

UNIVERSITE LILLE NORD DE FRANCE - DROIT ET SANTE

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Ecole doctorale Biologie et Santé

THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE LILLE NORD DE FRANCE

Spécialité : Chimie Thérapeutique

Présentée et soutenue à huis-clos le 21 juillet 2014 par

Elodie LANDAGARAY

**Conception, synthèse et évaluation pharmacologique
d'antidépresseurs potentiels :
ligands mixtes des récepteurs mélatoninergiques MT₁/MT₂
et sérotoninergiques 5-HT_{2c}**

RAPPORT CONFIDENTIEL

Membres du jury :

<u>Rapporteurs :</u>	Marc LE BORGNE	Professeur - Université Claude Bernard Lyon I
	Sylvain ROUTIER	Professeur – Université d'Orléans
<u>Examineurs :</u>	Pascal BERTHELOT	Professeur - Université Lille II
	Daniel Henri CAIGNARD	Chef de Projet Chimie - Laboratoires Servier
	Jacques LEBRETON	Professeur - Université de Nantes
	Emmanuelle LIPKA	Maître de Conférences - Université Lille II
<u>Directeur de thèse :</u>	Saïd YOUS	Maître de Conférences - Université Lille II

Remerciement

Je tiens à remercier le Professeur Patricia Melnyk, directrice de l'EA4481 pour m'avoir accueillie au sein de son équipe et pour ses conseils avisés en chimie.

Je remercie le Professeur Pascal Berthelot pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire et pour m'avoir permis de mener à bien ce travail dans d'excellentes conditions.

J'adresse mes remerciements les plus sincères au Docteur Saïd Yous pour m'avoir aidé et soutenu tout au long de cette thèse. Je le remercie d'avoir accepté la direction de ces travaux durant lesquels il m'a offert sa confiance, son soutien et ses conseils avisés en chimie. Je le remercie également pour sa disponibilité, sa gentillesse et sa bonne humeur. Qu'il trouve ici l'expression de mon plus grand respect.

Merci aux membres du jury, le Professeur Sylvain Routier et le professeur Marc Leborgne pour avoir accepté d'évaluer et de juger ce travail en qualité de rapporteurs. Je remercie le Professeur Jacques Lebreton et le Docteur Daniel Henri Caignard pour avoir accepté d'être examinateurs de ces travaux.

Un grand merci au Docteur Emmanuelle Lipka-Bellolli pour m'avoir initié à la chimie analytique et pour les efforts qu'elle a déployé afin de m'aider durant ces trois années. Je la remercie également pour sa confiance et sa gentillesse.

Je souhaite témoigner toute ma gratitude au Docteur Véronique Leclerc qui a vivement contribué à ce projet et qui a toujours été disponible lorsque j'avais besoin d'aide. Je la remercie également pour sa gentillesse, sa confiance, ses encouragements, sa patience et pour m'avoir transmis ses connaissances. Merci beaucoup.

Je remercie le Docteur Nicolas Lebegue et Nathalie Flouquet pour leur aide, leur disponibilité et leur gentillesse.

Merci à tous ces gens qu'il a été si agréable de croiser au cours de ces trois années. Merci à Vincent, Pierre et Nathalie pour la RMN. Merci au CUMA et plus particulièrement Brigitte et Nathalie pour m'avoir formé en LC-MS. Je remercie les anciens du labo, Mohammed et Marouan, pour leur aide et leur gentillesse, et tout le

reste. Merci aux actuels, Nath, Véro, Nicole et Malika pour les fous rires, les poses café et les mots croisés (surtout ceux du jeudi). Merci à Julien et Mohsine pour leur présence, leur aide et leur gentillesse. Un grand merci à l'équipe du dessus, Marion, Valéria, Paulo, et les modélisateurs Xavier, Nico, Amaury pour nos discussions toujours très intéressantes. Enfin, merci aux membres de l'institut, et particulièrement à Fred.

Un grand merci aux bordelais Tony Garnier, Jean Dessolin et Marc Lamblin pour avoir cru en moi, pour avoir fait de moi une partie de la chimiste que je suis et sans qui je n'en serais pas là aujourd'hui.

Pour finir, un grand merci aux basques, Mymy, merci pour tes encouragements et les "tu vas y arriver", merci de m'avoir écoutée et rassurée depuis le tout début. Marie Claire et Christian le ch'ti merci de m'avoir accueilli chez vous au cours de ces trois années, merci pour ces excellents repas à la bonne franquette. Merci à toutes les personnes qui ont illuminé mon chemin, les armendariztars, les béarnais, les bordelais, les lillois et bien d'autres. Frédo mon petit frère, merci pour ton flegmatisme, tes confidences, tes supers encouragements et pour m'avoir fait enragé tant de fois... Aita, Ama, ene bizi guzian ene gibelean izan zirezte nire irri eginarazteko, laguntzeko ta sustengatzeko, milesker ainitz denetako eta nire baitan sinesteaz. Uros niz zuen alaba izaitez. TTantta Mañoelle merci pour tout, tes encouragements à toutes épreuves et merci d'être là dans mes moments de doute. Une pensée pour Otto Mixou qui a toujours cru en moi et qui nous a malheureusement quitté beaucoup trop tôt. Amatxi, Patrick et Nana merci pour tous. Un grand merci aux familles Landagaray, Bascans et Olhasso.

Avant-propos

Ce manuscrit est le fruit de mes travaux de recherches effectués, entre novembre 2011 et juillet 2014. Cette activité a été réalisée au sein du laboratoire de Chimie Thérapeutique de l'équipe d'accueil (EA4481-GRIIOT) de la faculté des sciences biologiques et pharmaceutiques de Lille. Ces travaux effectués en collaboration avec les laboratoires Servier, traite de la conception, la synthèse et les évaluations pharmacologiques de ligands mixtes agonistes MT₁/MT₂ et antagoniste 5-HT_{2c} à visée antidépressive successeurs potentiels de l'agomélatine.

Ce manuscrit de thèse comporte cinq chapitres :

- Le premier chapitre est consacré à l'état de l'art sur la dépression, le système mélatoninergique et le système sérotoninergique. Certains des ligands conçus au cours des trente dernières années sont présentés ainsi que les RSA.
- Le deuxième chapitre est dédié à la conception et à l'exposé des résultats pharmacologiques des ligands obtenus au cours de ces trois années de thèse.
- Le troisième chapitre aborde les stratégies de synthèses envisagées pour chaque série de composés.
- Le quatrième chapitre est dédié à la séparation analytique et préparative des composés racémiques synthétisés.
- Enfin, le dernier chapitre regroupe les modes opératoires et la description des données expérimentales de tous les composés synthétisés.

Cette activité de thèse et les travaux annexes ont fait l'objet de :

- Deux publications :

“Enhanced detection for determination of enantiomeric purity of novel agomelatine analogues by EKC using single and dual cyclodextrin systems” Lipka E.[†], **Landagaray E.[†]**, Ettaoussi M., Yous S. et Vaccher C. *Electrophoresis*, **2014**, sous presse.

"Synthesis and Pharmacological Evaluation of a series of the Agomelatine Analogues as Melatonin MT₁/MT₂ Agonist and 5-HT_{2c} Antagonist" Ettaoussi M., Sabaouni A., Pérès B., **Landagaray E.**, Nosjean O., Boutin J. A., Caignard D-H, Delagrangé P., Berthelot P. et Yous S. *ChemMedChem*, **2013**, 8(11), 1830-1845.

- Une communication orale lors d'un congrès

"Conception, synthèse et évaluation pharmacologique de ligands mixtes agonistes non sélectifs des récepteurs mélatoninergiques MT₁/MT₂ et antagonistes sélectifs des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2c} à visée antidépressive successeurs potentiels de l'agomélatine" Landagaray E., Leclerc V., Berthelot P. et Yous S. 15^{ème} Rencontre de Chimie Organique et Biologique (RECOB15), Aussois, France, 24 mars 2014.

- Deux communications par affiche

"Enantioseparation of melatoninergic derivatives by High Performance Liquid Chromatography on polysaccharide based chiral stationary phases and Capillary Electrophoresis using dual cyclodextrins system" Landagaray E., Yous S., Vaccher C. et Lipka E. 15^{ème} Rencontre de Chimie Organique et Biologique (RECOB15), Aussois, France, 24 mars 2014.

"Conception, synthèse et évaluation pharmacologique de ligands naphtofuraniques des récepteurs de la mélatonine" Landagaray E., Leclerc V., Berthelot P. et Yous S. 15^{ème} Rencontre de Chimie Organique et Biologique (RECOB15), Aussois, France, 24 mars 2014. Journée de l'école doctorale André Verbert, Lille, France, 18 septembre 2013.

Sommaire

Chapitre I : Rappels bibliographique.....	1
I. La dépression	1
II. La mélatonine.....	5
II.1. Biosynthèse de la mélatonine	6
II.2. Métabolisation de la mélatonine	8
II.3. Les récepteurs mélatoninergiques	11
II.3.1. Les récepteurs à haute affinités.....	13
a. Le récepteur MT ₁	13
b. Le récepteur MT ₂	14
c. Le récepteur Mel _{1c}	16
d. Le récepteur orphelin ou « Melatonin Related Receptor ».....	16
II.3.2. Les récepteurs de faible affinités	16
II.4. Applications thérapeutiques de la mélatonine.....	18
II.4.1. Applications actuelles de la mélatonine	18
a. Chez l'animal	18
b. Chez l'homme.....	18
II.4.2. Perspectives thérapeutiques de la mélatonine	20
a. Troubles des rythmes biologiques	20
b. Troubles oxydatifs.....	22
c. Troubles du système nerveux central	22
d. Troubles du système immunitaire	25
e. Troubles cancérologiques.....	25
III. La sérotonine	27
III.1. Biosynthèse de la sérotonine	28
III.2. Recapture de la sérotonine	29
III.3. Catabolisme de la sérotonine.....	29

III.4. Les récepteurs sérotoninergiques	30
III.4.1. Les récepteur 5-HT _{2c}	33
a. Implication pathologique de 5-HT _{2c}	33
b. Les ligands sélectifs du récepteur 5-HT _{2c}	34
1. Agonistes 5-HT _{2c}	34
2. Antagonistes 5-HT _{2c}	34
IV. Travaux antérieurs	36
IV.1. Ligands mélatoninergiques sur le marché ou en phase clinique.....	36
IV.1.1. Le ramelteon	36
IV.1.2. L'agomélatine.....	37
IV.1.3. Le tasimelteon.....	39
IV.1.4. Le TIK-301	40
IV.1.5. La piromélatine.....	41
IV.2. Ligands mélatoninergiques et RSA.....	42
IV.2.1. Pharmacomodulations de la structure de la mélatonine.....	42
a. Modulation des différentes positions de la mélatonine	42
b. Modulation du cycle indolique.....	44
IV.2.2. Pharmacomodulation de la structure de l'agomélatine.....	46
a. Modulation de la fonction amide	47
b. Modulation du cycle naphtalénique.....	48
c. Modulation de la position 2 du naphtalène	49
d. Modulation de la position 3 du naphtalène	49
e. Modulation du groupement méthoxy.....	51
f. Dimérisation du naphtalène	53
g. Modulation du chaînon éthyle	55
IV.2.3. Relations structure – affinité - activité	57

Chapitre II : Conception et évaluations pharmacologiques 58

I. Travaux antérieurs 58

I.1. Pharmacomodulation 1 59

I.2. Pharmacomodulation 2 : Restriction conformationnelle du S22794 61

I.3. Pharmacomodulation 3 : bioisostérie 62

II. Travaux personnels 63

II.1. Série I : les naphthocyclopentanes 64

II.1.1. Conception 64

II.1.2. Résultats pharmacologiques 65

II.2. Série II : les 2-naphtofuranes 68

II.2.1. Conception 68

II.2.2. Résultats pharmacologiques 69

II.3. Série III et IV : les quinoléines 70

II.3.1. Conception 70

II.3.2. Résultats pharmacologiques 72

II.4. Série V : les quinolocyclopentanes 73

II.4.1. Conception 73

Chapitre III : Stratégies de synthèse 75

I. Synthèse des composés naphthocyclopentanes de la série I 75

I.1. Analyse rétrosynthétique 76

I.2. Synthèse des composés naphthocyclopentaniques 78

I.2.1. Synthèse du 8-méthoxy-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphtalène (**5**) .. 78

