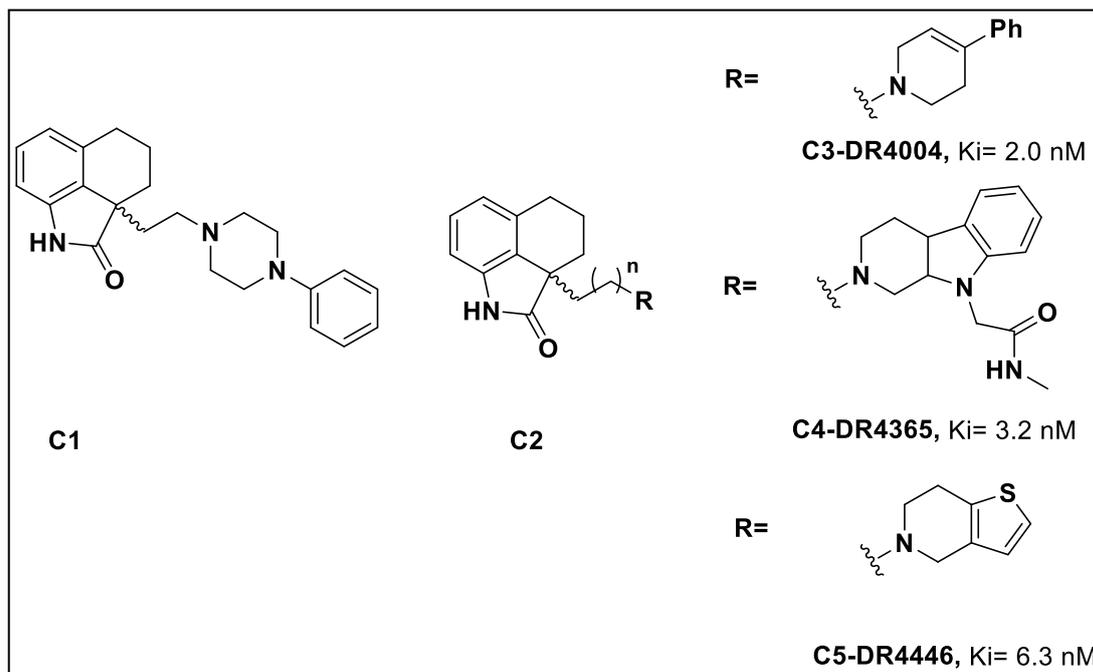
La « touche» (angl. hit) de départ (**C1**), appartenant à la famille des tetrahydrobenzindoles, a été découverte *via* un criblage sur les récepteurs 5-HT₇ humains clonés d'une librairie interne de composés élaborés le groupe de Koyama.¹⁴⁷ Des modifications successives au niveau de l'espaceur et des arylpipérazines ont apporté plus d'affinité et de sélectivité pour les 5-HT₇Rs (**C2**).¹⁴⁸

Il convient de noter que le dérivé 4-tétrahydropyridine **C3** (**DR-4004**) s'avère le composé le plus puissant identifié par ce groupe. Le composé **C3** se comporte comme un antagoniste car il inhibe la production d'AMPc. Ce ligand est également décrit comme 47 fois

¹⁴⁷ 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.

¹⁴⁸ C. Kikuchi, H. Nagaso, T. Hiranuma, M. Koyama, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 533.

plus sélectif envers les récepteurs 5-HT₂ tout en présentant aussi une bonne sélectivité vis-à-vis des récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT₄, 5-HT₆ et D₂. Sa biodisponibilité a été améliorée par la suite, en incorporant divers halogènes sur les noyaux aryles.¹⁴⁹ La tétrahydrocarboline **C4**, quant à elle, a montré une meilleure sélectivité envers différents sous types de récepteurs à la sérotonine.¹⁵⁰ Diverses modifications d'hétérocycles ont alors été effectuées, des changements qui ont conduit au dérivé thienotétrahydropyridyle **C5**,¹⁵¹ antagoniste sélectif très puissant utilisé lors des premières études de distribution des 5-HT₇R dans le cerveau de singe.¹⁵²



En 2000, à partir de toutes ces structures antagonistes, le premier pharmacophore des antagonistes des récepteurs 5-HT₇ a été proposé (**Figure 7**). La structure de base requise pour l'antagonisme des récepteurs 5-HT₇ comporte un noyau aromatique hydrophobe, un centre positivement ionisable correspondant à un atome d'azote, un accepteur de liaison hydrogène et une région hydrophobe.¹⁵³ Ce module a ensuite été validé sur des séries de naphtolactames et naphtosultames synthétisées ultérieurement (ligands **C6** et **C7**).¹⁵⁴

¹⁴⁹ C. Kikuchi, H. Suzuki, T. Hiranuma, M. Koyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 61.

¹⁵⁰ C. Kikuchi, T. Ando, T. Watanabe, H. Nagaso, M. Okuno, T. Hiranuma, M. Koyama, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2197.

¹⁵¹ C. Kikuchi, T. Hiranuma, M. Koyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2549.

¹⁵² M. Zhang, T. Haradahira, J. Maeda, T. Okauchi, T. Kida, S. Obayashi, K. Suzuki, T. Suhara, *Labelled. Compd. Radiopharm.* **2002**, *45*, 857.

¹⁵³ M. L. Lopez-Rodriguez, E. Porrás, B. Benhamu, J. A. Ramos, M. J. Morcillo, J. L. Lavandera, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1097.

¹⁵⁴ M. L. Lopez-Rodríguez, E. Porrás, B. Benhamú, J. A. Ramos, M. J. Morcillo, J. L. Lavandera, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2045.

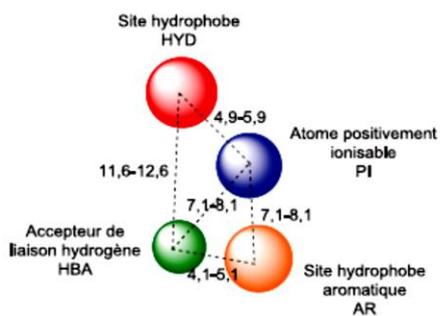
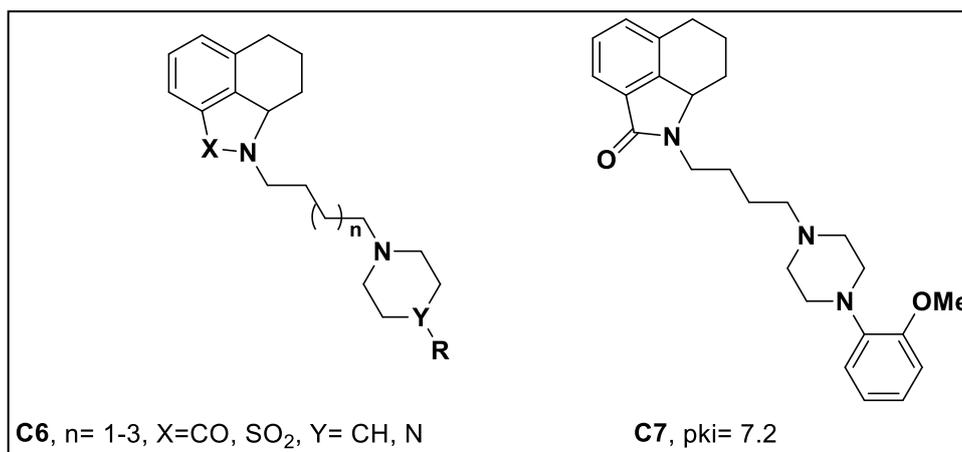
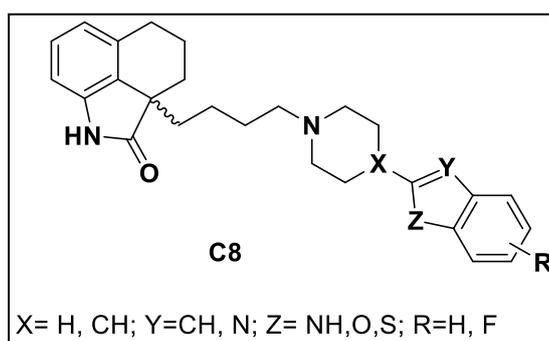


Figure 7-Pharmacophore de Lopez-Rodriguez ¹⁵³



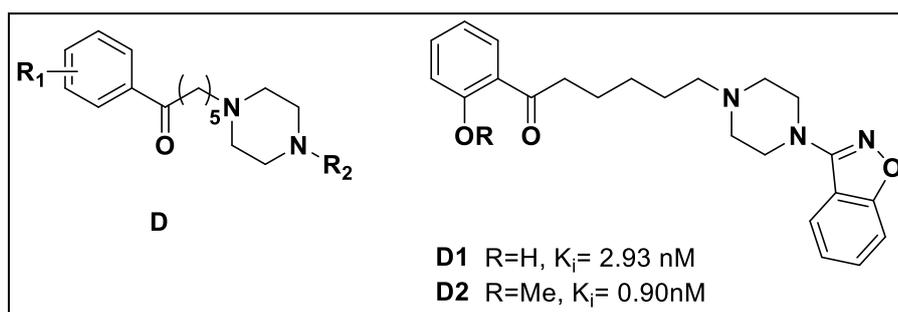
Une année plus tard, des ligands de même nature répondant à la structure **C8** ont été brevetés par Bromidge et al. ¹⁵⁵



¹⁵⁵ S. M. Bromidge, A. D. Gribble, P. J. Lovell, J. Witherington, *PCT Int. Appl.* WO 0129029, *Chem. Abstr.* **2001**, 134, 311197.

I.5 4 4 Arylpipérazines

Les arylpipérazines constituent une classe de composés largement étudiée en tant que ligands 5-HT_{1A}. En raison de la similarité structurale entre les récepteurs 5-HT₇ et 5-HT_{1A}, plusieurs groupes de recherche ont modifié les modèles arylpipérazines, afin d'identifier des ligands sélectifs des récepteurs 5-HT₇. Ainsi, Perrone et ses collègues de l'Université de Bari, en Italie, ont étudié la relation structure-activité d'un certain nombre de ligands de structure **D**, caractérisé par une 1-arylpipérazine en tant que pharmacophore de base.¹⁵⁶ Dans ce cas, les benzisoxazoles pipéraziniques **D1** ont d'abord été décrits comme des agonistes du récepteur 5-HT₇ avec de bonnes sélectivités vis-à-vis des récepteurs 5-HT_{1A}, dopaminergiques et adrénergiques. A noter, cependant, qu'une bonne affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A} a été également observée. Le remplacement du phénol (**D1**, R = H) par un méthoxybenzène (**D2**, R = OMe) a conduit à un bon agoniste des récepteurs 5-HT₇ mais a aussi démontré une plus faible sélectivité vis-à-vis des autres récepteurs.



Par la suite, toujours sur la base du motif arylpipérazine, une série de tétrahydronaphtalènes tels que (**D16-LP-12**) et (**D2-LP-44**) a été décrite (**Tableau 7**). Ces composés présentent une bonne sélectivité envers les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A} avec une affinité modérée pour les récepteurs D₂. Ces résultats ont permis de confirmer que les substituants plus lipophiles comme Me, iPr, SMe, N(Me)₂, Ph favorisent l'activation du récepteur 5-HT₇ en induisant un effet agoniste, tandis que des substituants comme OH et NHMe permettent d'évoluer vers une activité antagoniste.^{157, 158, 159}

¹⁵⁶ R. Perrone, F. Berardi, N. A. Colabufo, E. Lacivita, M. Leopoldo, V. Tortorella, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 646.

¹⁵⁷ M. Leopoldo, F. Berardi, N. A. Colabufo, M. Contino, E. Lacivita, M. Niso, R. Perrone, V. Tortorella, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6616.

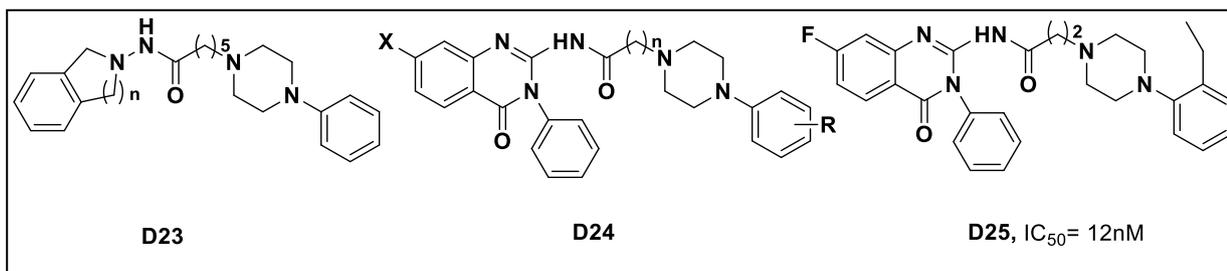
¹⁵⁸ M. Leopoldo, F. Berardi, N. A. Calabufo, M. Contino, E. Lacivita, M. Niso, R. Perrone, A. Tortorella, *U.S. Pat. Appl. Pub.* US20070117811, *Chem. Abstr.* **2007**, 147, 9949.

¹⁵⁹ M. Leopoldo, E. Lacivita, M. Contino, N. A. Colabufo, F. Berardi, R. Perrone, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 4214.

Tableau 7- Affinités des dérivés arylpipéraziniques selon Leopoldo

		Ki (nM)	
Composé	R	5-HT ₇	5-HT _{1A}
D3-LP44 (agoniste)	SCH ₃	0.22	52.7
D4 (agoniste)	CH ₃	15.2	279
D5 (antagoniste)	OH	11.4	24
D6	H	65.6	128
D7	NO ₂	63.3	183
D8	Cl	40.1	96.0
D9	CONH ₂	229	494
D10	SO ₂ CH ₃	298	3124
D11	CH ₂ CH ₃	7.10	79.2
D12	(CH ₂) ₃ CH ₃	49.6	168
D13	CH(CH ₃) ₃	2810	60
D14	CH(CH ₃) ₂	1.10	167
D15	C(CH ₃) ₃	538	1196
D16-LP12 (agoniste)	Ph	0.13	60.9
D17 (agoniste)	N(CH ₃) ₂	0.90	112
D18 (antagoniste)	NHCH ₃	25.4	133
D19	NH ₂	8178	415
D20	NHCOCH ₃	338	2500
D21	NHSO ₂ CH ₃	4253	--
D22	F	131	29.2

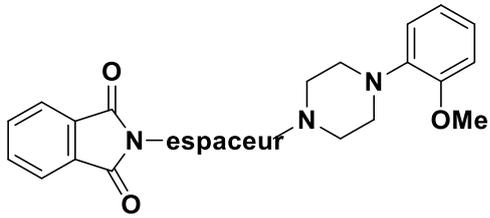
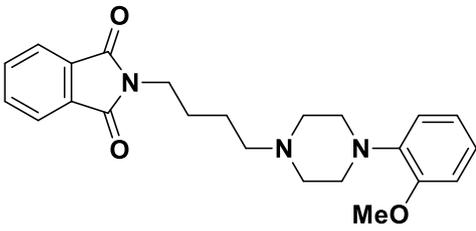
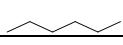
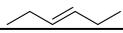
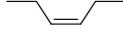
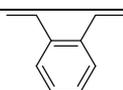
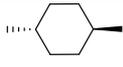
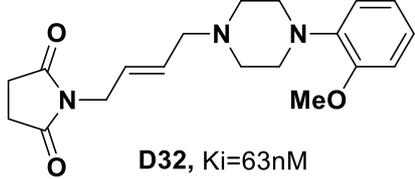
Le remplacement du noyau tétraline par divers aryles (de structure générale **D23**) a fait l'objet d'un papier publié par le même groupe peu de temps après.¹⁶⁰ Une autre équipe coréenne a réduit l'espaceur (de 5 à 3 atomes de carbones) et remplacé le motif tétralinique par le noyau quinazolinone (**D24**). Dans leur article, les auteurs dévoilent une série de composés qui présentent des valeurs d'IC₅₀ inférieures à 100 nM avec, en particulier, le composé **D25** qui constitue le meilleur exemple dans ce sens.



¹⁶⁰ M. Leopoldo, E. Lacivita, P. De Giorgio, C. Fracasso, S. Guzzetti, S. Caccia, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 5813.

Bojarski et al ont également étudié le rôle en ce qui concerne l'affinité pour le récepteur 5-HT₇ des chaînes alkyles intermédiaires fixées sur différentes arylpiperazines (**D26**). Ces auteurs ont noté que la conformation flexible de l'espaceur présent dans un tel ligand peut augmenter l'affinité pour les 5-HT₇Rs, c'est le cas du motif 2,3 trans-butyle **D28** (**Tableau 8**).¹⁶¹ Des modifications complémentaires, à savoir la nature et la position du substituant sur l'aryle piperazine¹⁶² ainsi que la variation de l'imide, ont été décrites.¹⁶³ Malgré ces changements structuraux, les composés restent quasiment à chaque fois significativement plus affins pour le récepteur 5-HT_{1A}.

Tableau 8- Affinités des dérivés 1-(2-methoxyphenyl)piperazines selon Bojarski

 <p style="text-align: center;">D26</p>		 <p style="text-align: center;">NAN-190</p>	
		Ki (nM)	
Composé	espaceur	5-HT₇	5-HT_{1A}
D27-NAN190		87	0.6
D28		36	5
D29		353	77
D30		367	408
D31		2045	8
		 <p style="text-align: center;">D32, Ki=63nM</p>	

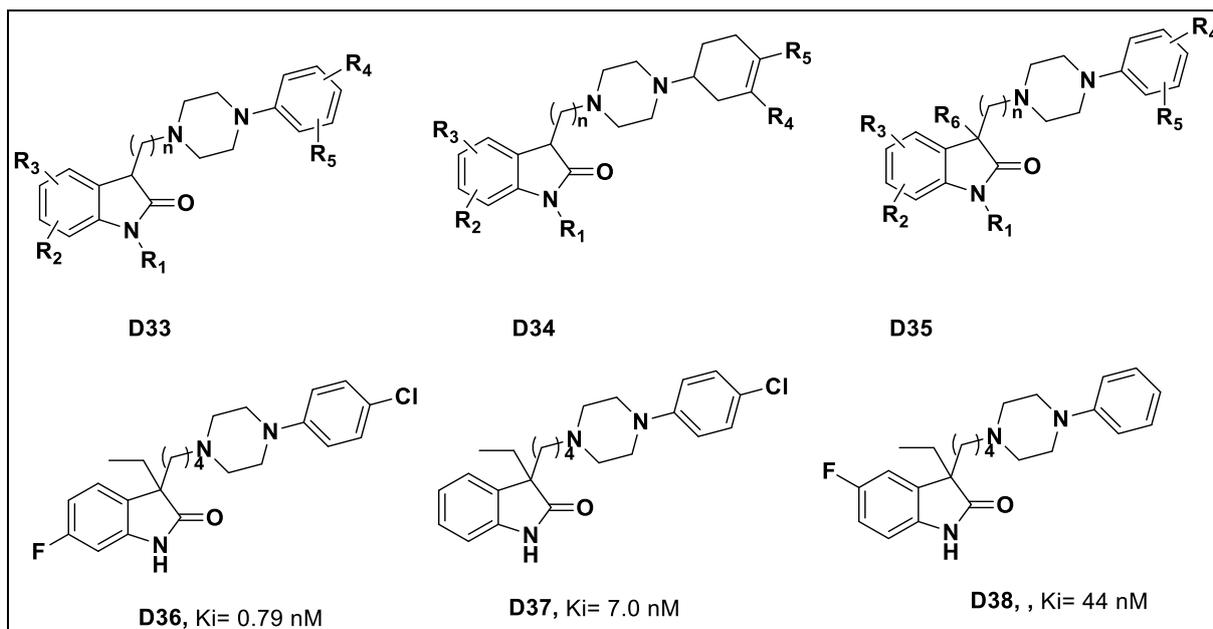
De nombreuses équipes ont apporté plus de diversification moléculaire pour la même famille d'arylpiperazines. Volk et al ont ainsi breveté une série de ligands de structure **D33**, **D34**, **D35**.^{164,165,166}

¹⁶¹ A. J. Bojarski, B. Duszynska, M. Kolaczowski, P. Kowalski, T. Kowalska, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 5863.

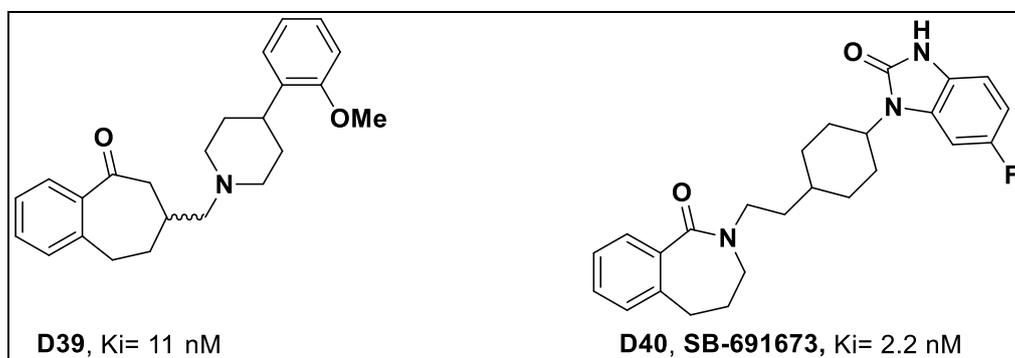
¹⁶² A. J. Bojarski, M. H. Paluchowska, B. Duszynska, A. Klodzinska, E. Tatarczynska, E. Chojnacka-Wojcik, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 2293.

¹⁶³ M. H. Paluchowska, R. Bugno, B. Duszynska, E. Tatarczynska, A. Nikiforuk, T. Lenda, E. Chojnacka-Wojcik, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 7116.

¹⁶⁴ 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.



Parmi tous les composés synthétisés, ils ont identifié **D36**, **D37**, **D38** comme des molécules qui présentent une activité intéressante.¹⁶⁷ De même, dans le cas des arylpiperidines, le groupe de Forbes a rapporté de nouveaux ligands 5-HT₇Rs tels que **D39** et **D40** qui sont des antagonistes très affins pour 5-HT₇Rs.¹⁶⁸



¹⁶⁵ 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.

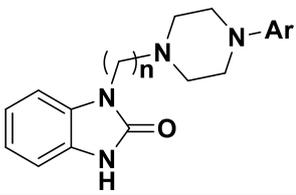
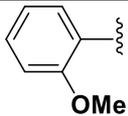
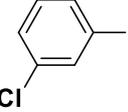
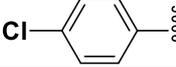
¹⁶⁶ B. Volk, J. Barkoczy, G. Simig, T. Mezei, R. Kapillerne, R. Dezsofi, I. Gacsalyi, K. Pallagi, G. Gigler, G. Levay, K. Moricz, C. Leveleki, N. Sziray, G. Szenasi, A. Egyed, L. G. Harsing, *PCT Int. Appl.* WO2005108388, *Chem. Abstr.* **2005**, 144, 477850.

¹⁶⁷ 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.

¹⁶⁸ 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.

Au sein de notre laboratoire, au cours d'études menées en série benzimidazolone, a été étudiée l'influence de la longueur de chaîne reliant l'atome d'azote du motif arylpipérazine à un de ceux présents dans l'entité benzimidazolone.¹⁶⁹

Tableau 9- Affinités des dérivés arylpipérazines synthétisés au sein de notre laboratoire

			Ki (nM)	
Composé	Ar	n	5-HT ₇	5-HT _{1A}
D41	Ph	2	1029	392
D42	Ph	3	243	26
D43	Ph	4	48	84
D44	Ph	5	6	269
D45	Ph	6	20	48
D46		5	38	33
D47		5	11	66
D48		5	7	454
D49		5	6.2	454

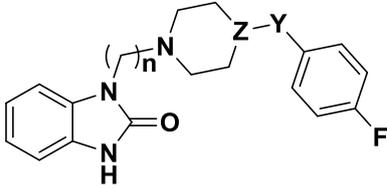
L'augmentation de la longueur de la chaîne alkyle ($n = 2-6$) a conduit à une augmentation de l'affinité pour les récepteurs 5-HT₇ ainsi qu'un accroissement de la sélectivité vis-à-vis des récepteurs 5-HT_{1A} (**Tableau 9**) jusqu'à des propriétés optimales pour $n=5$ (**D44** et **D49**). Plus récemment, ont été étudiées l'influence de la longueur de l'espaceur et la nature des substituants sur le squelette benzimidazolone et ce, en série benzoylpipéridine (**Tableau 10**).¹⁷⁰ Un résultat favorable a été obtenu avec un espaceur comportant 4 ou 6 carbones. De plus, le motif benzoylpipéridine conduit à des ligands à la fois très affins pour les 5-HT₇Rs et relativement sélectifs par rapport au récepteur 5-HT_{2A} comme par exemple les

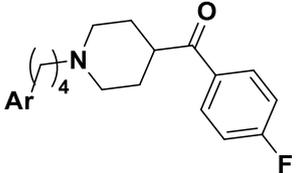
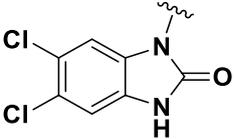
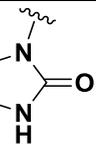
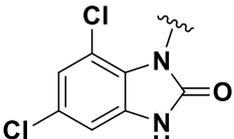
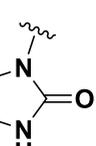
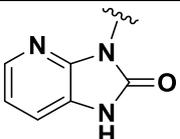
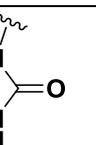
¹⁶⁹ E. Badarau, F. Suzenet, A.J. Bojarski, A-L. Fînaru, G. Guillaumet, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1600.

¹⁷⁰ E. Deau, E. Robin, R. Voinea, N. Percina, G. Satała, A-L. Finaru, A. Chartier, G. Tamagnan, D. Alagille, A. J. Bojarski, S. Morisset-Lopez, F. Suzenet, G. Guillaumet, *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 8066.

molécules **D50** et **D51**. Par contre, la modulation apportée au niveau du noyau benzimidazolone n'améliore en rien l'affinité.

Tableau 10- Affinités des dérivés benzoylpiperidine optimisés selon les propositions de Guillaumet

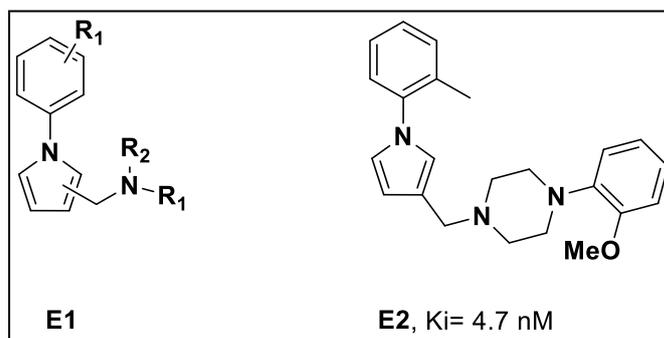
				Ki (nM)		
Composé	Z	Y	n	5-HT ₇	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}
D50	CH	C=O	4	2	693	4
D51	CH	C=O	6	2	834	27
D52	CH	CH ₂	4	127	1235	213
D53	N	C=O	5	81	29545	2343

				Ki (nM)	
Composé	Ar	Y	n	5-HT ₇	5-HT _{1A}
D54				27	70
D55				41	174
D56				78	1243

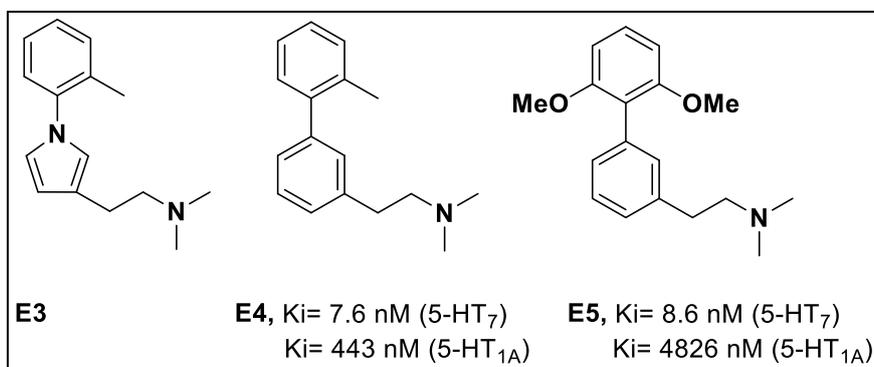
I.5.4.5 Bis-arylethylamines

Des nouveaux dérivés sérotoninergiques ont été publiés par le groupe de Rault en 2005. Ils appartiennent à la classe des phénylpyrroles **E1**, dont un des meilleurs ligands 5-HT₇, le composé **E2**, possède une affinité de 4.7 nM pour les récepteurs 5-HT₇ de rat.¹⁷¹

¹⁷¹ 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.



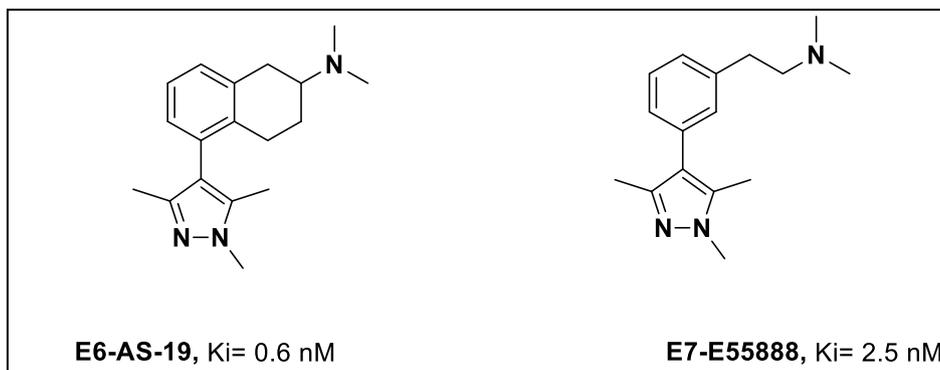
Par la suite, une optimisation de l'affinité et de la sélectivité par le même groupe a mené au composé **E4**. Le remplacement du noyau hétéroaromatique de base (**E3**) par un motif aryle et la présence de substituants convenablement choisis sur le noyau phényle s'est traduit par une amélioration de la sélectivité vis-à-vis du récepteur 5-HT₇ par rapport à 5-HT_{1A} (**E5**).¹⁷²



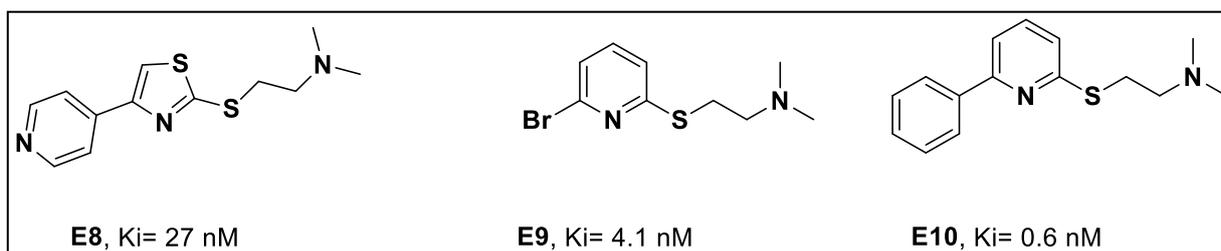
Un brevet revendique l'utilisation d'agoniste des récepteurs 5-HT₇ dans le traitement de la douleur tel que le dérivé pyrazole **AS-19** (**E6**).¹⁷³ Ce composé possède une sélectivité 80 fois supérieure par rapport au récepteur 5-HT_{1A} (K_i 5-HT_{1A} = 7.1 nM). Une structure moins rigide que **AS-19** a été développée, à savoir le **E-55888** (**E7**) qui a une sélectivité beaucoup plus importante (K_i 5-HT_{1A} / K_i 5-HT₇ = 280 et K_i 5-HT_{1D} / K_i 5-HT₇ = 112.7).¹²

¹⁷² 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.

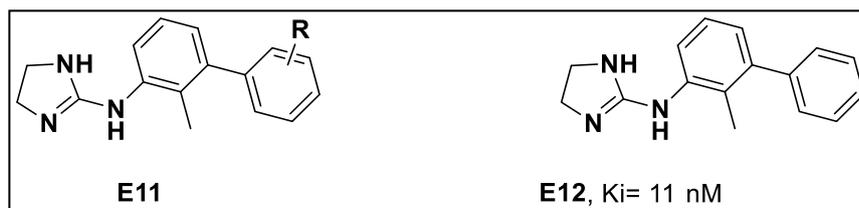
¹⁷³ M. Garcia, A. Torrens, L. Romero, H. Buschmann, *PCT Int. Appl.* EP 1935886, WO2008077625, *Chem. Abstr.* **2008**, 149, 79600.



La même approche a été reprise par l'équipe de Thomson, qui a synthétisé des analogues de structure **E8**. Divers substituants ont ainsi été insérés sur le squelette pyridinique ce qui a permis d'améliorer la sélectivité, notamment avec les molécules **E9** et **E10**.¹⁷⁴



Lors de la recherche de fragments de base alternative dans la conception de ligands 5-HT₇, les chercheurs de Pfizer ont rapporté une série de dihydroimidazol-bisarylamines **E11**. En faisant varier la nature du noyau arylique et la position du substituant, ils ont mis en évidence que le composé **E12** constitue le ligand le plus puissant de cette série. A noter, cependant, que certains dérivés de cette famille affichent une activité adrénergique α_2 importante.¹⁷⁵



I.5 4 6 Aminotriazines

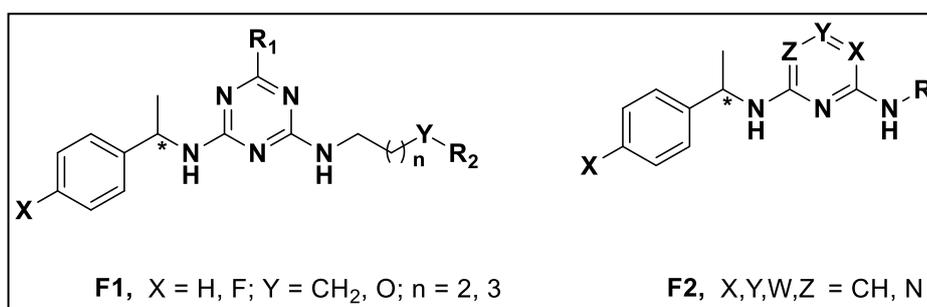
Parmi les ligands les plus affins pour les récepteurs 5-HT₇, les composés rapportés par le groupe de Mattson ont une importance toute particulière dans la mesure où ils se sont avérés des antagonistes sélectifs pour les 5-HT₇. Deux articles, publiés en 2004,^{176,177} font état

¹⁷⁴ C. G. Thomson, M. S. Beer, N. R. Curtis, H. J. Diggle, E. Handford, J. J. Kulagowski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 677.

¹⁷⁵ V. Parikh, W. M. Welch, A. W. Schmidt, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 269.

¹⁷⁶R. J. Mattson, D. J. Denhart, J. D. Catt, M. F. Dee, J. A. Deskus, J. L. Ditta, J. Epperson, H. Dalton King, A.

de leurs structures basées sur une charpente aminotriazine **F1** et diaminopyrimidinique **F2**. D'autres résultats étaient déjà brevetés depuis 2001, en revanche, le brevet ne présente pas de détails en ce qui concerne les affinités individuelles de chaque composé décrit. Des remarques complémentaires sur les publications de Mattson seront détaillées dans le chapitre suivant, dans la mesure où les travaux de cet auteur ont motivé une partie de notre travail de recherches.¹⁷⁸



I.5 4 7 Autres ligands 5-HT₇

Un grand nombre de ligands est doté de structures très diverses ce qui rend difficile leur classification dans les groupes évoqués précédemment. Ces ligands seront brièvement décrits ci-après.

Le groupe de Leopoldo a publié en 2004 une série de ligands arylpipéraziniques de structure générale **G1** dont la molécule la plus intéressante **LP211** qui s'avère un agoniste du récepteur 5-HT₇¹⁷⁹.¹⁸⁰ Dans une étude ultérieure, la chaîne alkyle a été modifiée *via* l'introduction d'un hétéroatome ce qui conduit aux produits répondant à la formule **G2**.¹⁸¹ Les composés de cette série font, certes preuve d'affinités intéressantes pour les récepteurs 5-HT₇, mais ils possèdent également une bonne affinité pour les 5-HT_{1A}.

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.

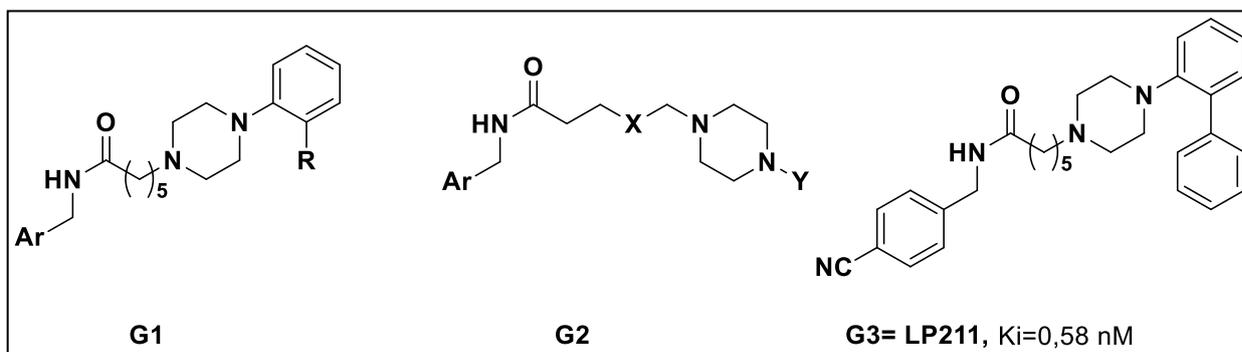
¹⁷⁷ D. J. Denhart, A. V. Purandare, J. D. Catt, H. D. King, A. Gao, J. A. Deskus, M. A. Poss, A. D. Stark, J. R. Torrente, G. Johnson, R. J. Mattson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 4249.

¹⁷⁸ M. Poss, A. Purandare, R. Mattson, L. Sun, *PCT Int. Appl.* WO00185701, *Chem. Abstr.* **2001**, 135, 357949.

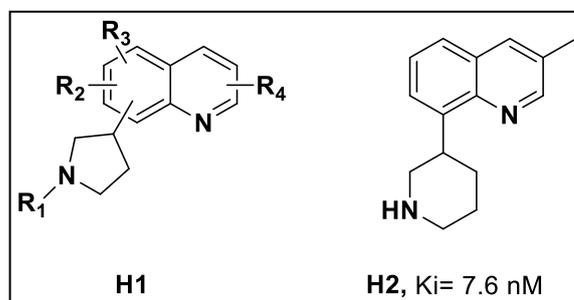
¹⁷⁹ M. Leopoldo, *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 629.

¹⁸⁰ P. B. Hedlund, M. Leopoldo, S. Caccia, G. Sarkisyan, C. Fracasso, G. Martelli, E. Lacivita, F. Berardi, R. Perrone, *Neurosci. Lett.* **2010**, 481, 12.

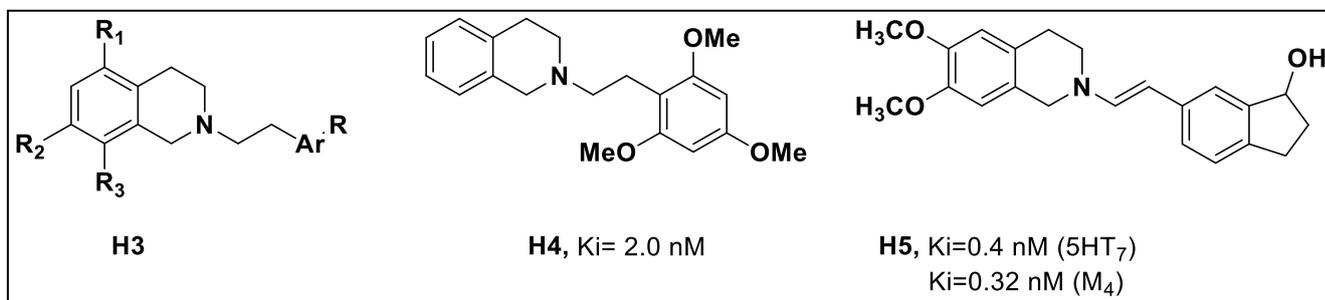
¹⁸¹ E. Lacivita, M. Niso, H. D. Hansen, P. Di. Pilato, M. M. Herth, S. Lehel, A. Ettrup, L. Montenegro, R. Perrone, F. Berardi, N. A. Colabufo, M. Leopoldo, G- M. Knudsen, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 1736.



Par ailleurs, Wlodecki et al ont publié un brevet décrivant des ligands du récepteur 5-HT₇ (de structure quinoléinique) revendiqués comme agonistes utilisables pour le traitement des troubles circadiens. Ces composés de formule générale **H1** ont de très bonnes affinités pour 5-HT₇R, un exemple en ce sens étant le ligand **H2** ($K_i=7.6$ nM).



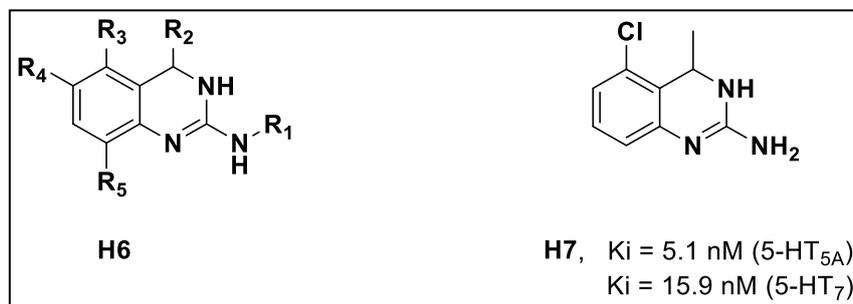
Ultérieurement, des ligands 5-HT₇R de type tétrahydroisoquinoléine similaires à ceux décrits précédemment ont été publiés en 1999 par une équipe d'Hoffmann-Roche.¹⁸² Les ligands **H3**, dont un des meilleurs ligands 5-HT₇, le composé **H4** qui possède une affinité de 2 nM sur les récepteurs 5-HT₇, pourraient servir dans le traitement des troubles du système nerveux central. De même, une série identique a été rapportée par Mitsubishi Pharma Corp.¹⁸³ avec, de surcroît, une activité pour les récepteurs muscariniques M₄ et 5-HT₇. Le ligand le plus puissant **H5** est représenté ci-après.



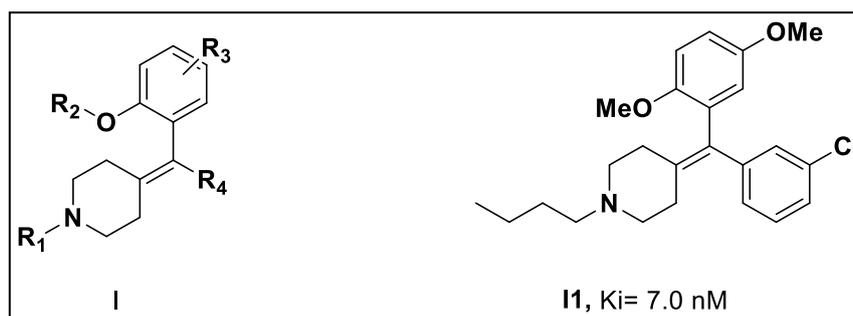
¹⁸² T. Godel, W. Hunkeler, *PCT Int. Appl.* WO9924022, *Chem. Abstr.* **1999**, 130, 347424.

¹⁸³ 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.

Dix ans plus tard, le même groupe a publié une série de ligands double 5-HT_{5A}/5-HT₇ de structure **H6**. Parmi tous ces ligands antagonistes, le composé **H7** est identifié comme étant le plus affin.¹⁸⁴



Deux brevets d'une équipe japonaise parus en 2006 dévoilent des ligands de structure **I** qui semblent avoir une activité prophylactique très intéressante, principalement due à leur affinité pour les récepteurs 5-HT₇. Parmi toutes les molécules préparées, le composé **I1** est mentionné comme étant le meilleur.^{185,186}



I.6 Conclusion

Au fil de ce chapitre, nous avons exposé quelques rappels bibliographiques concernant la découverte de la sérotonine, le fonctionnement du système sérotoninergique (biosynthèse, métabolisme de la 5-HT) et le rôle des récepteurs sérotoninergiques notamment les 5-HT₇Rs. Par la suite, les différentes classes de ligands 5-HT₇, déjà existantes, ont été rapportées.

¹⁸⁴ J. U. Peters, T. Lubbers, A. Alanine, S. Kolczewski, F. Blasco, L. Steward, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 262.

¹⁸⁵ 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.

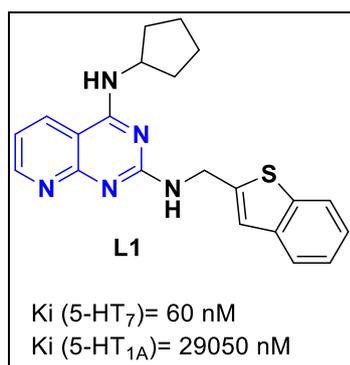
¹⁸⁶ H. Yamada, H. Itahana, A. Morotomo, T. Matsuzawa, K. Harada, J. Fujiyasu, Y. Koga, M. Oku, T. Okazaki, S. Akuzawa, T. Watanabe, *PCT Int. Appl.* WO2005080322, *Chem. Abstr.* **2006**, 143, 266688.

**Chapitre II : Synthèse de ligands à
structure 2,4-diaminopyrido[2,3-*d*]
pyrimidinique et 2,4-
diaminopyrimidinique**

I. Choix des structures à synthétiser

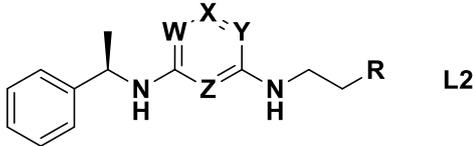
Après une attentive lecture de la littérature (*cf.* chapitre I), il ressort qu'il n'existe aucune structure cristallographique des récepteurs 5-HT₇, la méthode la plus efficace pour trouver de nouveaux ligands s'avérant le criblage à haut débit des chimiothèques de composés.

Dans ce contexte, suite à un « screening » au sein de notre laboratoire, une touche initiale avec le composé **L1** possédant une charpente pyrido[2,3-*d*]pyrimidine avait montré une bonne affinité et une meilleure sélectivité pour 5-HT₇Rs *versus* le récepteur 5-HT_{1A}. Parallèlement, une recherche effectuée sur la base de données ChEMBL nous a permis d'identifier que d'autres amines primaires, à savoir la 2-thiophène-méthylamine, la *n*-butylamine et la benzylamine, peuvent conduire à une amélioration de l'affinité pour les récepteurs 5-HT₇.



De plus, le groupe américain de Mattson a identifié en 2004 une famille d'aminotriazines et de diaminopyrimidines **L2**.^{176, 177} Ces composés ont une importance toute particulière dans la mesure où ils se sont révélés des antagonistes sélectifs pour les 5-HT₇. Un résumé des structures et de leurs affinités est représenté dans le **Tableau 11**.

Tableau 11- Extrait de la série de ligands rapportés par Mattson ¹⁷⁷

						
No	W	X	Y	Z	R	Ki (nM)5-HT ₇
1	N	CH	CH	CH	C ₆ H ₅	3
2	N	CH	CH	CH	4-F-C ₆ H ₄	4
3	N	CH	CH	CH	C ₆ H ₅ O	0.4
4	N	CH	CH	CH	4-F-C ₆ H ₄ O	0.4
5	CH	N	CH	CH	C ₆ H ₅	13
6	CH	N	CH	CH	4-F-C ₆ H ₄	16
7	CH	N	CH	CH	C ₆ H ₅ O	4
8	CH	N	CH	CH	4-F-C ₆ H ₄ O	4
9	CH	CH	N	CH	C ₆ H ₅	0.3
10	CH	CH	N	CH	4-F-C ₆ H ₄	0.4
11	CH	CH	N	CH	C ₆ H ₅ O	0.4
12	CH	CH	N	CH	4-F-C ₆ H ₄ O	0.2
13	CH	CH	CH	N	C ₆ H ₅	>1000
14	CH	CH	CH	N	C ₆ H ₅ O	>1000

Une analyse rapide montre que l'affinité pour les récepteurs considérés est fonction de la nature du substituant aryle présent sur l'amine. En effet, la meilleure affinité pour les 5-HT₇Rs est observée lors de l'emploi de la (*S*)- α -méthylbenzylamine et de la phénoxyéthylamine. Par ailleurs, la présence d'un azote dans le squelette de base affecte l'affinité sur le récepteur 5-HT₇.

Eu égard aux considérations précitées, nos études se sont orientées vers la conception de deux classes distinctes de ligands sélectifs des 5-HT₇. Nous avons fait évoluer, dans un premier temps, le motif central présenté par Mattson vers un scaffold pyrido[2,3-*d*]pyrimidinique. Dans ce cas, nous nous sommes proposés de synthétiser un lot de 4 composés de type (**L3**) en conservant les mêmes amines et ce, en se basant sur notre propre criblage et sur les résultats très encourageants obtenus par l'équipe de Mattson.

Par la suite, nous avons envisagé de garder le motif pyrimidinique en faisant varier la nature des amines en position 2 et 4 (**Figure 8**, composés **L4** avec $R_1 = R_2 =$ 2-méthylbenzothiényne, cyclopentyle). Il faut préciser que le choix des substituants R_1 (mais aussi R_2) a été faite par rapport à la molécule de référence **L1**.

L'ensemble de ces pharmacomodulations est présenté dans la **Figure 8**.

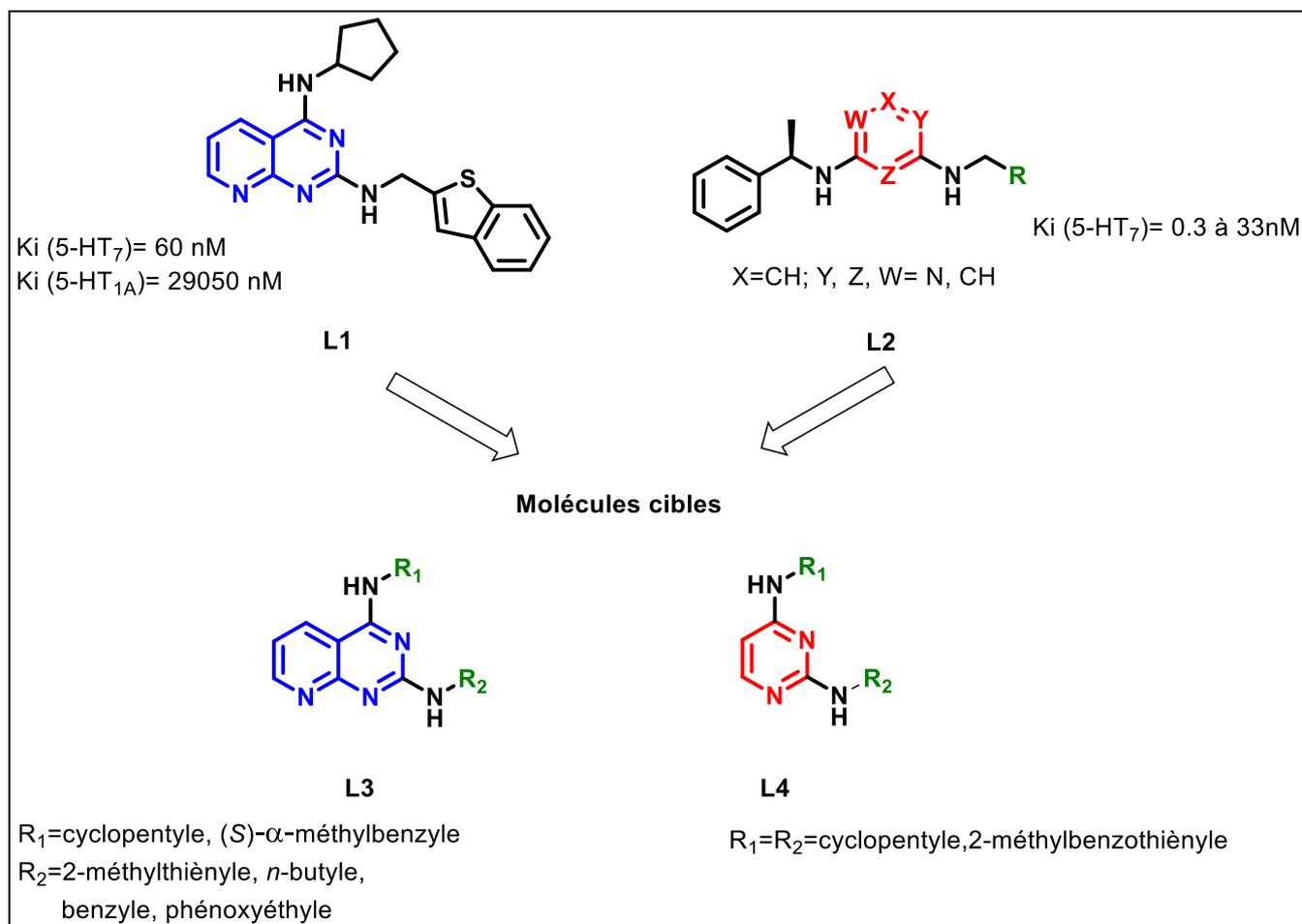


Figure 8- Structure des ligands envisagés **L3** et **L4**, basée sur les ligands **L1** et **L2**

II. Synthèse de ligands à structure pyrido[2,3 *d*]pyrimidinique

II.1 Rétrosynthèse envisagée

Pour la synthèse de l'analogue strict **L3** (**Figure 8**) nous avons fait appel à la méthodologie qui s'articule autour du schéma rétrosynthétique présenté ci-dessous (**Schéma 5**). Les composés substitués souhaités **L3** peuvent être obtenus par une substitution nucléophile aromatique (S_NAr) conduite sur le dérivé dichloré **I**. Cet intermédiaire peut être synthétisé *via* une dichloration de la 1*H*,3*H* pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dione **II**, elle-même

obtenue à partir de l'acide 2-aminonicotinique commercial **III** par condensation avec de l'urée.

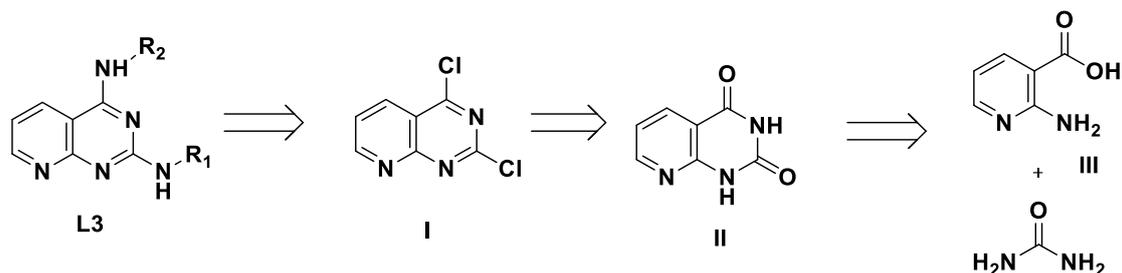


Schéma 5

II.2 Synthèse de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine

La synthèse de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **4** a déjà été décrite au sein de notre laboratoire à partir de l'acide 2-aminonicotinique **2** (Schéma 6).¹⁸⁷ Selon cette stratégie, la réaction de l'acide aminonicotinique avec l'urée à 190°C suivie d'une double chloration de la 1H,3H-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dione, par POCl₃ seul, permet d'élaborer le dérivé recherché avec des rendements difficilement reproductibles mais qui peuvent tout de même atteindre 66% sur les deux étapes.

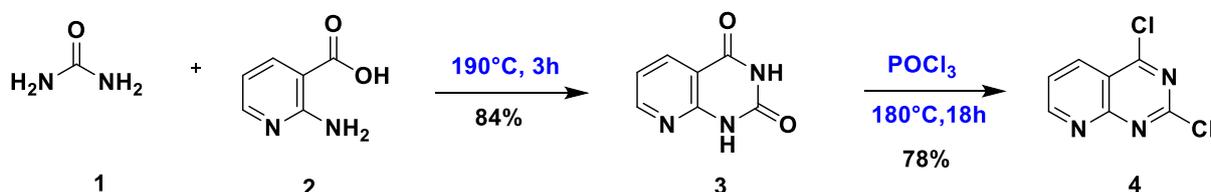


Schéma 6

Vu l'importance du composé dichloré **4**, notre intermédiaire clé pour toute réaction à venir, nous avons envisagé d'améliorer le rendement de l'étape de la chloration. Pour ce faire, nous avons appliqué les conditions publiées par l'équipe de Robins et Hitchings¹⁸⁸ et optimisées au sein de notre groupe¹⁸⁹ pour la synthèse d'un régioisomère de position à savoir la 1H,3H-pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **II-b**, ces conditions font appel à un mélange de quatre équivalents de PCl₅, dans le POCl₃ à 130°C (Schéma 7).

¹⁸⁷ G. Lavecchia, S. Berteina-Raboin, G. Guillaumet, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5851.

¹⁸⁸ R. K. Robins, G. H. Hitchings, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 973.

¹⁸⁹ A. Tikad, S. Routier, M. Akssira, J. M. Leger, C. Jarry, G. Guillaumet, *Synlett.* **2006**, 1938.

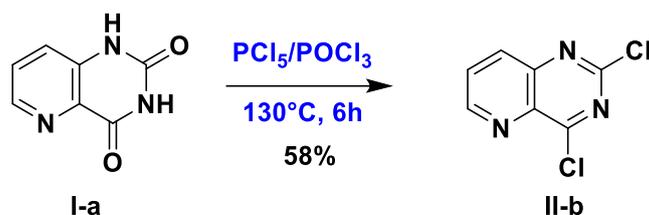


Schéma 7

Malheureusement, cette méthodologie n'a pas permis d'accéder au dérivé souhaité **4**, puisque seul le produit de départ **3** est récupéré (Schéma 8).

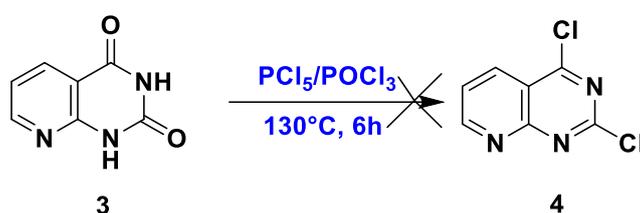


Schéma 8

Compte tenu de ce résultat décevant, nous avons alors essayé d'ajouter une base pour favoriser cette réaction, selon une méthode d'activation déjà connue dans la littérature. Quel que soit, l'ajout de *N,N*-diéthylaniline,¹⁹⁰ de triéthylamine¹⁹¹ voire de pyridine,¹⁹² nous avons obtenu le même résultat que précédemment en l'occurrence la récupération du seul produit de départ (Schéma 9). Dans le cas d'ajout de diméthylformamide,¹⁹³ le composé **3** est en revanche complètement dégradé.

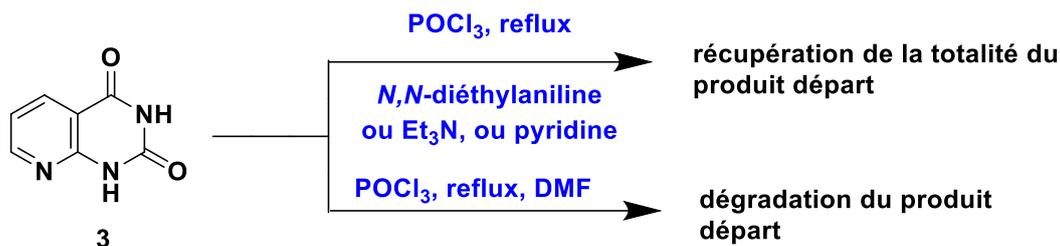


Schéma 9

Malgré nos efforts, la méthode de chloration initialement développée au sein de notre laboratoire reste la procédure la plus adéquate pour accéder au composé dichloré **4** permettant ainsi d'assurer la suite de nos travaux, à savoir l'étude de la réactivité de ce composé **4** vis-à-vis des substitutions nucléophiles aromatiques.

¹⁹⁰ M. Gupta, V. Nair, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1165.

¹⁹¹ Y. L. Chen, H. M. Hung, C. M. Lu, K. C. Li, C. C. Tzeng, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 6539.

¹⁹² Y. Ding, H. An, Z. Hong, J. L. Girardet, *Bioorg. Med. Chem Lett.* **2005**, 15, 725.

¹⁹³ N. E. Huddleston, J. L. Harris, H. L. Nguyen, P. S. Ray, *Heterocycl. Commun.* **2004**, 10, 405.

II.3 Réactivité de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine vis-à-vis des substitutions nucléophiles aromatiques

Après avoir mis au point la synthèse de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **4**, nous nous sommes intéressés dans un premier temps, à réaliser les fonctionnalisations désirées *via* des substitutions nucléophiles aromatiques (S_NAr).

En 2005, plusieurs collègues de notre équipe ¹⁸⁷ ont étudié la réactivité de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **4** vis-à-vis des S_NAr . Lors de ces travaux, de nouvelles pyrido[2,3-*d*]pyrimidines monosubstituées en position 4 ont été synthétisées par condensations de différents nucléophiles azotés, oxygénés et soufrés (**Schéma 10**). La régiosélectivité de la S_NAr en position 4 a été confirmée par des expériences de résonance magnétique nucléaire de type NOESY.

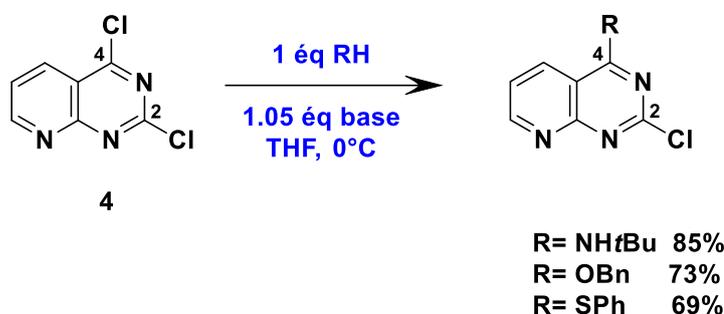


Schéma 10

II.4 S_NAr sélectives en position 4 du composé **4**

Selon la même stratégie que celle précédemment citée, la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **4** a été mise en réaction avec une quantité équimolaire de cyclopentylamine ou de (*S*)- α -méthylbenzylamine, en présence de triéthylamine. Après 12 heures de réaction, la substitution nucléophile aromatique a lieu régiosélectivement en position 4, les composés **5** et **6** étant isolés avec de bons rendements (**Schéma 11**).

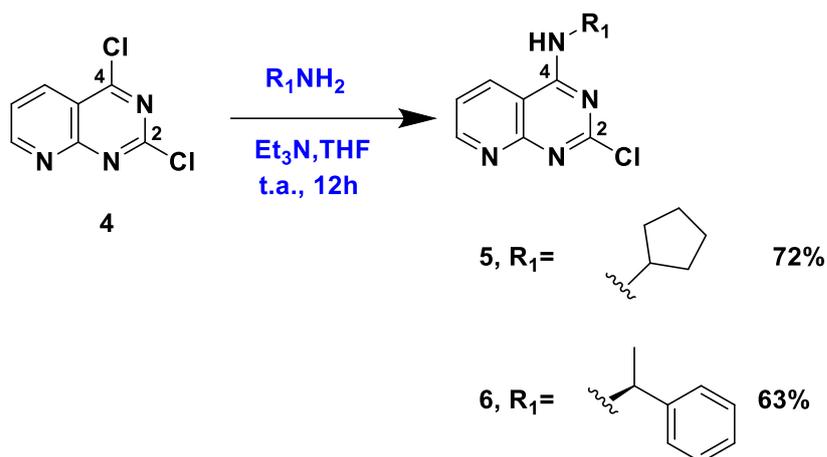


Schéma 11

II.5 S_NAr en position 2 des composés 5 et 6

Par la suite, nous avons alors voulu savoir si, en faisant varier les conditions opératoires, la substitution de l'atome de chlore en position 2 était envisageable. Puisque les S_NAr sélectives en position 4 ont été réalisées à température ambiante, il nous est apparu essentiel d'augmenter la température. Pour ce faire, les composés monosubstitués 5 et 6 ont été portés à 100°C dans le DMF avec 1,2 équivalents des amines que nous nous sommes auparavant fixés d'introduire, à savoir la benzylamine, la 2-thiophèneméthylamine, la *n*-butylamine et la phénoxyéthylamine (Schéma 12).

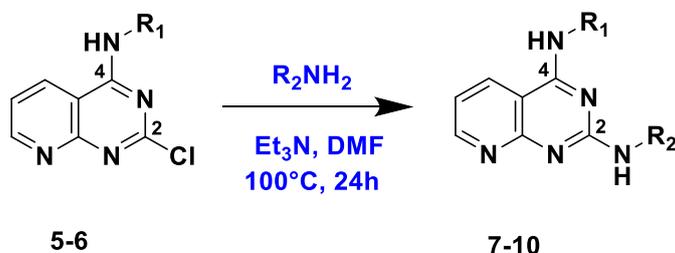
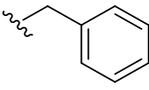
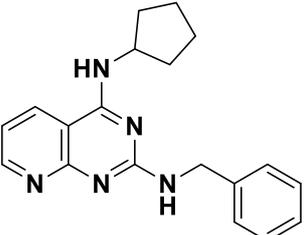
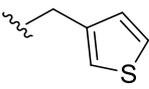
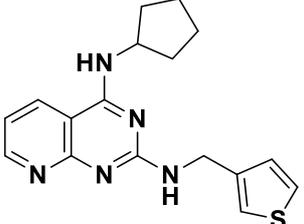
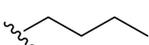
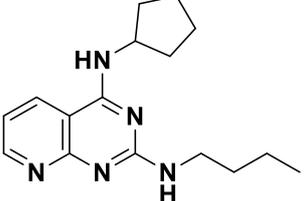
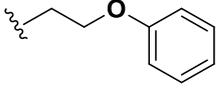
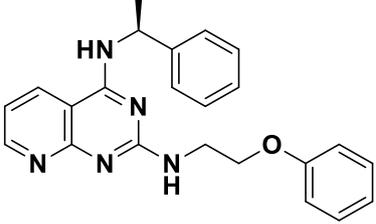


Schéma 12

Les réactions fournissent les molécules attendues avec des rendements corrects comme l'atteste le **tableau 12** :

Tableau 12- S_NAr en position 2 des composés **5** et **6**

Substrat	R ₂	Composé	Structure	Rdt(%) ^a
5		7		51
		8		48
		9		61
6		10		58

^a Rendement en produit isolé après chromatographie sur gel de silice

III. Synthèse des dérivés 2,4-diaminopyrimidiniques

La synthèse des dérivés 2,4-diaminopyrimidiniques **L4** suit le chemin classique décrit précédemment, en l'occurrence une substitution nucléophile aromatique par les amines, que nous avons choisies au début de ce chapitre (la cyclopentylamine et la benzothiophèn-2-ylméthylamine) et ce, au départ de la 2,4-dichloropyrimidine commerciale ce qui permet d'accéder aux entités **12** et **14**. Avec cette méthodologie mise en œuvre sur le dérivé **12**, le produit **13** est alors obtenu avec un rendement de 44 % (**Schéma 13**).

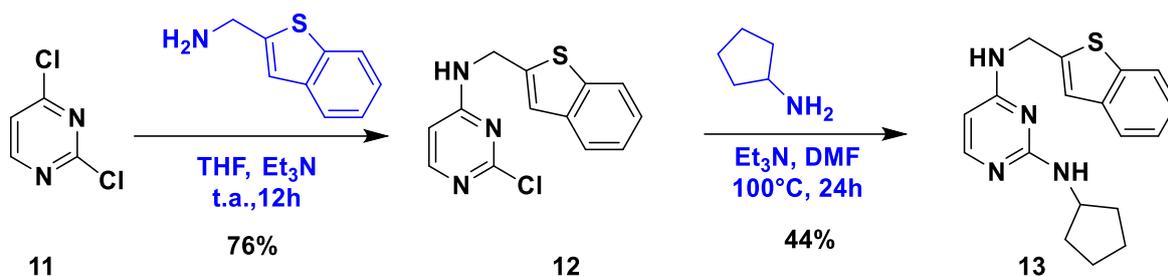


Schéma 13

En revanche, dans la mesure où la substitution de la position 2 du composé **14** par la benzothiophèn-2-ylméthylamine *via* une S_NAr n'a pas permis d'aboutir au composé **15** (Schéma 14), nous nous sommes tournés vers les séquences de *N*-arylation (Buchwald-Hartwig) catalysées au palladium.

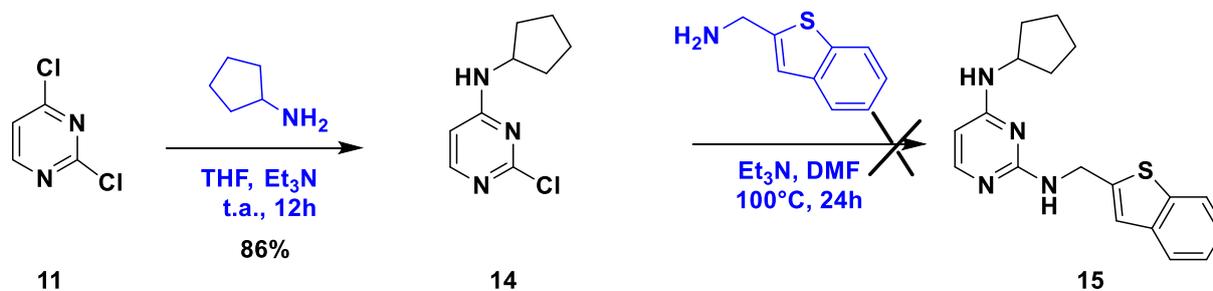


Schéma 14

En se basant sur cette idée, nous avons opté pour les conditions décrites antérieurement au sein de notre groupe lors de la *N*-arylation pallado-catalysée du 5*H* pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]indole.¹⁹⁴ En effet, lors de ces travaux, la *N*-arylation intramoléculaire a lieu en utilisant (1,2 éq) d'amine, (2,0 éq) de carbonate de potassium, 5 mol % de Pd(OAc)₂ et 10 mol % de Xantphos, au reflux de 1,4-dioxane. En faisant appel à ces conditions, le composé **15** est isolé avec un rendement de 62% après 24 heures de réaction, (Schéma 15).

¹⁹⁴E. Garnier, J. Audoux, E. Pasquinet, F. Suzenet, D. Poullain, B. Lebret, G. Guillaumet, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7809.

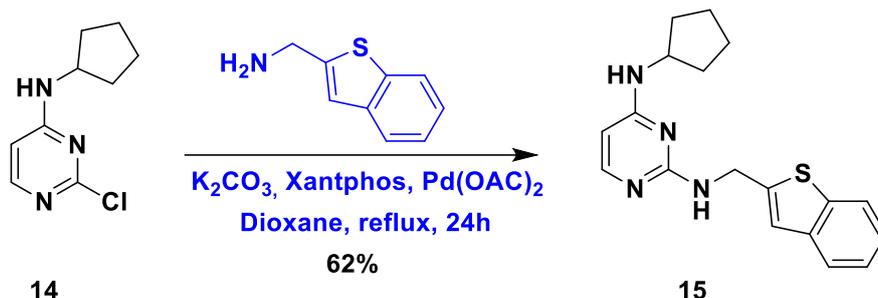


Schéma 15

III.1 Synthèse des dérivés monosubstitués

Pour étudier l'influence de l'amine fixée en position 4 de **L4** sur l'affinité pour les récepteurs 5-HT₇, nous avons effectué un couplage palladié de type Suzuki-Miyaura sur la 2,4-dichloropyrimidine commerciale suivie d'une $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ en position 2 par l'amine la plus efficace selon l'équipe de Mattson à savoir la (*S*)- α -méthylbenzylamine. Un seul ligand de cette série a été synthétisé avec, en position 4, un phényle en lieu et place de l'amine afin d'évaluer le potentiel biologique du produit ainsi élaboré (Schéma 16).

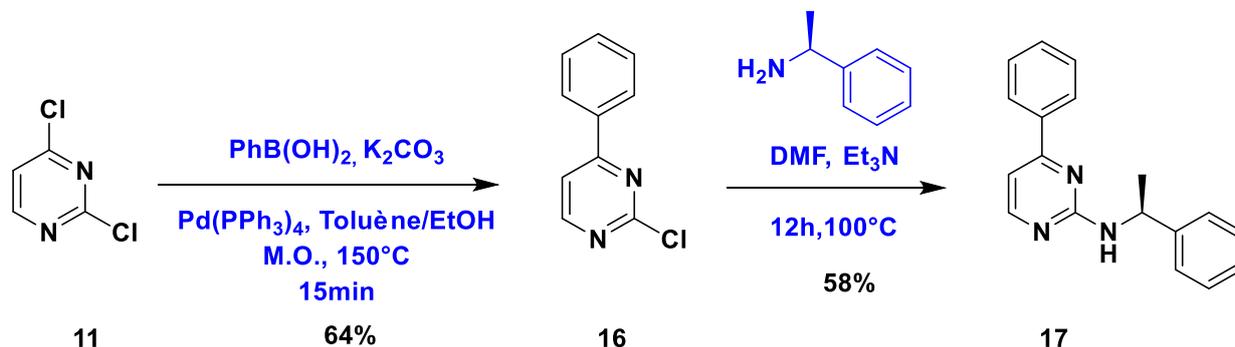


Schéma 16

Pour ce faire, le couplage de Suzuki-Miyaura selon les conditions établies par Handy,¹⁹⁵ a été mené entre la 2,4-dichloropyrimidine **11** et l'acide phénylboronique en présence de deux équivalents de K_2CO_3 et 5 mol% du $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ dans un mélange toluène-éthanol à 150°C sous irradiation microonde pendant 15 minutes, ce qui permet d'isoler le produit souhaité **16** avec un rendement satisfaisant. Par la suite, le composé désiré **17** est obtenu *via* la substitution nucléophile aromatique ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) du bicyclic **16** par la (*S*)- α -méthylbenzylamine dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment (Schéma 16).

¹⁹⁵ S. C. Anderson, S. T. Handy, *Synthesis*. **2010**, 16, 2721.

IV. Evaluation biologique des ligands synthétisés

Après avoir synthétisé nos dérivés dont les structures sont basés sur les entités **L1** et **L2** (Schéma 17), nous avons réalisé leur évaluation biologique en déterminant leur affinité pour les récepteurs 5-HT₇ et 5-HT_{1A}. L'ensemble des résultats est représenté dans le **Tableau 13**.

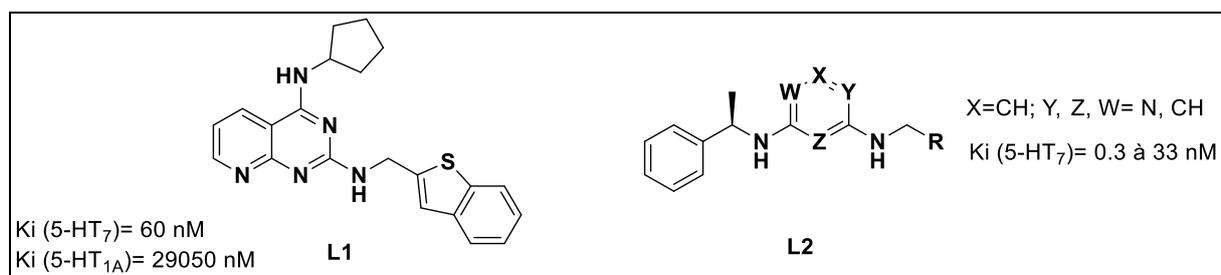
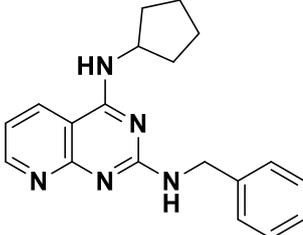
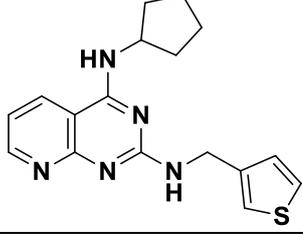
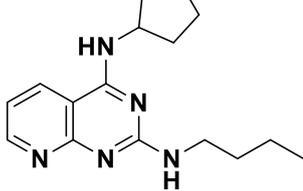
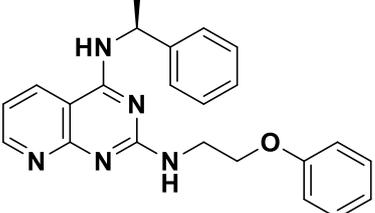
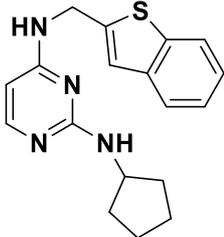
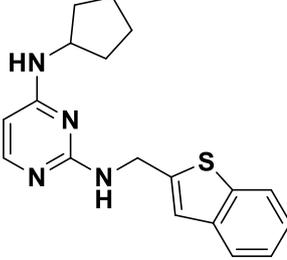
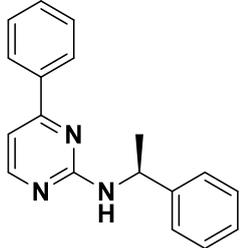


Schéma 17

Tableau 13- Affinités des ligands synthétisés vis-à-vis des récepteurs 5-HT₇ et 5-HT_{1A}

Composé	Structure	Ki (nM)	
		5-HT _{1A}	5-HT ₇
7		19580	993
8		43810	5830
9		31900	335
10		20470	6

13		3454	536
15		900	333
17		464900	74160

Les valeurs enregistrées montrent une forte variation de l'affinité en fonction de la nature du cycle aromatique central. Dans le cas des ligands à charpente pyrido[2,3-*d*]pyrimidine (voir composés **7,8,9**), une perte majeure d'affinité vis-à-vis des récepteurs 5-HT₇ par rapport au ligand de référence **L1** est observée. A noter, cependant, que le ligand le plus affiné pour les 5-HT₇Rs (**10**) de cette classe de molécules a été enregistré lors de l'introduction des meilleurs substituants mis en évidence par Mattson (avec R₁= (*S*)- α -méthylbenzylamine et R₂= phénoxyéthylamine).

A noter que les analogues des ligands de Mattson en série pyrimidinique (**13-15**) se sont avérés quasiment inactifs pour les récepteurs étudiés. Les amines, issues de notre criblage, dans les positions essayées sont donc défavorables pour l'interaction avec les 5-HT₇Rs. De surcroît, le remplacement de l'amine par un phényle (Ligand **17**) se révèle extrêmement néfaste pour l'activité biologique. Ce résultat permet de déduire que la fonction NH est importante pour une éventuelle liaison d'hydrogène au sein du site actif des 5-HT₇Rs.

V. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons mis au point une stratégie de synthèse rapide et efficace permettant d'accéder aux ligands, de type 2,4-diaminopyrido[2,3-*d*]pyrimidinique et 2,4-diaminopyrimidinique, analogues à ceux publiés dans la littérature notamment par

Mattson et compte tenu du criblage sur la chimiothèque interne des composés synthétisés au sein de notre laboratoire.

Il est très difficile de rationaliser l'ensemble des résultats biologiques 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.

Chapitre III : Synthèse de ligands en série pyridinique

Les résultats obtenus lors du chapitre précédent nous ont amené à étendre la nature du squelette de base. Nous avons alors dédié ce chapitre au développement d'une nouvelle série de ligands pyridiniques. L'affinité et la sélectivité de ces analogues pour les récepteurs 5-HT₇ seront également discutées.