I.2.2. Synthèse des amines (**9**), (**12**) et (**14**) 82

a. Synthèse de la (8-méthoxy-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphtalène-1-yl) méthylamine (**9**) 82

b.	Synthèse de la 2-(8-méthoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]naphtalen-1-yl)éthylamine (12)	83
c.	Synthèse du (8-Méthoxy-1-méthyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]naphtalen-1-yl)méthylamine (14)	84
I.2.3.	Synthèse des composés finals	85
a.	Synthèse des produits finals à partir de l'amine (9)	85
b.	Synthèse du produit final à partir de l'amine (12)	87
c.	Synthèse des produits finals à partir de l'amine (14)	87
II.	Obtention des composés naphtofuraniques (série II)	89
II.1.	Analyse rétrosynthétique.....	90
II.2.	Synthèse des composés naphtofuraniques.....	93
II.2.1.	Première stratégie de synthèse	93
II.2.2.	Deuxième stratégie de synthèse	96
a.	Obtention du (2-hydroxy-7-méthoxynaphtalèn-1-yl)carbaldéhyde (17) ... 97	
1.	Formylation directe.....	97
2.	Formylation et déméthylation	98
b.	Obtention du 2-bromo-8-méthoxynaphto[2,1- <i>b</i>]furane (21)	99
II.2.3.	Troisième stratégie de synthèse	101
a.	Obtention des naphtofuranes (23) , (25) et (26)	102
b.	Synthèse des alkylamines (27) et (30)	103
1.	Synthèse du 1-(8-méthoxynaphtho[2,1- <i>b</i>]furan-2-yl)méthylamine (27) .	103
2.	Synthèse du 2-(8-méthoxynaphtho[2,1- <i>b</i>]furan-2-yl)éthylamine (30)	104
c.	Synthèses des composés finals.....	105
1.	Synthèse des produits finals à partir de l'amine (27)	105
2.	Synthèse des produits finals à partir de l'amine (30)	107
d.	Synthèse des amidonaphtofuranes	108
1.	Essais de synthèse de la (8-méthoxynaphto[2,1- <i>b</i>]furan-2-yl)amine.....	109

2. Synthèse de l'azoture (8-méthoxynaphtho[2,1- <i>b</i>]furan-2-yl) carboxylique (32).....	110
III. Obtention des quinoléines (séries III et IV)	112
III.1. Analyse rétrosynthétique.....	113
III.2. Synthèse des composés quinoléiniques	114
III.2.1. Synthèse des intermédiaires bromés	115
a. Synthèse de la 8-bromo-2-méthoxyquinoléine (34).....	115
1. Première voie de synthèse	115
2. Seconde voie de synthèse.....	116
b. Synthèse de la 5-bromo-3-méthoxyquinoléine (39)	117
III.2.2. Synthèse des intermédiaires (42), (45) et (48)	117
a. Obtention de l'acide 3-(2-méthoxyquinoléin-8-yl)propanoïque (42)	117
b. Synthèse des amines primaires (45) et (48)	118
III.2.3. Synthèse des produits finaux.....	119
a. Synthèse des composés finaux à partir de l'acide (42).....	119
b. Synthèse des produits finaux à partir de l'amine (45)	120
c. Synthèse des produits finaux à partir de l'amine (48)	121
IV. Essais d'obtention des quinolocyclopentanes (série V)	123
IV.1. Analyse rétrosynthétique	123
IV.2. Synthèse du 2-méthoxy-8,9-dihydro-7 <i>H</i> -cyclopenta[<i>h</i>]quinoléin-7-one	124
IV.1.1. Première voie : à partir de l'acide propionique (42).....	124
a. Rappel :	124
b. Essais de cyclisation de l'acide quinolinypropionique (42) :.....	125
IV.2.2. Seconde voie de synthèse : à partir de l'aminoindane	126
IV.3. Perspectives	129
IV.3.1. Synthèse de la 2-(2-méthoxy-8,9-dihydro-7 <i>H</i> -cyclopenta[<i>h</i>]quinoléin-7-yl)éthylamine	130

IV.3.2. Synthèse de la (2-méthoxy-8,9-dihydro-7 <i>H</i> -cyclopenta[<i>h</i>]quinoléin-7-yl) méthylamine	130
---	-----

Chapitre IV : Chimie analytique 132

I. Généralités 132

I.1. La chiralité.....	132
------------------------	-----

I.2. La chromatographie liquide haute performance (CLHP)	134
--	-----

II. Travaux personnels..... 138

II.1. Enantioséparation de l'amine (9)	138
---	-----

II.2. Enantioséparation des composés finals (9d) – (9k) et (14b) - (14f)	139
--	-----

II.2.1. Chromatographie analytique.....	139
---	-----

a. Mécanisme de reconnaissance chirale	140
--	-----

1. La phase cellulosique OD-H	140
-------------------------------------	-----

2. La phase cellulosique OJ.....	140
----------------------------------	-----

3. La phase amylosique AD	140
---------------------------------	-----

4. La phase amylosique AS	140
---------------------------------	-----

II.2.2. Chromatographie préparative	141
---	-----

II.2.3. Perspectives	143
----------------------------	-----

Conclusion 144

Chapitre V : Partie expérimentale 145

I. Appareillage et techniques d'analyses 145

II. Protocoles chimiques 148

II.1. Obtention des naphthocyclopentanes	148
--	-----

II.2. Obtention des naphtofuranés.....	180
--	-----

II.3. Obtention des quinoléines.....	211
II.4. Obtention des quinolocyclopentanes	239
III. Etude analytique	245
IV. Tests pharmacologiques.....	251
IV. 1. Evaluation de l'affinité mélatonnergique	251
IV.2. valuation de l'activité mélatonnergique	252
IV.3. Evaluation de l'affinité sérotonnergique	253
IV.4. Evaluation de la biodisponibilité.....	254
Bibliographie.....	256
Annexes.....	270
Abréviations	270
Spectres RMN.....	276
Naphlocyclopentane - carbamate Cbz (9e).....	276
1-Méthylnaphlocyclopentane - Urée propylique (14d).....	278
Naphtofurane - Urée primaire (27d)	281
2-Méthoxyquinoléine - Méthylurée (45c)	283
Quinolocyclopentane - quinolocyclopentanone (53).....	285
Quinolocyclopentane - quinolocyclopentanone (53').....	287

Rappels bibliographiques

Chapitre I : Rappels bibliographique

I. La dépression

La dépression est l'un des troubles mentaux les plus fréquents, c'est une maladie psychiatrique complexe qui résulte de problèmes génétiques, physiologiques, psychologiques et environnementaux. De nos jours plus de 340 millions de personnes souffrent de cette maladie. C'est la première cause de suicide dans le monde puisqu'elle occasionne en moyenne chaque année 15 millions de tentatives de suicide et 850 000 suicides.

L'état dépressif est constitué de deux symptômes, une humeur triste et une perte de l'élan vital. Il n'existe pas de test biologique prouvant cet état chez le patient. Par contre l'intensité et l'évolution de la maladie peuvent être déduites suite à un test composé de vingt et une questions sur l'état général du malade tel que la tristesse, le sentiment de culpabilité ou l'aptitude à travailler. Ce test est appelé échelle de dépression de Hamilton (HAM-D) (**Hamilton, 1960**). Le patient donne un score de 0 à 4 pour chaque question et plus le score total est élevé plus la personne est déprimée :

- Pour un score compris entre 0 et 7 la personne n'est pas déprimée.
- Pour un score compris entre 8 et 13 la personne est moyennement déprimée.
- Pour un score compris entre 14 et 18 la personne présente une dépression modérée.
- Pour un score compris entre 19 et 22 la personne est sévèrement déprimée.
- Avec un score supérieur à 23 la personne est très sévèrement déprimée.

Certaines manifestations surviennent généralement lors d'une dépression telles que l'altération du sommeil, des troubles sexuels, de la fatigue, un grand désintérêt et de l'anxiété.

Ces principaux symptômes découlent :

- de perturbations des rythmes circadiens (ou rythme veille-sommeil : des rythmes biologiques endogènes d'une durée de 24 heures). Chez les mammifères, les rythmes circadiens sont contrôlés par l'horloge circadienne, une horloge biologique endogène située dans l'hypothalamus. Ces rythmes permettent de réguler de nombreuses fonctions biologiques telles que les phases du sommeil, le rythme cardiaque, la pression sanguine, la température corporelle, et la concentration en cortisol.
- de perturbations du fonctionnement cérébral se traduisant par un dysfonctionnement dans la synthèse et la régulation des neurotransmetteurs monoaminergiques tels que la noradrénaline, la dopamine, la sérotonine et la mélatonine.

Afin de potentialiser ces activités monoaminergiques, la dépression peut être traitée par différentes classes de molécules agissant sur le cerveau au niveau des synapses là où les neuromédiateurs accomplissent leur rôle de messenger chimique, mais également par psychothérapie seule ou en association.

Les antidépresseurs actuels

Les antidépresseurs utilisés agissent généralement sur la neurotransmission de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine. En règle générale, leurs effets bénéfiques surviennent de deux à quatre semaines après le début du traitement.

Ils sont répartis en trois classes principales :

- les antidépresseurs tricycliques dont le chef de file est l'Imipramine - Tofranil®. Ce sont des inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine et à moindre effet, de la dopamine.
- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) avec l'iproniazide - Marsilid®. La monoamine oxydase est une enzyme qui métabolise les neurotransmetteurs monoaminergiques en catabolites inactifs. Il en existe

deux types. Ceux qui inhibent sélectivement la monoamine oxydase de type A, ces inhibiteurs ont pour effet d'augmenter les concentrations circulantes des monoamines et en particulier la sérotonine et la noradrénaline. Puis les inhibiteurs sélectifs de la monoamine oxydase B qui agissent quant à eux sur la concentration en dopamine.

- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) tel que la fluoxétine - Prozac®. Ces produits ont pour but d'accroître les quantités de sérotonine.

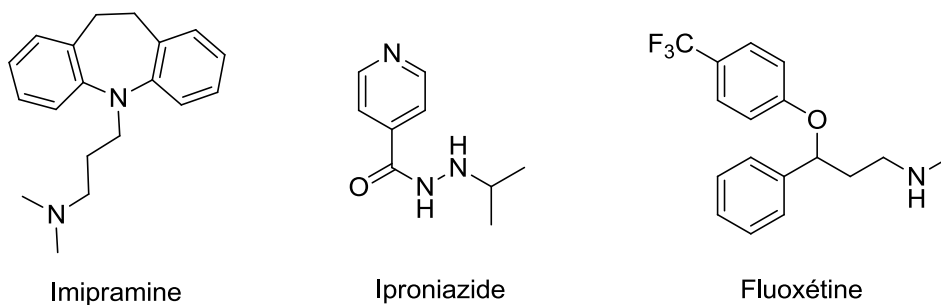


Figure 1 : Chefs de files des trois classes d'antidépresseurs.

Ces produits peuvent conduire à une accoutumance psychologique, en outre plusieurs effets indésirables peu courants mais graves ont été rapportés après l'utilisation à long terme d'antidépresseurs. Le syndrome sérotoninergique (agitation, confusion, myoclonie, nausées, sueurs, frissons, tremblements, diarrhée, tachycardie, palpitations, fièvre) est rare mais peut se produire en cas de surdosage ou d'association à certains autres médicaments (antimigraineux, lithium, autres antidépresseurs, millepertuis...).

Malgré l'augmentation croissante de la consommation d'antidépresseurs, beaucoup de dépressifs ne sont pas diagnostiqués ou sont traités de manière inadaptée. De plus, 30% des patients sont résistants aux traitements disponibles et une rémission complète n'est observée que dans 30 à 40% des cas. En outre, les principales limites des antidépresseurs actuels sont dues à la persistance des effets indésirables et à l'apparition putative d'effets émergents ou rémanents lors de l'arrêt du traitement. Aussi le besoin en antidépresseurs plus efficaces, dénués d'effets indésirables, mieux tolérés et d'action plus rapide est important.

Les antidépresseurs actuels agissent à un niveau monoaminergique, la dépression étant considérée comme un déséquilibre en sérotonine, noradrénaline et dopamine. Cependant les rythmes circadiens sont également fortement perturbés chez un dépressif, dans ces conditions le développement de nouveaux antidépresseurs possédant des propriétés chronobiotiques est à envisager.

De nombreux travaux ont été consacrés à la mélatonine, une neurohormone chronobiotique, durant ces dernières décennies afin de comprendre son rôle exact dans la pathogénèse de divers troubles de l'humeur et son intérêt éventuel dans la thérapeutique antidépressive. En outre, une étude récente a montré que les récepteurs 5-HT₂ et plus particulièrement le sous type 5-HT_{2c} pourrait intervenir dans le mécanisme de la dépression (**Lopez-Giménez et coll., 2002**). L'activité de ce sous type récepteuriel serait liée à une inhibition des voies dopaminergiques et noradrénergiques au niveau du cortex frontal qui module les performances cognitives, l'attention, l'humeur et le comportement moteur. Ces fonctions sont profondément perturbées dans les états dépressifs où une hyperactivité du cortex frontal est impliquée. Ainsi l'antagonisme du sous type 5-HT_{2c} pourrait se traduire par une augmentation des taux de dopamine et de noradrénaline au niveau du cortex frontal conduisant à un effet antidépresseur. Cette hypothèse est confortée par le fait que certains antidépresseurs comme la Mirtazapine ou l'Amitriptyline se comportent comme des antagonistes 5-HT_{2c} (**Millan, et coll., 2003**).

II. La mélatonine

La mélatonine (*N*-acétyl-5-méthoxytryptamine) a été isolée et identifiée pour la première fois en 1958 par Aaron Lerner, un dermatologue américain (**Lerner et coll. 1958 et 1959**). C'est une neurohormone endogène sécrétée par la glande pinéale (ou épiphyse) située au centre du cerveau (**Quay et coll., 1964**). Bien que principalement synthétisée par l'épiphyse, la mélatonine peut également être synthétisée dans des proportions infimes par d'autres organes et tissus tels que la rétine, le tractus gastro-intestinal, les globules rouges ou les plaquettes (**Rosengarten et coll., 1972**).