I. Introduction et objectifs

Comme nous l'avons mentionné dans le premier chapitre, la littérature a rapporté un grand nombre de ligands sérotoninergiques 5-HT₇ à structure bis-aryléthylamine. Le groupe de Rault, par exemple, a décrit des ligands 5-HT₇ bis-aryliques, dont l'un des meilleurs représentants, le composé **L2** (**Figure 9**), possède une affinité de 8.6 nM.¹⁷² Les structures ainsi obtenues correspondent aux formes « ouvertes » des aminotétralines **L1** proposées par Johansson.¹⁴⁶

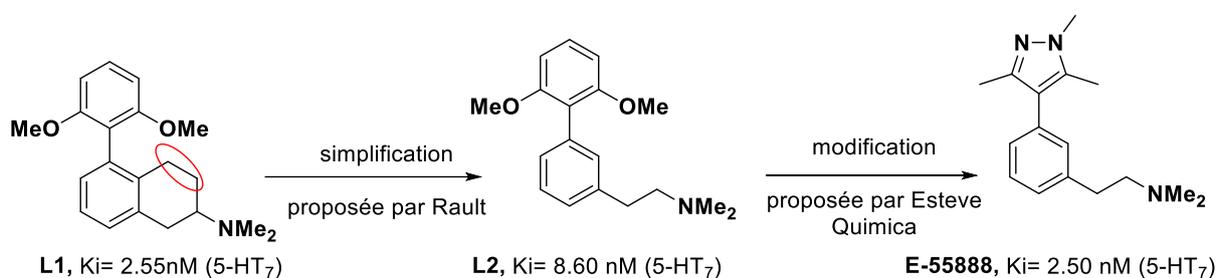
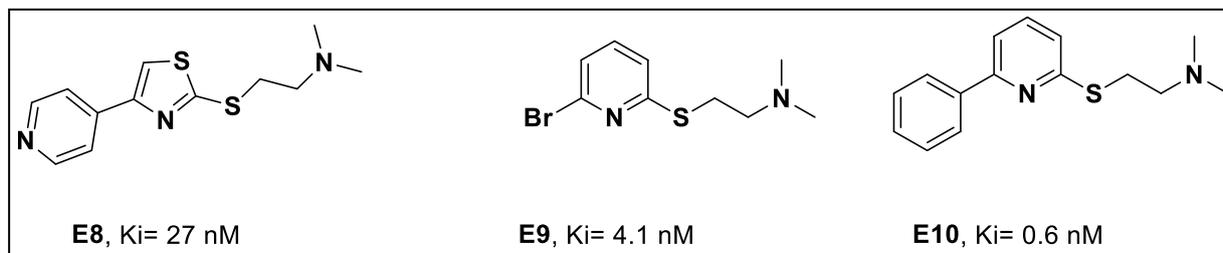


Figure 9

En 2009, les chercheurs de la firme Esteve Quimica ont également breveté des composés très proches structurellement de cette série. Le noyau phényle central a été conservé, en revanche le second cycle aromatique a été remplacé par un pyrazole diversement substitué, pour conduire au composé **E-55888** qui présente une très bonne affinité et surtout une excellente sélectivité.¹²

Les thiazoles et les thiopyridines publiés par Thomson sont relativement proches de ces séries.¹⁷⁴ La « touche » de départ (**L3**) a été découverte *via* le criblage sur les récepteurs 5-HT₇ d'une librairie interne de composés aryliques ou hétéroaryliques polysubstitués. Des modifications successives au niveau des noyaux aromatiques ont permis d'améliorer l'affinité et la sélectivité pour les 5-HT₇Rs. En particulier, l'hétérocycle central qui s'est montré le plus adapté pour une interaction favorable avec les 5-HT₇Rs s'est avéré être la pyridine (**L4** et **L5**). Il est également important de souligner que la double substitution sur les positions 1 et 3 de la charpente hétéroaromatique semble essentielle pour assurer une bonne affinité (**Figure 10**).

**Figure 10**

Guidés par ces deux familles de ligands, nous avons envisagé des pharmacomodulations supplémentaires notamment au niveau du noyau arylique central. Nous nous sommes proposés dans un premier temps de garder deux éléments structuraux importants pour l'activité sérotoninergique, à savoir le centre basique *N,N*-diméthylaminoéthane, (bleu) et le motif arylique (vert) et de remplacer le noyau phényle par une pyridine (rouge). Nous avons donc proposé des structures de type **A-D** (**Figure 11**). De plus, la nature des groupements aryles a été choisie en accord avec les études rapportées dans la littérature évoquées précédemment, de telle sorte qu'un comparatif direct des résultats biologiques puisse être entrepris. Cette option se justifie par les considérations suivantes:

- Conformément aux ligands de référence publiés notamment par Johansson (**L1**), Rault (**L2**) et Thomson (**L5**), nous avons envisagé de garder les mêmes substituants (phényle, 2,6-diméthoxybenzène et 2,6-diméthylbenzène) pour une éventuelle interaction favorable avec les récepteurs 5-HT₇. Notons de plus que la disubstitution du phényle a une influence directe et positive sur la sélectivité 5-HT₇R/5-HT_{1A}R.¹⁴⁶
- La pertinence du choix du substituant 1,3,5-triméthyl-1*H*-pyrazole découle du composé **E-55888**.

L'ensemble de ces pharmacomodulations est présenté dans la **Figure 11**.

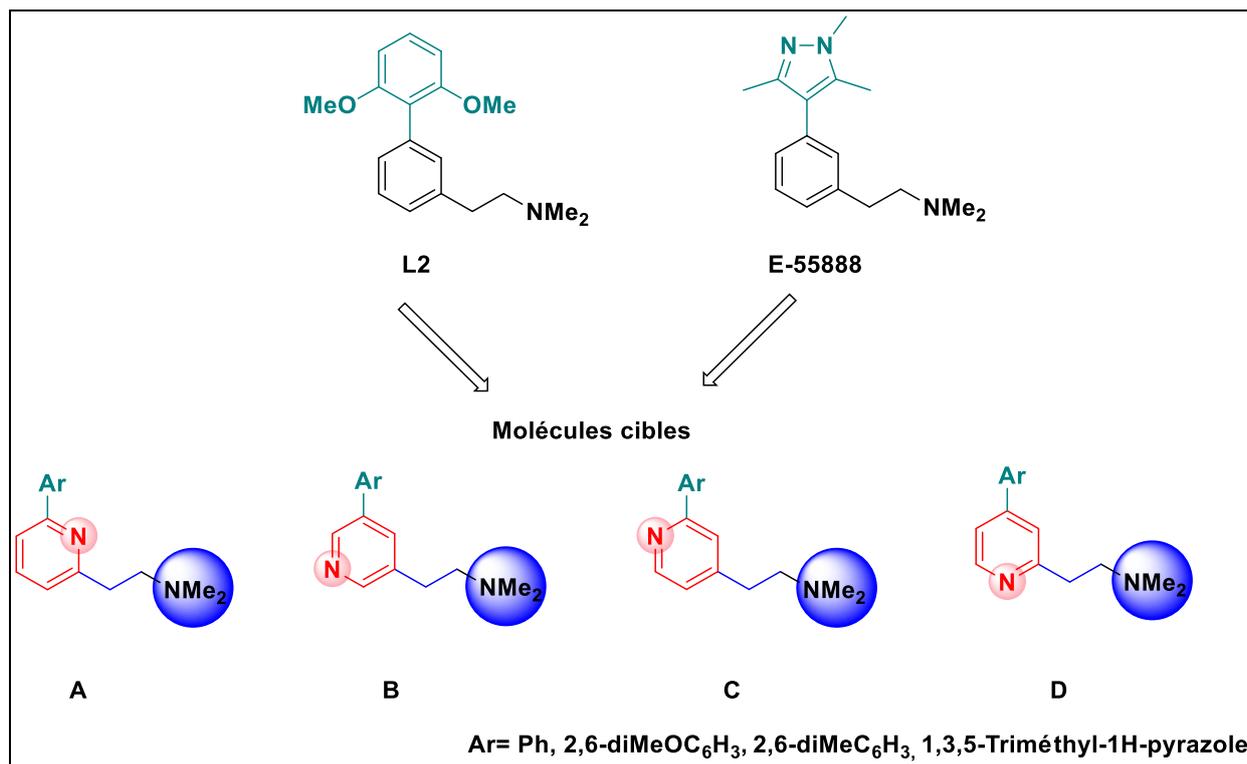


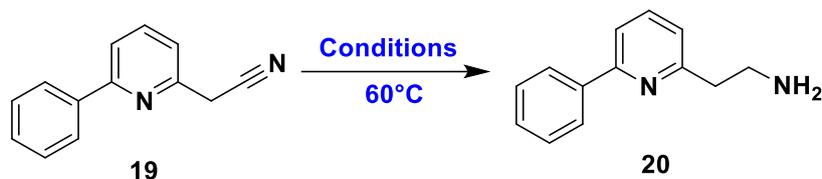
Figure 11- Structure de ligands proposés A-D, basée sur les ligands L2 et E-5588

II. Synthèse de ligands substitués en *ortho*, *mé*ta ou *para* de l'azote pyridinique

Afin d'atteindre les molécules cibles fixés précédemment, deux stratégies de synthèse ont été envisagées. Une des stratégies passe par une substitution nucléophile aromatique, l'autre par un couplage de Heck et ce, selon la disponibilité et la nature des produits de départ mais aussi en fonction des différents revers observés lors des synthèses.

II.1 Stratégie *via* la substitution nucléophile aromatique: Accès aux ligands de la famille A

Nous nous sommes intéressés dans un premier temps à la synthèse des ligands de type **A** selon le schéma rétrosynthétique présenté ci-dessous (**Schéma 18**). En effet les produits finaux désirés **I** sont obtenus par réduction puis alkylation de composé **II**, lui-même issu d'un couplage de Suzuki-Miyaura mené sur le dérivé halogéné **III** avec différents acides arylboroniques. A noter que l'entité cyanométhylée **III** est générée à partir de la 2,6-dibromopyridine **IV** commerciale *via* une substitution nucléophile aromatique.

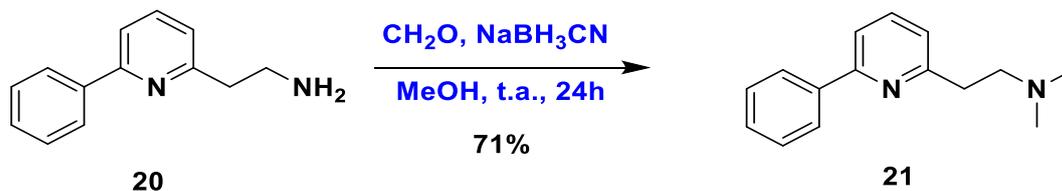
Tableau 14– Réduction de la fonction nitrile du composé **19**

Essai	Hydruure	Solvant	Temps	Rendement
1	NaBH ₄ /CoCl ₂	MeOH	3h	Produit départ
2	LiBH ₄	THF	24h	Produit départ
3	BH ₃ -THF	THF	24h	66%

Le tétraborohydruure de sodium avec le chlorure de cobalt ou le borohydruure de lithium (protocoles publiés respectivement par Suzuki et Singaram sur des nitriles aromatiques et aliphatiques)^{198, 199} semblent trop peu réactifs. Avec ces différentes conditions utilisées, le produit désiré n'a en effet jamais été obtenu.

La réduction de la fonction nitrile a été également testée selon la méthodologie décrite par Skerlj, qui utilise le BH₃ comme agent réducteur.²⁰⁰ Cette procédure nous a permis d'accéder à l'amine attendue **20** avec un rendement de 66%.

Une fois l'amine **20** synthétisée, une ultime étape d'amination réductrice a été réalisée dans les conditions rapportées par Hacksell,²⁰¹ à savoir l'utilisation d'un excès de formaldéhyde tout en conservant le pH du milieu réactionnel autour de 5-6 par ajout d'acide acétique concentré. Nous avons ainsi pu isoler le composé final **21** avec un rendement satisfaisant de 71% (**Schéma 21**).

**Schéma 21**

¹⁹⁸ Y. Suzuki, Y. Miyaji, Z. Imai, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 4555.

¹⁹⁹ D. Haddenham, L. Pasumansky, J. DeSoto, S. Eagon, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1964.

²⁰⁰ R. T. Skerlj, Y. Zhou, T. Wilson, G. J. Bridger, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1407.

²⁰¹ L. Bjoerk, B. B. Hoeoek, D. L. Nelson, N. E. Anden, U. Hacksell, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 779.

II.2 Stratégie *via* la réaction de Heck : Accès aux ligands des familles B, C et D

Outre le fait que la voie de synthèse par S_NAr a montré ses limites notamment à cause des problèmes de reproductibilité de l'étape de synthèse du composé bromocyanométhylé **18** et également du fait que le champ d'application de cette réaction reste limitée puisqu'elle est incompatible avec la fonctionnalisation de la position 3 de la pyridine.

Pour surmonter ces limitations, une stratégie alternative a été envisagée. Du point de vue rétrosynthétique (**Schéma 22**), les molécules finales désirées **I** pourraient être obtenues au moyen d'un couplage de Suzuki-Miyaura entre divers acides boroniques et le produit **II** provenant d'un réarrangement de Curtius conduit sur l'acide **III**. Cet acide est accessible par l'hydrogénation de l'alcène **IV**, lui-même généré à partir de la pyridine dihalogéné commerciale **V** *via* un couplage de Heck.

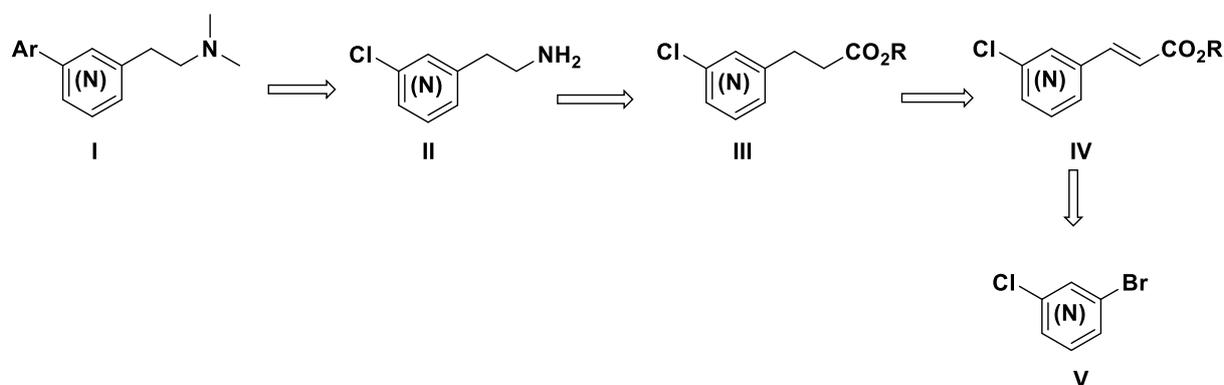


Schéma 22

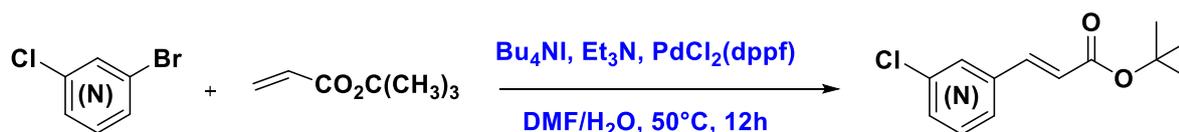
II.2 1 Couplage de Heck

Afin de former la liaison C-C permettant l'introduction la future chaîne aminoéthyle, la première étape de notre synthèse envisage la préparation d'un alcène *via* le couplage de Heck. Pour avoir une meilleure chimiosélectivité lors de cette réaction, nous avons choisi des pyridines substitués avec deux halogènes de réactivité différente à savoir le brome et le chlore. Le brome est connu dans la littérature²⁰² pour être un meilleur électrophile dans les couplages pallado-catalysés et, en particulier, lors du couplage de Heck.

En s'inspirant donc des travaux de Rault et al,²⁰³ nous avons soumis, dans un premier essai, les pyridines dihalogénés commerciales à l'action d'acrylate de *tert*-butyle en présence de 10 mol% de palladium dichlorodiphénylphosphinoférocène, 2 équivalents d'iodure de tétrabutylammonium au sein d'un mélange diméthylformamide/ eau à 50 °C pendant 12 heures (**Tableau 15**).

²⁰² C. Amatore, E. Carré, A. Jutand, M.A M'Barki, *Organometallics*. **1995**, 14, 1818.

²⁰³ V. Collot, D. Varlet, S. Rault, *Tetrahedron Lett*. **2000**, 41, 4363.

Tableau 15- Tentatives de couplage de Heck

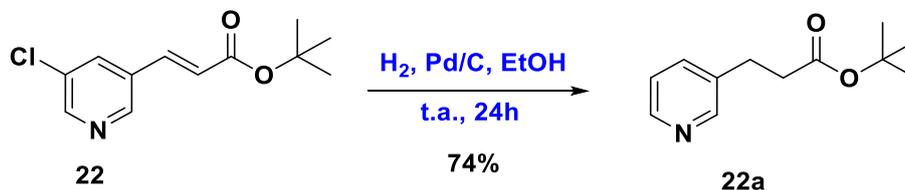
Famille	Entrée	Produit	No	Rendement % ^a
B			22	81
C			23	78
D			24	56

^aRendement en produit isolé après chromatographie sur gel de silice

Comme présenté dans le **tableau 15**, les différents alcènes recherchés ont été isolés avec des bons rendements oscillant entre 56 et 81%. Il est intéressant de souligner que, lors de ces trois essais, les produits résultant de la substitution du chlore n'ont jamais été observés, ce qui valide notre stratégie de départ.

II.2 2 Réduction de la double liaison

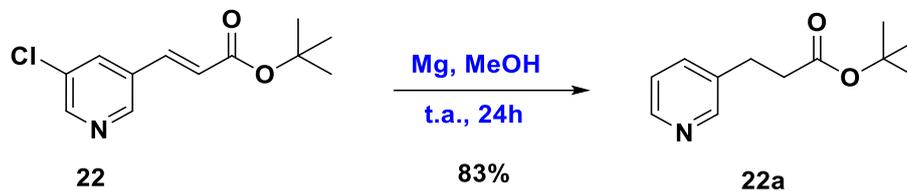
L'obtention des alcènes intermédiaires **22**, **23** et **24** nous a permis de continuer la voie de synthèse permettant d'accéder la chaîne aminoéthyle. Pour ce faire, nous avons tout d'abord cherché à réduire la double liaison en utilisant comme catalyseur le palladium sur charbon dans l'éthanol. Dans ces conditions, seul le composé **22a** dépourvu de chlore est isolé (**Schéma 23**).

**Schéma 23**

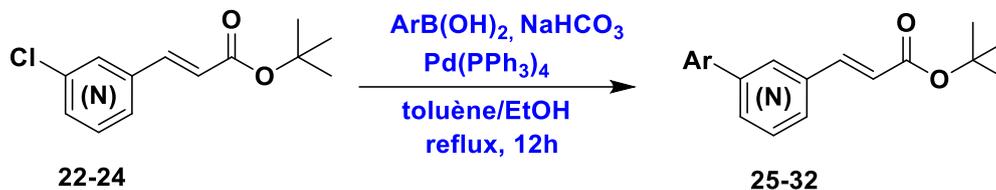
Cette élimination de chlore, sans grande surprise dans des conditions d'hydrogénation, nous a orienté à suivre la méthode mise au point par Chwang²⁰⁴ qui fait appel à un mélange méthanol/magnésium comme agent de réduction. Malheureusement, l'utilisation de ces

²⁰⁴ K. Youn, H. Yon, S. Chwang, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2409.

conditions opératoires, n'a pas abouti au composé désiré, mais se traduit, de manière surprenante, par l'obtention du même produit **22a** ne possédant pas l'atome de chlore (**Schéma 24**). Ce résultat, relativement étonnant, nous a conduit à exploiter en parallèle cette réaction de déhalogénéation (*cf.* paragraphe **IV**).

**Schéma 24**

Nous avons alors décidé d'effectuer le couplage de Suzuki-Miyaura avant de faire l'hydrogénation. Pour mener à bien ce couplage, nous avons engagé les dérivés **22**, **23** et **24** dans les conditions utilisées précédemment et ce, avec l'acide phénylboronique, l'acide 2,6-diméthoxyphénylboronique et l'acide 2,6-diméthylphénylboronique. Les résultats sont reportés dans le **tableau 16**.

Tableau 16- Couplage de Suzuki sur les intermédiaires **22**, **23** et **24**

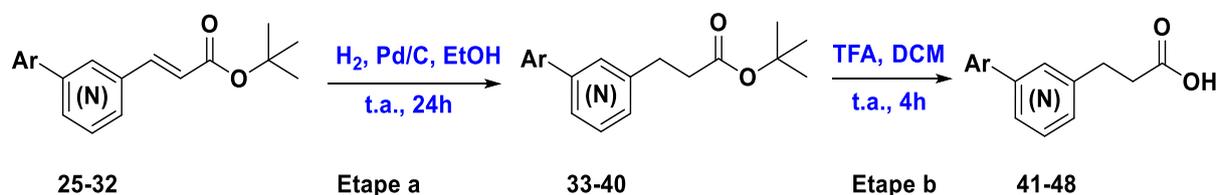
Famille	Entrée	Produit	Ar	No	Rdt % ^a
B			Ph	25	85
			2,6-diMeOC ₆ H ₃	26	89
			2,6-diMeC ₆ H ₃	27	82
C			Ph	28	82
			2,6-diMeOC ₆ H ₃	29	71
			2,6-diMeC ₆ H ₃	30	76
D			Ph	31	88
			2,6-diMeC ₆ H ₃	32	83

^a Rendement en produit isolé après chromatographie sur gel de silice

Au regard des résultats présentés dans le tableau 16, nous observons que le couplage de Suzuki avec les différents acides boroniques conduit aux composés attendus **25-32** avec des rendements très satisfaisants allant de 71 à 89% et ce, malgré l'encombrement des substituants présents en ortho de l'acide boronique.

L'étape suivante consiste à engager les dérivés **25-32** dans une réaction d'hydrogénation selon les conditions décrites auparavant (cf. Schéma 20) à savoir le palladium sur charbon dans l'éthanol (Tableau 17, étape a). Les produits de la réduction ont pu être isolés avec excellents rendements. La libération de la fonction acide carboxylique a enfin été entreprise au moyen d'un large excès d'acide trifluoroacétique dans du dichlorométhane et ce, avec de très bons rendements (Tableau 17, étape b).

Tableau 17- Synthèse des acides carboxyliques **41-48**



Famille	Entrée	Ar	Etape a		Etape b	
			No	Rdt% ^a	No	Rdt % ^a
B		Ph	33	88	41	86
		2,6-diMeOC ₆ H ₃	34	91	42	83
		2,6-diMeC ₆ H ₃	35	79	43	89
C		Ph	36	71	44	84
		2,6-diMeOC ₆ H ₃	37	73	45	81
		2,6-diMeC ₆ H ₃	38	70	46	78
D		Ph	39	88	47	82
		2,6-diMeC ₆ H ₃	40	83	48	85

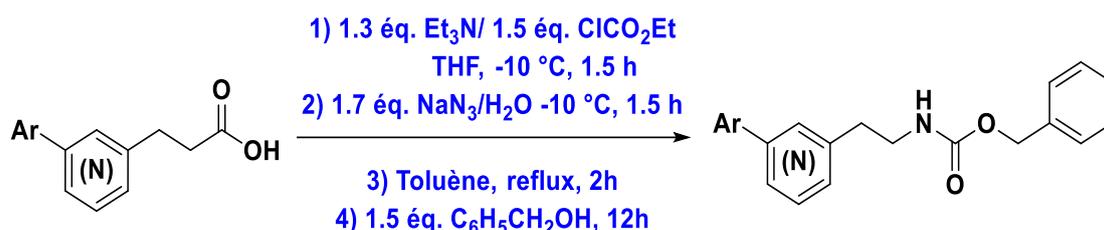
^a Rendement en produit isolé après chromatographie sur gel de silice

II.2.3 Réarrangement de Curtius à partir des composés 41-48

Une fois les acides **41-48** en main, nous avons entrepris de réaliser un réarrangement de Curtius pour introduire la fonction amine. Pour ce faire, la méthodologie²⁰⁵ adoptée consiste à faire à mettre en réaction ces acides carboxyliques avec le chloroformiate d'éthyle dans le tétrahydrofur anhydre, en présence de triéthylamine à -10 °C, pendant 1 h 30, ce qui conduit à l'anhydride mixte correspondant. Ce dernier subit ensuite *in situ* une attaque nucléophile par addition d'une solution aqueuse d'azoture de sodium.

Après 1h30 de réaction, l'azoture d'acyle intermédiaire, non purifié, subit un réarrangement de Curtius au reflux du toluène pendant 2 h, puis 1.5 éq d'alcool benzylique sont ajoutés toujours à reflux pour conduire aux amines **49-56** protégées par un groupe benzyloxycarbonyle (Cbz) et ce, avec de bons rendements oscillant entre 70 et 88% (**Tableau 18**).

Tableau 18- Synthèse des amines **49-56** *via* un réarrangement de Curtius



Famille	Entrée	Produit	Ar	No	Rdt % ^a
B			Ph	49	73
			2,6-diMeOC ₆ H ₃	50	69
			2,6-diMeC ₆ H ₃	51	75
C			Ph	52	87
			2,6-diMeOC ₆ H ₃	53	82
			2,6-diMeC ₆ H ₃	54	79
D			Ph	55	71
			2,6-diMeC ₆ H ₃	56	73

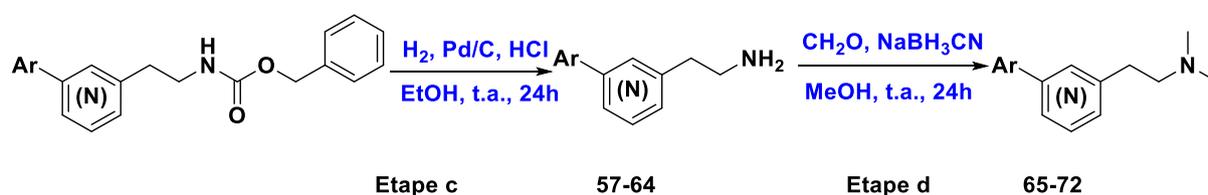
^a Rendement en produit isolé après chromatographie sur gel de silice.

²⁰⁵ R. Mamouni, M. Aadil, M. Akssira, J. Lasri, J. Sepulveda-Arques, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2745.

II.2 4 Accès aux ligands d'intérêts 65-72

Afin d'obtenir le motif diméthylamine, site basique indispensable pour une activité sérotoninergique, nous avons déprotégé la fonction amine libre par hydrogénéolyse du motif benzyloxycarbonate. Cette réduction est effectuée en utilisant comme catalyseur le palladium sur charbon dans l'éthanol en présence d'un équivalent d'acide chlorhydrique 1N, additif essentiel pour le succès de l'hydrogénéolyse (**Tableau 19, étape c**). La dernière étape concerne l'amination réductrice des composés **57-64**. Cette séquence qui utilise la même procédure que celle mise en œuvre pour préparer le produit **21**, conduit aux composés finaux **65-72** avec des rendements oscillant entre 60 et 84% (**Tableau 19, étape d**).

Tableau 19- Synthèse des produits finaux **65-72**



Famille	Entrée	Ar	Etape c		Etape d	
			No	Rdt % ^a	No	Rdt % ^a
B		Ph	57	87	65	84
		2,6-diMeOC ₆ H ₃	58	85	66	67
		2,6-diMeC ₆ H ₃	59	81	67	72
C		Ph	60	67	68	69
		2,6-diMeOC ₆ H ₃	61	72	69	60
		2,6-diMeC ₆ H ₃	62	70	70	66
D		Ph	63	76	71	70
		2,6-diMeC ₆ H ₃	64	79	72	75

^a Rendement en produit isolé après chromatographie sur gel de silice

II.3 Synthèse de l'analogue strict de E-55888 dans la famille A

Compte tenu de l'efficacité de la stratégie passant par un couplage de type Heck, nous avons appliqué cette méthodologie pour la préparation de l'analogue strict du composé **E-55888** possédant le 1,3,5-triméthyl-1H-pyrazole comme substituant aryle. Nous en avons profité pour synthétiser un troisième ligand de la famille **A** avec un motif 2,6-diméthylbenzène.

Pour ce faire, la 2,6-dibromopyridine commerciale est soumise aux mêmes conditions que celles mises en œuvre précédemment à savoir l'utilisation de l'acrylate de *tert*-butyle en présence de 10 mol% de palladium dichlorodiphénylphosphinoférocène, 2 équivalents d'iodure de tétrabutylammonium au sein d'un mélange diméthylformamide/eau à 50 °C, ce qui permet de passer directement à l'alcène substitué correspondant **73**. Il est intéressant de souligner que seul le produit de monocouplage est observé. Le dérivé ainsi obtenu est engagé dans un couplage de Suzuki avec l'acide 2,6-diméthylphénylboronique et l'acide 1,3,5-triméthyl-1H-pyrazolboronique pour conduire aux composés **74** et **75** avec des rendements satisfaisants. La réduction de la double liaison est efficacement effectuée sous hydrogène en utilisant comme catalyseur le palladium sur charbon dans l'éthanol (**Schéma 25**).

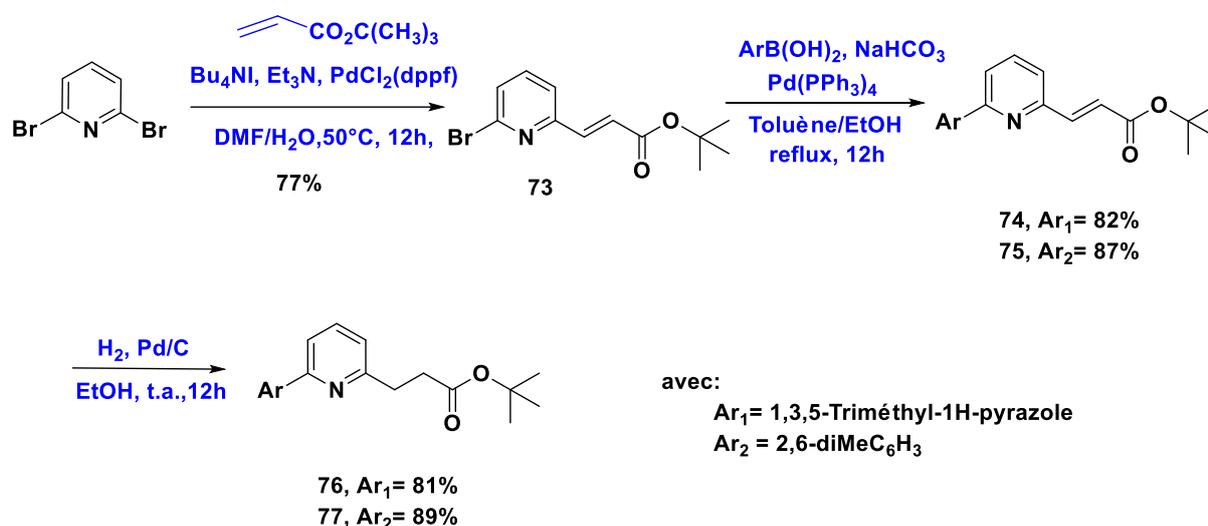


Schéma 25

Par la suite, nous avons procédé à la déprotection de l'acide carboxylique au moyen d'un large excès d'acide trifluoroacétique dans du dichlorométhane. Les acides **78-79** synthétisés sont alors soumis à une réaction de Curtius en présence d'alcool benzylique, ce qui permet de générer les amines **80-81** protégées par un groupe benzyloxycarbonyle (Cbz) (**Schéma 26**).

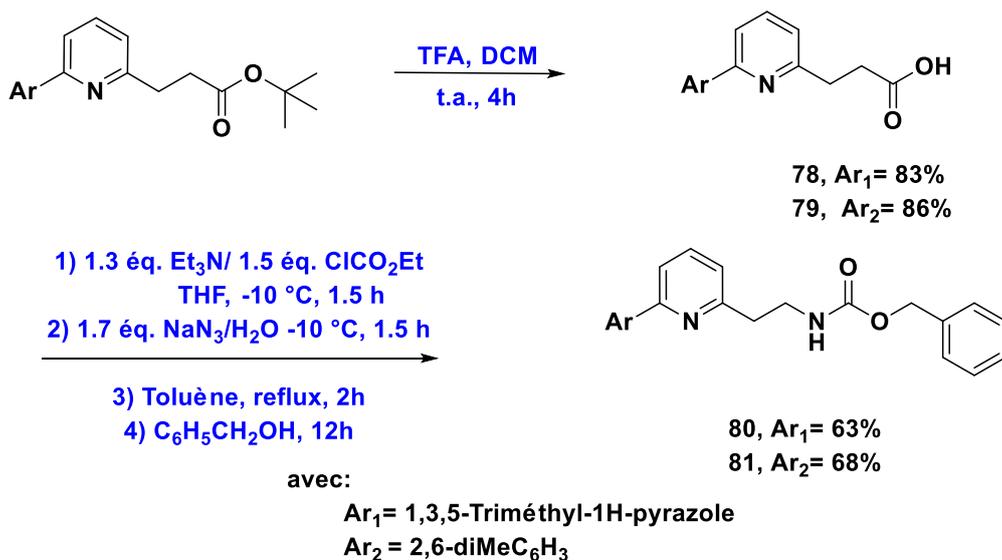


Schéma 26

Les intermédiaires **80** et **81** sont ensuite déprotégées par hydrogénation catalytique puis diméthylées par amination réductrice pour conduire aux ligands finaux **84** et **85** avec des rendements respectifs de 52 et 59 % sur les deux étapes (Schéma 27).

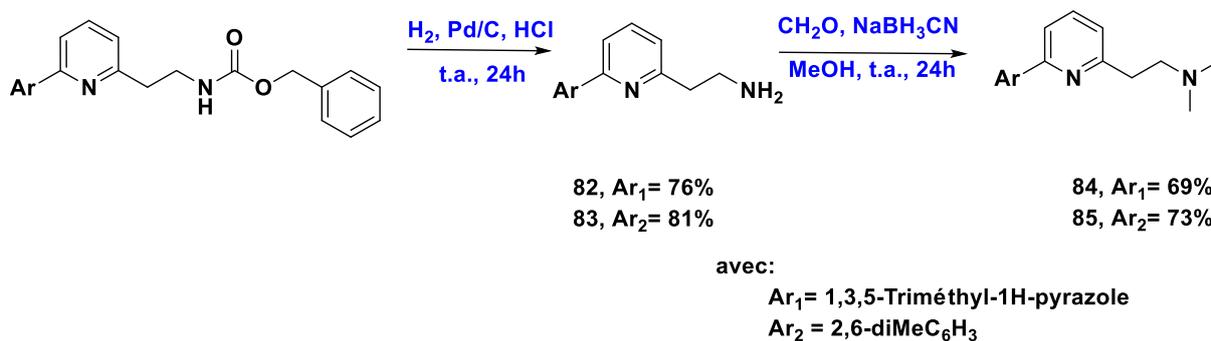
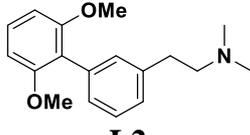
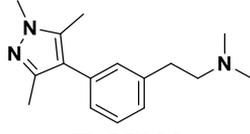
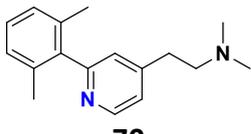
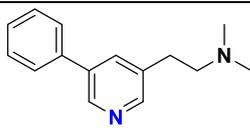
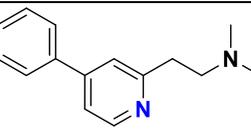
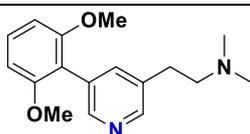
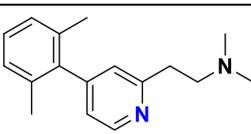
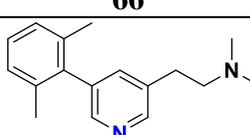
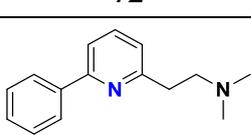
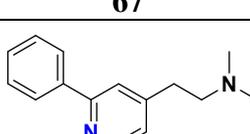
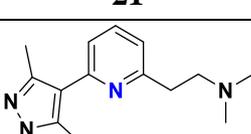
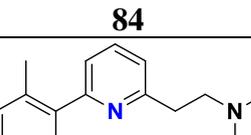


Schéma 27

III. Evaluation biologique de ligands en série pyridinique

Tous les composés finaux ont été testés pour leur affinité vis-à-vis des récepteurs 5-HT₇ et 5-HT_{1A}. Comme mentionné au début de ce chapitre, les ligands de référence qui nous ont guidés dans la synthèse des ligands pyridiniques sont les entités **L2**¹⁷² et **E-55888**.¹² L'ensemble des résultats biologiques enregistrés pour les ligands pyridiniques élaborés sont résumés dans le **Tableau 20**.

Tableau 20 – Affinités des ligands en série pyridinique

Structure	Ki (nM)		Structure	Ki (nM)	
	5-HT _{1A}	5-HT ₇		5-HT _{1A}	5-HT ₇
 L2	4826*	8.6*	 69	74070	696
 E-55888	784*	2.5*	 70	6202	3010
 65	3271	4259	 71	70180	11130
 66	3476	15560	 72	3786	2164
 67	25240	15660	 21	457	675
 68	3073	15260	 84	4438	704
			 85	11260	412

*valeurs rapportées dans la littérature^{12,172}

Malheureusement, les analogues en série pyridinique de ligand **L2** décrit par l'équipe de S. Rault sont tous quasiment inactifs sur les récepteurs étudiés. La disubstitution sur le substituant aryle (composés **69** et **70** vs **68**, composé **72** vs **71**) permet d'améliorer légèrement l'affinité pour les 5-HT₇Rs. Par contre, cette disubstitution (composés **66** et **67** vs **65**) ne permet pas d'augmenter la sélectivité vis à vis des récepteurs 5-HT₇.

Dans le cas des analogues **21**, **84** et **85**, les valeurs de binding sont meilleurs bien qu'encore très élevé. Notons que cette famille, la disubstitution du motif aryle permet d'accroître la sélectivité du 5-HT₇R.

Ces résultats montrent très clairement, en particulier si on compare le produit **84** et le **E-55888**, que l'ajout d'un azote dans l'aromatique central est détrimental à l'activité 5-HT₇.

L'absence de l'affinité remarquée pour nos ligands est vraisemblablement le résultat de la modification apporté aux molécules de référence à savoir l'introduction d'un noyau pyridinique à la place du noyau phényle.

IV. Déhalogénéation des halogénures d'aryles et d'hétéroaryles par le complexe magnésium/méthanol

Comme nous l'avons présenté au paragraphe **II 2.2** de ce chapitre, la réduction de la double liaison par le magnésium dans le méthanol conduit également, et de façon surprenante, à la déhalogénéation du composé **22**. Afin d'explorer plus en détail le potentiel de cette méthodologie, nous avons cherché à étendre cette procédure à d'autres halogénures d'aryles et d'hétéroaryles.

A notre connaissance, seuls trois articles, plutôt anciens, rapportent la déhalogénéation d'halogénures d'aryles et d'alkyles dans des conditions douces utilisant du magnésium.^{206, 207, 208} Néanmoins, cette séquence n'a jamais été utilisée par la suite. Pour notre part, nous avons tout d'abord commencé par étendre cette séquence à différents squelettes aromatiques différents de ceux reportés dans la littérature. Les résultats de cette étude sont regroupés dans le tableau **21**.²⁰⁹

Comme le montrent les résultats du tableau **21**, les halogénonaphtalènes sont facilement déhalogénés en naphtalène quelle que soit la nature (Br,I) et la position (1 ou 2) de l'halogène (Tableau 21, entrées 1-3). De manière complémentaire, les 2 et 3-bromobiphényles ont été réduits en biphényles avec de bons rendements respectivement de 87% et 91% (Tableau 21, entrées 4 et 5). De plus, les halogénures d'aryle portant des fonctions ester, alcool ou nitrile ont également été déhalogénés avec des rendements satisfaisants, ce qui prouve que les conditions utilisées sont compatibles avec ces différents groupes fonctionnels (Tableau 21, entrées 6-11). En revanche, lorsque cette méthode a été conduite avec le 3-halogénobenzylaldéhyde, la fonction aldéhyde a été réduite en alcool après 18h de réaction.

²⁰⁶ R. O. Hutchins, Suchismita, R. E. Zipkin, I. M. Taffer, *Synth. Commun.* **1989**, 19, 1519.

²⁰⁷ L. Zechmeister, P. Rom, *Chem. Ber.* **1926**, 59B, 567.

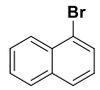
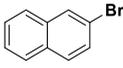
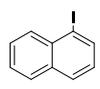
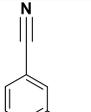
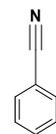
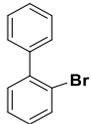
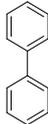
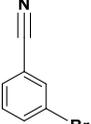
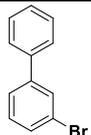
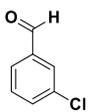
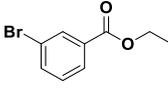
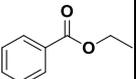
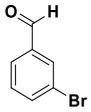
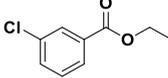
²⁰⁸ D. Bryce-Smith, B. Wakefield, E. T. Blues, *Proc. Chem. Soc.* **1963**, 219

²⁰⁹ J. Jouha, M. Khouili, G. Guillaumet, F. Suzenet, *Tetrahedron Lett.* Soumis

L'alcool benzylique déhalogéné a cependant pu être isolé avec un excellent rendement (Tableau 21, entrées 12 et 13).

Tableau 21- Déhalogénéation des halogénures d'aryles



Entrée	Substrat	Produit	No	Rdt % ^a	Entrée	Substrat	Produit	No	Rdt % ^a
1			86	93	8			89	91
2				96	9				83
3				94	10			90	86
4			87	87	11				89
5				91	12			91	79 ^(b)
6			88	79	13				83 ^(b)
7				76					

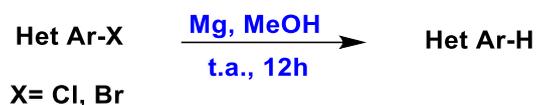
^a Rendement en produit isolé après chromatographie sur gel de silice

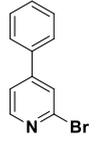
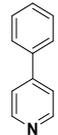
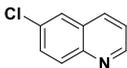
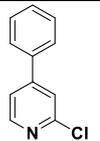
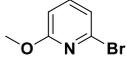
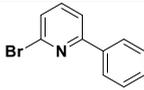
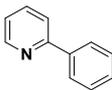
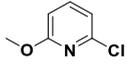
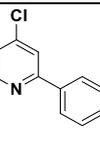
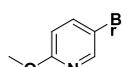
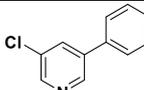
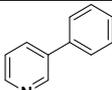
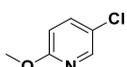
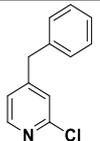
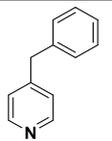
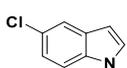
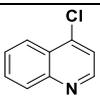
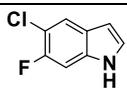
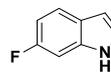
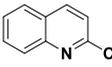
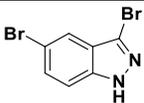
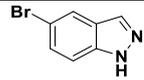
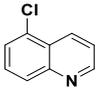
^b Temps de réaction est 18h

Pour compléter notre étude, nous avons également cherché à étendre le champ d'application de cette méthode aux halogénohétéroaryles. La stratégie reste la même que

précédemment, à savoir l'utilisation de magnésium dans le méthanol pendant 12h à température ambiante (**Tableau 22**).

Tableau 22- Déhalogénéation des halogénures d'hétéroaryles



Entrée	Substrat	Produit	No	Rdt % ^a	Entrée	Substrat	Produit	No	Rdt % ^a
1			92	82	10			96	83
2				85	11				97
3			93	83	12			54	
4				78	13			78	
5			94	81	14		98	71	
6			95	84	15				87
7			96	82	16			99	81
8				79	17				100
9				86					

^a Rendement en produit isolé après chromatographie sur gel de silice

Sur la base des résultats regroupés dans le tableau 22, nous constatons que la déhalogénéation selon la même approche des halogénures hétéroaryliques telles que des pyridines substituées (entrées 1-6) ou des quinoléines (7-10) s'est montrée efficace. Dans le cas des chloro- et bromométhoxypyridines, les produits attendus sont isolés avec des rendements plus modérés mais toujours très acceptables (entrées 11-14).

Dans les mêmes conditions, la déhalogénéation des chloroindoles permet d'accéder aux produits souhaités avec de bons rendements (entrées 15 et 16). A noter par ailleurs qu'au départ des dérivé dihalogénés, cette réaction peut s'avérer sélective, puisque à partir du 3,5-dibromoindazole seule la liaison C-Br en position 3 est réduite, cette séquence conduisant au 5-bromoindazole avec un rendement de 84% (entrée 17).

V. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons cherché à développer une série de ligands sérotoninergiques bâtis sur une charpente pyridinique. Les composés finaux ont été obtenus, en utilisant une séquence multiétape et ce, avec de bons rendements.

Guidés par les pharmacomodulations rapportées dans la littérature sur différentes séries voisines, nous avons analysé l'influence de l'azote présent dans le cycle aromatique ainsi que l'influence des substituants aryles sur les propriétés biologiques de ces ligands. De ce point de vue et pour cet hétérocycle particulier, nous avons observé que l'atome d'azote quel que soit sa position a un impact défavorable sur la reconnaissance des récepteurs 5-HT₇.

Parallèlement, nous avons développé une méthode originale concernant la déhalogénéation des halogénures d' (hétéro) aryles. Cette méthode extrêmement douce qui a lieu avec de bon rendements s'est avérée compatible avec un grand nombre de fonctions sensibles ainsi qu'avec les composés hétéroaromatiques. Cette stratégie offre donc une alternative intéressante aux process existants de déhalogénéation.

Chapitre IV : Synthèse de ligands en série tétrahydronaphtyridinique

I. Choix des structures à synthétiser

Parmi la grande diversité de ligands sérotoninergiques 5-HT₇ décrite dans la littérature et résumée dans le premier chapitre, nous nous sommes proposés de synthétiser des composés appartenant à la série des tétrahydronaphtyridines. Notre choix est essentiellement fondé sur la parution dans la littérature de nouveaux dérivés sérotoninergiques publiés par le groupe de Johansson¹⁴⁵ appartenant à la classe de la (*R*)-11-phénylporphine **A**, dont un des meilleurs ligands 5-HT₇, le composé **B**, représenté sur la **Figure 12**, possède une affinité de 3,79 nM (environ 50 fois plus affin que vis-à-vis des récepteurs 5-HT_{1A}).

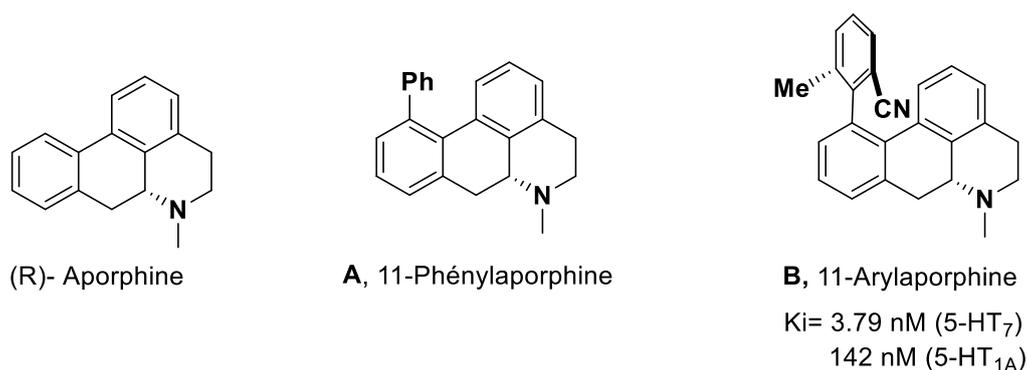


Figure 12

Ces mêmes auteurs ont par la suite rapporté des nouveaux ligands de structure 2-aminotétraline **C** (**Figure 13**) qui peuvent être formellement considérés comme des dérivés de la 11-arylporphine.²¹⁰ A noter que cette simplification structurale a apporté plus d'affinité et de sélectivité pour le récepteur 5-HT₇.

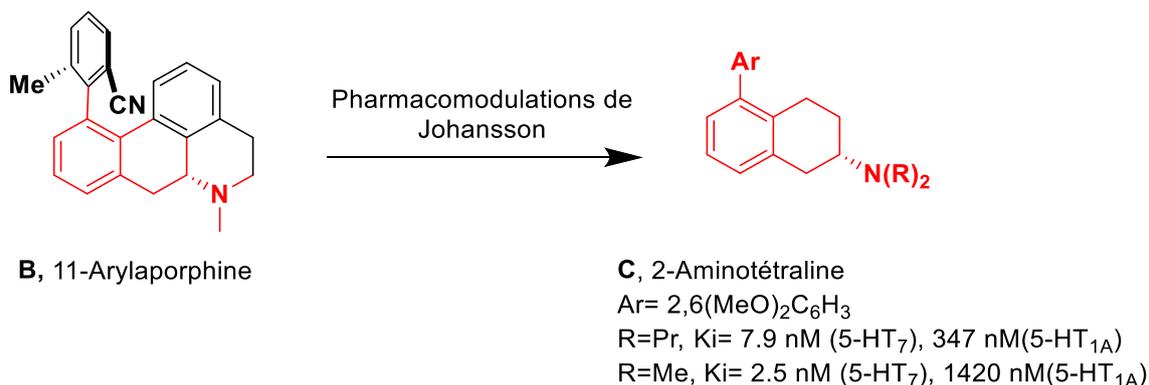


Figure 13

²¹⁰ P. Holmberg, L. Tedenborg, S. Rosqvist, A-M. Johansson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 747.

Dans notre équipe, nous nous sommes proposés d'étudier une autre analogie structurale basée sur le motif 8-arylisquinoléine **D** (en bleu, **Figure 14**). Une partie de ces dérivés a été décrite dans la littérature par l'équipe de S. Rault en 2005, mais aucunes données d'affinité et de sélectivité n'ont été évoquées.²¹¹

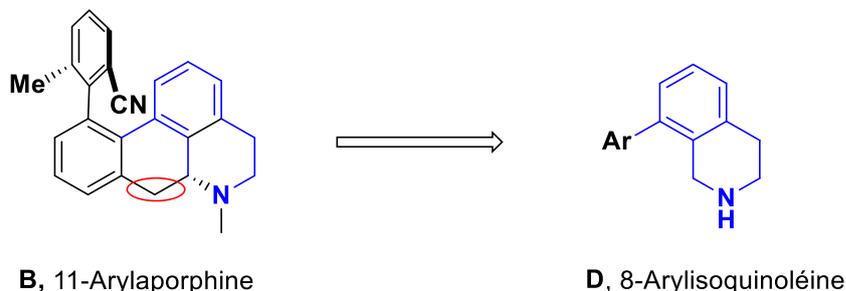


Figure 14

Compte tenu du fait que la synthèse de cette famille de composés est déjà publiée, nous nous sommes focalisés sur les analogues azotés. Nous avons tout d'abord remplacé l'aryle « central » par un noyau pyridinique, ce qui conduit à la structure **L**, la présence de cet azote supplémentaire s'avérant susceptible d'avoir une influence sur l'affinité des molécules pour les récepteurs 5-HT₇. De plus, ces 1,6-naphtyridines offrent la possibilité de faire varier la position du substituant R (en rouge, **Figure 15**) sur le bicyclic en 2, 3, 7 et 8. Parmi les substituants qui semblent prometteurs, en corrélation avec la 11-arylaporphine, nous nous sommes intéressés aux 5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphtyridines substituées en 4, 5 et 6 (en vert, **Figure 15**).

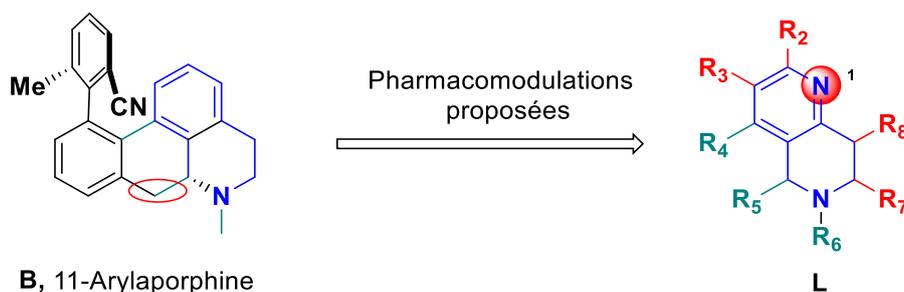
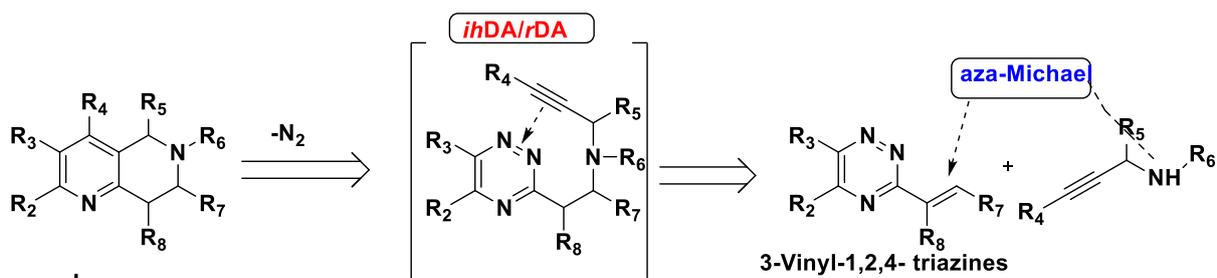


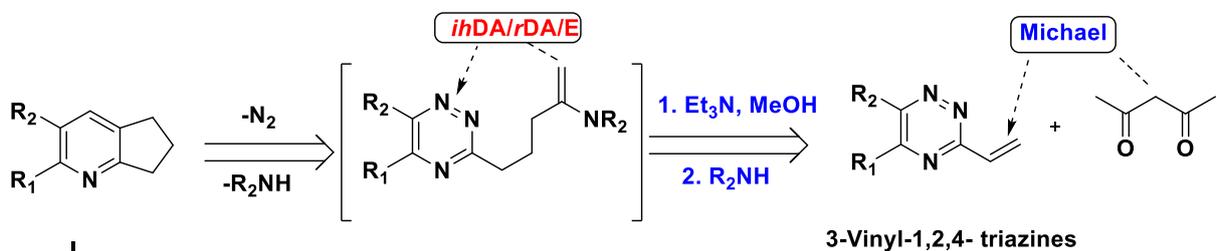
Figure 15- Structure des ligands tétrahydro-1,6 naphtyridiniques proposés L

Pour accéder au cycle 1,6-naphtyridine proposé (**L**), nous avons choisi une procédure en deux étapes : la première met en oeuvre une addition d'aza-Michael à partir de 3-vinyl-1,2,4-triazines judicieusement fonctionnalisées, la seconde concerne une étape de cyclisation de Diels-Alder à demande électronique inverse (**Schéma 28a**).

²¹¹ I.Andreu, N. Cabedo, F. Fabis, D. Cortes, S. Rault, *Tetrahedron*.2005, 61, 8282

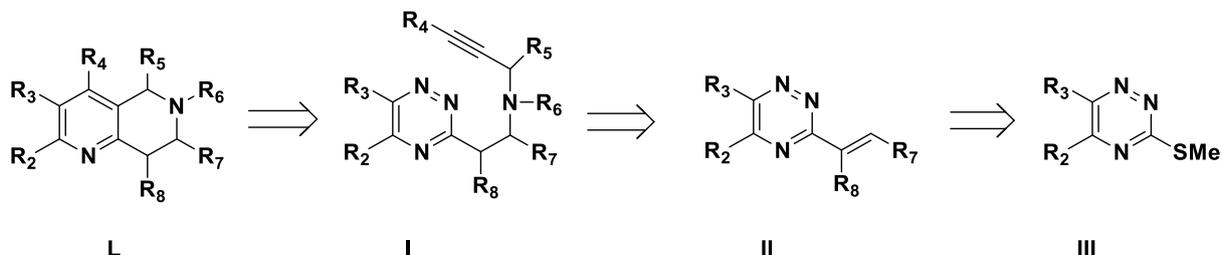


Cette approche a récemment été initiée par notre équipe,²¹² qui a mis au point une voie d'accès à des systèmes bicycliques diversement substitués de structure **I**, *via* une synthèse séquentielle mettant en jeu l'enchaînement suivant : addition de Michael/Diels-Alder/rétro Diels-Alder / élimination et ce, justement au départ de vinyltriazines (**Schéma 28b**).



II. Approche rétrosynthétique

La méthodologie de synthèse que nous avons imaginée est représentée sur le **schéma 29**. Les molécules finales désirées **L** 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 **I**), alcyne qui peut être généré *via* une addition de type aza-Michael de propargylamines diversement substituées sur le synthon triazinique **II**, lui-même issu d'une substitution nucléophile ou d'un couplage pallado-catalysé à partir de la triazine **III** (selon la disponibilité des alcènes de départ).



²¹² M. Lorion, G. Guillaumet, J-F. Brière, F. Suzenet, *Org. Lett.* **2015**, 17, 3154

III. Validation de la séquence réactionnelle avec un ligand modèle : Cas de la 2-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphthyridine

Afin de valider la séquence retenue pour élaborer les nouvelles structures proposées **L**, nous nous sommes d'abord orientés vers l'obtention d'un ligand modèle possédant un motif phényle en position 2 sur le squelette tétrahydronaphtyridinique (composé **I-a**, Schéma 30). Ce choix tient également compte de la réactivité intrinsèque des 1,2,4-triazines qui sont connues pour être plus facilement fonctionnalisables en C₅ qu'en C₆.

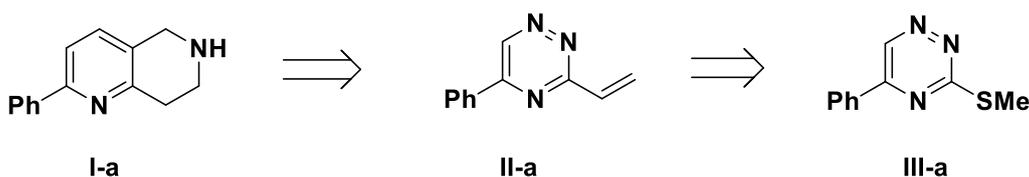


Schéma 30

III.1 Synthèse de la 5-phényl-3-vinyl-[1,2,4]-triazine

La première étape de notre synthèse consiste à préparer la 1,2,4-triazine **III-a** selon une procédure issue de la littérature.^{213, 214} Pour ce faire, la méthylation du thiosemicarbazide commercial est réalisée avec de l'iodométhane au reflux de l'éthanol. Le composé **101** est ensuite engagé dans une réaction de condensation avec le phénylglyoxal pour conduire à la triazine S-méthylée **102**,^{213, 215} composé qui subit alors une oxydation de la fonction sulfure en sulfone **103**.^{216, 217} La substitution nucléophile aromatique de cette entité **103** par le bromure de vinyl magnésium permet d'isoler la 5-phényl-3-vinyl-[1,2,4]triazine **104** avec un excellent rendement (Schéma 31).

²¹³ W. W. Pandler, T. K Chen, *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, 7, 767.

²¹⁴ H. Emilsson, *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, 26, 1077.

²¹⁵ F. C. Schaefer, G. A. Peters, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2778.

²¹⁶ E. C. Taylor, J. E. Macor, J. L. Pont, *Tetrahedron.* **1987**, 43, 5145.

²¹⁷ J. E. Macor. PhD University Microfilms International, **1986**.

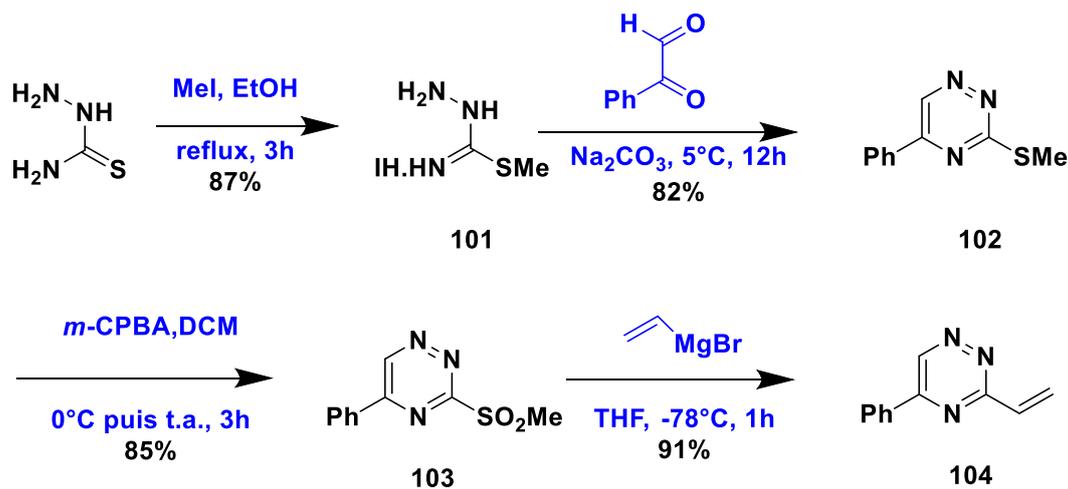


Schéma 31

Une fois le composé **104** préparé, nous avons alors pu nous intéresser à l'étude de la séquence domino permettant d'accéder aux ligands désirés.

III.2 Etude de la séquence domino

III.2 1 Addition d'aza Michael sur la vinyltriazine

La synthèse de ligands envisagés utilise comme étape clé une addition de type aza-Michael à partir des 1,2,4-triazines judicieusement fonctionnalisées. Ainsi, comme mentionné précédemment, notre laboratoire a déjà développé une méthode d'addition conjuguée des énolates sur les vinyltriazines²¹² L'utilisation d'une amine secondaire a conduit dans certains cas au produit secondaire **I-1** provenant de l'addition d'aza-Michael (**Figure 16**). Nous avons donc choisi d'étudier cette réaction pour accéder à nos précurseurs.

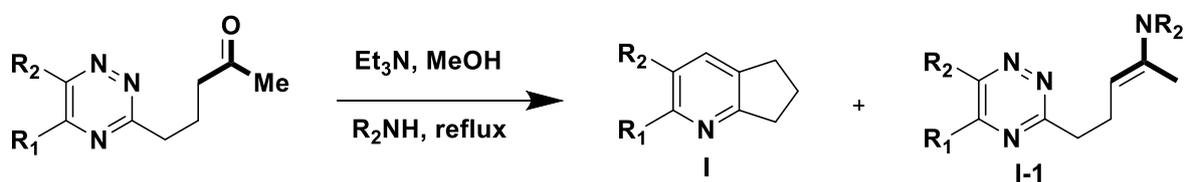


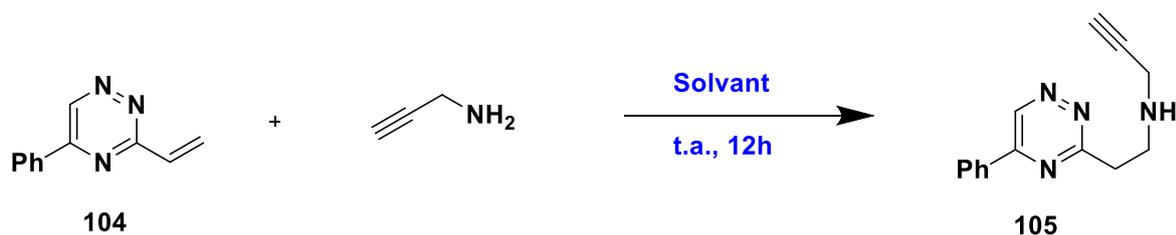
Figure 16

Nos premiers essais d'addition ont été réalisés au départ de la triazine **104** (accepteur de Michael). Cette séquence a été menée en présence de 1.5 équivalents de propargylamine à température ambiante dans le méthanol pendant 12 heures. Le produit souhaité **105** est obtenu avec un rendement de 61%, le reliquat s'avérant être de la matière première résiduelle

(Tableau 23, entrée 1). Afin d'obtenir une conversion totale, nous avons doublé la quantité de propargylamine (3 éq) ce qui, permet d'isoler le produit **105** avec un bon rendement de 84% (Tableau 23, entrée 2). L'utilisation du THF ou du toluène en lieu et place du méthanol s'est soldé par une absence de réactivité, la matière première étant totalement récupérée (Tableau 23, entrée 3-4). A noter qu'avec ces solvants, même en laissant la manipulation tourner au-delà de 12h, le produit désiré n'est jamais isolé.

Pour conclure, ces résultats montrent clairement que la nature protique du solvant (MeOH) permet d'accroître le caractère électrophile de l'accepteur de Michael (3-vinyl-[1,2,4]triazine) favorisant ainsi l'addition [1,4].

Tableau 23- Essais d'addition d'aza-Michael sur la 5-phényl-3-vinyl-[1,2,4]-triazine **104**



Essai	Nbre d'éq.amine	Solvant	Rdt 104/105 (%) ^a
1	1.5	MeOH	27/61
2	3	MeOH	0/84
3	3	THF	100/0
4	3	Toluène	100/0

^aRendement en produit isolé après chromatographie sur gel de silice

III.2 2 Cycloaddition de Diels-Alder à demande électronique inverse

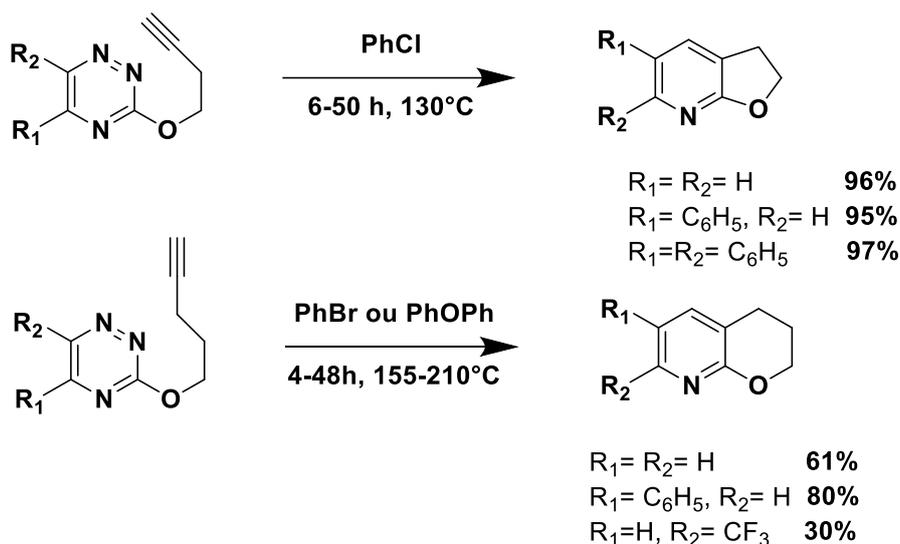
➤ Etat de la littérature

Possédant l'alcyne **105**, nous avons ensuite réalisé l'étape de cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse pour accéder au produit final de notre synthèse. Cette méthode de cyclisation a été décrite pour la première fois, il y a une trentaine d'années, par les équipes de Taylor^{215,218} et de Seitz^{219,220} pour l'obtention de dihydrofuopyridines et de dihydropyranopyridines (**Schéma 32**).

²¹⁸ E. C. Taylor, J. E. Macor, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 431.

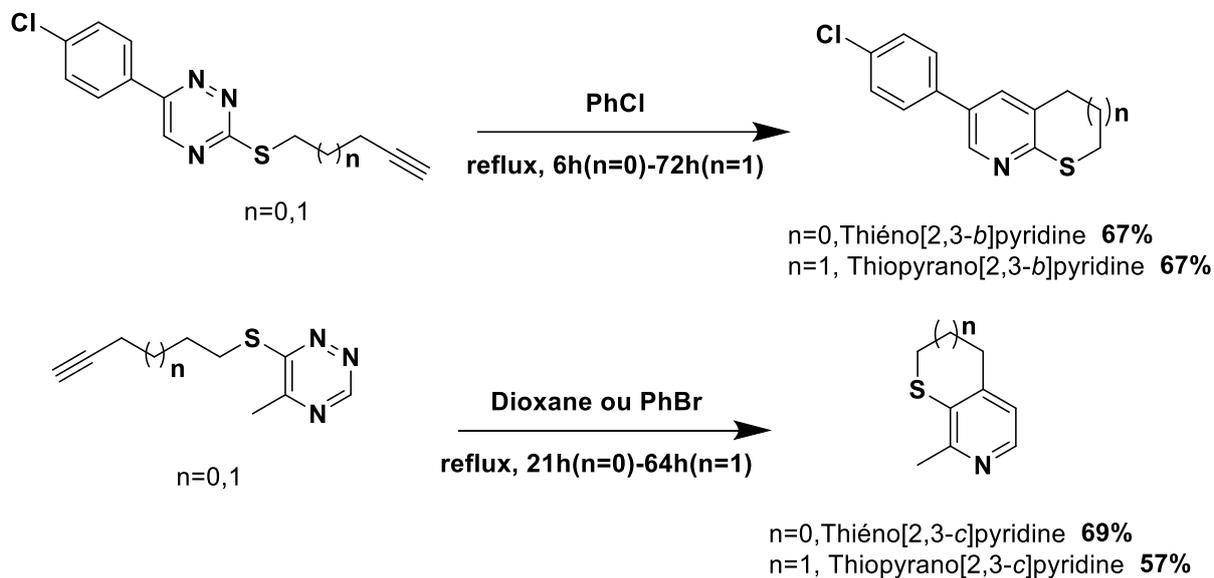
²¹⁹ G. Seitz, L. Görge, S. Dietrich, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4355.

²²⁰ F. Haenel, R. John, G. Seitz, *Arch. Pharm.* **1992**, 325, 349.

**Schéma 32**

Il est à noter qu'avec un groupement électroattracteur CF_3 présent sur le motif triazinique, le rendement de la cycloaddition reste modeste.

Dans la continuité de ces travaux, le groupe de Taylor a mis en œuvre la même réaction pour accéder à de nombreuses entités intéressantes telles que des thiénoypyridines, des thiopyranopyridines, (**Schéma 33**).^{221, 222, 223} Cette séquence a même permis de synthétiser des pyrroloypyridines²²⁴ mais avec, toutefois, de faibles rendements (**Schéma 34**).

**Schéma 33**

²²¹ E. C. Taylor, J. E. Macor, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4280

²²² E. C. Taylor, J. E. Macor, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4984

²²³ E. C. Taylor, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1988**, 97, 599

²²⁴ E. C. Taylor, J. L. Pont, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 379

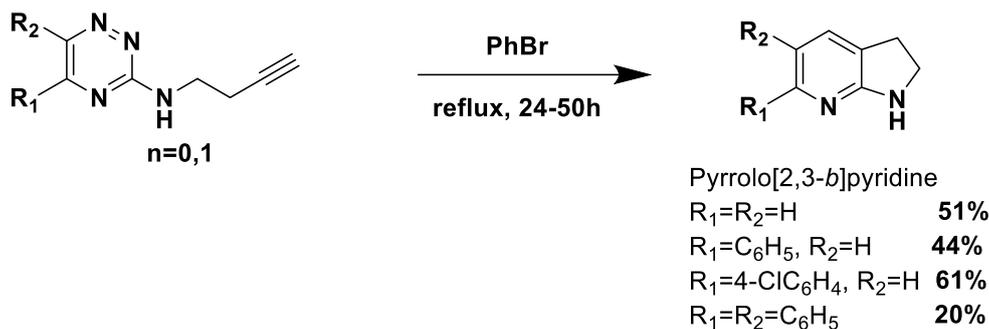


Schéma 34

Par ailleurs, le groupe de Gonsalves²²⁵ a synthétisé des isoquinoléines en utilisant des diénophiles de type benzyne avec des rendements s'avérant souvent relativement faibles (Schéma 35).

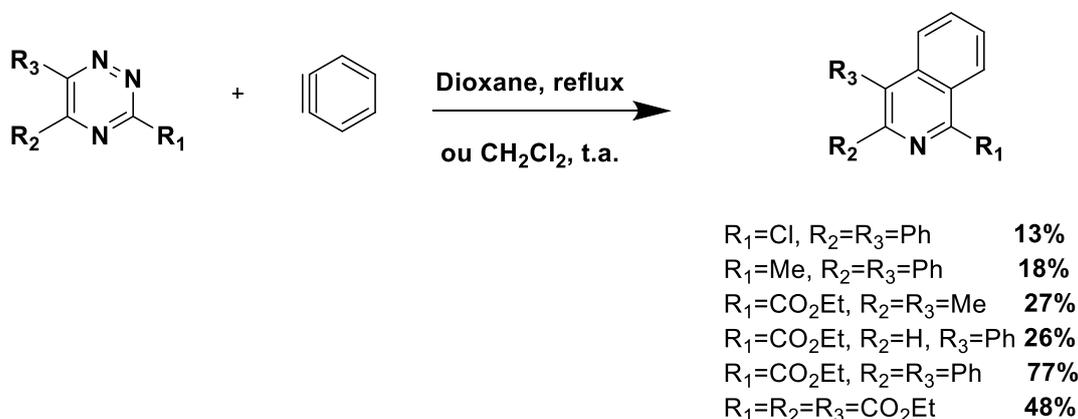


Schéma 35

En 2002, Rykowskia et al²²⁶ ont également utilisé cette procédure pour générer des systèmes pyridiniques avec des rendements oscillant entre satisfaisant et très bons (Schéma 36).

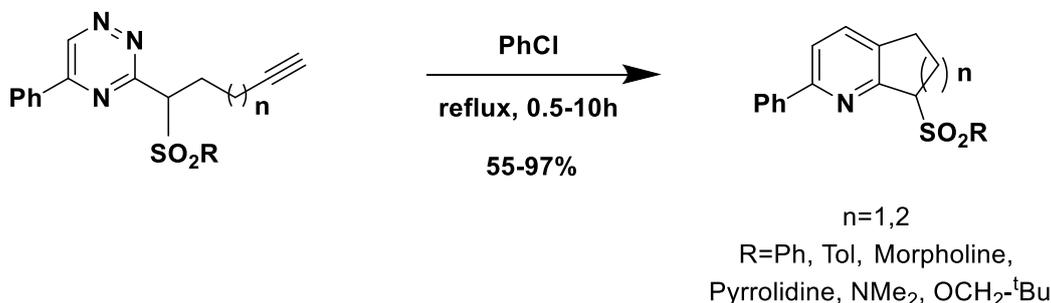


Schéma 36

A noter que notre équipe a étendu cette méthodologie pour synthétiser des dihydrofuro- ou pyrano[2,3-*b*]pyridines, d'une part, substituées en *para* de l'azote pyridinique

²²⁵ A. M. A. Roch Gonsalves ; T. M. V. D. Pinho e Melo, *Tetrahedron*. **1992**, 48, 6821

²²⁶ D. Branowska ; S. Ostrowski ; A. Rykowski, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 463

et d'autre part, fonctionnalisées sur le cycle saturé oxygéné par une entité hydroxyle fixée en α du noyau pyridinique (**Schéma 37**).^{227,228}

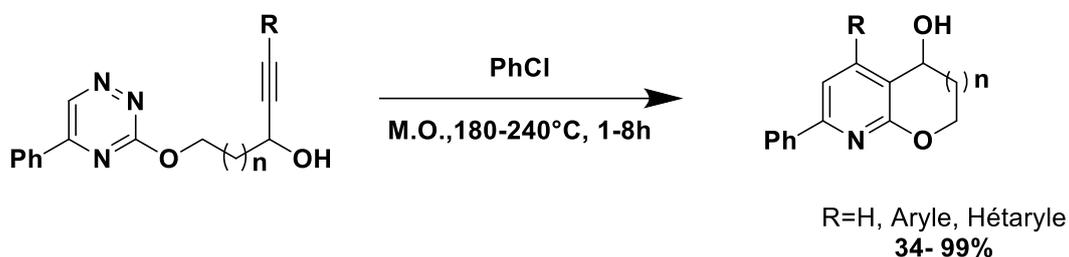


Schéma 37

➤ **Application à la synthèse de la 2-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1,6 naphthyridine 121**

En s'inspirant des travaux antérieurs mis au point par notre groupe, nous avons testé la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse avec l'alcyne **105** au reflux du chlorobenzène pendant 24h. Le produit désiré **106** est alors isolé avec un faible rendement de 38%. La cyclisation intramoléculaire n'est pas terminée puisque l'intermédiaire **105** a été retrouvé avec un rendement de 15%. De plus, nous observons la formation d'un nouveau produit **107** issu de l'addition d'aza-Michael de **106** sur le produit de rétro-addition avec un rendement de 20% (**Schéma 38**).

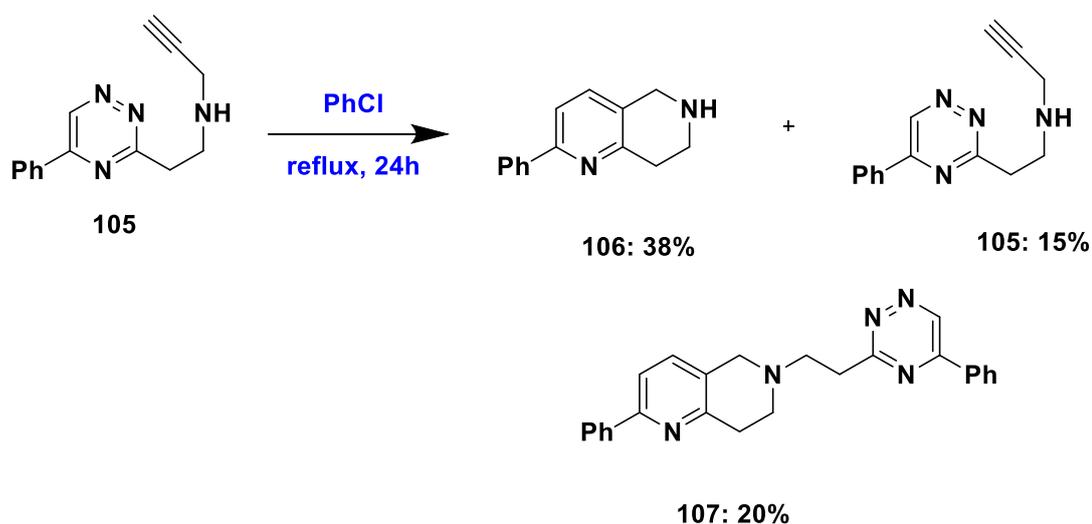


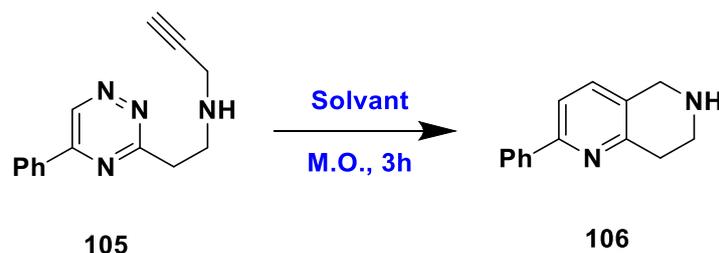
Schéma 38

²²⁷ Y. Hajbi, F. Suzenet, M. Khouili, S. Lazar, G. Guillaumet, *Tetrahedron*. **2007**, 63, 8286.

²²⁸ Y. Hajbi, thèse soutenue publiquement le 22 Mars 2007 à l'Université d'Orléans, Formation Doctorale "Sciences et Technologies".

Au vu de ce résultat, nous avons cherché à optimiser la réaction de cyclisation intramoléculaire de type Diels-Alder. Pour ce faire, nous nous sommes intéressés plus particulièrement à l'activation sous irradiations micro-ondes en faisant varier la température de chauffage et le solvant. Les trois essais que nous avons entrepris sont résumés dans le **tableau 24**.

Tableau 24- Réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse sous irradiations microondes



Essai	T (°C)	Solvant	Rendement 105/106 (%) ^a
1	180	PhCl	5/58
2	150	THF	38/52
3	180	THF	0/71

^aRendement en produit isolé après chromatographie sur gel de silice

Le chauffage aux micro-ondes de l'intermédiaire **105** à 180°C dans le chlorobenzène, pendant seulement 3 heures (contrairement aux 24h heures utilisées en chauffage thermique classique) permet d'obtenir le produit de cyclisation **106** avec un rendement de 58% accompagné d'une faible quantité du substrat de départ (Tableau 24, essai 1). Par la suite, la variation d'autres paramètres (solvant et température) a été entreprise. Ainsi, avec du THF comme solvant à 150°C, 52% du produit attendu ont été isolés et 38% de la matière première ont été récupérées (essai 2). Ce résultat est apparu très encourageant dans la mesure où la quantité de dégradation est beaucoup moindre. En effet, lorsque la réaction est menée dans les mêmes conditions pendant 3h mais à 180°C, le composé souhaité **106** est obtenu avec 71% de rendement (essai 3).