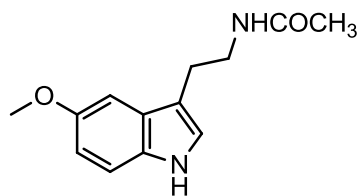


Figure 2 : Structure de la mélatonine

Chez les mammifères, la mélatonine est principalement sécrétée durant la nuit, selon un rythme circadien. Elle est synthétisée dans les pinéalocytes au niveau de la glande pinéale à partir du L-tryptophane sous l'action de plusieurs enzymes (**Nowak et coll., 1998**). C'est une molécule très lipophile ($\log p = 1.65$), facilitant de ce fait son passage au travers des membranes cellulaires, elle est ensuite libérée sans stockage dans le système vasculaire où elle se lie à des protéines plasmatiques telles que l'albumine (**Rollag et coll., 1978**). Elle atteint ainsi ses cibles périphériques par la voie sanguine ou en passant par d'autres fluides tels que la salive, le liquide amniotique, le lait ou encore le liquide céphalorachidien. Chez l'adulte, la production de mélatonine endogène est de 10 à 80 μg par nuit et les taux plasmatiques nocturnes varient entre 300 et 200 pg.mL^{-1} . Son temps de demi-vie est d'environ 20 à 40 minutes (**Claustrat et coll., 2009**).

II.1. Biosynthèse de la mélatonine

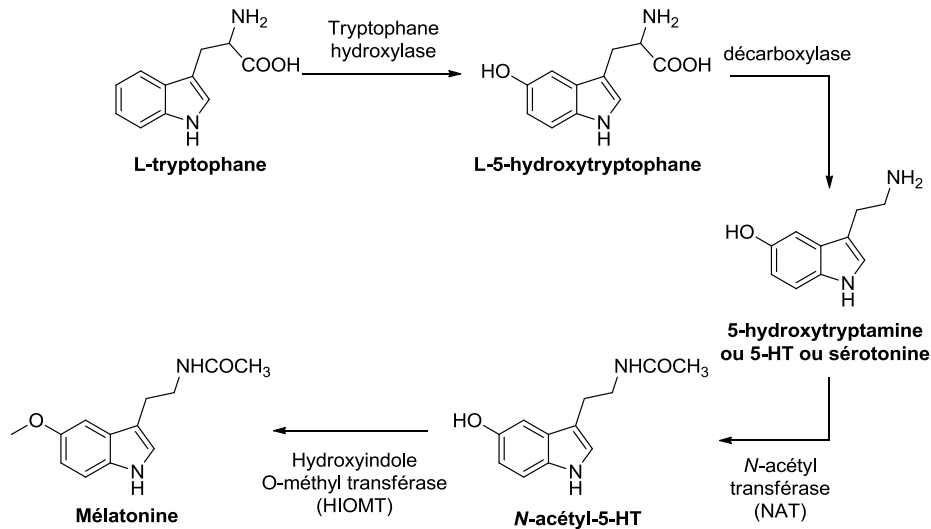


Schéma 1 : Synthèse de la mélatonine

La mélatonine provient d'un acide aminé naturel, le L-tryptophane qui subit l'action d'une enzyme présente dans l'organisme, la tryptophane hydroxylase, hydroxylant le noyau indole en position 5. La molécule obtenue est ensuite décarboxylée pour donner la sérotonine, un neurotransmetteur.

Ensuite durant la nuit, en l'absence de stimulation lumineuse, la noradrénaline est libérée dans l'épiphyse *via* les neurones du système sympathique (**Liebmann et coll., 1997**). Cette dernière se fixe sur des récepteurs adrénergiques β_1 (des récepteurs couplés à une protéine G_s) provoquant ainsi une augmentation d'AMP cyclique aboutissant à l'activation de la N-acétyl transférase (NAT), une enzyme capable de fixer un groupement acétyle sur l'amine de la sérotonine. Enfin l'hydroxyindole O-méthyltransférase (HIOMT) alkyle l'hydroxyle du phénol pour donner la mélatonine.

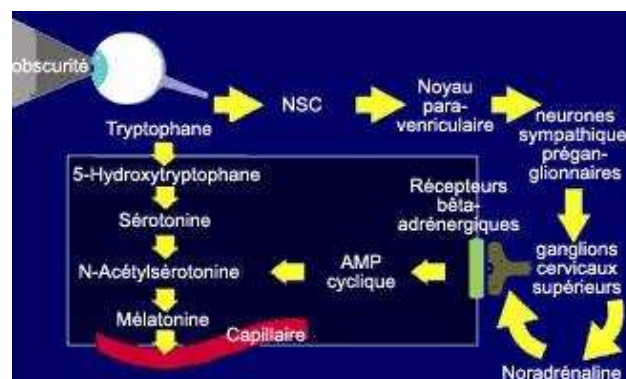


Schéma 2 : Activation de la NAT

Durant la journée, la lumière déclenche l'activité électrique du SNC d'où une inhibition de la libération de noradrénaline qui n'est donc plus présente dans l'épiphyse. Ainsi l'activité de la NAT est diminuée ce qui se traduit par une inhibition de la synthèse de la mélatonine (**Takahashi et coll., 1994**).

En conclusion, les activités de la tryptophane hydroxylase et de la NAT suivent un rythme circadien correspondant à l'alternance jour/nuit, durant la journée, la sérotonine est présente en grande quantité mais durant la nuit, la mélatonine est prédominante. Ci-dessous une courbe décrivant la variation de la concentration plasmiqme en mélatonine au cours d'une journée.

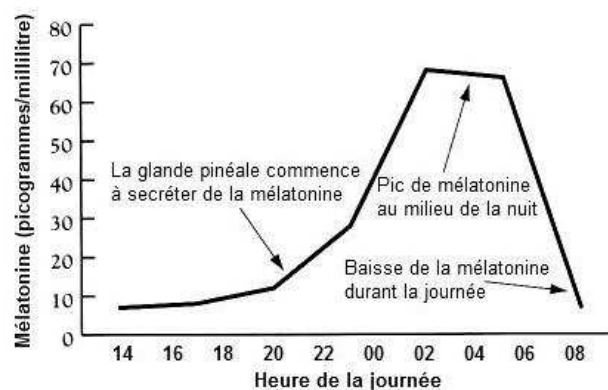


Figure 3 : Production de mélatonine au cours de la journée

Les noyaux suprachiasmatiques et la glande pinéale tiennent une place importante dans l'inhibition ou l'activation de la libération de la noradrénaline autrement dit dans la synthèse de la mélatonine. Ces deux entités sont reliées par des neurones appartenant au système sympathique. L'absence ou la présence de lumière sont converties en impulsion électrique par l'intermédiaire des photorécepteurs de la rétine. Ainsi ces impulsions sont transmises aux noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus *via* le nerf optique et le système rétino-hypothalamique. Aussi, le signal est pris en charge par des neurones situés dans la colonne grise intermédiolatérale de la moelle épinière puis est transmis à des neurones préganglionnaires jusqu'aux ganglions cervicaux supérieurs. Ensuite l'impulsion est communiquée à des neurones post ganglionnaires et aboutit enfin dans la glande pinéale, ce qui permettra la libération ou non de la noradrénaline (**Simonneaux et coll., 2003 ; Arendt et coll., 2005**).

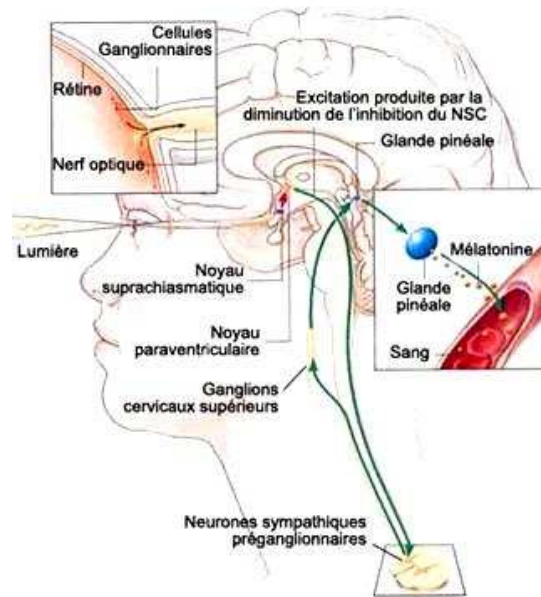


Schéma 3 : Schéma d'un cerveau

Le rythme saisonnier influe également sur la production de la mélatonine. Les nuits étant plus longue en hiver, la quantité de mélatonine sécrétée est plus importante. La sécrétion de cette neurohormone varie également considérablement chez l'homme en fonction de son âge. Chez la femme enceinte, la mélatonine sécrétée passe dans le placenta et peut donc synchroniser l'horloge interne du fœtus (**Claustrat et coll., 2005**). De plus, elle se retrouve également dans le lait maternel passant ainsi au nouveau né, un point positif pour le nourrisson dont la production de mélatonine est faible jusqu'à l'âge de trois mois. En effet, ce n'est qu'après maturation que le système de production s'installe pour augmenter progressivement et atteindre son maximum entre 3 et 6 ans. Très élevée chez l'enfant, la sécrétion de mélatonine va ensuite chuter à la puberté pour se stabiliser à l'âge adulte et décroître progressivement avec le vieillissement (**Waldhauser et coll., 1987**), avec une tendance à l'avance de phase ou une disparition totale chez la personne âgée.

II.2. Métabolisation de la mélatonine

La mélatonine est principalement métabolisée par voie hépatique (90%), elle subit une hydroxylation en position C-6 de l'indole par les isoformes CYP1A1, CYP1A2 et CYP1B1 du cytochrome P450 (**Ma et coll., 2005**). Cette modification a pour

conséquence d'augmenter l'hydrophilie de la molécule afin qu'elle puisse être éliminée par les reins par sulfoconjugaison (90%) et glucuronoconjugaison (10%) (Skene et coll., 2001).

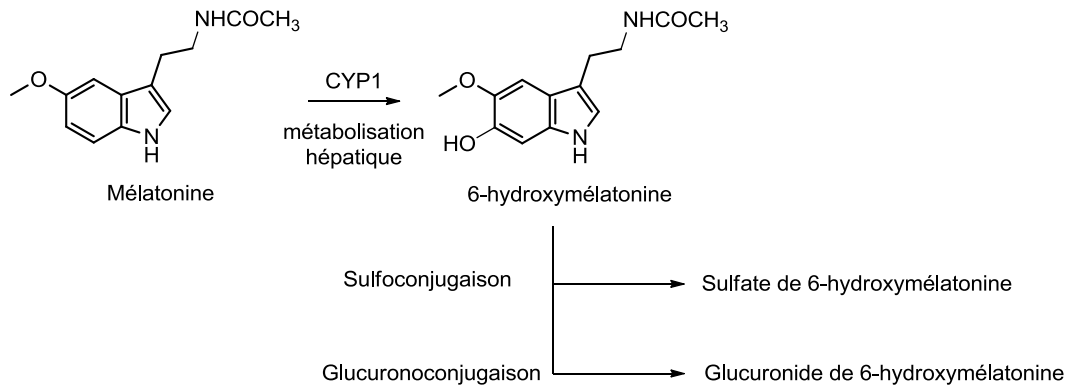


Schéma 4 : Métabolisation hépatique de la mélatonine

Récemment, il a été montré que le cytochrome CYP1B1 n'est pas exprimé dans le foie, sa distribution est exclusivement extra-hépatique. Il a ainsi été trouvé au niveau des intestins ou du cortex cérébral où il pourrait intervenir dans la régulation des taux de mélatonine et de 6-hydroxymélatonine.

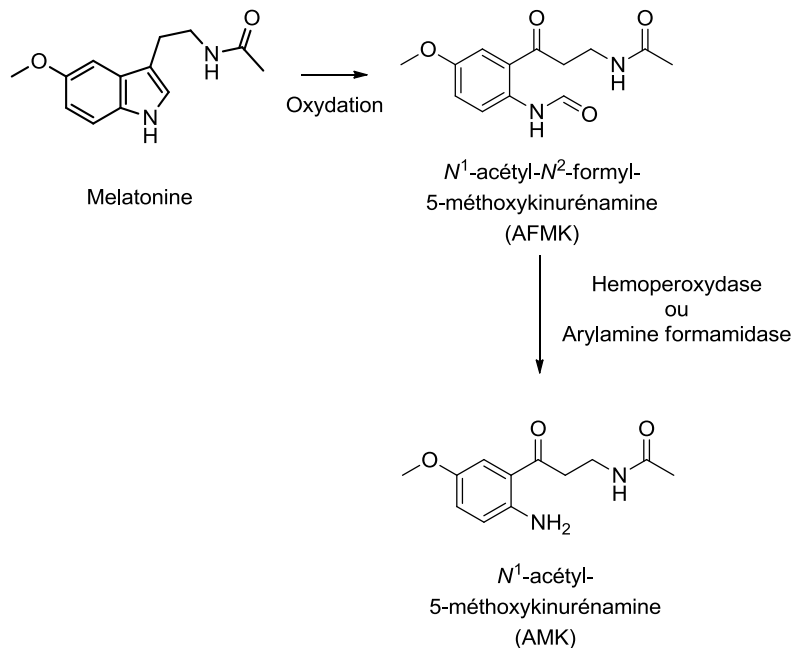


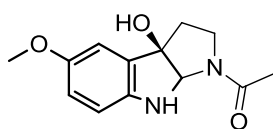
Schéma 5 : Métabolisation cérébrale de la mélatonine

Une deuxième voie métabolique se situe au niveau du cerveau. La mélatonine est oxydée formant la *N*-acétyl-*N*-formyl-5-méthoxykynurénamine (AFMK) par l'ouverture du cycle pyrrole de l'indole. Elle peut être obtenue par différents processus :

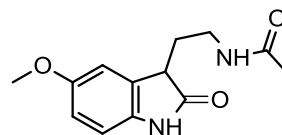
- Par voie enzymatique *via* l'indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO) ou la myéloperoxydase (MPO).
- Par voie pseudo-enzymatique au travers de l'oxoferryl hémoglobine ou de l'hémine.
- Par voie photo-catalytique.
- Par voie radicalaire *via* des radicaux libres.

L'AFMK est alors libérée dans le fluide cérébrospinal là, elle est déformylée par une arylamine formamidase ou une hémopéroxydase en AMK ou *N*-acétyl-5-méthoxykynurénamine (**Boutin et coll., 2005**).

D'autres métabolites peuvent être obtenus tels que, la 3-hydroxymélatonine cyclique (*c*-3-OHMEL) qui peut également se transformer en AFMK, ou encore l'analogue 2-hydroxylé qui se transforme en une oxindole (2-OMEL) (**Hardeland et coll., 2005**).



3 hydroxymélatonine cyclique (*c*-3-OHMEL)



Oxindole (2-OMEL)

Figure 4 : Métabolites de la mélatonine obtenus par voie radicalaire.

D'autres voies métaboliques existent (cf. schéma 6), elles sont mineures et mettent en jeu le cytochrome CYP2C19 (**Ma et coll., 2005**) :

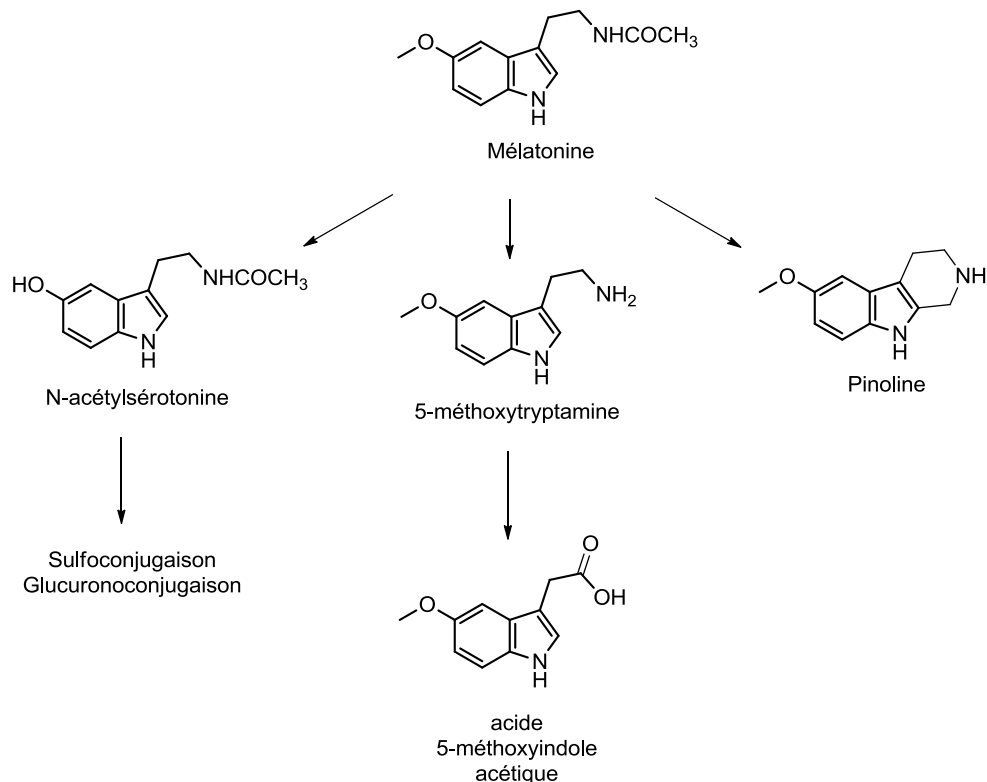


Schéma 6 : Métabolisation par le CYP2C19

La *N*-acétylsérotonine, obtenue par *O*-déméthylation de la mélatonine, est ensuite conjuguée avec l'acide glucuronique ou sulfonique. La 5-méthoxytryptamine, obtenue par *N*-désacylation de la mélatonine, est transformée en acide 5-méthoxyindole acétique après oxydation. La métabolisation de la mélatonine peut également conduire à des catabolites tricycliques de type β -carboline tels que la pinoline.

II.3. Les récepteurs mélatoninergiques

L'activité de la mélatonine, comme toutes les hormones, est médiée par sa fixation sur des sites de liaisons. L'utilisation de la mélatonine tritiée (^3H -mélatonine) a permis la localisation des récepteurs mélatoninergiques dans de nombreux tissus. Cependant, les caractéristiques pharmacologiques proposées différaient, dû à la faible affinité du radioligand. Mais, en 1984 Vakkuri synthétise un nouveau

radioligand, la 2-[¹²⁵I]iodomélatonine, par iodation de la mélatonine (**Vakkuri et coll., 1984**). Ainsi la caractérisation des récepteurs devient plus aisée puisque l'atome d'iode ne modifie ni l'activité de la mélatonine ni sa capacité à se fixer sur ses récepteurs. Il est au contraire plus spécifique, autorisant la détection des récepteurs à haute et basse affinité. Il est en outre facilement détectable par autoradiographie grâce à l'émission de radiations α et β .

De nos jours, la 2-[¹²⁵I]iodomélatonine demeure le radioligand le plus affin vis-à-vis des récepteurs mélatoninergiques avec une affinité de l'ordre du picomolaire. Elle constitue l'outil pharmacologique clé dans la caractérisation de la distribution des sites de liaison mélatoninergiques (**Dubocovitch et coll., 2010**).

Sur la base de ces études et selon la nomenclature officielle du comité de l'Union Internationale de pharmacologie (IUPHAR), il est admis que ces récepteurs sont classés en deux grandes catégories, les récepteurs de haute et de faible affinité.

- Site de haute affinité. Ces récepteurs possèdent sept hélices transmembranaires et sont couplés à une protéine G (RCPG). Il en existe à ce jour trois : MT₁, MT₂ et Mel_{1c}.

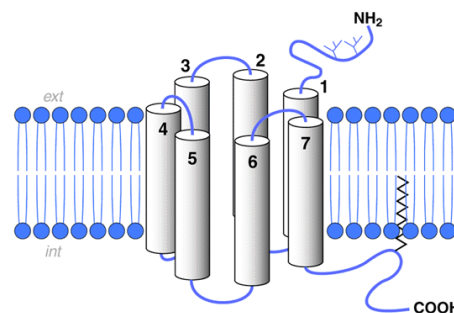


Schéma 7 : Structure d'un RCPG.

- Site de faible affinité. Le principal site de liaison de cette catégorie est MT₃, qui présente un site de fixation atypique pour la mélatonine. Il est identique à une enzyme nommée Quinone Réductase 2 (QR2).

Récemment, un autre RCPG possédant 40% d'homologie avec les autres récepteurs mélatoninergique a été découvert puis cloné, il ne lie cependant pas la mélatonine. Il s'agit du récepteur GPR50 ou MRR (Melatonin Related Receptor).

II.3.1. Les récepteurs à haute affinités

Les récepteurs à haute affinités se caractérisent par le profil d'affinité suivant : 2-[¹²⁵I]iodomélatonine > mélatonine >> N-acétylsérotonine avec une affinité de la mélatonine pour ces récepteurs d'environ 1 nM (**Reppert et coll., 1994 ; Dubocovitch et coll., 1995**).

Les différents sous-types réceptoriels ont été mis en évidence par biologie moléculaire, l'équipe du professeur Reppert a obtenu par clonage la première séquence d'ADN complémentaire (ADNc) en utilisant l'ARN messenger (ARNm) de mélanophores de *Xenopus laevis*. Ainsi le premier ayant été cloné est le récepteur Mel_{1c} exprimé chez le *Xenopus laevis* mais également chez les oiseaux et les poissons (**Ebisawa et coll., 1994**) puis une année plus tard les récepteurs MT₁ et MT₂ exprimés chez les mammifères (**Reppert et coll., 1995**).

a. Le récepteur MT₁

MT₁ est constitué de 350 acides aminés, il a été cloné intégralement chez l'homme, le mouton, la souris, le hamster, le poulet et partiellement chez le rat, le cochon, le *Xenopus laevis* et le poisson.

Ce récepteur est lié à une protéine G inhibitrice (G_i), sa stimulation inhibe l'adénylate cyclase et de ce fait provoque une chute d'AMPc intracellulaire et de protéine kinase A (PKA) d'où une inhibition de la phosphorylation de la CRE binding protein (P-CREB) (**Roth et coll., 1997 ; Vanecek, 1998 ; Witt-Enderby et coll., 1997**). Cette diminution a également pour conséquence d'ouvrir les canaux calciques voltage dépendant d'où une entrée de calcium dans la cellule et donc une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium. Le même effet est observé *via* la voie de la protéine G_q qui provoque un accroissement de la phospholipase C (PLC) et donc une libération d'IP₃ qui, lié à la calmoduline, aboutit à une augmentation du calcium intracellulaire (**Godson et coll., 1997 ; Masana et coll., 2001 ; Dubocovitch et coll., 2010**).

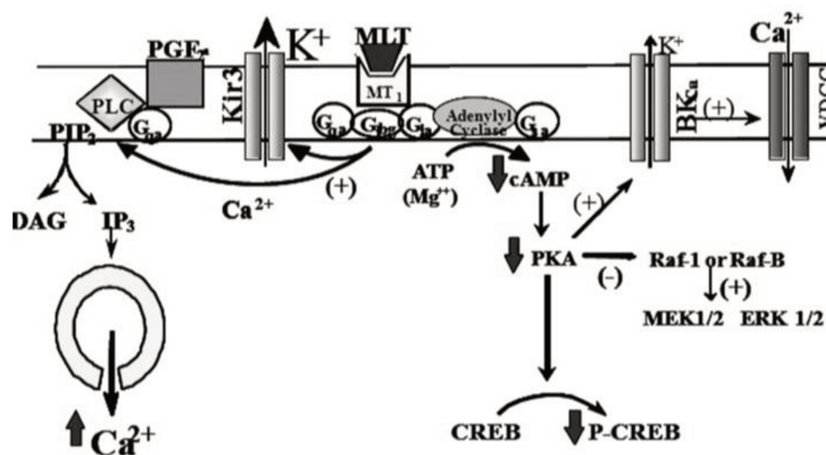


Schéma 8 : Signaux cellulaire de MT₁.

Les domaines transmembranaires IV, V et VI de ce récepteur renferment des prolines suggérant la présence de cassures dans les hélices α susceptibles de créer une cavité pouvant accueillir le ligand. Dès le moment de son activation, ce récepteur participe à l'activité chronobiotique, c'est-à-dire à la promotion du sommeil. Son activation induit également une inhibition de l'excitation neuronale dans les noyaux suprachiasmatiques et de la sécrétion de la prolactine par la *Pars tuberalis* ainsi qu'une vasoconstriction de l'artère caudale chez le rat.

Chez l'homme, ces récepteurs sont distribués :

- au niveau central dans le cortex, le thalamus, l'hippocampe, les noyaux suprachiasmatiques, la *Pars tuberalis*, l'hypophyse, le noyau accumbens (Acb), l'amygdale et la substance noire.
- au niveau périphérique dans les reins.

De nombreuses études ont montré que la mélatonine pourrait potentialiser la vasoconstriction induite par une stimulation électrique ou par la noradrénaline (Reppert et coll., 1994).

b. Le récepteur MT₂

MT₂ est constitué de 362 acides aminés et présente 60% d'homologie avec le récepteur MT₁. Il a été cloné intégralement chez l'homme et partiellement chez le rat, la souris, le hamster, le poulet, le *Xenopus laevis* et le poisson.

En revanche, ce récepteur n'est pas fonctionnel chez certaines espèces

- en raison de la présence d'un codon stop dans le gène codant pour ce récepteur chez le hamster.
- en raison de l'absence du gène codant chez le mouton.
- en raison de son remplacement par le récepteur Mel_{1c} chez l'oiseau

Son système de transduction est identique à celui de MT₁ mais, il a en outre une autre action car il entraîne une diminution de GMPc *via* la guanylate cyclase (Masana et coll., 2001).

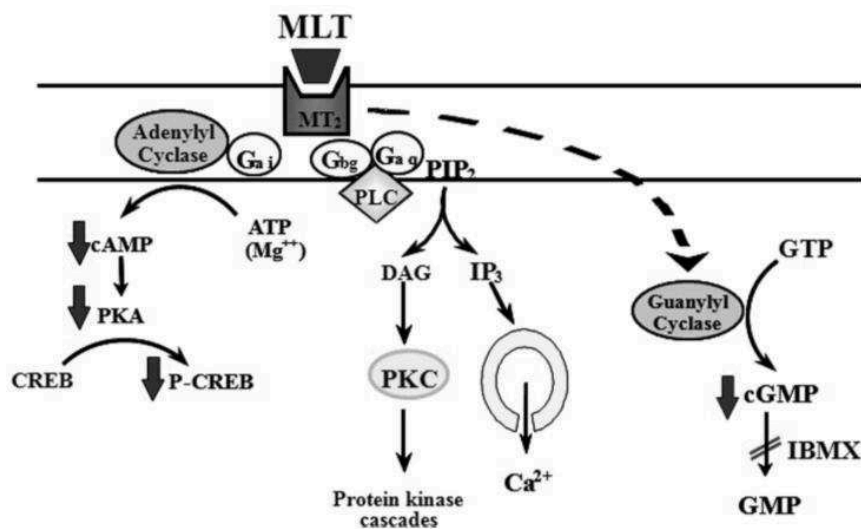


Schéma 9 : Signaux cellulaires de MT₂.