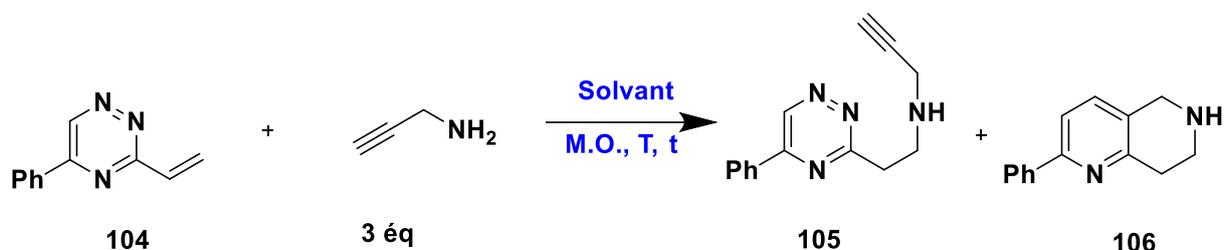
Nous constatons donc que l'activation aux micro-ondes dans du THF s'avère efficace puisque permettant d'accéder à la 2-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphthyridine **106** avec un bon rendement.

III.2.3 Mise au point des conditions optimales de la séquence domino

Suite aux résultats encourageants obtenus lors de la cycloaddition, nous avons imaginé, pour la synthèse des ligands tétrahydro-1,6 naphtyridiniques désirés, de mettre en place une réaction domino faisant appel à l'addition d'aza-Michael suivie de la cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse. Ces deux séquences sont réalisables sous forme de réactions en cascade. En effet la première étape met en jeu une réactivité de type accepteur de Michael (structure vinyltriazinique). Lors de l'addition de la propargylamine, l'intermédiaire formé se voit conférer une activité de diène au sens de Diels-Alder. Il convient de noter que le produit final n'est envisageable qu'avec la formation de cet intermédiaire réactionnel.

Pour atteindre cet objectif, une étude a été menée afin de déterminer les conditions optimales. L'ensemble des essais est consigné dans le **tableau 25**.

Tableau 25- Optimisation de la séquence domino assistée.



Essai	T (°C)	Temps	Solvant	Rendement 104/105/106 ^a
1	160	3h	MeOH	0/0/59
2	180	3h	MeOH	0/0/68
3	180	3h	THF	74/0/0
4	180	3h	THF, 4.4 éq BF ₃ .Et ₂ O	43/0/35
5	180	3h	THF, 4.4 éq BF ₃ .MeOH	37/0/49
6	160	3h	MeOH, 4.4 éq BF ₃ .MeOH	35/12/41
7	180	3h	MeOH, 4.4 éq BF ₃ .MeOH	27/15/47
8	180	3h30	THF/MeOH (1/1)	0/0/64

^aRendement en produit isolé après chromatographie sur gel de silice

Après trois heures de réaction à 160°C dans un solvant protique comme le méthanol, nous avons eu la grande satisfaction d'isoler 59% du produit attendu (Tableau 25, essai 1). Ce résultat qui met pour la première fois en avant la faisabilité de cette séquence domino a été optimisée. Lorsque la réaction est menée dans les mêmes conditions mais à 180°C, le composé désiré **106** est isolé avec un meilleur rendement de 68% (Tableau 25, essai 2). Un changement du solvant de la réaction a été envisagé, notre choix se portant sur le tétrahydrofurane, malheureusement son utilisation s'est soldée par la restitution de 74% du produit de départ (essai 3) et l'absence totale du produit recherché.

L'emploi d'un acide de Lewis comme le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ou le BF_3 dans le méthanol,^{229, 230} pour accélérer l'addition d'aza-Michael tout en activant le diène de la triazine **104** lors de l'étape de cycloaddition, n'a jamais permis d'obtenir un rendement supérieur à 49%, le reste n'étant que du produit de départ et du produit intermédiaire aminoalcynique **105** (essais 4-7). L'utilisation simultanée des deux meilleurs solvants mis en oeuvre lors des deux étapes à savoir le méthanol (pour l'addition [1,4]) et le THF (pour la cyclisation Diels-Alder à demande électronique inverse) permet finalement d'accéder au produit cyclisé **106** avec un rendement de 64% (essai 8).

En résumé, et à la lumière de ces travaux, nous pouvons conclure que le meilleur résultat (68%) est obtenu lorsque la réaction est menée dans le méthanol à 180°C sous activation micro-ondes. Cependant, cette approche génère des pressions extrêmement élevées au sein du tube scellé lors du chauffage. Afin de minimiser ce paramètre contraignant, nous avons envisagé d'utiliser le mélange THF/MeOH, ce qui permet d'isoler le produit avec un bon rendement de 64% mais avec des pressions plus raisonnables.

III.2 4 Bref aperçu sur le mécanisme

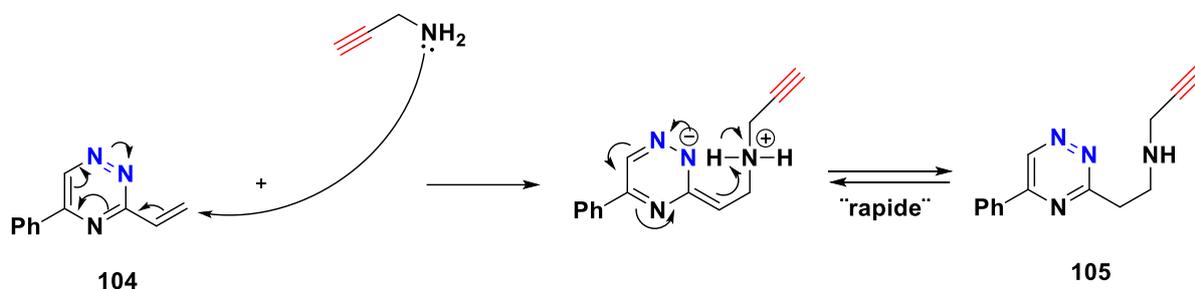
La réaction cascade étant composée de deux étapes, chaque réaction a tout d'abord été étudiée séparément. La première étape est une addition de type aza-Michael sur la double liaison vinylique de la triazine **104**, cette double liaison vinylique étant activée par la triazine, qui est un hétérocycle appauvri en électrons. La fonction alcynes **105** introduite permet de réaliser l'étape suivante de cyclisation intramoléculaire de type Diels-Alder à demande électronique inverse. La cyclisation s'opère entre le cycle triazinique (le diène) et la triple

²²⁹ G. Shan, X. Sun, Q. Xia, Y. Rao, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5770.

²³⁰ N. Shindoh, H. Tokuyama, Y. Takemoto, K. Takasu, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7451.

liaison propargylique (le diénophile), cette séquence permettant l'obtention de l'entité tétrahydronaphtyridinique recherchée **106** après une rétro-addition avec élimination d'azote gaz (Schéma 39).

Addition aza-Mickael



Cyclisation intramoléculaire de type Diels-Alder à demande électronique inverse

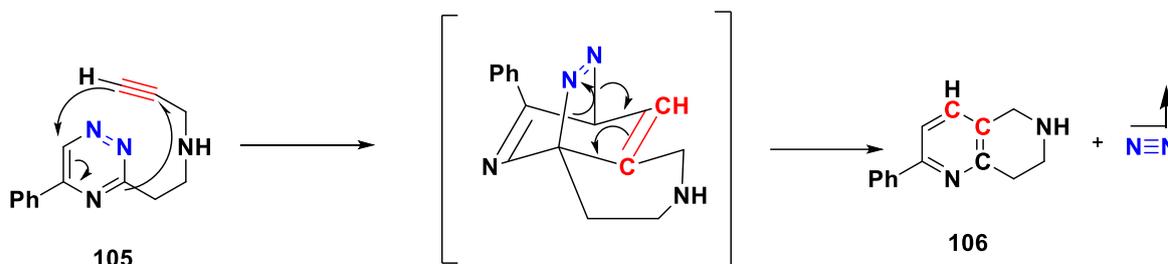


Schéma 39

IV. Généralisation

Une fois les conditions de la réaction domino optimisées, nous avons ensuite étudié le domaine d'application et évalué les limites de cette méthode. La généralisation s'articule donc autour des points suivants :

- Fonctionnalisation des positions 2 et 3 de la tétrahydronaphtyridine (R₂ et R₃).
- Fonctionnalisation de la position 4 du squelette 1,6-naphtyridine (R₄).
- Extension à la 1,2,4-triazine substituée en position α et β sur le motif vinyle pour accéder à des tétrahydronaphtyridines substituées en 7 et 8 (R₇ et R₈).
- Introduction d'amines secondaires à savoir *N*-alkyl- et *N*-arylpropargylamines à la place de la propargylamine (R₆).

L'ensemble de cette généralisation est présenté dans la **Figure 17**

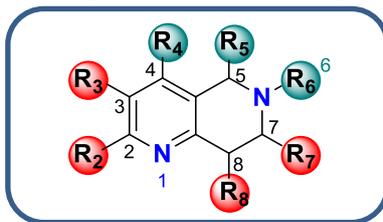


Figure 17

IV.1 Accès aux tétrahydronaphtyridines substituées en positions 2 et 3

Vu les objectifs poursuivis, nous avons concentré notre étude dans un premier temps sur des triazines substituées **II-b** par des entités (het) aryles et/ou méthyles en positions 5 ou 5 et 6 de la 1,2,4-triazine pour accéder aux tétrahydronaphtyridines substituées en positions 2 et 3 de la pyridine (**I-b**, **Schéma 40**).

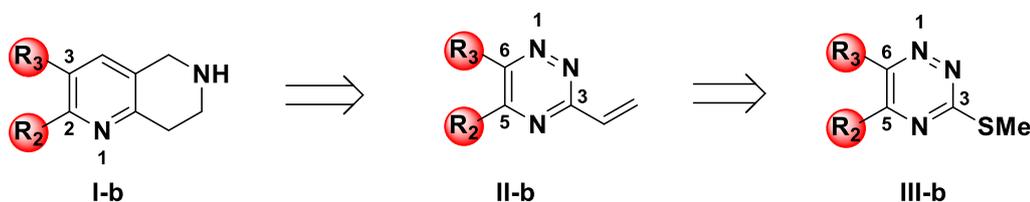


Schéma 40

La synthèse des intermédiaires triaziniques suit la même route que celle mise en œuvre pour préparer le composé **104** à savoir que, comme le montre le **Schéma 41**, le S-méthylthiosémicarbazide **101** est engagé dans une réaction de condensation avec différents glyoxals substitués commerciaux ce qui permet de générer les hétéroaryles **108-111** avec de bons rendements. L'oxydation de la fonction sulfure en sulfone **112-115** par l'acide *méta*-chloroperbenzoïque au sein du dichlorométhane, suivie par la substitution nucléophile aromatique menée avec le bromure de vinyl magnésium, conduit aux vinyltriazines correspondantes **116-119** avec des rendements corrects allant de 45 à 65% sur les deux étapes.

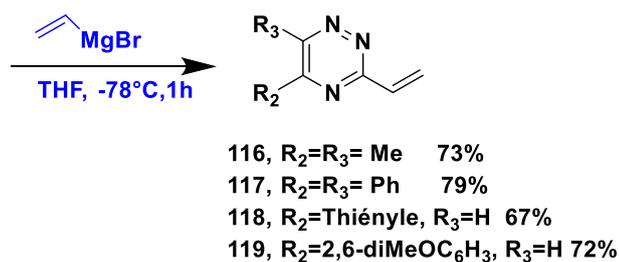
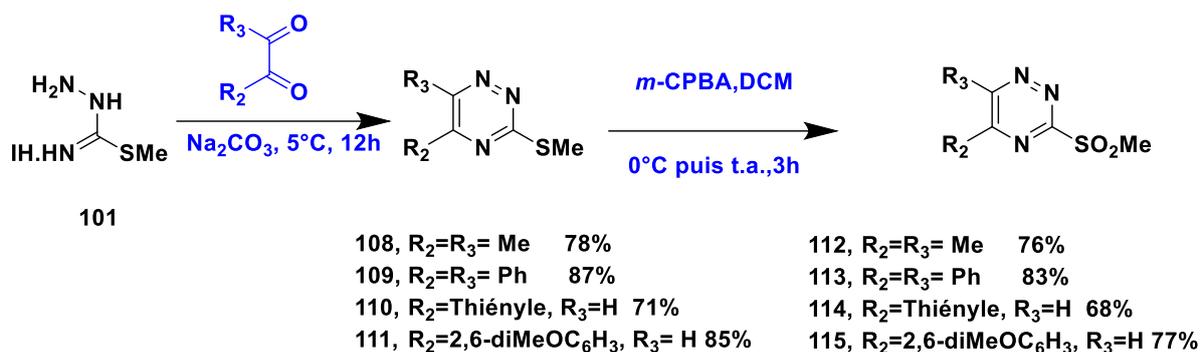


Schéma 41

Une fois cette gamme de vinyltriazines en notre possession, nous avons alors engagé les réactions domino d'addition d'aza-Michael et de cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder avec la propargylamine, en adoptant les conditions optimales précédemment établies (**Schéma 42**) en l'occurrence le chauffage dans un mélange THF/MeOH à 180°C pendant 3h30 sous activation microondes. Cette séquence réactionnelle conduit aux tétrahydronaphtyridines substituées en position 2 ou 2 et 3 (**120**, **121**, **122** et **123**) avec des rendements respectifs de 49%, 67%, 59% et 62%.

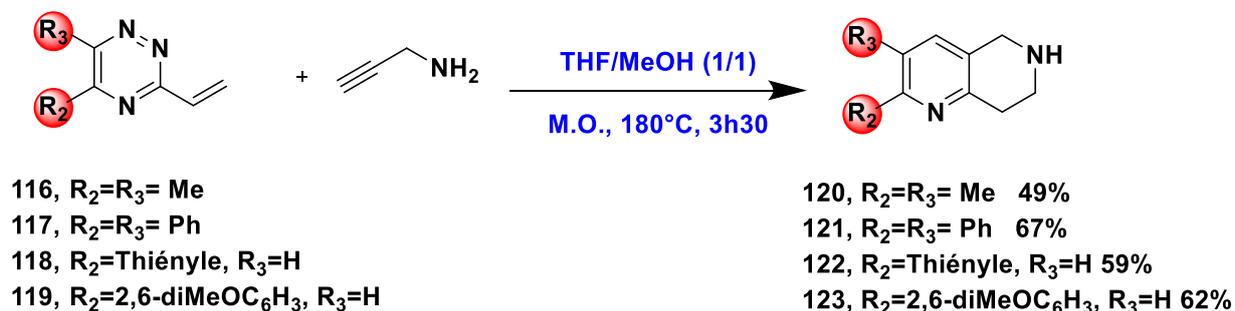


Schéma 42

IV.2 Accès aux tétrahydronaphtyrindines substituées en position 4

Afin d'amener une diversité moléculaire en position 4 des produits bicycliques **I-c**, et dans le but d'explorer l'étendue de notre méthodologie, nous avons cherché à profiter de la présence de la fonction alcyne avant la séquence domino pour introduire un halogène sur le carbone terminal. Une fois cette séquence domino réalisée, cet halogène se trouvera en position 4 du motif tétrahydronaphtyridine, ouvrant ainsi la voie à de nombreuses réactions de couplage, en particulier, le couplage de Suzuki-Miyaura (**Schéma 42**).

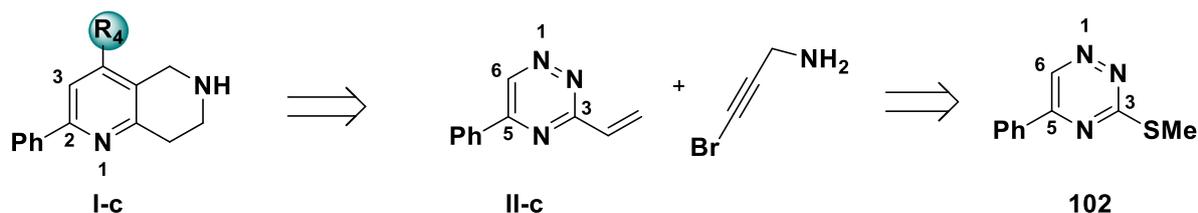


Schéma 42

Pour ce faire, notre voie de synthèse a été inspiré des travaux de Lian-Sheng Li et Yu-Lin Wu qui utilisent le *N*-bromosuccinimide comme agent de bromation du 3-butyn-1-ol en présence du nitrate d'argent dans l'acétone.²³¹ Nous avons envisagé d'effectuer la bromation de la propargylamine commerciale selon ces mêmes conditions. Malheureusement, cette tentative s'est soldée par un échec puisque seule l'intégralité du substrat de départ est récupérée (**Schéma 43**).

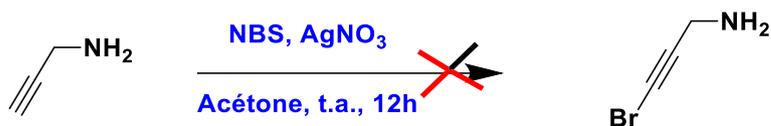


Schéma 43

Devant ce résultat décevant, nous nous sommes donc orientés vers un couplage de Sonogashira pour introduire les groupements aryles avant la réaction domino.

²³¹ L-S. Li, Y-L. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2427

IV.2 1 Réaction de couplage de Sonogashira

La réaction de Sonogashira est un couplage entre un alcyne terminal et un halogénure d'aryle ou de vinyle catalysé par un complexe de palladium (0) et des sels de cuivre (le plus souvent CuI) en présence d'une amine tertiaire qui sert de base.^{232,233}

Dans notre cas, la propargylamine est donc engagée dans un couplage de type Sonogashira en utilisant différents iodures d'aryles. Parmi les multiples méthodes décrites pour réaliser ce couplage, nous avons adopté les mêmes conditions opératoires que celles rapportées par Yamada pour la synthèse des dérivés de la 2-propargylaniline,²³⁴ à savoir 4 mol% d'iodure de cuivre et 2% de chlorure de bis(triphénylphosphine) palladium (II) dans le tétrahydrofurane. Les essais réalisés avec différents groupements aryles sont reportés dans le **tableau 26**.

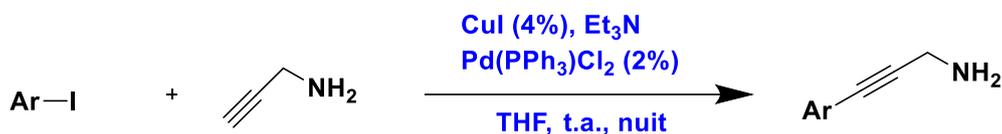
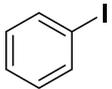
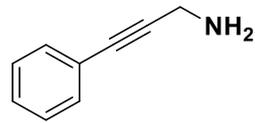
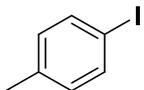
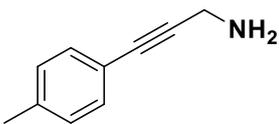
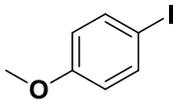
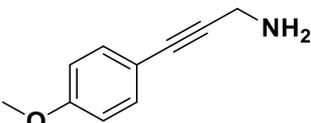
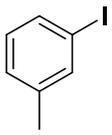
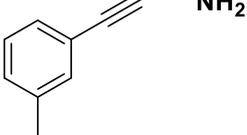


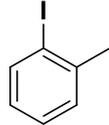
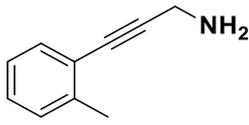
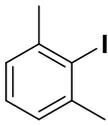
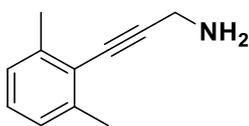
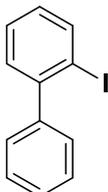
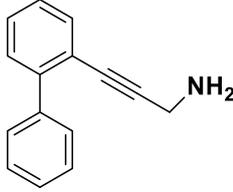
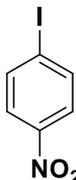
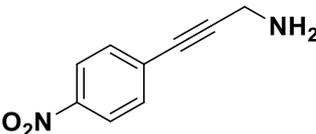
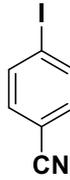
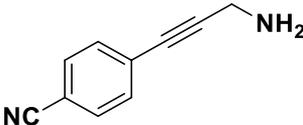
Tableau 26- Couplage de Sonogashira entre la propargylamine et divers iodures d'aryles

Essai	Ar-I	Produits		Rendement (%) ^a
		structure	No	
1			124	87
2			125	83
3			126	84
4			127	71

²³²K. Sonogashira, Y. Thoda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467

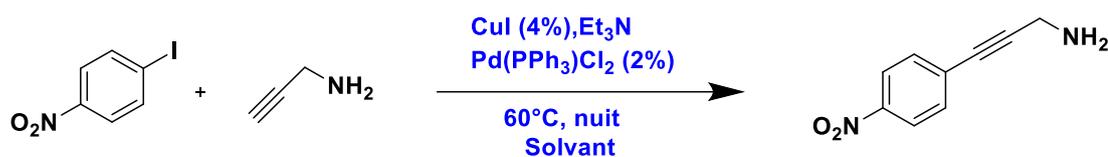
²³³K. Sonogashira dans *Comprehensive Organic Chemistry*, Trost B. M., I. Fleming, G. Pattenden (éds.), Pergamon, Oxford. **1991**, 3, 2632.

²³⁴T. Ishida, R. Kobayashi, T. Yamada, *Org. Lett.* **2014**, 16, 2430

5			128	73
6			129	14
7			130	10
8			-	Produit départ
9			-	Produit départ

^aRendement en produit isolé après chromatographie sur gel de silice

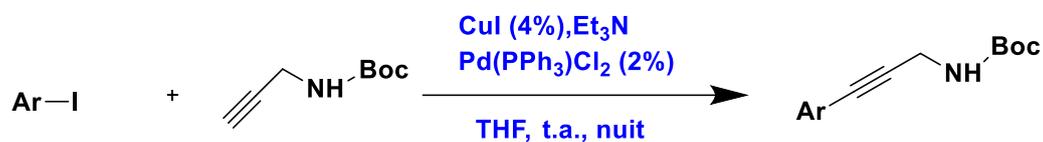
Les produits issus du couplage avec l'iodobenzène ou les iodures d'aryles porteurs de groupements donneurs ont été isolés avec de très bons rendements (Tableau 26, essais 1-5). En revanche, de faibles rendements, dûs à l'encombrement stérique, ont été enregistrés lors des couplages avec le 2-iodo-*m*-xylène et le 2-iodobiphényle (essai 6-7) et aucun produit attendu n'a été observé avec les aryles portant de groupements électroattracteurs (essai 8-9). Dans ce contexte, une optimisation a été faite en modulant la nature du solvant de la réaction. Notre choix s'est porté sur la diméthoxyéthane et l'acétonitrile en référence avec les travaux de Hajbi²²⁸ préalablement effectués au sein de notre laboratoire. Les résultats obtenus sont regroupés dans le **tableau 27**.

Tableau 27- Effet du solvant sur la réaction de couplage de Sonogashira

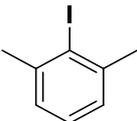
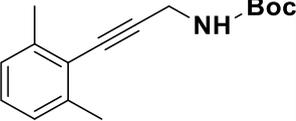
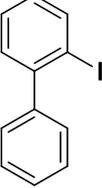
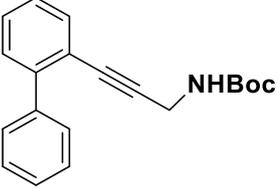
Essai	Solvant	Rendements (%)
1	THF	Produit départ
2	DME	Produit départ
3	ACN	Produit départ

Une fois encore l'utilisation de ces différents solvants à 60 °C n'a pas permis d'isoler le produit de couplage. Suite à ces nouveaux échecs, une autre alternative pour obtenir les produits arylés, porteur des groupements électroattracteurs, a donc été envisagée.

Nous avons alors décidé d'effectuer le couplage de Sonogashira avec les aryles iodés à partir de la *N*-Boc-propargylamine commerciale et ce, dès le début de la synthèse selon les conditions précédemment décrites. Les différents essais réalisés sont reportés dans le **tableau 28**.

Tableau 28- Essais de couplage de Sonogashira avec la *N*-Boc-propargylamine

Essai	Ar-I	Produits		Rdt (%) ^a
		Structure	No	
1			131	78
2			132	87

3			133	73
4			134	77

^aRendement en produit isolé après chromatographie sur gel de silice.

A la lecture des résultats obtenus dans le tableau ci-dessus, nous constatons que cette approche s'est avérée très efficace pour les iodures d'aryles portant des groupements électroattracteurs, puisqu'elle permet d'isoler les produits de couplage avec des rendements très satisfaisants (Tableau 28, essais 1 et 2).

De plus, nous avons pu améliorer les faibles rendements observés lors d'utilisation du 2-iodo-*m*-xylène et du 2-iodobiphényle puisque les dérivés souhaités sont obtenus dans ces conditions avec de bons rendements respectivement de 73% et 77% (essais 3 et 4).

Une fois les arylpropargylamines *N*-Boc (**131-134**) isolés, nous avons envisagé l'étape de déprotection de l'amine. L'utilisation de l'acide chlorhydrique (4M) dans le tétrahydrofurane pendant une nuit à température ambiante,²³⁴ mène aux amines déprotégées (**129, 130, 135** et **136**) avec de très bons rendements (Tableau 29).

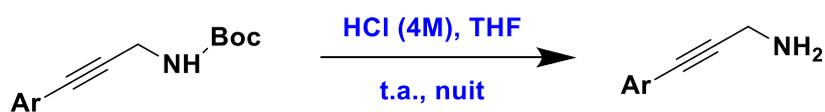
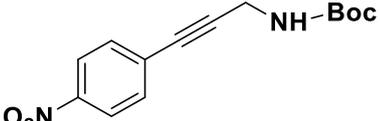
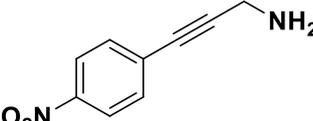
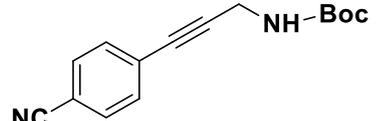
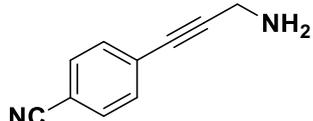
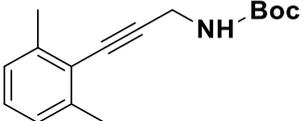
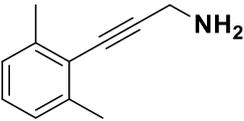
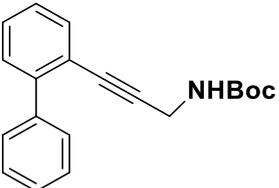
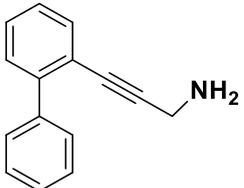


Tableau 29- Essais de déprotection du motif *tert*-butoxycarbone

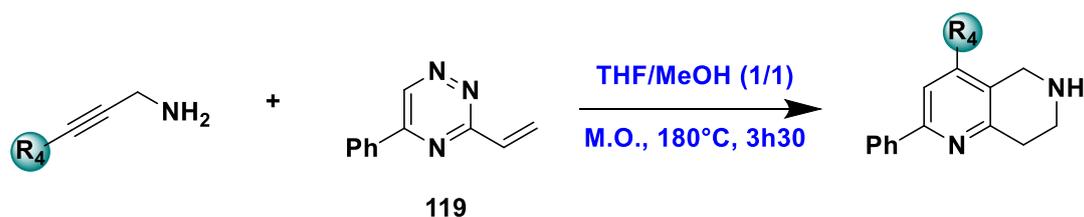
Essai	Ar-NHBoc	Produits		Rdt%
		Structure	No	
1			135	83
2			136	85

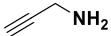
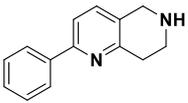
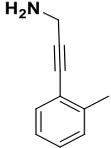
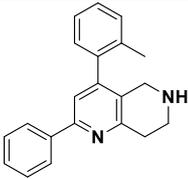
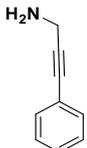
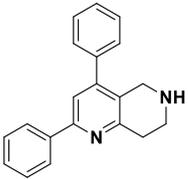
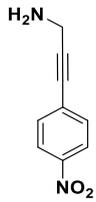
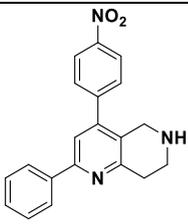
3			129	77
4			130	75

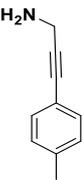
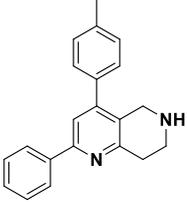
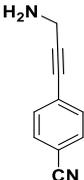
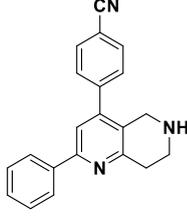
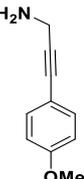
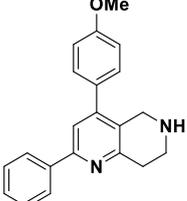
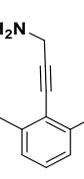
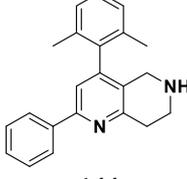
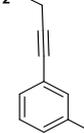
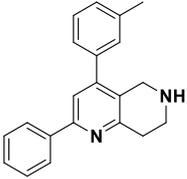
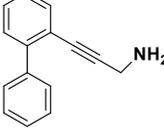
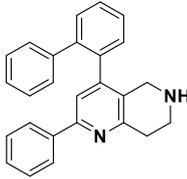
IV.2 2 Accès aux tétrahydronaphtyridines d'intérêt 137-145

A ce stade du travail, les différents produits de couplage obtenus sont engagés dans la réaction domino au départ de la vinyltriazine **104** (addition d'aza-Michael puis cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder), selon les conditions optimisées décrites précédemment. Nous avons pu ainsi accéder aux tétrahydronaphtyridines fonctionnalisées en position 4 comme illustré dans le **Tableau 30**.

Tableau 30- Accès aux tétrahydronaphtyridines fonctionnalisées en position 4 (**137-145**)



Entrée	R ₄ NH ₂	Produits	Rdt% ^a	Entrée	R ₄ NH ₂	Produits	Rdt% ^a
1		 106	64	6		 141	53
2		 137	67	7		 142	53

3			61	8			59
4			58	9			35
5			57	10			47

^aRendement en produit isolé après chromatographie sur gel de silice.

En examinant les résultats regroupés dans le tableau 30, nous constatons que la séquence domino avec des arylpropargylamines portant des groupements qu'ils soient électro-attracteurs ou électro-donneurs donne de bons résultats (Tableau 30, entrées 2-8).

Néanmoins, la diminution de rendement observée lors de l'introduction de l'arylpropargylamine (di) substituée en *ortho* (entrées 9 et 10) laisse à penser que la réaction est sensible à l'encombrement stérique généré par le (ou les) substituant (s) en question.

Nous avons mis en évidence, lors de cette généralisation, la compatibilité de la séquence domino avec différentes arylpropargylamines, ce qui permet une fonctionnalisation facile et directe en position 4 de la tétrahydronaphtyrine avec un bon rendement. Le processus global ainsi mis au point représente le premier exemple d'addition d'aza-Michael suivie d'une cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse pour accéder au cycle 1,6-naphtyrine.

IV.3 Extension à la 1,2,4-triazine substituée en position α sur le vinyle

Dans le but d'apporter un point de diversification supplémentaire en position 8 de la tétrahydronaphtyrine (structure **I-d**) et de valider le potentiel des vinyltriazines substituées en α en tant qu'accepteur d'aza-Michael, nous avons envisagé la séquence domino au départ de l' α méthylvinyltriazine **II-d** (Schéma 44).

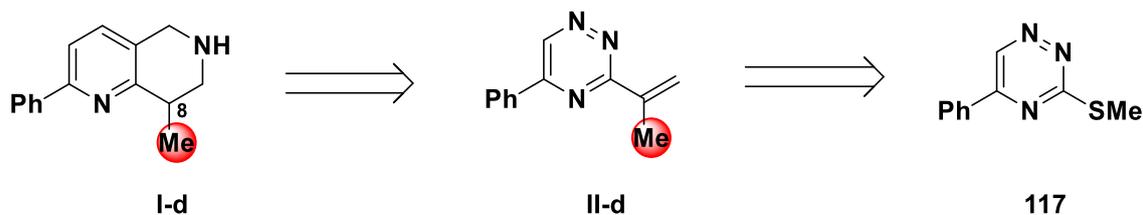


Schéma 44

La vinyltriazine de départ **146** est obtenue *via* la substitution nucléophile aromatique de la fonction sulfone de la triazine **103**, précédemment décrite, par le bromure d'isopropényl magnésium. La 5-phényl-3-propyl-[1,2,4]triazine **146** est isolée avec un excellent rendement de 81% (Schéma 45).

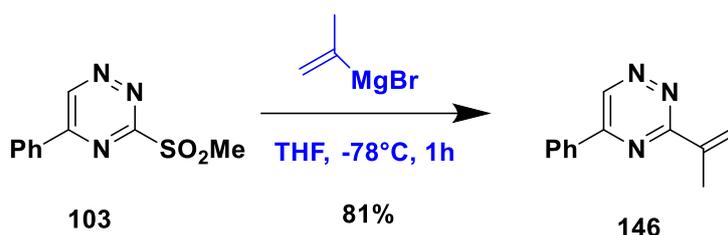


Schéma 45

Ayant en main la triazine **146**, nous avons alors essayé sous activation microonde selon les conditions précédemment optimisées d'effectuer la séquence domino et ce, dans un mélange THF/MeOH à 180°C pendant 3h30 en présence de 3 éq de propargylamine (Schéma 46). Malheureusement le produit désiré n'est jamais été obtenu, 87% de la matière première étant récupérée, preuve que l'addition d'aza-Michael n'a pas eu lieu.

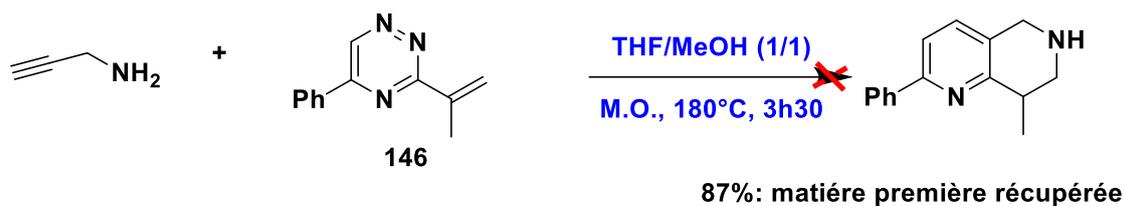
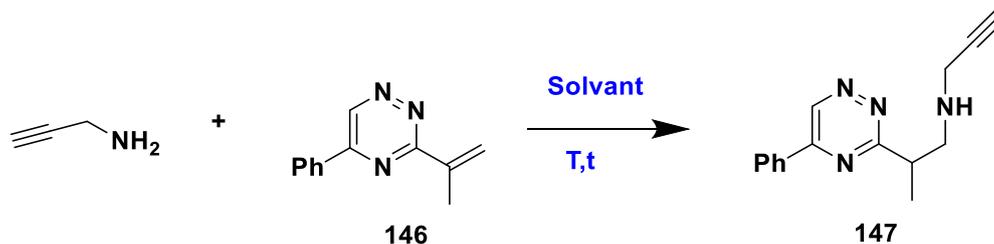


Schéma 46

Face à cet échec, l'addition d'aza-Michael sur ce substrat a été reprise. Les différents essais d'optimisation de cette réaction que nous avons entrepris sont résumés dans le **tableau 30**.

Tableau 31- Essais d'optimisation de la réaction d'aza-Michael entre la propargylamine et la triazine **146**

Essai	Nbre d'éq. amine	T (°C)	Temps (h)	Solvant	Rendement 146/147 (%)
1	3	t.a	12	MeOH	100/0
2	3	reflux	12	MeOH	100/0
3	3	reflux	24	THF, 4,4 éq BF ₃ .Et ₂ O	21/53
4	5	reflux	24	THF, 6 éq BF ₃ .Et ₂ O	15/58
5	5	reflux	48	THF, 6 éq BF₃.Et₂O	0/62
6	5	160(M.O)	3h30	THF, 6 éq BF ₃ .Et ₂ O	64/0
7	5	180(M.O)	3h30	THF, 6 éq BF ₃ .Et ₂ O	41/34
8	5	120 (tube scellé)	24	THF, 6 éq BF ₃ .Et ₂ O	34/49
9	5	120 (tube scellé)	24	MeOH, 6 éq BF ₃ .Et ₂ O	39/43
10	5	120 (tube scellé)	24	THF, 3 éq AcOH	45/32
11	5	120 (tube scellé)	24	THF, 6 éq BF ₃ .MeOH	33/41

Notre premier essai d'optimisation concernant l'addition d'aza-Michael entre la triazine **146** et la propargylamine a été réalisé dans les mêmes conditions que celles mises en œuvre précédemment lors de l'addition [1,4] de la triazine non substituée en α du vinyle (*cf.* paragraphe **III.2.1**) à savoir 3 éq d'amine dans le méthanol pendant 12h à température ambiante. Cette séquence s'est soldée par un échec puisque seule la matière première est récupérée et ce, même à reflux (Tableau 30, essai 1 et 2). Ce premier résultat nous indique que les conditions classiques de l'addition d'aza-Michael ne sont pas valables dans le cas de la triazine substituée en α du vinyle par un méthyle. Le remplacement du méthanol par le THF en présence d'un acide de Lewis comme le BF₃.Et₂O conduit au produit intermédiaire **147** avec des rendements moyens (essais 3 et 4) avec toujours du produit départ résiduel. En revanche, mener la séquence à son terme s'est révélé possible en utilisant 6 éq de BF₃.Et₂O et 5 éq de propargylamine. Dans ce cas, lorsque le milieu réactionnel est chauffé au reflux

pendant 48 heures, le dérivé **147** est obtenu avec une conversion totale et un rendement de 62 % (tableau 30, essai 5). Par la suite, la variation du mode de chauffage (microonde ou tube scellé) a été entreprise. Malheureusement, nous n'avons jamais réussi avoir dans ces cas-là une réaction totale (essais 6-9). L'emploi d'autres acides, ²¹² à savoir l'acide acétique ou le BF₃ dans le méthanol, n'a pas, non plus, permet d'améliorer le rendement (essais 10-11).

Au final, les conditions donnant le meilleur résultat au vu de ces différents essais résumés dans le tableau 31 sont celles décrites dans l'entrée 5 / (5.0 éq.) de propargylamine et (6.0 éq.) de BF₃.Et₂O au reflux de THF pendant 48h.

Pour conclure, ces résultats montrent clairement que l'addition d'aza-Michael au départ du produit **146** est sensible à l'effet stérique et électronique du substituant présent sur la double liaison.

L'intermédiaire **147** subit ensuite une cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder pour obtenir le produit désiré **148** avec un rendement de 75% (**Schéma 47**).

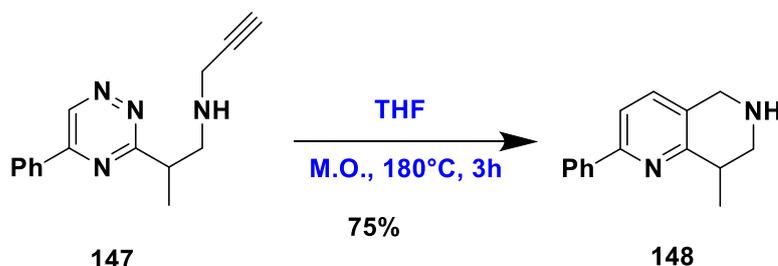


Schéma 47

IV.4 Extension à la 1,2,4-triazine substituée en position β sur le vinyle

Toujours dans le but d'apporter plus de diversification moléculaire autour de notre noyau 1,6-naphtyridine et de connaître les limites de la réaction domino, nous nous sommes intéressés, cette fois ci, à la synthèse de vinyltriazines substituées en β par un alkyle ou un aryle (**II-e**) afin d'accéder aux molécules de structure **I-e** (**Schéma 48**).

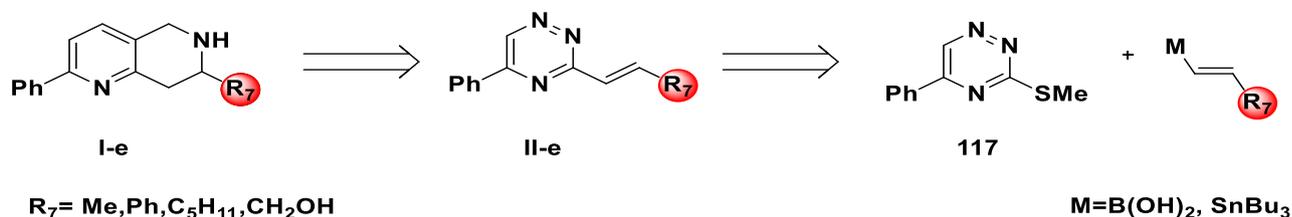


Schéma 48

IV.4 1 Synthèse des intermédiaires triaziniques

Compte tenu de la disponibilité commerciale des différents acides vinylboroniques et des vinylstannanes, nous avons procédé à la synthèse des précurseurs **149**, **150** et **151** *via* un couplage pallado-catalysé de type Liebeskind-Srogl à partir de la 5-phényl-3-méthylsulfanyl-[1,2,4]triazine **102** précédemment décrite.

Dans un premier temps, nous avons testé les conditions mises en point au sein de notre groupe.²³⁵ Dans ce cas, la réaction de couplage pallado-catalysée entre la triazine **102** et l'acide boronique choisi (2,2 équivalents) en présence de 2,2 équivalents de CuMeSal permet d'isoler les produits de couplage (**149-151**) avec de bons rendements (**Schéma 49**).

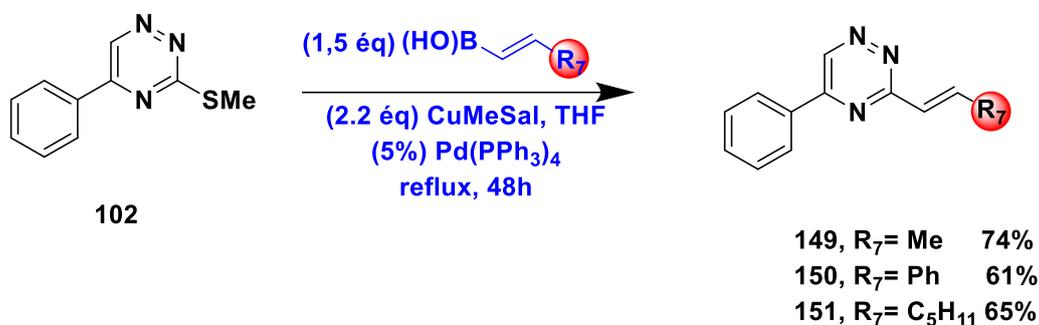
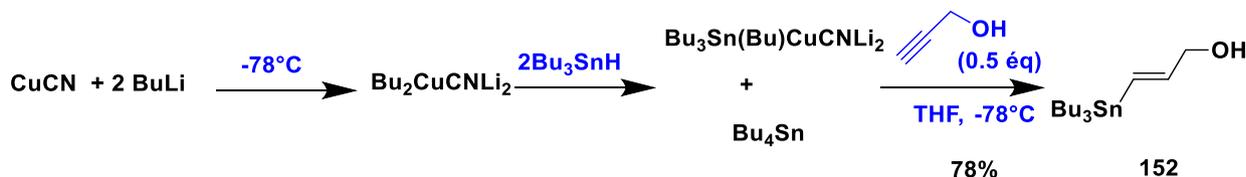


Schéma 49

L'acide boronique *trans*-3-hydroxypropényle n'étant pas commercial, nous nous sommes orientés vers la synthèse de son homologue stannylé **152**.

IV.4 2 Préparation de (E)-3-(tributylstannyl)prop-2-én-1-ol

L'alcool allylique stannylé **152** est préparé par stannylcupration de l'alcool propargylique. Pour ce faire, deux équivalents du réactif de Lipchut sont utilisés ce qui permet de conduire régiosélectivement et stéréospécifiquement au vinylétain **152** de configuration E (**Schéma 50**).^{236, 237}



²³⁵ F-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Leuret, G. Guillaumet, *Synlett*. **2002**, 447.

²³⁶ I. Beaudet, J-L. Parrain, J-P. Quintard, *Tetrahedron Lett*. **1991**, 32, 6333.

²³⁷ E. Blart, F. Suzenet, J-P Quintard, F.Odobel, *J. Porphyrins and Phtalocyanines*. **2003**, 7, 207

Une fois le synthon **152** en main, il est engagé dans une réaction de type Liebeskind, selon les conditions antérieurement décrites par notre équipe,²³⁸ pour générer la vinyltriazine **153**. Pour ce faire, les composés **102** et **152** sont mis en réaction en présence de CuBr, Me₂S comme cofacteur (2.2 éq.) et d'une quantité catalytique de Pd(PPh₃)₄ (5% mol.), le tout à reflux de tétrahydrofurane. Au bout de 48h, le produit souhaité **153** est isolé avec un rendement de 65% (Schéma 51).

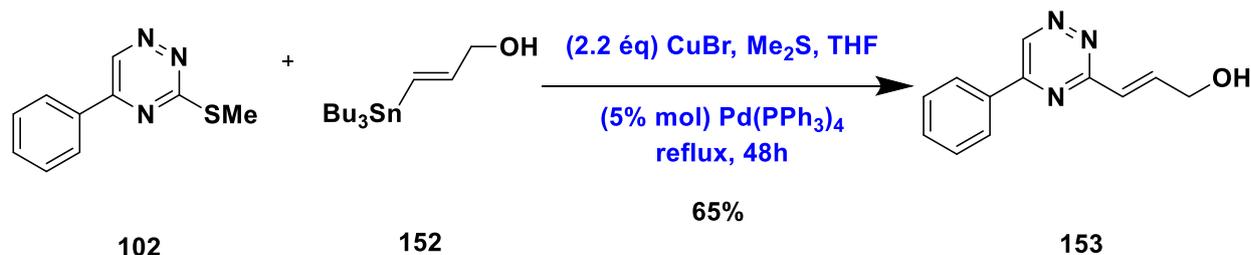


Schéma 51

IV.4 3 Accès aux tétrahydronaphtyridines substituées en position 7

L'obtention des vinyltriazines β substituées **149**, **150**, **151** et **153** nous a permis d'étudier l'influence des substituants en β sur la réaction domino. Nous avons, pour ce faire, engagé ces différents synthons dans la réaction « one-pot » d'addition d'aza-Michael et de cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder avec la propargylamine et ce, en adoptant les mêmes conditions optimales que celles définies précédemment. Les tétrahydro1,6-naphtyridines désirées **154** et **155** sont alors isolées avec de bons rendements (Schéma 52). En revanche, lors de l'utilisation du noyau phényle ou encore de la chaîne pentyle tous nos essais n'ont malheureusement pas abouti puisque toute la matière première est récupérée intacte démontrant l'importance de la nature du substituant en position β sur le vinyle. Suite à l'échec enregistré dans ces derniers cas, associé vraisemblablement à un manque de réactivité des triazines en question lors de l'addition d'aza-Michael, nous avons décidé, dans un premier temps, d'approfondir l'étude de cette addition [1,4].

²³⁸ F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebret, G. Guillaumet, *Org. Lett.* **2003**, 5, 803.

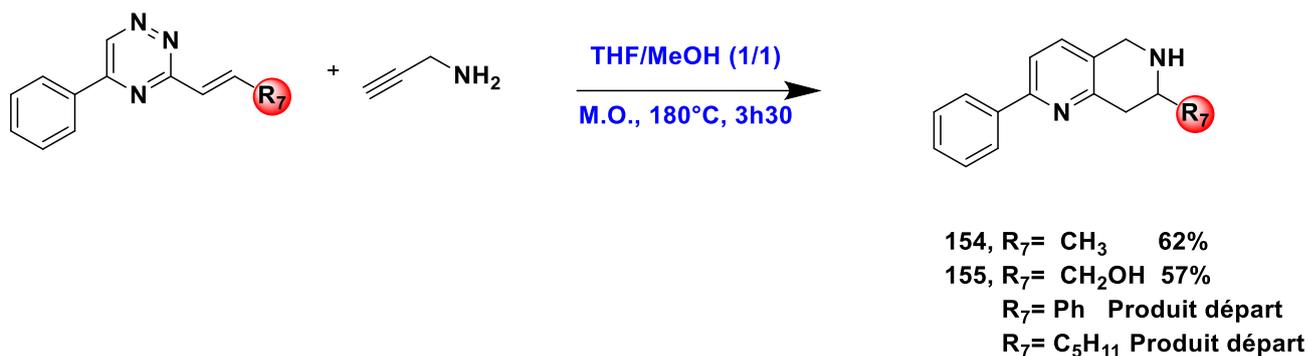


Schéma 52

Malgré toutes les tentatives d'addition d'aza-Michael mettant en œuvre les différentes conditions résumées dans le **Schéma 53**, le produit d'addition ou le produit issu de la réaction domino n'ont jamais été obtenu, la totalité de la matière première étant récupérée ($R = \text{Ph}$, C_5H_{11}). Ce résultat semble prouver que l'addition [1,4] est dans ce cas particulièrement sensible aux effets stériques.

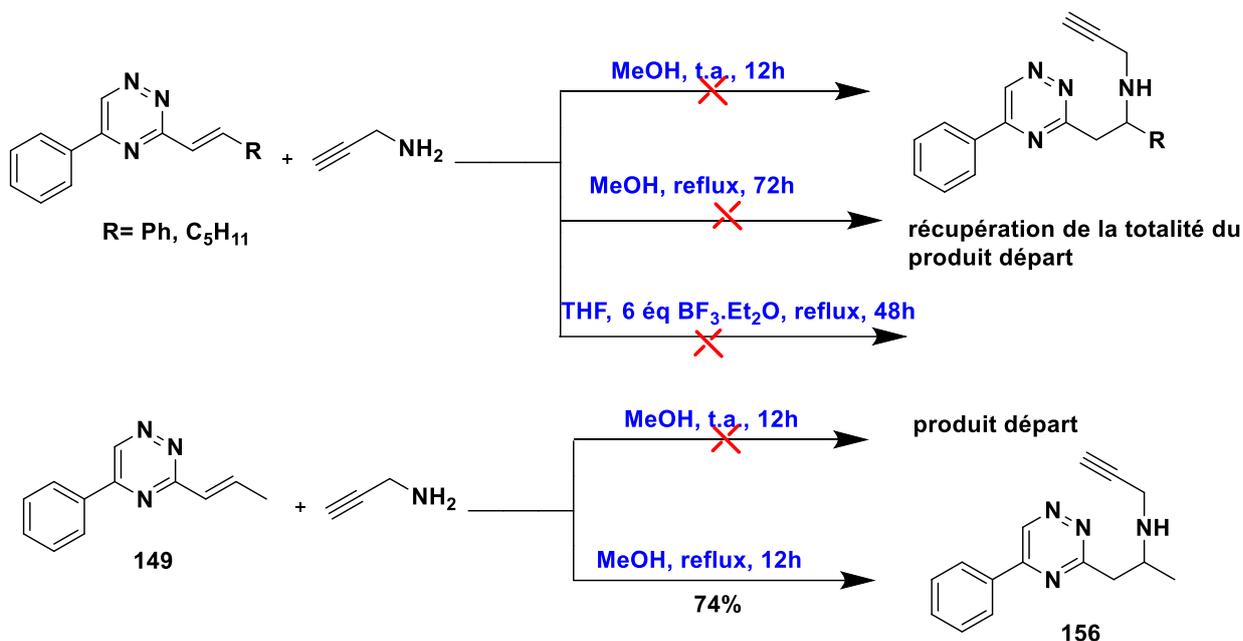


Schéma 53

Il est important de souligner que l'addition d'aza-Michael sur la vinyltriazine **149** substituée en β par un méthyle nécessite un chauffage contrairement au cas de la triazine non substituée sur le vinyle (**Schéma 53 versus tableau 30**).

Profitant malgré tout de cette voie rapide permettant l'accès aux tétrahydro 1,6-naphtyrines **154** et **155**, nous avons envisagé de synthétiser divers tétrahydronaphtyrines

(**I-f**) possédant en position 2 un hydrogène ou substituées sur ce sommet par un groupement méthyle (**Schéma 54**). Pour ce faire, nous nous sommes intéressés, en premier lieu, à la préparation des synthons triaziniques (**II-f**).

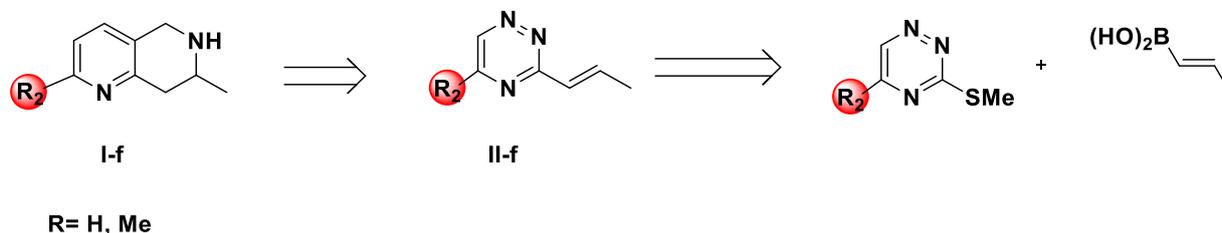


Schéma 54

➤ Synthèse des précurseurs vinyltriaziniques correspondants II-d

Pour accéder à la 3-méthylsulfanyl-1,2,4-triazine **157**, nous avons condensé le S-méthylthiosemicarbazide **101** issu de nos précédentes synthèses avec du glyoxal en milieu aqueux^{213,214}. Cette séquence conduit au composé recherché avec un rendement de 75% (**Schéma 55**).

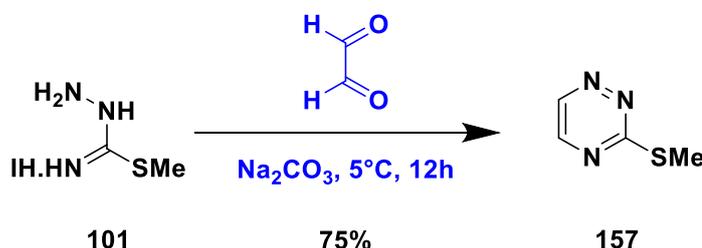


Schéma 55

La condensation entre le S-méthylthiosemicarbazide **101** et l'aldéhyde pyruvique, réalisée dans les mêmes conditions,^{213,214} à savoir le carbonate de potassium dans l'eau à 5°C, mène à un mélange 8/2 des régioisomères 5-méthyle (**158**) et 6-méthyle (**159**). Des recristallisations successives dans l'éthanol permettent cependant d'isoler l'isomère désiré **158** pur avec un rendement de 61% (**Schéma 56**).

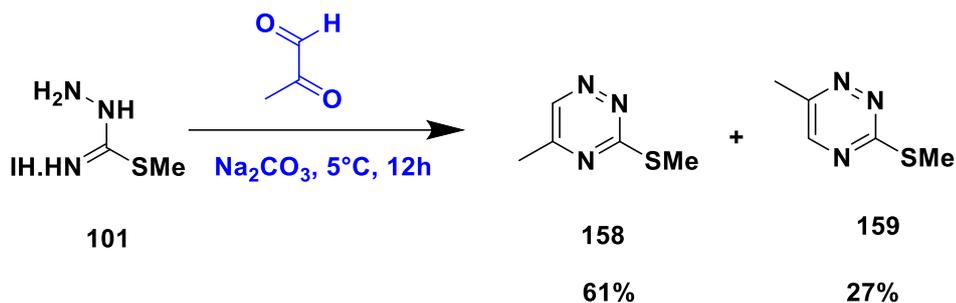


Schéma 56

Une fois les composés **157** et **158** synthétisés, nous avons engagé ces derniers dans un couplage de Liebeskind-Srogl avec l'acide *trans* propénylboronique, selon les conditions réactionnelles déjà décrites. Les vinyltriazines **160** et **161** ont pu être isolées avec de bons rendements (Schéma 57).

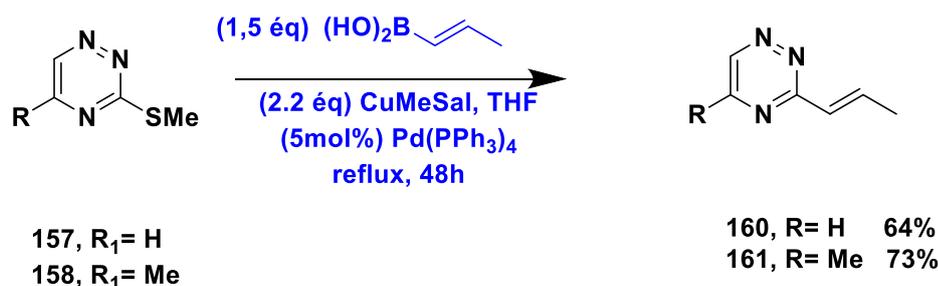


Schéma 57

Disposant des deux précurseurs triaziniques **160** et **161**, nous avons alors tenté de réaliser la séquence domino sous activation microonde selon les conditions précédemment optimisées. Au bout de 3h30, nous observons une dégradation totale du milieu réactionnel, aucune trace de composé cyclisé n'étant détecté (Schéma 58).

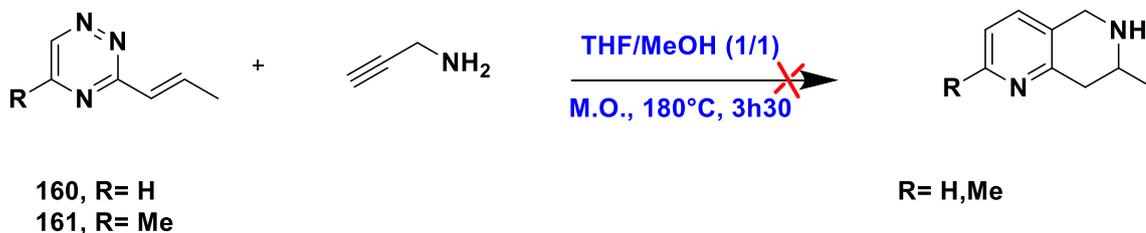
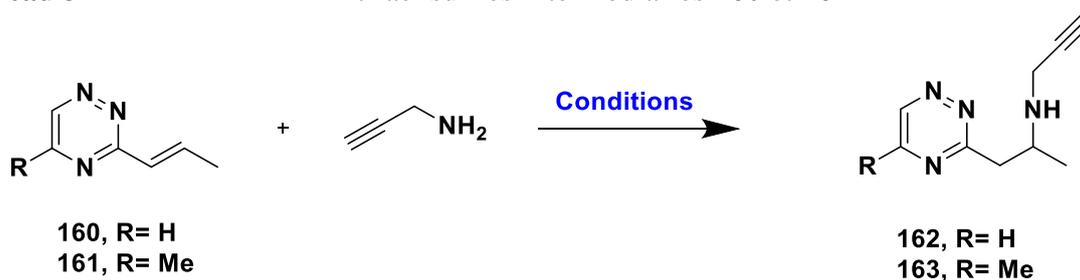


Schéma 58

Nous nous sommes alors interrogés sur l'étape pouvant poser problème, la réaction d'addition d'aza-Michael ou bien la cyclisation intramoléculaire de type Diels-Alder. Pour ce faire, nous sommes bien évidemment tout d'abord intéressés à l'addition conjuguée. Malgré les différentes conditions opératoires utilisées reportées dans le **tableau 30**, les produits attendus **162** et **163** ont pu être isolés mais avec des rendements respectifs jamais supérieurs à 15% et 18% (essai 2), le reste n'étant que du produit de départ voire de la dégradation du milieu réactionnel.

Ces faibles rendements sont probablement associés à l'instabilité des composés triaziniques non substitués par un aryle en C5 (**160** et **161**).

Tableau 32- Addition d'aza-Michael sur les intermédiaires **160** et **161**



Essai	T (°C)	Temps(h)	Solvant	R	Rendement %
1	t.a	24h	MeOH	H Me	0/(PD)
2	60	48h	MeOH	H Me	15/45 (PD) 18/42(PD)
3	80	24h	MeOH	H Me	0(dégradation)
4	t.a	24h	THF, 4.4 éq BF ₃ .Et ₂ O	H Me	0(PD)
5	reflux	24h	THF, 4.4 éq BF ₃ .Et ₂ O	H Me	0(dégradation)
6	80 (M.O)	1h	MeOH	H Me	0(PD+dégradation)

PD : produit départ

Pour achever la séquence, les intermédiaires **162** et **163** bien qu'obtenus avec de faibles rendements ont été engagés dans la réaction de cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse et ce, selon les conditions déjà évoquées (180°C sous irradiations de microondes dans le THF pendant 3h). Au cours de cet essai réalisé, seule la dégradation du milieu a été constatée (**Schéma 59**), les produits **162** et **163** de réaction semblant également instables aux températures élevées.

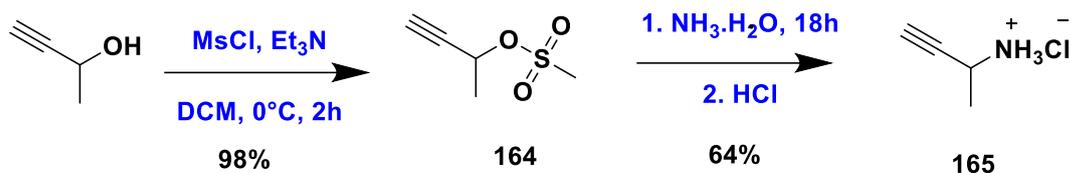


Schéma 61

Le sel **165** est directement engagé dans la réaction domino, addition d'aza-Michael et cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder, avec la vinyltriazine **104** en présence de carbonate de potassium et ce, dans les mêmes conditions optimales que celles précédemment mises au point. Le produit désiré **166** a ainsi pu être obtenu avec un rendement satisfaisant de 62% (Schéma 62).

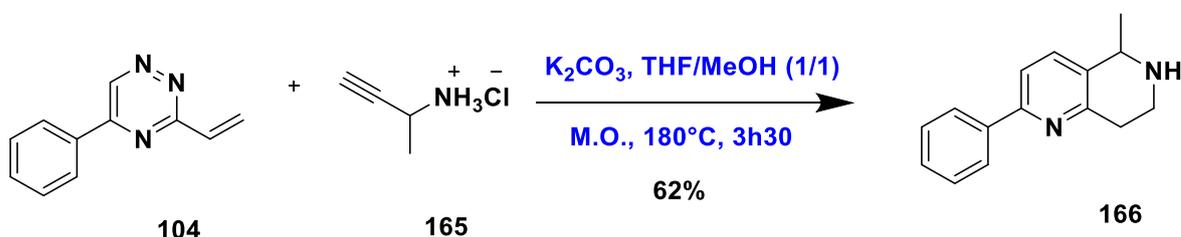


Schéma 62

Profitant de la disponibilité de l'intermédiaire **165** et de la triazine **149** (molécule issue de nos précédentes synthèses) et afin de connaître la diastérosélectivité lors de l'addition d'aza-Michael, nous avons décidé d'étudier cette réaction sur les substrats et réactifs précités **149** et **165**, cette séquence permet d'accéder aux tétrahydronaphtyridines **I-g** disubstituées en C-5 et C-7 (Schéma 63).

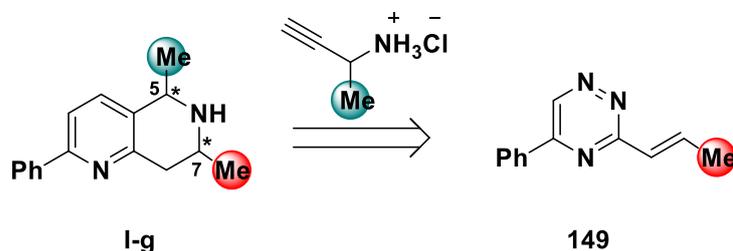


Schéma 63

La réaction domino s'est montrée efficace puisque les produits de cyclisation sont isolés avec un rendement de 60%. Malheureusement, la réaction n'a pas présenté une diastérosélectivité significative, les deux diastérisomères **167** et **168** s'avérant présents à 50% chacun (Schéma 64).

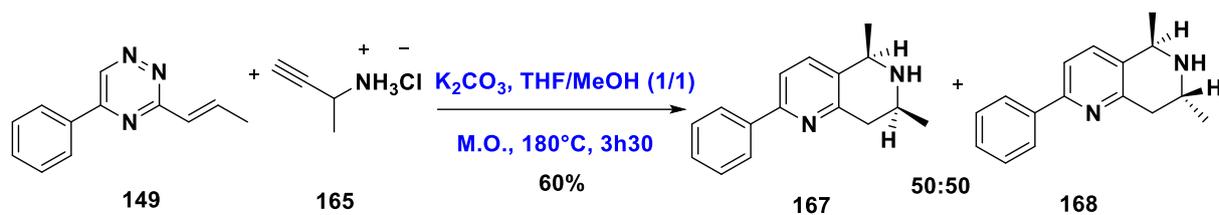


Schéma 64

La position relative des groupements méthyles présents sur le cycle saturé a été confirmée par ^1H -RMN, à l'aide d'une expérience NOESY, reportée dans les **Figures 17** et **18** (l'effet NOE est indiqué sur le spectre).

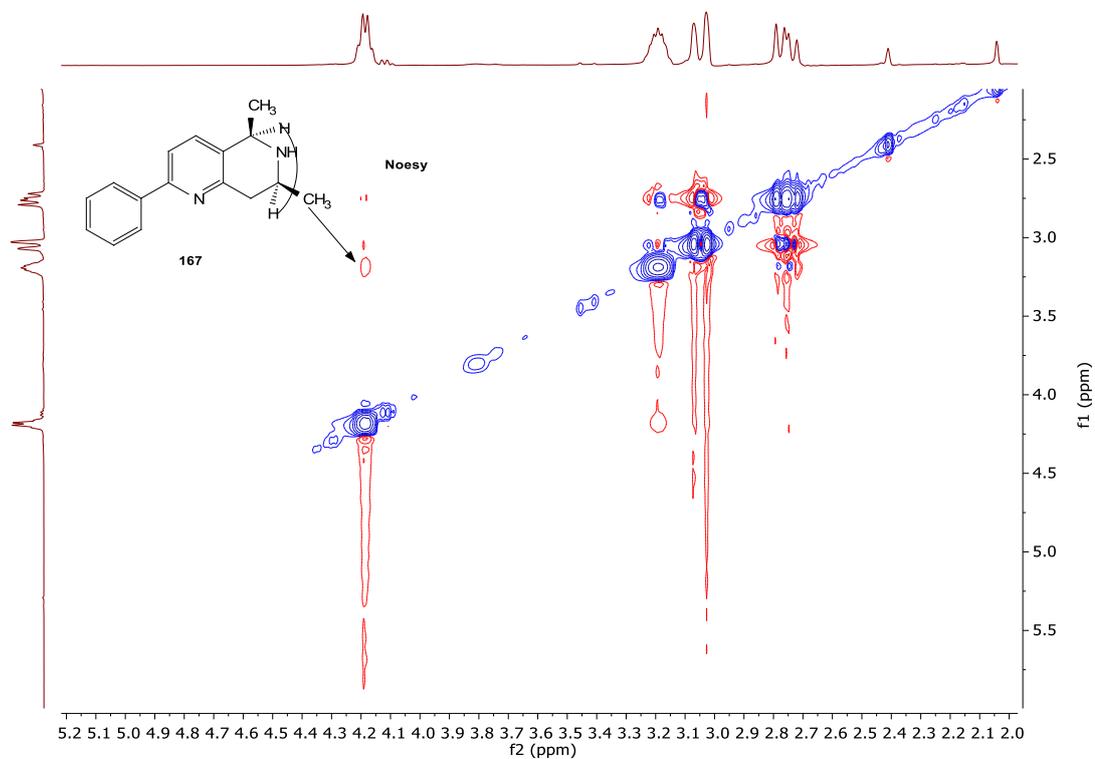


Figure 17

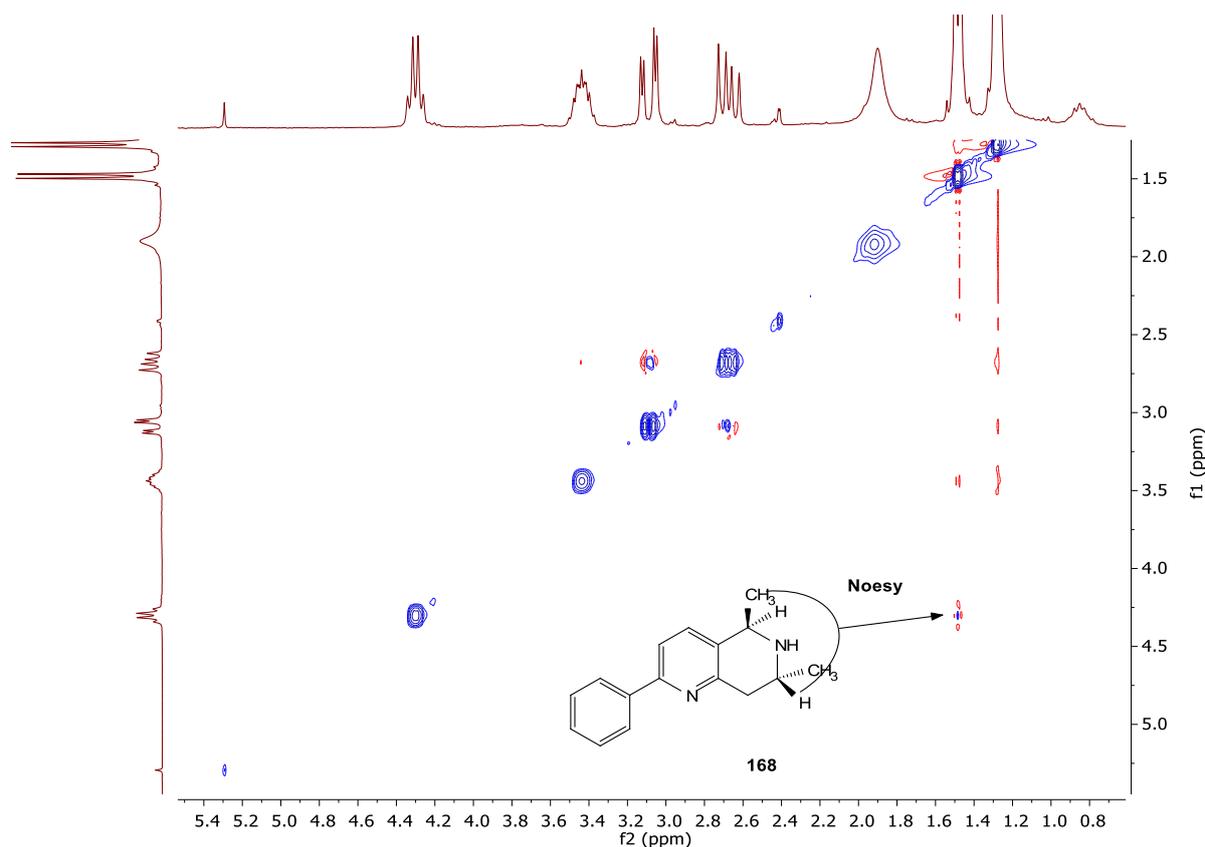


Figure 18

IV.6 Introduction des amines secondaires

Pour finaliser notre étude, nous avons étendu la réaction domino à d'autres amines secondaires cette fois-ci, afin de proposer un nouveau point de diversité **I-h**. Nous nous sommes focalisé sur deux exemples, l'un au départ d'une *N*-alkylpropargylamine pour étudier la sensibilité de cette méthode vis-à-vis l'encombrement stérique au niveau de l'azote, l'autre avec une *N*-arylpropargylamine qui présente un caractère moins nucléophile (**Schéma 65**).

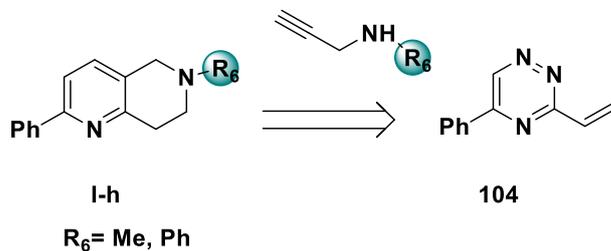


Schéma 65

La *N*-phénylpropargylamine **169** n'étant pas commerciale, nous l'avons synthétisé à partir de l'aniline et de bromure de propargyle avec de bon rendement selon le schéma réactionnel ci-dessous (**Schéma 66**).²⁴⁰

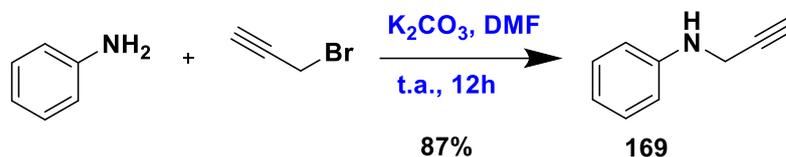


Schéma 66

Par la suite, l'amine **169** et la *N*-méthylpropargylamine commerciale sont mises en réaction avec la vinyltriazine **104** selon les conditions générales déjà établies (**Schéma 67**). La présence d'un substituant méthyle ou phényle sur l'azote de la propargylamine n'induit aucune influence sur les rendements puisque les produits souhaités sont générés avec des rendements quasiment identiques (composés **170** et **171**) à ceux obtenus avec la propargylamine non substituée (*cf*; tableau 30). En conséquent, notre méthode s'est avérée tant insensible à l'encombrement stérique de l'amine utilisée que compatible avec des amines moins nucléophiles.

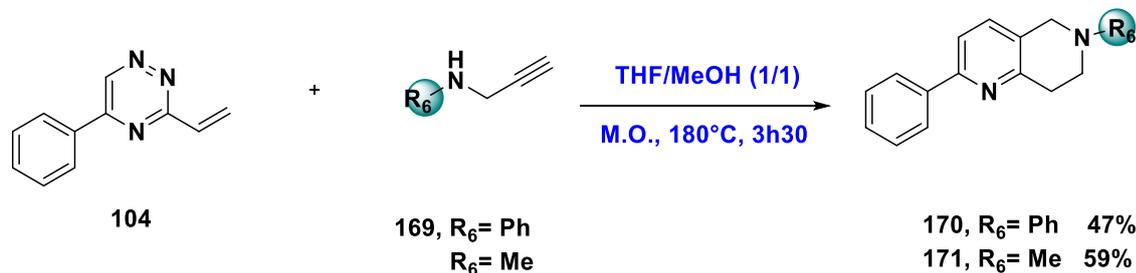


Schéma 67

IV.7 Evaluation biologique des ligands possédant une structure tétrahydronaptyridinique

Avant d'entreprendre l'évaluation biologique des ligands synthétisés, nous avons réalisé l'amination réductrice sur certaines tétrahydro-1,6-naptyridines représentatives et ce, dans les conditions rapportées dans le chapitre 3, à savoir l'utilisation d'un excès de formaldéhyde en présence de cyanoborohydrure de sodium dans le méthanol. Après 12h de

²⁴⁰ H. Longcheng, S. Yinlin, Z. Lixin, Z. Xigeng, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 8551.

réaction les produits finaux **172-174** désirés sont isolés avec de bons rendements (**Schéma 68**).

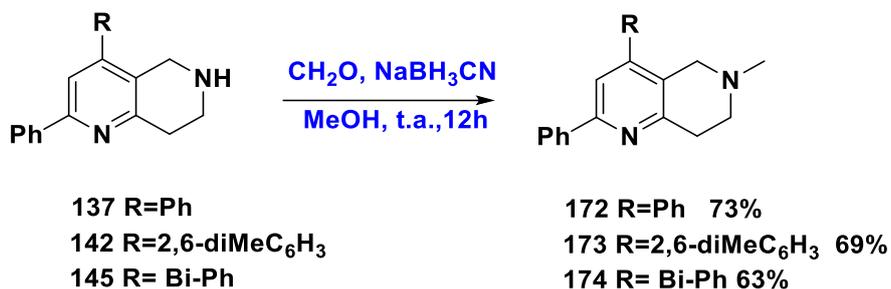


Schéma 68

Les analogues tétrahydronaphtyridiniques de formule générale **L** basée sur les ligands **A** et **B** rapportés par Johansson, (**Schéma 69**) ont été testés pour leur affinité vis-à-vis des récepteurs 5-HT₇ et 5-HT_{1A}. L'ensemble des résultats est présenté dans le **Tableau 30**.

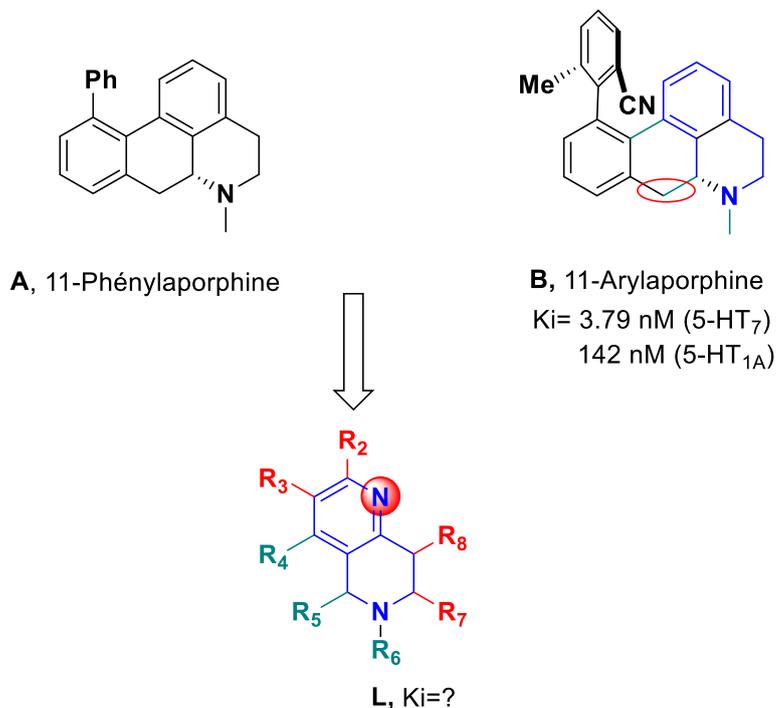


Schéma 69

Les résultats biologiques enregistrés sur les ligands finaux montrent globalement une perte majeure d'affinité vis-à-vis des récepteurs 5-HT₇ et 5-HT_{1A} par rapport aux ligands de référence. Si l'on compare les composés les plus proches structurellement, à savoir les ligands **A** et **B**, il devient clair que l'introduction de l'azote sur le squelette 1,6-naphtyridine ou bien le choix inconvenable du fragment **L** à partir de l'aporphine joue un rôle défavorable dans l'interaction avec le récepteur 5-HT₇.