Le rôle fonctionnel de ces récepteurs est de moduler la libération du calcium dépendante de la dopamine en inhibant sa sécrétion au niveau de la rétine. Ils pourraient ainsi intervenir dans l'activité de synchronisation de la mélatonine sur les noyaux suprachiasmatiques, horloge interne de l'organisme, autrement dit entraîner une régulation des rythmes circadiens. Cette hypothèse a été confirmée par des études *in vivo* chez la souris qui ont montré que l'avance du rythme circadien générée par la mélatonine pouvait être antagonisée par un antagoniste sélectif des récepteurs MT₂ (Dubocovitch et coll., 1997).

Chez l'homme, le récepteur MT₂ est principalement exprimé dans la rétine et en moindre proportion dans l'hippocampe. L'ARNm codant pour les récepteurs MT₂ a été détecté en grande quantité au niveau de la rétine chez l'homme et dans une moindre mesure dans le cerveau à l'exception des noyaux suprachiasmatiques et de l'hypophyse.

c. Le récepteur Mel_{1c}

Mel_{1c} présente 60% d'homologie au niveau des régions codantes avec les récepteurs MT₁ et MT₂. C'est le premier récepteur haute affinité à avoir été cloné à partir de *Xenopus laevis*. Il a également été cloné entièrement chez le poulet et partiellement chez le poisson. Il n'a en revanche pas encore été détecté chez les mammifères (**Dubocovitch, 1995**).

d. Le récepteur orphelin ou « Melatonin Related Receptor »

Ce récepteur MRR ou GPR50 est constitué de 613 acides aminés, il a été cloné en 1996 à partir d'une banque de données d'ADNc d'hypophyse humaine, il fait partie de la superfamille des RCPG et présente une homologie de séquence de 45% avec les récepteurs MT₁ et MT₂. Il ne présente pourtant aucune affinité pour la mélatonine, ni pour les radioligands mélatoninergiques connus, à savoir ³H-mélatonine et 2-[¹²⁵I]iodomélatonine. En réalité, des études ont démontrées que ce récepteur découle de l'évolution rapide de Mel_{1c}, suite à des mutations d'acides aminés important, ce qui expliquerait l'affinité inexistante de la mélatonine pour ce récepteur. Aucun ligand endogène ne lui a encore été attribué, c'est pourquoi ce récepteur est qualifié d'orphelin.

Le ou les rôles physiologiques de MRR restent encore et toujours inconnus. Cependant, de récentes études génétiques chez le rat laissent supposer l'existence d'une relation entre ce récepteur et le système métabolique (**Ivanova et coll., 2008**). Des mutations au niveau du gène codant pour ce récepteur ont été identifiées chez des souris présentant des troubles du métabolisme. Chez l'homme, ce récepteur a été localisé au niveau de la *Pars tuberalis* et de l'hypothalamus, suggérant probablement une implication dans la régulation des fonctions neuroendocriniennes, et plus particulièrement l'obésité.

II.3.2. Les récepteurs de faible affinités

Leur profil d'affinité est différent de celui des récepteurs à haute affinité : 2-[¹²⁵I]iodomélatonine > N-acétylsérotinine >> mélatonine, avec une affinité de la mélatonine pour ces sites d'environ 10 à 60 nM.

Ils n'ont pas encore été clonés mais ont cependant été purifiés chez le hamster **(Nosjean et coll., 2000)**. Ainsi, ils ont été localisés :

- au niveau central dans l'hippocampe, l'hypothalamus, le thalamus et le cortex.
- au niveau périphérique dans les reins, le foie, l'intestin et les pumons.

Des sites MT_3 ont également été mis en évidence au niveau du cerveau chez la souris, le rat ou le lapin.

Ce site présente des caractéristiques différentes de celles des récepteurs MT_1 et MT_2 . MT_3 n'est pas couplé à une protéine G et sa voie de transduction passerait par une augmentation de la dégradation des phosphatidylinositols. Contrairement aux autres récepteurs mélatoninergiques, il existe un radioligand sélectif utilisé à l'identification et à la localisation de ce récepteur, il s'agit de la 2-[¹²⁵I]iodo-5-méthoxycarbonylamino-*N*-acétyltryptamine (2-[¹²⁵I]-MCA-NAT).

Récemment, MT_3 a été identifié comme étant l'enzyme dihydronicotinamide riboside (NRH) : Quinone Réductase 2 (QR2), analogue d'une enzyme de détoxification, la Quinone Réductase 1 (QR1). D'ailleurs, l'utilisation de cellules CHO exprimant une forme stable de la QR2 humaine constitue un outil valable pour l'étude pharmacologique du site de liaison MT_3 . Les études réalisées sur ce modèle semblent indiquer que ce site correspond au site catalytique de l'enzyme QR2 **(Mailliet et coll., 2005)**. Le site de liaison *a priori* unique pourrait dépendre de la forme oxydée ou réduite du cofacteur FAD (flavine adénine dinucléotide). Ainsi, la compréhension du mécanisme lié à l'activité de ce site pourrait expliquer les propriétés antioxydantes de la mélatonine. En effet, il apparaîtrait que le pouvoir protecteur du Resvératrol vis-à-vis des espèces réactives de l'oxygène serait à mettre en relation avec sa capacité à inhiber l'activité de la QR2 **(Buryanovskyy et coll., 2004 ; Calamini et coll., 2008)**. Cependant, celle-ci reste obscure et ne serait pas forcément liée à des réactions de détoxification **(Brouillette et coll. 2007)**, les résultats actuels concernant le rôle de la QR2 sont controversés.

D'autres études suggèrent que QR2 possède des effets délétères en relation avec la mémoire, ainsi chez un groupe de rats âgés dont le processus d'apprentissage et de mémoire était défectueux, les analyses de leurs cerveaux ont montré une forte incidence du gène QR2.

Une association entre la maladie de Parkinson ou la schizophrénie et le polymorphisme de QR2 a été rapportée (**Harada et coll., 2001 et 2003**). Il apparaît que les cellules humaines exprimant un promoteur contenant ce polymorphisme montrent une surexpression du gène QR2 (**Wang et coll., 2006**) et une absence d'activité catalytique. Par conséquent certains troubles neurologiques peuvent être associés à une forte expression de QR2.

II.4. Applications thérapeutiques de la mélatonine

La mélatonine suscite l'intérêt des chercheurs et des médecins, de nombreux rapports lui sont consacrés. Elle intervient en effet dans d'importants processus physiologiques neuronaux et endocriniens, permettant ainsi d'envisager des perspectives intéressantes pour l'avenir.

II.4.1. Applications actuelles de la mélatonine

a. Chez l'animal

Les animaux à caractère saisonnier utilisent la photopériode pour réguler leurs rythmes biologiques. Il est maintenant établi que la mélatonine intervient dans le métabolisme, les processus de reproduction, l'hibernation ou encore dans les variations de poids et de couleurs du pelage. Ces connaissances permettent dans certains pays et notamment en France des applications en médecine vétérinaire. La mélatonine est ainsi commercialisée sous forme d'implants sous les noms de Regulin® ou Mélovine® pour stimuler la pousse du poil chez le vison ou contrôler la reproduction chez les ovins.

Cette technique va vraisemblablement être élargie à d'autres espèces animales à des fins économiques non négligeables telles que la stimulation de la pousse de laine chez le mouton, la reproduction chez le porc ou l'augmentation de production laitière chez les bovins.

b. Chez l'homme

Les rythmes circadiens de notre organisme sont régis par l'horloge interne située dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus, elle-même régulée par la

mélatonine endogène. La mélatonine possède un rôle très important dans la synchronisation des rythmes biologiques, elle fait notamment l'objet de nombreuses études en tant que chronobiotique chez l'homme. C'est ainsi que la mélatonine est commercialisée dans le traitement de l'inversion du rythme nyctéméral avec troubles neurologiques.

Le Circadin®, préparation à libération prolongée contenant 2 mg de mélatonine, est commercialisé en France depuis 2008 par les laboratoires Lundbeck ainsi qu'en Europe et dans certains pays asiatiques par les laboratoires Neurim Pharmaceuticals. Il est utilisé pour le traitement de l'insomnie primaire chez les personnes de plus de 55 ans dont la concentration en mélatonine est faible par rapport à la moyenne. En effet, sa formulation permet de mimer la mélatonine endogène puisqu'il libère graduellement la mélatonine sur une période de 8 à 10 heures (**Hardeland et coll., 2009**).

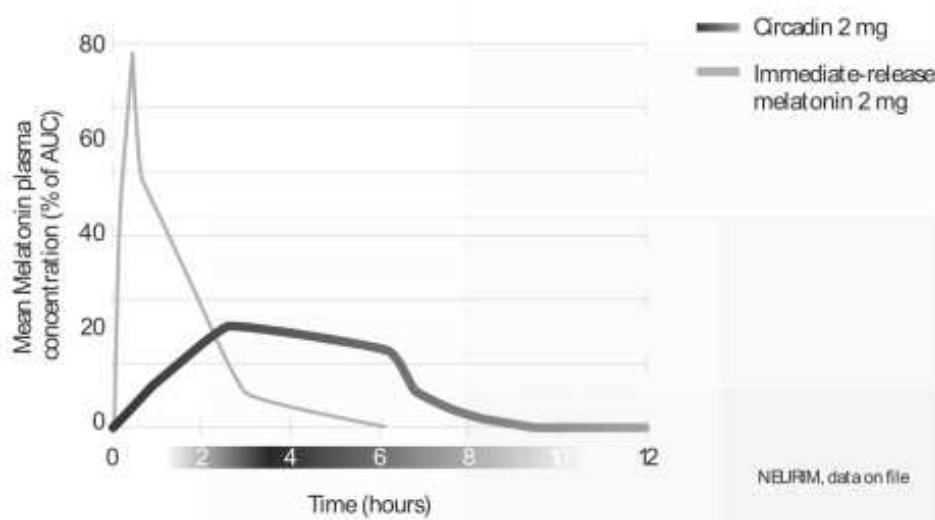


Figure 5 : Profil de Circadin®.

Dans certains pays (Etats-Unis, Canada, Argentine ou Pologne), la mélatonine est en vente libre comme supplément nutritionnel sous différentes préparations. La découverte des effets bénéfiques de la mélatonine sur un plan dermatologique a ouvert la voie à une utilisation cosmétique de la mélatonine. Ainsi la mélatonine sous forme de crème aurait pour vertus d'améliorer le sommeil, de favoriser l'hydratation de l'épiderme, de ralentir le vieillissement, de diminuer la formation de rides et de réduire le stress.

II.4.2. Perspectives thérapeutiques de la mélatonine

a. Troubles des rythmes biologiques

La mélatonine agit directement sur l'horloge interne de notre organisme *via* son action sur les noyaux suprachiasmatiques, jouant ainsi un rôle dans la régulation d'un grand nombre de paramètres physiologiques tels que la température corporelle, le rythme cardiaque, la concentration en cortisol, l'architecture du sommeil. Ces effets ont été confirmés par diverses expériences réalisées *in vivo* (**Claustrat et coll., 2005**). La mélatonine peut donc jouer un rôle non négligeable chez les patients souffrant de troubles des rythmes biologiques, tels que les troubles du rythme veille-sommeil ou les désordres affectifs saisonniers (SAD).

Troubles du rythme veille-sommeil

La mélatonine aurait le pouvoir d'induire un effet sédatif ainsi qu'une diminution de la température corporelle et du rythme cardiaque, des signes généralement associés aux premiers stades de l'endormissement.

L'effet chronobiotique de la mélatonine chez l'homme ou chez l'animal n'est observable que si l'administration est réalisée à des temps circadiens bien précis. En effet, l'administration de mélatonine exogène influence la sécrétion endogène selon une courbe de réponse de phase (**Arendt et coll., 2005**). Ainsi, la mélatonine entraîne :

- des retards de phases si elle est administrée dans la matinée
- des avances de phases si elle est administrée dans la soirée

Plusieurs études ont montré l'intérêt de la mélatonine exogène comme agent promoteur du sommeil. Chez les sujets sains, l'administration de 0,3 ou 1 mg de mélatonine entraîne une amélioration de la qualité du sommeil (**Zhdanova et coll., 1996**). Néanmoins, cet effet reste controversé, il semblerait que le problème d'utilisation de la mélatonine exogène réside surtout dans les importantes variations individuelles des taux plasmatiques.

Resynchronisation de l'horloge interne

Le syndrome du « jet-lag » résulte du changement rapide de fuseaux horaires lors de déplacements intercontinentaux, le cycle circadien veille-sommeil est normal mais il y

a un manque de synchronisation entre ce dernier et le rythme exigé dans le nouveau continent. Il a été démontré que la mélatonine serait efficace chez 50% des personnes dans la resynchronisation des rythmes circadiens à des doses de 0,5 à 10 mg mais, à condition que l'administration se fasse au moment approprié. En effet, la prise de mélatonine s'effectue durant 3 jours avant le voyage en vue d'une présynchronisation puis 5 jours pendant le voyage en fin de journée. Ainsi la mélatonine agirait comme un accélérateur à l'adaptation du cycle veille-sommeil **(Claustrat, 2009)**.

Des troubles du sommeil sont également observés chez les personnes âgées. En effet, l'amplitude des rythmes circadiens diminuent avec l'âge aboutissant à terme à une perturbation totale des rythmes qui deviennent apériodiques. De ce fait, l'administration d'un chronobiotique permet de resynchroniser les rythmes circadiens.

Certains désordres du cycle veille-sommeil peuvent être liés à une désynchronisation de 24 heures comme chez les aveugles ou les personnes effectuant des travaux postés. Il s'agit alors de problèmes dans les rythmes de sécrétion de la mélatonine. Des études ont montré que chez les aveugles, la prise *per os* de 0,5 à 6 mg de mélatonine le soir pouvait recréer un cycle veille-sommeil normal avec ou sans conséquences sur les autres rythmes biologiques (cortisol, température...) **(Lewy et coll., 2001)**.

Désordres affectifs saisonniers (SAD)

Ces désordres apparaissent généralement en automne et en hiver avec la diminution de la durée d'ensoleillement et s'estompent au printemps et en été. Les principaux symptômes sont :

- une hypersomnie
- une augmentation de l'appétit
- un goût accru pour le sucre.

L'utilisation d'antagonistes mélatoninergiques en début de matinée pourrait compléter un éventuel traitement par photothérapie. En effet, selon une étude récente, les effets antidépresseurs du luzindole, un antagoniste mélatoninergique, seraient dû au blocage des récepteurs MT₂ **(Sumaya et coll., 2005)**.

b. Troubles oxydatifs

Les propriétés antioxydantes de la mélatonine ont été confirmées en 1993 (**Tan et coll., 1993**). La résonance paramagnétique électronique (RPE) a en effet démontré que la mélatonine capture les plus toxiques des radicaux libres, le radical hydroxyle OH[•] et le radical super-oxyde. En effet, elle possède la capacité de neutraliser les radicaux libres afin de pouvoir être métabolisé via la voie non hépatique pour former notamment la *c*-3-OHME. En outre son action antioxydante est également médiée *via* ses métabolites, en particulier l'AFMK, un puissant antioxydant *in vitro* comme *in vivo* (**Manda et coll., 2007 ; Silva et coll., 2004**). La mélatonine exerce également ses effets antioxydants indirectement en régulant d'une part de manière positive l'expression de certaines enzymes antioxydantes et notamment la superoxyde dismutase, la glutathione peroxydase, la catalase et d'autre part en inhibant les enzymes pro-oxydantes telles que l'oxyde nitrique synthase et les lipo-oxygénases (**Harderland, 2005**).

Plusieurs travaux scientifiques ont confirmé les propriétés antioxydantes de la mélatonine *in vitro* et *in vivo* (**Reiter et coll., 2005**). Aujourd'hui, il semble difficile de contester le pouvoir antioxydant piègeur de radicaux libres de la mélatonine, d'autant plus qu'elle serait susceptible de présenter un intérêt dans de nombreuses pathologies (maladies neurodégénératives, cancer, immunodépression et processus inflammatoires) (**Hardeland et coll., 2005**).

Dernièrement au Japon, suite au récent désastre nucléaire, la mélatonine a été utilisée pour prévenir les dommages induits par l'irradiation ionique. En effet, la mélatonine semble protéger l'ADN des cellules saines, en particulier des leucocytes et des thrombocytes contre les radicaux libres générés par des agents cytotoxiques, carcinogènes et des radiations ionisantes. (**Reiter et coll., 2011**).

c. Troubles du système nerveux central

Anxiété et dépression

Le rôle de la mélatonine dans les troubles liés à l'anxiété est peu connu, il semblerait cependant que la mélatonine agisse sur le système GABAergique en induisant la synthèse d'acide γ -amino butyrique (GABA) et en augmentant son affinité pour les

récepteurs GABA_A (**Boatright et coll., 1994**). Par ailleurs, il a été démontré que la mélatonine potentialise l'action de certains anxiolytiques comme le Diazépam (**Guardiola-Lemaitre et coll., 2005**). En effet, l'association de mélatonine à des doses inactives de Diazépam permet l'obtention d'un effet anxiolytique dans le modèle du rongeur anxieux placé dans un labyrinthe (**Loiseau et coll., 2006**).

La concentration plasmatique de la mélatonine est inférieure à la normale chez les sujets déprimés. Elle est cependant restaurée sous l'effet de certains antidépresseurs, il a donc été démontré que l'apport de mélatonine peut avoir une action antidépressive en resynchronisant les rythmes biologiques. Ainsi, des analogues de la mélatonine exprimant sélectivement des propriétés antidépressives ont vu le jour et notamment l'Agomélatine.

L'épilepsie

L'épilepsie est une pathologie caractérisée par une augmentation de l'activité neuronale due à un excès d'acide aminé excitateur (acide *L*-glutamique) et à une diminution des acides aminés inhibiteurs (acide GABA). De nombreuses études ont montré que la mélatonine interfère avec les concentrations extracellulaires en neuromédiateurs, en particulier l'acide *L*-glutamique et l'acide GABA dont les variations de concentration durant le jour et la nuit seraient liées aux variations quotidiennes de la production de mélatonine endogène (**De Prado et coll., 2000**).

Récemment, des études ont montré que le Rameltéon, agoniste sélectif des récepteurs mélatoninergiques, posséderait des propriétés anticonvulsives dans le cas d'épilepsie chronique (**Fenoglio-Simeone et coll., 2009**). Cette découverte vient conforter l'hypothèse de l'implication de la mélatonine dans l'épilepsie et place les récepteurs mélatoninergiques dans le rang des cibles potentielles des agents anticonvulsivants.

La schizophrénie

La schizophrénie est une pathologie mentale chronique issue de troubles biologiques multiples, caractérisée par une perturbation des fonctions cognitives telles que la mémoire, la perception et la volonté. Les principaux symptômes sont des hallucinations, des troubles du sommeil et une dyskinésie tardive. L'utilisation de la mélatonine serait donc utile afin de traiter les symptômes liés aux rythmes circadiens.

En outre les schyzophrènes présentant de faibles taux de mélatonine et d'enzymes anti-oxydante, les propriétés anti-oxydantes de la mélatonine seraient donc un plus pour le traitement de la schyzophrénie. **(Morera - Fumero et coll., 2013)**

La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative caractérisée par une perte de cognition. Les principaux symptômes sont d'une part, une agrégation anormale des plaques β -Amyloïdes et d'autre part, une hyperphosphorylation de la protéine Tau ou Tauopathie. Mais malgré le nombre important d'études menées dans le domaine, la compréhension de cette maladie reste encore inconnue. Divers mécanismes ont été proposés, impliquant des prédispositions génétiques, des processus inflammatoires, un stress oxydatif et une neurotoxicité due à des ions métalliques.

De nombreuses études ont rapporté des perturbations de rythmes veille-sommeil avec une somnolence diurne et une agitation vespérale ainsi que des niveaux de mélatonine et un nombre de récepteur MT_1 et MT_2 exprimés réduits chez les sujets atteints de cette maladie **(Savaskan et coll., 2005 ; Brunner et coll., 2006 ; Wu et coll., 2007)**. Ces résultats, ne permettent pas de démontrer que les récepteurs mélatoninergiques sont directement impliqués dans la maladie d'Alzheimer mais suggèrent l'existence d'une relation étroite entre les deux phénomènes.

La plupart des maladies neurodégénératives surviennent à un âge avancé, en raison d'une diminution des défenses anti-oxydantes et d'un accroissement des troubles mitochondriaux. Les radicaux libres jouent un rôle dans la destruction des protéines, des lipides et de l'ADN intranucléaire menant à terme à la nécrose ou à l'apoptose neuronal, ils jouent également un rôle dans l'agrégation anormale des protéines amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer. La mélatonine, exercerait donc un rôle dans la protection contre les radicaux libres chez les patients atteints d'Alzheimer mais aussi chez les personnes atteintes d'autres maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson (caractérisée par une destruction progressive des neurones dopaminergiques) **(Lin et coll., 2013)**.

d. Troubles du système immunitaire

La mélatonine possède des effets immunomodulateurs résultant principalement de l'activation des récepteurs mélatoninergiques membranaires situés dans le thymus, la rate, les lymphocytes T et B, et les monocytes. Ainsi, la mélatonine peut *in vivo* augmenter l'activité et la croissance des lymphocytes T et des monocytes mais aussi accroître la réponse humorale (réponse adaptative liée aux lymphocytes B). En outre la mélatonine favorise la production de cytokines IL-1, IL-2, IL-6 et IFN- γ d'où une stimulation de la formation, de la prolifération et de l'activité des lymphocytes B, T, T auxillaire et NK, des cellules mononucléaires, des macrophages et des plaquettes. **(Carrilo-Vico et coll., 2005).**

En outre, la mélatonine antagonise les effets immunosuppresseurs du cortisol ainsi, l'organisme est capable de lutter contre les virus, les bactéries et accessoirement contre le cancer **(Abrial et coll., 2005).**

e. Troubles cancérologiques

La mélatonine diminuerait la croissance tumorale, son action antitumorale serait donc sous l'influence du cycle circadien **(Bartsch et coll., 1995 ; Pan et coll., 2009).**

L'effet anticarcinogénique de la mélatonine est particulièrement décrit chez les personnes atteintes d'un cancer du sein, une activité antiœstrogène a été démontrée sur cellule MCF-7 humaines. Cet effet cytotoxique résulte :

- d'une inhibition de la liaison entre l'oestradiol et les récepteurs aux œstrogènes.
- d'une inhibition de la phosphorylation oxydative, processus nécessaire à la survie des cellules.

De ce fait, la mélatonine conduit à des altérations morphologiques des cellules et à terme à l'autophagocytose **(Cini et coll., 2005 ; Dopfel et coll., 2007).**

La mélatonine est également utilisée en complément d'un traitement anticancéreux **(Di Bella et coll., 2013).** En effet elle peut agir comme :

- antioxydant pour prévenir les dommages cellulaires dus aux traitements anticancéreux

- chronobiotique afin de déterminer le meilleur moment pour une administration plus efficace du traitement
- inhibiteur de la carcinogénèse par synergie d'action avec l'acide rétinoïque.
- potentialisateur de l'activité antitumorale de IL-2 dans le traitement de néoplasie (**Abrial et coll., 2005**).

La mélatonine peut également induire l'apoptose des cellules tumorales en augmentant l'expression du gène suppresseur de la tumeur (p53) d'une part et en induisant les voies extrinsèque et intrinsèque de l'apoptose par activation des caspases (**Rodriguez et coll., 2013**).

III. La sérotonine

La sérotonine (ou 5-hydroxytryptamine) a été identifiée en 1937 dans l'intestin par le pharmacologue italien Vittorio Erspamer. Il donna tout d'abord à cette substance provoquant la contraction des muscles lisses de l'utérus chez le rat le nom de "entéramine" (**Erspamer et Vialli, 1937**). Une dizaine d'années plus tard, Rapport et ses collègues isolent à partir du sérum bovin une substance vasoconstrictrice apparaissant au moment de la coagulation du sang à laquelle ils donnent le nom de sérotonine : dérivé de séro (sérum) et tonin (tonus) (**Rapport, 1948**). Il a par la suite été admis que ces deux substances étaient les mêmes.

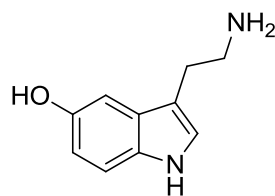


Figure 6 : Structure de la sérotonine

C'est en 1953 que Twarog et Page démontrent le rôle de neurotransmetteur de cette amine biogène dans le cerveau des mammifères (**Twarog et coll., 1953**). L'hypothèse de son implication dans les maladies mentales sera précisée, notamment par Coppen qui suggéra que la sérotonine jouait un rôle dans la dépression (**Coppen, 1969**).

La sérotonine est un neurotransmetteur présent dans l'organisme, elle joue un double rôle : le rôle d'hormone et de neuromédiateur du système nerveux central. Elle a fait l'objet de nombreuses études démontrant son implication dans la régulation de certaines fonctions physiologiques telles que la thermorégulation, la vasoconstriction, la sexualité, l'appétit, les rythmes circadiens, l'humeur, les fonctions cognitives et le développement du cerveau. Par ailleurs, il a été prouvé que l'altération de la transmission sérotoninergique était associée à des pathologies neuropsychiatriques comme la dépression, l'anxiété, la schizophrénie, les troubles bipolaires, la conduite suicidaire, les troubles obsessionnels compulsifs et l'alcoolisme.