Tableau 33- Affinités des ligands tétrahydronaphtyridiniques synthétisées

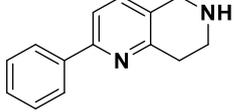
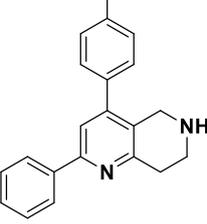
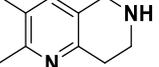
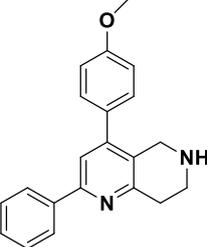
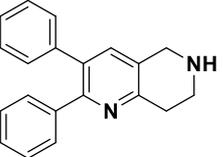
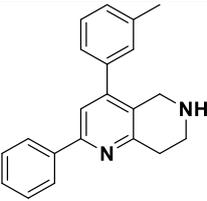
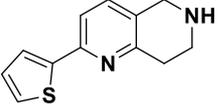
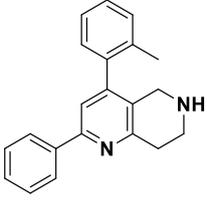
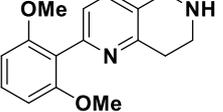
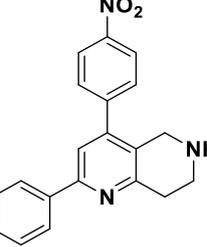
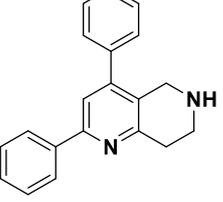
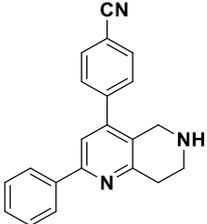
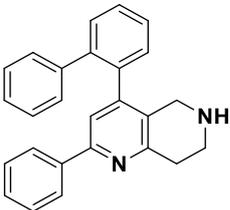
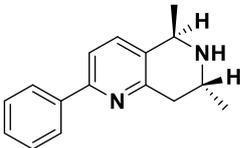
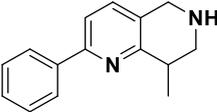
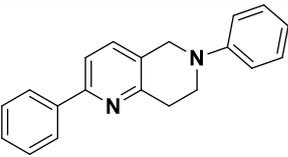
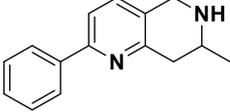
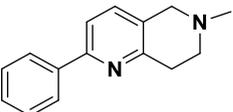
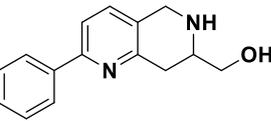
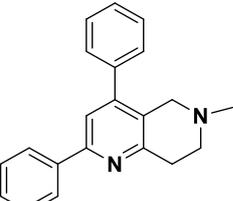
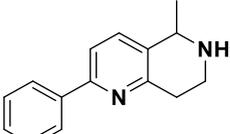
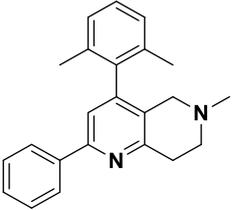
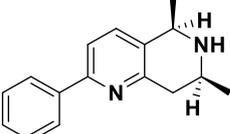
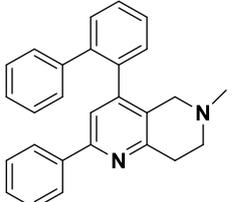
Composé	Ki (nM)		Composé	Ki (nM)	
	5-HT _{1A}	5-HT ₇		5-HT _{1A}	5-HT ₇
 106	30350	39900	 138	126200	10420
 120	36530	21930	 139	97000	11130
 121	53440	13630	 140	143900	33250
 122	111800	22450	 141	44260	3927
 123	373200	60880	 142	56260	58810
 137	38650	14700	 143	95730	98530

Tableau 34- Affinités des ligands tétrahydronaphtyridiniques synthétisées (suite)

Composé	Ki (nM)		Composé	Ki (nM)	
	5-HT _{1A}	5-HT ₇		5-HT _{1A}	5-HT ₇
 145	35980	3363	 168	4687	44810
 148	60050	53710	 170	189600	4602
 154	62140	88580	 171	50300	12440
 155	206100	26110	 172	197000	31490
 166	15010	49810	 173	23130	8257
 167	87780	16780	 174	999999	9704

V. Conclusion

Nous avons mis au point une méthode originale rapide de synthèse des tétrahydro-1,6-naphtyridines polysubstituées à partir de 1,2,4-triazines judicieusement fonctionnalisées *via* une séquence domino mettant en œuvre une addition d'aza-Michael et une cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse. De plus, les méthodes d'accès et l'étude du potentiel des vinyltriazines en tant qu'accepteur d'aza-Michael ont été rapportées. Au travers de ce chapitre, nous avons également montré que cette réaction est compatible avec des propargylamines fonctionnalisées sur l'azote (N-Me, N-Ph), sur l'alcyne terminal (Ar) et en α de l'azote (Me).

A notre connaissance, c'est la première fois que la synthèse de dérivés bâtis sur la charpente 1,6-naphtyridine est réalisée par une réaction domino.

Les tétrahydro-1,6-naphtyridines polysubstituées synthétisées se sont malheureusement révélées inactives vis-à-vis des récepteurs 5-HT₇. En effet, les affinités observées sont au moins 1000 fois plus faibles que celles des molécules de référence (notamment l'aporphine) ce qui rend impossible toute relation structure-affinité dans ce cas.

Conclusion générale & Perspectives

Conclusion générale et perspectives

Les recherches réalisées au cours de cette thèse concernant la conception, la synthèse et l'évaluation biologique de nouveaux ligands sérotoninergiques 5-HT₇ font suite à des travaux initiés au sein de notre équipe d'une part, et à des résultats publiés dans la littérature, d'autre part. Pour atteindre les cibles visées, différentes stratégies ont été mises au point.

Nous nous sommes tout d'abord intéressées à la synthèse de deux classes de ligands à charpente 2,4-diaminopyrido [2,3-*d*]pyrimidinique **A** et 2,4-diaminopyrimidinique **A'** (**Figure 19**). L'accès aux produits désirés a été entrepris par substitution nucléophile aromatique avec des rendements satisfaisants. Le plus puissant ligand **A1** est issu de la famille des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines avec pour substituants une (*S*)- α -méthylbenzylamine et une phénoxyéthylamine.

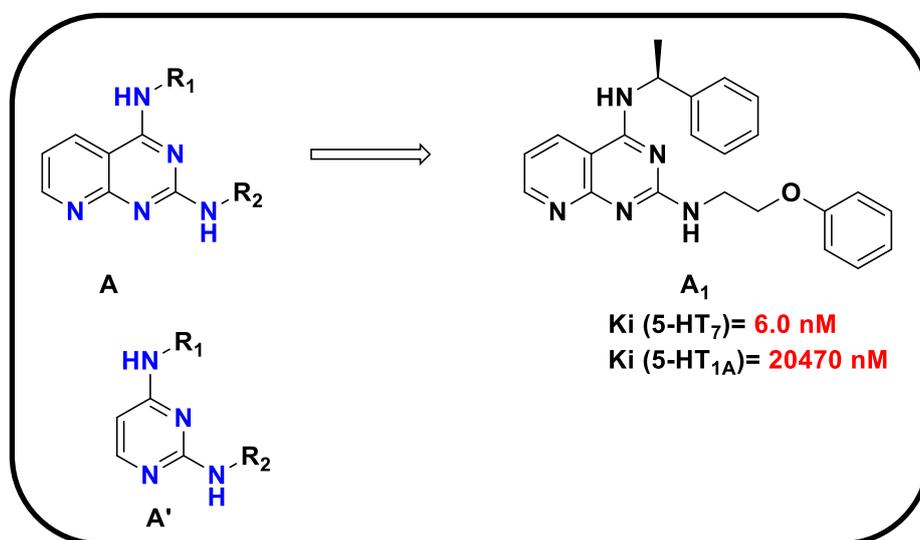


Figure 19

Nous nous sommes ensuite concentrés sur l'élaboration de nouveaux analogues en série pyridinique. Les différents composés ont été synthétisés en utilisant une séquence multi-étape et ce, avec de bons rendements. Les évaluations biologiques nous ont permis de vérifier, en corrélation avec des ligands similaires rapportés dans la littérature, que l'atome d'azote présent sur le cycle aromatique de structure générale **B** (**Figure 20**) avait une influence néfaste sur l'affinité vis-à-vis des récepteurs 5-HT₇ et que la présence des groupements aryles n'avait que peu d'influence sur les interactions avec ces récepteurs.

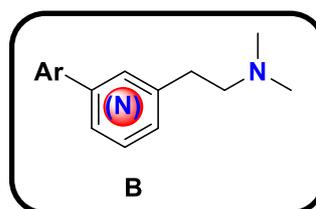


Figure 20

Ces travaux nous ont conduit à développer, en parallèle, une voie alternative aux méthodes usuelles de déhalogénéation des halogénures d' (hétéro) aryles. Cette méthode extrêmement douce utilise un système « magnésium/méthanol » qui s'est avéré efficace et compatible avec la présence de différents groupes fonctionnels ainsi qu'avec les composés hétéroaromatiques.

Dans la dernière partie, nous avons mis au point une stratégie inédite, rapide et efficace de synthèse des tétrahydro-1,6-naphtyridines polysubstituées **C** à partir de 3-vinyl-1,2,4-triazines judicieusement fonctionnalisés **C1** *via* une séquence domino d'addition d'aza-Michael et de cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse (**Figure 21**). Nous avons montré que cette approche peut être mise en œuvre avec des propargylamines de type **C2** fonctionnalisées sur l'azote (N-Me, N-Ph), sur l'alcyne terminal (Ar) ou en α de l'azote (Me).

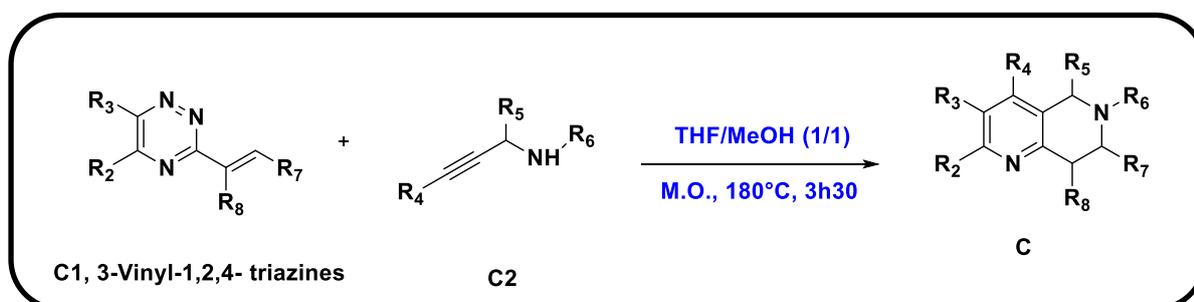


Figure 21

Cette réaction apparait assez générale avec la possibilité d'addition sur les vinyltriazines substitués en β , notons, toutefois, dans ce cas une absence totale de la diastéréosélectivité. En perspective, nous envisageons de nous affranchir de cette limitation en utilisant une approche organocatalysée notamment lors de l'addition d'aza-Michael (**Schéma 69**).

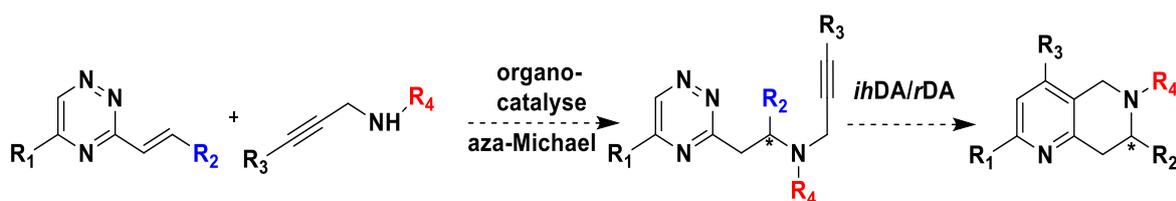
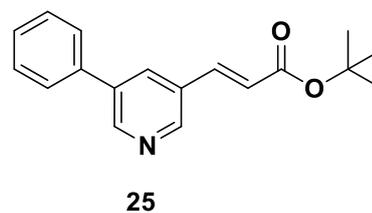
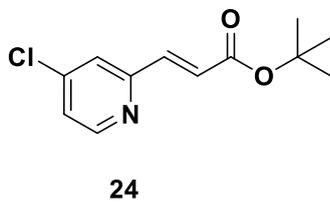
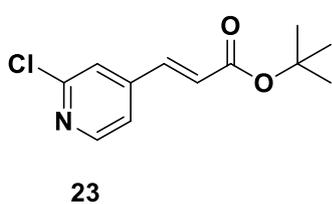
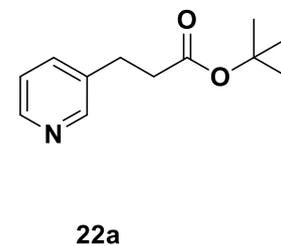
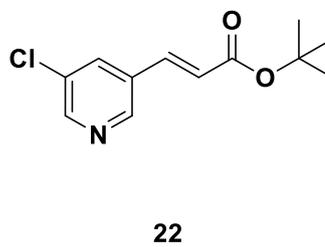
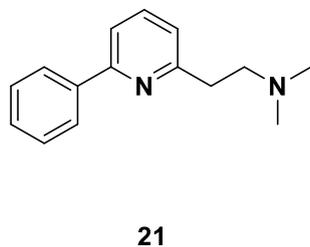
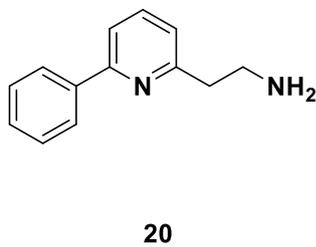
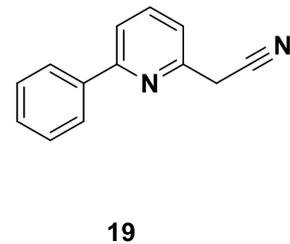
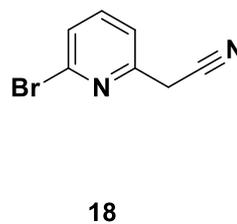
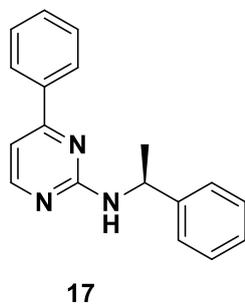
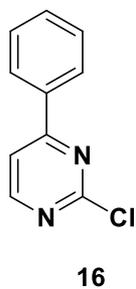
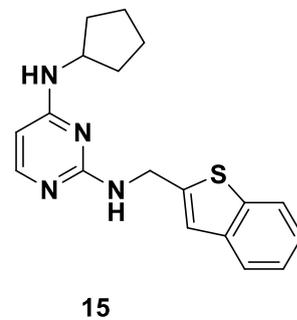
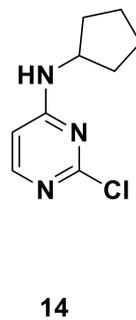
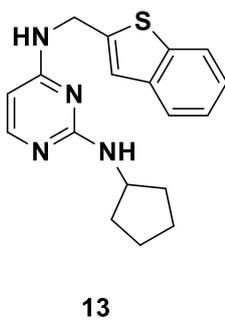
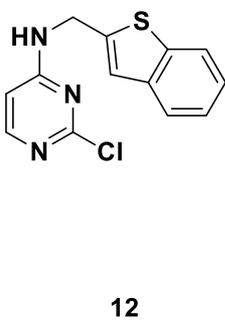
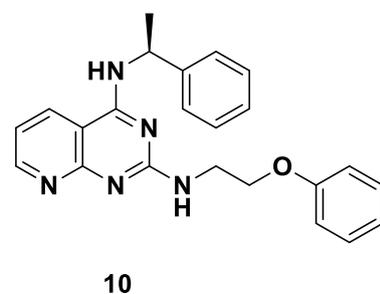
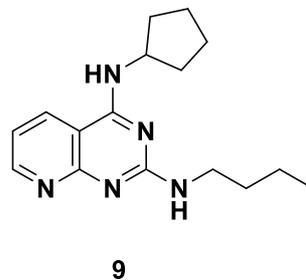
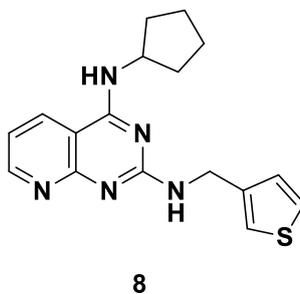
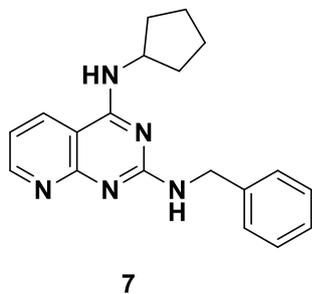
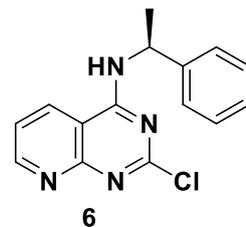
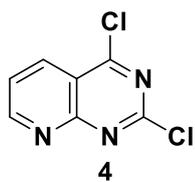
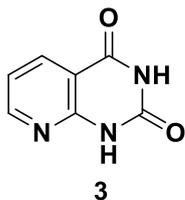
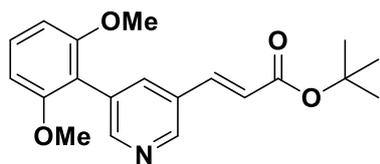


Schéma 69

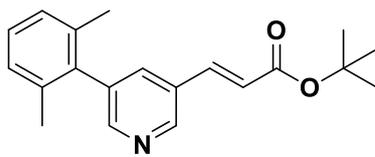
D'un point de vue biologique, les ligands de type tétrahydro-1,6-naphtyridine se sont malheureusement révélés inactifs vis-à-vis des récepteurs 5-HT₇. En effet, les affinités enregistrées sont plus faibles que celles des molécules de référence et aucune relation structure-affinité appropriée n'a pu être mise en évidence.

Tableaux récapitulatifs des produits synthétisés

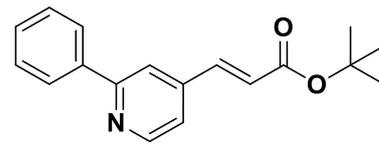




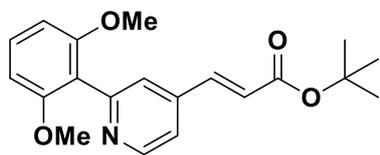
26



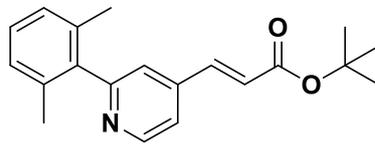
27



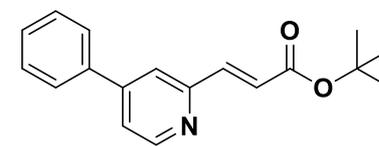
28



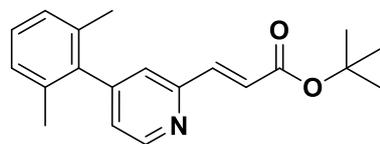
29



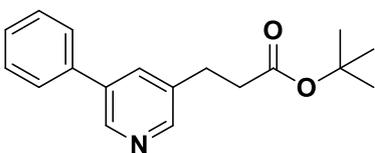
30



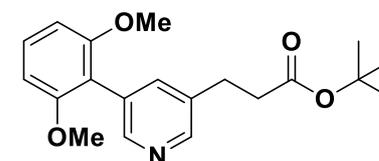
31



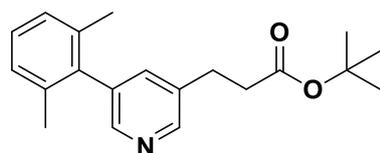
32



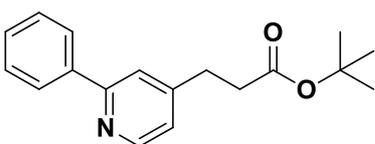
33



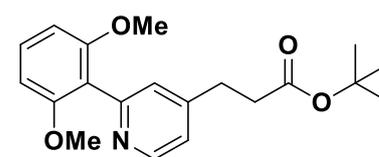
34



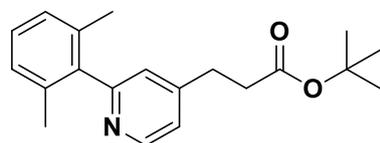
35



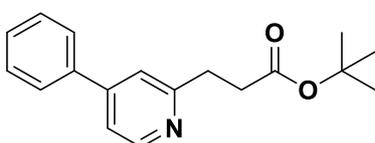
36



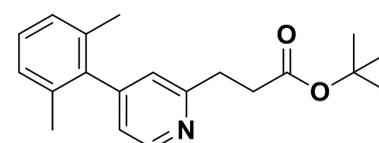
37



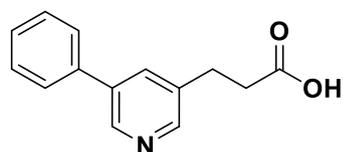
38



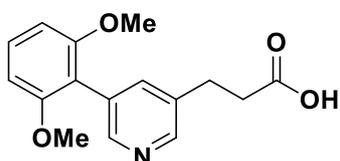
39



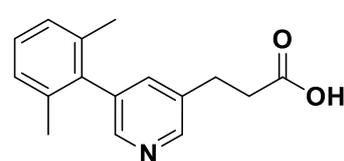
40



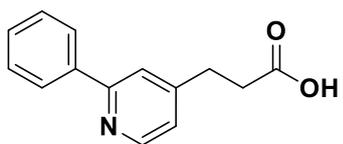
41



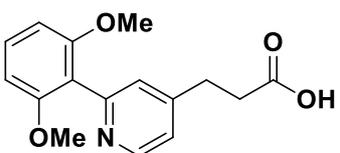
42



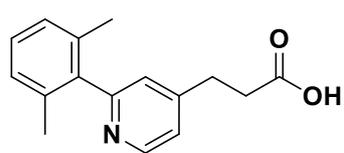
43



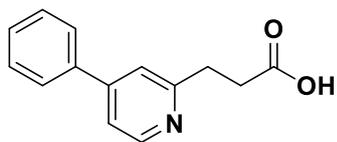
44



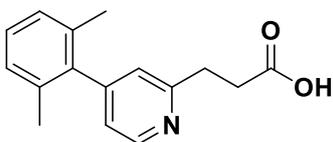
45



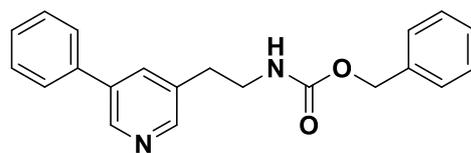
46



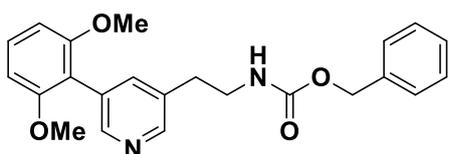
47



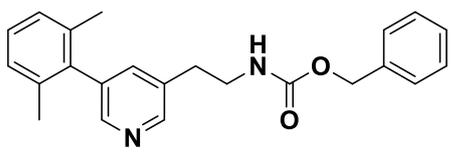
48



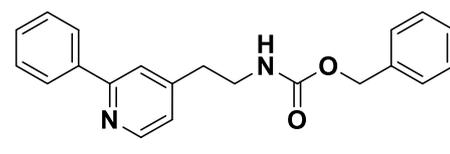
49



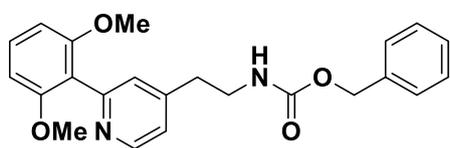
50



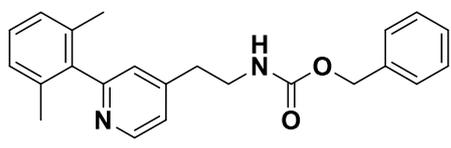
51



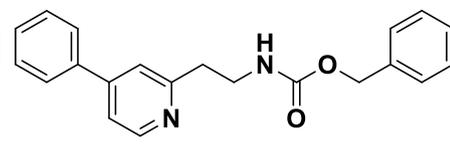
52



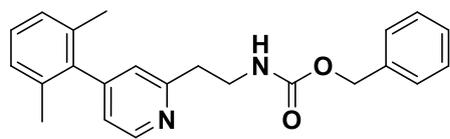
53



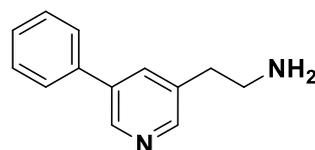
54



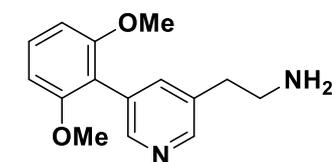
55



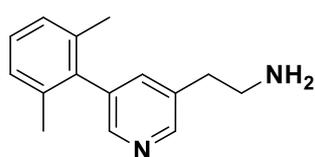
56



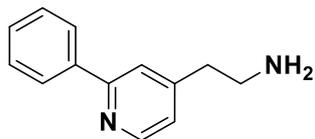
57



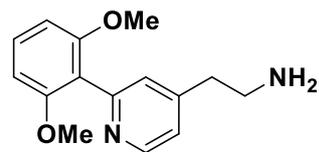
58



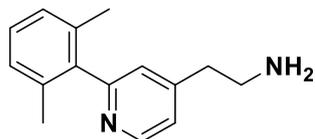
59



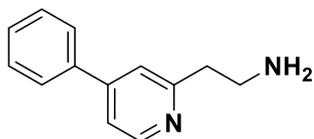
60



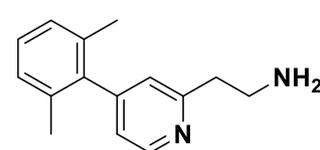
61



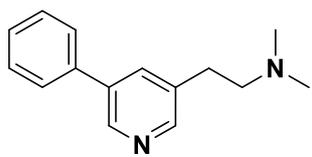
62



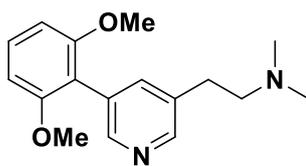
63



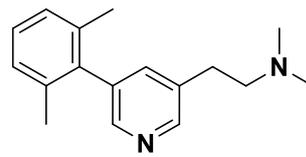
64



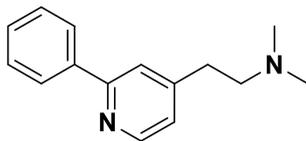
65



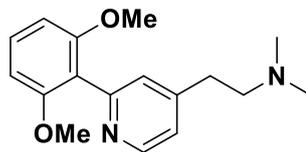
66



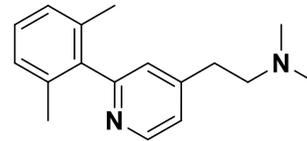
67



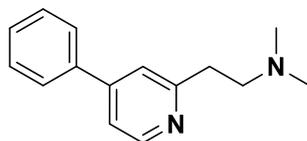
68



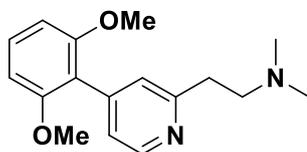
69



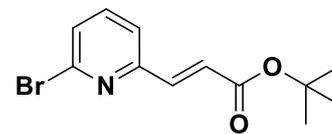
70



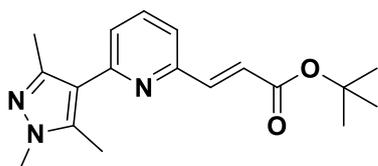
71



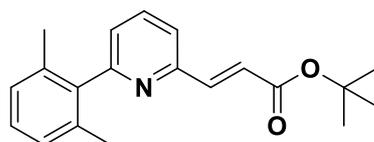
72



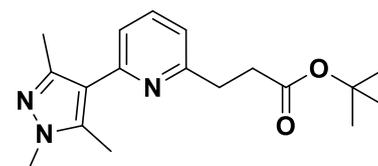
73



74



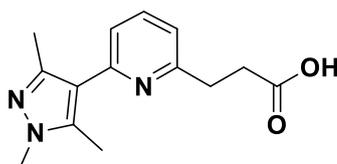
75



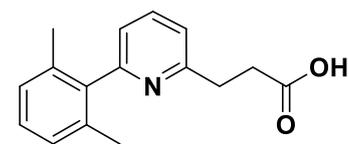
76



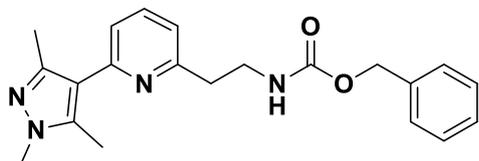
77



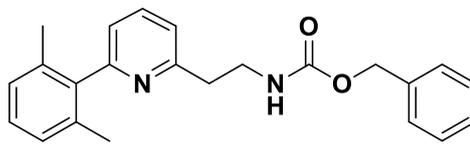
78



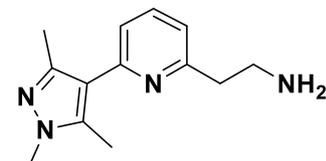
79



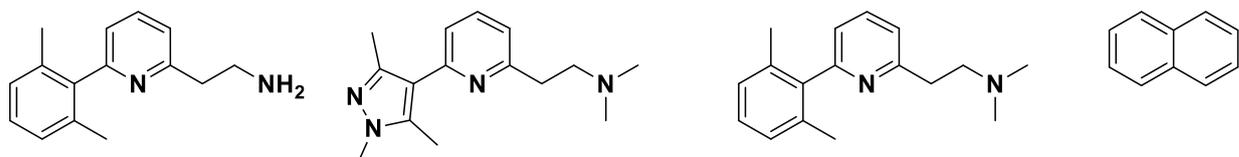
80



81



82

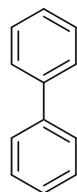


83

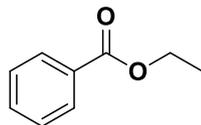
84

85

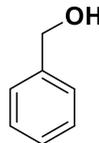
86



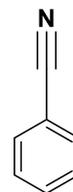
87



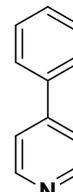
88



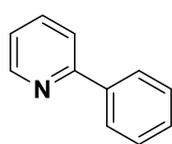
89



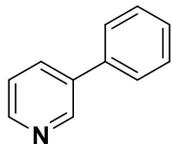
90



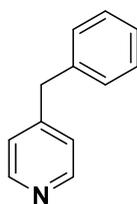
92



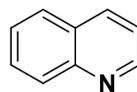
93



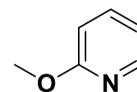
94



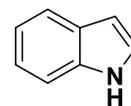
95



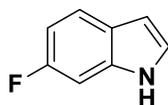
96



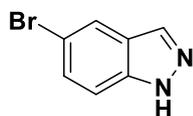
97



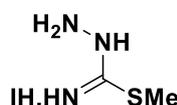
98



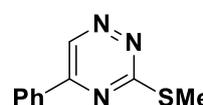
99



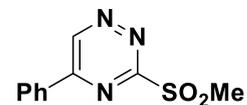
100



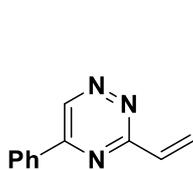
101



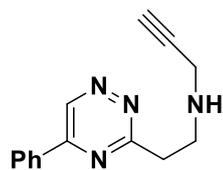
102



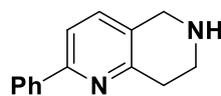
103



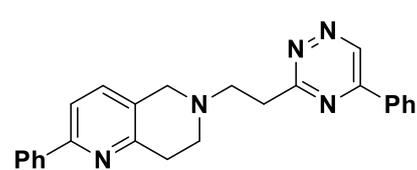
104



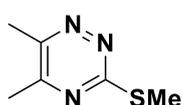
105



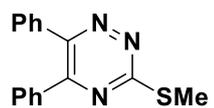
106



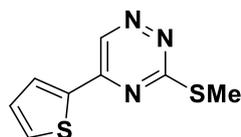
107



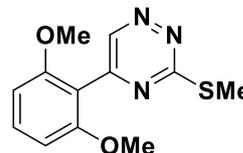
108



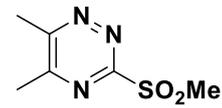
109



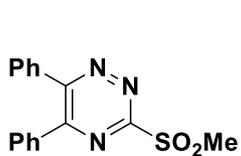
110



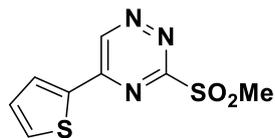
111



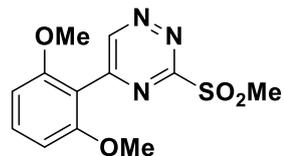
112



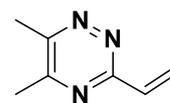
113



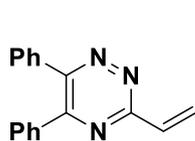
114



115



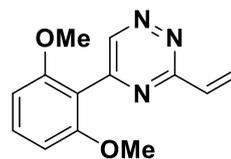
116



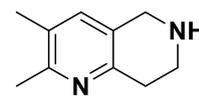
117



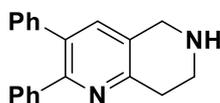
118



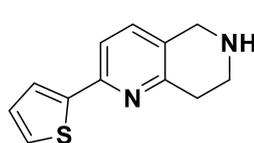
119



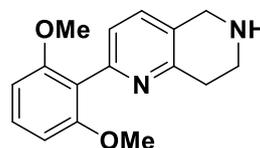
120



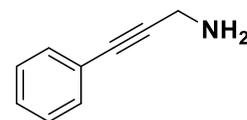
121



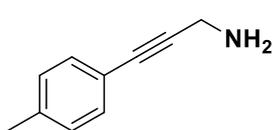
122



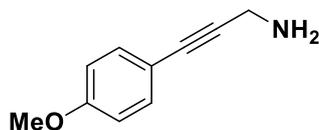
123



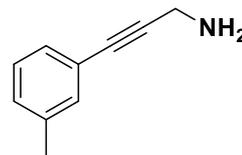
124



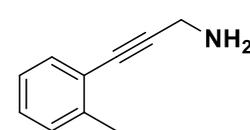
125



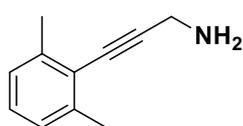
126



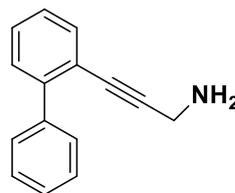
127



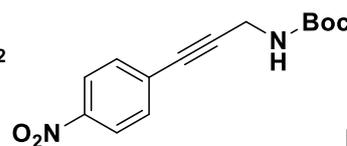
128



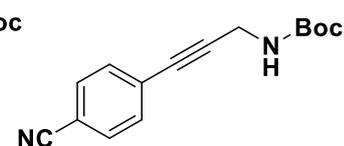
129



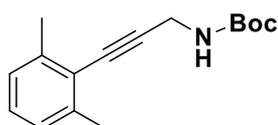
130



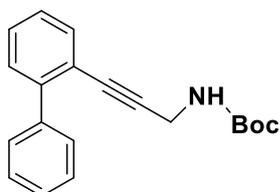
131



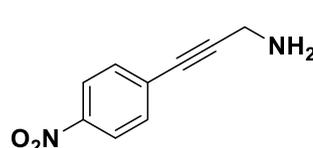
132



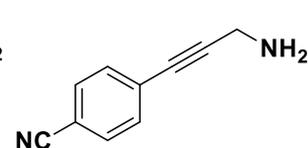
133



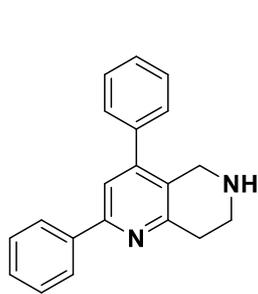
134



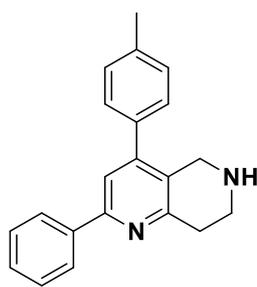
135



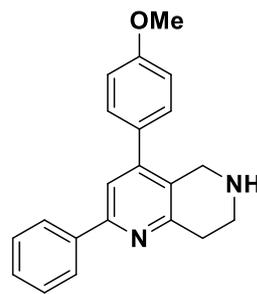
136



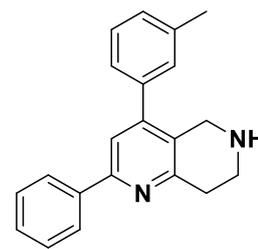
137



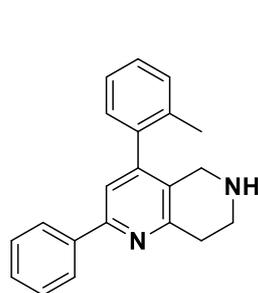
138



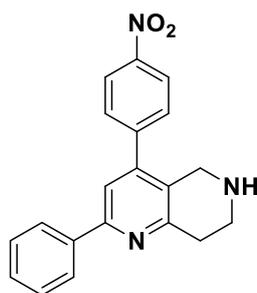
139



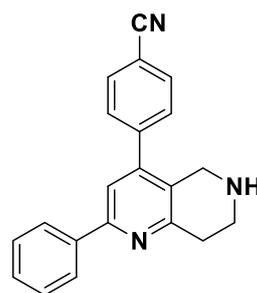
140



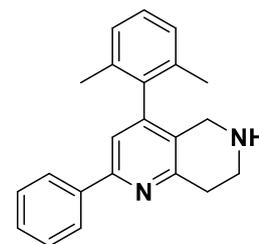
141



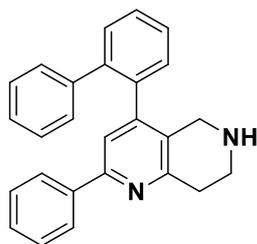
142



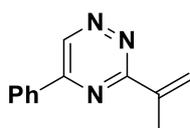
143



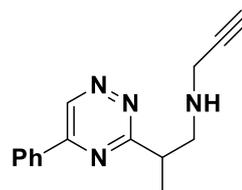
144



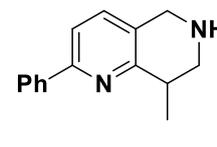
145



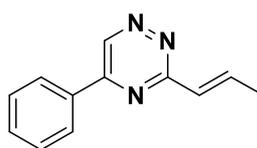
146



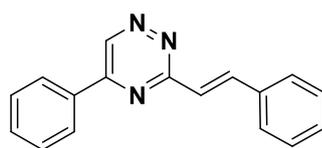
147



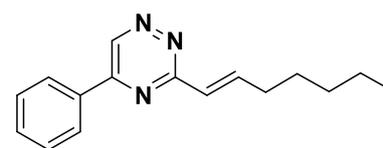
148



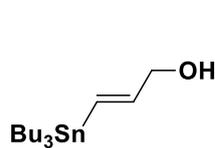
149



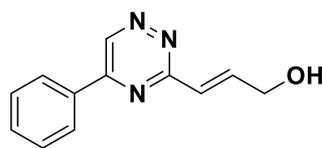
150



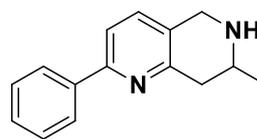
151



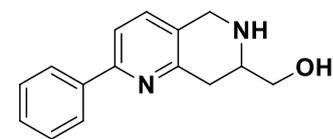
152



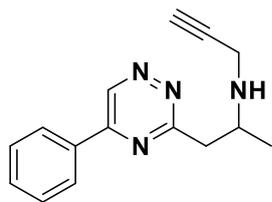
153



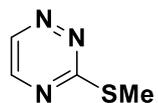
154



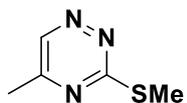
155



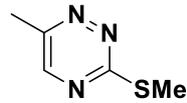
156



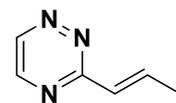
157



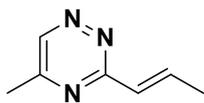
158



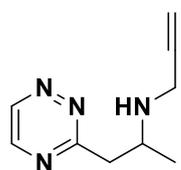
159



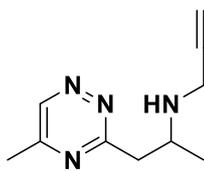
160



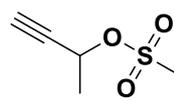
161



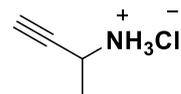
162



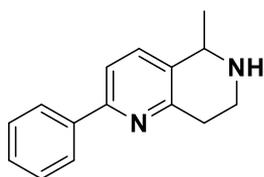
163



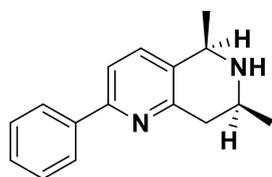
164



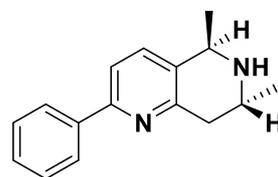
165



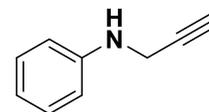
166



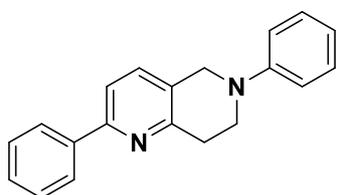
167



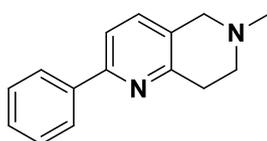
168



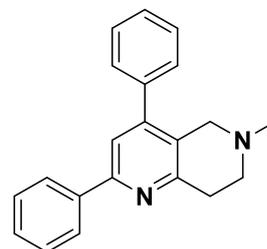
169



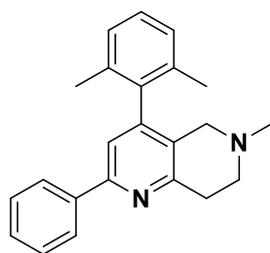
170



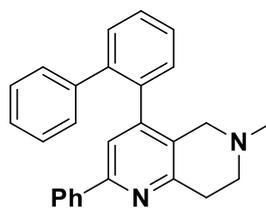
171



172



173



174

Partie expérimentale

CONDITIONS GENERALES

I. Indications générales

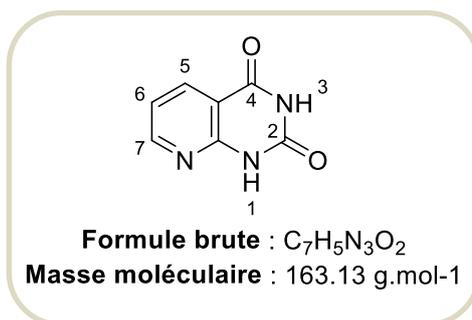
I.1 Réactifs et solvants

- Tous les réactifs et solvants ont été acquis chez Sigma-Aldrich, Acros Organics, Alfa Aesar, Frontier Scientific, et Appollo Scientific.
- Les solvants utilisés sont de qualité HPLC p.a. sauf indication contraire. Les solvants utilisés lors des réactions nécessitant un milieu anhydre sont distillés selon les procédés suivants:
 - Le toluène, l'acétonitrile et le dichlorométhane sur sulfate de calcium
 - Le dichlorométhane sur hydrure de calcium
 - La triéthylamine sur hydroxyde de potassium

I.2 Appareillage et outils d'analyses

- Les expériences sous irradiation micro-ondes sont effectuées sur un appareil Anton Paar sous contrôle de température seulement (Puissance maximum : 850 W, Pression maximum 30 bar).
- 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 ultraviolet puis, si nécessaire, par un traitement chimique adéquate :
- Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 40-70 μm (230-400 mesh) sous pression d'air comprimé.
- Les spectres de résonance magnétique nucléaire (**RMN**) sont réalisés sur un appareil Bruker Advance DPX250 (250 MHz pour le ¹H et 62,9 MHz pour le ¹³C) ou de type Bruker Advance 400 (400 MHz pour le ¹H et 100,6 MHz pour le ¹³C).
- Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en partie par million (ppm) par rapport aux références internes appropriées à chaque type de solvant:
- Les constantes de couplages (**J**) sont exprimées en hertz (Hz) et la multiplicité est représentée de manière suivante: singulet (**s**), doublet (**d**), doublet dédoublé (**dd**), doublet dédoublé dédoublé (**ddd**), triplet (**t**), triplet dédoublé (**td**), quadruplet (**q**), multiplet (**m**).
- Les spectres infra-rouge (**IR**) sont enregistrés sur un spectromètre Thermo Scientific Nicolet iS10. Il s'agit d'un ATR (Réflexion Totale Atténuée) doté d'un cristal en germanium. L'échantillon est directement déposé sur le germanium et comprimé avant l'enregistrement du spectre. La longueur d'onde des bandes caractéristiques est exprimée en cm^{-1} .

- Les spectres de masse (**SM**) sont réalisés sur un spectromètre Perkin-Elmer SCIEX de type API 300, Les échantillons sont préalablement solubilisés dans le CH_2Cl_2 ou le MeOH puis ionisés par la technique d'« ionspray » (IS), en mode positif.
- Les spectres de masse à haute résolution (**HRMS**) sont réalisés sur un spectromètre de masse de type Bruker maXis.
- Les températures de fusion ont été mesurées dans un tube capillaire au moyen d'un appareil Büchi et ne sont pas corrigées.

Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione 3**Mode Opératoire**

Le mélange réactionnel d'acide 2- aminonicotinique (2.8 g, 20.27 mmol) et de l'urée (7.41 g, 123.66 mmol) est chauffé à 190°C pendant 3 heures. Après refroidissement à 100°C, de l'eau et de l'acide chlorhydrique (1M) sont additionnés jusqu'à pH acide. Ensuite, le mélange est maintenu à reflux pendant une heure avant retour à température ambiante. L'ensemble est filtré puis séché dans une étuve à vide pendant une nuit.

Rendement: 84%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion** : sup à 340°C (Litt. 360°C)¹⁸⁹

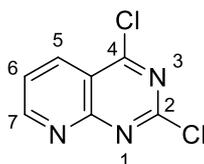
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 11.69 (s, 1H, NH), 11.48 (s, 1H, NH), 8.61 (dd, *J* = 4.9, 1.9 Hz, H₇), 8.26 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H, H₅), 7.25 (dd, *J* = 7.8, 4.9 Hz, 1H, H₆).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 101 MHz): δ (ppm) 167.6 (Cq), 159.7 (C₇), 157.5 (Cq), 155.6 (Cq), 141.6 (C₅), 124.14 (C₆), 115.0 (Cq).

IR : ν (cm⁻¹) 3452, 3104, 2177, 1722, 1696, 1579, 1394, 1297, 1123, 990, 846.

SM (SI): m/z= 164 (M+1)

2,4-Dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine 4



Formule brute : C₇H₃Cl₂N₃
Masse moléculaire : 200.02 g.mol⁻¹

Mode Opératoire

A une solution de la pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione **3** (2.1 g, 12.87 mmol) dans 21.6 mL (231.7 mmol) de trichlorure de phosphore, sont ajoutées deux gouttes de diméthylformamide. Le mélange est ensuite chauffé à 180°C pendant 15h. Après évaporation sous vide, l'excès de POCl₃ est hydrolysé avec de l'eau puis le mélange brut obtenu est extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous vide.

Rendement : 78%

Aspect : Solide jaune

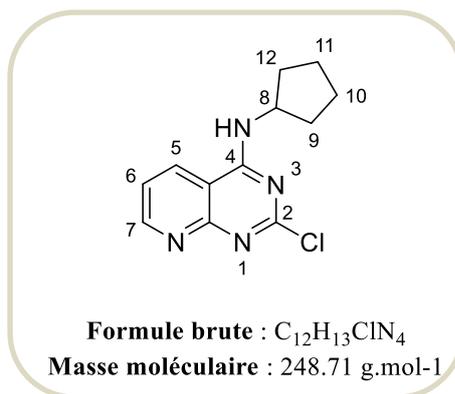
Point de fusion : 157-159 °C

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz): δ (ppm) 9.26 (dd, *J* = 4.8, 1.9 Hz, 1H, H₇), 8.65 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H, H₅), 7.80 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H, H₆).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62,5 MHz): δ (ppm) 166.2 (Cq), 155.8 (Cq), 153.2 (C₇), 149.0 (Cq), 137.1 (Cq), 136.3 (C₅), 130.3 (C₆).

IR : ν (cm⁻¹) 3425, 1537, 1462, 1369, 1331, 1266, 1186, 1004, 878, 794.

SM (SI): m/z= 201 (M+1)

2-Chloro-N-cyclopentylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine 5**Mode Opératoire**

A une solution de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **4** (1.2 g, 6 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (60 mL) et de la triéthylamine (1 mL, 7.2 mmol), est additionnée la cyclopentylamine (0,7 mL, 7,2 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit. Le résidu obtenu est évaporé sous vide et purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5).

Rendement : 72%**Aspect :** Solide jaune**Point de fusion :** 101-103 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) 8.93 (dd, *J* = 4.4, 1.7 Hz, 1H, H₇), 8.47 (dd, *J* = 7.5, 1.7, 1H, H₅), 7.33 (dd, *J* = 7.5, 4.4 Hz, 1H, H₆), 6.88 (s, 1H, NH), 4.72 (dt, *J* = 13.5, 6.7 Hz, 1H, H₈), 2.20- 2.16 (m, 2H, H₉), 1.75 -1.53 (m, 6H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

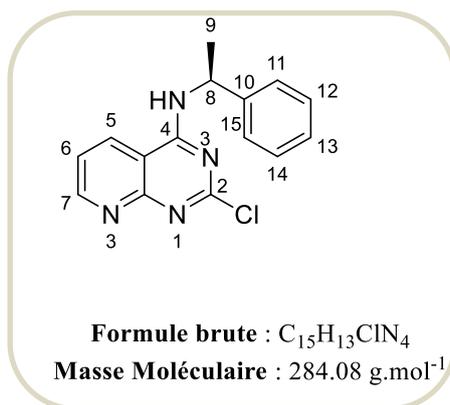
RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz) : δ (ppm) 162.9 (C_q), 162.8 (C_q), 160.6 (C_q), 157.2 (C₇), 133.5 (C₅), 122.5 (C₆), 109.9 (C_q), 55.1 (C₈), 34.1 (C₉, C₁₂), 25.3 (C₁₀, C₁₁).

IR: ν (cm⁻¹) 3232, 2936, 2828, 1633, 1413, 1517, 1126, 830, 782, 753.

SM (SI): *m/z* = 249 (M+1)

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺C₁₂H₁₄ClN₄: 249.1765, masse trouvée: 249.1766.

2-Chloro-N-(1-phényléthyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine **6**



Mode Opératoire

Le composé **6** est préparé à partir de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **4** (245 mg, 1.22 mmol) et de la (*S*)- α -méthylbenzylamine (0.2 mL, 1.47 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **5** pendant 12 heures à température ambiante. Le produit attendu est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10).

Rendement : 63%

Aspect : Solide jaune

Point de fusion : 107-109 °C

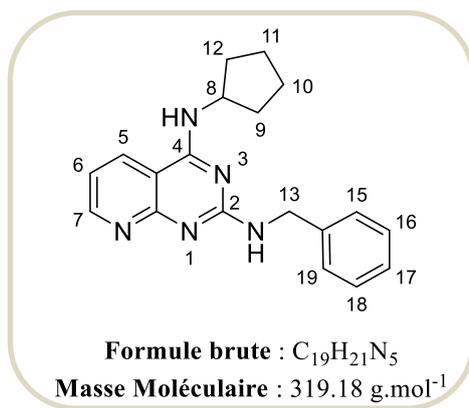
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) 9.01 (dd, $J = 4.4, 1.8$ Hz, 1H, H₇), 8.23 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H, H₅), 7.52 – 7.30 (m, 6H, H₆, H₁₁, H₁₂, H₁₃, H₁₄, H₁₅), 6.55 (s, 1H, NH), 5.68 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, H₈), 1.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H₉).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz) : δ (ppm) 161.9 (Cq), 161.7 (Cq), 160.4 (Cq), 156.8 (C₇), 148.3 (Cq), 133.5 (C₅), 122.5 (C₆), 121.8 (C₁₁, C₁₅), 121.5 (C₁₃), 120.2 (C₁₂, C₁₄), 109.9 (Cq), 57.4 (C₈), 23.3 (C₉).

IR : ν (cm⁻¹) 3375, 2974, 1601, 1575, 1435, 1319, 1034, 958, 731.

SM (SI): $m/z = 285$ (M+1)

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺C₁₅H₁₄ClN₄: 285.0901, masse trouvée: 285.0904.

N2-Benzyl-N4-cyclopentylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-diamine 7**Mode Opérateur**

A une solution de la 2-chloro-N-cyclopentylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine **5** (150 mg, 0.6 mmol) dans un mélange de diméthylformamide (0.8 mL), sont ajoutées la triéthylamine (1mL,7.2 mmol), 70 μ L (0.72 mmol) et la benzylamine. Le mélange est porté alors à 100°C pendant 24 heures et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/dichlorométhane/méthanol 70/20/10).

Rendement : 51%**Aspect :** Solide jaune**Point de fusion :** 136-138 °C

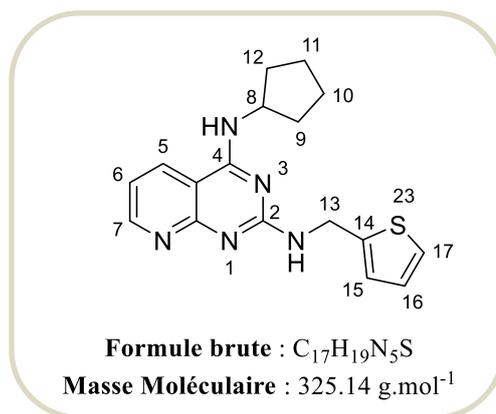
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 8.58 (dd, $J = 4.5, 1.8$ Hz, 1H, H₇), 8.46 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H, H₅), 7.30-6.98 (m, 6H, H₆, H₁₅, H₁₆, H₁₇, H₁₈, H₁₉), 7.00 (s, 1H, NH), 4.56 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, H₁₃), 4.55-4.50 (m, 2H, H₈), 4.37 (s, 1H, NH), 2.00-1.87 (m, 2H, H₉), 1.74- 1.51 (m, 6H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 101 MHz) : δ (ppm) 161.4 (Cq), 160.6 (Cq), 160.3 (Cq), 154.3 (C₇), 140,8 (C₅), 132.1 (C₆), 129.1 (Cq), 128.0 (C₁₅, C₁₉), 127.1 (C₁₆, C₁₈), 126.3 (C₁₇), 115.7 (Cq), 52.1 (C₆), 43,7 (C₁₃), 31.8 (C₉, C₁₂), 23.6 (C₁₀, C₁₁).

IR : ν (cm⁻¹) 3256, 2951, 2876, 1652,1514, 1238, 1024, 823, 735.

SM (SI): $m/z = 320$ (M+1)

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺C₁₉H₂₂N₅: 320.4173, masse trouvée: 320.1837.

N4-Cyclopentyl-N2-(thiophène-2-ylméthyl) pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-diamine 8**Mode Opératoire**

Le composé **8** est préparé à partir de la 2-chloro-N-cyclopentylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine **5** (150 mg, 0.6 mmol) et de la thiophène-2-ylméthylamine (70 μL, 0.72 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **7** pendant une nuit à 100°C. Le produit désiré est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole/méthanol 50/40/10).

Rendement : 48%**Aspect** : Solide brun**Point de fusion** : 133-135 °C

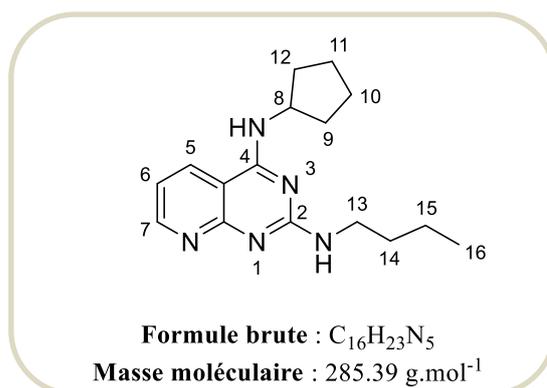
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 9.01 (s, 1H, NH), 8.52 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H, H₇), 8.35 (s, 1H, NH) 8.25 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H, H₅), 7.16 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H₁₆), 7.10 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H₁₅), 7.00 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H₁₇), 6.90 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H, H₆), 4.87 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, H₁₃), 4.65-4.60 (m, 1H, H₈), 2.12-2.07 (m, 2H, H₉), 1.79 -1.61 (m, 6H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz) : δ (ppm) 159.6 (C_q), 154.5 (C_q), 154.1 (C_q), 149.8 (C₇), 139.6 (C_q), 133.9 (C₅), 126.4 (C₆), 126.1 (C₁₅), 125.1 (C₁₆), 120.0 (C₁₇), 105.5 (C_q), 54.4 (C₈), 39.4 (C₁₃), 31.8 (C₉, C₁₂), 23.8 (C₁₀, C₁₁).

IR : ν (cm⁻¹) 3268, 2951, 2865, 1606, 1570, 1352, 1280, 889, 782.

SM (SI): m/z=326 (M+1)

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺C₁₇H₂₀N₅S: 326.1436, masse trouvée: 326.1437.

N2-Butyl-N4-cyclopentylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-diamine 9**Mode Opératoire**

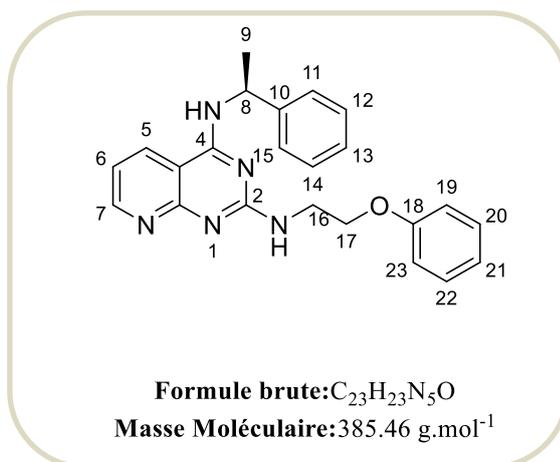
Le composé **9** est préparé à partir de la 2-chloro-N-cyclopentylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine **5** (150 mg, 0.6 mmol) et de la butan-1-amine (70 μ L, 0.72 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **7** pendant 24 heures à 100°C. Le produit désiré est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole/méthanol 50/40/10).

Rendement : 61%**Aspect :** Solide blanchâtre**Point de fusion :** 121-123 °C

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) : δ (ppm) 8.57 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H₇), 8.47 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H₅), 7.85 (s, 1H, NH), 6.98 (dd, $J = 7.9, 4.5$ Hz, 1H, H₆), 6.80 (s, 1H, NH), 4.52- 4.48 (m, 1H, H₈), 3.52-3.29 (m, 2H, H₁₃), 2.07 – 1.92 (m, 2H, H₁₄), 1.70-1.65 (m, 2H, H₉), 1.53-1.20 (m, 6H, H₁₀, H₁₁, H₁₂), 1.32 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H₁₅), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H₁₆).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 101 MHz) : δ (ppm) 161.6 (Cq), 161.0 (Cq), 160.2 (Cq), 154.5 (C₇), 132.2 (C₅), 115.6 (C₆), 105.9 (Cq), 52.4 (C₈), 40.4 (C₁₃), 32.3 (C₉, C₁₂), 31.5 (C₁₄), 23.8 (C₁₀, C₁₁), 19.9 (C₁₅), 14.01 (C₁₆).

IR: ν (cm⁻¹) 3245, 2956, 2868, 1606, 1483, 1507, 1123, 782**SM (SI):** $m/z = 286.5$ (M+1)**HRMS (m/z)** Masse calculée pour [M+H]⁺C₁₆H₂₄N₅: 286.4002, masse trouvée: 286.2028.

N2-(2-Phénoxyéthyl)-N4-(1-phényléthyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-diamine 10**Mode Opératoire**

Le composé **10** est préparé à partir de 2-chloro-N-(1-phényléthyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine **6** (180 mg, 0.63 mmol) et de la 2-phénoxy-éthylamine (0.1 mL, 0.75 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **7** pendant 24 heures à 100°C. Le composé attendu est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole/méthanol 50/40/10).

Rendement : 58%**Aspect** : Solide brun**Point de fusion** : 147-149 °C

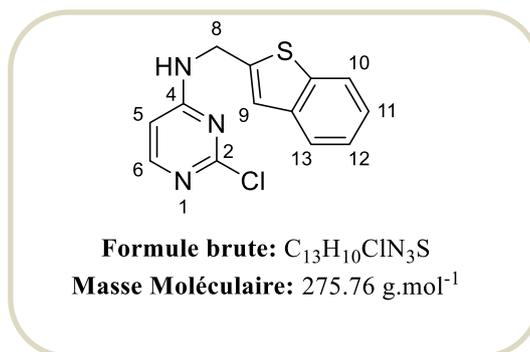
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) 8.30 (dd, *J* = 4.5, 1.2 Hz, 1H, H₇), 7.67 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H₅), 7.44 – 7.36 (m, 3H, H₆, H₁₁, H₁₂), 7.34 – 7.27 (m, 4H, H₁₂, H₁₃, H₁₄, NH), 7.00- 6.84 (m, 5H, H₁₉, H₂₀, H₂₁, H₂₂, H₂₃), 5.49 (s, 1H, NH), 5.38-5.32 (m, 1H, H₈), 4.05 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, H₁₆), 3.88 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, H₁₇), 1.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₉).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz) : δ (ppm) 161.1 (C_q), 161.0 (C_q), 146.6 (C_q), 143.0 (C₇), 143.8 (C_q), 129.6 (C₁₃), 129.4 (C₁₁, C₁₅), 128.6 (C₁₂, C₁₄), 127.5 (C₅), 127.1 (C₂₁), 126.1 (C₁₉, C₂₃), 121.3 (C_q), 120.8 (C₆), 114.5 (C₂₀, C₂₂), 114.4 (C_q), 66.8 (C₁₆), 66.4 (C₈), 41.1 (C₁₇), 22.5 (C₉).

IR: ν (cm⁻¹) 3398, 2931, 1611, 1575, 1482, 1418, 1240, 1052, 905, 705.

SM (SI): m/z = 386.5 (M+1)

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺C₂₃H₂₄N₅O: 386.1975, masse trouvée: 386.1975.

N-(Benzo[b]thiophèn-2-ylméthyl)-2-chloropyrimidin-4-amine 12**Mode Opératoire**

A une solution de la 2,4-dichloropyrimidine commerciale (200 mg, 1.34 mmol) dans 20 mL d'éthanol, sont ajoutées le bicarbonate de sodium (280 mg, 3.35 mmol) et la benzothiophène-2-méthylamine (262 mg, 1.61 mmol) est ajoutée. Après 3 heures à 80°C, le mélange réactionnel est hydrolysé avec de l'eau et extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous vide avant d'isoler le produit attendu par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole : 5/95).

Rendement : 76%**Aspect :** Solide blanc**Point de fusion :** 96-98 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) 8.19 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H₆), 7.77 (dd, *J* = 6.1, 2.3 Hz, 1H, H₁₀), 7.70 (dd, *J* = 6.4, 2.3 Hz, 1H, H₁₃), 7.30 (td, *J* = 4.8, 2.3 Hz, 2H, H₁₁, H₁₂), 7.20 (s, 1H, H₉), 6.64 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H₅), 5.72 (br, 1H, NH), 4.90 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, H₈).

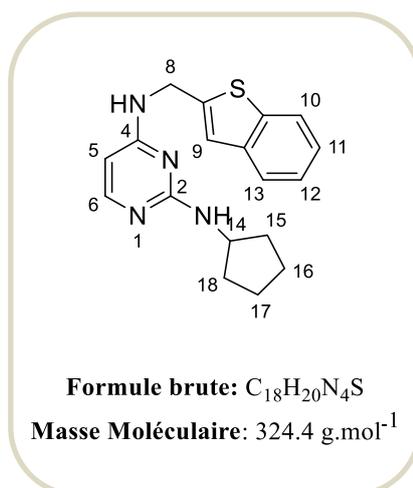
RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz) : δ (ppm) 162.2 (C_q), 161.9 (C_q), 159.1 (C₆), 143.7 (C_q), 140.9 (C_q), 124.3 (C₁₁), 124.2 (C₁₃), 123.3 (C₁₂), 122.3 (C₁₀), 121.9 (C₉), 120.4 (C_q), 110.9 (C₅), 41.2 (C₈).

IR: ν (cm⁻¹) 3245, 2917, 1560, 1485, 1123, 1098, 987, 790, 752.

SM (SI): m/z = 276 (M+1)

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₃H₁₁ClN₃S: 276.0356, masse trouvée: 276.0357.

N4-(Benzo[b]thiophèn-2-ylméthyl)-N2-cyclopentylpyrimidine-2,4-diamine **13**



Mode Opératoire

Le composé **13** est préparé à partir de la N-(benzo[b]thiophèn-2-ylméthyl)-2-chloropyrimidin-4-amine **12** (100 mg, 0.36 mmol) et de la cyclopentylamine (40 µL, 0.43 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **7** pendant 24 heures à 100°C. Le composé attendu est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole/méthanol 60/35/0.5).

Rendement : 44%

Aspect : Solide jaune

Point de fusion : 114-116 °C

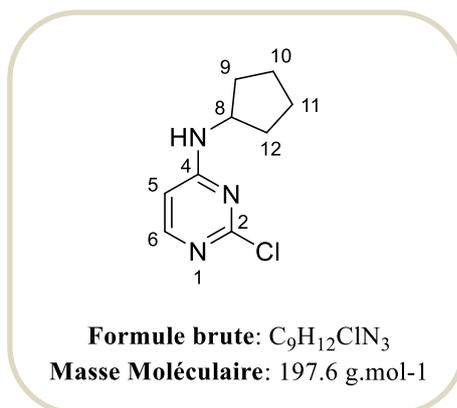
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) : δ (ppm) 8.01 (s, 1H, NH), 7.96 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, H₆), 7.80- 7.72 (m, 2H, H₁₀, H₁₃), 7.64 (br, 1H, NH), 7.38-7.25 (m, 2H, H₁₁, H₁₂), 7.18 (s, 1H, H₉) 5.79 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, H₅), 4.75 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, H₈), 4.05 (m, *J* = 6.3 Hz, 1H, H₁₄), 1.80 (dq, *J* = 11.7, 6.3 Hz, 2H, H₁₅), 1.68-1.30 (m, 6H, H₁₆, H₁₇, H₁₈).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 101 MHz) : δ (ppm) 163.2 (Cq), 161.1 (Cq), 160.7 (C₆), 139.7 (Cq), 139.4 (Cq), 145.4 (C₁₁), 124.6 (C₁₃), 124.3 (C₁₂), 123.5 (C₁₀), 122.8 (C₉), 121.7 (C₅), 120.4 (Cq), 49.3 (C₈), 36.8 (C₁₄), 32.7 (C₁₅, C₁₈), 23.8 (C₁₆, C₁₇).

IR: ν (cm⁻¹) 3252, 2943, 2872, 1541, 1448, 1323, 1227, 1024, 786.

SM (SI): m/z = 325 (M+1)

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₈H₂₁N₄S: 325.1481, masse trouvée: 325.1483.

2-Chloro-N-cyclopentylpyrimidin-4-amine 14**Mode Opératoire**

Le composé **14** est préparé à partir de la 2,4-dichloropyrimidine (1 g, 6.71 mmol) et de la cyclopentylamine (0.7 mL, 8.05 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **5** pendant une nuit à température ambiante. Le produit attendu est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole 10/90).

Rendement : 86%**Aspect :** Solide blanc**Point de fusion :** 82-84°C

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) : δ (ppm) 7.86 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H₆), 6.40 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H₅), 4.24- 4.20 (m, 1H, H₈), 3.84 (br, 1H, NH), 1.92 (dt, *J* = 11.5, 6.0 Hz, 2H, H₉), 1.68 - 1.44 (m, 6H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

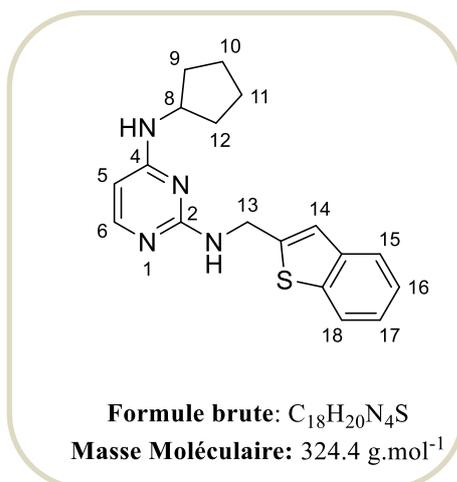
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 101 MHz) : δ (ppm) 163.3 (C_q), 160.3 (C_q), 155.6 (C₆), 105.5 (C₅), 51.9 (C₈), 32.5 (C₉, C₁₂), 23.8 (C₁₀, C₁₁).

IR: ν (cm⁻¹) 3231, 2818, 1647, 1425, 1519, 1116, 816, 762, 743.

SM (SI): *m/z* = 198 (M+1)

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₉H₁₃ClN₃: 198.0792, masse trouvée: 198.0796.

N2-(Benzo[b]thiophèn-2-ylméthyl)-N4-cyclopentylpyrimidine-2,4-diamine 15



Mode Opératoire

Dans un ballon de 50 mL, sont ajoutés successivement 20 mL de dioxane, le composé **14** (186 mg, 0,94 mmol), la benzothiophène-2-méthylamine (183 mg, 1.13 mmol), le xantphos (109 mg, 0.19 mmol) et l'hydrogénocarbonate de sodium (260 mg, 1.88 mmol). Le mélange est successivement dégazé et purgé à l'argon plusieurs fois pendant 10 minutes. Puis, l'acétate de palladium (21 mg, 0.094 mmol) est additionné 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 de dioxane, pendant 24 heures. Après consommation totale du produit de départ, le mélange réactionnel est hydrolysé par 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 colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle /éther de pétrole/méthanol 55/40/5).

Rendement : 62%

Aspect : Solide brun

Point de fusion : 111-113 °C

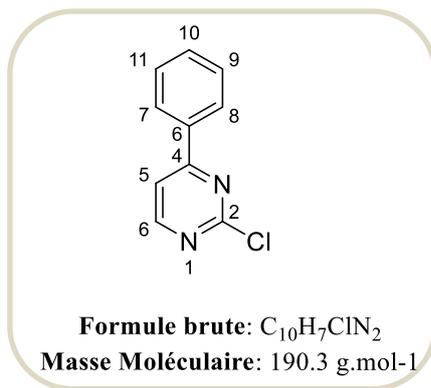
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) : δ (ppm) 7.84 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H, H₁₈), 7.72 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H, H₁₅), 7.64 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H₆), 7.38- 7.27 (m, 2H, H₁₆, H₁₇), 7.05 (s, 1H, NH), 6.89 (s, 1H, NH), 5.74 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H₅), 4.67 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, H₁₃), 4.16 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H, H₈), 1.86 (dt, *J* = 11.8, 5.8 Hz, 2H, H₉), 1.68- 1.37 (m, 6H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 101 MHz) : δ (ppm) 162.2 (C_q), 161.6 (C_q), 146.3 (C₆), 139.4 (C_q), 138.8 (C_q), 124.5 (C₁₈), 124.0 (C₁₅), 123.3 (C₁₆), 122.7 (C₁₇), 121.0 (C₅), 120.4 (C_q), 51.9 (C₈), 41.4 (C₁₃), 32.5 (C₉, C₁₂), 23.8 (C₁₀, C₁₁).

IR: ν (cm⁻¹) 3260, 2953, 2866, 1542, 1456, 1346, 1237, 1014, 794.

SM (SI): *m/z* = 325 (M+1)

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₈H₂₁N₄S: 325.1481, masse trouvée: 325.1483.

2-Chloro-4-phénylpyrimidine 16**Mode Opératoire**

Dans un tube de 10 mL, sont additionnés, successivement dans 6 mL de toluène, la 2,4-dichloropyrimidine commerciale (1 g, 6.17 mmol), l'acide phénylboronique (0.81 g, 6.17 mmol, 1.2 équ.), 3 mL d'éthanol et 1.2 g (9.2 mmol, 2 équ.). Le mélange est dégazé à froid et purgé à l'argon pendant 10 minutes. Puis, le palladium tétrakis(triphénylphosphine) (0.71 g, 0.617 mmol, 0.1 équ.) est ajouté et le mélange réactionnel est chauffé sous activation micro-ondes à 150 °C pendant 15 minutes. A la fin de la réaction, le solvant organique est évaporé, le résidu est repris dans l'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 colonne de gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 95/5).

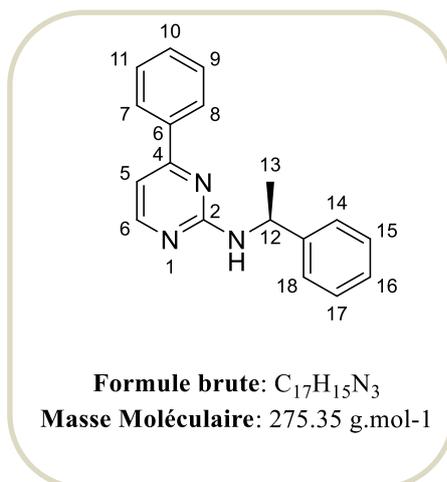
Rendement : 64%**Aspect :** Solide blanc**Point de fusion :** 67-69 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ (ppm) 8.63 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H₆), 8.09 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 2H, H₇, H₈), 7.64 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H₅), 7.56 -7.48 (m, 3H, H₉, H₁₀, H₁₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ (ppm) 167.4 (Cq), 162.1 (Cq), 160.0 (C₆), 135.3 (Cq), 132.1 (C₁₀), 129.3 (C₇, C₈), 127.6 (C₉, C₁₁), 115.3 (C₅).

IR: ν (cm⁻¹) 3232, 2936, 2828, 1633, 1413, 1517, 1126, 830, 782, 753.

SM (SI): m/z = 191 (M+1)

N-Benzyl-4-phénylpyrimidin-2-amine 17**Mode Opérateur**

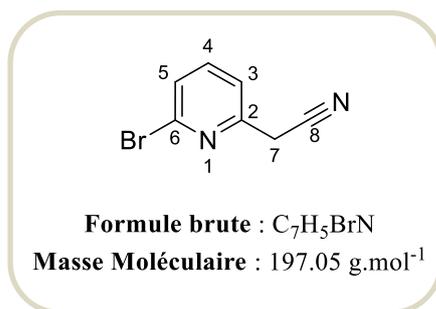
Le composé **17** est préparé à partir de la 2-chloro-4-phénylpyrimidine **16** (400 mg, 2.09 mmol) et de la (S)- α -méthylbenzylamine (0.3 mL, 2.51 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **15** pendant 24 heures à 100°C. Le produit attendu est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant: dichlorométhane/méthanol : 95/5).

Rendement : 64%**Aspect :** Solide blanc**Point de fusion :** 97-99 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) 8.29 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H₆), 7.94 (dd, $J = 6.8, 3.0$ Hz, 2H, H_{7, 8}), 7.45- 7.40 (m, 5H, H_{9, 10, 11, 14, 18}), 7.32 -7.20 (m, 3H, H_{15, 16, 17}), 6.93 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H₅), 5.55 (br, 1H, NH), 5.28 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, H₁₂), 1.58 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H₁₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz) : δ (ppm) 165.6 (C_q), 161.1 (C_q), 159.6 (C₆), 140.4 (C_q), 134.6 (C_q), 131.8 (C₁₀), 128.8 (C_{7, 8}), 128.2 (C_{9, 11}), 128.7 (C_{14, 18}), 127.8 (C₁₆), 126.8 (C_{15, 17}), 113.2 (C₅), 53.8 (C₁₂), 27.8 (C₁₃).

IR: ν (cm⁻¹) 3378, 2942, 1657, 1532, 1418, 1237, 1112, 915, 765.**SM (SI):** $m/z = 276$ (M+1)**HRMS (m/z)** Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₇H₁₆N₃: 276.0869, masse trouvée: 276.0871.

2-(6-bromopyridin-2-yl)acétonitrile 18**Mode opératoire**

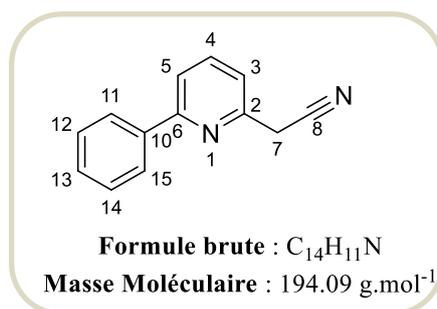
A une solution d'acétonitrile (1.18 mL, 23 mmol, 3.6 éq.) dans 15 mL de tétrahydrofurane anhydre à -78°C, 13.9 mL de *n*-BuLi (solution à 1.5M dans hexane, 20.9 mmol, 3.3 éq.) sont additionnés goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 45 min à -78°C sous atmosphère d'argon. Une solution de 2,6-dibromopyridine (1.5 g, 6.33 mmol, 1éq.) dans 10 mL de tétrahydrofurane anhydre est ensuite ajoutée *via* une canule. Après 2 h de réaction à -78°C, la réaction est arrêtée par l'ajout de l'eau et extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées, filtrées et évaporées sous vide puis purifiées par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : EP/AcOEt 80/20) pour conduire au composé désiré **18**.

Rendement : 26 %**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion :** 42-44°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₄), 7.44 (dd, *J* = 11.6, 7.8 Hz, 2H, H₃, H₅), 3.91 (s, 2H, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 151.5 (C_q), 142.0 (C_q), 139.6 (C₄), 127.6 (C₅), 121.1 (C₃), 116.3 (C_q), 91.2 (C₈), 26.2 (C₇).

IR: ν (cm⁻¹) 3046, 2981, 1578, 1557, 1435, 1214, 1124, 988, 735.

2-(6-Phénylpyridin-2-yl)acétonitrile19**Mode opératoire**

Dans un ballon de 50 mL, le composé **18** (300 mg, 1.53 mmol, 1 éq.), et l'acide phénylboronique (223 mg, 1.83 mmol, 1.2 éq.) sont additionnés successivement dans un mélange toluène/éthanol (2/1, 9 mL) et 2 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Le mélange est dégazé à froid et purgé à l'argon pendant 10 minutes. Puis, le palladium tétrakis(triphénylphosphine) (176 mg, 0.15 mmol, 0.1 éq.) est ajouté et le ballon est ensuite introduit dans un bain d'huile préalablement chauffé à 110°C. Le milieu réactionnel est alors laissé sous agitation au reflux du toluène pendant 12h. Après consommation totale du produit de départ, le solvant organique est évaporé, le résidu est repris dans l'eau et extrait au dichlorométhane (3 x 30 mL). Les phases organiques sont séchées, filtrées et évaporées sous vide pour conduire à un milieu brut purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : EP/AcOEt 70/30).

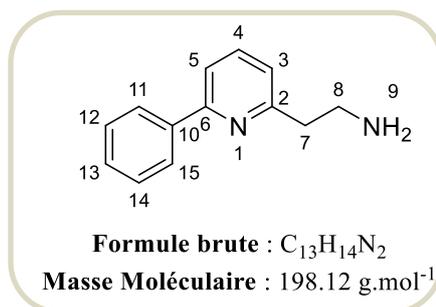
Rendement : 86 %**Aspect:** Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₁₁, H₁₅), 7.77 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₄), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₅), 7.51- 7.41 (m, 3H, H₁₂, H₁₃, H₁₄), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₃), 3.99 (s, 2H, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 157.5 (C_q), 150.3 (C_q), 138.4 (C_q), 138.1 (C₄), 129.4 (C₁₃), 128.8 (C₁₁, C₁₅), 126.9 (C₁₂, C₁₄), 120.4 (C₅), 119.5 (C₃), 117.2 (C_q), 92.3 (C₈), 26.8 (C₇).

IR: ν (cm⁻¹) 3055, 2956, 2258, 1589, 1567, 1456, 1223, 1156, 991, 759.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₄H₁₂N: 195.1645, masse trouvée: 195.1647.

2-(6-Phénylpyridin-2-yl)éthan-1-amine 20**Mode opératoire**

A une solution du composé **10** (240 mg, 1.23 mmol, 1,0 éq.) dans 10 mL de THF, 12.3 mL du BH₃ (solution à 1.0 M dans THF, 12.35 mmol, 10 éq.) sont additionnés goutte à goutte pendant 20 min. Le mélange réactionnel est agité à 60°C pendant 24h avant l'ajout de 3 mL de HCl (6N) à température ambiante. Le brut est ensuite chauffé à 70°C et laissé sous agitation pendant 2h. Après retour à température ambiante, la phase aqueuse récupérée est basifiée par l'ajout d'une solution de soude 10N, puis extraite avec du chloroforme (6x20mL). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le mélange brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : EP/AcOEt 10/90) pour conduire au composé désiré **20**.

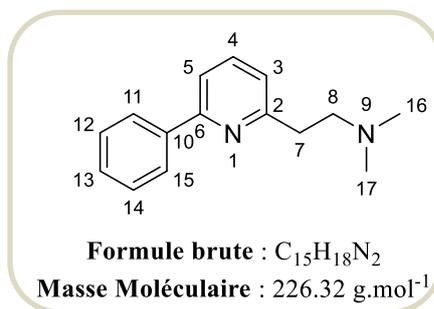
Rendement : 66 %**Aspect**: Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₁₁, H₁₅), 7.68 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₄), 7.61 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₅), 7.50 – 7.37 (m, 3H, H₁₂, H₁₃, H₁₄), 7.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₃), 3.50 (br, 2H, NH₂), 3.31 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H₇), 3.09 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H₈).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 161.1 (Cq), 158.3 (Cq), 140.8 (Cq), 138.6 (C₄), 130.3 (C₁₃), 130.1 (C₁₁, C₁₅), 128.3 (C₁₂, C₁₄), 123.2 (C₅), 119.7 (C₃), 42.8 (C₇), 32.3 (C₈).

IR: ν (cm⁻¹) 3246, 3058, 1589, 1446, 1410, 1260, 951, 717.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₃H₁₅N₂: 199.1863, masse trouvée: 199.1864.

N,N*-Diméthyl-2-(6-phénylpyridin-2-yl)éthan-1-amine **21***Mode opératoire**

A une solution du composé **20** (0.08 g, 0.29 mmol, 1 éq.) dans 5 mL de méthanol, 0.13 mL (solution 37%, 2.38 mmol, 8 éq.) d'aldéhyde formique et 94 mg de cyanoborohydrure de sodium (1.42 mmol, 5 éq.) sont ajoutés. Le pH du mélange réactionnel est porté à 6 par addition d'acide acétique glacial. La réaction est laissée sous vive agitation pendant 24 h puis hydrolysée avec une solution de soude 1M. 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 colonne de gel de silice (éluant : DCM/MeOH 95/5) pour conduire au produit désiré **21**.

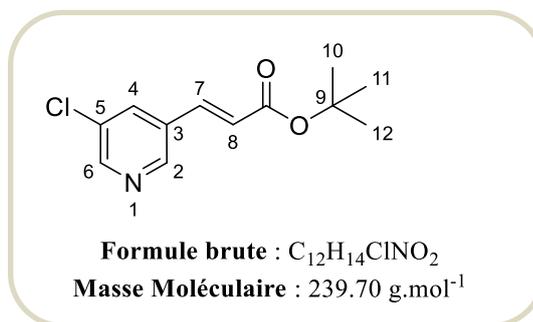
Rendement : 71 %**Aspect:** Huile incolore

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₁₁, H₁₅), 7.69 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₄), 7.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₅), 7.44-7.38 (m, 3H, H₁₂, H₁₃, H₁₄), 7.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₃), 3.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H₈), 2.95 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H₇), 2.43 (s, 6H, H₁₆, H₁₇).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 161.2 (C_q), 156.8 (C_q), 139.6 (C_q), 137.0 (C₄), 128.7 (C₁₃), 128.6 (C₁₁, C₁₅), 126.9 (C₁₂, C₁₄), 121.4 (C₅), 118.0 (C₃), 59.0 (C₇), 45.2 (C₁₆, C₁₇), 36.1 (C₈).

IR: ν (cm⁻¹) 2943, 1667, 1590, 1446, 1258, 1159, 988, 759.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₅H₁₉N₂: 227.2128, masse trouvée: 227.2129.

(E)-3-(5-Chloropyridin-3-yl)acrylate de *tert*-butyle 22**Mode opératoire**

Sous atmosphère d'argon, 2.3 mL (15.57 mmol) d'acrylate de *tert*-butyle, 3.8 g (10.38 mmol) d'iodure de tétrabutylammonium et 85 mg (0.01 mmol) de chlorure de bis(diphénylphosphinoferrocène) dipalladium (II) sont additionnés à une solution de 1 g (5.19 mmol) de 3-bromo-5-chloropyridine dissous dans 9 ml d'un mélange DMF/H₂O (6/1) en présence de triéthylamine (0.8 mL, 10.38 mmol) . Le milieu réactionnel est agité pendant 12h à 50 °C. Le solvant est évaporé puis le résidu repris avec du dichlorométhane, filtré sur célite, concentré et purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 95/5) pour conduire au dérivé **22**.

Rendement : 81%**Aspect:** Solide jaune**Point de fusion :** 56-58°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.58 (d, *J*= 2.5 Hz, 1H, H₆), 8.53 (d, *J*=2.5 Hz, 1H, H₂), 7.79 (t, *J*= 2.5 Hz, 1H, H₄), 7.50 (d, *J*= 17.0 Hz, 1H, H₇), 6.43 (d, *J*= 17.0 Hz, 1H, H₈), 1.53 (s, 9H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

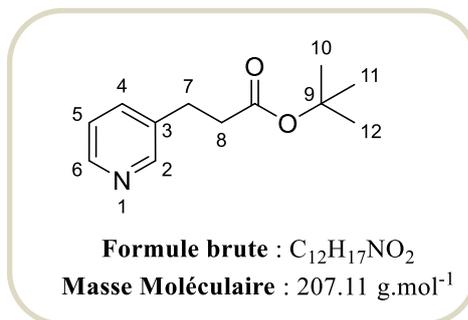
RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 165.1 (C_q), 149.4 (C₆), 147.1 (C₂), 138.1 (C₄), 133.5 (C₇), 132.4 (C_q), 131.6 (C_q), 123.9 (C₈), 81.2 (C_q), 28.1 (C₁₀, C₁₁, C₁₂).

IR: ν (cm⁻¹) 3057, 2977, 1698, 1579, 1458, 1426, 1330, 1297, 1018, 909, 753.

SM (ESI): *m/z*= 240(*M*+1)

HRMS (*m/z*) Masse calculée pour [*M*+H]⁺ C₁₂H₁₅N₂: 240.0785, masse trouvée: 240.0786.

3-(Pyridin-3-yl)propanoate de *tert*-butyle **22a**



Mode opératoire

A une solution du composé **22** (240 mg, 1.03 mmol, 1 éq.) dans 10 mL d'éthanol, est ajouté du palladium sur charbon (10%, 24 mg) puis l'hydrogène est mis à barboter pendant 15 minutes. Le mélange réactionnel est agité sur pression d'hydrogène pendant 24h à température ambiante. Le catalyseur est filtré sur célite puis le solvant est évaporé. Le résidu est ensuite repris dans 50 mL d'une solution saturée de carbonate de sodium et extrait au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont alors séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé pour donner le dérivé **22a**.

Rendement : 74%

Aspect: Huile jaune

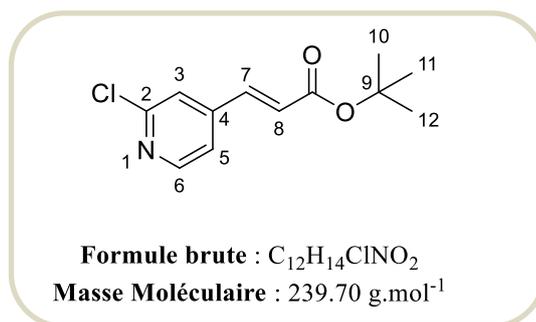
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.48 (s, 1H, H₂), 8.36 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H₆), 7.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₄), 7.21 (dd, *J* = 7.7, 5.8 Hz, 1H, H₅), 2.92 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₇), 2.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₈), 1.43 (s, 9H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 173.0 (C_q), 151.3 (C_q), 149.4 (C₆), 147.1 (C₂), 137.2 (C₄), 124.7 (C₅), 82.1 (C_q), 37.9 (C₇), 29.6 (C₈), 29.4 (C₁₀, C₁₁, C₁₂).

IR: ν (cm⁻¹) 2977, 1723, 1575, 1478, 1423, 1366, 1249, 1105, 957, 752.

SM (ESI): *m/z* = 208 (M+1)

HRMS (*m/z*) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₂H₁₈NO₂: 208.0782, masse trouvée: 208.0783.

(E)-3-(2-Chloropyridin-4-yl)acrylate de *tert*-butyle 23**Mode opératoire**

Le composé **23** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **22**, à partir de 5.19 mmol de 4-bromo-2-chloropyridine (1g) et de 2.3 mL de d'acrylate de *tert*-butyle (15.57 mmol, 3.0 éq.). Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 95/5).

Rendement : 78 %**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion :** 64-66°C

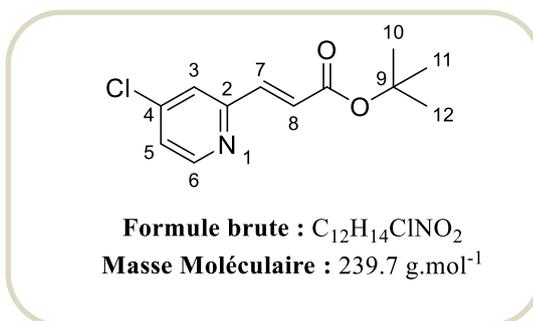
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H₆), 7.44 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H₇), 7.40 (s, 1H, H₃), 7.29 (dd, *J* = 5.2, 1.4 Hz, 1H, H₅), 6.53 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H₈), 1.54 (s, 9H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 166.2 (C_q), 153.8 (C₆), 151.6 (C₇), 146.4 (C_q), 140.4 (C₃), 127.5 (C_q), 123.8 (C₅), 121.7 (C₈), 82.9 (C_q), 29.4 (C₁₃, C₁₄, C₁₅).

IR: ν (cm⁻¹) 2985, 1703, 1644, 1589, 1534, 1381, 1318, 1292, 1147, 906, 753.

SM (ESI): *m/z* = 240 (M+1)

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺C₁₂H₁₅ClNO₂: 240.0785, masse trouvée: 240.0787.

(E)-3-(4-Chloropyridin-2-yl)acrylate de *tert*-butyle 24**Mode opératoire**

Le composé **24** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **22**, à partir de 5.19 mmol de 2-bromo-4-chloropyridine (1g) et de 2.3 mL de d'acrylate de *tert*-butyle (15.57 mmol, 3.0 éq.). Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 95/5).

Rendement : 56 %**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion :** 58-60°C

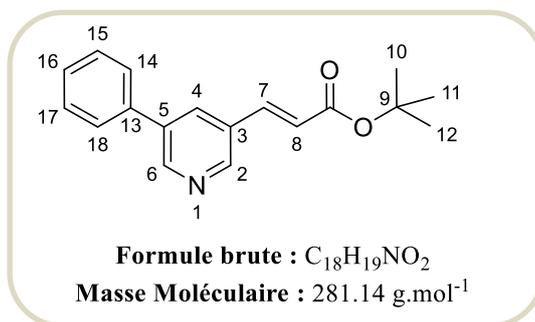
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H₆), 7.51 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₇), 7.41 (s, 1H, H₃), 7.25 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H₅), 6.84 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₈), 1.53 (s, 9H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 166.9 (Cq), 156.2 (Cq), 152.2 (C₆), 146.1 (Cq), 142.3 (C₇), 127.3 (C₅), 125.4 (C₃), 125.3 (C₈), 82.4 (Cq), 29.5 (C₁₀, C₁₁, C₁₂).

IR: ν (cm⁻¹) 2980, 1702, 1645, 1568, 1550, 1298, 1212, 1144, 968, 777.

SM (ESI): *m/z* = 240 (M+1)

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺C₁₂H₁₅ClNO₂: 240.0785, masse trouvée: 240.0785.

(E)-3-(5-Phénylpyridin-3-yl)acrylate de *tert*-butyle 25**Mode opératoire**

Le composé **25** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **19**, à partir de 3.34 mmol du composé **22** (800 mg) et de 450 mg d'acide phénylboronique (4.01 mmol, 1.2 équ.). Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 80/20).

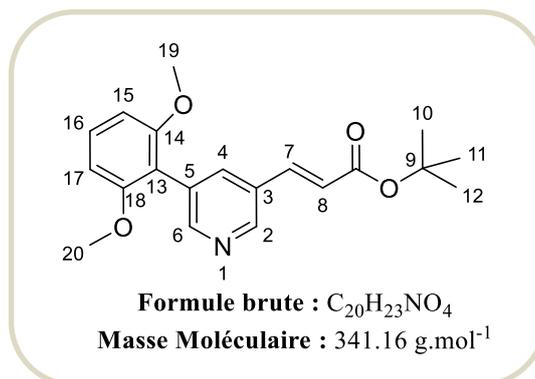
Rendement : 85 %**Aspect:** Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.81 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₆), 8.70 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₂), 7.98 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₄), 7.64 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H₇), 7.61 – 7.57 (m, 2H, H₁₄, H₁₈), 7.53 – 7.41 (m, 3H, H₁₅, H₁₆, H₁₇), 6.52 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H₈), 1.55 (s, 9H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

RMN¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 165.5 (C_q), 149.2 (C₆), 148.1 (C₂), 139.7 (C₄), 137.1 (C_q), 136.8 (C_q), 132.4 (C₇), 130.3 (C_q), 129.1 (C₁₄, C₁₈), 128.4 (C₁₆), 127.1 (C₁₅, C₁₇), 122.7 (C₈), 81.0 (C_q), 28.1 (C₁₀, C₁₁, C₁₂).

IR: ν (cm⁻¹) 2975, 1712, 1631, 1561, 1498, 1473, 1371, 1269, 1139, 971, 757.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₈H₂₀NO₂: 282.2454, masse trouvée: 282.2456.

(E)-3-(5-(2,6-Diméthoxyphényl)pyridin-3-yl)acrylate de *tert*-butyle 26**Mode opératoire**

Le composé **26** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **19**, à partir de 4.18 mmol du composé **22** (1 g) et de 913 mg d'acide 2,6-diméthoxyphénylboronique (5.02 mmol, 1.2 éq.). Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/éther de pétrole, 80/20).

Rendement : 89%**Aspect:** Solide jaune**Point de fusion :** 82-84°C

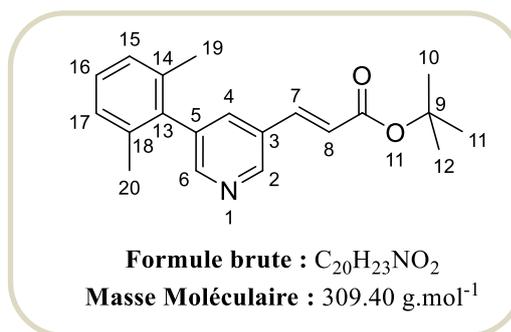
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₆), 8.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₂), 7.82 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₄), 7.61 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H₇), 7.33 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₁₆), 6.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₁₅, H₁₇), 6.43 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H₈), 3.75 (s, 6H, H₁₀, H₂₀), 1.54 (s, 9H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 165.8 (C_q), 157.6 (2C_q), 152.9 (C₆), 147.4 (C₂), 140.4 (C₄), 136.7 (C₇), 130.2 (C_q), 129.8 (C₁₆), 129.5 (C_q), 121.7 (C₈), 114.9 (C_q), 104.1 (C₁₅, C₁₇), 80.8 (C_q), 55.8 (C₁₉, C₂₀), 28.1 (C₁₀, C₁₁, C₁₂).

IR: ν (cm⁻¹) 2971, 1701, 1641, 1572, 1482, 1351, 1256, 1141, 1028, 986, 755.

SM(ESI): m/z=342 (M+1)

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₀H₂₄NO₄: 342.1836, masse trouvée: 342.1833.

(E)-3-(5-(2,6-Diméthylphényl)pyridin-3-yl)acrylate de *tert*-butyle 27**Mode opératoire**

Le composé **27** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **19**, à partir de 4.18 mmol du composé **22** (1 g) et de 753 mg d'acide 2,6-diméthylphénylboronique (5.02 mmol, 1.2 éq.). Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 80/20).

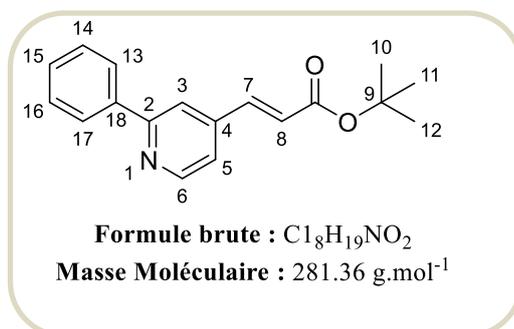
Rendement : 82%**Aspect:** Huile jaunâtre

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₆), 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₂), 7.61 (dd, *J* = 2, *J* = 16.1 Hz, 2H, H₄, H₇), 7.26 – 7.09 (m, 3H, H₁₅, H₁₆, H₁₇), 6.46 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H₈), 2.03 (s, 6H, H₁₉, H₂₀), 1.53 (s, 9H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 165.3 (C_q), 151.0 (C₆), 147.9 (C₂), 139.6 (C₄), 137.0 (C_q), 136.7 (C_q), 136.7 (C_q), 136.1 (2C_q), 134.8 (C₇), 130.2 (C_q), 128.1 (C₁₆), 127.6 (C₁₅, C₁₇), 122.6 (C₈), 80.9 (C_q), 28.1 (C₁₀, C₁₁, C₁₂), 20.9 (C₁₉, C₂₀).

IR: ν (cm⁻¹) 2974, 1718, 1686, 1541, 1453, 1387, 1214, 1161, 1103, 1028, 881, 717.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₀H₂₄NO₂: 310.1801, masse trouvée: 310.1800.

(E)-3-(2-Phénylpyridin-4-yl)acrylate de *tert*-butyle 28**Mode opératoire**

Le composé **28** est obtenu selon le même protocole expérimental utilisé pour la synthèse du composé **19**, à partir de 3.34 mmol du composé **23** (800 mg) et de 450 mg d'acide phénylboronique (4.01 mmol, 1.2 équ.). Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole 80/20).

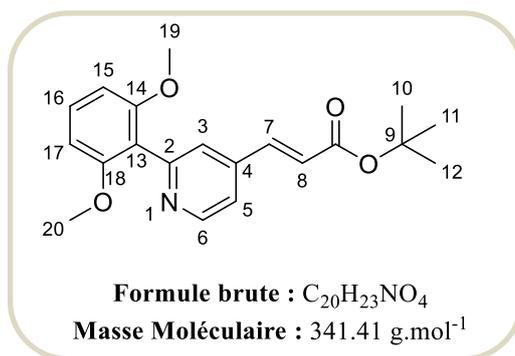
Rendement : 82 %**Aspect:** Solide jaune**Point de fusion :** 86-88°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.71 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H₆), 8.00 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 2H, H₁₃, H₁₇), 7.77 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H₃), 7.57 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H₇), 7.53 - 7.42 (m, 3H, H₁₄, H₁₅, H₁₆), 7.30 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H, H₅), 6.59 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H₈), 1.55 (s, 9H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 166.7 (Cq), 159.8 (Cq), 151.7 (C₆), 144.1 (Cq), 142.3 (C₇), 140.3 (Cq), 130.6 (C₁₅), 130.2 (C₁₃, C₁₇), 128.3 (C₁₄, C₁₆), 126.1 (C₅), 121.4 (C₃), 120.3 (C₈), 82.7 (Cq), 29.5 (C₁₀, C₁₁, C₁₂).

IR: ν (cm⁻¹) 2978, 1714, 1654, 1577, 1523, 1468, 1346, 1277, 1138, 968, 757.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₈H₂₀NO₂: 282.2454, masse trouvée: 282.2455.

(E)-3-(2-(2,6-Diméthoxyphényl)pyridin-4-yl)acrylate de *tert*-butyle 29**Mode opératoire**

Le composé **29** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **19**, à partir de 4.18 mmol du composé **23** (1 g) et de 913 mg d'acide 2,6-diméthoxyphénylboronique (5.02 mmol, 1.2 éq.). Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 80/20).

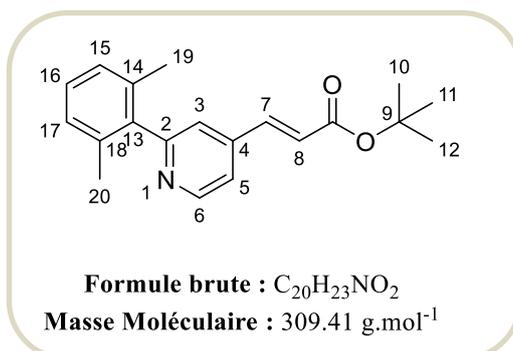
Rendement : 71 %**Aspect**: Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.75 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H₆), 7.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H₇), 7.38 – 7.28 (m, 3H, H₃, H₅, H₁₆), 6.65 (dd, *J* = 8.5, 2H, H₁₅, H₁₇), 6.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H₈), 3.73 (s, 6H, H₁₉, H₂₀), 1.53 (s, 9H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 165.5 (Cq) , 158.0 (2 Cq) , 155.4 (Cq) , 149.9 (C₆) , 141.7 (Cq) , 141.2 (C₇) , 129.9 (C₃), 124.7 (C₅) , 124.2 (C₁₆), 119.6 (C₈), 118.5 (Cq), 104.1 (C₁₅, C₁₇), 81.0 (Cq) , 55.9 (C₁₉, C₂₀) , 28.1 (C₁₀, C₁₁, C₁₂) .

IR: ν (cm⁻¹) 2974, 1711, 1637, 1568, 1471, 1366, 1246, 1122, 1034, 981, 757.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₀H₂₄NO₄: 342.1836, masse trouvée: 342.1839.

(E)-3-(2-(2,6-Diméthylphényl)pyridin-4-yl)acrylate de *tert*-butyle 30**Mode opératoire**

Le composé **30** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **19**, à partir de 4.18 mmol du composé **23** (1 g) et de 753 mg d'acide 2,6-diméthylphénylboronique (5.02 mmol, 1.2 éq). Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 80/20).

Rendement : 76 %**Aspect:** Huile jaune

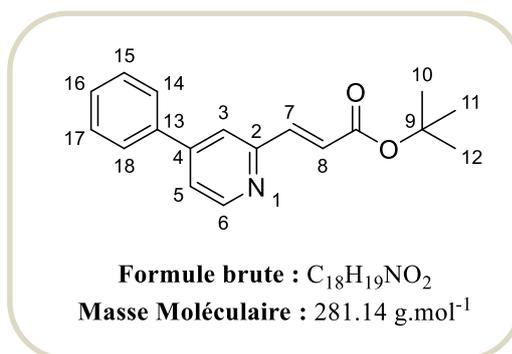
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.71 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H₆), 7.53 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H₇), 7.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₁₅, H₁₇), 7.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₁₆), 7.14 – 7.07 (m, 2H, H₃, H₅), 6.55 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H₈), 2.03 (s, 6H, H₁₉, H₂₀), 1.53 (s, 9H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 165.3 (Cq), 160.8 (Cq), 150.3 (C₆), 142.3 (Cq), 140.7 (C₇), 139.8 (Cq), 135.6 (2 Cq), 128.0 (C₁₆), 127.5 (C₁₅, C₁₇), 124.8 (C₃), 122.6 (C₅), 119.6 (C₈), 81.2 (Cq), 28.1 (C₁₀, C₁₁, C₁₂), 20.1 (C₁₉, C₂₀).

IR: ν (cm⁻¹) 2971, 1710, 1679, 1563, 1448, 1385, 1151, 1117, 1026, 891, 719.

SM(ESI): m/z = 310 (M+1)

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₀H₂₄NO₂: 310.1801, masse trouvée: 310.1798.

(E)-3-(4-Phénylpyridin-2-yl)acrylate de *tert*-butyle 31**Mode opératoire**

Le composé **31** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **19**, à partir de 4.18 mmol du composé **24** (800 mg) et de 450 mg d'acide phénylboronique (4.01 mmol, 1.2 équ.). Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 80/20).

Rendement : 88 %**Aspect:** Huile jaune

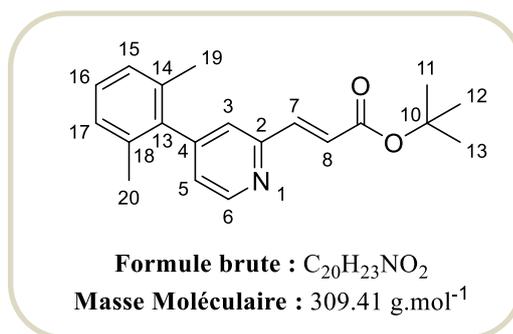
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.72 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H₆), 8.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₁₄, H₁₈), 7.79 (s, 1H, H₃), 7.59 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H₇), 7.54 – 7.43 (m, 3H, H₁₅, H₁₆, H₁₇), 7.31 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H₅), 6.61 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H₈), 1.58 (s, 9H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 165.3 (C_q), 158.4 (C_q), 150.3 (C₆), 142.7 (C_q), 140.9 (C₇), 129.2 (C₁₆), 128.8 (C₁₄, C₁₈), 126.9 (C₁₅, C₁₇), 124.7 (C₃), 119.9 (C₈), 118.8 (C₅), 81.2 (C_q), 28.1 (C₁₀, C₁₁, C₁₂).

IR: ν (cm⁻¹) 2976, 1704, 1644, 1590, 1543, 1470, 1366, 1277, 1145, 978, 760.

SM(ESI): *m/z* = 282 (M+1)

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₈H₂₀NO₂: 282.2454, masse trouvée: 282.2455.

(E)-3-(4-(2,6-Diméthylphényl)pyridin-2-yl)acrylate de *tert*-butyle 32**Mode opératoire**

Le composé **31** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **19**, à partir de 4.18 mmol du composé **24** (1 g) et de 753 mg d'acide 2,6-diméthylphénylboronique (5.02 mmol, 1.2 éq). Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 80/20).

Rendement : 83 %**Aspect:** Huile jaune

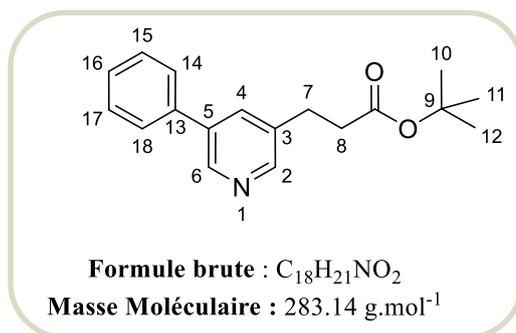
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.72 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H₆), 7.64 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H₇), 7.28 – 7.20 (m, 2H, H₃, H₁₆), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₁₅, H₁₇), 7.10 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H₅), 6.90 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H₈), 2.04 (s, 6H, H₁₉, H₂₀), 1.55 (s, 9H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 165.9 (Cq), 153.6 (Cq), 150.3 (C₆), 150.2 (Cq), 142.3 (C₇), 138.5 (Cq), 135.1 (2 Cq), 128.0 (C₁₆), 127.6 (C₁₅, C₁₇), 124.7 (C₃), 124.6 (C₅), 124.5 (C₈), 80.7 (Cq), 28.1 (C₁₀, C₁₁, C₁₂), 20.6 (C₁₉, C₂₀).

IR: ν (cm⁻¹) 2972, 1713, 1676, 1547, 1463, 1389, 1225, 1158, 1034, 887, 737.

SM (ESI): m/z = 310 (M+1)

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₀H₂₄NO₂: 310.1801, masse trouvée: 310.1804.

3-(5-Phénylpyridin-3-yl)propanoate de *tert*-butyle 33**Mode opératoire**

A une solution du composé **25** (580 mg, 2.06 mmol, 1 éq.) dans 10 mL d'éthanol, est ajouté du palladium sur charbon (10%, 21 mg) et l'hydrogène est barboté par la suite pendant 15 minutes. Le mélange réactionnel est agité sur pression d'hydrogène pendant 24h à température ambiante. Le catalyseur est filtré sur célite puis le solvant est évaporé. Le résidu est ensuite repris dans 50 mL d'une solution saturée de carbonate de sodium et extrait au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont alors séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé pour donner le dérivé **33** qui est utilisé par la suite sans aucune purification.

Rendement : 88 %**Aspect:** Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₆), 8.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₂), 7.72 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, H₄), 7.57 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 2H, H₁₄, H₁₈), 7.51-7.37 (m, 3H, H₁₅, H₁₆, H₁₇), 2.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₇), 2.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₈), 1.41 (s, 9H, H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

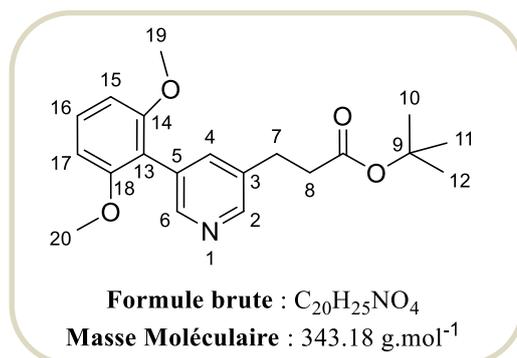
RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 171.6 (Cq), 148.5 (C₆), 146.2 (C₂), 137.8 (Cq), 136.3 (Cq), 135.9 (Cq), 134.3 (C₄), 129.0 (C₁₄, C₁₈), 128.0 (C₁₆), 127.1 (C₁₅, C₁₇), 80.7 (Cq), 36.5 (C₇), 28.2 (C₈), 28.0 (C₁₀, C₁₁, C₁₂).

IR: ν (cm⁻¹) 2973, 2918, 1719, 1159, 1471, 1431, 1224, 1134, 951, 757.

SM (ESI): m/z= 284 (M+1)

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₈H₂₂NO₂: 284.1018, masse trouvée: 284.1019.

3-(5-(2,6-Diméthoxyphényl)pyridin-3-yl)propanoate de *tert*-butyle **34**



Mode opératoire

Le composé **34** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **33**, à partir de 1.75 mmol du composé **26** (600 mg) et de 18 mg de Pd/C (10%). Le catalyseur est filtré sur célite puis le solvant est évaporé. Le résidu est ensuite repris dans 50 mL d'une solution saturée de carbonate de sodium et extrait au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont alors séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé pour donner le dérivé **34** qui est utilisé par la suite sans aucune purification.

Rendement : 91%

Aspect: Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₆), 8.34 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₂), 7.48 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₄), 7.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₁₆), 6.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₁₈, H₁₇), 3.69 (s, 6H, H₁₉, H₂₀), 2.91 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, H₇), 2.55 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, H₈), 1.38 (s, 9H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

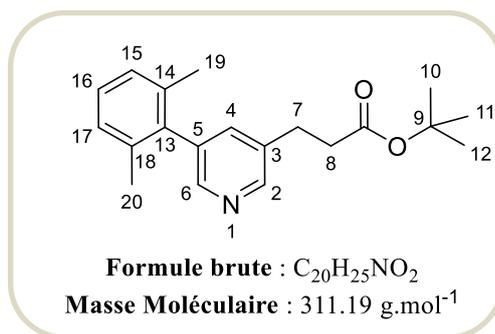
RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 171.8 (C_q), 157.7 (2C_q), 149.7 (C₆), 147.3 (C₂), 138.2 (C₄), 134.7 (C_q), 129.6 (C_q), 129.4 (C₁₆), 115.7 (C_q), 104.1 (C₁₅, C₁₇), 80.5 (C_q), 55.7 (C₁₉, C₂₀), 36.5 (C₇), 28.2 (C₈), 28.0 (C₁₀, C₁₁, C₁₂).

IR: ν (cm⁻¹) 2973, 2831, 1719, 1634, 1582, 1468, 1359, 1278, 1144, 1037, 944, 757.

SM (ESI): *m/z* = 344 (M+1)

HRMS (*m/z*) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₀H₂₆NO₄: 344.1856, masse trouvée: 344.1853.

3-(5-(2,6-Diméthylphényl)pyridin-3-yl)propanoate de *tert*-butyle **35**



Mode opératoire

Le composé **35** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **33**, à partir de 3.21 mmol du composé **27** (1 g) et de 32 mg de Pd/C (10%). Le catalyseur est filtré sur célite puis le solvant est évaporé. Le résidu est ensuite repris dans 50 mL d'une solution saturée de carbonate de sodium et extrait au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont alors séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé pour donner le dérivé **35** qui est utilisé par la suite sans aucune purification.

Rendement : 79%

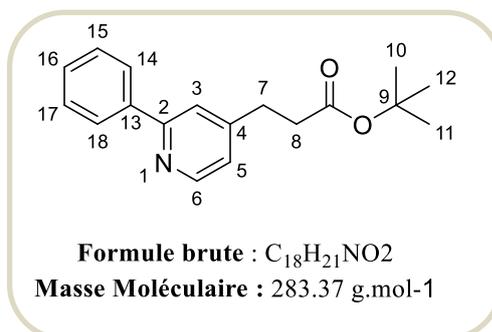
Aspect: Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₆), 8.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₂), 7.36 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₄), 7.23 – 6.96 (m, 3H, H₁₅, H₁₆, H₁₇), 2.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₇), 2.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₈), 2.01 (s, 6H, H₁₉, H₂₀), 1.40 (s, 9H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

RMN¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 171.5 (C_q), 148.2 (C₆), 147.8 (C₂), 137.8 (C_q), 136.6 (C₄), 136.3 (C_q), 136.2 (2 C_q), 135.8 (C_q), 127.7 (C₁₆), 127.5 (C₁₅, C₁₇), 80.69 (C_q), 36.4 (C₇), 28.1 (C₈), 28.0 (C₁₉, C₂₀), 20.8 (C₁₀, C₁₁, C₁₂).

IR: ν (cm⁻¹) 2973, 1717, 1681, 1558, 1414, 1339, 1148, 1112, 1045, 881, 719.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₀H₂₆NO₂: 312.1958, masse trouvée: 312.1957.

3-(2-Phénylpyridin-4-yl)propanoate de *tert*-butyle 36**Mode opératoire**

Le composé **36** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **33**, à partir de 2.13 mmol du composé **28** (600 mg) et de 21 mg de Pd/C (10%). Le catalyseur est filtré sur célite puis le solvant est évaporé. Le résidu est ensuite repris dans 50 mL d'une solution saturée de carbonate de sodium et extrait au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont alors séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé pour donner le dérivé **36** qui est utilisé par la suite sans aucune purification.

Rendement : 71%**Aspect:** Huile incolore

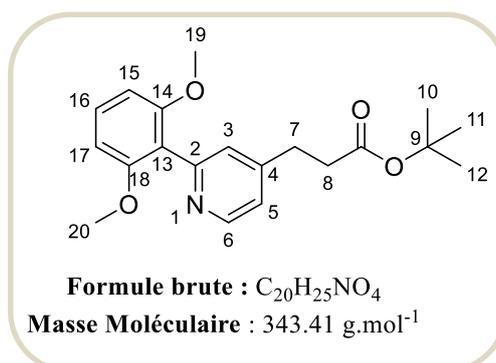
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.58 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H₆), 7.97 (dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 2H, H₁₄, H₁₈), 7.57 (s, 1H, H₃), 7.48-7.40 (m, 3H, H₁₅, H₁₆, H₁₇), 7.08 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H₅), 2.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₇), 2.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₈), 1.42 (s, 9H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 171.6 (Cq), 157.6 (Cq), 150.4 (Cq), 149.6 (C₆), 139.4 (Cq), 128.9 (C₁₆), 128.7 (C₁₄, C₁₈), 126.9 (C₁₅, C₁₇), 122.2 (C₅), 120.6 (C₃), 80.8 (Cq), 35.7 (C₇), 30.5 (C₈), 28.0 (C₁₀, C₁₁, C₁₂).

IR: ν (cm⁻¹) 2976, 2826, 1743, 1614, 1581, 1431, 1342, 1261, 1144, 924, 761.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₈H₂₂NO₂: 284.1019, masse trouvée: 284.1020.

3-(2-(2,6-Diméthoxyphényl)pyridin-4-yl)propanoate de *tert*-butyle **37**



Mode opératoire

Le composé **37** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **33**, à partir de 1.75 mmol du composé **29** (600 mg) et de 18 mg de Pd/C (10%). Le catalyseur est filtré sur célite puis le solvant est évaporé. Le résidu est ensuite repris dans 50 mL d'une solution saturée de carbonate de sodium et extrait au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont alors séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé pour donner le dérivé **37** qui est utilisé par la suite sans aucune purification.

Rendement : 73 %

Aspect: Huile incolore

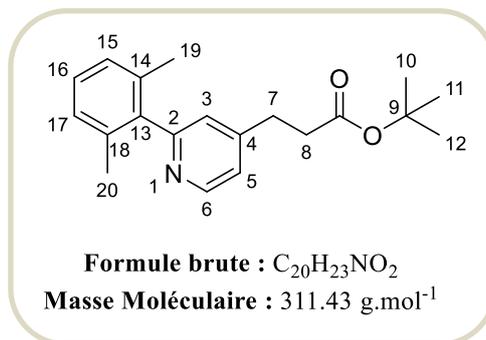
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H₆), 7.29 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₁₆), 7.14 (s, 1H, H₃), 7.06 (d, *J* = 5.2, 1H, H₅), 6.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₁₅, H₁₇), 3.70 (s, 6H, H₁₉, H₂₀), 2.94 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₇), 2.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₈), 1.41 (s, 9H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

RMN¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 171.7 (Cq), 158.0 (2 Cq), 154.55 (Cq), 149.2 (C₆), 149.1 (Cq), 129.5 (C₃), 126.0 (C₅), 121.7 (C₁₆), 119.4 (Cq), 104.0 (C₁₅, C₁₇), 80.6 (Cq), 55.9 (C₁₉, C₂₀), 35.5 (C₇), 30.3 (C₈), 28.0 (C₁₀, C₁₁, C₁₂).

IR: ν (cm⁻¹) 2974, 2836, 1723, 1604, 1590, 1471, 1366, 1281, 1144, 1033, 954, 757.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₀H₂₆NO₄: 344.1856, masse trouvée: 344.1858.

3-(2-(2,6-Diméthylphényl)pyridin-4-yl)propanoate de *tert*-butyle **38**



Mode opératoire

Le composé **38** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **33**, à partir de 3.21 mmol du composé **30** (1g) et de 32 mg de Pd/C (10%). Le catalyseur est filtré sur célite puis le solvant est évaporé. Le résidu est ensuite repris dans 50 mL d'une solution saturée de carbonate de sodium et extrait au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont alors séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé pour donner le dérivé **38** qui est utilisé par la suite sans aucune purification.

Rendement : 70 %

Aspect: Huile orange

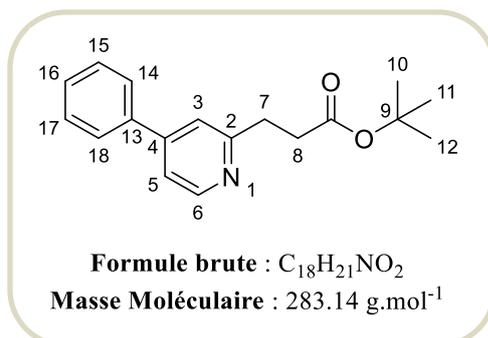
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.53 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, H₆), 7.17 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₁₆), 7.11 – 7.04 (m, 4H, H₃, H₅, H₁₅, H₁₇), 2.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₇), 2.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₈), 2.01 (s, 6H, H₁₉, H₂₀), 1.40 (s, 9H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 171.4 (C_q), 159.9 (C_q), 149.9 (C_q), 149.6 (C₆), 140.5 (C_q), 135.7 (2 C_q), 127.7 (C₁₆), 127.4 (C₁₅, C₁₇), 124.2 (C₃), 121.7 (C₅), 80.7 (C_q), 35.5 (C₇), 30.2 (C₈), 28.0 (C₁₀, C₁₁, C₁₂), 20.1 (C₁₅, C₁₇).

IR: ν (cm⁻¹) 2973, 1719, 1679, 1548, 1434, 1339, 1148, 1122, 1035, 881, 719.

SM(ESI): m/z= 312 (M+1)

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₀H₂₆NO₂: 312.1958, masse trouvée: 312.1962.

3-(4-Phénylpyridin-2-yl) propanoate de *tert*-butyle 39**Mode opératoire**

Le composé **39** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **33**, à partir de 2.13 mmol du composé **31** (600 mg) et de 21 mg de Pd/C (10%). Le catalyseur est filtré sur célite puis le solvant est évaporé. Le résidu est ensuite repris dans 50 mL d'une solution saturée de carbonate de sodium et extrait au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont alors séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé pour donner le dérivé **39** qui est utilisé par la suite sans aucune purification.

Rendement : 84 %**Aspect:** Huile jaune

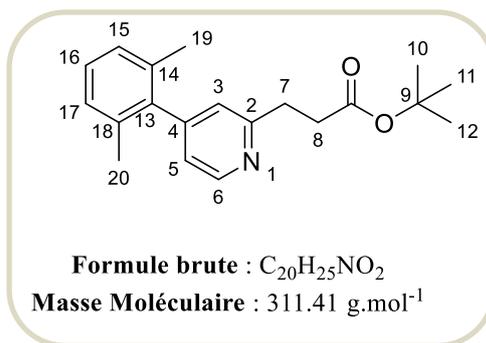
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.55 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H₆), 7.94 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 2H, H₁₄, H₁₈), 7.54 (s, 1H, H₃), 7.47 -7.29 (m, 3H, H₁₅, H₁₆, H₁₇), 7.05 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H₅), 2.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₇), 2.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₈), 1.39 (s, 9H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 171.5 (Cq), 157.6 (Cq), 150.4 (Cq), 149.6 (C₆), 139.3 (Cq), 128.8 (C₁₆), 128.6 (C₁₄, C₁₈), 126.9 (C₁₅, C₁₇), 122.1 (C₃), 120.6 (C₅), 80.3 (Cq), 35.7 (C₇), 30.5 (C₈), 28.06 (C₁₀, C₁₁, C₁₂).

IR: ν (cm⁻¹) 2976, 2916, 1723, 1196, 1473, 1447, 1256, 1144, 953, 760.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₈H₂₂NO₂: 284.1019, masse trouvée: 284.1019

3-(4-(2,6-Diméthylphényl)pyridin-2-yl)propanoate de *tert*-butyle **40**



Mode opératoire

Le composé **40** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **33**, à partir de 3.21 mmol du composé **32** (1 g) et de 32 mg de Pd/C (10%). Le catalyseur est filtré sur célite puis le solvant est évaporé. Le résidu est ensuite repris dans 50 mL d'une solution saturée de carbonate de sodium et extrait au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont alors séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé pour donner le dérivé **40** qui est utilisé par la suite sans aucune purification.

Rendement : 77 %

Aspect: Huile incolore

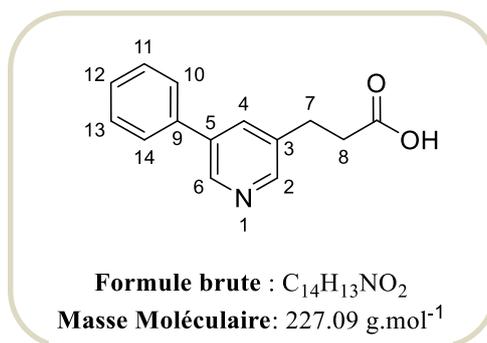
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.58 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H₆), 7.18 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₁₆), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₁₅, H₁₇), 7.01 (s, 1H, H₃), 6.93 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H₅), 3.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₇), 2.74 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₈), 2.01 (s, 6H, H₁₉, H₂₀), 1.41 (s, 9H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 172.1 (C_q), 160.7 (C_q), 149.7 (C_q), 149.4 (C₆), 139.2 (C_q), 135.1 (2 C_q), 127.7 (C₁₆), 127.4 (C₁₅, C₁₇), 123.4 (C₃), 122.0 (C₅), 80.2 (C_q), 34.8 (C₇), 33.2 (C₈), 28.0 (C₁₀, C₁₁, C₁₂), 20.6 (C₁₉, C₂₀).

IR: ν (cm⁻¹) 2976, 1726, 1603, 1543, 1461, 1391, 1256, 1103, 1032, 879, 719.

SM (ESI): *m/z* = 312 (M+1)

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₀H₂₆NO₂: 312.1958, masse trouvée: 312.1958.

Acide 3-(5-phénylpyridin-3-yl)propanoïque 41**Mode opératoire**

Dans un ballon, 10 ml d'acide trifluoroacétique (TFA) sont additionnés à une solution de 400 mg (1,41 mmol) du composé **33** dans 10 ml de dichlorométhane. Après 4 h d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu brut ainsi obtenu est lavé avec de l'éther diéthylique pour conduire au produit **41**.

Rendement : 86 %**Aspect:** Huile marron

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 9.02 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H₆), 8.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H₂), 8.38 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H₄), 7.60 (dd, *J* = 6.1, 2.7 Hz, 2H, H₁₀, H₁₄), 7.55 – 7.46 (m, 3H, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 3.18 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H₇), 2.84 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H₈).

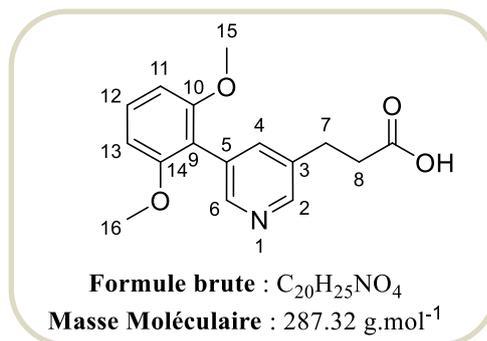
RMN ¹³C (MeOD, 101 MHz): δ (ppm) 174.0 (C_q), 143.0 (C₆), 141.3 (C_q), 140.5 (C₂), 139.8 (C_q), 138.2 (C₄), 134.1 (C_q), 129.6 (C₁₂), 129.2 (C₁₀, C₁₄), 127.0 (C₁₁, C₁₃), 33.4 (C₇), 27.3 (C₁₈).

IR: ν (cm⁻¹) 2582, 1709, 1651, 1543, 1439, 1352, 1224, 1018, 909, 735.

SM (ESI): *m/z* = 228 (M+1)

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₄H₁₄NO₂: 228.1019, masse trouvée: 228.1020.

Acide 3-(5-(2,6-diméthoxyphényl)pyridin-3-yl)propanoïque **42**



Mode opératoire

Le composé **42** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **41**, à partir de 1.45 mmol du composé **34** (500 mg) et de 10 mL de TFA.

Rendement : 83%

Aspect: Huile orange

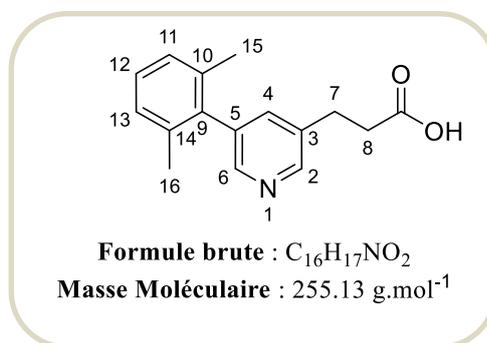
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.63 (s, 1H, H₆), 8.59 (s, 1H, H₂), 8.52 (s, 1H, H₄), 7.43 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₁₂), 6.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₁₁, H₁₃), 3.77 (s, 6H, H₁₅, H₁₆), 3.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₇), 2.77 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₈).

RMN ¹³C (MeOD, 101 MHz): δ (ppm) 173.8 (C_q), 157.2 (2 C_q), 149.0 (C₆), 140.8 (C₂), 140.6 (C_q), 138.4 (C₄), 134.41 (C_q), 131.7 (C₁₂), 111.0 (C_q), 104.0 (C₁₁, C₁₃), 55.0 (C₁₅, C₁₆), 33.3 (C₇), 27.0 (C₈).

IR: ν (cm⁻¹) 2843, 2641, 1721, 1651, 1595, 1444, 1359, 1252, 1139, 926, 747.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₀H₂₆NO₄: 288.1230, masse trouvée: 288.1226.

Acide 3-(5-(2,6-diméthylxyphényl)pyridin-3-yl)propanoïque **43**



Mode opératoire

Le composé **43** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **41**, à partir de 1.60 mmol du composé **35** (500 mg) et de 10 mL de TFA.

Rendement : 89%

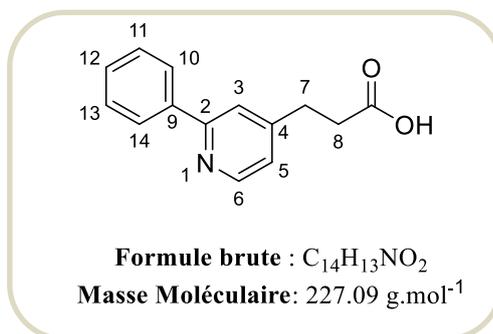
Aspect: Huile incolore

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.99 (s, 1H, H₆), 8.53 (s, 1H, H₂), 8,11 (s, 1H, H₄), 7.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₁₂), 7.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₁₁, H₁₃) , 3.21 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H₇), 2.84 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H₈), 2.02 (s, 6H, H₁₅, H₁₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 174.8 (C_q), 146.7 (C₆), 141.0 (C₂), 140.9 (C_q), 140.6 (C_q), 139.6 (C₄) 135.7 (2C_q), 133.4 (C_q), 129.6 (C₁₂), 128.2 (C₁₁, C₁₃), 33.85 (C₇), 27.5 (C₈), 20.7 (C₁₅, C₁₆).

IR: ν (cm⁻¹) 2586, 1726, 1698, 1651, 1463, 1408, 1241, 1168, 957, 719.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₆H₁₈NO₂: 256.1332, masse trouvée: 256.1331.

Acide 3-(2-phénylpyridin-4-yl)propanoïque 44**Mode opératoire**

Le composé **44** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **41**, à partir de 1.41 mmol du composé **36** (400 mg) et de 10 mL de TFA.

Rendement : 79%

Aspect: Huile incolore

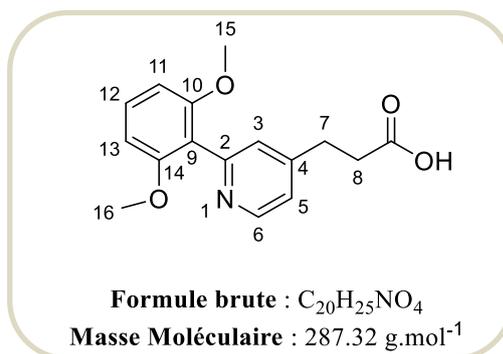
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 11.91 (br, 1H, OH), 8.63 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H₆), 8.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₁₀, H₁₄), 7.99 (s, 1H, H₃), 7.54 (m, 3H, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 7.43 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H₅), 2.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₇), 2.72 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₈).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 101 MHz): δ (ppm) 173.9 (Cq), 155.1 (Cq), 147.8 (C₆), 137.2 (Cq), 131.9 (Cq), 130.2 (C₁₂), 129.3 (C₁₀, C₁₄), 127.4 (C₁₁, C₁₃), 123.7 (C₅), 122.0 (C₃), 34.0 (C₇), 30.3 (C₈).

IR: ν (cm⁻¹) 2583, 1716, 1653, 1545, 1447, 1322, 1212, 1027, 926, 735.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₄H₁₄NO₂: 228.1019, masse trouvée: 228.1020.

Acide 3-(2-(2,6-diméthoxyphényl)pyridin-4-yl)propanoïque **45**



Mode opératoire

Le composé **45** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **41**, à partir de 1.45 mmol du composé **37** (500 mg) et de 10 mL de TFA.

Rendement : 81 %

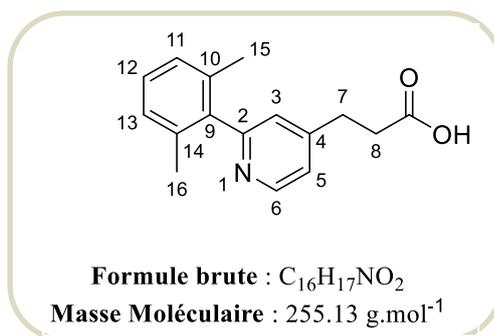
Aspect: Huile orange

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H₆), 7.77 (s, 1H, H₃), 7.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H₅), 7.44 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₁₂), 6.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₁₁, H₁₃), 3.75 (s, 6H, H₁₅, H₁₆), 3.16 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₇), 2.80 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₈).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 174.2 (C_q), 159.9 (C_q), 157.8 (2C_q), 147.4 (C_q), 140.7 (C₆), 133.9 (C₃), 129.9 (C₅), 124.3 (C₁₂), 108.2 (C_q), 104.1 (C₁₁, C₁₃), 55.9 (C₁₅, C₁₆), 33.1 (C₇), 30.5 (C₈).

IR: ν (cm⁻¹) 2842, 2641, 1739, 1661, 1595, 1431, 1359, 1252, 1139, 1027, 906, 745.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₀H₂₆NO₄: 288.1230, masse trouvée: 288.1234.

Acide 3-(2-(2,6-diméthylphényl)pyridin-4-yl)propanoïque 46**Mode opératoire**

Le composé **46** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **41**, à partir de 1.60 mmol du composé **38** (500 mg) et de 10 mL de TFA.

Rendement : 78 %

Aspect: Huile incolore

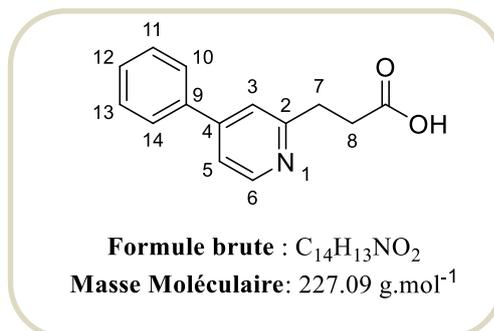
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.80 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, H₆), 8.03 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, H₅), 7.97 (s, 1H, H₃), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₁₂), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₁₁, H₁₃), 3.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₇), 2.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₈), 2.10 (s, 6H, H₁₅, H₁₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 173.6 (Cq), 163.9 (Cq), 152.5 (Cq), 141.1 (C₆), 136.4 (2 Cq), 131.4 (Cq), 130.6 (C₅), 128.9 (C₃), 127.8 (C₁₁, C₁₃), 125.8 (C₁₂), 32.5 (C₇), 30.5 (C₈), 18.5 (C₁₅, C₁₆).

IR: ν (cm⁻¹) 2582, 1730, 1698, 1662, 1463, 1408, 1299, 1177, 970, 719.

SM (ESI): m/z= 256 (M+1)

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₆H₁₈NO₂: 256.1332, masse trouvée: 256.1334.

Acide 3-(4-phénylpyridin-2-yl)propanoïque 47**Mode opératoire**

Le composé **47** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **41**, à partir de 1.41 mmol du composé **39** (400 mg) et de 10 mL de TFA.

Rendement : 82 %

Aspect: Huile orange

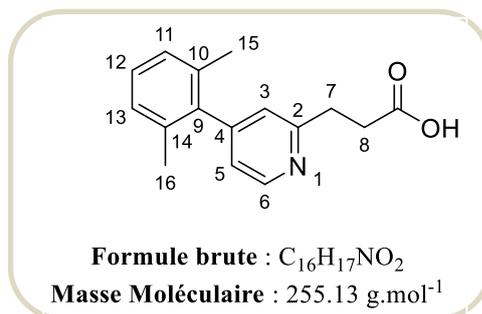
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 11.72 (br, 1H, OH), 8.68 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H₆), 8.08 (s, 1H, H₃), 8.04 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 2H, H₁₀, H₁₄), 7.60 – 7.53 (m, 4H, H₅, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 3.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₇), 2.74 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₈).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 101 MHz): δ (ppm) 173.8 (C_q), 156.7 (C_q), 154.0 (C_q), 146.2 (C₆), 135.5 (C_q), 130.8 (C₁₂), 129.4 (C₁₀, C₁₄), 127.8 (C₁₁, C₁₃), 124.3 (C₃), 123.1 (C₅), 33.8 (C₇), 30.5 (C₈).

IR: ν (cm⁻¹) 2582, 1724, 1674, 1626, 1598, 1476, 1417, 1311, 1130, 997, 762.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₄H₁₄NO₂: 228.1019, masse trouvée: 228.1021.

Acide 3-(4-(2,6-diméthylphényl)pyridin-2-yl)propanoïque **48**



Mode opératoire

Le composé **48** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **41**, à partir de 1.60 mmol du composé **40** (500 mg) et de 10 mL de TFA.

Rendement : 85 %

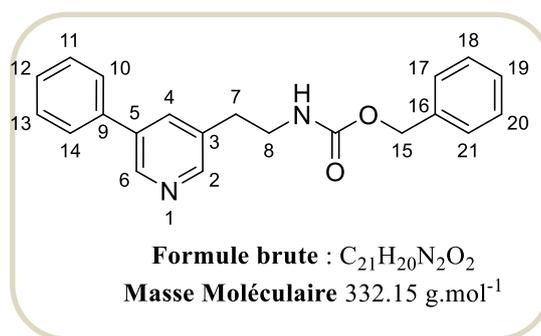
Aspect: Huile marron

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.67 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, H₆), 7.80 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, H₅), 7.74 (s, 1H, H₃), 7.32 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₁₂), 7.19 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₁₁, H₁₃), 3.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₇), 2.81 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₈), 2.03 (s, 6H, H₁₅, H₁₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 173.8 (C_q), 160.7 (C_q), 154.3 (C_q), 143.1 (C₆), 136.2 (2C_q), 133.7 (C_q), 129.9 (C₃), 127.8 (C₁₂), 127.6 (C₁₁, C₁₃), 124.9 (C₅), 32.8 (C₇), 30.3 (C₈), 18.6 (C₁₅, C₁₆).

IR: ν (cm⁻¹) 2952, 2581, 1731, 1631, 1465, 1345, 1202, 1131, 1027, 973, 737.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₆H₁₈NO₂: 256.1332, masse trouvée: 256.1328.

Benzyl (2-(5-phénylpyridin-3-yl)éthyl)carbamate 49**Mode opératoire**

A une solution d'acide carboxylique **41** (200 mg, 0.88 mmol, 1,0 éq.) et de Et₃N (0.16 mL, 1.14 mmol, 1.3 éq.) dans le THF (5 mL) à -10°C, est additionné le chloroformiate d'éthyle (0.12 mL, 1.32 mmol, 1,5 éq.). Le mélange réactionnel est ensuite agité à -10°C pendant 1h30 avant d'ajouter une solution aqueuse d'azoture de sodium (96 mg, 1.49 mmol, 1,7 éq.). Après 1 h 30, le précipité apparu est filtré et le filtrat évaporé à température ambiante sous pression réduite. Le mélange brut est ensuite extrait, séché sur sulfate de magnésium puis évaporé sous vide. L'azoture d'acyle non purifié subit alors un réarrangement de Curtius au reflux du toluène pendant 2 h pour conduire à l'isocyanate attendu. La séquence est achevée par addition d'alcool benzylique sur l'isocyanate non isolé au reflux de toluène pendant 12h. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite puis extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, évaporées puis purifiées par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 20/80) pour conduire au produit attendu **49**.

Rendement : 73 %**Aspect:** Huile jaune

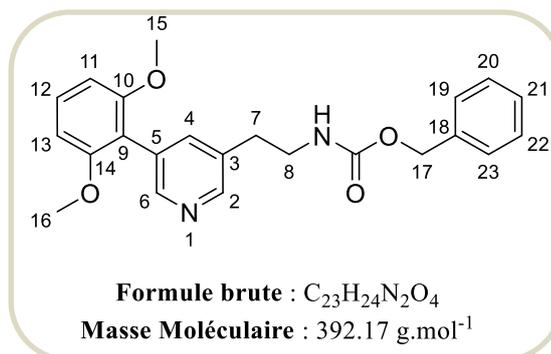
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.71 (s, 1H, H₆), 8.63 8.42 (s, 1H, H₂), 7.69 (s, 1H, H₄), 7.58 - 7.40 (m, 5H, H₁₀, H₁₁, H₁₂, H₁₃, H₁₄), 7.36- 7,29 (m, 5H, H₁₇, H₁₈, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.11 (s, 2H, H₁₅), 4.94 (br, 1H, NH), 3.51 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₈), 2.90 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 156.3 (C_q), 148.7 (C₆), 146.6 (C₂), 137.6 (2C_q), 136.5 (C_q), 136.4 (C_q), 134.7 (C₄), 134.0 (C_q), 129.0 (C₁₀, C₁₄), 128.5 (C₁₁, C₁₃), 128.2 (C₁₇, C₂₁), 128.1 (C₁₂), 128.0 (C₁₉), 127.1 (C₁₈, C₂₀), 66.8 (C₁₅), 41.9 (C₈), 33.3 (C₇).

IR: ν (cm⁻¹) 3329, 3021, 2928, 1681, 1545, 1434, 1348, 1244, 1117, 910, 765.

SM (ESI): m/z= 333 (M+1)

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₁H₂₁N₂O₂: 333.1597, masse trouvée: 333.1595.

Benzyl (2-(5-(2,6-diméthoxyphényl)pyridin-3-yl)éthyl)carbamate 50**Mode opératoire**

Le composé **50** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **49**, à partir de 0.69 mmol du composé **42** (200 mg).

Rendement : 69%

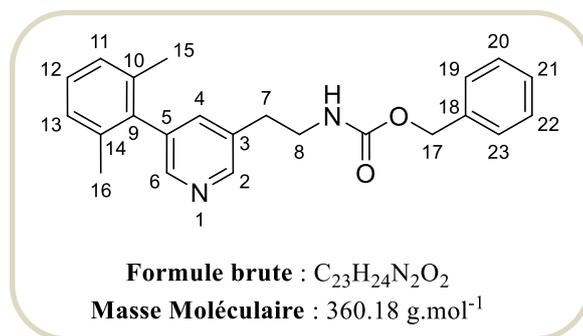
Aspect: Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.44 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₆), 8.32 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₂), 7.49 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₄), 7.35 – 7.24 (m, 6H, H₁₂, H₁₉, H₂₀, H₂₁, H₂₂, H₂₃), 6.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₁₁, H₁₃), 5.08 (s, 2H, H₁₇), 4.84 (br, 1H, NH), 3.68 (s, 6H, H₁₅, H₁₆), 3.47 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₈), 2.83 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 157.6 (2 C_q), 156.2 (C_q), 150.1 (C₆), 147.8 (C₂), 138.8 (C₄), 136.4 (C_q), 132.8 (C_q), 129.8 (C_q), 129.5 (C₁₂), 128.5 (C₁₉, C₂₃), 128.1 (C₂₀, C₂₂), 128.0 (C₂₁), 115.4 (C_q), 104.1 (C₁₁, C₁₃), 66.7 (C₁₇), 55.8 (C₁₅, C₁₆), 41.9 (C₈), 33.2 (C₇).

IR: ν (cm⁻¹) 3293, 2928, 2816, 1719, 1619, 1479, 1432, 1287, 1121, 1064, 919, 781.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₃H₂₅N₂O₄: 393.1808, masse trouvée: 393.1806.

Benzyl (2-(5-(2,6-diméthylphényl)pyridin-3-yl)éthyl)carbamate 51**Mode opératoire**

Le composé **51** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **49**, à partir de 0.78 mmol du composé **43** (200 mg).

Rendement : 75%

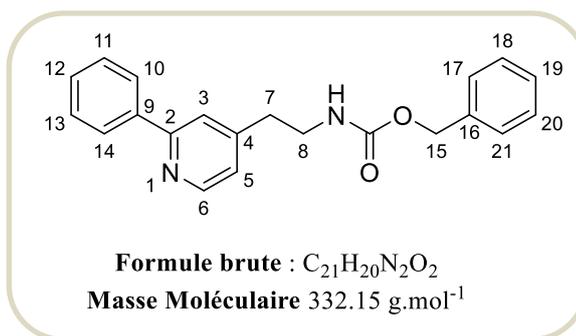
Aspect: Huile orange

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.44 (s, 1H, H₆), 8.30 (s, 1H, H₂), 7.36-7.29 (m, 6H, H₄, H₁₉, H₂₀, H₂₁, H₂₂, H₂₃), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₁₂), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₁₁, H₁₃), 5.08 (s, 2H, H₁₇), 4.90 (br, 1H, NH), 3.48 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₈), 2.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₇), 2.00 (s, 6H, H₁₅, H₁₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 160.0 (C_q), 156.2 (C_q), 149.7 (C₂), 148.1 (C_q), 140.3 (C_q), 136.4 (C_q), 135.6 (2 C_q), 128.5 (C₁₇, C₁₉), 128.1 (C₁₂), 128.0 (C₂₁), 127.8 (C₁₉, C₂₃), 127.5 (C₂₀, C₂₂), 124.8 (C₄), 122.0 (C₆), 66.7 (C₁₇), 41.3 (C₈), 35.5 (C₇), 20.2 (C₁₅, C₁₆).

IR: ν (cm⁻¹) 3289, 2921, 2826, 1704, 1626, 1569, 1432, 1287, 1121, 1034, 929, 731.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₃H₂₅N₂O₂: 361.1910, masse trouvée: 361.1909.

Benzyl (2-(2-phénylpyridin-4-yl)éthyl)carbamate 52**Mode opératoire**

Le composé **52** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **49**, à partir de 0.88 mmol du composé **44** (200 mg).

Rendement : 87 %

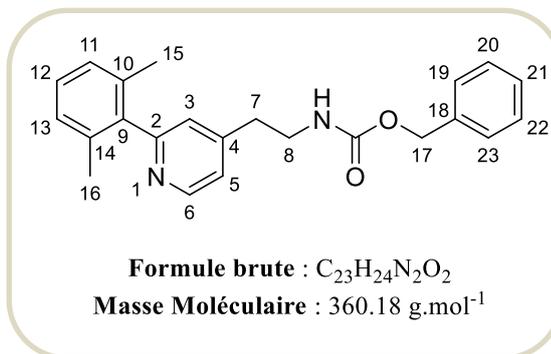
Aspect: huile orange

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 8.58 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H₆), 7.96 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 2H, H₁₀, H₁₄), 7.54 (s, 1H, H₃), 7.51- 7.40 (m, 3H, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 7.39- 7.30 (m, 5H, H₁₇, H₁₈, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 7.04 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H₅), 5.11 (s, 2H, H₁₅), 4.93 (br, 1H, NH), 3.51 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H₈, H₇), 2.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H₈).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 101 MHz): δ (ppm) 157.7 (Cq), 156.2 (Cq), 149.8 (C₆), 148.4 (Cq), 139.2 (Cq), 136.4 (Cq), 129.0 (C₁₂), 128.7 (C₁₀, C₁₄), 128.5 (C₁₁, C₁₃), 128.2 (C₁₇, C₂₁), 128.1 (C₁₉), 126.9 (C₁₈, C₂₀), 122.5 (C₅), 121.0 (C₃), 66.8 (C₁₅), 41.3 (C₈), 35.7 (C₇).

IR: ν (cm^{-1}) 3319, 3032, 2937, 1698, 1555, 1474, 1365, 1249, 1134, 1053, 920, 775.

HRMS (m/z) Masse calculée pour $[M+H]^+ C_{21}H_{21}N_2O_2$: 333.1597, masse trouvée: 333.1599.

Benzyl (2-(2-(2,6-diméthylphényl)pyridin-4-yl)éthyl)carbamate 54**Mode opératoire**

Le composé **54** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **49**, à partir de 0.78 mmol du composé **46** (200 mg).

Rendement : 79%

Aspect: Huile jaune

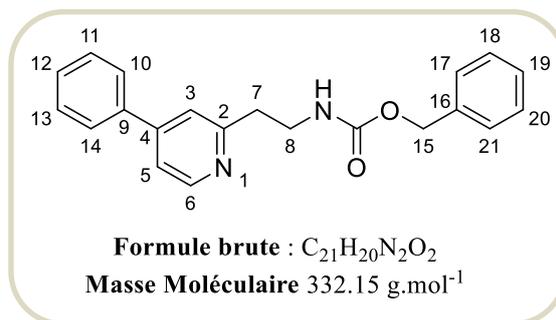
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.60 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H₆), 7.34-7.30 (m, 5H, H₁₉, H₂₀, H₂₁, H₂₂, H₂₃), 7.18 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₁₂), 7.09 (s, 1H, H₃), 7.08-7.03 (m, 3H, H₅, H₁₁, H₁₃), 5.16 (br, 1H, NH), 5.08 (s, 2H, H₁₇), 2.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₈), 2.83 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₇), 2.01 (s, 6H, H₁₅, H₁₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 160.0 (Cq), 156.2 (Cq), 149.7 (C₆), 148.1 (Cq), 140.3 (Cq), 136.4 (Cq), 135.6 (2 Cq), 128.5 (C₁₁, C₁₃), 128.1 (C₁₂), 128.0 (C₂₁), 127.8 (C₁₉, C₂₃), 127.5 (C₂₀, C₂₂), 124.8 (C₅), 122.0 (C₃), 66.7 (C₁₇), 41.3 (C₈), 35.5 (C₇), 20.2 (C₁₅, C₁₆).

IR: ν (cm⁻¹) 3291, 2926, 2826, 1714, 1616, 1569, 1432, 1271, 1121, 1064, 949, 731.

SM(ESI): m/z = 361 (M+1)

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₃H₂₅N₂O₂: 361.1910, masse trouvée: 361.1911.

Benzyl (2-(4-phénylpyridin-2-yl)éthyl)carbamate 55**Mode opératoire**

Le composé **55** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **49**, à partir de 0.88 mmol du composé **47** (200 mg).

Rendement : 71 %

Aspect: Huile jaune

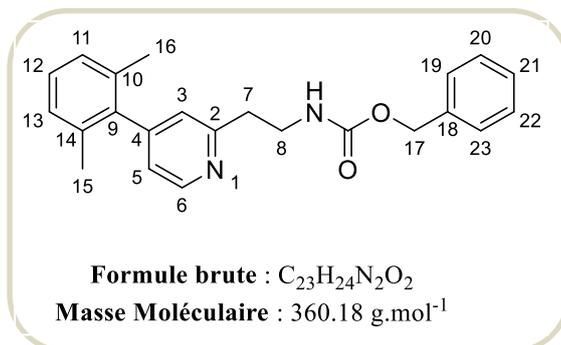
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.56 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H₆), 7.95 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 2H, H₁₀, H₁₄), 7.55-7.40 (m, 4H, H₃, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 7.35- 7.29 (m, 5H, H₁₇, H₁₈, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 7.01 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H₅), 5.11 (s, 2H, H₁₅), 5.09 (br, 1H, NH), 3.49 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₈), 2.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 157.7 (Cq), 156.3 (Cq), 149.7 (C₆), 148.5 (Cq), 139.2 (Cq), 136.4 (Cq), 128.9 (C₁₉), 128.7 (C₁₇, C₂₁), 128.5 (C₁₆, C₂₀), 128.1 (C₂₀), 128.0 (C₁₀, C₁₄), 126.9 (C₁₁, C₁₃), 122.5 (C₅), 121.0 (C₃), 66.7 (C₁₅), 41.3 (C₈), 35.6 (C₇).

IR: ν (cm⁻¹) 3331, 3018, 2961, 1671, 1561, 1431, 1354, 1261, 1134, 909, 763.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₁H₂₁N₂O₂: 333.1597, masse trouvée: 333.1599.

Benzyl (2-(4-(2,6-diméthylphényl)pyridin-2-yl)éthyl)carbamate **56**



Mode opératoire

Le composé **56** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **49**, à partir de 0.78 mmol du composé **48** (200 mg).

Rendement : 73 %

Aspect: Huile jaune

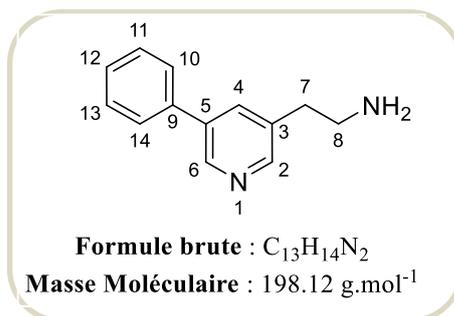
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H₆), 7.43- 7.26 (m, 5H, H₁₉, H₂₀, H₂₁, H₂₂, H₂₃), 7.18 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₁₂), 7.10 (s, 1H, H₃), 7.10- 6.99 (m, 3H, H₅, H₁₁, H₁₃), 5.09 (s, 2H, H₁₇), 4.91 (br, 1H, NH), 3.50 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₈), 2.85 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₇), 2.02 (s, 6H, H₁₅, H₁₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 160.1 (Cq), 156.2 (Cq), 149.8 (C₆), 148.0 (Cq), 140.3 (Cq), 136.3 (Cq), 135.6 (2 Cq), 128.5 (C₁₉, C₂₃), 128.1 (C₂₁), 128.0 (C₂₀, C₂₂), 127.8 (C₁₂), 127.5 (C₁₁, C₁₃), 124.8 (C₅), 122.0 (C₃), 66.7 (C₁₇), 41.3 (C₈), 35.5 (C₇), 20.1 (C₁₅, C₁₆).

IR: ν (cm⁻¹) 3293, 2921, 2836, 1706, 1654, 1571, 1428, 1271, 1135, 1064, 909, 737.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₃H₂₅N₂O₂: 361.1910, masse trouvée: 361.1911.

2-(5-Phénylpyridin-3-yl)éthan-1-amine **57**



Mode opératoire

A une solution du composé **49** (200 mg, 0.60 mmol, 1 éq.) dans 10 mL d'éthanol, est ajouté du palladium sur charbon (20 g ,10%) puis l'hydrogène est mis à barboter pendant 15 minutes. Ensuite, 0.6 mL d'acide chlorhydrique 1N (0.60 mmol, 1 éq.) est additionné. Après une nuit d'agitation à température ambiante sous pression d'hydrogène, le catalyseur est filtré sur célite puis le solvant est évaporé. Le résidu est ensuite repris dans 50 mL d'une solution saturée de carbonate de sodium et extrait au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont alors séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé pour donner l'amine **57** qui est utilisée par la suite sans aucune purification.

Rendement : 87 %

Aspect: Huile incolore

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.71 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H₆), 8.46 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H₂), 7.71 (s, 1H, H₄), 7.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₁₀, H₁₄), 7.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₁₁, H₁₃), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₁₂), 3.04 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₇), 2.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₈), 1.30 (br, 2H, NH₂).

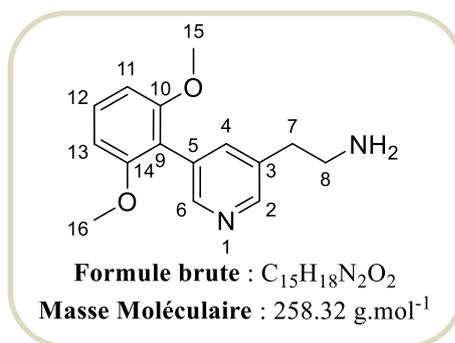
RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 148.9 (C₆), 146.3 (C₂), 137.8 (C_q), 136.4 (C_q), 135.1 (C_q), 134.7 (C₄), 129.0 (C₁₀, C₁₄), 128.0 (C₁₂), 127.1 (C₁₁, C₁₃), 43.3 (C₇), 37.2 (C₈).

IR: ν (cm⁻¹) 3431, 2920, 1711, 1590, 1474, 1134, 1445, 1013, 835, 736.

SM (ESI): m/z=199 (M+1)

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₃H₁₅N₂: 199.1229, masse trouvée: 199.1231.

2-(5-(2,6-Diméthoxyphényl)pyridin-3-yl)éthan-1-amine **58**



Mode opératoire

Le composé **58** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **57**, à partir de 0.50 mmol du composé **50** (200 mg) et de 20 mg de Pd/C (10%). Le catalyseur est filtré sur célite puis le solvant est évaporé. Le résidu est ensuite repris dans 50 mL d'une solution saturée de carbonate de sodium et extrait au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont alors séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé pour donner l'amine **58** qui est utilisée par la suite sans aucune purification.

Rendement : 85 %

Aspect: Huile orange

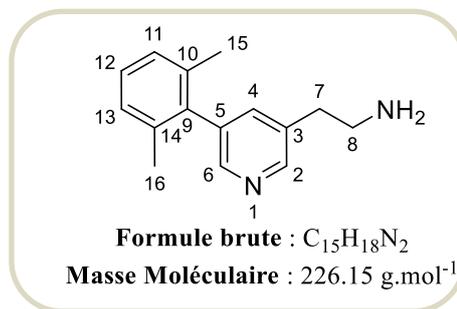
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.49 (s, 1H, H₆), 8.24 (s, 1H, H₂), 7.50 (s, 1H, H₄), (t, J = 8.4 Hz, 1H, H₁₂), 6.65 (br, 2H, NH₂), 6.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H₁₁, H₁₃), 3.61 (s, 6H, H₁₅, H₁₆), 3.28 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H₇), 3.07 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H₈),

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 157.4 (2 C_q), 149.8 (C₆), 147.5 (C₂), 139.2 (C₄), 132.3 (C_q), 130.1 (C_q), 129.6 (C₁₂), 114.9 (C_q), 103.9 (C₁₁, C₁₃), 55.7 (C₁₅, C₁₆), 41.4 (C₇), 32.4 (C₈).

IR: ν (cm⁻¹) 3386, 2936, 2831, 1615, 1572, 1470, 1401, 1286, 1119, 1029, 847, 729.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₅H₁₉N₂O₂: 259.1444, masse trouvée: 259.1439.

2-(5-(2,6-Diméthylphényl)pyridin-3-yl)éthan-1-amine **59**



Mode opératoire

Le composé **59** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **57**, à partir de 0.55 mmol du composé **51** (200 mg) et de 20 mg de Pd/C (10%). Le catalyseur est filtré sur célite puis le solvant est évaporé. Le résidu est ensuite repris dans 50 mL d'une solution saturée de carbonate de sodium et extrait au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont alors séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé pour donner l'amine **59** qui est utilisée par la suite sans aucune purification.

Rendement : 81%

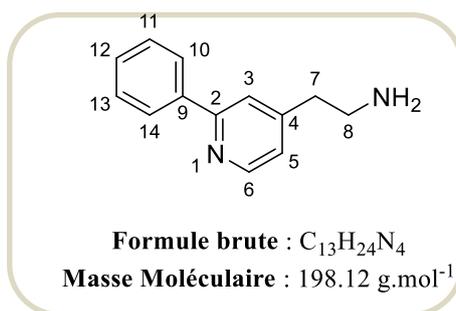
Aspect: Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.55 (s, 1H, H₆), 8.27 (s, 1H, 1H, H₂), 7.39 (s, 1H, H₄), 7.17-7.07 (m, 3H, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 6.59 (br, 2H, NH₂), 3.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₇), , 3.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₈), 1.99 (s, 6H, H₁₅, H₁₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 148.4 (C_q), 147.9 (C₆), 137.7(C_q), 137.0 (2 C_q), 136.1 (C₂), 136.1(C₄), 128.0 (C₁₂), 127.5 (C₁₁, C₁₃), 40.7 (C₇), 30.8 (C₈), 20.9 (C₁₅, C₁₆).

IR: ν (cm⁻¹) 3338, 2926, 1691, 1544, 1489, 1421, 1346, 1268, 1171, 991, 772.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₅H₁₉N₂: 227.1019, masse trouvée: 227.1021.

2-(2-Phénylpyridin-4-yl)éthan-1-amine 60**Mode opératoire**

Le composé **60** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **57**, à partir de 0.60 mmol du composé **52** (200 mg) et de 20 mg de Pd/C (10%). Le catalyseur est filtré sur célite puis le solvant est évaporé. Le résidu est ensuite repris dans 50 mL d'une solution saturée de carbonate de sodium et extrait au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont alors séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé pour donner l'amine **60** qui est utilisée par la suite sans aucune purification.

Rendement : 67 %**Aspect:** huile incolore

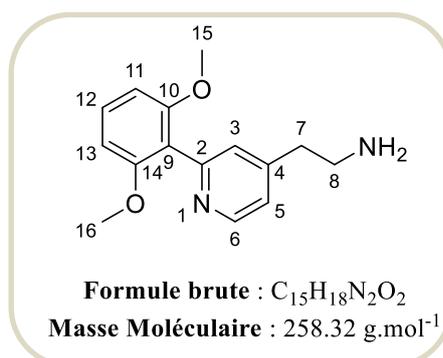
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.60 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H₆), 7.98 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 2H, H₁₀, H₁₄), 7.57 (s, 1H, H₃), 7.51- 7.38 (m, 3H, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 7.08 (d, *J* = 5.0, 1H, H₅), 3.04 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₇), 2.81 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₈), 1.53 (br, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 157.6 (C_q), 149.6 (C₆), 149.5 (C_q), 139.3 (C_q), 128.9 (C₁₂), 128.7 (C₁₀, C₁₄), 126.9 (C₁₁, C₁₃), 122.6 (C₅), 121.1 (C₃), 42.5 (C₇), 39.4 (C₈).