III.1. Biosynthèse de la sérotonine

La sérotonine a été identifiée dans la muqueuse gastro-intestinale, dans les plaquettes sanguines et dans le système nerveux central. En effet, le L-tryptophane (apporté uniquement par l'alimentation et dont la sérotonine est issue) est absorbé au niveau de l'intestin et acheminé *via* la circulation sanguine avant de pénétrer les tissus. C'est alors qu'intervient la tryptophane hydroxylase, l'enzyme convertissant l'acide aminé en 5-tryptophane hydroxylase puis, la sérotonine est obtenue par décarboxylation grâce à une autre enzyme, la 5-hydroxytryptophane décarboxylase (L-amino acide décarboxylase AADC) (cf. schéma p. 6 et p.32).

La sérotonine peut être synthétisée au niveau des neurones sérotoninergiques dans le cerveau. En effet, le L-tryptophane traverse facilement la barrière hémato-encéphalique. La 5-HT présente dans le SNC est ensuite accumulée dans des vésicules présynaptiques *via* un système de transport antiport $H^+/5-HT$ assuré par le transporteur vésiculaire des monoamines VMAT. Une ATPase localisée dans la membrane des vésicules synaptiques est à l'origine de la production de protons, ce gradient électrochimique permet ensuite le fonctionnement de l'antiport ainsi la 5-HT entre dans la vésicule en contrepartie de la sortie des protons. La sérotonine est ensuite libérée au niveau de la synapse suite à une dépolarisation membranaire soit par exocytose (processus physiologique calcium dépendant), soit par un mécanisme calcium indépendant (**Gershon et coll., 1984 ; Sharp et coll, 1990 ; Rudnick et coll., 1992**).

La 5-HT est également synthétisée à la périphérie, dans les cellules entérochromaffines du tube digestif. Elle est ensuite libérée dans la circulation portale afin d'être stockée par la suite au niveau hépatique dans les plaquettes sanguines.

De la sérotonine est également présente dans la glande pinéale, elle est convertie en mélatonine comme mentionnée dans le chapitre précédent (p. 6).

Afin de réguler la concentration de la 5-HT et de limiter ses effets physiologiques dûs à sa fixation sur les récepteurs sérotoninergiques, il existe deux processus capables de l'inactiver, il s'agit de la recapture et du catabolisme de la sérotonine.

III.2. Recapture de la sérotonine

La recapture de l'excès de sérotonine présent dans la synapse est assurée par une protéine membranaire, la SERT dont la fonction principale est de limiter l'interaction de la 5-HT avec ses cibles. Présente au niveau de la membrane plasmique des neurones sérotoninergiques présynaptiques, elle permet le passage de la sérotonine de l'espace extracellulaire vers le milieu cytoplasmique où elle pourra être soit dégradée soit recyclée dans les vésicules de sécrétion (**Lesch et coll., 2005**).

La SERT également exprimée à la périphérie au niveau de la membrane des plaquettes sanguines permet d'internaliser la 5-HT dans les vésicules de sécrétion afin d'être par la suite libérer lors de l'agrégation plaquettaire (**Maurer-Spurej et coll., 2005**).

La SERT est une protéine à 12 domaines transmembranaires appartenant à la famille des co-transporteurs Na^+/Cl^- dépendants. En effet, le transporteur fixe une molécule 5-HT, un ion sodium Na^+ et un ion chlorure Cl^- formant ainsi un complexe quaternaire stable et induisant le changement de conformation du transporteur permettant d'internaliser la sérotonine. Des études réalisées sur des fibroblastes surexprimant la SERT murine ont montré que l'ion Cl^- favorise la fixation de la sérotonine tandis que l'ion Na^+ permet son internalisation. Un ion potassium K^+ intracellulaire se fixe ensuite sur le récepteur pour passer dans le milieu synaptique, ce co-transport est un processus actif faisant intervenir une pompe Na^+/K^+ ATPase (**Chang et coll., 1998**).

III.3. Catabolisme de la sérotonine

La sérotonine subit également une dégradation enzymatique suite à l'implication de la monoamine oxydase (MAO), il en existe deux types, la MAO-A et la MAO-B. La 5-HT est principalement métabolisée par l'isoforme MAO-A en 5-hydroxyindole-acétaldéhyde (5-HIAC) par désamination oxydative (**Shih et coll., 1999**).

La 5-HIAC est ensuite oxydé en acide 5-hydroxyindole acétique (5-HIAA) par action de l'aldéhyde déshydrogénase. Une seconde voie métabolique mineure fait intervenir une aldéhyde réductase ainsi, la 5-HIAC est métabolisée en 5-hydroxytryptophol

(5-HTOL). Les catabolites résultant de ces transformations sont finalement excrétés par les reins (**Rang, 2003**).

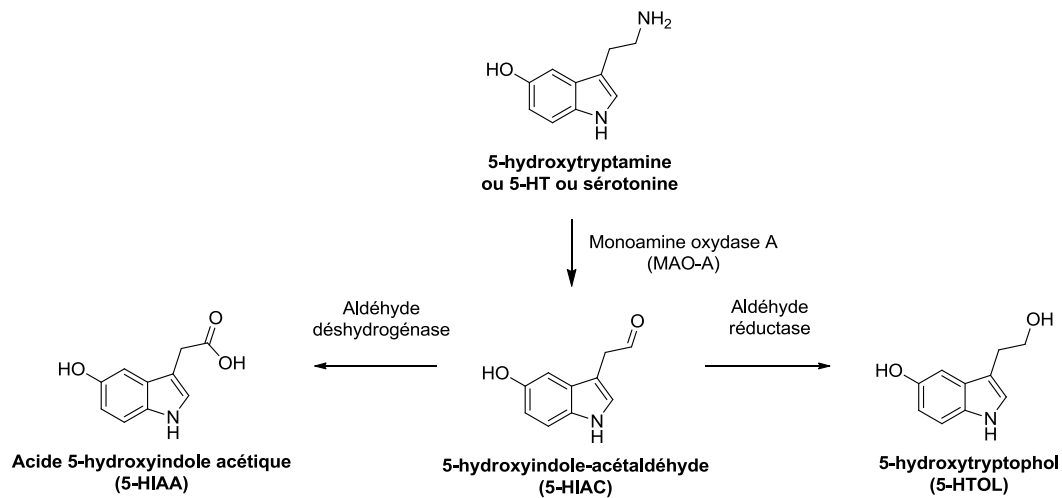


Schéma 10 : Catabolisme de la sérotonine.

L'enzyme MAO est exprimée au niveau de la membrane externe des mitochondries dans de nombreux types cellulaires à la fois dans le système nerveux central et à la périphérie.

III.4. Les récepteurs sérotoninergiques

L'action de la sérotonine, est médiée *via* l'activation des récepteurs sérotoninergiques du système nerveux central et périphérique. Les techniques de clonage de l'ADN ont permis l'identification de sept types de récepteurs (**Hoyer et coll., 1994 et 2002 ; Nichols et coll., 2008**). À l'exception du récepteur 5-HT₃ appartenant à la famille des récepteurs ionotropiques, tous les autres récepteurs sont des récepteurs hétérogènes à sept hélices transmembranaires appartenant à la famille des RCPG.

Ces récepteurs sont divisés en quatre sous types selon le signal de transduction :

- les récepteurs couplés aux protéines Gi dont l'activation inhibe l'adénylate cyclase et la production d'AMPc : 5-HT₁ et 5-HT₅. Une activation de ces récepteurs entraîne l'ouverture des canaux potassiques provoquant une réduction de l'excitabilité neuronale entraînant une réduction de la libération de neurotransmetteurs (**Nichols et coll., 2008**).

- les récepteurs couplés aux protéines Gq qui activent la phospholipase C, 5-HT₂ (p. 33).
- les récepteurs formant des canaux ioniques : 5-HT₃ qui à l'état ouvert est perméable aux cations sodium ce qui conduit à une dépolarisation de la membrane plasmique.
- les récepteurs couplés aux protéines Gs qui activent l'adénylate cyclase, 5-HT₄, 5-HT₆ et 5-HT₇.

Chacun de ces récepteurs possède plusieurs sous-types réceptoriels, on en dénombre ainsi 16.

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

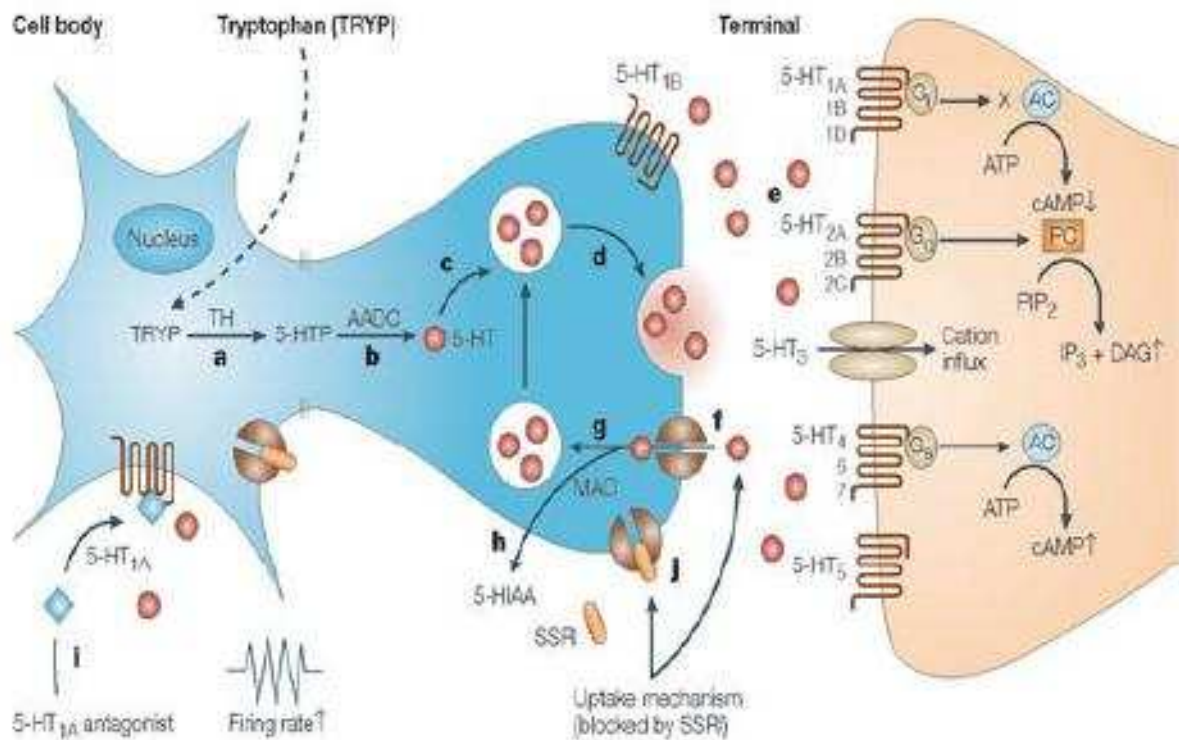
Tableau 1 : Classification des sous types réceptoriels 5-HT

Les récepteurs sérotoninergiques sont des récepteurs postsynaptiques présents sur les corps cellulaires des neurones, ils participent à la transmission interneuronale. Les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B} peuvent également être présents sur la paroi présynaptique, ce sont dans ce cas des autorécepteurs qui ont pour fonction de moduler la quantité de sérotonine dans la fente synaptique en les recapturant (**Blier et coll., 1998**).

Les modifications post-transcriptionnelles telles que l'épissage alternatif et l'édition de certains gènes augmentent en outre la diversité de ces récepteurs menant à de nombreux isoformes pour chaque sous types (**Bockaert et coll., 2006**).

Nous limiterons la description de ces récepteurs aux seuls récepteurs 5-HT_{2C}, puisque ce sont les seuls récepteurs sérotoninergiques impliqués dans l'affinité des molécules sur lesquelles portent ces travaux.

Le schéma ci-dessous récapitule le système sérotoninergique et l'implication de chaque sous types réceptoriels au niveau de la synapse des neurones sérotoninergiques.



Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Drug Discovery

Schéma 11 : Neurotransmission sérotoninergique :

a, b Biosynthèse de la sérotonine (5-HT) à partir du tryptophane sous l'action de deux enzymes : la Tryptophane Hydroxylase et la 5-hydroxytryptophane décarboxylase. **c** La 5-HT est stockée dans les vésicules VMAT. **d** La 5-HT est relâchée dans la fente synaptique. **e** La 5-HT se lie à une multitude de récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques. **f** Recapture de la 5-HT par la SERT. **g** La 5-HT est restockée par les vésicules VMAT. **h** La 5-HT est dégradée par la monoamine oxydase (MAO). **i** La 5-HT active les autorécepteurs pré-synaptiques 5-HT_{1A}, responsable du rétro-contrôle négatif. **j** Inhibition des transporteurs de 5-HT par les inhibiteurs sélectifs de recapture de sérotonine (ISRS).

III.4.1. Les récepteur 5-HT_{2c}

Les récepteurs 5-HT_{2c} appartiennent à la superfamille des RCPG. Ils sont liés à une protéine G_{q/11}. Leur stimulation active la phospholipase C qui hydrolyse le biphosphate du phosphatidylinositol (PIP₂), en inositol triphosphate (IP₃) et diacylglycérol (DAG). Ce dernier joue un rôle dans l'activation de la protéine kinase C tandis qu'un surcroît d'IP₃ entraîne l'augmentation de la concentration en calcium intracellulaire, à partir des stocks présents dans le réticulum endoplasmique (**Burns et coll., 1997 ; Fitzgerald et coll., 1999**). Ce récepteur aurait en outre la capacité d'augmenter la production de GMPc. 5-HT_{2c} possède une activité constitutive, en effet en présence ou en absence de ligands fixés une stimulation des voies de signalisation est tout de même perceptible (**Berg et coll., 2005**).