IR: ν (cm⁻¹) 3432, 2920, 1709, 1590, 1474, 1445, 1013, 835, 736.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₃H₁₅N₂: 199.1229, masse trouvée: 199.1231.

2-(2-(2,6-Diméthoxyphényl)pyridin-4-yl)éthan-1-amine **61**



Mode opératoire

Le composé **61** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **57**, à partir de 0.50 mmol du composé **53** (200 mg) et de 20 mg de Pd/C (10%). Le catalyseur est filtré sur célite puis le solvant est évaporé. Le résidu est ensuite repris dans 50 mL d'une solution saturée de carbonate de sodium et extrait au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont alors séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé pour donner l'amine **61** qui est utilisée par la suite sans aucune purification.

Rendement : 72 %

Aspect: huile incolore

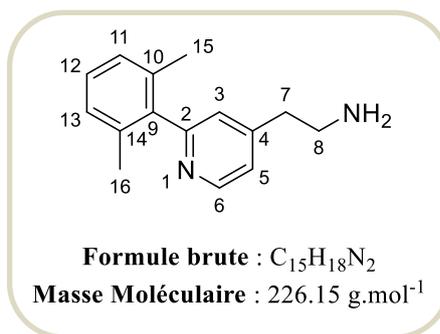
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.62 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H₆), 7.30 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₁₂), 7.16 (s, 1H, H₃), 7.07 (d, *J* = 5.1, 1H, H₅), 6.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₁₁, H₁₃), 3.72 (s, 6H, H₁₅, H₁₆), 3.02 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₇), 2.78 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₈), 1.42 (br, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 158.0 (2C_q), 154.4 (C_q), 149.3(C₆), 148.3 (C_q), 129.6 (C₁₂), 126.7 (C₅), 122.3 (C₃), 119.0 (C_q), 104.1 (C₁₁, C₁₃), 55.9 (C₁₅, C₁₆), 42.5 (C₇), 39.5 (C₈).

IR: ν (cm⁻¹) 3382, 2936, 2837, 1603, 1587, 1470, 1401, 1280, 1104, 1029, 834, 729.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₅H₁₉N₂O₂: 259.1444, masse trouvée: 259.1441.

2-(2-(2,6-Diméthylphényl)pyridin-4-yl)éthan-1-amine **62**



Mode opératoire

Le composé **62** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **57**, à partir de 0.55 mmol du composé **54** (200 mg) et de 20 mg de Pd/C (10%). Le catalyseur est filtré sur célite puis le solvant est évaporé. Le résidu est ensuite repris dans 50 mL d'une solution saturée de carbonate de sodium et extrait au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont alors séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé pour donner l'amine **62** qui est utilisée par la suite sans aucune purification.

Rendement : 70%

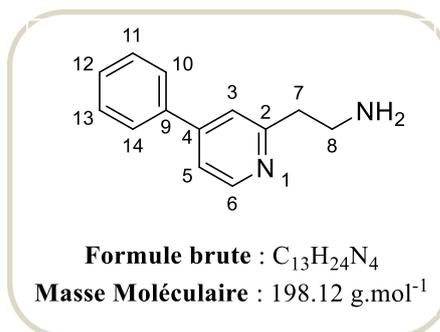
Aspect: Huile incolore

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.61 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H₆), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₁₂), 7.12 – 7.03 (m, 4H, H₃, H₅, H₁₁, H₁₃), 3.03 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₇), 2.79 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₈), 2.04 (s, 6H, H₁₅, H₁₆), 1.42 (br, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 159.9 (C_q), 149.6 (C₆), 149.1 (C_q), 140.4 (C_q), 135.7 (2C_q), 127.7 (C₁₂), 127.4 (C₁₁, C₁₃), 124.8 (C₅), 122.1 (C₃), 42.6 (C₇), 39.4 (C₈), 20.2 (C₁₅, C₁₆).

IR: ν (cm⁻¹) 3443, 2921, 2858, 1601, 1653, 1464, 1442, 1355, 1284, 1163, 91, 738.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₅H₁₉N₂: 227.1019, masse trouvée: 227.1016.

2-(4-Phénylpyridin-2-yl)éthan-1-amine **63****Mode opératoire**

Le composé **63** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **57**, à partir de 0.60 mmol du composé **55** (200 mg) et de 20 mg de Pd/C (10%). Le catalyseur est filtré sur célite puis le solvant est évaporé. Le résidu est ensuite repris dans 50 mL d'une solution saturée de carbonate de sodium et extrait au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont alors séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé pour donner l'amine **63** qui est utilisée par la suite sans aucune purification.

Rendement : 76 %**Aspect:** Huile incolore

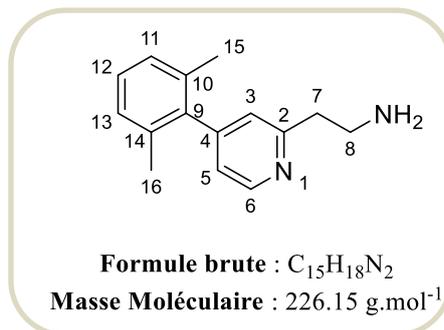
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.57 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H₆), 7.95 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 2H, H₁₀, H₁₄), 7.54 (s, 1H, H₃), 7.48 - 7.38 (m, 3H, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 7.06 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H₅), 3.02 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₇), 2.79 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₈), 1.55 (br, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 157.6 (C_q), 149.7 (C₆), 149.6 (C_q), 139.2 (C_q), 128.9 (C₁₀, C₁₄), 128.7 (C₁₂), 126.9 (C₁₀, C₁₄), 122.6 (C₅), 121.1 (C₃), 42.6 (C₇), 39.6 (C₈).

IR: ν (cm⁻¹) 3412, 2922, 1713, 1600, 1474, 1404, 1071, 835, 775.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₃H₁₅N₂: 199.1229, masse trouvée: 199.1230.

2-(4-(2,6-Diméthylphényl)pyridin-2-yl)éthan-1-amine **64**



Mode opératoire

Le composé **64** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **57**, à partir de 0.55 mmol du composé **56** (200 mg) et de 20 mg de Pd/C (10%). Le catalyseur est filtré sur célite puis le solvant est évaporé. Le résidu est ensuite repris dans 50 mL d'une solution saturée de carbonate de sodium et extrait au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont alors séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé pour donner l'amine **64** qui est utilisée par la suite sans aucune purification.

Rendement : 79 %

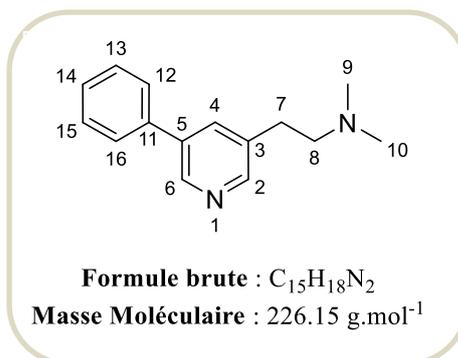
Aspect: Huile incolore

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.62 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H₆), 7.18 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₁₂), 7.14 - 7.06 (m, 4H, H₃, H₅, H₁₁, H₁₃), 3.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₇), 2.79 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₈), 2.04 (s, 6H, H₁₅, H₁₆), 1.31 (br, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 159.9 (Cq), 149.7 (C₆), 149.1 (Cq), 140.4 (Cq), 135.7 (2 Cq), 127.7 (C₁₂), 127.4 (C₁₁, C₁₂), 124.8 (C₅), 122.1 (C₃), 42.7 (C₈), 39.5 (C₇), 20.2 (C₁₅, C₁₆).

IR: ν (cm⁻¹) 3368, 2923, 1701, 1683, 1474, 1414, 1386, 1272, 1191, 981, 772.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₅H₁₉N₂: 227.1019, masse trouvée: 227.1019.

***N,N*-Diméthyl-2-(5-phénylpyridin-3-yl)éthan-1-amine 65****Mode opératoire**

Le composé **65** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **21**, à partir de 0.50 mmol du composé **57** (100 mg). L'étape de purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange (éther de pétrole / acétate d'éthyle 10/90).

Rendement : 84 %**Aspect:** Huile incolore

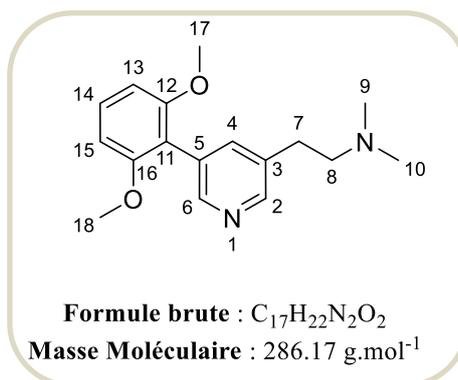
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₆), 8.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₂), 7.71 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₄), 7.63- 7.54 (m, 2H, H₁₂, H₁₆), 7.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₁₃, H₁₅), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₁₄), 2.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₈), 2.60 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₇), 2.32 (s, 6H, H₉, H₁₀).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 148.7 (C₆), 146.1 (C₂), 137.9 (C_q), 136.3 (C_q), 135.5 (C_q), 134.5 (C₄), 129.0 (C₁₂, C₁₆), 128.0 (C₁₄), 127.1 (C₁₃, C₁₅), 60.9 (C₈), 45.3 (C₉, C₁₀), 31.4 (C₇).

IR: ν (cm⁻¹) 2939, 2768, 1587, 1461, 752, 695.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₅H₁₉N₂: 227.0861, masse trouvée: 227.0861.

2-(5-(2,6-Diméthoxyphényl)pyridin-3-yl)-N,N-diméthyléthan-1-amine **66**



Mode opératoire

Le composé **66** est obtenu selon le même protocole expérimental que utilisé pour la synthèse du composé **21**, à partir de 0.34 mmol du composé **58** (100 mg). L'étape de purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange (éther de pétrole / acétate d'éthyle 10/90).

Rendement : 67 %

Aspect: Huile incolore

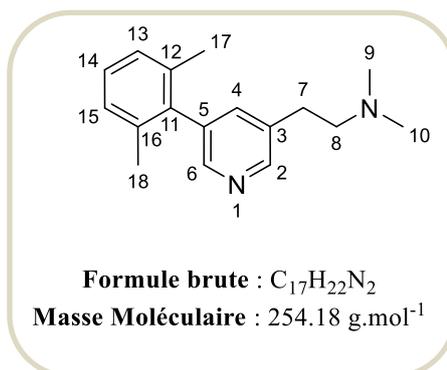
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.40 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₆), 8.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₂), 7.54 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₄), 7.30 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₁₄), 6.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₁₃, H₁₅), 3.74 (s, 6H, H₁₇, H₁₈), 2.83 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₈), 2.60 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₇), 2.33 (s, 6H, H₉, H₁₀).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 157.7 (2C_q), 149.6 (C₆), 147.8 (C₂), 138.6 (C₄), 134.1(C_q), 129.4(C₁₄), 129,5 (C_q), 115.7 (C_q), 104.1 (C₁₃, C₁₅), 60.9 (C₈), 55.8 (C₁₇, C₁₈), 45.3 (C₉, C₁₀), 31.3 (C₇).

IR: ν (cm⁻¹) 2939, 1597, 1570, 1545, 1471, 1433, 1248, 1108, 727.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₇H₂₄N₂O₂: 287.1754, masse trouvée: 287.1756.

2-(5-(2,6-Diméthylphényl)pyridin-3-yl)-N,N-diméthyléthan-1-amine **67**



Mode opératoire

Le composé **67** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **21**, à partir de 0.44 mmol du composé **59** (100 mg). L'étape de purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange (éther de pétrole / acétate d'éthyle 10/90).

Rendement : 72%

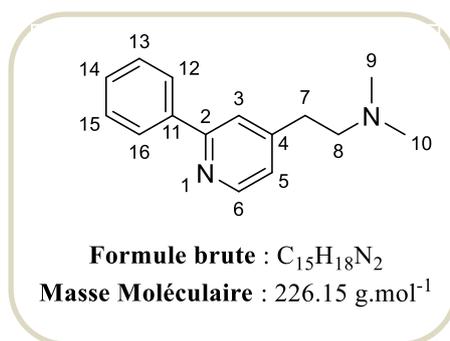
Aspect: Huile incolore

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.46 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₆), 8.27 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₂), 7.36 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₄), 7.23-7.07 (m, 3H, H₁₃, H₁₄, H₁₅), 2.83 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₈), 2.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₇), 2.30 (s, 6H, H₉, H₁₀), 2.03 (s, 6H, H₁₇, H₁₈).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 148.3 (C₆), 147.7 (C₂), 137.9 (C_q), 136.8 (C₄), 136.3 (2 C_q) 136.1(C_q), 135.4 (C_q), 127.7 (C₁₄), 127.5 (C₁₃, C₁₅), 60.9 (C₈), 45.4 (C₉, C₁₀), 31.4 (C₈), 20.9 (C₁₇, C₁₈).

IR: ν (cm⁻¹) 2942, 2761, 1583, 1431, 1327, 1272, 1016, 815, 767.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₇H₂₃N₂: 255.1855, masse trouvée: 255.1859

***N,N*-Diméthyl-2-(2-phénylpyridin-4-yl)éthan-1-amine 68****Mode opératoire**

Le composé **68** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **21**, à partir de 0.50 mmol du composé **60** (100 mg). L'étape de purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange (éther de pétrole / acétate d'éthyle 10/90).

Rendement : 69 %**Aspect:** huile incolore

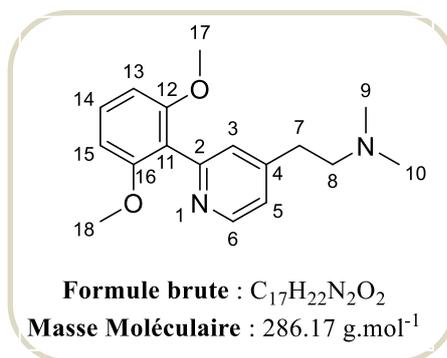
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.60 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H₆), 7.98 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 2H, H₁₂, H₁₆), 7.52- 7.41 (m, 3H, H₁₃, H₁₄, H₁₅), 7.33 (s, 1H, H₃), 7.09 (d, *J* = 5.0, Hz, 1H, H₅), 3.06 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₈), 2.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₇), 2.30 (s, 6H, H₉, H₁₀).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 157.6 (C_q), 149.6 (C₆), 149.5 (C_q), 139.4 (C_q), 128.9 (C₁₄), 128.7 (C₁₂, C₁₆), 126.9 (C₁₂, C₁₆), 122.6 (C₅), 121.1(C₃), 60.9 (C₈), 42.5 (C₉, C₁₀), 31.3 (C₇).

IR: ν (cm⁻¹) 2917, 1673, 1571, 1446, 1341, 1112, 1054, 981, 773.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₅H₁₉N₂: 227.0861, masse trouvée: 227.0862.

2-(2-(2,6-Diméthoxyphényl)pyridin-4-yl)-N,N-diméthyléthan-1-amine **69**



Mode opératoire

Le composé **69** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **21**, à partir de 0.34 mmol du composé **61** (100 mg). L'étape de purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange (éther de pétrole / acétate d'éthyle 10/90).

Rendement : 60 %

Aspect: Huile incolore

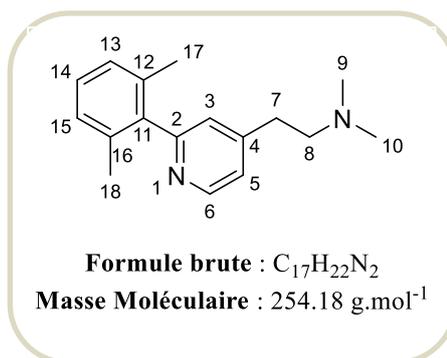
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.61 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H₆), 7.30 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₁₄), 7.16 (s, 1H, H₃), 7.08 (d, *J* = 5.1, 1H, H₅), 6.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₁₃, H₁₅), 3.72 (s, 6H, H₁₇, H₁₈), 2.82 (t, *J* = 6.8 Hz, H₈), 2.61 (t, *J* = 6.8 Hz, H₇), 2.31 (s, 6H, H₉, H₁₀).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 158.0 (2 C_q), 154.3 (C_q), 149.2 (C₆), 148.8 (C_q), 129.5 (C₁₄), 126.5 (C₅), 122.1 (C₃), 119.1 (C_q), 104.1 (C₁₁, C₁₅), 60.0 (C₈), 55.9 (C₁₇, C₁₈), 45.3 (C₉, C₁₀), 33.6 (C₇).

IR: ν (cm⁻¹) 2937, 1681, 1586, 1515, 1431, 1412, 1225, 1108, 727.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₇H₂₄N₂O₂: 287.1754, masse trouvée: 287.1757.

2-(2-(2,6-Diméthylphényl)pyridin-4-yl)-N,N-diméthyléthan-1-amine **70**



Mode opératoire

Le composé **70** est obtenu selon le même protocole expérimental que utilisé pour la synthèse du composé **21**, à partir de 0.44 mmol du composé **62** (100 mg). L'étape de purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange (éther de pétrole / acétate d'éthyle 10/90).

Rendement : 66 %

Aspect: Huile incolore

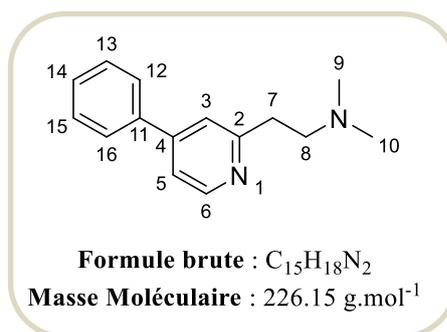
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.59 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H₆), 7.17 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₁₄), 7.17-7.06 (m, 4H, H₃, H₅, H₁₃, H₁₅), 2.82 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H₈), 2.58 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H₇), 2.29 (s, 6H, H₉, H₁₀), 2.04 (s, 6H, H₁₇, H₁₈).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 159.8 (C_q), 149.7 (C_q), 149.5 (C₆), 140.8 (C_q), 135.7 (2 C_q), 127.7 (C₁₄), 127.4 (C₁₃, C₁₅), 124.7 (C₅), 122.0 (C₃), 60.2 (C₈), 45.4 (C₉, C₁₉), 33.7 (C₇), 20.19 (C₁₇, C₁₈)

IR: ν (cm⁻¹) 2946, 2767, 1588, 1571, 1446, 1309, 1239, 1026, 805, 769.

SM(ESI): m/z = 255 (M+1)

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₇H₂₃N₂: 255.1855, masse trouvée: 255.1858.

***N,N*-Diméthyl-2-(4-phénylpyridin-2-yl)éthan-1-amine 71****Mode opératoire**

Le composé **71** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **21**, à partir de 0.50 mmol du composé **63** (100 mg). L'étape de purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange (éther de pétrole / acétate d'éthyle 10/90).

Rendement : 70 %**Aspect:** Huile incolore

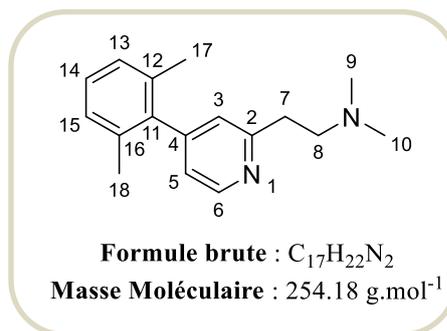
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.58 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H₆), 7.97 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 2H, H₁₂, H₁₆), 7.57 (s, 1H, H₃), 7.49-7.39 (m, 3H, H₁₃, H₁₄, H₁₅), 7.09 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H₅), 2.84 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₈), 2.61 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₇), 2.32 (s, 6H, H₉, H₁₀).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 157.7 (C_q), 156.3 (C_q), 149.7 (C₆), 148.5 (C_q), 139.2 (C_q), 136.4 (C_q), 128.9 (C₁₄), 128.6 (C₁₂, C₁₆), 126.9 (C₁₃, C₁₅), 122.5 (C₅), 121.0 (C₅), 60.2 (C₈), 45.4 (C₉, C₁₀), 33.8 (C₇).

IR: ν (cm⁻¹) 2922, 2325, 1670, 1586, 1454, 1378, 1121, 1064, 991, 773.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₅H₁₉N₂: 227.0861, masse trouvée: 227.0863.

2-(4-(2,6-Diméthylphényl)pyridin-2-yl)-N,N-diméthyléthan-1-amine **72**



Mode opératoire

Le composé **72** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **21**, à partir de 0.44 mmol du composé **64** (100 mg). L'étape de purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange (éther de pétrole / acétate d'éthyle 10/90).

Rendement : 75 %

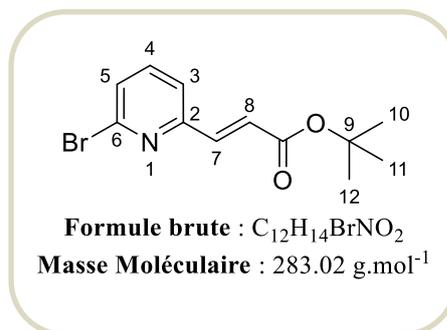
Aspect: Huile orange

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.59 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H₆), 7.17 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₁₄), 7.15- 7.02 (m, 4H, H₃, H₅, H₁₃, H₁₅), 2.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₈), 2.58 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₇), 2.29 (s, 6H, H₉, H₁₀), 2.04 (s, 6H, H₁₇, H₁₈).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 159.8 (C_q), 149.7 (C_q), 149.5 (C₆), 140.5 (C_q), 135.7 (2C_q), 127.7 (C₁₄), 127.4 (C₁₃, C₁₅), 124.7 (C₅), 122.0 (C₃), 60.2 (C₈), 45.4 (C₉, C₁₀), 33.7 (C₇), 20.1 (C₁₇, C₁₈).

IR: ν (cm⁻¹) 2914, 2770, 1571, 1556, 1439, 1416, 1154, 1139, 1046, 798.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₇H₂₃N₂: 255.1855, masse trouvée: 255.1859.

(E)-3-(6-Bromopyridin-2-yl)acrylate de *tert*-butyle 73**Mode opératoire**

Le composé **73** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **22**, à partir de 4.22 mmol de 4-bromo-2-chloropyridine (1g) et de 1.9 mL de d'acrylate de *tert*-butyle (12.66 mmol, 3.0 éq.). Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 95/5).

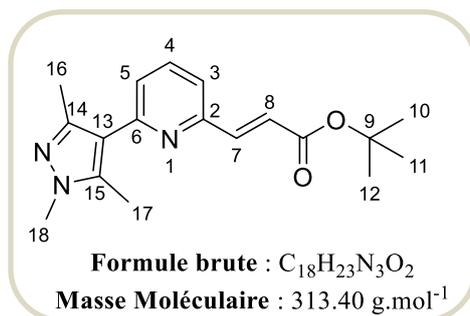
Rendement : 77 %**Aspect:** Solide jaune**Point de fusion :** 71-73°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₄), 7.49 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H₇), 7.28 (dd, *J* = 11.7, 7.8 Hz, 2H, H₃, H₅), 6.87 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H₈), 1.52 (s, 9H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 165.6 (C_q), 153.8 (C_q), 151.7 (C_q), 140.3 (C₇), 139.2 (C₄), 125.9 (C₈), 124.6 (C₅), 122.2 (C₃), 80.9 (C_q), 28.1 (C₁₀, C₁₁, C₁₂).

IR: ν (cm⁻¹) 2945, 1585, 1553, 1433, 1402, 1295, 1156, 784.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₂H₁₅BrNO₂: 284.1855, masse trouvée: 284.1857.

(E)-3-(6-(1,3,5-Triméthyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl)acrylate de *tert*-butyle 74**Mode opératoire**

Le composé **74** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **19**, à partir de 1.23 mmol du composé **73** (350 mg) et de 349 mg d'acide 1,3,5-triméthyl-1H-pyrazole-4-boronique (1.48 mmol, 1.2 éq). Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 80/20).

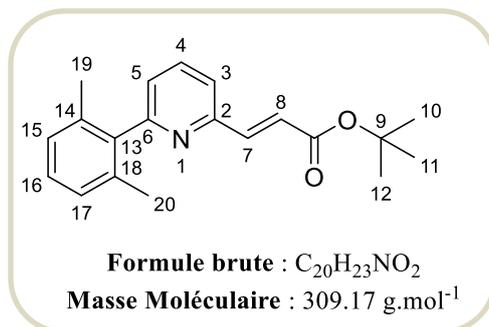
Rendement : 82 %**Aspect:** Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.70 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₄), 7.60 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H₇), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₅), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₃), 6.85 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H₈), 3.78 (s, 3H, H₁₈), 2.47 (s, 3H, H₁₆), 2.39 (s, 3H, H₁₇), 1.54 (s, 9H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 165.9 (C_q), 154.5 (C_q), 152.5 (C_q), 145.8 (C_q), 142.6 (C₇), 138.4 (C_q), 136.7 (C₄), 124.0 (C₅), 123.2 (C₃), 120.6 (C₈), 118.3 (C_q), 80.6 (C_q), 35.8 (C₁₈), 28.1 (C₁₀, C₁₁, C₁₂), 13.4 (C₁₆), 10.9 (C₁₇).

IR: ν (cm⁻¹) 3261, 2968, 1702, 1616, 1537, 1454, 1364, 1158, 1034, 737.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₈H₂₄N₃O₂: 314.2737, masse trouvée: 314.2739.

(E)-3-(6-(2,6-Diméthylphényl)pyridin-2-yl)acrylate de *tert*-butyle 75**Mode opératoire**

Le composé **75** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **19**, à partir de 4.14 mmol du composé **73** (900 mg) et de 349 mg d'acide 2,6-diméthylphénylboronique (4.97 mmol, 1.2 éq). Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 80/20).

Rendement : 87 %**Aspect:** Huile jaune

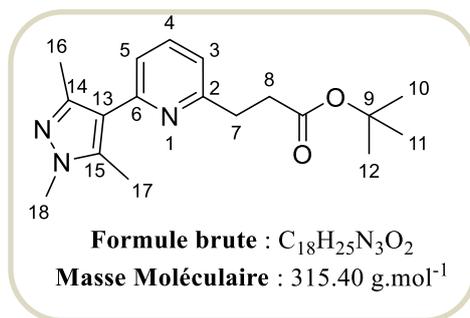
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 7.93 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₄), 7.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₅), 7.59 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H₇), 7.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₃), 7.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₁₆), 7.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₁₅, H₁₇), 6.77 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H₈), 1.97 (s, 6H, H₁₉, H₂₀), 1.46 (s, 9H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 101 MHz): δ (ppm) 165.6 (Cq), 159.6 (Cq), 152.6 (Cq), 143.2 (C₄), 140.5 (Cq), 138.0 (C₇), 135.5 (2Cq), 128.2 (C₁₆), 127.8 (C₁₅, C₁₇), 125.7 (C₈), 123.8 (C₅), 122.9 (C₃), 80.6 (Cq), 28.2 (C₁₀, C₁₁, C₁₂), 20.3 (C₁₉, C₂₀).

IR: ν (cm⁻¹) 2971, 1709, 1672, 1543, 1454, 1382, 1215, 1148, 1034, 845, 737.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₀H₂₄NO₂: 310.1801, masse trouvée: 310.1805.

3-(6-(1,3,5-Triméthyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl)propanoate de *tert*-butyle **76**



Mode opératoire

Le composé **76** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **33**, à partir de 1.46 mmol du composé **74** (460 mg) et de 46 mg de Pd/C (10%). Le catalyseur est filtré sur célite puis le solvant est évaporé. Le résidu est ensuite repris dans 50 mL d'une solution saturée de carbonate de sodium et extrait au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont alors séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé pour donner le dérivé **76** qui est utilisé par la suite sans aucune purification.

Rendement : 81 %

Aspect: Huile jaune

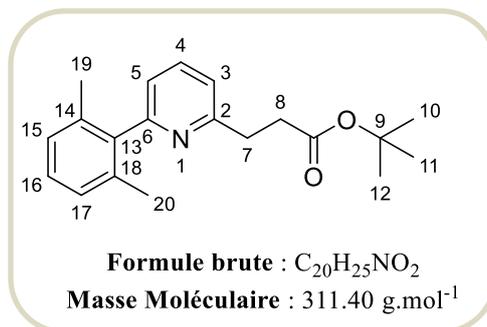
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7.58 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H, H_4), 7.10 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H, H_5), 7.00 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H, H_3), 3.75 (s, 3H, H_{18}), 3.08 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H, H_7), 2.76 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H, H_8), 2.40 (s, 3H, H_{16}), 2.35 (s, 3H, H_{17}), 1.38 (s, 9H, H_{10} , H_{11} , H_{12}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz): δ (ppm) 172.5 (Cq), 159.8 (Cq), 153.3 (Cq), 145.6 (Cq), 138.0 (Cq), 136.3 (C_4), 120.5 (C_5), 119.5 (C_3), 118.5 (Cq), 80.1 (Cq), 35.8 (C_{18}), 34.4 (C_7), 33.2 (C_8), 28.1 (C_{10} , C_{11} , C_{12}), 13.2 (C_{16}), 10.7 (C_{17}).

IR: ν (cm^{-1}) 3270, 2946, 1718, 1603, 1538, 1458, 1314, 1256, , 851, 729.

HRMS (m/z) Masse calculée pour $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$: 316.2719, masse trouvée: 316.2720.

3-(6-(2,6-Diméthylphényl)pyridin-2-yl)propanoate de *tert*-butyle **77**



Mode opératoire

Le composé **77** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **33**, à partir de 1.29 mmol du composé **75** (400 mg) et de 40 mg de Pd/C (10%). Le catalyseur est filtré sur célite puis le solvant est évaporé. Le résidu est ensuite repris dans 50 mL d'une solution saturée de carbonate de sodium et extrait au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont alors séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé pour donner le dérivé **77** qui est utilisé par la suite sans aucune purification.

Rendement : 89 %

Aspect: Huile jaune

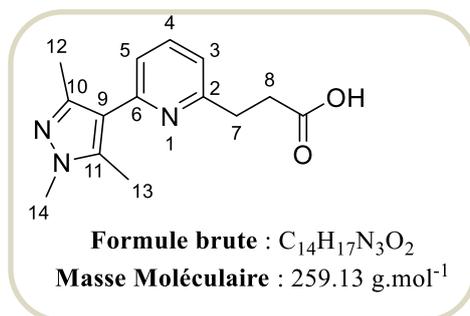
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₄), 7.19- 7.04 (m, 4H, H₃, H₁₅, H₁₆, H₁₇), 7.01 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₅), 3.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₇), 2.69 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₈), 2.01 (s, 6H, s, 6H, H₁₉, H₂₀), 1.36 (s, 9H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 171.5(C_q), 157.6 (C_q), 150.4 (C_q), 149.6 (C₄), 146.2 (C_q), 139.3 (2C_q), 128.8 (C₁₆), 128.6 (C₁₅, C₁₇), 122.1 (C₅), 120.6 (C₃), 80.8 (C_q), 35.7 (C₇), 30.5 (C₈), 28.06 (C₁₀, C₁₁, C₁₂), 20.6 (C₁₉, C₂₀).

IR: ν (cm⁻¹) 2976, 1707, 1626, 1543, 1451, 1391, 1256, 1103, 879, 719.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₀H₂₆NO₂: 312.1958, masse trouvée: 312.1955.

Acide 3-(6-(1,3,5-triméthyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl)propanoïque **78**



Mode opératoire

Le composé **78** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **41**, à partir de 0.95 mmol du composé **76** (300 mg) et de 10 mL de TFA.

Rendement : 83 %

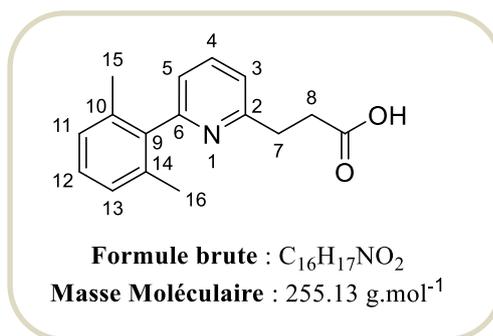
Aspect: Huile jaune

RMN ^1H (MeOD, 400 MHz): δ (ppm) 8.48 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H₄), 7.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H₅), 7.80 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H₃), 3.84 (s, 3H, H₁₄), 3.32 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H₇), 2.95 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H₈), 2.39 (s, 3H, H₁₂), 2.30 (s, 3H, H₁₃).

RMN ^{13}C (MeOD, 101 MHz): δ (ppm) 173.6 (C_q), 157.1 (C_q), 147.3 (C_q), 146.1 (C_q), 145.8 (C₄), 140.7 (C_q), 125.6 (C₅), 123.9 (C₃), 111.0 (C_q), 35.0 (C₁₄), 31.8 (C₇), 28.2 (C₈), 10.6 (C₁₂), 8.8 (C₁₃).

IR: ν (cm^{-1}) 2948, 2586, 1712, 1642, 1428, 1345, 1212, 1121, 1037, 955, 737.

HRMS (m/z) Masse calculée pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ $C_{14}H_{18}N_3O_2$: 260.1965, masse trouvée: 260.1967.

Acide 3-(6-(2,6-diméthylphényl)pyridin-2-yl)propanoïque 79**Mode opératoire**

Le composé **78** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **41**, à partir de 0.96 mmol du composé **77** (300 mg) et de 10 mL de TFA.

Rendement : 86 %

Aspect: Huile jaune

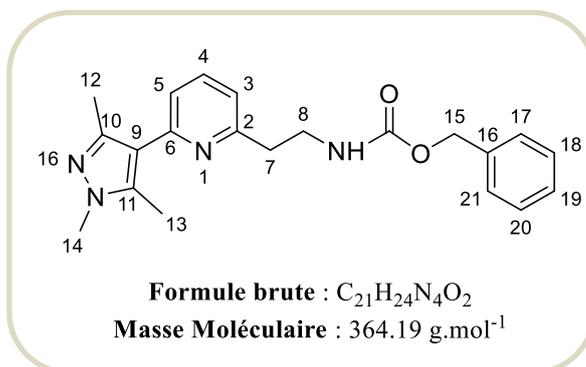
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₄), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₅), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₃), 7.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₁₂), 7.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₁₁, H₁₃), 3.16 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₇), 2.79 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₈), 2.01 (s, 6H, H₁₅, H₁₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 173.6 (C_q), 163.9 (C_q), 152.5 (C_q), 141.1 (C₆), 136.4 (2 C_q), 131.4 (C_q), 130.6 (C₅), 128.9 (C₃), 127.8 (C₁₁, C₁₃), 125.8 (C₁₂), 32.5 (C₇), 30.5 (C₈), 18.5 (C₁₅, C₁₆).

IR: ν (cm⁻¹) 2948, 2583, 1731, 1631, 1435, 1345, 1202, 1131, 1037, 968, 737.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₆H₁₈NO₂: 256.1332, masse trouvée: 256.1335.

Benzyl (2-(6-(1,3,5-triméthyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl)éthyl)carbamate **80**



Mode opératoire

Le composé **80** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **49**, à partir de 0.77 mmol du composé **78** (200 mg).

Rendement : 63 %

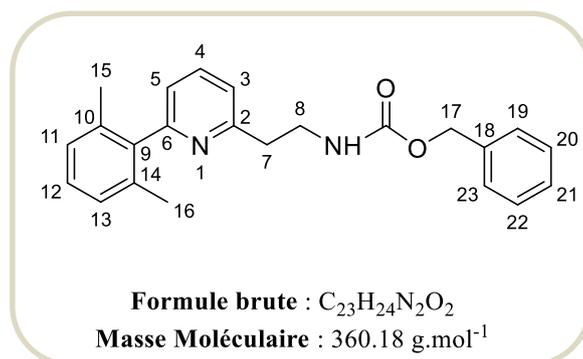
Aspect: Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₄), 7.35-7.31 (s, 5H, H₁₇, H₁₈, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 7.15 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₅), 6.99 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₃), 5.66 (br, 1H, NH), 5.08 (s, 2H, H₁₅), 3.75 (s, 3H, H₁₄), 3.67 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H₈), 3.03 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H₇), 2.38 (s, 3H, H₁₂), 2.35 (s, 3H, H₁₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 157.5 (Cq), 156.5 (Cq), 156.4 (Cq), 145.5 (Cq), 144.7 (Cq), 138.2 (C₄), 136.6 (Cq), 128.3 (C₁₇, C₂₁), 128.0 (C₁₈, C₂₀), 127.9 (C₁₉), 120.2 (Cq), 119.9 (C₅), 116.2 (Cq), 66.6 (C₁₅), 40.9 (C₈), 37.2 (C₇), 36.0 (C₁₄), 14.7 (C₁₂), 11.4 (C₁₃).

IR: ν (cm⁻¹) 3345, 2919, 1586, 1441, 1413, 1224, 1135, 770.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₁H₂₅N₄O₂: 365.2101, masse trouvée: 365.2099.

Benzyl (2-(6-(2,6-diméthylphényl)pyridin-2-yl)ethyl)carbamate 81**Mode opératoire**

Le composé **81** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **49**, à partir de 0.78 mmol du composé **79** (200 mg).

Rendement : 68%

Aspect: Huile jaune

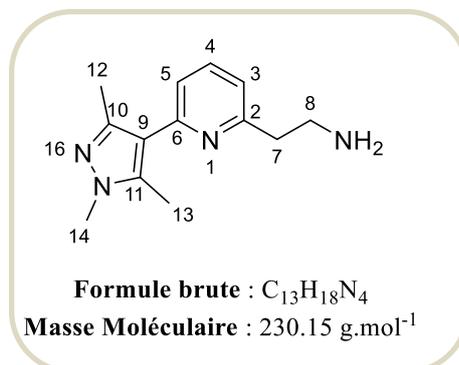
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₄), 8.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₅), 7.36-7.29 (m, 6H, H₃, H₁₉, H₂₀, H₂₁, H₂₂, H₂₃), 7.20 (dd, *J* = 8.4, 7.6 Hz, 1H, H₁₂), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₁₁, H₁₃), 5.08 (s, 2H, H₁₇), 4.90 (br, 1H, NH), 3.46 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₈), 2.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₇), 2.00 (s, 6H, H₁₅, H₁₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 160.0 (Cq), 156.2 (Cq), 149.7 (C₄), 148.1 (Cq), 140.3 (Cq), 136.4 (Cq), 135.6 (2 Cq), 128.5 (C₁₇, C₁₉), 128.1 (C₁₂), 128.0 (C₂₁), 127.8 (C₁₉, C₂₃), 127.5 (C₂₀, C₂₂), 124.8 (C₅), 122.0 (C₃), 66.7 (C₁₇), 41.3 (C₈), 35.5 (C₇), 20.2 (C₁₅, C₁₆).

IR: ν (cm⁻¹) 3297, 2924, 2838, 1716, 1654, 1578, 1435, 1221, 1135, 1058, 919, 737.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₃H₂₅N₂O₂: 361.1910, masse trouvée: 361.1907.

2-(6-(1,3,5-Triméthyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl)éthan-1-amine **82**



Mode opératoire

Le composé **82** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **57**, à partir de 0.27 mmol du composé **80** (100 mg) et de 10 mg de Pd/C (10%). Le catalyseur est filtré sur célite puis le solvant est évaporé. Le résidu est ensuite repris dans 50 mL d'une solution saturée de carbonate de sodium et extrait au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont alors séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé pour donner l'amine **82** qui est utilisée par la suite sans aucune purification.

Rendement : 76 %

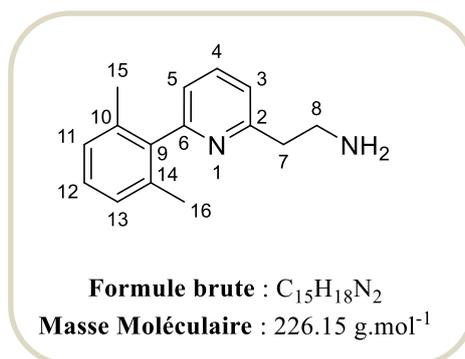
Aspect: Huile incolore

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.70 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₄), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₅), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₃), 3.80 (s, 3H, H₁₄), 3.57 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H₇), 3.33 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H₈), 2.40 (s, 3H, H₁₂), 2.34 (s, 3H, H₁₃), 2.11 (br, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 158.1 (C_q), 153.1 (C_q), 145.3 (C_q), 137.9 (C_q), 137.6 (C₄), 122.0 (C₅), 120.3 (C₃), 117.9 (C_q), 39.1 (C₇), 36.0 (C₁₄), 31.9 (C₈), 13.1 (C₁₂), 10.8 (C₁₃).

IR: ν (cm⁻¹) 3342, 2936, 2776, 1712, 1564, 1472, 1381, 1241, 1061, 981, 771.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₃H₁₉N₄: 231.1843, masse trouvée: 231.1841.

2-(6-(2,6-Diméthylphényl)pyridin-2-yl)éthan-1-amine **83****Mode opératoire**

Le composé **83** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **57**, à partir de 0.28 mmol du composé **81** (100 mg) et de 10 mg de Pd/C (10%). Le catalyseur est filtré sur célite puis le solvant est évaporé. Le résidu est ensuite repris dans 50 mL d'une solution saturée de carbonate de sodium et extrait au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont alors séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé pour donner l'amine **83** qui est utilisée par la suite sans aucune purification.

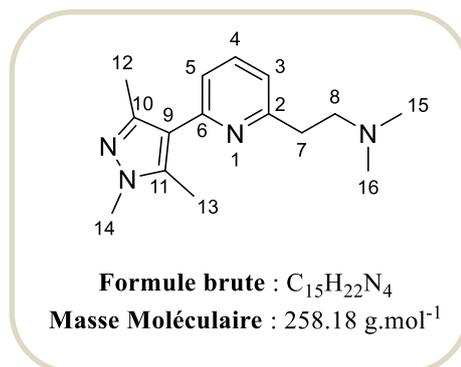
Rendement : 81 %**Aspect:** Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.68 (t, *J* = 7.7, Hz, 1H, H₄), 7.15 (dd, *J* = 11.5, 7.5 Hz, 2H, H₃, H₅), 7.10 – 7.05 (m, 3H, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 3.12 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₇), 2.99 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₈), 2.16 (br, 2H, NH₂), 2.03 (s, 6H, H₁₅, H₁₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 159.8 (C_q), 159.4 (C_q), 140.5 (C_q), 136.7 (C₄), 135.7 (2C_q), 127.8 (C₁₂), 127.6 (C₁₁, C₁₃), 122.0 (C₅), 121.2 (C₃), 42.2 (C₇), 41.6 (C₈), 20.2 (C₁₅, C₁₆).

IR: ν (cm⁻¹) 3311, 2928, 1714, 1590, 1574, 1498, 1383, 1258, 1088, 996, 773.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₅H₁₉N₂: 227.1019, masse trouvée: 227.1016.

N,N*-Diméthyl-2-(6-(1,3,5-triméthyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl)éthan-1-amine **84***Mode opératoire**

Le composé **84** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **21**, à partir de 0.43 mmol du composé **82** (100 mg). L'étape de purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange (éther de pétrole / acétate d'éthyle 10/90).

Rendement : 69 %**Aspect:** Huile jaune

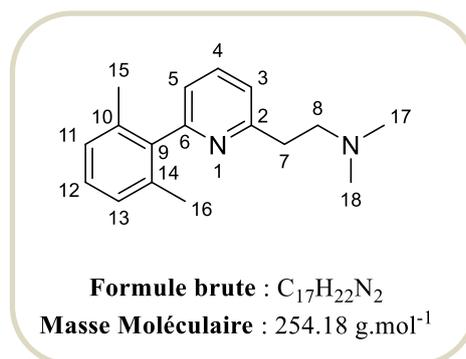
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₄), 7.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₅), 7.01 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₃), 3.76 (s, 3H, H₁₄), 3.00 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₇), 2.80 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₈), 2.41 (s, 3H, H₁₂), 2.35 (s, 3H, H₁₃), 2.31 (s, 6H, H₁₅, H₁₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 159.9 (C_q), 153.4 (C_q), 145.6 (C_q), 138.0 (C_q), 136.4 (C₄), 120.5 (C₅), 119.7 (C₃), 118.5 (C_q), 59.3 (C₇), 45.4 (C₁₅, C₁₆), 36.5 (C₈), 35.8 (C₁₄), 13.2 (C₁₂), 10.4 (C₁₃).

IR: ν (cm⁻¹) 3402, 2938, 2778, 1572, 1483, 1444, 1383, 1158, 1085, 805, 692.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₅H₂₃N₄: 259.0611, masse trouvée: 259.0609.

2-(6-(2,6-Diméthylphényl)pyridin-2-yl)-N,N-diméthyléthan-1-amine **85**



Mode opératoire

Le composé **85** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **21**, à partir de 0.44 mmol du composé **83** (100 mg). L'étape de purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange (éther de pétrole / acétate d'éthyle 10/90).

Rendement : 73 %

Aspect: Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.78 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₄), 7.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₅), 7.24- 7.10 (m, 4H, H₃, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 3.51 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₇), 3.35 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₈), 2.80 (s, 6H, H₁₇, H₁₈), 2.02 (s, 6H, H₁₅, H₁₆).

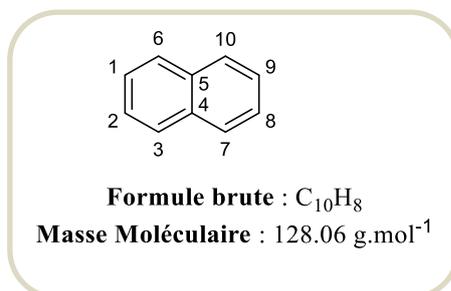
RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 159.5 (C_q), 156.4 (C_q), 139.7 (C_q), 137.9 (C₄), 135.6 (2 C_q), 128.2(C₁₂), 127.7 (C₁₁, C₁₃), 123.9 (C₅), 122.0 (C₃), 57.6 (C₇), 43.4 (C₁₆, C₁₇), 32.2 (C₈), 20.2 (C₁₅, C₁₆).

IR: ν (cm⁻¹) 2922, 2325, 1670, 1586, 1454, 1378, 1121, 1064, 991, 773.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₇H₂₃N₂: 255.1855, masse trouvée: 255.1856.

Protocole expérimental pour la déhalogénéation des halogénures d'aryle ou d'hétéroaryle par le système magnésium/ méthanol

A une solution d'halogénures d'aryles et d'hétéroaryles dans 10 mL de méthanol, 5 équivalents de magnésium sont ajoutés par portions, puis le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 12h. Le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique 6N 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 colonne de gel de silice pour récupérer le composé attendu.

Naphtalène 86**Mode opératoire**

Le composé **86** est préparé à partir du 1-bromonaphtalène, du 2-bromonaphtalène ou du 1-iodonaphtalène (100 mg), selon le protocole expérimental décrit pour la déhalogénéation des halogénures d'aryle ou d'hétéroaryle par le système magnésium/méthanol. La purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange (éther de pétrole / acétate d'éthyle 95/5) pour conduire au naphtalène avec des rendements respectifs de 93%, 96% et 94%

Aspect: solide blanc

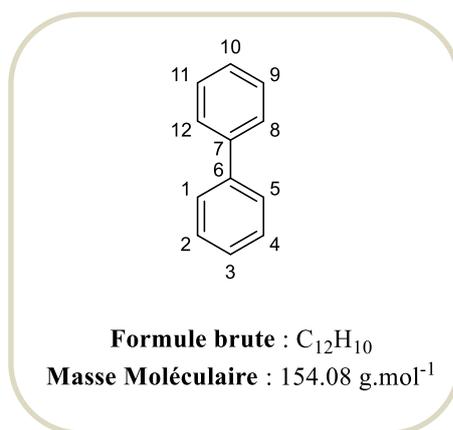
Point de fusion : 77-79°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.86 (dd, *J* = 6.2, 3.3 Hz, 4H, H₃, H₆, H₇, H₁₀), 7.50 (dd, *J* = 6.3, 3.3 Hz, 4H, H₁, H₂, H₈, H₉).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 133.4 (2 Cq), 127.8 (C₃, C₆, C₇, C₁₀), 125.8 (C₁, C₂, C₈, C₉).

IR: ν (cm⁻¹) = 3056, 1592, 1504, 1389, 1273, 1007, 775, 616

SM (SI): m/z = 129.0 (M+1).

Biphényle 87**Mode opératoire**

Le composé **87** est préparé à partir du 2-bromobiphényle ou du 3-bromobiphényle (100 mg), selon le protocole expérimental décrit pour la déhalogénéation des halogénures d'aryle ou d'hétéroaryle par le système magnésium/méthanol. La purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange (éther de pétrole / acétate d'éthyle 95/5) pour conduire au biphényle avec des rendements respectifs de 87% et 91%.

Aspect: Solide blanc

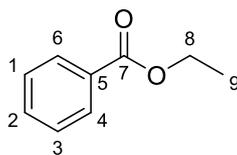
Point de fusion : 65-67°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.64 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 4H, H₁, H₅, H₈, H₁₂), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H, H₂, H₄, H₉, H₁₁), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₃, H₁₀).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz):δ (ppm) 141.2 (2Cq), 128.7 (C₁, C₅, C₈, C₁₂), 127.3 (C₃, C₁₀), 127.2 (C₂, C₄, C₉, C₁₁).

IR: ν (cm⁻¹) = 3062, 3034, 1952, 1477, 1429, 1345, 1181, 1047, 725.

SM (SI): m/z = 155.5 (M+1).

Benzoate d'éthyle 88

Formule brute : C₉H₁₀O₂
Masse Moléculaire : 150.07 g.mol⁻¹

Mode opératoire

Le composé **88** est préparé à partir de 3-bromobenzoate d'éthyle ou de 3-chlorobenzoate d'éthyle (100 mg), selon le protocole expérimental décrit pour la déhalogénéation des halogénures d'aryle ou d'hétéroaryle par le système magnésium/méthanol. La purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange (éther de pétrole / acétate d'éthyle 90/10) pour conduire au benzoate d'éthyle avec des rendements respectifs de 79% et 76 %.

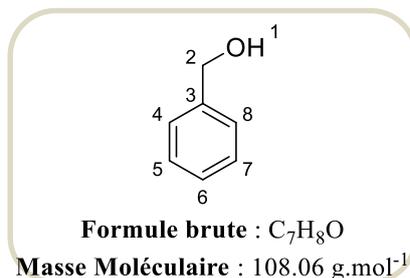
Aspect: Huile incolore

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.03 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₄, H₆), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₂), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₁, H₃), 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₈), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₉).

RMN¹³ C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 166.5 (C_q), 132.7 (C₂), 130.5 (C_q), 129.5 (C₄, C₆), 128.2 (C₁, C₃), 60.9 (C₈), 14.3 (C₉).

IR: ν (cm⁻¹) =2981, 1714, 1602, 1450, 1269, 1105, 1069, 1027, 706.

SM (SI): m/z = 151.0 (M+1)

Alcool benzylique 89**Mode opératoire**

Le composé **89** est préparé à partir d'alcool 3-bromobenzyle ou d'alcool 3-chlorobenzyle (100 mg), selon le protocole expérimental décrit pour la déhalogénéation des halogénures d'aryle ou d'hétéroaryle par le système magnésium/méthanol. La purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange (éther de pétrole / acétate d'éthyle 90/10) pour conduire à l'alcool benzylique avec des rendements respectifs de 91% et 83 %.

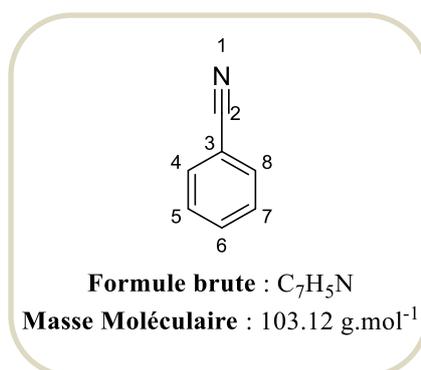
Aspect: Huile incolore

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.49 - 7.11 (m, 5H, H₄, H₅, H₆, H₇, H₈), 4.55 (s, 2H, H₂), 2.98 (br, 1H, OH).

RMN¹³ C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 141.0 (C_q), 128.5 (C₄, C₈), 127.5 (C₆), 127.1 (C₅, C₇), 64.7 (C₂).

IR: ν (cm⁻¹) = 3304, 3029, 1495, 1453, 1207, 1010, 912, 804, 732, 695.

SM (SI): m/z = 109.0 (M+1)

Benzonitrile 90**Mode opératoire**

Le composé **90** est préparé à partir du 3-chlorobenzonitrile ou du 3-bromobenzonitrile (100 mg), selon le protocole expérimental décrit pour la déhalogénéation des halogénures d'aryle ou d'hétéroaryle par le système magnésium/méthanol. La purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange (éther de pétrole / acétate d'éthyle 90/10) pour conduire au benzonitrile avec des rendements respectifs de 86% et 89 %.

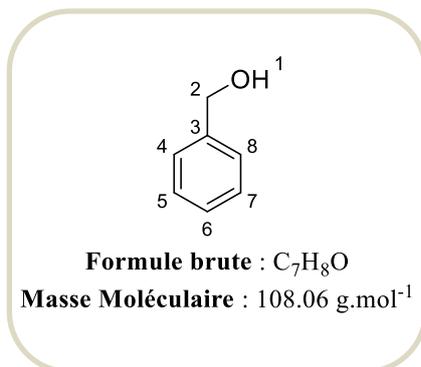
Aspect: Huile incolore

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₄, H₈), 7.55 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₆), 7.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₅, H₇).

RMN¹³ C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 132.7 (C₆), 132.1 (C₄, C₈), 129.1 (C₅, C₇), 118.8 (C_q), 112.4 (C_q).

IR: ν (cm⁻¹) = 3064, 2228, 1598, 1490, 1447, 1287, 1070, 926, 755.

SM (SI): m/z = 104.0 (M+1)

Alcool benzylique 91**Mode opératoire**

Le composé **91** est préparé à partir du 3-chlorobenzaldéhyde ou du 3-bromobenzaldéhyde (100 mg), selon le protocole expérimental décrit pour la déhalogénéation des halogénures d'aryle ou d'hétéroaryle par le système magnésium/méthanol. La purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange (éther de pétrole / acétate d'éthyle 90/10) pour conduire à l'alcool benzylique avec des rendements respectifs de 79% et 83 %.

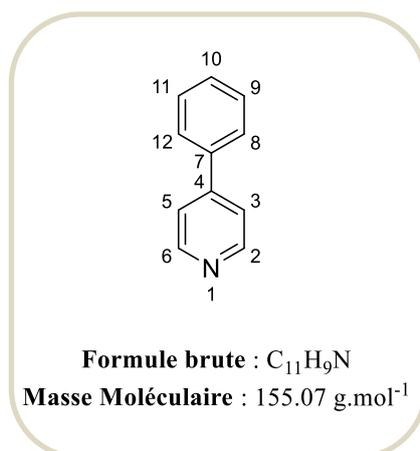
Aspect: Huile incolore

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.49 - 7.11 (m, 5H, H₄, H₅, H₆, H₇, H₈), 4.55 (s, 2H, H₂), 2.98 (br, 1H, OH).

RMN¹³ C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 141.0 (C_q), 128.5 (C₄, C₈), 127.5 (C₆), 127.1 (C₅, C₇), 64.7 (C₂).

IR: ν (cm⁻¹) = 3304, 3029, 1495, 1453, 1207, 1010, 912, 804, 732, 695.

SM (SI): m/z = 109.0 (M+1)

4-Phénylpyridine 92**Mode opératoire**

Le composé **92** est préparé à partir de la 2-bromo-4-phénylpyridine ou de la 2-chloro-4-phénylpyridine (100 mg), selon le protocole expérimental décrit pour la déhalogénéation des halogénures d'aryle ou d'hétéroaryle par le système magnésium/méthanol. La purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange (éther de pétrole / acétate d'éthyle 80/20) pour conduire au 4-phénylpyridine avec des rendements respectifs de 82% et 85 %.

Aspect: Solide jaune

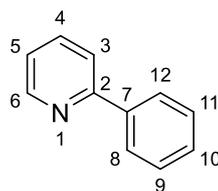
Point de fusion : 72-74°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.66 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, H₂, H₆), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₈, H₁₂), 7.56 - 7.42 (m, 5H, H₃, H₅, H₉, H₁₀, H₁₁).

RMN¹³ C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 150.1 (C₂, C₆), 148.3 (C_q), 138.2 (C_q), 129.9 (C₃, C₅), 129.0 (C₁₀), 126.9 (C₈, C₁₂), 121.6 (C₉, C₁₁).

IR: ν (cm⁻¹) = 3033, 2918, 1586, 1481, 1409, 1232, 1070, 1041, 759.

SM (SI): m/z = 156.0 (M+1)

2-Phénylpyridine 93

Formule brute : C₁₁H₉N
Masse Moléculaire : 155.07 g.mol⁻¹

Mode opératoire

Le composé **93** est préparé à partir de la 4-chloro-2-phénylpyridine ou de la 2-bromo-6-phénylpyridine (100 mg), selon le protocole expérimental décrit pour la déhalogénéation des halogénures d'aryle ou d'hétéroaryle par le système magnésium/méthanol. La purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange (éther de pétrole / acétate d'éthyle 80/20) pour conduire au 2-phénylpyridine avec des rendements respectifs de 83% et 78 %.

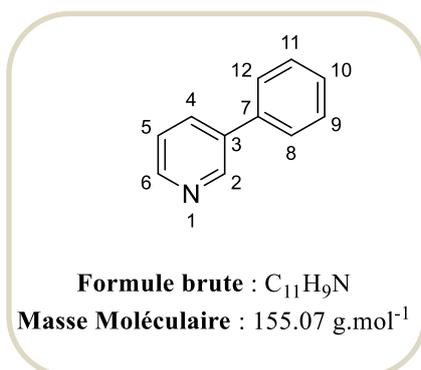
Aspect: Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.70 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H₆), 8.00 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H, H₈, H₁₂), 7.77-7.72 (m, 2H, H₃, H₄), 7.52- 7.41 (m, 3H, H₉, H₁₀, H₁₁), 7.24-7.20 (m, 1H, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ 157.5 (C_q), 149.6 (C₆), 139.4 (C_q), 136.7 (C₄), 128.9 (C₁₀), 128.7 (C₈, C₁₂), 126.9 (C₉, C₁₁), 122.0 (C₃), 120.5 (C₅).

IR: ν (cm⁻¹) = 3061, 2924, 1727, 1586, 1467, 1449, 1074, 746, 693.

SM (SI): m/z = 156.0 (M+1)

3-Phénylpyridine 94**Mode opératoire**

Le composé **94** est préparé à partir de la 3-chloro-5-phénylpyridine (100 mg, 0.52 mmol), selon le protocole expérimental décrit pour la déhalogénéation des halogénures d'aryle ou d'hétéroaryle par le système magnésium/méthanol. La purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange (éther de pétrole / acétate d'éthyle 80/20).

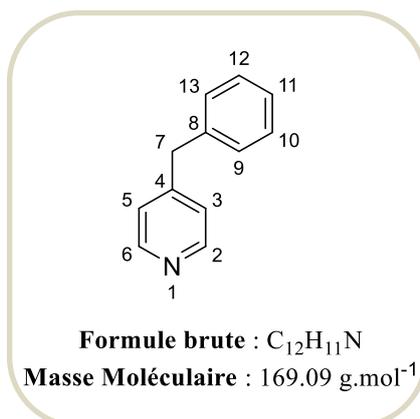
Rendement: 81%**Aspect:** Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.85 (s, 1H, H₂), 8.59 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H₆), 7.91 – 7.85 (m, 1H, H₄), 7.59 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 2H, H₈, H₁₂), 7.52 - 7.34 (m, 4H, H₅, H₉, H₁₀, H₁₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 148.4 (C₆), 148.3(C₂), 137.8 (C), 136.6 (C), 134.3 (C₄), 129.0 (C₈, C₁₂), 128.0 (C₁₀), 127.1 (C₉, C₁₁), 123.5 (C₅).

IR: ν (cm⁻¹) =3030, 1581, 1472, 1441, 1024, 1005, 912, 813, 620.

SM (SI): m/z = 156.0 (M+1)

4-Benzylpyridine 95**Mode opératoire**

Le composé **95** est préparé à partir de la 4-benzyl-2-chloropyridine (100 mg, 0.49 mmol), selon le protocole expérimental décrit pour la déhalogénéation des halogénures d'aryle ou d'hétéroaryle par le système magnésium/méthanol. La purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange (éther de pétrole / acétate d'éthyle 80/20).

Rendement : 84 %**Aspect:** Huile incolore

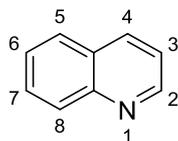
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.47 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H₂, H₆), 7.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₉, H₁₃), 7.22 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₁₁), 7.15 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₁₀, H₁₂), 7.08 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, H₃, H₅), 3.95 (s, 2H, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 150.0(C_q), 149.8 (C₂, C₆), 138.8(C_q), 129.0 (C₃, C₅), 128.7 (C₉, C₁₃), 126.6 (C₁₁), 124.1 (C₁₀, C₁₂), 41.2 (C₇).

IR: ν (cm⁻¹) = 3027, 2957, 2855, 1724, 1453, 1279, 1123, 1070, 739, 699.

SM (SI): m/z = 170.0 (M+1)

Quinoléine 96



Formule brute : C_9H_7N
Masse Moléculaire : $129.06 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode opératoire

Le composé **96** est préparé à partir de la 4-chloroquinoléine, de la 2-chloroquinoléine, de la 5-chloroquinoléine ou de la 6-chloroquinoléine (100 mg, 0.61 mmol), selon le protocole expérimental décrit pour la déhalogénéation des halogénures d'aryle ou d'hétéroaryle par le système magnésium/méthanol. La purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange (éther de pétrole / acétate d'éthyle 80/20) pour conduire à la quinoléine avec des rendements respectifs de 82%, 79%, 86% et 83 %.

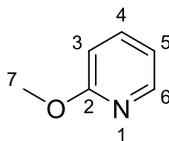
Aspect: Huile jaune

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 8.85 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H, H_2), 8.05 (dd, $J = 14.5, 7.6$ Hz, 2H, H_4, H_8), 7.72 – 7.60 (m, 2H, H_5, H_7), 7.48 – 7.40 (m, 1H, H_6), 7.27 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H, H_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 101 MHz): δ (ppm) 150.0 (C_2), 148.0 (C_q), 135.5 (C_4), 129.2 (C_8), 129.1 (C_7), 127.97 (C_q), 127.5 (C_5), 126.1 (C_6), 120.7 (C_3).

IR: ν (cm^{-1}) = 3057, 1620, 1570, 1500, 1392, 1431, 1392, 1033, 802, 784.

SM (SI): $m/z = 130.0$ ($M+1$)

2-Méthoxypyridine 97

Formule brute : C₆H₇NO
Masse Moléculaire : 109.05 g.mol⁻¹

Mode opératoire

Le composé **97** est préparé à partir de la 2-bromo-6-méthoxypyridine, de la 2-chloro-6-méthoxypyridine, de la 5-bromo-2-méthoxypyridine ou de la 5-chloro-2-méthoxypyridine (100 mg), selon le protocole expérimental décrit pour la déhalogénéation des halogénures d'aryle ou d'hétéroaryle par le système magnésium/méthanol. La purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange (éther de pétrole / acétate d'éthyle 80/20) pour conduire à la 2-méthoxypyridine avec des rendements respectifs de 66%, 54%, 78% et 71 %.

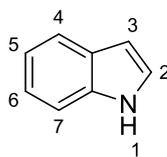
Aspect: Huile incolore

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.17 (dd, *J* = 5.1, 1.3 Hz, 1H, H₆), 7.56 (td, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H, H₄), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₁), 6.75 (ddd, *J* = 7.9, 4.9, 1.0 Hz, 1H, H₅), 3.93 (s, 3H, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 164.1 (C_q), 146.8 (C₆), 138.4 (C₄), 116.6 (C₃), 110.9 (C₅), 53.2 (C₇).

IR: ν (cm⁻¹) = 2957, 2924, 1728, 1260, 1120, 1072, 1019, 797.

SM (SI): *m/z* = 110.0 (M+1)

1H-Indole 98

Formule brute : C₈H₇

Masse Moléculaire : 117.07 g.mol⁻¹

Mode opératoire

Le composé **98** est préparé à partir du 5-chloro-1H-indole (100 mg, 0.66 mmol), selon le protocole expérimental décrit pour la déhalogénéation des halogénures d'aryle ou d'hétéroaryle par le système magnésium/méthanol. La purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange (éther de pétrole / acétate d'éthyle 90/10).

Rendement : 87%

Aspect: solide blanc

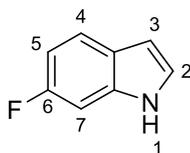
Point de fusion : 49-51°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.02 (br, 1H, NH), 7.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₄), 7.43 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H, H₇), 7.34 (d, *J* = 7.5 Hz, H₂), 7.26 – 7.20 (m, 2H, H₅, H₆), 6.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 135.8 (C_q), 127.9 (C_q), 124.2 (C₈), 122.0 (C₅), 120.8 (C₄), 119.8 (C₂), 111.1 (C₇), 102.6 (C₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 3395, 3050, 1615, 1455, 1352, 1119, 1004, 720, 608.

SM (SI): m/z = 118.0 (M+1)

6-Fluoro-1H-indole 99

Formule brute : C₈H₆FN

Masse Moléculaire : 135.05 g.mol⁻¹

Mode opératoire

Le composé **99** est préparé à partir du 5-chloro-6-fluoro-1H-indole (100 mg, 0.59 mmol), selon le protocole expérimental décrit pour la déhalogénéation des halogénures d'aryle ou d'hétéroaryle par le système magnésium/méthanol. La purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange (éther de pétrole / acétate d'éthyle 90/10).

Rendement: 81 %

Aspect: solide blanc

Point de fusion : 73-75°C

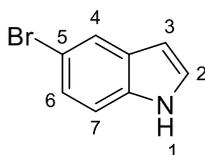
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.07 (br, 1H, NH), 7.64-7.59 (m, 1H, H₄), 7.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₂), 7.08 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H₇), 6.99 – 6.91 (m, 1H, H₅), 6.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 161.1 (Cq), 158.7 (Cq), 135.7 (Cq), 124.4 (d, *J*_{CF} = 17.0 Hz), 121.4 (d, *J*_{CHF} = 10.1 Hz), 121.8 (C₄), 108.7 (C₅), 102.6 (C₃), 97.2 (C₇).

SM (ESI): *m/z* 136.0 (M+1)

IR: ν (cm⁻¹) = 3415, 3040, 1625, 1655, 1342, 1260, 1119, 1004, 730, 648.

SM (SI): *m/z* = 136.0 (M+1)

5-Bromo-1H-indole 100

Formule brute : C₈H₆BrN

Masse Moléculaire : 195.07 g.mol⁻¹

Mode opératoire

Le composé **100** est préparé à partir du 3,5-dibromo-1H-indazole (100 mg, 0.36 mmol), selon le protocole expérimental décrit pour la déhalogénéation des halogénures d'aryle ou d'hétéroaryle par le système magnésium/méthanol. La purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange (éther de pétrole / acétate d'éthyle 90/10).

Rendement : 84%

Aspect: solide beige

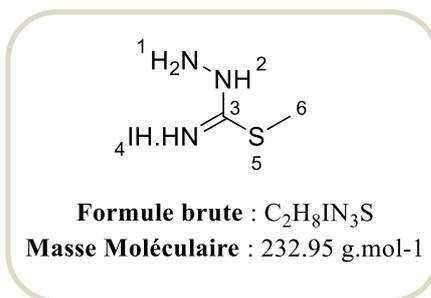
Point de fusion : 91-93°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.16 (br, 1H, NH), 7.73 (s, 1H, H₄), 7.36 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H, H₆), 7.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₇), 7.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₂), 6.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 134.8 (C_q), 126.9 (C_q), 125.2 (C₆), 124.0 (C₂), 123.6 (C₄), 116.8 (C_q), 112.1 (C₇), 102.2 (C₃).

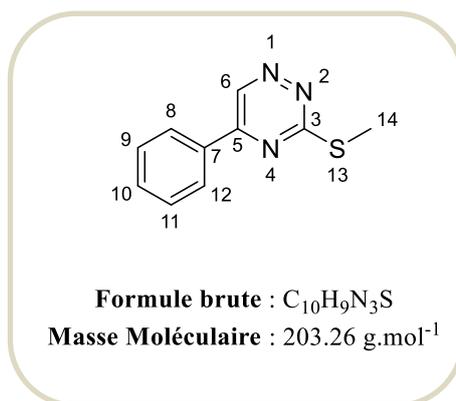
IR: ν (cm⁻¹) = 3410, 3102, 1695, 1463, 1334, 1133, 1009, 736, 688.

SM (SI): *m/z* = 196.0 (M+1)

Iodohydrate de S-méthylthiosemicarbazide 101**Mode opératoire**

A une solution de thiosemicarbazide commercial (50 g, 548.67 mmol, 1 éq.) dans 500 mL d'éthanol, est ajouté l'iodométhane (34.16 mL, 548.67 mmol, 1 éq.). Après 3 h d'agitation au reflux de l'éthanol, le mélange est refroidi à température ambiante et laissé cristalliser pendant une nuit à 0°C. Les cristaux ainsi formés sont filtrés sur fritté, lavés à l'éthanol (préalablement refroidi à 0°C) et séchés sous vide en présence de pentoxide de phosphore pour conduire au composé désiré **101**.

Rendement : 87%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion :** 135-137°C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz):** δ (ppm) 2.63 (s, 3H, H₆).**RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz):** δ (ppm) 167.7 (C_q), 13.2 (C₆).**IR: ν (cm⁻¹)** 3336, 3194, 1642, 1607, 1448, 1305, 1164, 962, 677.**SM (SI):** m/z = 234.0 (M+1)

3-(Méthylthio)-5-phényl-1,2,4-triazine 102**Mode opératoire**

A une solution du phénylglyoxale (10 g, 65.8 mmol, 1.2 éq.) et d'iodohydrate de S méthylthiosemicarbazide **101** (12.80 g, 54.82 mmol, 1éq.) dans 150 mL est ajouté, le carbonate de sodium (6.39 g, 60.32 mmol, 1.1 éq.). La réaction est maintenue à 5°C 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 **102**.

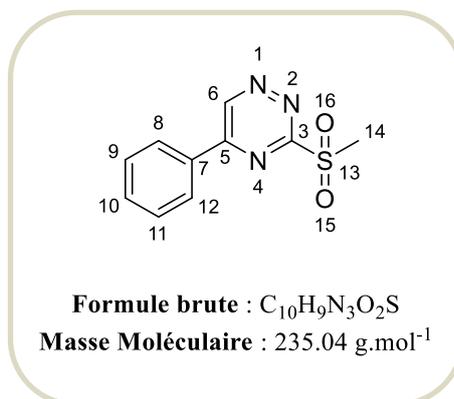
Rendement: 82%**Aspect:** Solide jaune**Point de fusion:** 97-99°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 9.37 (s, 1H, H₆), 8.15 (dd, *J* = 1.6, 6.9 Hz, 2H, H₈, H₁₂), 7.62- 7.50 (m, 3H, H₉, H₁₀, H₁₁), 2.72 (s, 3H, H₁₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 173.7 (C_q), 154.5 (C_q), 141.9 (C₆), 133.1 (C₁₀), 132.6 (C_q), 129.3 (C₈, C₁₂), 127.6 (C₉, C₁₁), 13.8 (C₁₄).

IR: ν (cm⁻¹) (cm⁻¹) 3018, 1537, 1510, 1318, 1215, 758.

SM (SI): m/z = 204.0 (M+1)

3-(Méthylsulfonyl)-5-phényl-1,2,4-triazine 103**Mode opératoire**

Sous atmosphère inerte, la triazine **102** (6 g, 29.55 mmol, 1 éq.) est solubilisée dans 100 mL de dichlorométhane anhydre. L'acide méta-chloroperbenzoïque (10.16 g, 59.11 mmol, 2 éq.) est ensuite ajouté par petites portions à 0 °C. Après une heure de réaction à température ambiante, le résidu 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 concentrée sous pression réduite et le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle 50/50) pour conduire au produit attendu **103**.

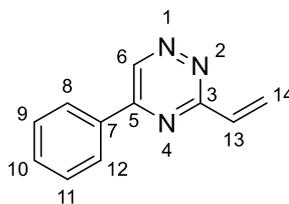
Rendement: 85%**Aspect:** Solide jaune**Point de fusion:** 145-147°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 9.85 (s, 1H, H₆), 8.27 (dd, *J* = 1.3, 7.1 Hz, 2H, H₈, H₁₂), 7.73- 7.58 (m, 3H, H₉, H₁₀, H₁₁), 3.55 (s, 3H, H₁₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 168.9 (C_q), 159.7 (C_q), 150.0 (C_q), 143.0 (C₆), 136.4 (C₈, C₁₂), 133.5 (C₁₀), 133.5 (C₉, C₁₁), 131.9 (C_q), 41.8 (C₁₄).

IR: ν (cm⁻¹) 3018, 1543, 1496, 1306, 1132, 971, 759, 687.

SM (SI): m/z = 236.0 (M+1)

5-Phényl-3-vinyl-1,2,4-triazine 104

Formule brute : C₁₁H₉N₃
Masse Moléculaire : 183.08 g.mol⁻¹

Mode opératoire

Sous atmosphère inerte, la triazine **103** (2 g, 8.50 mmol, 1 éq.) est solubilisée dans 30 mL de tétrahydrofurane anhydre. Après avoir refroidi le mélange à -78°C, 10.2 mL de bromure de vinyle magnésium (10.20 mmol, 1.2 éq.) sont additionnés et le mélange réactionnel est agité pendant une heure à -78°C. La réaction est arrêtée par l'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. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle 90/10).

Rendement: 91%

Aspect: Solide jaune

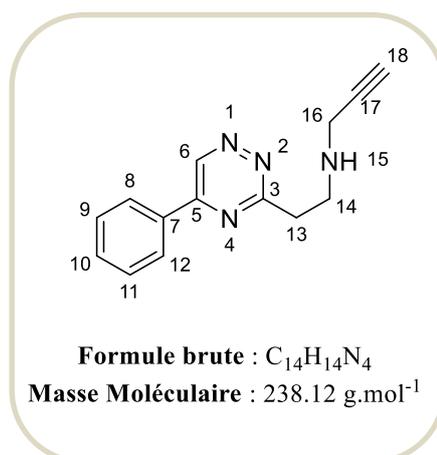
Point de fusion: 85-87°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 9.50 (s, 1H, H₆), 8.18 (dd, *J* = 6.6, 1.6 Hz, 2H, H₈, H₁₂), 7.61-7.50 (m, 3H, H₉, H₁₀, H₁₁), 7.13 (dd, *J* = 17.4, 10.0 Hz, 1H, H₁₃), 6.88 (dd, *J* = 17.4, 1.7 Hz, 1H, H₁₄), 5.92 (dd, *J* = 10.5, 1.7 Hz, 1H, H₁₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz): δ (ppm) 163.1 (Cq), 155.0 (Cq), 144.3 (C₆), 133.9 (C₁₀), 133.5 (Cq), 132.4 (C₁₃), 129.0 (C₈, C₁₂), 127.5 (C₉, C₁₁), 125.9 (C₁₄).

IR: ν (cm⁻¹) 3060, 1548, 1506, 987, 942, 772.

SM (SI): m/z = 184.0 (M+1)

N-(2-(5-Phényl-1,2,4-triazin-3-yl)éthyl)prop-2-yn-1-amine 105**Mode opératoire**

A une solution de 5-phényl-3-vinyl-1,2,4-triazine **104** (150 mg, 0.82 mmol, 1,0 éq.) dans le méthanol (3 mL), est ajoutée la propargylamine (0,16 mL, 2,50 mmol, 3.0 éq.). Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 12 heures avant d'être concentré sous vide. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle 10/90) pour conduire au produit attendu **105**.

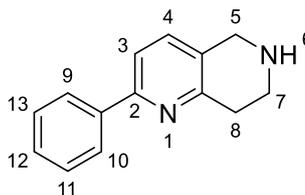
Rendement: 84%**Aspect:** Huile jaunâtre

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 9.55 (s, 1H, H₆), 8.16 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 2H, H₈, H₁₂), 7.55-7.47 (m, 3H, H₉, H₁₀, H₁₁), 3.40 (s, 2H, H₁₆), 3.37-3.230 (m, 4H, H₁₃, H₁₄), 2.20 (s, 1H, H₁₈), 1.73 (br, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 168.3 (C_q), 155.1 (C_q), 144.2 (C₆), 133.5 (C_q), 132.4 (C₁₀), 129.3 (C₈, C₁₂), 127.6 (C₉, C₁₁), 82.0 (C_q), 71.4 (C₁₈), 46.4 (C₁₄), 38.1 (C₁₆), 37.3 (C₁₅).

IR: ν (cm⁻¹) 3293, 3060, 2915, 2838, 1601, 1444, 1399, 908, 764.

SM (SI): m/z = 239.0 (M+1)

2-Phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphthyridine 106

Formule brute : C₁₄H₁₄N₂
Masse Moléculaire : 210.12 g.mol⁻¹

Mode opératoire

A une solution de 5-phényl-3-vinyl-1,2,4-triazine **104** (50 mg, 0.27 mmol, 1,0 éq.) dans un mélange méthanol/tétrahydrofurane (1/1, 3 mL), est ajoutée la propargylamine (0,05 mL, 0.83 mmol, 3.0 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé sous activation micro-ondes à 180 °C pendant 3h30. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10) pour conduire au produit attendu **106**.

Rendement: 64%

Aspect: Huile brune

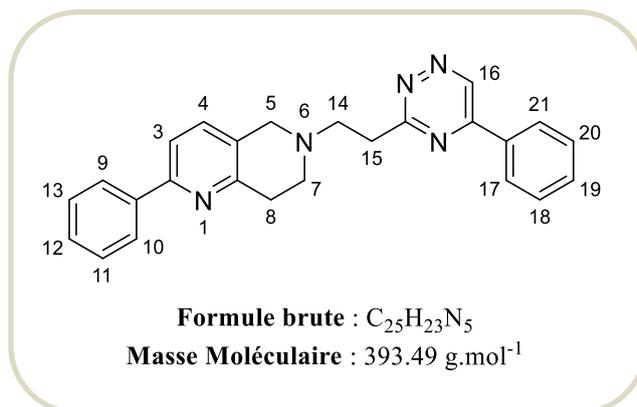
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.95 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 2H, H₉, H₁₀), 7.51-7.34 (m, 5H, H₃, H₄, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 4.05 (s, 2H, H₅), 3.26 (t, *J* = 5.75 Hz, 2H, H₇), 3.03 (t, *J* = 5.75 Hz, 2H, H₈), 1.99 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 155.4 (C_q), 155.0 (C_q), 139.6 (C_q), 134.6 (C₄), 129.6 (C_q), 128.6 (C₉, C₁₀), 128.5 (C₁₂), 126.8 (C₁₁, C₁₃), 118.1 (C₃), 46.9 (C₅), 43.7 (C₇), 32.3 (C₈).

IR: ν (cm⁻¹) 3367, 3036, 2926, 1636, 1588, 1253, 1025, 831, 773, 738.

SM (SI): *m/z* = 211.0 (M+1)

HRMS (*m/z*) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₄H₁₅N₂: 211.1201, masse trouvée: 211.1200.

2-Phényl-6-(2-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yl)éthyl)-5,6,7,8-tétrahydro-1,6naphthyridine107**Mode opératoire**

Une solution du composé **105** (100 mg, 0.42 mmol) dans du chlorobenzène (3 mL) est portée à reflux pendant 24h. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10) pour conduire au sous-produit **107**.

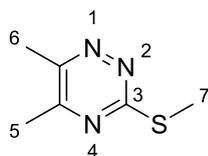
Rendement: 20%**Aspect:** Huile brune

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 9.55 (s, 1H, H₁₆), 8.18 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 2H, 2Har), 7.94-7.92 (m, 2H, 2Har), 7.54-7.60 (m, 3H, 3Har), 7.37-7.49 (m, 6H, 6Har), 3.82 (s, 2H, H₅), 3.50 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H₁₄), 3.25 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H₁₅), 3.11 (t, J = 5.8 Hz, 2H, H₇), 3.01 (t, J = 5.8 Hz, 2H, H₈).

RMN¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 168.5 (Cq), 155.5 (Cq), 155.2 (Cq), 154.7 (Cq), 144.2 (CHar), 139.7 (Car), 135.0 (CHar), 133.6 (Car), 132.4 (CHar), 129.4 (2CHar), 128.6 (2CHar), 128.5 (CHar), 128.3 (Cq), 127.6 (2CHar), 126.9 (2CHar), 118.0 (CHar), 56.1 (CH₂), 54.8 (CH₂), 50.7 (CH₂), 35.3 (CH₂), 32.6 (CH₂).

IR: ν (cm⁻¹) 3356, 3025, 2923, 1650, 1589, 1545, 1450, 1361, 1259, 1076, 882, 796, 743.

SM (SI): m/z = 394.0 (M+1)

3-(Méthylthio)-5-phényl-1,2,4-triazine 108

Formule brute : C₆H₉N₃S
Masse Moléculaire : 155. 22 g.mol⁻¹

Mode opératoire

A une solution maintenue à 0°C du composé **101** (8 g, 34 mmol, 1 éq.) dans 100 mL d'eau glacée, la butane-2,3-dione (3.5 mL, 40.8 mmol, 1.2 éq.) et une solution de carbonate de sodium (3.9 g, 37.4 mmol, 1.1 éq.) dans 300 mL d'eau glacée sont ajoutées lentement. La réaction est maintenue à 5°C 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 l'éthanol, au composé attendu **108**.

Rendement: 78%

Aspect: Solide jaune

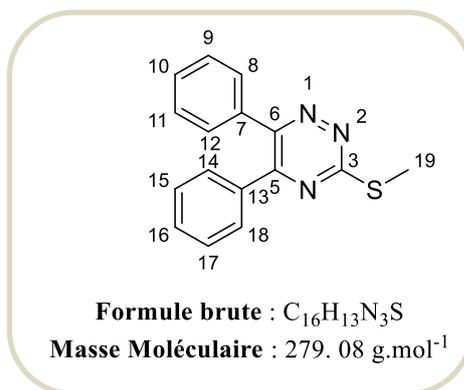
Point de fusion: 74-76°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2.52 (s, 3H, H₅), 2.48 (s, 3H, H₆), 2.36 (s, 3H, H₇)

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 170.7 (Cq), 158.4 (Cq), 153.3 (Cq), 21.6 (C₅), 19.0 (C₆), 13.7 (C₇).

IR: ν (cm⁻¹) 2937, 1543, 1533, 1411, 1247, 947, 699.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₆H₁₀N₃S: 156.0589, masse trouvée: 156.0588.

3-(Méthylthio)-5,6-diphényl-1,2,4-triazine 109**Mode opératoire**

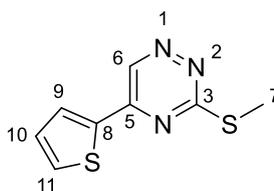
A une solution maintenue à 0°C du composé **101** (8g, 34 mmol, 1 éq.) dans 100 mL d'eau glacée, le benzile (8.6 g, 40.8 mmol, 1.2 éq.) et une solution de carbonate de sodium (3.9 g, 37.4 mmol, 1.1 éq.) dans 300 mL d'eau glacée sont ajoutés lentement. La réaction est maintenue à 5°C sous agitation pendant 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 **109**.

Rendement: 87%**Aspect:** Solide jaune**Point de fusion:** 121-123°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.57-7.25 (m, 10H, H₈, H₉, H₁₀, H₁₁, H₁₂, H₁₄, H₁₅, H₁₆, H₁₇, H₁₈), 2.73 (s, 3H, H₁₉).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 171.0 (C₃), 155.3 (C_q), 153.3 (C_q), 135.3 (C_q), 135.3 (C_q), 130.8 (C₉, C₁₁), 129.8 (C₁₀, C₁₆), 129.3 (C₁₅, C₁₇), 128.5 (C₁₄, C₁₈), 128.4 (C₈, C₁₂), 13.9 (C₁₉).

IR: ν (cm⁻¹) 3130, 2922, 1667, 1590.**SM (SI):** m/z = 280.0 (M+1)

3-(Méthylthio)-5-(thiophén-2-yl)-1,2,4-triazine 110

Formule brute : C₈H₇N₃S₂

Masse Moléculaire : 209. 01 g.mol⁻¹

Mode opératoire

A une solution dioxyde de sélénium (5.55g, 50 mmol, 1.5 éq.) dans un mélange dioxane/eau (30/1, 39 mL), est ajouté le 2-acétylthiophène (5.4 mL, 50.0 mmol, 1.5 éq.). Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 4h. Après retour à température ambiante le brut est filtré sur célite et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Ensuite, à une suspension de l'huile rougeâtre obtenue dans 300 mL d'eau glacée, sont ajoutés le méthylthiosemicarbazide **101**(7.74 g, 33.3 mmol, 1.0 éq.) et une solution de carbonate de sodium (3.08 g, 36.6 mmol, 1.1 éq.). La réaction est maintenue à 5°C sous agitation pendant une nuit (d'éthanol (15 mL) est ajouté pour éviter la solidification du milieu). Le mélange est ensuite filtré à température ambiante.

Rendement: 71%

Aspect: Solide beige

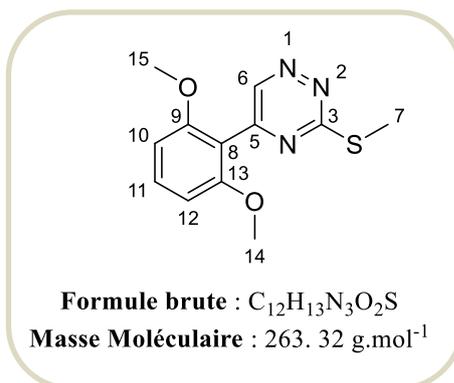
Point de fusion : 106-108°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 9.15 (s, 1H, H₆), 7.87 (dd, *J*= 4.0, 1.0 Hz, 1H, H₉), 7.64 (dd, *J* = 5.0, 1.0 Hz, 1H, H₁₁), 7.18 (dd, *J* = 5.0, 4.0 Hz, 1H, H₁₀), 2.65 (s, 3H, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 173.8 (Cq), 150.4 (Cq), 140.8 (C₆), 138.8 (Cq), 133.4 (C₁₁), 130.5 (C₁₀), 129.3 (C₉), 14.0 (C₇).

IR: ν (cm⁻¹) 1543, 1485, 1351, 1315, 1286, 1224, 1165.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₈H₈N₃S₂: 210.0154, masse trouvée: 210.0158.

5-(2,6-Diméthoxyphényl)-3-(méthylthio)-1,2,4-triazine 111**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 2,6-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, une solution de triazine **101** (20 g, 157.3 mmol, 1.3 éq.) dans 10 mL de THF anhydre, est ajoutée goutte à goutte à la suspension blanchâtre formée, *via* une canule. Le mélange est ensuite laissé sous agitation pendant 1 h à t.a. Le milieu 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 MgSO₄ et le solvant est évaporé sous vide pour conduire au brut réactionnel. Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : EP/AcOEt, 7/3), la 5-(2,6 diméthoxyphényl)-3-(méthylthio)-2,5-dihydro-1,2,4-triazine est isolée. A une suspension de cette dernière (10 g, 37.69 mmol, 1 éq.) dans 300 mL de toluène. est ajoutée de la 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 pendant 3h. Après retour à température ambiante le milieu réactionnel est hydrolysé par addition d'une solution saturée de carbonate de potassium. La phase aqueuse est ensuite extraite par du dichlorométhane Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, concentrées sous vide et purifiées par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : EP/AcOEt 7/3) pour conduire au composé **111**.

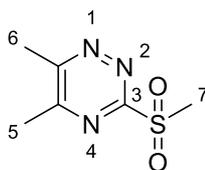
Rendement: 85%**Aspect:** Solide jaune**Point de fusion:** 102-104°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.89 (s, 1H, H₆), 7.38 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H, H₁₁), 6.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H₁₀, H₁₂), 3.75 (s, 6H, H₁₄, H₁₅), 2.68 (s, 3H, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 173.3 (Cq). 158.4 (Cq), 155.1 (Cq), 147.9 (C₆), 132.3 (C₁₁), 112.8 (Cq), 104.3 (C₁₀, C₁₂), 56.1 (C₁₄, C₁₅), 14.1 (C₇).

IR: ν (cm⁻¹) 2931, 1600, 1258, 1128.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₂H₁₄N₃O₂S: 264.0807, masse trouvée: 264.0803.

5,6-Diméthyl-3-(méthylsulfonyl)-1,2,4-triazine 112

Formule brute : C₆H₉N₃O₂S
Masse Moléculaire : 187. 22 g.mol⁻¹

Mode opératoire

Le composé **112** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **103**, à partir de 14.80 mmol du composé **108** (2.3g) et d'acide méta-chloroperbenzoïque (5.2 g, 29.60 mmol, 2 éq.).

Rendement: 76%

Aspect: Solide jaune

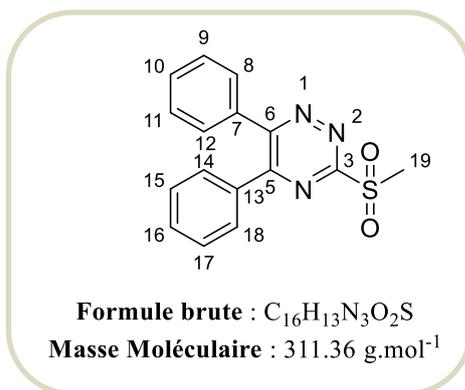
Point de fusion: 64-66°C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 3.39 (s, 3H, H₇), 2.77 (s, 3H, H₅), 2.67 (s, 3H, H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz): δ (ppm) 165.0 (C_q), 162.1(C_q), 161.0 (C_q), 39.6 (C₇), 22.0 (C₅), 19.9 (C₆).

IR: ν (cm⁻¹) 2935, 1530, 1440, 1390, 1330, 1135, 752.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺C₆H₁₀N₃O₂S: 188.0488, masse trouvée: 188.0487.

3-(Méthylsulfonyl)-5,6-diphényl-1,2,4-triazine 113**Mode opératoire**

Le composé **113** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **103**, à partir de 7.16 mmol du composé **109** (2g) et d'acide méta-chloroperbenzoïque (2.45 g, 14.30 mmol, 2 éq.).

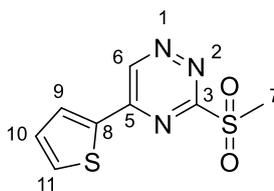
Rendement: 83%**Aspect:** Solide jaune**Point de fusion:** 131-133°C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7.70 - 7.30 (m, 10H, $\text{H}_8, \text{H}_9, \text{H}_{10}, \text{H}_{11}, \text{H}_{12}, \text{H}_{14}, \text{H}_{15}, \text{H}_{16}, \text{H}_{17}, \text{H}_{18}$), 3.53 (s, 3H, H_{19}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz): δ (ppm) 164.3 (Cq), 159.5 (Cq), 157.9 (Cq), 134.1 (Cq), 133.6 (Cq), 132.1 (C₉, C₁₁), 130.8 (C₁₀, C₁₆), 130.2 (C₁₅, C₁₇), 129.5 (C₁₄, C₁₈), 128.8 (C₈, C₁₂), 39.9 (C₁₉).

IR: ν (cm^{-1}) 2978, 1600, 1490, 1445, 1370, 768.

HRMS (m/z) Masse calculée pour $[\text{M}+\text{H}]^+C_{16}H_{13}N_3O_2S$: 312.2865, masse trouvée: 312.2866.

3-(Méthylsulfonyl)-5-(thiophène-2-yl)-1,2,4-triazine 114

Formule brute : C₈H₇N₃O₂S₂
Masse Moléculaire : 241. 28 g.mol⁻¹

Mode opératoire

Le composé **114** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **103**, à partir de 22.48 mmol du composé **110** (4.70 g) et d'acide méta-chloroperbenzoïque (7.72g, 44.8 mmol, 2 éq.).

Rendement: 77 %

Aspect: Solide jaune

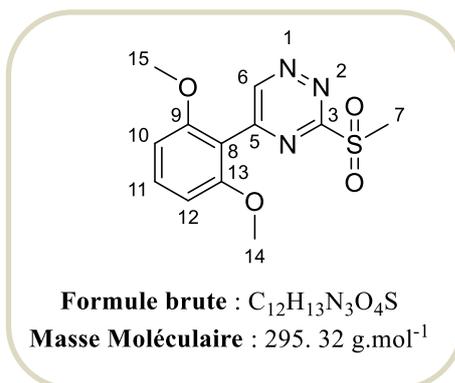
Point de fusion : 152-154°C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 9.61 (s, 1H, H₆), 8.12 (dd, *J* = 3.9, 1.1 Hz, 1H, H₉), 7.85 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H, H₁₀), 7.30 (dd, *J* = 5.0, 3.9 Hz, 1H, H₁₁), 3.50 (s, 3H, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz): δ (ppm) 166.9 (C_q), 153.3 (C_q), 146.9 (C₆), 137.2 (C_q), 136.4 (C₁₁), 133.0 (C₁₀), 130.1 (C₉), 40.0 (C₇).

IR: ν (cm⁻¹) 1674, 1583, 1476, 1349, 1312, 1280, 1231, 1134.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₈H₈N₃O₂S₂: 242.0052, masse trouvée: 242.0054.

5-(2,6-Diméthoxyphényl)-3-(méthylsulfonyl)-1,2,4-triazine 115**Mode opératoire**

Le composé **115** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **103**, à partir de 22.79 mmol du composé **111** (6.0 g) et d'acide méta-chloroperbenzoïque (11.24 g, 45.57 mmol, 2 éq.).

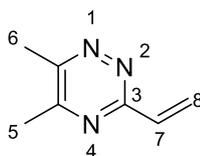
Rendement: 77 %**Aspect:** Solide jaune**Point de fusion:** 126-128°C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 9.42 (s, 1H, H₆), 7.44 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₁₁), 6.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₁₀, H₁₂), 3.78 (s, 6H, H₁₄, H₁₅), 3.46 (s, 3H, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz): δ (ppm) 166.6 (C_q), 158.6 (C_q), 158.0 (C_q), 153.9 (C₆), 133.8 (C₁₁), 111.4 (C_q), 104.4 (C₁₀, C₁₂), 56.2 (C₁₄, C₁₅), 39.8 (C₇).

IR: ν (cm⁻¹) 2938, 1598, 1537, 1376, 1263, 1134, 760.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₂H₁₄N₃O₄S: 296.0705, masse trouvée: 296.0714.

5,6-Diméthyl-3-vinyl-1,2,4-triazine 116

Formule brute : C₇H₉N₃
Masse Moléculaire : 135. 17 g.mol⁻¹

Mode opératoire

Le composé **116** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **104**, à partir de 4.2 mmol du composé **112** (800 mg) et de bromure de vinyle magnésium (4.2mL, 4.2 mmol, 1.0 éq.). Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 10/90).

Rendement: 73%

Aspect: Solide orange

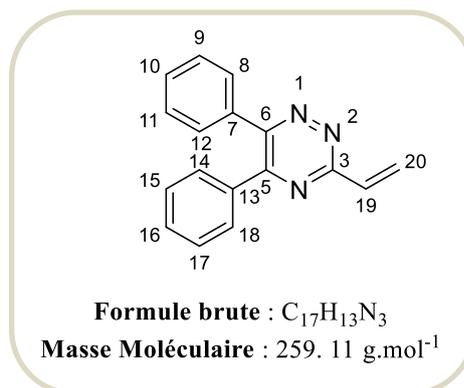
Point de fusion: 65-67°C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 6.95 (dd, *J* = 17.4, 10.6 Hz, 1H, H₇), 6.63 (dd, *J* = 17.4, 1.7 Hz, 1H, H₈), 5.74 (dd, *J* = 10.6, 1.7 Hz, 1H, H₈), 2.61 (s, 3H, H₅), 2.48 (s, 3H, H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz): δ (ppm) 161.6 (C_q), 158.4 (C_q), 155.7 (C_q), 133.7 (C₇), 124.3 (C₈), 21.7 (C₅), 19.4 (C₆).

IR: ν (cm⁻¹) 3039, 1673, 1559, 1481, 1179, 1060, 819.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₇H₁₀N₃: 136.0869, masse trouvée: 136.0867.

5,6-Diphényl-3-vinyl-1,2,4-triazine 117**Mode opératoire**

Le composé **117** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **104**, à partir de 3.20 mmol du composé **113** (1.0 g) et de bromure de vinyle magnésium (3.2 mL, 3.2 mmol, 1.0 éq.). Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 10/90).

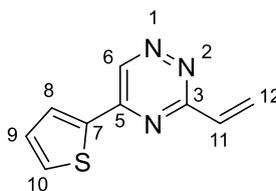
Rendement: 79%**Aspect:** Solide jaune**Point de fusion :** 73-75°C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 7.70- 7.45 (m, 4H, H₈, H₁₂, H₁₄, H₁₈), 7.43- 7.21 (m, 6H, H₉, H₁₀, H₁₁, H₁₅, H₁₆, H₁₇), 7.15 (dd, *J* = 17.4, 10.6 Hz, 1H, H₁₉), 6.84 (dd, *J* = 17.4, 1.7 Hz, 1H, H₂₀), 5.86 (dd, *J* = 10.6, 1.6 Hz, 1H, H₂₀).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz): δ (ppm) 161.1 (C_q), 155.6 (C_q), 155.5 (C_q), 135.7 (C_q), 135.5 (C_q), 133.5 (C₁₉), 130.6 (C₉, C₁₁), 129.7 (C₁₀, C₁₆), 129.5 (C₁₅, C₁₇), 129.4 (C₁₄, C₁₈), 128.5 (C₈, C₁₂), 125.5 (C₂₀).

IR: ν (cm⁻¹) 3059, 1633, 1599, 1578, 1493, 1179, 1060, 831.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₇H₁₄N₃: 260.1182, masse trouvée: 260.1184.

5-(Thiophén-2-yl)-3-vinyl-1,2,4-triazine 118

Formule brute : C₉H₇N₃S

Masse Moléculaire : 189.04 g.mol⁻¹

Mode opératoire

Le composé **118** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **104**, à partir de 3.33 mmol du composé **114** (800 mg) et de bromure de vinyle magnésium (3.3 mL, 3.33 mmol, 1.0 éq.). Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 10/90).

Rendement: 67 %

Aspect: Solide brun

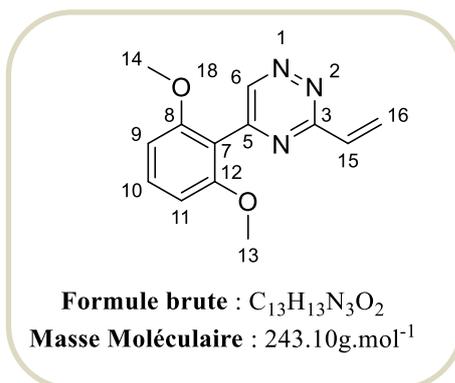
Point de fusion : 103-105°C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 9.35 (s, 1H, H₆), 7.94 (dd, J = 3.8, 1.0 Hz, 1H, H₈), 7.68 (dd, J = 5.0, 1.0 Hz, 1H, H₉), 7.24 (dd, J = 5.0, 4.0 Hz, 1H, H₁₀), 7.07 (dd, J = 17.5, 10.5 Hz, 1H, H₁₁), 6.83 (dd, J = 17.5, 1.8 Hz, 1H, H₁₂), 5.91 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H, H₁₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz): δ (ppm) 163.4 (C_q), 151.1 (C_q), 143.3 (C₆), 139.5 (C_q), 134.0 (C₁₁), 133.1 (C₁₀), 130.1 (C₉), 129.3 (C₈), 126.4 (C₁₂).

IR: ν (cm⁻¹) 3026, 1727, 1633, 1580, 1494, 1177, 1064, 815.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₉H₇N₃S: 190.0433, masse trouvée: 190.0438.

5-(2,6-Diméthoxyphényl)-3-vinyl-1,2,4-triazine 119**Mode opératoire**

Le composé **119** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **104**, à partir de 3.38 mmol du composé **115** (1.0 g) et de bromure de vinyle magnésium (3.38.mL, 3.38 mmol, 1.0 éq.). Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 10/90).

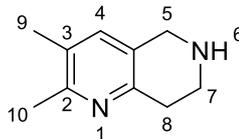
Rendement: 72 %**Aspect:** Solide jaune**Point de fusion :** 81-83°C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 9.01 (s, 1H, H₆), 7.37 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₁₀), 7.07 (dd, *J* = 17.4, 10.6 Hz, 1H, H₁₅), 6.75 (dd, *J* = 17.4, 1.7 Hz, 1H, H₁₆), 6.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₉, H₁₁), 5.82 (dd, *J* = 10.6, 1.7 Hz, 1H, H₁₆), 3.72 (s, 6H, H₁₃, H₁₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz): δ (ppm) 163.3 (2Cq), 158.3 (Cq), 155.5 (Cq), 150.0 (C₆), 134.1 (C₁₅), 132.1 (C₁₀), 125.3 (C₁₆), 113.2 (Cq), 104.3 (C₉, C₁₁), 56.0 (C₁₃, C₁₄).

IR: ν (cm⁻¹) 3056, 1686, 1630, 1597, 1496, 1149, 1061, 825.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₃H₁₄N₃O₂: 244.1080, masse trouvée: 244.1079.

2,3-Diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphthyridine 120

Formule brute : C₁₀H₁₄N₂
Masse Moléculaire : 162.12 g.mol⁻¹

Mode opératoire

A une solution de 5,6-diméthyl-3-vinyl-1,2,4-triazine **116** (100 mg, 0.74 mmol, 1,0 éq.) dans un mélange méthanol/tétrahydrofurane (1/1, 3 mL), est ajoutée la propargylamine (0,14 mL, 2.22 mmol, 3.0 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé sous activation micro-ondes à 180 °C pendant 3h30. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10) pour conduire au produit attendu **120**.

Rendement: 49%

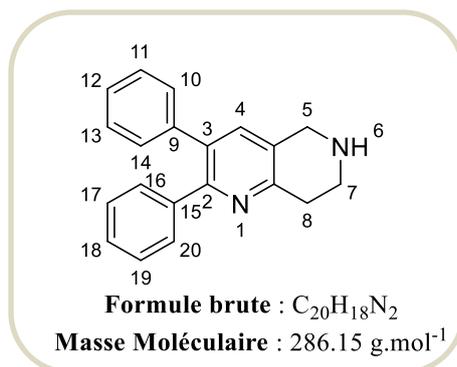
Aspect: Huile incolore

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.02 (s, 1H, H₄), 3.93 (s, 2H, H₅), 3.19 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H₇), 2.86 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H₈), 2.43 (s, 3H, H₁₀), 2.21 (s, 3H, H₉), 1.74 (br, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 154.5 (C_q), 151.3 (C_q), 135.0 (C₄), 128.6 (C_q), 128.5 (C_q), 47.3 (C₅), 44.2, (C₇) 32.2 (C₈), 22.2 (C₁₀), 18.7 (C₉).

IR: ν (cm⁻¹) 3349, 3062, 2918, 2833, 1526, 1472, 1391, 1201, 812.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₀H₁₅N₂: 163.1229, masse trouvée: 163.1229.

2,3-Diphényl-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphthyridine 121**Mode opératoire**

A une solution de 5,6-diphényl-3-vinyl-1,2,4-triazine **117** (100 mg, 0.38 mmol, 1,0 éq.) dans un mélange méthanol/tétrahydrofurane (1/1, 3 mL), est ajoutée la propargylamine (0,07 mL, 1.15 mmol, 3.0 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé sous activation micro-ondes à 180 °C pendant 3h30. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10) pour conduire au produit attendu **121**.

Rendement: 67%**Aspect:** Huile jaune

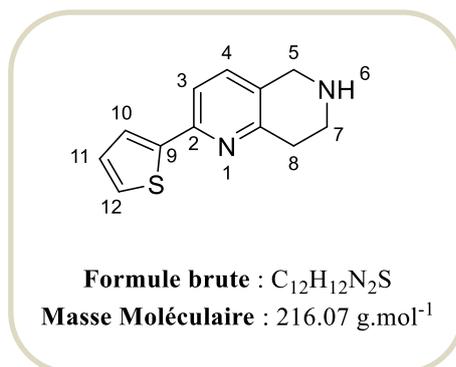
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7.38 (s, 1H, H_4), 7.34 (dd, $J = 6.5, 3.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{16}, \text{H}_{20}$), 7.27-7.23 (m, 6H, $\text{H}_{11}, \text{H}_{12}, \text{H}_{13}, \text{H}_{17}, \text{H}_{18}, \text{H}_{19}$), 7.16 (dd, $J = 6.6, 3.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{10}, \text{H}_{14}$), 4.13 (s, 2H, H_5), 3.32 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, H_7), 3.09 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, H_8), 1.89 (br, 1H, NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz): δ (ppm) 155.0 (Cq), 153.9 (Cq), 140.2 (Cq), 139.9 (Cq), 136.2 (C₄), 133.6 (Cq), 129.8 (C₁₆, C₂₀), 129.7 (Cq), 129.5 (C₁₇, C₁₉), 128.1 (C₁₀, C₁₄), 127.8 (C₁₁, C₁₃), 127.5 (C₁₈), 126.9 (C₁₂), 47.4 (C₅), 44.1 (C₇), 32.6 (C₈).

IR: ν (cm^{-1}) 3337, 3059, 2923, 2853, 1576, 1422, 1391, 1261, 874.

HRMS (m/z) Masse calculée pour $[\text{M}+\text{H}]^+ C_{20}H_{18}N_2$: 287.1542, masse trouvée: 287.1543.

2-(Thiophèn-2-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphthyridine **122**



Mode opératoire

A une solution de 5-(thiophén-2-yl)-3-vinyl-1,2,4-triazine **118** (50 mg, 0.26 mmol, 1,0 éq.) dans un mélange méthanol/tétrahydrofurane (1/1, 3 mL), est ajoutée la propargylamine (0,05 mL, 0.78 mmol, 3.0 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé sous activation micro-ondes à 180 °C pendant 3h30. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10) pour conduire au produit attendu **122**.

Rendement: 59%

Aspect: Huile orange

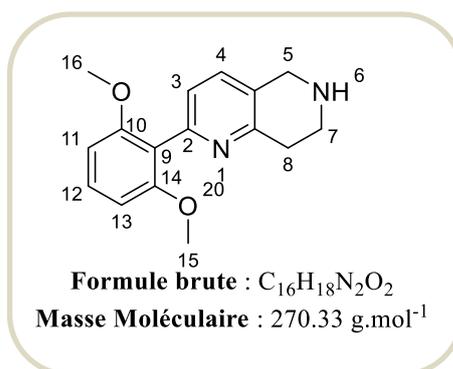
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₃), 7.60 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H, H₁₂), 7.51 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H, H₁₀), 7.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₄), 7.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H₁₁), 4.19 (s, 2H, H₅), 3.38 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H₅), 3.15 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H₅), 1.95 (br, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 167.0 (C_q), 164.5 (C_q), 163.3(C_q), 154.2 (C_q), 144.2 (C₁₂), 134.0 (C₄), 130.1 (C₁₀), 126.2 (C₃), 116.9 (C₁₁), 47.3 (C₅), 44.4 (C₇), 32.4 (C₈).

IR: ν (cm⁻¹) 3352, 3065, 2845, 1723, 1576, 1450, 1438, 1102, 1058, 729.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₂H₁₃N₂S: 217.1226, masse trouvée: 217.1229.

2-(2,6-Diméthoxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphthyridine 123



Mode opératoire

A une solution de 5-(2,6-diméthoxyphényl)-3-vinyl-1,2,4-triazine **119** (100 mg, 0.41 mmol, 1,0 éq.) dans un mélange méthanol/tétrahydrofurane (1/1, 3 mL), est ajoutée la propargylamine (0,07 mL, 1.23 mmol, 3.0 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé sous activation micro-ondes à 180 °C pendant 3h30. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10) pour conduire au produit attendu **123**.

Rendement: 62%

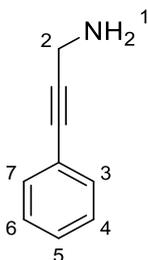
Aspect: Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.36 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₁₂), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₃), 7.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₄), 6.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₁₁, H₁₃), 4.02 (s, 2H, H₅), 3.68 (s, 6H, H₁₅, H₁₆), 3.22 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H₇), 2.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H₈), 1.78 (br, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 158.1 (2C_q), 154.5 (C_q), 152.2 (C_q), 133.7 (C₄), 129.4 (C₁₂), 123.3 (C₃), 119.2 (C_q), 104.2 (C₁₁, C₁₃), 55.9 (C₁₅, C₁₆), 47.7 (C₅), 44.1 (C₇), 32.7 (C₈).

IR: ν (cm⁻¹) 3369, 2955, 2839, 1732, 1573, 1445, 1375, 1093, 1046, 732.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₆H₁₉N₂O₂: 271.2584, masse trouvée: 271.2587.

3-Phénylprop-2-yn-1-amine 124

Formule brute : C₉H₉N
Masse Moléculaire : 131.07 g.mol⁻¹

Mode opératoire

Dans un ballon sous atmosphère inerte, est préparée une solution de propargylamine (1.5 mL, 23.4 mmol) dans 10 mL de tétrahydrofurane anhydre. Le mélange réactionnel est dégazé à froid puis le 4-iodobenzène (3.9 mL, 35.1 mmol) et 6.3 mL (46.8 mmol) de triéthylamine sont additionnés sous agitation. La solution est dégazée à nouveau avant de rajouter l'iodure de cuivre (175 mg, 0,92 mmol, 4 %) et le palladium dichlorobistriphénylphosphine (328 mg, 0,46 mmol, 2 %). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 12h puis filtré sur célite, hydrolysé avec une solution saturée de chlorure de sodium et extrait par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec de l'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 99/1).

Rendement: 87%

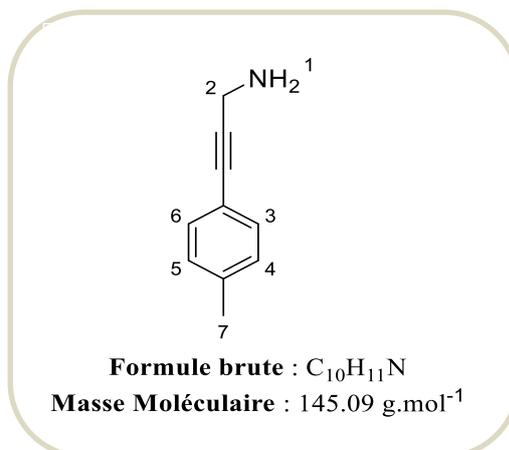
Aspect: Huile brune

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 7.40 -7.35 (m, 2H, H₃, H₇), 7.29 -7.22 (m, 3H, H₄, H₅, H₆), 3.61 (s, 2H, H₂), 1.46 (br, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz): δ (ppm) 123.1 (C_q), 131.5 (C₃, C₇), 128.2 (C₄, C₆), 128.0 (C₅), 82.4 (C_q), 32.1 (C₂).

IR: ν (cm⁻¹) 3348, 2867, 1574, 1527, 1486, 1353.

SM (SI): m/z = 132.0 (M+1)

3-(*p*-Tolyl)prop-2-yn-1-amine 125**Mode opératoire**

Le composé **125** est préparé à partir de la propargylamine (0.6 mL, 9.3 mmol) et du 4-iodotoluène (3.05 g, 14 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **124** et ce, durant une nuit. Le produit attendu est obtenu, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 99/1).

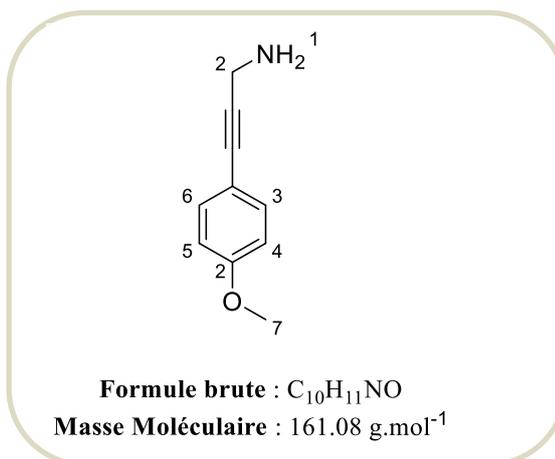
Rendement: 87%**Aspect:** Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 7.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H₃, H₆), 7.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H₄, H₅), 3.61 (s, 2H, H₂), 2.31 (s, 3H, H₇), 1.53 (br, 2H, NH₂).

RMN¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz): δ (ppm) 138.0 (C_q), 131.4 (C₃, C₆), 129.0 (C₄, C₅), 119.2 (C_q), 89.7 (C_q), 82.4 (C_q), 32.2 (C₂), 21.4 (C₇).

IR: ν (cm⁻¹) 3368, 2887, 1598, 1530, 1476, 1331, 776.

SM (SI): *m/z* = 146.0 (M+1)

3-(4-Méthoxyphényl)prop-2-yn-1-amine 126**Mode opératoire**

Le composé **126** est préparé à partir de la propargylamine (1.2 mL, 9.3 mmol) et du 4-iodoanisole (6.6 g, 28 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **124** et ce, durant une nuit. Le produit attendu est obtenu, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 99/1).

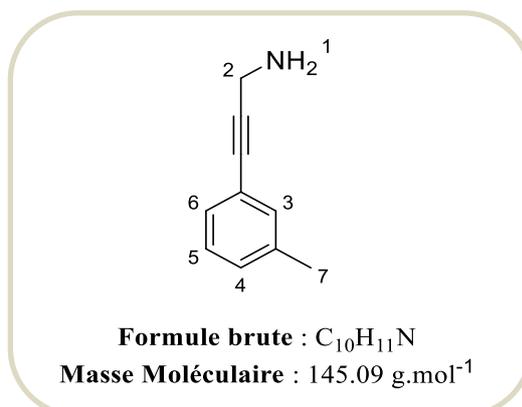
Rendement: 84%**Aspect:** Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₃, H₆), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₄, H₅), 3.80 (s, 3H, H₇), 3.63 (s, 2H, H₂), 2.23 (br, 2H, NH₂).

RMN¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz): δ (ppm) 158.0 (C_q), 131.5 (C₃, C₆), 118.4 (C_q), 115.4 (C₄, C₅), 82.6 (C_q), 81.8 (C_q), 54.3 (C₇), 29.6 (C₂).

IR: ν (cm⁻¹) 3372, 2976, 1613, 1540, 1464, 1347, 701

SM (SI): m/z = 162.0 (M+1)

3-(*m*-Tolyl)prop-2-yn-1-amine 127**Mode opératoire**

Le composé **127** est préparé à partir de la propargylamine (0.6 mL, 9.3 mmol) et du 3-iodotoluène (3.05 g, 14 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **124** et ce, durant une nuit. Le produit attendu est obtenu, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 99/1).

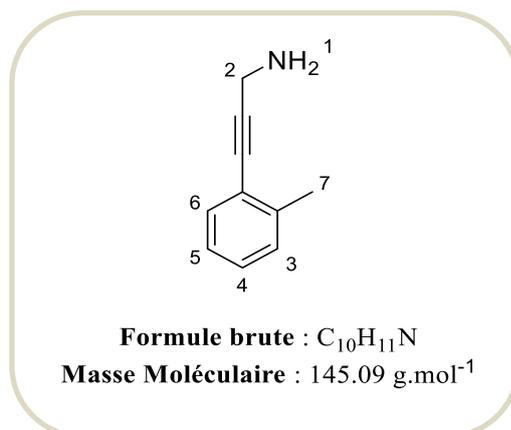
Rendement: 71%**Aspect:** Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 7.17-7.24 (m, 3H, H₄, H₅, H₆), 7.11 (s, 1H, H₃), 3.64 (s, 2H, H₂), 2.32 (s, 3H, H₇), 1.56 (br, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz): δ (ppm) 137.9 (C_q), 132.1 (C₃), 128.9, (C₆), 128.5 (C₄), 128.1 (C₅), 122.9 (C_q), 89.8(C_q), 82.5 (C_q), 32.2 (C₂), 21.2 (C₇).

IR: ν (cm⁻¹) 3344, 2920, 1601, 1580, 1484, 1332, 784.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₀H₁₂N: 146.0964, masse trouvée: 146.0969.

3-(*o*-Tolyl)prop-2-yn-1-amine 128**Mode opératoire**

Le composé **128** est préparé à partir de la propargylamine (0.6 mL, 9.3 mmol) et du 2-iodotoluène (3.05 g, 14 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **124** et ce, durant une nuit. Le produit attendu est obtenu, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 99/1).

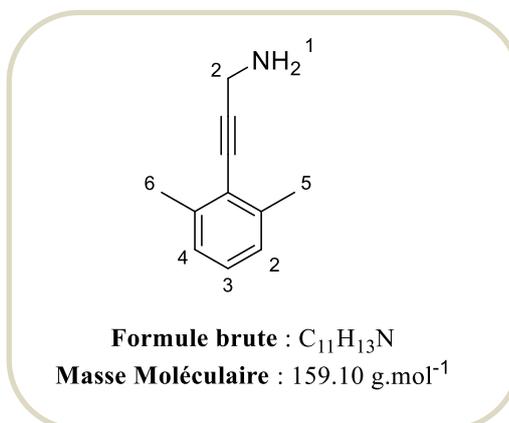
Rendement: 73%**Aspect:** Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.38 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₃), 7.21 – 7.07 (m, 3H, H₄, H₅, H₆), 3.68 (s, 2H, H₂), 2.42 (s, 3H, H₇), 1.42 (br, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 139.9 (C_q), 131.8 (C₆), 129.3 (C₃), 128.0 (C₄), 125.4 (C₅), 122.9 (C_q), 94.1 (C_q), 81.3 (C_q), 32.3 (C₂), 20.6 (C₇).

IR: ν (cm⁻¹) 3380, 2916, 1601, 1580, 1484, 1335, 780.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₀H₁₂N: 146.0964, masse trouvée: 146.0958.

3-(2,6-Diméthylphényl)prop-2-yn-1-amine 129**Mode opératoire**

A une solution du produit de couplage **133** (400 mg, 1.5 mmol, 1.0 éq) dans du THF (4 ml), l'acide chlorhydrique (solution à 4.0M dans dioxane 1.5 mL, 6 mmol, 4 éq) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité pendant une nuit à température ambiante. Après consommation totale du produit de départ, le résidu obtenu est dilué dans de l'éther diéthylique et le précipité est filtré sur verre fritté. Le résidu est repris dans une solution de soude 1N et extrait avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et le solvant évaporé sous pression réduite pour conduire au composé **129**, utilisé par la suite sans aucune purification.

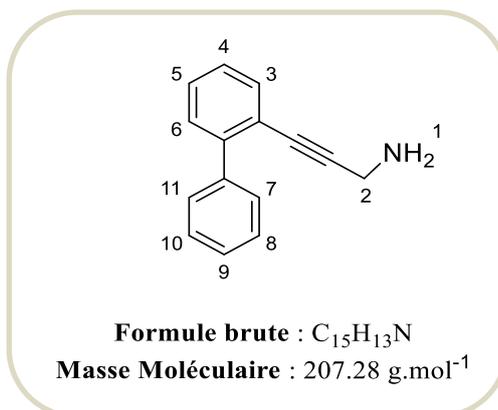
Rendement: 77%**Aspect:** Huile incolore

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.08 (dd, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 1H, H₃), 7.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₂, H₄), 3.73 (s, 2H, H₂), 2.42 (s, 6H, H₅, H₆), 1.42 (br, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 140.1 (2C_q), 127.3 (C₃), 126.5 (C₂, C₄), 122.9 (C_q), 98.8 (C_q), 80.0 (C_q), 32.4 (C₂), 21.0 (C₅, C₆).

IR: ν (cm⁻¹) 3312, 2923, 1591, 1553, 1423, 1365, 763, 721.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₁H₁₄N: 160.1120, masse trouvée: 160.1120.

3-([1,1'-Biphényl]-2-yl)prop-2-yn-1-amine 130**Mode opératoire**

Le composé **130** est préparé à partir du tert-butyl (3-([1,1'-biphényl]-2-yl)prop-2-yn-1-yl)carbamate **149** (900 mg, 2.93 mmol) et du HCl (solution à 4.0M dans dioxane 2.9 mL, 11.7 mmol, 4 éq.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **129** et ce, durant une nuit.

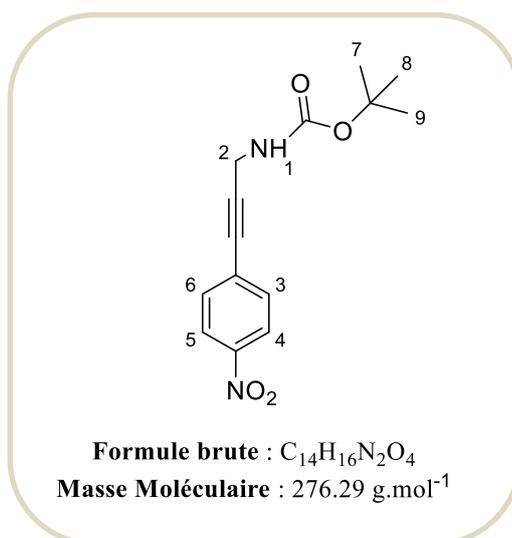
Rendement: 75%**Aspect:** Huille incolore

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₃), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₇, H₁₁), 7.57-7.50 (m, 4H, H₄, H₅, H₈, H₁₀), 7.46- 7.41 (m, 2H, H₆, H₉), 3.94 (s, 2H, H₂), 1.42 (br, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 143.6 (C_q), 139.9 (C_q), 133.4 (C₅), 129.8 (C₃), 129.5 (C₉), 129.1 (C₇, C₁₁), 128.4 (C₈, C₁₀), 128.0 (C₄), 127.5 (C₆), 119.1 (C_q), 86.2 (C_q), 82.7 (C_q), 29.7 (C₂).

IR: ν (cm⁻¹) 3392, 2923, 2176, 1581, 1541, 1418, 1342, 793, 721.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₅H₁₄N: 208.1120, masse trouvée: 208.1119.

tert*-Butyl (3-(4-nitrophényl)prop-2-yn-1-yl)carbamate **131***Mode opératoire**

Le composé **131** est préparé à partir de la *N*-Boc propargylamine (1.4 g, 9.1 mmol) et du 1-iodo-4-nitrobenzène (1 g, 4.05 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **124** et ce, durant une nuit. Le produit attendu est obtenu, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle 80/20).

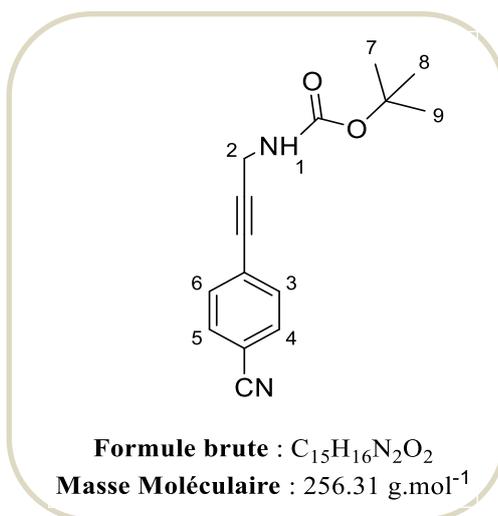
Rendement: 78%**Aspect:** solide orange**Point de fusion :** 68-70°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₄, H₅), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₃, H₆), 4.80 (br, 1H, NH), 4.19 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H, H₂), 1.47 (s, 9H, H₇, H₈, H₉).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 147.1 (Cq), 132.4 (C₃, C₆), 129.6 (Cq), 123.5 (C₄, C₅), 91.0 (Cq), 81.2 (Cq), 80.1 (Cq), 31.1 (C₂), 29.6 (Cq), 28.3 (C₇, C₈, C₉).

IR: ν (cm⁻¹) 3238, 2962, 2110, 1520, 1467, 1346, 1293, 1172, 776.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₄H₁₆N₂O₄: 277.1002, masse trouvée: 277.1003.

tert-Butyl (3-(4-cyanophényl)prop-2-yn-1-yl)carbamate 132**Mode opératoire**

Le composé **132** est préparé à partir de la *N*-Boc propargylamine (550 mg, 3.54 mmol) et du 4-iodobenzonitrile (405 mg, 1.77 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **124** et ce, durant une nuit. Le produit attendu est obtenu, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle 80/20).

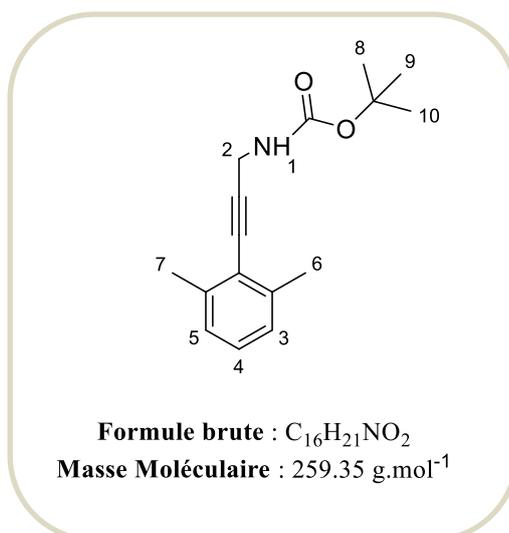
Rendement: 87%**Aspect:** solide jaune**Point de fusion :** 71-73°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₄, H₅), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₃, H₆), 4.77 (br, 1H, NH), 4.16 (s, 2H, H₂), 1.47 (s, 9H, H₇, H₈, H₉).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 132.2 (C₃, C₆), 131.9 (C₄, C₅), 127.6 (Cq), 118.3 (Cq), 111.7 (Cq), 90.1 (Cq), 81.4 (Cq), 79.9 (Cq), 31.1 (C₂), 29.6 (Cq), 28.3 (C₇, C₈, C₉).

IR: ν (cm⁻¹) 3218, 2972, 2260, 1467, 1326, 1293, 1164, 768.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₅H₁₇N₂O₂: 257.1103, masse trouvée: 257.1105.

tert-Butyl (3-(2,6-diméthylphényl)prop-2-yn-1-yl)carbamate 133**Mode opératoire**

Le composé **133** est préparé à partir de la *N*-Boc propargylamine (2.1 g, 14 mmol) et du 2-iodoxyène (1 mL, 7 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **124** et ce, durant une nuit. Le produit attendu est obtenu, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle 80/20).

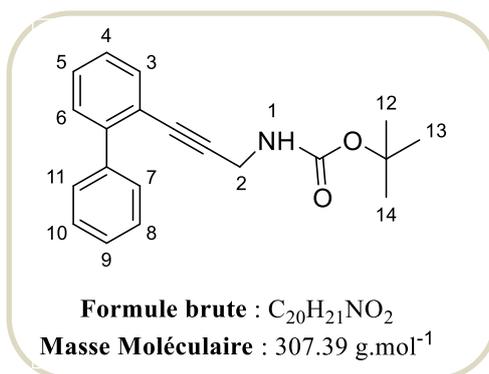
Rendement: 73%**Aspect:** solide blanc**Point de fusion:** 63-65°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.15- 6.98 (m, 3H, H₃, H₄, H₅), 4.78 (br, 1H, NH), 4.22 (s, 2H, H₂), 2.40 (s, 6H, H₆, H₇), 1.48 (s, 9H, H₈, H₉, H₁₀).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 155.3 (Cq), 140.3 (2 Cq), 127.7 (C₄), 126.6 (C₃, C₅), 122.4 (Cq), 93.7 (Cq), 80.7 (Cq), 79.7 (Cq), 31.5 (C₂), 28.3 (C₆, C₇), 21.0 (C₈, C₉, C₁₀).

IR: ν (cm⁻¹) 3218, 2986, 2132, 1467, 1346, 1293, 1017, 856, 778.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₆H₂₂NO₂: 260.1464, masse trouvée: 260.1463.

tert-Butyl (3-([1,1'-biphényl]-2-yl)prop-2-yn-1-yl) carbamate 134**Mode opératoire**

Le composé **134** est préparé à partir de la *N*-Boc propargylamine (1.7 g, 11.3 mmol) et de la 2-iodoxyène (1 mL, 5.67 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **124** et ce, durant une nuit. Le produit attendu est obtenu, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle 80/20).

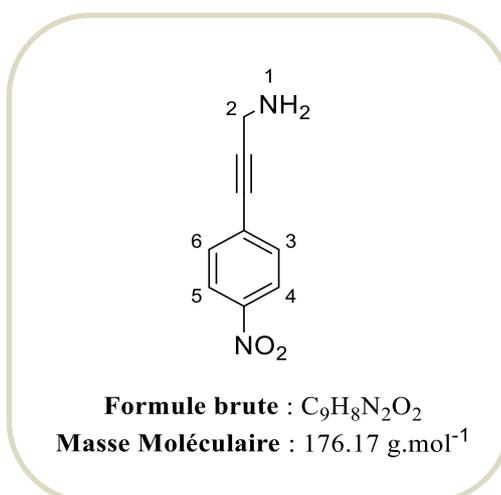
Rendement: 77%**Aspect:** solide blanc**Point de fusion:** 76-78 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 7.60 - 7.49 (m, 3H, H₃, H₇, H₁₁), 7.46 - 7.30 (m, 5H, H₄, H₅, H₆, H₈, H₁₀), 7.28-7.22 (m, 1H, H₉), 4.67 (br, 1H, NH), 4.00 (s, 2H, H₂), 1.46 (s, 9H, H₁₂, H₁₃, H₁₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz): δ (ppm) 155.2 (Cq), 143.9 (Cq), 140.4 (Cq), 133.1 (C₅), 129.4 (C₃), 129.2 (C₇, C₁₁), 128.5 (C₉), 127.9 (C₈, C₁₀), 127.5 (C₄), 127.0 (C₆), 121.0 (Cq), 88.3 (Cq), 82.9 (Cq), 79.8 (Cq), 31.3 (C₂), 28.4 (C₁₂, C₁₃, C₁₄).

IR: ν (cm⁻¹) 3178, 2986, 2100, 1487, 1336, 1293, 1124, 1017, 846, 768.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₀H₂₂NO₂: 308.1645, masse trouvée: 308.1642.

3-(4-Nitrophényl)prop-2-yn-1-amine 135**Mode opératoire**

Le composé **135** est préparé à partir du tert-butyl (3-(4-nitrophényl)prop-2-yn-1-yl)carbamate **131** (450 mg, 1.8 mmol) et du HCl (solution à 4.0M dans dioxane 1.8 mL, 7.2 mmol, 4 éq.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **129** et ce, durant une nuit.

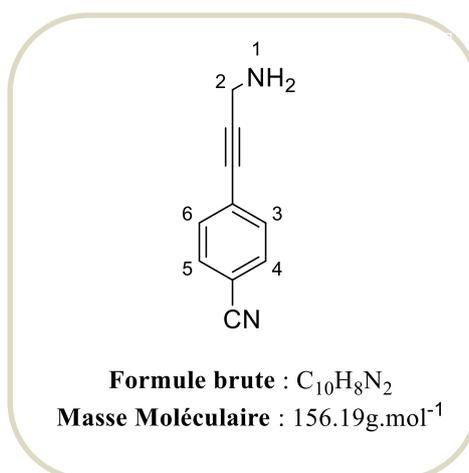
Rendement: 83%**Aspect:** Huile orange

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₄, H₅), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₃, H₆), 3.70 (s, 2H, H₂), 1.47 (br, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 146.9 (C_q), 132.2 (C₃, C₆), 130.2 (C_q), 123.5 (C₄, C₅), 95.8 (C_q), 80.8 (C_q), 32.2 (C₂).

IR: ν (cm⁻¹) 3347, 2242, 1604, 1561, 916, 849, 761.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₉H₉N₂O₂: 177.0658, masse trouvée: 177.0659.

4-(3-Aminoprop-1-yn-1-yl)benzonitrile 136**Mode opératoire**

Le composé **136** est préparé à partir du tert-butyl (3-(4-cyanophenyl)prop-2-yn-1-yl)carbamate **132** (500 mg, 1.95 mmol) et du HCl (solution à 4.0M dans dioxane 1.9 mL, 7.8 mmol, 4 éq.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **129** et ce, durant une nuit.

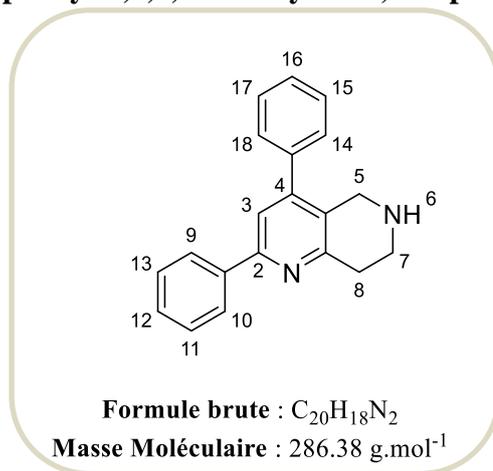
Rendement: 85%**Aspect:** Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₄, H₅), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₃, H₆), 3.67 (s, 2H, H₂), 1.46 (br, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 132.0 (C₃, C₆), 131.9 (C₄, C₅), 128.2(C_q), 118.4 (C_q), 111.2 (C_q), 94.9 (C_q), 81.4 (C_q), 31.9 (C₂),

IR: ν (cm⁻¹) 3367, 2228, 1604, 1501, 906, 839, 730.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₀H₉N₂: 157.0760, masse trouvée: 157.0764.

2,4-Diphényl-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphthyridine 137**Mode opératoire**

A une solution de 5-phényl-3-vinyl-1,2,4-triazine **104** (50 mg, 0.27 mmol, 1.0 éq.) dans un mélange méthanol/tétrahydrofurane (1/1, 3 mL), est ajoutée l'amine **124** (106 mg, 0.81 mmol, 3.0 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé sous activation micro-ondes à 180 °C pendant 3h30. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10) pour conduire au produit attendu **137**.

Rendement: 67%**Aspect:** Huile jaunâtre

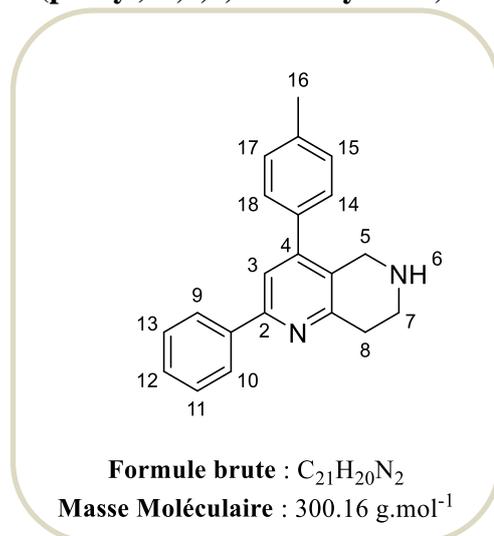
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.99 (dd, *J* = 7.3, 2.3 Hz, 2H, H₉, H₁₀), 7.51-7.40 (m, 7H, H₃, H₁₁, H₁₂, H₁₃, H₁₅, H₁₆, H₁₇), 7.33 (dd, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 2H, H₁₄, H₁₈), 3.94 (s, 2H, H₅), 3.29 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H₇), 3.13 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H₈), 2.01 (br, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 155.4 (Cq), 155.1 (Cq), 148.5 (Cq), 139.5 (Cq), 138.6 (Cq), 128.7 (C₉, C₁₀), 128.6 (C₁₂), 128.5 (C₁₄, C₁₈), 128.3 (C₁₅, C₁₇), 128.1 (C₁₆), 127.3 (Cq), 126.9 (C₁₁, C₁₃), 119.2 (C₃), 46.6 (C₅), 44.1 (C₇), 33.2 (C₈).

IR: ν (cm⁻¹) 3356, 3025, 2923, 1650, 1545, 1450, 1361, 1259, 1076, 1024, 882, 796, 743.

SM (SI): *m/z* = 287.1 (M+1)

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₀H₁₉N₂: 287.1541, masse trouvée: 287.1542.

2-Phényl-4-(p-tolyl)-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphthyridine 138**Mode opératoire**

A une solution de 5-phényl-3-vinyl-1,2,4-triazine **104** (50 mg, 0.27 mmol, 1,0 éq.) dans un mélange méthanol/tétrahydrofurane (1/1, 3 mL), est ajoutée l'amine **125** (118 mg, 0.81 mmol, 3.0 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé sous activation micro-ondes à 180 °C pendant 3h30. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10) pour conduire au produit attendu **138**.

Rendement: 61%**Aspect:** Huile orange

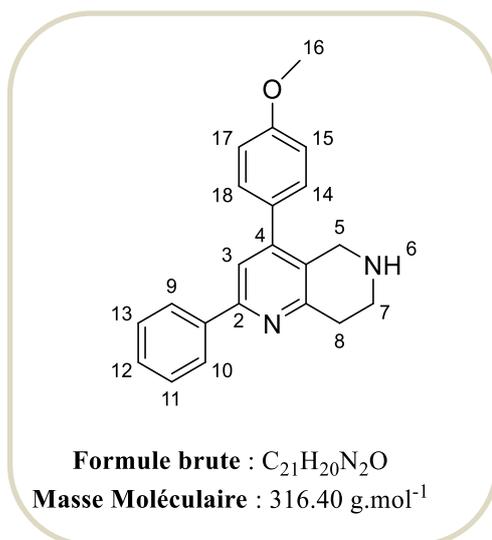
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.95 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 2H, H₉, H₁₀), 7.47-7.35 (m, 4, H₃, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 7.25-7.17 (m, 4H, H₁₄, H₁₅, H₁₇, H₁₈), 3.93 (s, 2H, H₅), 3.26 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H₇), 3.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H₈), 2.25 (s, 3H, H₁₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 155.2 (Cq), 155.1 (Cq), 148.8 (Cq), 139.5 (Cq), 138.0 (Cq), 135.6 (Cq), 129.2 (C₉, C₁₀), 128.7 (C₁₄, C₁₈), 128.6 (C₁₂), 128.3 (C₁₅, C₁₇), 127.3 (Cq), 126.9 (C₁₁, C₁₃), 119.3 (C₃), 46.5 (C₅), 44.0 (C₇), 33.1 (C₈), 21.2 (C₁₆).

IR: ν (cm⁻¹) 3325, 2939, 2867, 2341, 1516, 1458, 1358, 1168, 972, 940, 789, 776

SM (SI): *m/z* = 301.0 (M+1)

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₁H₂₁N₂: 301.1542, masse trouvée: 301.1543.

4-(4-Méthoxyphényl)-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphthyridine 139**Mode opératoire**

A une solution de 5-phényl-3-vinyl-1,2,4-triazine **104** (50 mg, 0.27 mmol, 1,0 éq.) dans un mélange méthanol/tétrahydrofurane (1/1, 3 mL), est ajoutée l'amine **126** (133 mg, 0.82 mmol, 3.0 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé sous activation micro-ondes à 180 °C pendant 3h30. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10) pour conduire au produit attendu **139**.

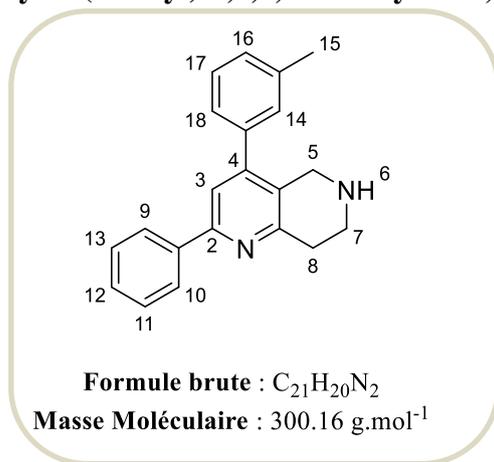
Rendement: 58%**Aspect:** Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.95 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H, H₉, H₁₀), 7.47-7.32 (m, 6H, H₃, H₁₁, H₁₂, H₁₃, H₁₄, H₁₆), 6.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₁₅, H₁₇), 3.98 (s, 2H, H₅), 3.87 (s, 3H, H₁₆), 3.26 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H₇), 3.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H₈), 2.50 (br, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 159.5 (Cq), 155.3 (Cq), 155.0 (Cq), 148.3 (Cq), 139.5 (Cq), 130.7 (Cq), 129.6 (C₉, C₁₀), 128.8 (Cq), 128.7 (C₁₄, C₁₈), 128.6 (C₁₂), 126.9 (C₁₁, C₁₃), 119.4 (C₃), 114.0 (C₁₅, C₁₇), 55.3 (C₁₆), 46.3 (C₅), 43.9 (C₇), 32.9 (C₈).

IR: ν (cm⁻¹) 3384, 2919, 2855, 2360, 1592, 1515, 1458, 1358, 1168, 952, 940, 789, 750.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₁H₂₁N₂O: 317.1644, masse trouvée: 317.1648.

2-Phényl-4-(*m*-tolyl)-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphthyridine 140**Mode opératoire**

A une solution de 5-phényl-3-vinyl-1,2,4-triazine **104** (50 mg, 0.27 mmol, 1,0 éq.) dans un mélange méthanol/tétrahydrofurane (1/1, 3 mL), est ajoutée l'amine **127** (118 mg, 0.81 mmol, 3.0 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé sous activation micro-ondes à 180 °C pendant 3h30. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10) pour conduire au produit attendu **140**.

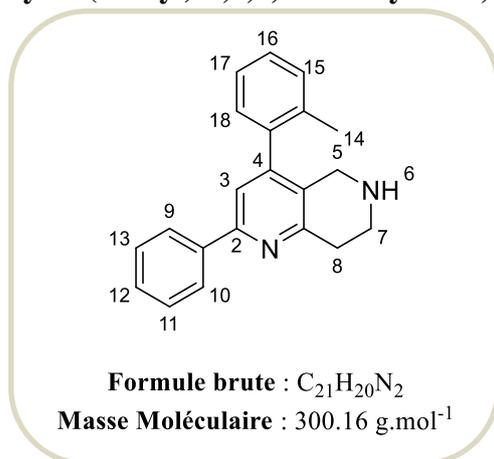
Rendement: 57%**Aspect:** Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₉, H₁₀), 7.50 - 7.30 (m, 7H, H₃, H₁₁, H₁₂, H₁₃, H₁₆, H₁₇, H₁₈), 7.14 (s, 1H, H₁₄), 3.94 (s, 2H, H₅), 3.29 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H₇), 3.13 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H₈), 2.41 (s, 3H, H₁₅), 1.77 (br, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 155.2 (Cq) , 155.1 (Cq), 148.7 (Cq), 139.6 (Cq), 138.5 (Cq) , 138.2 (Cq) , 129.0 (C₁₇) , 128.8 (C₁₆) , 128.7 (C₉, C₁₀), 128.6 (C₁₂) , 128.3 (Cq) , 128.1 (C₁₈), 126.9 (C₁₁, C₁₃) , 125.4 (C₁₄) , 119.2 (C₃) , 46.5 (C₅) , 44.0 (C₇) , 33.1(C₈) , 21.4 (C₁₆).

IR: ν (cm⁻¹) 3379, 2927, 2845, 2370, 1564, 1545, 1472, 1338, 1142, 952, 928, 780.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₁H₂₁N₂: 301.1542, masse trouvée: 301.1544.

2-Phényl-4-(*o*-tolyl)-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphthyridine 141**Mode opératoire**

A une solution de 5-phényl-3-vinyl-1,2,4-triazine **104** (50 mg, 0.27 mmol, 1,0 éq.) dans un mélange méthanol/tétrahydrofurane (1/1, 3 mL), est ajoutée l'amine **128** (118 mg, 0.81 mmol, 3.0 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé sous activation micro-ondes à 180 °C pendant 3h30. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10) pour conduire au produit attendu **141**.

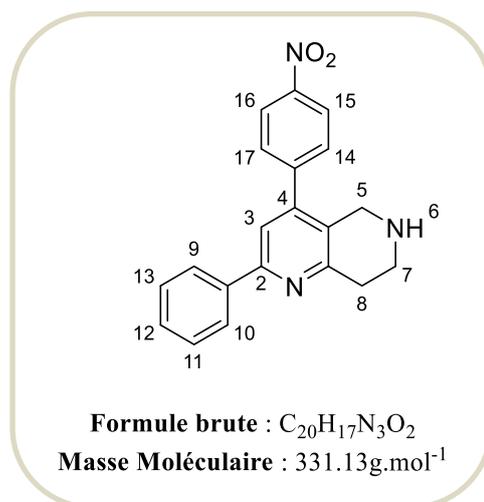
Rendement: 53%**Aspect:** Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.96 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 2H, H₉, H₁₀), 7.45- 7.23 (m, 7H, H₃, H₁₁, H₁₂, H₁₃, H₁₆, H₁₇, H₁₈), 7.07 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H₁₅), 3.73 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, H₅), 3.56 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H₅), 3.23 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H₇), 3.10 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H₈), 2.09 (s, 3H, H₁₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 155.4 (C_q), 154.9 (C_q), 148.4 (C_q) , 139.5 (C_q), 138.0 (C_q), 134.9 (C_q), 130.3 (C₁₇), 128.6 (C₉, C₁₀), 128.2 (C₁₂), 128.1 (C₁₈), 127.7 (C_q) , 126.8 (C₁₁, C₁₃) ,128.7 (C₁₆), 125.8 (C₁₅), 118.9 (C₃), 46.1 (C₅) , 44.0 (C₇), 33.3 (C₈), 19.8 (C₁₄).

IR: ν (cm⁻¹) 3378, 2943, 2835, 2370, 1601, 1580, 1484, 1332,1142, 962, 948, 784.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₁H₂₁N₂: 301.1542, masse trouvée: 301.1546.

4-(4-Nitrophényl)-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphthyridine 142**Mode opératoire**

A une solution de 5-phényl-3-vinyl-1,2,4-triazine **104** (50 mg, 0.27 mmol, 1,0 éq.) dans un mélange méthanol/tétrahydrofurane (1/1, 3 mL), est ajoutée l'amine **135** (145 mg, 0.82 mmol, 3.0 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé sous activation micro-ondes à 180 °C pendant 3h30. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10) pour conduire au produit attendu **142**.

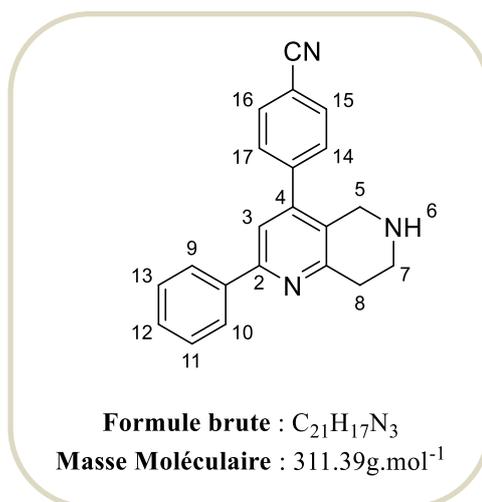
Rendement: 53%**Aspect:** Huile brune

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₁₅,H₁₆), 7.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₉, H₁₀), 7.54- 7.39 (m, 6H,H₃,H₁₁,H₁₂,H₁₃,H₁₄,H₁₇), 3.90 (s, 2H,H₅), 3.30 (t, *J* = 6 Hz, 2H,H₇), 3.15 (t, *J* = 6 Hz, 2H,H₈), 1.80 (br, 1H,NH).

RMN¹³ C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 155.9 (Cq), 155.5 (Cq), 147.7 (Cq), 146.2 (Cq), 145.25 (Cq), 138.9 (Cq), 129.4 (C₉, C₁₀), 129.0(C₁₂), 128.8 (C₁₅, C₁₆), 126.9 (C₁₁, C₁₃), 126.6 (Cq), 123.8 (C₁₄, C₁₇), 118.4 (C₃), 46.3 (C₅), 43.9 (C₇), 33.1(C₈).

IR: ν (cm⁻¹) 3366, 2923, 2816, 2363, 1631, 1560, 1474, 1329,1136, 952, 726.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₀H₁₈N₃O: 332.1389, masse trouvée: 332.1393.

4-(2-Phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphthyridin-4-yl)benzonnitrile 143**Mode opératoire**

A une solution de 5-phényl-3-vinyl-1,2,4-triazine **104** (50 mg, 0.27 mmol, 1,0 éq.) dans un mélange méthanol/tétrahydrofurane (1/1, 3 mL), est ajoutée l'amine **136** (105 mg, 0.82 mmol, 3.0 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé sous activation micro-ondes à 180 °C pendant 3h30. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10) pour conduire au produit attendu **143**.

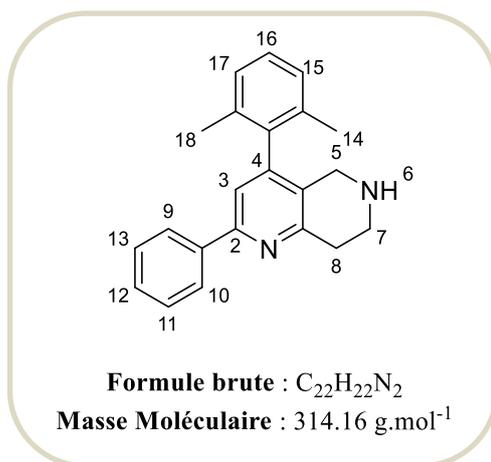
Rendement: 59%**Aspect:** Huile orange

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₉,H₁₀), 7.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₁₅,H₁₆), 7.48 -7.36 (m, 6H, H₃, H₁₁, H₁₂, H₁₃, H₁₄, H₁₇), 3.88 (s, 2H, H₅), 3.29 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H₇), 3.14 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H₈), 1.75 (br, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 155.9 (C_q), 155.5 (C_q), 146.5 (C_q), 143.3 (C_q), 139.0 (C_q), 132.3 (C₉, C₁₀), 129.2 (C₁₅, C₁₆), 128.9 (C₁₂), 128.7 (C₁₁, C₁₃), 126.8 (C₁₄, C₁₇), 118.5 (C₃), 118.4 (C_q), 112.2 (C_q), 46.4 (C₅). , 44.0 (C₇), 33.2 (C₈).

IR: ν (cm⁻¹) 3327, 2912, 2865, 2228, 1604, 1501, 1362,1177, 906, 839, 730.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₁H₁₈N₃: 312.1490, masse trouvée: 312.1495.

4-(2,6-Diméthylphényl)-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphthyridine 144**Mode opératoire**

A une solution de 5-phényl-3-vinyl-1,2,4-triazine **104** (50 mg, 0.27 mmol, 1,0 éq.) dans un mélange méthanol/tétrahydrofurane (1/1, 3 mL), est ajoutée l'amine **129** (118 mg, 0.81 mmol, 3.0 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé sous activation micro-ondes à 180 °C pendant 3h30. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10) pour conduire au produit attendu **144**.

Rendement: 35%**Aspect:** Huile orange

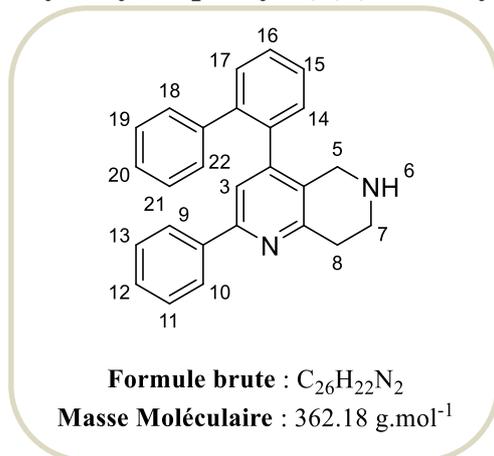
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₉, H₁₀), 7.47 - 7.38 (m, 3H, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 7.31 (s, 1H, H₃), 7.22 (dd, *J* = 8.3, 6.7 Hz, 1H, H₁₆), 7.14 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₁₅, H₁₇), 3.56 (s, 2H, H₅), 3.25 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H₇), 3.13 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H₈), 2.01 (s, 6H, H₁₄, H₁₈), 1.81 (br, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 155.7 (Cq), 155.4 (Cq), 147.7 (Cq), 139.4 (Cq), 137.5 (Cq), 134.9 (Cq), 128.6 (C₉, C₁₀), 128.5 (C₁₂), 127.8 (C₁₆), 127.6 (C₁₅, C₁₇), 126.8 (C₁₁, C₁₃), 118.5 (C₃), 45.8 (C₅), 44.0 (C₇), 33.4 (C₈), 20.2 (C₁₄, C₁₆).

IR: ν (cm⁻¹) 3342, 2942, 2835, 2232, 1611, 1531, 1322, 916, 855, 739.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₂H₂₃N₂: 315.1855, masse trouvée: 315.1842.

4-([1,1'-Biphényl]-2-yl)-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphthyridine **145**



Mode opératoire

A une solution de 5-phényl-3-vinyl-1,2,4-triazine **104** (50 mg, 0.27 mmol, 1,0 éq.) dans un mélange méthanol/tétrahydrofurane (1/1, 3 mL), est ajoutée l'amine **130** (200 mg, 0.81 mmol, 3.0 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé sous activation micro-ondes à 180 °C pendant 3h30. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10) pour conduire au produit attendu **145**.

Rendement: 47%

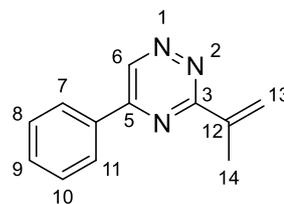
Aspect: Huile marron

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_9 , H_{10}), 7.50 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H, H_{14} , H_{17}), 7.44- 7.32 (m, 5H, H_{11} , H_{12} , H_{13} , H_{15} , H_{16}), 7.29 (s, 1H, H_3), 7.22- 7.15 (m, H_{18} , H_{19} , H_{20} , H_{21} , H_{22}), 3.66 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_5), 3.32 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_5), 3.16 (dd, $J = 11.4$, 5.0 Hz, 1H, H_7), 3.00 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H, H_8), 2.94 – 2.88 (m, 1H, H_7), 1.80 (br, 1H, NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz): δ (ppm) 155.0 (Cq), 154.5 (Cq), 148.2 (Cq), 140.6 (Cq), 140.4 (Cq), 139.4 (Cq), 136.8 (Cq), 130.2 (CHar), 129.8 (CHar), 129.2 (2CHar), 128.7 (C_9 , C_{10}), 128.6 (2CHar), 128.1 (2CHar), 127.7 (Cq), 127.4 (CHar), 127.0 (CHar), 126.8 (C_{11} , C_{13}), 120.2 (C_3), 46.1 (C_5), 43.8 (C_7), 33.0 (C_8).

IR: ν (cm^{-1}) 3371, 2976, 2818, 2242, 1671, 1531, 1322, 1138, 1071, 906, 871, 742.

HRMS (m/z) Masse calculée pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_2$: 363.1855, masse trouvée: 363.1849

5-Phényl-3-(prop-1-en-2-yl)-1,2,4-triazine 146

Formule brute : C₁₂H₁₁N₃
Masse Moléculaire : 197.24 g.mol⁻¹

Mode opératoire

Le composé **146** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **104**, à partir de 9.0 mmol du composé **103** (2g) et de 10.2 mL de bromure de propényle magnésium (10.20 mmol, 1.2 éq.). Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle 90/10).

Rendement: 81%

Aspect: Solide jaune

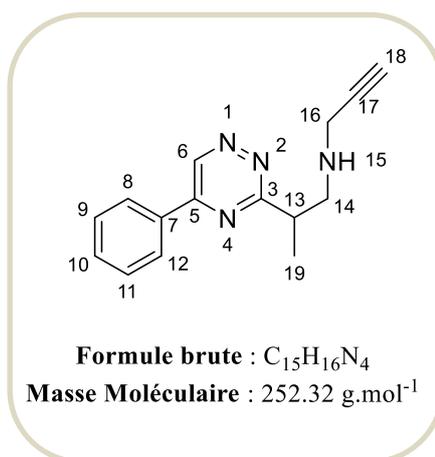
Point de fusion: 91-93°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 9.55 (s, 1H, H₆), 8.21 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 2H, H₇, H₁₁), 7.62 -7.54 (m, 3H, H₈, H₉, H₁₀), 6.72 (dd, *J* = 1.5, 1.0 Hz, 1H, H₁₃), 5.72 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H, H₁₃), 2.40 (s, 3H, H₁₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz): δ (ppm) 164.1 (Cq), 154.5 (Cq), 144.1 (C₆), 140.5 (Cq), 133.8 (Cq), 132.3 (C₉), 133.5 (Cq), 132.4 (C₁₃), 129.3 (C₇, C₁₁), 127.5 (C₈, C₁₀), 122.3 (C₁₃), 19.4 (C₁₄).

IR: ν (cm⁻¹) 3057, 1542, 1566, 987, 942, 772, 730.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₂H₁₂N₃: 198.1025, masse trouvée: 198.1025.

N-(2-(5-Phényl-1,2,4-triazin-3-yl)propyl)prop-2-yn-1-amine 147**Mode opératoire**

A une solution de 5-phényl-3-propényl-1,2,4-triazine **146** (100 mg, 0.50 mmol, 1,0 éq.) dans du THF (3 mL), sont ajoutées la propargylamine (0,18 mL, 2,50 mmol, 5.0 éq.) et de BF₃ étherate (0,35 mL, 3.0 mmol, 6.0 éq.). Le mélange est ensuite agité à reflux pendant 48 heures avant d'être concentré sous vide. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle 10/90) pour conduire au produit attendu **147**.

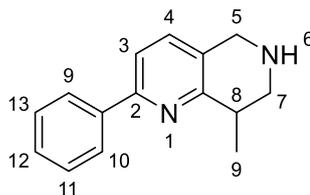
Rendement: 62%**Aspect:** Huile jaunâtre

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 9.56 (s, 1H, H₆), 8.19 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 2H, H₈, H₁₂), 7.61- 7.54 (m, 3H, H₉, H₁₀, H₁₁), 3.59 – 3.48 (m, 1H, H₁₃), 3.44 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H, H₁₆), 3.31 (dd, *J* = 11.6, 8.6 Hz, 1H, H₁₄), 3.10 (dd, *J* = 11.6, 5.5 Hz, 1H, H₁₄), 2.19 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₁₈), 1.73 (br, 1H, NH), 1.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H₁₉).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 171.8(C_q), 155.2 (C_q), 144.3 (C₆), 133.8 (C_q), 132.3 (C₁₀), 129.3 (C₈, C₁₂), 127.5 (C₉, C₁₁), 82.1 (C_q), 71.3 (C₁₈), 53.2 (C₁₃), 41.5 (C₁₆), 38.2(C₁₄), 18.0 (C₁₉).

IR: ν (cm⁻¹) 3293, 3060, 2915, 2838, 1601, 1444, 1399, 908, 764, 728.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₅H₁₇N₄: 253.4123, masse trouvée: 253.4125.

8-Méthyl-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphthyridine 148

Formule brute : C₁₅H₁₆N₂
Masse Moléculaire : 224.31g.mol⁻¹

Mode opératoire

Une solution du composé **147** (50 mg, 0.19 mmol, dans du THF (3 mL) est chauffé sous activation micro-ondes à 180 °C pendant 3h. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10) pour conduire au produit attendu **148**.

Rendement: 75%

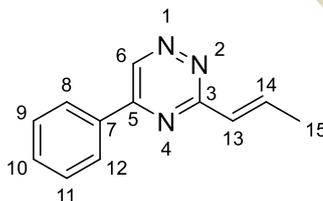
Aspect: Huile jaunâtre

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.01 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 2H, H₉, H₁₀), 7.51-7.32 (m, 5H, H₃, H₄, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 4.03 (s, 2H, H₅), 3.35 (dd, *J* = 12.6, 5.1 Hz, 1H, H₇), 3.04 (dt, *J* = 13.1, 6.7 Hz, 1H, H₈), 2.91 (dd, *J* = 12.6, 6.7 Hz, 1H, H₇), 2.04 (br, 1H, NH), 1.45 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H₉).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 158.9 (Cq), 155.0 (Cq), 139.7 (Cq), 134.3 (C₄), 129.2 (Cq), 128.6 (C₉, C₁₀), 128.5 (C₁₂), 126.7 (C₁₁, C₁₃), 117.7 (C₃), 51.4 (C₅), 48.1 (C₇), 35.9 (C₈), 18.6 (C₉).

IR: ν (cm⁻¹) 3312, 2952, 2819, 2246, 1654, 1537, 1312, 924, 845, 749.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₅H₁₇N₂: 225.1387, masse trouvée: 225.1386.

(E)-5-Phényl-3-(prop-1-en-1-yl)-1,2,4-triazine 149

Formule brute : C₁₂H₁₁N₃
Masse Moléculaire : 197.24 g.mol⁻¹

Mode opératoire

A un mélange de la triazine **102** (300 mg, 1.47 mmol), de 3- méthylsalicylate de cuivre (I) (697 mg, 2.2 éq.) et d'acide trans-1-propénylboronique (132 mg, 2.2 éq.) dans du THF anhydre (10mL), sous argon, est ajouté le Pd(PPh₃)₄ (85 mg, 5% mol) Le mélange réactionnel est agité pendant 48 heures à reflux. Le mélange réactionnel est basifié avec une solution de bicarbonate de sodium (2N) puis extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de bicarbonate de sodium (2x10mL), rincées avec de l'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées. Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle : 70/30), le produit **149** est isolé sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 74%.

Rendement:74%

Aspect: Solide jaune

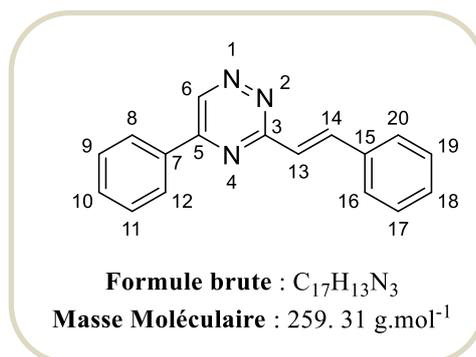
Point de fusion: 96-98°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 9.47 (s, 1H, H₆), 8.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₈, H₁₂), 7.60-7.54 (m, 3H, H₉, H₁₀, H₁₁), 7.47 (dd, *J* = 15.5, 7.5 Hz, 1H, H₁₃), 6.84 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H₁₄), 2.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H₁₅).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 163.4 (C_q), 154.8 (C_q), 143.7 (C₆), 139.5 (C₁₀), 133.8 (C_q), 132.2 (C₁₃), 129.3 (C₈, C₁₂), 128.2 (C₉, C₁₁), 127.5 (C₁₄), 18.6 (C₁₅).

IR: ν (cm⁻¹) 3075,3010, 1635, 1511, 1453, 1361, 1327, 1181, 976, 798.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₂H₁₂N₃: 198.1025, masse trouvée: 198.1025.

(E)-5-Phényl-3-styryl-1,2,4-triazine 150**Mode opératoire**

Le composé **150** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **149**, à partir de 1.47 mmol du composé **102** (300 mg) et d'acide trans-styrylboronique (481 mg, 3.25 mmol, 2.2 équ.). Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice sur gel de silice (éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle 70/30).

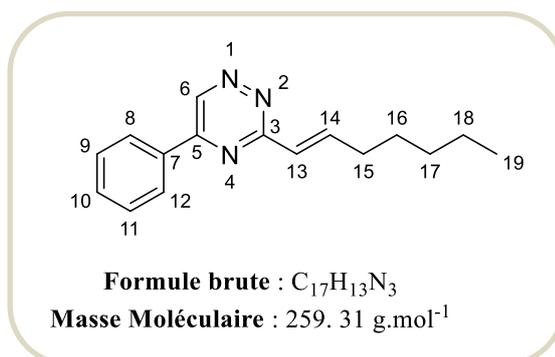
Rendement:61%**Aspect:** Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 9.48 (s, 1H, H₆), 8.23-8.19 (m, 3H, 3Har), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2Har), 7.61-7.55 (m, 3H, 3Har), 7.49-7.36 (m, 4H, 2Har, H₁₃, H₁₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 164.1 (C_q), 155.2 (C_q), 143.9 (C₆), 140.2 (C₁₀), 135.9 (C_q), 134.0 (C_q), 132.6 (C₁₃), 129.8 (C₁₈), 129.6 (C₁₆, C₂₀), 129.1 (C₈, C₁₂), 128.1 (C₉, C₁₁), 127.8 (C₁₇, C₁₉), 124.8 (C₁₄).

IR: ν (cm⁻¹) 3060, 2955, 2926, 2856, 1651, 1504, 1442, 1365, 1314, 1282, 980, 761.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₇H₁₃N₃: 260.2841, masse trouvée: 260.2839.

3-(E)-(Hept-1-ènyl)-5-phényl-1,2,4-triazine 151**Mode opératoire**

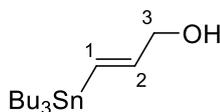
Le composé **151** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **149**, à partir de 1.47 mmol du composé **102** (300 mg) et d'acide trans-hepténylboronique (461 mg, 3.25 mmol, 2.2 éq.). Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle 80/20).

Rendement : 65%**Aspect:** Huile jaunâtre

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 9.46 (s, 1H, H₆), 8.19 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 2H, H₈, H₁₂), 7.61- 7.56 (m, 3H, H₉, H₁₀, H₁₁), 7.45 (dt, *J* = 15.5, 7.8 Hz, 1H, H₁₄), 6.81 (dd, *J* = 15.7, 1.3 Hz, 1H, H₁₃), 2.41 - 2.37 (m, 2H, H₁₅), 1.62-1.56 (m, 2H, H₁₆), 1.41 - 1.36 (m, 4H, H₁₇, H₁₈), 0.95-0.89 (m, 3H, H₁₉).

RMN¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 163.7 (C_q), 154.9 (C_q), 144.7 (C₆), 143.6 (C₁₀), 133.2 (C_q), 132.2 (C₁₃), 129.3 (C₈, C₁₂), 127.5 (C₉, C₁₁), 126.7 (C₁₄), 32.9 (C₁₅), 31.4 (C₁₆), 28.2 (C₁₇), 22.5(C₁₈), 14.0(C₁₉).

SM (SI): *m/z* = 254.1 (M+1)**IR: ν (cm⁻¹)** 3055,1635, 1501, 1452, 1365, 1314, 1186, 973, 768.**HRMS (m/z)** Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₇H₁₄N₃: 254.1651, masse trouvée: 254.1650.

(E)-3-(Tributylstannyl)prop-2-èn-1-ol 152

Formule brute : C₁₅H₃₂OSn
Masse Moléculaire : 348. 15 g.mol⁻¹

Mode opératoire

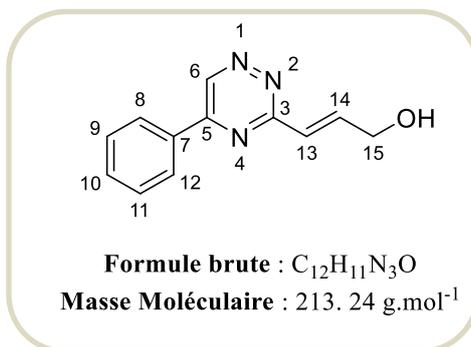
Dans un tricol, 1.61g (18.0 mmol, 2 éq.) de cyanure de cuivre sont séchés sous vide au décapeur thermique, puis refroidis à température ambiante sous argon. Ensuite 50 mL (36.0 mmol, 4 éq.) de *n*-butyllithium (1.4 M dans l'hexane) sont ajoutés goutte à goutte. La réaction est laissée remontée en température (maximum -60°C) jusqu'à ce qu'elle devienne homogène. L'hydrure de tributylétain à 97% (10.0 mL, 36.0 mmol, 4 éq.) est ajouté goutte à goutte à -78°C. Le mélange est agité 30 minutes à cette température. Enfin 0.525 mL (9 mmol, 1 éq.) d'alcool propargylique est ajouté goutte et la réaction est agité 20 min à -78°C. Elle est hydrolysée, toujours à -78°C, avec une solution saturée de chlorure d'ammonium et laissée remontée à température ambiante. Le mélange est filtré sur célite et le filtrat est extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrés et évaporés. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 95/5 et 90/10).

Rendement: 78%

Aspect: Huile incolore

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 6.0 (m, 2H, *J*_{Sn}= 54 Hz, H₁, H₂), 4.09 (s, 2H, H₃), 2.68 (s, 1H, OH), 1.52 - 1.22 (m, 12H, CH₂Bu), 1.20- 0.82 (m, 15H, CH₃ et CH₂ Bu).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 147.0 (C₁), 128.3 (C₂), 66.4 (C₃), 29.1 (CH₂Bu), 27.3 (CH₂Bu), 13.7 (CH₃Bu), 9.4 (CH₂ Bu Sn).

(E)-3-(5-Phényl-1,2,4-triazin-3-yl)prop-2-èn-1-ol 153**Mode opératoire**

Un flux d'argon est passé sur le mélange de la triazine **102** (300 mg, 1.47 mmol), vinylétain (1.2g , 3.23 mmol, 2.2éq.), bromure de cuivre (I) complexé avec du diméthylsulfure (664 mg, 2.2 éq.) avant d'ajouter du THF anhydre (6mL). Après 10 minutes sous argon, le Pd(PPh₃)₄ (85 mg, 5% mol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité 48 heures à reflux. Après refroidissement, le brut réactionnel est filtré sur célite et rincé avec de l'acétate d'éthyle. Le mélange est hydrolysé avec de l'eau puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (4x50mL). Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées. Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole/triéthylamine/acétate d'éthyle: 80/01/19), le composé **153** est isolé sous forme d'un solide orange avec un rendement de 65%.

Rendement: 65%**Aspect:** Solide orange**Point de fusion:** 113-115°C

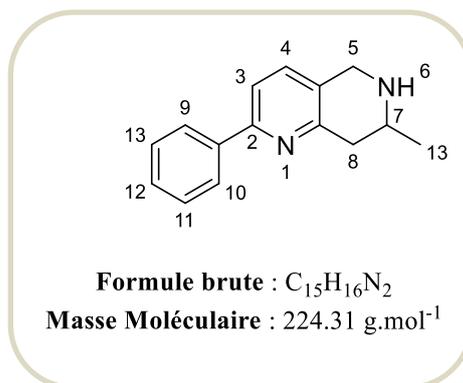
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 9.50 (s, 1H, H₆), 8.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₈, H₁₂), 7.62 - 7.50 (m, 4H, H₉, H₁₀, H₁₁, H₁₃), 7.09 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H₁₄), 4.54 (s, 2H, H₁₅).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 163.1 (C_q), 155.0 (C_q), 144.0 (C₆), 141.8 (C₁₀), 133.6 (C_q), 132.4 (C₁₃), 129.3 (C₈, C₁₂), 127.5 (C₉, C₁₁), 126.1(C₁₄), 62.7 (C₁₅).

IR: ν (cm⁻¹) 3260, 3065,1635, 1511, 1462, 1355, 1324, 1187, 977, 788.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₂H₁₂N₃O: 214.0974, masse trouvée: 214.0932.

7-Méthyl-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphthyridine 154



Mode opératoire

A une solution de 5-phényl-3-(prop-1-èn-1-yl)-1,2,4-triazine **149** (170 mg, 0.86 mmol, 1,0 éq.) dans un mélange méthanol/tétrahydrofurane (1/1, 3 mL), est ajoutée la propargylamine (0,16 mL, 2.85 mmol, 3.0 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé sous activation micro-ondes à 180 °C pendant 3h30. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10) pour conduire au produit attendu **154**.

Rendement: 62%

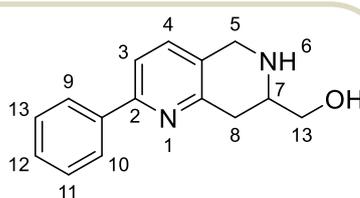
Aspect: huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₉, H₁₀), 7.51-7.43 (m, 5H, H₃, H₄, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 4.14 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H₅), 4.07 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H₅), 3.20 – 3.13 (m, 1H, H₇), 3.07 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H₈), 2.70 (dd, *J* = 17.0, 10.6 Hz, 1H, H₈), 1.64 (br, 1H, NH), 1.31 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H₁₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 155.4 (C_q), 155.2 (C_q), 139.6 (C_q), 134.4 (C₄), 129.0 (C_q), 128.6 (C₉, C₁₀), 128.5 (C₁₂), 126.8 (C₁₁, C₁₃), 118.0 (C₃), 49.6 (C₇), 47.5 (C₅), 40.8 (C₈), 22.3 (C₁₃).

IR: ν (cm⁻¹) 3343, 2916, 2845, 2252, 1664, 1541, 1336, 944, 838, 761.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₅H₁₇N₂: 225.1386, masse trouvée: 225.1385.

7(2-Phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphthyridin-7-yl)méthanol 155

Formule brute : C₁₅H₁₆N₂O
Masse Moléculaire : 240.31 g.mol⁻¹

Mode opératoire

A une solution de (E)-3-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yl)prop-2-èn-1-ol **153** (100 mg, 0.46 mmol, 1,0 éq.) dans un mélange méthanol/tétrahydrofurane (1/1, 3 mL), est ajoutée la propargylamine (0,09 mL, 1.40 mmol, 3.0 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé sous activation micro-ondes à 180 °C pendant 3h30. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10) pour conduire au produit attendu **155**.

Rendement: 57%

Aspect: huile orange

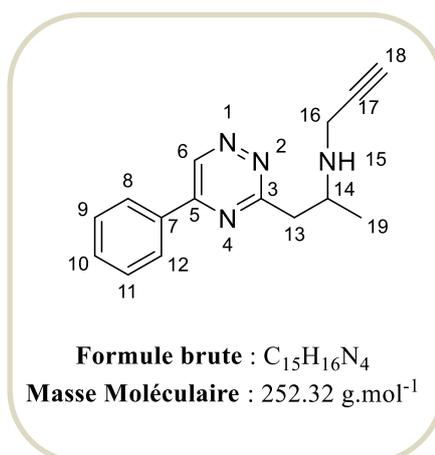
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₉, H₁₀), 7.53 -7.37 (m, 5H, H₃, H₄, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 4.10 (s, 2H, H₁₃), 3.86 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H, H₇), 3.00 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H₈), 2.75 (dd, *J* = 16.9, 10.9 Hz, 1H, H₈), 1.93 (br, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 155.6 (Cq), 154.3 (Cq), 139.6 (Cq), 134.5 (C₄), 129.4 (Cq), 128.7 (C₉, C₁₀), 128.6 (C₁₂), 126.8 (C₁₁, C₁₃), 118.2 (C₃), 65.8 (C₁₃), 55.4 (C₇), 46.8 (C₅), 34.7 (C₈).

IR: ν (cm⁻¹) 3367, 3236, 2926, 1636, 1578, 1256, 1015, 841, 783, 748.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₅H₁₇N₂O: 241.1335, masse trouvée: 241.1332.

N-(1-(5-Phényl-1,2,4-triazin-3-yl)propan-2-yl)prop-2-yn-1-amine **156**



Mode opératoire

A une solution de 5-phényl-3-(prop-1-èn-1-yl)-1,2,4-triazine **149** (100 mg, 0.50 mmol, 1,0 éq.) dans du méthanol (5 mL), est ajoutée la propargylamine (0,09 mL, 1,50 mmol, 3.0 éq.) Le mélange est ensuite agité à reflux pendant 12 heures avant d'être concentré sous vide. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle 10/90) pour conduire au produit attendu **156**.

Rendement: 62%

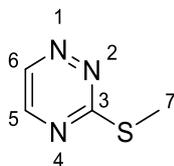
Aspect: Huile jaunâtre

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 9.56 (s, 1H, H₆), 8.18 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₈, H₁₂), 7.62- 7.54 (m, 3H, H₉, H₁₀, H₁₁), 3.60 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H, H₁₄), 3.48 (dt, *J* = 11.3, 6.6 Hz, 1H, H₁₆), 3.39 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H₁₃), 3.22 (dt, *J* = 11.3, 6.6 Hz, 1H, H₁₆), 2.25 (s, 1H, H₁₈), 1.67 (br, 1H, NH), 1.37 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H₉).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 168.4 (C_q), 155.1 (C_q), 144.2 (C₆), 133.5 (C_q), 132.4 (C₁₀), 129.3 (C₈, C₁₂), 127.5 (C₉, C₁₁), 86.2 (C_q), 70.6 (C₁₈), 45.2 (C₁₆), 44.9 (C₁₄), 37.49 (C₁₃), 22.3 (C₁₉).

IR: ν (cm⁻¹) 3313, 3047, 2915, 2838, 1641, 1454, 1383, 908, 744, 737.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₅H₁₇N₄: 253.1548, masse trouvée: 253.1544.

3-(Méthylthio)-5-phényl-1,2,4-triazine 157

Formule brute : C₄H₅N₃S
Masse Moléculaire : 127.02 g.mol⁻¹

Mode opératoire

Une solution du thiosemicarbazide **101** dans 500 mL d'eau est ajoutée à une solution refroidie à 5°C de glyoxal (solution 40% dans l'eau, 29.53 mL, 257.42 mmol, 1.2 éq.) et de carbonate de sodium (19.82 g, 235.97 mmol, 1.1 éq.). Le mélange réactionnel est agité pendant une nuit à 5°C puis extrait par du dichlorométhane (3 x500 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: 75%

Aspect: Solide jaune

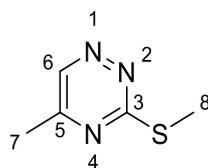
Point de fusion : 30-32°C

RMN ¹H (CDCl₃, 250MHz): δ (ppm) 8.90 (d, 1H, H₆, J = 1.9 Hz), 8.35 (d, 1H, H₅, J = 1.9 Hz), 2.61 (s, 3H, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz): δ (ppm) 174.5 (C₃), 148.1 (C₅), 145.2 (C₆), 13.8 (C₇).

IR: ν (cm⁻¹) (cm⁻¹) 3437, 1543, 1523, 1375, 1319.

SM (SI): m/z = 128.0 (M+1)

5-Méthyl-3-(méthylthio)-1,2,4-triazine 158

Formule brute : $C_5H_7N_3S$
 Masse Moléculaire : $141.19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire

A une solution maintenue à 0°C du composé **101** (50 g, 214.5 mmol, 1 éq.) dans 300 mL d'eau glacée, l'aldéhyde pyruvique (35% dans H_2O , 44 mL, 257.4 mmol, 1.2 éq.) et une solution de carbonate de sodium (25 g, 235.95 mmol, 1.1 éq.) sont ajoutées. 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 **158** est ensuite isolé par précipitation sélective dans l'éthanol (10 mL éthanol / 10 g produit brut) sous forme d'un solide orange.

Rendement: 61%

Aspect: Solide jaune

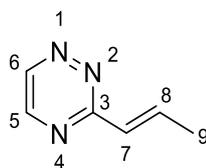
Point de fusion: $71-73^\circ\text{C}$

RMN ^1H (MeOD, 250MHz): δ (ppm) 8.90 (d, 1H, H6, $J = 1.9 \text{ Hz}$), 2.62 (s, 3H, H7), 2.51 (s, 3H, H8).

RMN ^{13}C (MeOD, 62.9 MHz): δ (ppm) 174.6 (C3), 161.8 (C5), 147.2 (C6), 21.7 (C7), 13.8 (C8).

IR: ν (cm^{-1}) (cm^{-1}) 2927, 1543, 1513, 1421, 1247, 967, 699.

SM (SI): $m/z = 142.0$ (M+1)

(E)-3-(Prop-1-èn-1-yl)-1,2,4-triazine 160

Formule brute : C₆H₇N₃
Masse Moléculaire : 121.14 g.mol⁻¹

Mode opératoire

Le composé **160** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **149**, à partir de 2.36 mmol du composé **157** (300 mg). Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle 80/20).

Rendement: 64%

Aspect: Solide jaune

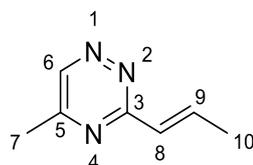
Point de fusion: 65-67°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 9.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₆), 8.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₅), 7.36 (dd, *J* = 15.6, 6.9 Hz, 1H, H₇), 6.79 (dd, *J* = 15.6, 1.7 Hz, 1H, H₈), 2.06 (dd, *J* = 6.9, 1.7 Hz, 3H, H₉).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 163.1 (C₃), 148.4 (C₅), 147.0 (C₆), 139.9 (C₇), 127.9 (C₈), 18.6 (C₉).

IR: ν (cm⁻¹) 3039, 1673, 1559, 1481, 1179, 1060, 819.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₆H₇N₃: 122.0712, masse trouvée: 122.0711.

(E)-5-Méthyl-3-(prop-1-èn-1-yl)-1,2,4-triazine 161

Formule brute : $C_7H_9N_3$

Masse Moléculaire : $135.08 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode opératoire

Le composé **161** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **149**, à partir de 2.36 mmol du composé **158** (300 mg). Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole /acétate d'éthyle 80/20).

Rendement: 73%

Aspect: Solide jaune

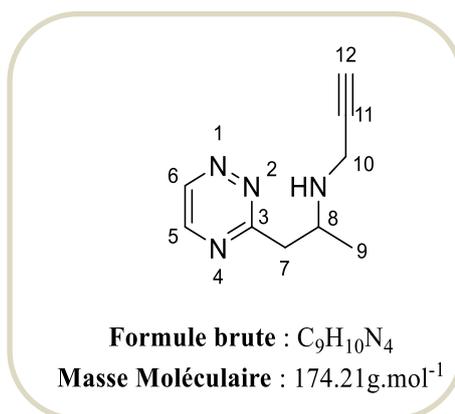
Point de fusion: 77-79°C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.90 (s, 1H, H_6), 7.32 (dd, $J = 15.6, 6.9$ Hz, 1H, H_8), 6.73 (dd, $J = 15.6, 1.7$ Hz, 1H, H_9), 2.53 (s, 3H, H_7), 2.02 (dd, $J = 6.9, 1.7$ Hz, 3H, H_{10}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz): δ (ppm) 163.2 (C_3), 158.8 (C_5), 147.5 (C_6), 139.3 (C_8), 128.0 (C_9), 21.8 (C_7), 18.5 (C_{10}).

IR: ν (cm^{-1}) 3036, 1663, 1563, 1471, 1179, 1054, 875.

HRMS (m/z) Masse calculée pour $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_3$: 136.1858, masse trouvée: 136.1856.

N-(1-(1,2,4-Triazin-3-yl)propan-2-yl)prop-2-yn-1-amine 162**Mode opératoire**

Le composé **162** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **105**, à partir de 0.82 mmol du composé **157** (100 mg) dans 3 mL du méthanol. Le mélange est ensuite agité à 60°C pendant 48 heures avant d'être concentré sous vide. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle 10/90).

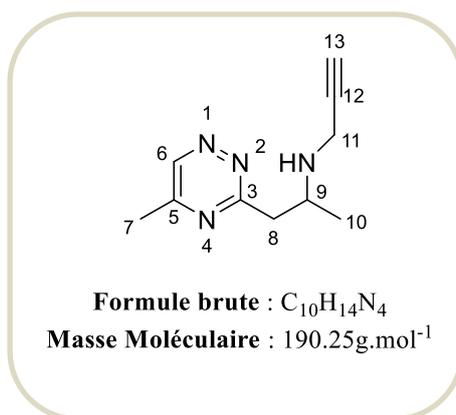
Rendement: 15%**Aspect:** Huile marron

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 9.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₆), 8.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₅), 3.66 (dd, *J* = 12.4, 3.0 Hz, 1H, H₁₀), 3.32 (dd, *J* = 12.4, 3.0 Hz, 1H, H₁₀), 2.88 (dd, *J* = 12.0, 6.9 Hz, 1H, H₇), 2.85 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, H₈), 2.67 (dd, *J* = 12.1, 6.7 Hz, 1H, H₇), 2.47 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, H₁₂), 1.67 (br, 1H, NH), 1.42 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H₉).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 169.0 (C₃), 148.5 (C₅), 147.7 (C₆), 82.2 (C₁₁), 71.2 (C₁₂), 51.1 (C₈), 43.9 (C₁₀), 35.6 (C₇), 20.1 (C₉).

IR: ν (cm⁻¹) 3343, 3022, 2965, 2858, 1671, 1454, 757.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₉H₁₁N₄: 175.1842, masse trouvée: 175.1839.

N-(1-(5-Méthyl-1,2,4-triazin-3-yl)propan-2-yl)prop-2-yn-1-amine 163**Mode opératoire**

Le composé **163** est obtenu selon le même protocole expérimental utilisé pour la synthèse du composé **105**, à partir de 0.82 mmol du composé **161** (100 mg) dans 3 mL du méthanol. Le mélange est ensuite agité à 60°C pendant 48 heures avant d'être concentré sous vide. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle 10/90).

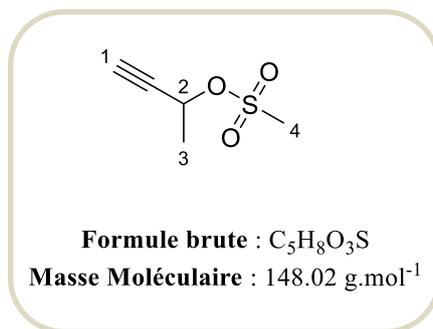
Rendement: 18%**Aspect:** Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.91 (s, 1H, H₆), 3.61 (dd, *J* = 12.4, 3.0 Hz, 1H, H₁₁), 3.16 (dd, *J* = 12.4, 3.0 Hz, 1H, H₁₁), 2.73-2.69 (m, 1H, H₉), 2.60 - 2.56 (m, 2H, H₈), 2.71 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, H₁₃), 2.51 (s, 3H, H₇), 2.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H₁₀).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 168.2 (C₃), 156.5 (C₅), 147.5(C₆), 80.2 (C₁₂), 70.8 (C₁₃), 51.6 (C₉), 43.7 (C₁₁), 36.5 (C₈), 21.7 (C₇), 18.4 (C₁₀).

IR: ν (cm⁻¹) 3362, 3045, 2962, 2873, 1673, 1444, 747, 732.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₀H₁₅N₄: 191.3467, masse trouvée: 191.3465.

But-3-yn-2-yl méthanesulfonate 164**Mode opératoire**

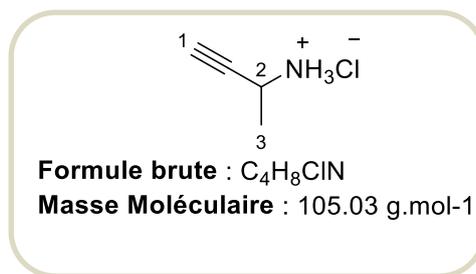
A une solution de 3-butyn-2-ol (5.0 g, 71.41 mmol, 1 éq.) et de triéthylamine (10,8 g, 107,1 mmol) dans du dichlorométhane (50 ml) à 0 ° C, le chlorure de méthanesulfonyle (9,9 g, 85,7 mmol) est ajouté lentement durant 30 min. Le mélange est agité pendant 2 h. après retour à température ambiante, le brut est hydrolysé par l'eau et extrait par DCM. Les phases organiques sont lavées avec de l'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le produit **164** est utilisé dans l'étape suivante sans aucune purification.

Rendement: 98%**Aspect:** Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 5.06 (dq, *J*=6.8, 2.1 Hz, 1H, H₂), 2.90 (s, 3H, H₄), 2.54 (d, *J*=2.1 Hz, 1H, H₁), 1.43 (d, *J*=6.8 Hz, 3H, H₃).

IR: ν (cm⁻¹) 2120, 1673, 1559, 1481, 1179, 1060, 819

SM (SI): m/z= 149 (M+1)

Chlorure de but-3-yn-2-aminium 165**Mode opératoire**

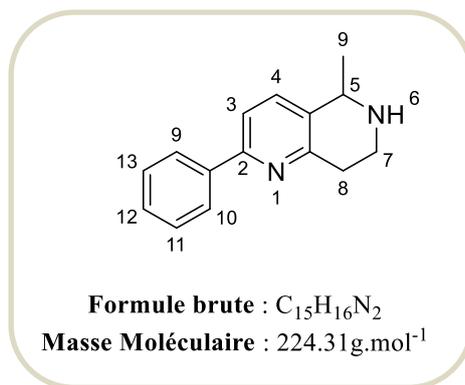
Le composé **164** (10.5 g, 70.90 mmol, 1 éq.) est mis en réaction avec de l'ammoniaque (47.0 g, 1348 mmol, 20 éq) à température ambiante pendant 18h. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane et les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. La phase organique est mise au reflux pendant 4 h, jusqu'à la vapeur ne donne plus un test d'alcalin positif. Après, l'acide chlorhydrique dans dioxane à 0°C est ajouté, le produit attendu est ensuite filtré sur le frité et lavé avec l'éther diéthylique.

Rendement: 64%**Aspect:** solide jaune**Point de fusion** : 165-167°C

RMN ¹H (D₂O, 400 MHz): δ (ppm) 4.20 (qd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₂), 2.95 (d, *J* = 2.4 Hz, H₁), 1.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₃).

RMN ¹³C (D₂O, 101 MHz): δ (ppm) 79.0 (C_q), 75.6 (C₁), 38.5 (C₂), 19.1 (C₃).

SM (SI): m/z= 106 (M+1)

5-Méthyl-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphthyridine 166**Mode opératoire**

A une solution de 5-phényl-3-vinyl-[1,2,4]-triazine **104** (300 mg, 1.60 mmol, 1,0 éq.) dans un mélange méthanol/tétrahydrofurane (1/1, 5 mL), sont ajoutés le composé **165** (515 mg, 4.91 mmol, 3.0 éq.) et le carbonate de potassium (678 mg, 4.91 mmol, 3.0 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé sous activation micro-ondes à 180 °C pendant 3h30. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10) pour conduire au produit attendu **166**.

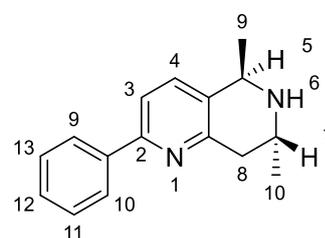
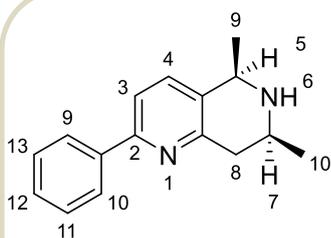
Rendement: 62%**Aspect:** Huile jaunâtre

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₉, H₁₀), 7.52-7.36 (m, 5H, H₃, H₄, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 4.14 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, H₅), 3.46 – 3.31 (m, 1H, H₇), 3.18- 3.04 (m, 2H, H₈), 3.03- 2.93 (m, 1H, H₇), 1.81 (br, 1H, NH), 1.47 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H₉).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 155.1 (C_q), 155.0 (C_q), 139.6 (C_q), 134.2 (C_q), 134.1 (C₄), 128.6 (C₉, C₁₀), 128.5 (C₁₂), 126.8 (C₁₁, C₁₃), 118.2 (C₃), 51.2 (C₅), 42.0 (C₇), 33.6 (C₈), 22.1 (C₉).

IR: ν (cm⁻¹) 3361, 2942, 2871, 2252, 1656, 1531, 1326, 931, 818, 721.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₅H₁₇N₂: 225.1386, masse trouvée: 225.1384.

cis-5,7-Diméthyl-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphthyridine 167**trans-5,7-Diméthyl-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphthyridine 168**

Formule brute : C₁₆H₁₈N₂
Masse Moléculaire : 238.15g.mol⁻¹

Mode opératoire

A une solution de la triazine **149** (100 mg, 0.51 mmol, 1,0 éq.) dans un mélange méthanol/tétrahydrofurane (1/1, 3 mL), sont ajoutés le composé **165** (160 mg, 1.52 mmol, 3.0 éq.) et de carbonate de potassium (210 mg, 1.52 mmol, 3.0 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé sous activation micro-ondes à 180 °C pendant 3h30. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10) pour conduire aux deux diastéréoisomères **167** et **168** (50:50).

Rendement: 60%

Aspect: Huile jaune

167 : RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₉, H₁₀), 7.55-7.36 (m, 5H, H₃, H₄, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 4.19 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, H₅), 3.25 – 3.15 (m, 1H, H₇), 3.05 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H₈), 2.76 (dd, *J* = 16.9, 11.2 Hz, 1H, H₈), 1.58 (br, 1H, NH), 1.50 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H₉), 1.31 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H₁₀).

167 : RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 155.3 (C_q), 155.1 (C_q), 139.5 (C_q), 133.6 (C₄), 133.5 (C_q), 128.6 (C₉, C₁₀), 128.5 (C₁₂), 126.8 (C₁₁, C₁₃), 118.1 (C₃), 51.8 (C₅), 49.2 (C₇), 41.7 (C₈), 22.5 (C₉), 21.7 (C₁₀).

IR: ν (cm⁻¹) 3349, 2942, 2861, 2241, 1658, 1521, 1312, 918, 821, 716.

167 : HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₆H₁₉N₂: 239.1542, masse trouvée: 239.1543.

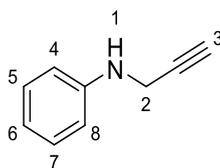
168 : RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, H_9 , H_{10}), 7.64-7.32 (m, 5H, H_3 , H_4 , H_{11} , H_{12} , H_{13}), 4.30 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_5), 3.44 (ddd, $J = 10.1$, 6.4, 4.0 Hz, 1H, H_7), 3.09 (dd, $J = 17.1$, 4.0 Hz, 1H, H_8), 2.67 (dd, $J = 17.1$, 10.1 Hz, 1H, H_8), 1.90 (br, 1H, NH), 1.48 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_9), 1.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H_{10}).

168 : RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz): δ (ppm) 155.3 (Cq), 154.6 (Cq), 139.6 (Cq), 134.9 (C₄), 133.5 (Cq), 128.6 (C₁₁, C₁₃), 128.5 (C₁₂), 126.8 (C₁₁, C₁₃), 118.1 (C₃), 50.0 (C₅), 43.3 (C₇), 40.9 (C₈), 23.7 (C₉), 22.1 (C₁₀).

IR: ν (cm^{-1}) 3352, 2940, 2867, 2246, 1652, 1528, 1322, 921, 828, 711.

168 : HRMS (m/z) Masse calculée pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2$: 239.1542, masse trouvée: 239.1542.

.

N-(Prop-2-yn-1-yl)aniline 169

Formule brute : C₉H₉N

Masse Moléculaire : 131.07 g.mol⁻¹

Mode opératoire

A une solution d'aniline (2.0 g, 21.4 mmol, 1 éq.) et de bromure de propargyle (2.11 mL, 23.62 mmol, 1.1 éq.) dans le DMF (10 mL), est ajouté le carbonate de potassium (3.56g, 25.77 mmol, 1.2 éq.). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 12h, puis hydrolysé avec une solution de bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (3 x 100 mL). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : EP/AcOEt 80/20) pour conduire au composé **169**.

Rendement: 87%

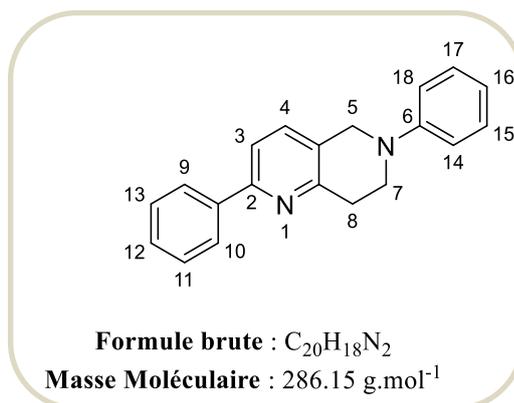
Aspect: Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 7.36- 7.29 (m, 2H, H₄, H₈), 6.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₆), 6.77 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₅, H₇), 3.99 (s, 2H, H₂), 3.94 (br, 1H, NH), 2.31 (s, 1H, H₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz): δ (ppm) 146.9 (C_q), 129.3 (C₄, C₈), 118.6 (C₆), 113.6 (C₅, C₇), 81.2 (C_q), 71.4 (C₃), 33.6 (C₂).

IR: ν (cm⁻¹) 3349, 2127, 1559, 1481, 1129, 1060, 819.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₉H₁₀N: 132.0807, masse trouvée: 132.0806.

2,6-Diphényl-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphthyridine 170**Mode opératoire**

A une solution de 5-phényl-3-vinyl-[1,2,4]-triazine **104** (100 mg, 0.51 mmol, 1,0 éq.) dans un mélange méthanol/tétrahydrofurane (1/1, 3 mL), est ajoutée la *N*-phénylpropargylamine (213 mg, 1.63 mmol, 3.0 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé sous activation micro-ondes à 180 °C pendant 3h30. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10) pour conduire au produit attendu **170**.

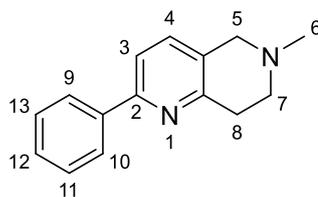
Rendement: 47 %**Aspect:** Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.99 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 2H, H₉, H₁₀), 7.60 – 7.27 (m, 7H, H₃, H₄, H₁₁, H₁₂, H₁₃, H₁₄, H₁₈), 7.04 (dd, *J* = 8.8, 1.0 Hz, 2H, H₁₅, H₁₇), 6.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₁₆), 4.44 (s, 2H, H₅), 3.71 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H₇), 3.24 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H₈).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 155.6 (C_q), 154.9 (C_q), 150.3 (C_q), 139.5 (C_q), 135.0 (C₄), 129.2 (C₁₄, C₁₈), 128.7 (C₉, C₁₀), 128.0 (C_q), 126.9 (C₁₁, C₁₃), 119.3 (C₁₆), 118.3 (C₃), 115.6 (C₁₅, C₁₇), 50.2 (C₅), 47.0 (C₇), 32.5 (C₈).

IR: ν (cm⁻¹) 3366, 3027, 2933, 1636, 1587, 1459, 1365, 1255, 1147, 1132, 932, 837, 780.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₀H₁₈N₂: 287.1542, masse trouvée: 287.1542.

6-Méthyl-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphthyridine 171

Formule brute : C₁₅H₁₆N₂
Masse Moléculaire : 224.31 g.mol⁻¹

Mode opératoire

A une solution de 5-phényl-3-vinyl-[1,2,4]-triazine **104** (100 mg, 0.51 mmol, 1,0 éq.) dans un mélange méthanol/tétrahydrofurane (1/1, 3 mL), est ajoutée la *N*-méthylpropargylamine (0.12 mL, 1.63 mmol, 3.0 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé sous activation micro-ondes à 180 °C pendant 3h30. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10) pour conduire au produit attendu **171**.

Rendement: 59 %

Aspect: Solide jaune

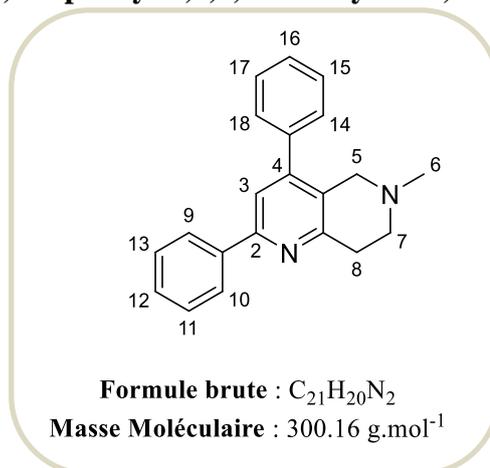
Point de fusion: 86-88°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.95 (d, *J* = 7.8, 2H, H₉, H₁₀), 7.50-7.42 (m, 3H, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 7.41- 7.35 (m, 2H, H₃, H₄), 3.65 (s, 2H, H₅), 3.15 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H₇), 2.83 (t, *J* = 5.7Hz, 2H, H₈), 2.51 (s, 3H, H₆).

RMN¹³ C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 155.5 (C_q), 154.4 (C_q), 139.6 (C_q), 134.8 (C₄), 128.6 (C₉, C₁₀), 128.5 (C₁₂), 128.3 (C_q), 126.8 (C₁₁, C₁₃), 117.9 (C₃), 57.0 (C₅), 53.0 (C₇), 45.9 (C₆), 32.7 (C₈).

IR: ν (cm⁻¹) 3250, 2924, 1600, 1561, 1436, 1345, 1232, 1203, 1174, 976, 811, 772, 745.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₁₅H₁₇N₂: 225.1386, masse trouvée: 225.1386.

6-Méthyl-2,4-diphényl-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphthyridine 172**Mode opératoire**

Le composé **172** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **21**, à partir de 0.15 mmol du composé **137** (40 mg). L'étape de purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange (DCM/MeOH 95/5).

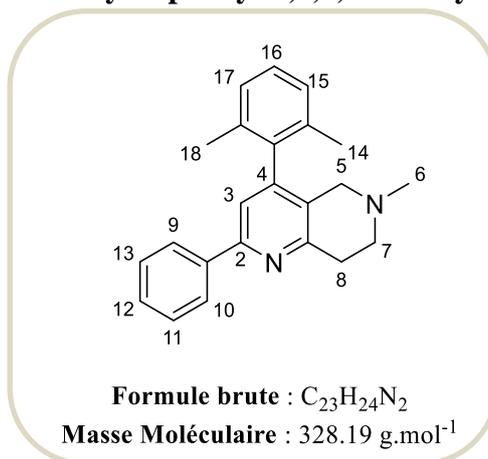
Rendement: 73%**Aspect:** Huile jaunâtre

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.98 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 2H, H₉, H₁₀), 7.48-7.32 (m, 9H, H₃, H₁₁, H₁₂, H₁₃, H₁₄, H₁₅, H₁₆, H₁₇, H₁₈), 3.51 (s, 2H, H₅), 3.26 (t, *J* = 6 Hz, 2H, H₇), 2.86 (t, *J* = 6 Hz, 2H, H₈), 2.43 (s, 3H, H₆).

RMN¹³ C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 155.2 (C_q), 154.7 (C_q), 148.6 (C_q), 139.5 (C_q), 138.7 (C_q), 130.8 (C₁₂), 128.8 (C_q), 128.6 (C₉, C₁₀), 128.5 (C₁₄, C₁₈), 128.3 (C₁₅, C₁₇), 128.0 (C₁₆), 126.3 (C₁₁, C₁₃), 119.1 (C₃), 55.9 (C₅), 53.0 (C₇), 46.0 (C₆), 33.0 (C₈).

IR: ν (cm⁻¹) 3346, 2923, 1650, 1545, 1450, 1348, 1251, 1079, 1027, 872, 786, 733.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₁H₂₁N₂: 301.1699, masse trouvée: 301.1699.

4-(2,6-Diméthylphényl)-6-méthyl-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphthyridine 173**Mode opératoire**

Le composé **173** est obtenu selon le même protocole expérimental que utilisé pour la synthèse du composé **21**, à partir de 0.16 mmol du composé **144** (50 mg). L'étape de purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange (DCM/MeOH 95/5).

Rendement: 69%**Aspect:** Huile incolore

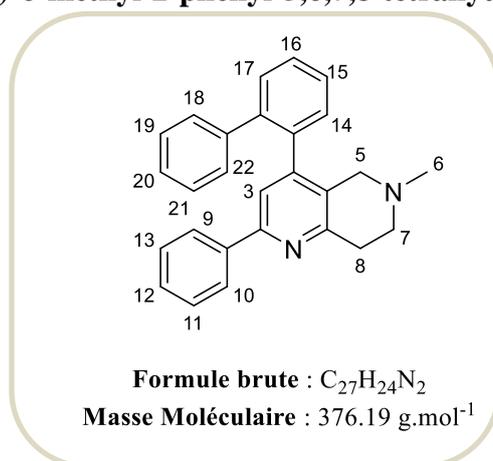
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.00 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₉, H₁₀), 7.48- 7.37 (m, 3H, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 7.30 (s, 1H, H₃), 7.23 (dd, *J* = 8.3, 6.8 Hz, 1H, H₁₆), 7.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₁₅, H₁₇), 3.24 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H₇), 3.14 (s, 2H, H₅), 2.82 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H₈), 2.38 (s, 3H, H₆), 2.02 (s, 6H, H₁₄, H₁₈).

RMN¹³ C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 155.5 (Cq), 155.1 (Cq), 147.7 (Cq), 139.4 (Cq), 137.6 (Cq), 135.0 (Cq), 128.6 (C₉, C₁₀), 127.8 (C₁₆), 127.6 (C₁₅, C₁₇), 126.8 (C₁₁, C₁₃), 118.4 (C₃), 55.1 (C₅), 52.9 (C₇), 46.0 (C₆), 33.1 (C₈), 20.2 (C₁₄, C₁₆).

IR: ν (cm⁻¹) 3265, 3021, 2836, 1576, 1493, 1450, 1401, 1314, 1267, 1191, 1068, 837, 765.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₃H₂₅N₂: 329.2012, masse trouvée: 329.2010.

4-([1,1'-Biphényl]-2-yl)-6-méthyl-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphthyridine **174**



Mode opératoire

Le composé **174** est obtenu selon le même protocole expérimental que celui utilisé pour la synthèse du composé **21**, à partir de 0.07 mmol du composé **145** (25 mg). L'étape de purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée en utilisant comme éluant un mélange (DCM/MeOH 90/10).

Rendement: 63%

Aspect: Huile marron

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.84 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 2H, H₉, H₁₀), 7.52 - 7.29 (m, 8H, H₃, H₁₁, H₁₂, H₁₃, H₁₄, H₁₅, H₁₆, H₁₇), 7.23- 7.14 (m, 5H, H₁₈, H₁₉, H₂₀, H₂₁, H₂₂), 3.36 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H₅), 3.11 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H₈), 2.97 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H₅), 2.76 (dt, *J* = 11.7, 5.7 Hz, 1H, H₇), 2.60 (dt, *J* = 11.7, 5.7 Hz, 1H, H₇), 2.31 (s, 3H, H₆).

RMN¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 154.6 (Cq), 154.5 (Cq), 148.2 (Cq), 140.7 (Cq), 140.5 (Cq), 139.5 (Cq), 136.9 (Cq), 130.3 (CHar), 129.8 (CHar), 129.2 (2CHar), 128.7 (C₉, C₁₀), 128.6 (CHar), 128.5 (CHar), 128.1 (2CHar), 127.2 (CHar), 127.0 (CHar), 126.8 (C₁₁, C₁₃), 126.5 (Cq), 120.2 (C₃), 55.7 (C₅), 52.9 (C₇), 45.8 (C₆), 32.8 (C₈).

IR: ν (cm⁻¹) 3376, 3012, 2927, 1646, 1592, 1537, 1446, 1361, 1219, 1076, 882, 788, 723.

HRMS (m/z) Masse calculée pour [M+H]⁺ C₂₇H₂₅N₂: 377.2012, masse trouvée: 377.2009.

II. 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}. Dans le cas des récepteurs 5-HT₇ humains, le protocole est identique à celui initialement publié par Thomas.²⁴¹ Les membranes des cellules HEK 293 qui expriment les récepteurs 5-HT_{7(b)} (10 µg 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 BrandellCell 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 mesurée 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, en utilisant les équations de Cheng-Prusoff²⁴² 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.²⁴³ 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.

²⁴¹ 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.

²⁴² Y. Cheng, W. H. Prusoff, *Biochem Pharmacol.* **1973**, 22, 3099.

²⁴³ A. J. Bojarski, M. T. Cegla, S. Charakchieva-Minol, M. J. Mokrosz, M. Mackowiak, S. Misztal, J. L. Mokrosz, *Pharmazie.* **1993**, 48, 289.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. V. Erspamer, M. Vialli, *Boll. Soc.Med.-Chir.Pavia* .**1937**, 51.
2. V. Erspamer , B. Aseo, *Nature*.**1952**, 169, 800.
3. M. M. Rapport, A. A. Green, I. H. Page, *J. Biol. Chem.* **1948**, 176, 1237.
4. M. M. Rapport, A. A. Green, I. H. Page, *J. Biol. Chem.* **1948**, 176, 1243.
5. M. M. Rapport, A. A. Green, I. H. Page, *Science*.**1948**, 108, 329.
6. M. M. Rapport, A. A. Green, I. H. Page, *J. Biol. Chem.***1949**,180, 961.
7. K. E. Hamlin, F. E. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 5007.
8. B. M. Twarog, I. H. Page, *Am. J. Physiol.***1953**, 175, 157.
9. D.F. Wooley, *Pharmacol. Soc.* **1968**, 11, 65
10. A.Coppen, *Psychiatr. Neurol. Neurochir.***1969**, 72, 173.
11. P. Bonaventure, C. Dugovic, M. Kramer, P. De Boer, J. Singh, S. Wilson, K. Bertelsen, J. Di, J. Shelton, L. Aluisio, L. Dvorak, I. Fraser, B. Lord, D. Nepomuceno, A. Ahnaou, W. Drinkenburg, W. Chai, C. Dvorak, S. Sands, N. Carruthers, T. W. Lovenberg, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2012**, 342, 429.
12. A. Brenchat, L. Romero, M. Garcia, M. Pujol, J. Burgueno, A. Torrens, M. Hamon, J. M. Baeyens, H. Buschmann, D. Zamanillo, J. M. Vela, *Pain.* **2009**, 141, 239.
13. J.Shelton , S. Yun, O.S Losee, F. Turek, P. Bonaventure, C. Dvorak C, T. Lovenberg, C. Dugovic, *Behav. Neurosci.* **2014**, 8, 453.
14. A. Brenchat, X. Nadal, L. Romero, S. Ovalle, A. Muro, R. Sanchez- Arroyos R, E. Portillo-Salido, M. Pujol, A. Montero, X. Codony, J. Burgueno, D. Zamanillo, M. Hamon, R. Maldonado, J. M. Vela, *Pain.* **2010**, 149, 483.
15. X. Wang, Y. Fang, J. Liang, M. Yan, R. Hu, X. Pan, *J. Mol. Neurosci.* **2014**, 54, 164.
16. N. Agnieszka, *CNS Drugs.* **2015**, 29, 265.
17. M. A. Ciranni, T. E. Kearney, K. R. Olson, *Clin. Psychiatry.* **2009**, 70, 122.
18. D. J. Walther, M. Bader, *Biochem. Pharmacol.* **2003**, 66, 1673.
19. D. J. Walther, J. U. Peter, S. Bashammakh, H. Hortnagl, M. Voits, H. Fink, M. Bader, *Science.* **2003**, 299, 76.
20. C. Gundlah, S. E. Alves, J. A. Clark, L.Y. Pai, *Biol. Psychiatry.***2005**, 5, 938.
21. R. B. Hodgetts, S. L. Okeefe, *Annu. Rev. Entomol.* **2006**, 51, 259.
22. R. W. Fuller, D. T. Wong, *Ann.N.Y.Acad .Sci.* **1990**, 600, 68.
23. T. Sharp, S. R. Bramwell, D. G. Smith, *Neuroscience.* **1990**, 39, 629.
24. G. Rudnick, S. C. Wall, *Proc. Natl. Acad. Sci.***1992**, 89, 1817.
25. J. C. Shih, *Neurotoxicology.* **2004**, 25, 21.
26. B. M. Twarog, I. H. Page, *Am. J. Physiol.***1953**, 175, 157.
27. P. M. Whitaker-Azmitia, *Neuropsychopharmacology.* **1999**, 21, 2.
28. J. B. Furness, M. Costa, *Neuroscience.* **1982**, 7, 341.
29. R. W. Fuller, D. T. Wong, *Ann.N.Y.Acad .Sci.* **1990**, 600, 68.
30. D. Hoyer, D. E. Clarke, J. R. Fozard, P. R. Hartig, G. R. Martin, E. R. Mylecharane, F. R. Saxena, P. A. Humphrey, *Pharmacological.Reviews* . **1994**, 46, 157.
31. E. C. Azmitia, P. J. Gannon, N. M. Khcek, P. M. Whitaker-Azmitia, *Neuropsychopharmacology.***1996**, 14, 35.
32. J. Hannon, D. Hoyer, *Behav.Brain.Res.* **2008**, 195, 198.
33. F. Chenu, D. J. David, D. I. Leroux-Nicollet, E. Le Maitre, A. M. Gardier, M. Bourin, *J. Psychiatry Neurosci.* **2008**, 33, 541.
34. M. Hou, M. Kanje, J. Longmore, J. Tajti, R. Uddman, L. Edvinsson, *Brain Res.* **2001**, 909, 112.
35. G. Pineyro, C. Montigny, P. Blier, *Neuropsychopharmacology.* **1995**, 13, 249.

36. A. Mota, A. Bento, A. Penalva, M. Pombo, C. Dieguez, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1995**, 80, 1973.
37. W. Blenau, M. Thamm, *Arthropod Struct Dev.* **2011**, 40, 381
38. P. W. Burnet, S. L. Eastwood, K. Lacey, P. J. Harrison, *Brain Res.* **1995**, 676, 157.
39. T. Nilsson, J. Longmore, D. Shaw, E. Pantev, J. A. Bard, T. Branchek, L. Edvinsson, *Eur. J. Pharmacol.* **1999**, 372, 49.
40. L. D. Van de Kar, A. Javed, Y. Zhang, F. Serres, D. K. Raap, T. S. Gray, *Neuroscience.* **2001**, 21, 3572.
41. D. S. Hoix, L. Maroteaux, *FEBS Lett.* **1996**, 391, 45.
42. M. J. Millan, *Progress in Neurobiology.* **2002**, 66, 355.
43. P. Chameau, J. A. Van Hooft, *Cell Tissue Res.* **2006**, 326, 573.
44. M. M. Costedio, N. Hyman, G. M. Mawe, *Dis Colon Rectum.* **2007**, 50, 376.
45. K. B. Fink, M. Gothert, *Pharmacol Rev.* **2007**, 59, 360.
46. R. Grailhe, G. W. Grabtree, R. Hen, *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, 418, 157.
47. R. A. Glennon, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2795.
48. R. Kohen, M. A. Metcalf, N. Khan, T. Druck, K. Huebner, J. E. Lachowicz, H. Y. Meltzer, D. R. Sibley, R. L. Roth, M. W. Hamblin, *J. Neurochem.* **1996**, 66, 47.
49. J. L. Plassat, N. Amlaiki, R. Hen, *Mol. Pharmacol.* **1993**, 44, 229.
50. 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, P.E. Danielson, J.G. Sutcliffe, M.G. Erlander, *Neuron.* **1993**, 11, 449.
51. W. Meyerhof, F. Obermuller, S. Fehr, D. Richter, *DNA Cell. Biol.* **1993**, 12, 401
52. M. Ruat, E. Traiffort, R. Leurs, J. Tardivel-Lacombe, J. Diaz, J.M. Arrang, J.C. Schwartz, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **1993**, 90, 8547
53. Y. Shen, F. J. Monsma, Jr., M. A. Metcalf, P. A. Jose, M. W. Hamblin, D. R. Sibley, *J. Biol. Chem.* **1993**, 268, 18200.
54. A.P. Tsou, A. Kosaka, C. Bach, P. Zuppan, C. Yee, L. Tom, R. Alvarez, S. Ramsey, D.W. Bonhaus, E. Stefanich, L. Jakeman, R. M. Eglen, H.W. Chan, *Neurochem.* **1994**, 63, 456.
55. P. Bhalla, P. R. Saxena, H. S. Sharma, *Mol. Cell. Biochem.* **2002**, 238, 81.
56. J. A. Bard, J. Zgombick, N. Adham, P. Vaysse, T. A. Branchek, R. L. Weinshank, *J. Biol. Chem.* **1993**, 268, 23422.
57. P. Witz, N. Amlaiky, J. L. Plassat, L. Maroteaux, E. Borrelli, R. Hen, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **1990**, 87, 8940.
58. S. Mapara, S. Parries, C. Quarrington, K. Ahn, W. J. Gallin, J. I. Goldberg, *J. Exp. Biol.* **2008**, 211, 900.
59. J. Schlenstedt, S. Balfanz, A. Baumann, W. Blenau, *J. Neurochem.* **2006**, 98, 1985.
60. D. A. Yuhas, J. D. Herron, *PCT Int. Appl. WO2006073587*, *Chem. Abstr.* **2006**, 145, 138704.
61. R. M. Eglen, J. R. Jasper, D. J. Chang, G. R. Martin, *Trends Pharmacol. Sci.* **1997**, 18, 104.
62. J. Gelernter, P. A. Rao, D. L. Pauls, M. W. Hamblin, D. R. Sibley, K. K. Kidd, *Genomics.* **1995**, 26.
63. D. E. Heidmann, M. A. Metcalf, R. Kohen, M. W. Hamblin, *J. Neurochem.* **1997**, 68, 1372.
64. D. E. Heidmann, P. Szot, R. Kohen, M. W. Hamblin, *Neuropharmacology.* **1998**, 37, 1621.
65. A. Matthys, G. Haegeman, K. Van Craenenbroeck, P. Vanhoenacker, *Neurobiol.* **2011**, 43, 228.
66. J.R. Jasper, A. Kosaka, Z.P. To, D.J. Chang, R.M. Eglen, *Br. J. Pharmacol.* **1997**, 122, 126.

67. E. Gellynck, K. Heyninck, K. W. Andressen, G. Haegeman, F. O. Levy, P. Vanhoenacker, K. Van Craenenbroeck, *Exp. Brain Res.* **2013**, 230, 555.
68. P. Vanhoenenacker, G. Haegeman, J.E. Leysen, *Trends in Pharmacological Sciences.* **2000**, 21, 70
69. R. L. Stowe, N. M. Barnes, *Neuropharmacology.* **1998**, 37, 1611.
70. Z. P. To, D. W. Bonhaus, R. M. Eglen, L. B. Jakeman, *Br. J. Pharmacol.* **1995**, 115, 107.
71. 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.
72. D. R. Thomas, P. J. Atkinson, P. G. Hastie, J. C. Roberts, D. N. Middlemiss, G. W. Price, *Neuropharmacology.***2002**, 42, 74.
73. M. Hemedah, I. M. Coupar, F. J. Mitchelson, *Br. J. Pharmacol.* **1999**, 126, 179
74. E. L. Gustafson, M. M. Durkin, J. A. Bard, J. Zgombick, T. A. Branchek, *Br. J. Pharmacol.* **1996**, 117, 657.
75. J. D. Glass, G. H. Grossman, L. Farnbauch, L. Dinardo, *J. Neurosci.* **2003**, 23, 7451
76. F. J. Martin-Cora, A. Pazos, *Br. J. Pharmacol.* **2004**, 141, 92.
77. J. C. Roberts, D. R. Thomas, J. Hagan, R. A. Leslie, *Br. J. Pharmacol.* **2000**, 129, 245.
78. J. F. Neumaier, T. J. Sexton, J. Yracheta, A. M. Diaz, M. Brownfield, *J.Chem.Neuroanatomy.* **2001**, 21, 63.
79. N. A. Sharif, M. Senchyna, *Mol. Vis.* **2006**, 12, 1040.
80. A. Wesolowska, *Pol. J. Pharmacol.* **2002**, 54, 327.
81. P. B. Hedlund, J. G. Sutcliffe, *Trends Pharmacol. Sci.* **2004**, 25, 481.
82. M. Leopoldo, *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 629.
83. D. R. Thomas, J. J. Hagan, *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* **2004**, 3, 81.
84. R. A. Glennon, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2795.
85. A. Slassi, M. B. Isaac, T. Xin, *Exp. Opin. Ther. Patents.* **2004**, 14, 1009.
86. M. Leopoldo, E. Lacivita, F. Berardia, R. Perronea, P. B. Hedlund, *Pharmacol.Ther.* **2011**, 129, 120.
87. T. Horisawa, T. Ishiyama, M. Ono, T. Ishibashi, M. Taiji, *Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* **2013**, 40, 132.
88. J. Sprouse, L. Reynolds, X. Li, J. Braselton, A. Schmidt, *Neuropharmacology.***2004**, 46, 52.
89. J. C. Ehlen, G. H. Grossman, J. D. Glass, *J. Neurosci.* **2001**, 21, 5351.
90. J. M. Monti, M. Leopoldo, H. Jantos, *Behav. Brain Res.* **2014**, 259, 321.
91. 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.
92. 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.
93. B. L. Roth, S. C. Craigo, M. S. Choudhary, A. Uluer, F. J. Jr. Monsma, Y. Shen, H. Y. Meltzer, D. R. Sibley, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1994**, 268, 1403.
94. A. Lucchelli, M. G.Santagostino-Barbone, G. D'Agostino, E. Masoero, M. Tonin, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **2000**, 362, 284.
95. A. J. Sleight, C. Carolo, N. Petit, C. Zwingelstein, A. Bourson, *Mol. Pharmacol.* **1995**, 47, 99.
96. U. L. Mullins, G. Gianutsos, A. S. Eison, *Neuropsychopharmacol.* **1999**, 21, 352.
97. P. B. Hedlund, S. Huitron-Resendiz, S. J. Henriksen, J. G. Sutcliffe, *Biol. Psychiatry* **2005**, 58, 831.
98. A. Purohit, C. Smith, K. Herrick-Davis, M. Teitler, *Psychopharmacology.* **2005**, 179, 461.

99. M. Ikeda, N. Iwata, T. Kitajima, T. Suzuki, Y. Yamanouchi, Y. Kinoshita, N. Ozaki, *Neuropsychopharmacology*. **2006**, 31, 866.
100. L. N. Cates, A. J. Roberts, S. Huitron-Resendiz, P. B. Hedlund, *Neuropharmacology*. **2013**, 70, 211.
101. P. B. Hedlund, *Psychopharmacology*. 2009, 206, 345.
102. E. Lattmann, I. M. Fernandez, *PCT. Int. Appl.* WO 2005005387, *Chem. Abstr.* **2005**, 142, 155672.
103. J. L. Yau, J. Noble, J. R. Seckl, *Neurosci. Lett.* **2001**, 309, 141.
104. 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.
105. P. B. Hedlund, P. E. Danielson, E. A. Thomas, K. Slanina, M. J. Carson, J. G. Sutcliffe, *Proc. Natl. Acad. Sci. US A* **2003**, 100, 1375.
106. L. C. Meyer, A. Fuller, D. Mitchell, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **2006**, 290, R405.
107. L. H. Gargaglioni, A. A. Steiner, L. G. Branco, *Brain Res.* **2005**, 1044, 16.
108. L. H. Gargaglioni, K. C. Bicego, T. B. Nucci, L. G. Branco, *Respir. Physiol. Neurobiol.* **2006**, 153, 1.
109. D. A. Clemett, M. I. Cockett, C. A. Marsden, K. C. Fone, *J. Neurochem.* **1998**, 71, 1271.
110. A. J. Roberts, T. Krucker, C. L. Levy, K. A. Slanina, J. G. Sutcliffe, P. B. Hedlung, *Eur. J. Neurosci.* **2004**, 19, 1913.
111. G. S. Perez-Garcia, A. Meneses, *Behav. Brain Res.* **2005**, 163, 136.
112. G. Perez-Garcia, C. Gonzalez-Espinosa, A. Meneses, *Behav. Brain. Res.* **2006**, 169, 83.
113. Meneses, *Front. Behav. Neurosci.* **2014**, 8, 207.
114. T. Freret, E. Paizanis, G. Beaudet, A. Gusmao-Montaigne, G. Nee, F. Dauphin, V. Bouet, M. Boulouard, *Psychopharmacology*. **2014**, 231, 393.
115. H. I. Rocha-González, A. Meneses, S. M. Carlton, V. Granados-Soto, *Pain.* **2005**, 117, 182.
116. S.E. Harte, R. G. Kender, G. S. Borszcz, *Pain.* **2005**, 113, 405
117. J. M. Vela, A. Torrents, H. Buschmann, L. Romero. *PCT Int. Appl.* WO2008000495, *Chem. Abstr.* **2008**, 148, 113246.
118. F. Viguier, B. Michot, V. Kayser, J. F. Bernard, J. M. Vela, M. Hamon, S. G. Bourgoïn, *Neuropharmacology*. **2012**, 63, 1093.
119. A. Ulugol, C. Oltulu, O. Gunduz, C. Citak, R. Carrara, M. R. Shaqaqi, A. M. Sanchez, A. Dogrul, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2012**, 102, 344.
120. F. Viguier, B. Michot, M. Hamon, S. Bourgoïn, *Eur. J. Pharmacol.* **2013**, 716, 8.
121. J. A. Terron, E. Martinez-Garcia, *Eur. J. Pharmacol.* **2007**, 560, 56.
122. E. Martínez-García, B. García-Iglesias, J. A. Terrón, *Auton. Autacoid. Pharmacol.* **2009**, 29, 43.
123. T. Ishine, I. Bouchelet, E. Hamel, T. J. Lee, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2000**, 278, H907.
124. B. R. Tuladhar, L. Ge, R. J. Naylor, *Br. J. Pharmacol.* **2003**, 138, 1210.
125. A. Meneses, G. Perez-Garcia, G. Liy-Salmeron, T. Ponce-Lopez, E. Lacivita, M. Leopoldo, *Psychopharmacology. Berl.* **2015**, 232, 595.
126. A. Gasbarri A, A. Pompili, *Rev Neurosci.* **2014**, 25, 311.
127. I. T. Forbes, *PCT. Int. Appl.* WO 9729097, *Chem. Abstr.* **1997**, 127, 248014.
128. 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.
129. P. J. Lovell, *PCT. Int Appl.* WO 0056712, *Chem. Abstr.* **2000**, 133, 252456.

130. P. J. Lovell, *PCT. Int Appl.* WO 0073299 *Chem. Abstr.* **2000**, 134, 29433.
131. C. Mahe, E. Loetscher, D. Feuerbach, W. Muller, M. P. Seiler, P. Schoeffter, *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, 495, 97.
132. I. T. Forbes, S. Douglas, A. D. Gribble, R. J. Ife, 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.
133. 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
134. 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.
135. 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.
136. A. Torrens, S. Yenes, J. M. Prio, L. Romero, A. Dordal, H. Buschmann, *PCT Int. Appl.* WO2006018309, *Chem. Abstr.* **2006**, 144, 232930.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. T. Linnanen, M. Brisander, L. Unelius, G. Sundholm, U. Hacksell, A. M. Johansson, *J. Med. Chem.* **2000**, 43,1339.
144. T. Linnanen, M. Brisander, N. Mohell, A. M. Johansson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 367.
145. T. Linnanen, M. Brisander, L. Unelius, S. Rosqvist, G. Nordvall, U. Hacksell, A. M. Johansson, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1337.
146. 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.
147. 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.
148. C. Kikuchi, H. Nagaso, T. Hiranuma, M. Koyama, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 533.
149. C. Kikuchi, H. Suzuki, T. Hiranuma, M. Koyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 61.
150. C. Kikuchi, T. Ando, T. Watanabe, H. Nagaso, M. Okuno, T. Hiranuma, M. Koyama, *J. Med. Chem.* **2002**, 45,2197.
151. C. Kikuchi, T. Hiranuma, M. Koyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2549.
152. M. Zhang, T. Haradahira, J. Maeda, T. Okauchi, T. Kida, S. Obayashi, K. Suzuki, T. Suhara, *Labelled. Compd. Radiopharm.* **2002**, 45, 857.
153. M. L. Lopez-Rodriguez, E. Porrás, B. Benhamu, J. A. Ramos, M. J. Morcillo, J. L. Lavandera, *Bioorg. Med.Chem. Lett.* **2000**, 10, 1097.
154. M. L. Lopez-Rodríguez, E. Porrás, B. Benhamú, J. A. Ramos, M. J. Morcillo, J. L. Lavandera, *Bioorg. Med.Chem. Lett.* **2000**, 10, 2045.

155. S. M. Bromidge, A. D. Gribble, P. J. Lovell, J. Witherington, *PCT Int. Appl. WO 0129029, Chem. Abstr.* **2001**, 134, 311197.
156. R. Perrone, F. Berardi, N. A. Colabufo, E. Lacivita, M. Leopoldo, V. Tortorella, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 646.
157. M. Leopoldo, F. Berardi, N. A. Colabufo, M. Contino, E. Lacivita, M. Niso, R. Perrone, V. Tortorella, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6616.
158. 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.
159. M. Leopoldo, E. Lacivita, M. Contino, N. A. Colabufo, F. Berardi, R. Perrone, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 4214.
160. M. Leopoldo, E. Lacivita, P. De Giorgio, C. Fracasso, S. Guzzetti, S. Caccia, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 5813.
161. A. J. Bojarski, B. Duszynska, M. Kolaczowski, P. Kowalski, T. Kowalska, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 5863.
162. A. J. Bojarski, M. H. Paluchowska, B. Duszynska, A. Klodzinska, E. Tatarczynska, E. Chojnacka-Wojcik, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 2293.
163. M. H. Paluchowska, R. Bugno, B. Duszynska, E. Tatarczynska, A. Nikiforuk, T. Lenda, E. Chojnacka-Wojcik, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 7116.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. I. T. Forbes, D. G. Cooper, E. K. Dodds, S. E. Douglas, A. D. Gribble, R. J. Iff, A. P. Lightfoot, M. Meeson, L. P. Campbell, T. Coleman, G. J. Riley, D. R. Thomas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 1055.
169. E. Badarau, F. Suzenet, A.J. Bojarski, A-L. Finaru, G. Guillaumet, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1600
170. E. Deau, E. Robin, R. Voinea, N. Percina, G. Satała, A-L. Finaru, A. Chartier, G. Tamagnan, D. Alagille, A. J. Bojarski, S. Morisset-Lopez, F. Suzenet, G. Guillaumet, *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 8066.
171. 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.
172. 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.
173. M. Garcia, A. Torrens, L. Romero, H. Buschmann, *PCT Int. Appl. EP 1935886, WO2008077625, Chem. Abstr.* **2008**, 149, 79600.
174. C. G. Thomson, M. S. Beer, N. R. Curtis, H. J. Diggle, E. Handford, J. J. Kulagowski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 677.
175. V. Parikh, W. M. Welch, A. W. Schmidt, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 269.
176. 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.

177. 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.
178. M. Poss, A. Purandare, R. Mattson, L. Sun, *PCT Int. Appl.* WO00185701, *Chem. Abstr.* **2001**, 135, 357949.
179. M. Leopoldo, *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 629.
180. P. B. Hedlund, M. Leopoldo, S. Caccia, G. Sarkisyan, C. Fracasso, G. Martelli, E. Lacivita, F. Berardi, R. Perrone *Neurosci. Lett.* **2010**, 481, 12.
181. E. Lacivita, M. Niso, H. D. Hansen, P. Di. Pilato, M. M. Herth, S. Lehel, A. Ettrup, L. Montenegro, R. Perrone, F. Berardi, N. A. Colabufo, M. Leopoldo, G. M. Knudsen, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 1736.
182. T. Godel, W. Hunkeler, *PCT Int. Appl.* WO9924022, *Chem. Abstr.* **1999**, 130, 347424.
183. D. E. Lizos, C. Mc Kerchar, J. Murphy, Y. Shiigi, C. Suckling, H. Yasumatsu, S. Zhou, J. Pratt, B. Moriss, *PCT Int. Appl.* WO2004087124, *Chem. Abstr.* **2004**, 141, 325763.
184. J. U. Peters, T. Lubbers, A. Alanine, S. Kolczewski, F. Blasco, L. Steward, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 262.
85. 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.
186. 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.
187. G. Lavecchia, S. Berteina-Raboin, G. Guillaumet, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5851.
188. R. K. Robins, G. H. Hitchings, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 973.
189. A. Tikad, S. Routier, M. Akssira, J. M. Leger, C. Jarry, G. Guillaumet, *Synlett.* **2006**, 1938.
190. M. Gupta, V. Nair, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1165.
191. Y. L. Chen, H. M. Hung, C. M. Lu, K. C. Li, C. C. Tzeng, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 6539.
192. Y. Ding, H. An, Z. Hong, J. L. Girardet, *Bioorg. Med. Chem Lett.* **2005**, 15, 725.
193. N. E. Huddleston, J. L. Harris, H. L. Nguyen, P. S. Ray, *Heterocycl. Commun.* **2004**, 10, 405.
- E. Garnier, J. Audoux, E. Pasquinet, F. Suzenet, D. Poullain, B. Lebret, G. Guillaumet, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7809.
195. S. C. Anderson, S. T. Handy, *Synthesis.* **2010**, 16, 2721.
196. G. R. Newkome, Y. J. Joo, D. W. Evans, S. Pappalardo, F. R. Fronczek, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 786
197. E. Badarau, R. Bugno, F. Suzenet, A. J. Bojarski, A. L. Finaru, G. Guillaumet, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 1958.
198. Y. Suzuki, Y. Miyaji, Z. Imai, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 4555.
199. D. Haddenham, L. Pasumansky, J. DeSoto, S. Eagon, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1964.
200. R. T. Skerlj, Y. Zhou, T. Wilson, G. J. Bridger, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1407.
201. L. Bjoerk, B. B. Hoeoek, D. L. Nelson, N. E. Anden, U. Hacksell, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 779.
202. C. Amatore, E. Carré, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics.* **1995**, 14, 1818.
203. V. Collot, D. Varlet, S. Rault, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4363
204. K. Youn, H. Yon, S. Chawang, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2409
205. R. Mamouni, M. Aadil, M. Akssira, J. Lasri, J. Sepulveda-Arques, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2745.

206. R. O. Hutchins, Suchismita, R. E. Zipkin, I. M. Taffer, *Synth. Commun.* **1989**, 19, 1519.
207. L. Zechmeister, P. Rom, *Chem. Ber.* **1926**, 59B, 567.
208. D. Bryce-Smith, B. Wakefield, E. T. Blues, *Proc. Chem. Soc.* **1963**, 219
209. J. Jouha, M. Khouili, G. Guillaumet, F. Suzenet, *Tetrahedron Lett.* Soumis
210. P. Holmberg, L. Tedenborg, S. Rosqvist, A-M. Johansson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 747.
211. I. Andreu, N. Cabedo, F. Fabis, D. Cortes, S. Rault, *Tetrahedron*. **2005**, 61, 8282
212. M. Lorion, G. Guillaumet, J-F. Brière, F. Suzenet, *Org. Lett.* **2015**, 17, 3154
213. W. W. Pandler, T. K Chen, *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, 7, 767.
214. H. Emilsson, *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, 26, 1077.
215. F. C. Schaefer, G. A. Peters, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2778.
216. E. C. Taylor, J. E. Macor, J. L. Pont, *Tetrahedron*. **1987**, 43, 5145.
217. J. E. Macor. PhD University Micorfilms International, **1986**.
218. E. C. Taylor, J. E. Macor, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 431.
219. G. Seitz, L. Görge, S. Dietrich, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4355.
220. F. Haenel, R. John, G. Seitz, *Arch. Pharm.* **1992**, 325, 349.
221. E. C. Taylor, J. E. Macor, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4280
222. E. C. Taylor, J. E. Macor, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4984
223. E. C. Taylor, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1988**, 97, 599
224. E. C. Taylor, J. L. Pont, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 379
225. A. M. A. Roch Gonsalves ; T. M. V. D. Pinho e Melo, *Tetrahedron*. **1992**, 48, 6821
226. D. Branowska ; S. Ostrowski ; A. Rykowski, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 463
227. Y. Hajbi, F. Suzenet, M. Khouili, S. Lazar, G. Guillaumet, *Tetrahedron*. **2007**, 63, 8286.
228. Y. Hajbi, thèse soutenue publiquement le 22 Mars 2007 à l'Université d'Orléans, Formation Doctorale "Sciences et Technologies".
229. G. Shan, X. Sun, Q. Xia, Y. Rao, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5770.
230. N. Shindoh, H. Tokuyama, Y. Takemoto, K. Takasu, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7451.
231. L-S. Li, Y-L. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2427
232. K. Sonogashira , Y. Thoda , N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467
233. K. Sonogashira dans *Comprehensive Organic Chemistry*, Trost B. M, I. Fleming , G. Pattendens (éds.) , Pergamon, Oxford. **1991**, 3, 2632.
234. T. Ishida, R. Kobayashi, T. Yamada, *Org. Lett.* **2014**, 16, 2430.
235. F-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebret, G. Guillaumet, *Synlett.* **2002**, 447.
236. I. Beaudet, J-L. Parrain, J-P. Quintard, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6333.
237. E. Blart, F. Suzenet, J-P Quintard, F. Odobel, *J. Porphyrins and Phtalocyanines*, **2003**, 7, 207
238. F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebret, G. Guillaumet, *Org. Lett.* **2003**, 5, 803.
239. S. Hongjian, L. Yongxian, W. Qingmin, *Org. Lett.* **2013**, 15, 3274.
240. H. Longcheng, S. Yinlin, Z. Lixin, Z. Xigeng, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 8551.
241. 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.
242. Y. Cheng, W. H. Prusoff, *Biochem Pharmacol* **1973**, 22, 3099.
243. A. J. Bojarski, M. T. Cegla, S. Charakchieva-Minol, M. J. Mokrosz, M. Mackowiak, S. Misztal, J. L. Mokrosz, *Pharmazie.* **1993**, 48, 289.

Jabrane JOUHA

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

Résumé

Dès la découverte des récepteurs 5-HT₇ en 1993, des études intenses de relation structure-activité ont été poursuivies par plusieurs groupes de recherches, dont notre laboratoire. En conséquence, un nombre impressionnant de ligands potentiels 5-HT₇ sont référencés dans la littérature mais peu sont des agonistes sélectifs. Dans ce contexte, ce travail de thèse a pour but principal, la conception de quatre classes distinctes de ligands et leur évaluation en tant que ligand agoniste des 5-HT₇R.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la préparation de ligands de type 2,4-diaminopyrido [2,3-*d*]pyrimidinique et 2,4-diaminopyrimidinique. Par la suite, nous avons élaboré une troisième famille de composés bâtis sur une charpente pyridinique, à partir d'un des plus intéressants agonistes sélectifs 5-HT₇ actuels et ce, *via* une stratégie multi-étape efficace.

La dernière partie de ce mémoire a été consacrée au développement d'une méthode originale et rapide de synthèse des tétrahydro-1,6-naphtyridines polysubstituées au départ de 3-vinyl-1,2,4-triazines judicieusement fonctionnalisées *via* une séquence domino d'addition d'aza-Michael et une cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse.

Mots-clés: sérotonine, récepteurs 5-HT₇, pyrido[2,3-*d*]pyrimidinique, 2,4-diaminopyrimidinique, tétrahydro-1,6-naphtyridines, séquence domino, addition d'aza-Michael, 3-vinyl-1,2,4-triazine.

**Design, Synthesis and Biological Evaluation
of Serotonergic 5-HT₇ Ligands**

Abstract

Serotonin-activated cell-surface receptor 5-HT₇ is the most recently discovered 5-HT receptor. Intensive studies of structure-activity relationships have been pursued by several research groups, including our laboratory, and have resulted in the publication in the literature of an impressive number of potential ligands 5-HT₇. In this context, the main purpose of this thesis is to design four distinct classes of ligands.

First, we were interested in the preparation of 2,4-diaminopyrido[2,3-*d*]pyrimidinique and 2,4-diaminopyrimidinique ligands. Subsequently, we developed a third family of compounds built on a pyridine scaffold, from one of the most interesting current 5-HT₇ selective agonists, *via* an effective multistep strategy.

The last part of this thesis was devoted to developing an original and rapid method for the synthesis of polysubstituted tetrahydro-1,6-naphthyridines starting from the 3-vinyl-1,2,4-triazines platforms *via* a domino addition sequence of aza-Michael and intramolecular inverse-electron-demand Diels-Alder cyclization.

Keywords: serotonin, 5-HT₇ receptors, pyrido [2,3-*d*]pyrimidinique, 2,4-diaminopyrimidinique, tetrahydro-1,6-naphtyridines, sequence domino, addition d'aza-Michael, 3-vinyl-1,2,4-triazine.



Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA)
Rue de Chartres, B.P. 6759- 45067 Orléans Cedex 2 - France