5-HT_{2c} (identifié tout d'abord *via* la sérotonine tritié puis plus tard, au moyen de la mésulergine tritié) est l'un des premiers récepteurs sérotoninergiques à avoir été cloné, il est constitué de 458 acides aminés. Il est principalement présent au niveau du système nerveux central, notamment au niveau du plexus choroïde, du cortex cérébral, de l'hippocampe, du striatum, de la substance noire, de l'amygdale, des ganglions basaux, de l'hippocampe et du thalamus (**Clemett et coll., 2000**). Ces récepteurs sont localisés entre autres sur les neurones GABA, glutamateriques et dopaminergiques, où ils agissent comme des hétérorécepteurs (**Baxter et coll., 1995 ; Leysen, 2004**).

Ce RCPG est capable de subir des modifications post-transcriptionnelles au niveau de son ARNm (**Nichols et coll., 2008**) altérant de ce fait les propriétés de codage protéique. Ces altérations conduisent à six isoformes du récepteur dont les activités peuvent être différentes et les sensibilités pharmacologiques diverses.

a. Implication pathologique de 5-HT_{2c}

Le récepteur 5-HT_{2c} joue un rôle dans le contrôle de l'humeur et de l'anxiété, en régulant la libération de dopamine dans certaines parties du cerveau. Une suractivité de 5-HT_{2c} peut contribuer aux symptômes dépressifs et anxieux, les personnes suicidaires ont d'ailleurs un fort taux de récepteur 5-HT_{2c} au niveau du cortex pré-frontal. De ce fait, ce récepteur a un intérêt particulier comme cible pour le traitement de la dépression. Il joue un rôle important dans le mécanisme d'action des

antidépresseurs ISRS et de certains antipsychotiques de type neuroleptiques atypiques (Cremers et coll., 2007 ; Quesseveur et coll., 2012).

b. Les ligands sélectifs du récepteur 5-HT_{2c}

La recherche de ligands 5-HT_{2c} a conduit à la découverte de nombreuses molécules.

1. Agonistes 5-HT_{2c}

Le Lorcaserin est un agoniste 5-HT_{2c} sélectif, développé par la firme Arena pour le traitement de l'obésité (Smith et coll., 2008). Il a été approuvé par la FDA mais, reste tout de même une substance contrôlée (Redman et coll., 2010). La Vabicaserin est un agoniste des récepteurs 5-HT_{2c}, développé par Wyeth Research pour le traitement de la schizophrénie (Dunlop et coll., 2011).

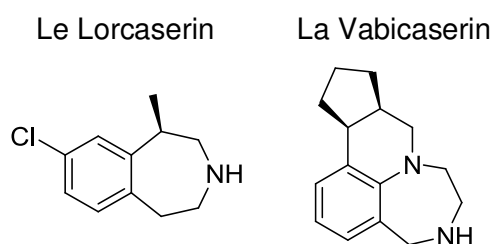


Figure 7 : Structures de quelques agonistes 5-HT_{2c}

2. Antagonistes 5-HT_{2c}

Par ailleurs, les récepteurs 5-HT_{2c}, possèdent une affinité élevée pour les antipsychotiques. Cette constatation a incité les chercheurs à s'intéresser de plus près à la recherche d'éventuels antipsychotiques antagonistes 5-HT_{2c}. Par exemple, les composés SB-243213, SB22357 et SB-206553 auraient des propriétés anxiolytiques et antidépresseives (Bromidge et coll., 2000).

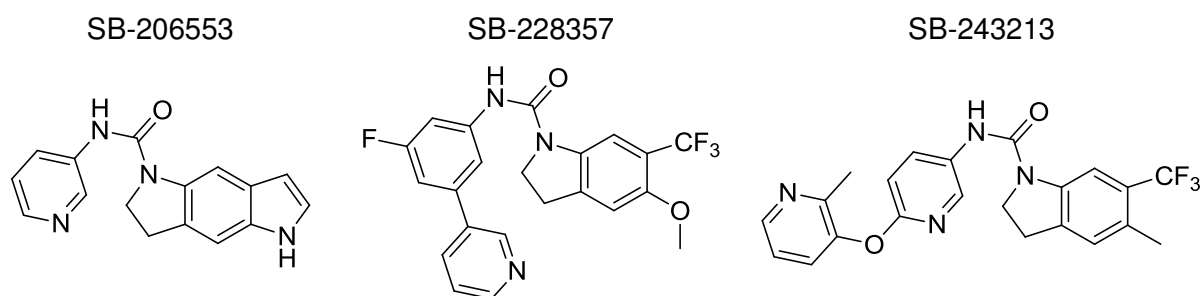


Figure 8 : Structures de quelques agonistes inverses 5-HT_{2c}

Citons également, le CEPC (**McCorvy et coll., 2011**) et le RS-102221, premier antagoniste 5-HT_{2c} développé par Hoffmann-La Roche (**Bonhaus et coll., 1997**).

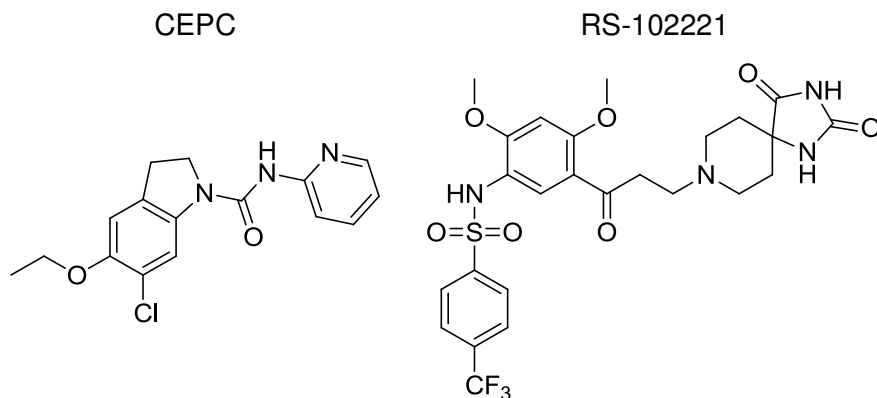


Figure 9 : Structures de quelques antagonistes 5-HT_{2c}

Rappelons que l'agomélatine commercialisée pour le traitement de la dépression majeure chez l'adulte est un antagoniste 5-HT_{2c} en plus d'être agoniste mélatoninergique.

Les travaux de ce manuscrit se sont par la suite focalisés uniquement sur les ligands mélatoninergiques.

IV. Travaux antérieurs

Avec la découverte des différents récepteurs mélatoninergiques, il était important de concevoir et de synthétiser de nouvelles molécules sélectives, agonistes ou antagonistes afin d'obtenir de nouveaux outils pharmacologiques indispensables à une meilleure compréhension du rôle de ces différents sous types réceptoriels, et éventuellement de futurs candidats médicaments.

Des travaux ont été réalisés et on conduit à la synthèse d'un grand nombre de ligands mélatoninergiques d'affinités et de sélectivités différentes (**Rivara et coll., 2008, Zlotos, 2012 et 2014**). Les IC_{50} ou K_i rapportés pour comparer les affinités des différents composés ont été déterminés à l'aide d'études de liaison utilisant comme radioligand la 2-[^{125}I]iodomélatonine sur des membranes cellulaires de *Pars tuberalis* de mouton, et des lignées cellulaires CHO et HEK293. La plupart des données disponibles dans la littérature étant obtenues sur des préparations tissulaires différentes, l'établissement de relation structure-affinité-activité (RSAA) pour ces ligands mélatoninergiques n'est pas simple.

IV.1. Ligands mélatoninergiques sur le marché ou en phase clinique

IV.1.1. Le ramelteon

Le ramelteon, TAK-375 ou (*S*)-*N*-[2-(1,6,7,8-tétrahydro-2H-indéno-[5,4-*b*]furan-8-yl)éthyl]propionamide est l'analogue indénofurannique de la mélatonine.

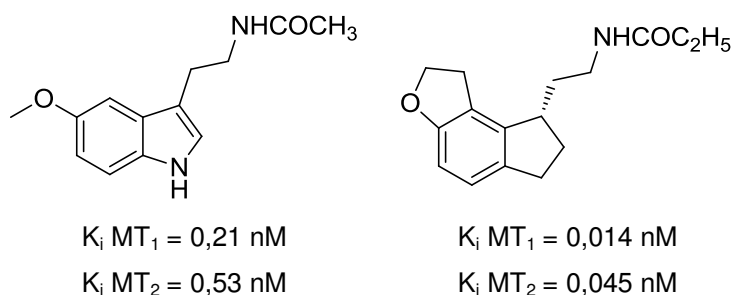


Figure 10 : Structure et profil pharmacologique de la mélatonine et du Rameltéon.

Il est commercialisé sous le nom de Rozerem® par les laboratoires Takeda aux Etats Unis depuis 2005, c'est le premier agoniste mélatoninergique approuvé par la FDA. Il

présente un temps de demi-vie, de 1 à 2 heures, plus important que celui de la mélatonine, il est par conséquent susceptible d'avoir des propriétés plus intéressantes, comme agent inducteur du sommeil. Il est notamment prescrit contre les troubles du sommeil tel que l'insomnie (**Miyamoto, 2009**). Le ramelteon améliore le temps de sommeil et raccourcit le temps de latence à l'endormissement mais, n'a aucune action sur la durée du sommeil. Par ailleurs, le ramelteon est capable de resynchroniser le rythme veille/sommeil.

IV.1.2. L'agomélatine

L'agomélatine, S20098 ou *N*-(2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl)acétamide) est l'analogue naphthalénique de la mélatonine. Comparée à la mélatonine, elle présente une demi-vie plus longue (2 à 3 heures) et une affinité plus importante pour les récepteurs mélatoninergiques.

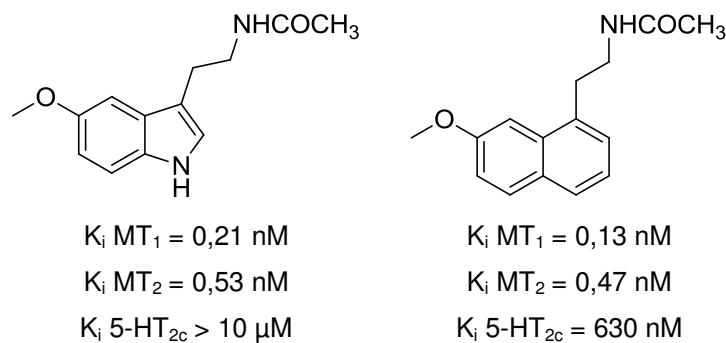


Figure 11 : Structure et profil pharmacologique de la mélatonine et de l'agomélatine

L'agomélatine est un antidépresseur agoniste puissant et non sélectif des récepteurs mélatoninergiques MT_1 et MT_2 et un antagoniste vis-à-vis des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2c} . Il a donc la capacité de resynchroniser les rythmes circadiens perturbés en cas de dépression et augmente le taux de noradrénaline et de dopamine. Il a obtenu son autorisation de mise sur le marché en 2009 et est commercialisé sous le nom de Valdoxan®, Melitor® ou de Thymanax® par les laboratoires Servier.

L'agomélatine possède une bonne efficacité et un bon profil pharmacologique. En effet, les essais cliniques sur plus de 4000 adultes souffrant d'un épisode de dépression majeure ont montré une efficacité sur les symptômes de la dépression,

notamment l'humeur dépressive, l'anxiété, le ralentissement psychomoteur, les troubles du sommeil et la fatigue. Une rémission plus complète et plus durable est ainsi observée par rapport aux autres antidépresseurs. La majorité des patients voit une amélioration en l'espace d'une semaine avec une dose quotidienne de 25 mg. Ces effets ont été confirmés par tous les modèles animaux validés qui ont été testés à ce jour **(De Bodinat et coll., 2010)**. Comme l'Imipramine, l'agomélatine, sous des conditions de traitement aigu et chronique, réduit le temps d'immobilité des rongeurs dans le test de la nage forcée **(Bourin et coll., 2004)**.

Dernièrement des essais cliniques ont été réalisés dans le traitement des NES (night eating symptoms). C'est une maladie émergente combinant obésité et dépression qui se caractérise principalement par des désordres liés au sommeil, à l'humeur, au stress et à une hyperphagie. Cette pathologie s'accompagnant de changements des rythmes circadiens et d'altérations dans la sécrétion de cortisol et autres hormones, l'agomélatine semblerait pouvoir améliorer ces symptômes. La synergie des activités mélatoninergique et sérotoninergique permet d'améliorer considérablement les manifestations liées à l'humeur et à l'anxiété fréquemment présentes dans les cas de comorbidité chez les patients atteints de NES. Les effets bénéfiques de l'agomélatine sur cette maladie sont notamment caractérisés par une diminution des scores d'HAM-D et d'IMC chez les patients traités **(Milano et coll., 2013)**.

Les effets secondaires de cet antidépresseur, sont moindres comparés aux autres antidépresseurs. En effet, il n'agit pas sur les récepteurs adrénergiques, cholinergiques ou histaminergiques. Les effets indésirables généralement faibles à modérés sont la plupart du temps des nausées et des vertiges.

Métabolisation de l'agomélatine

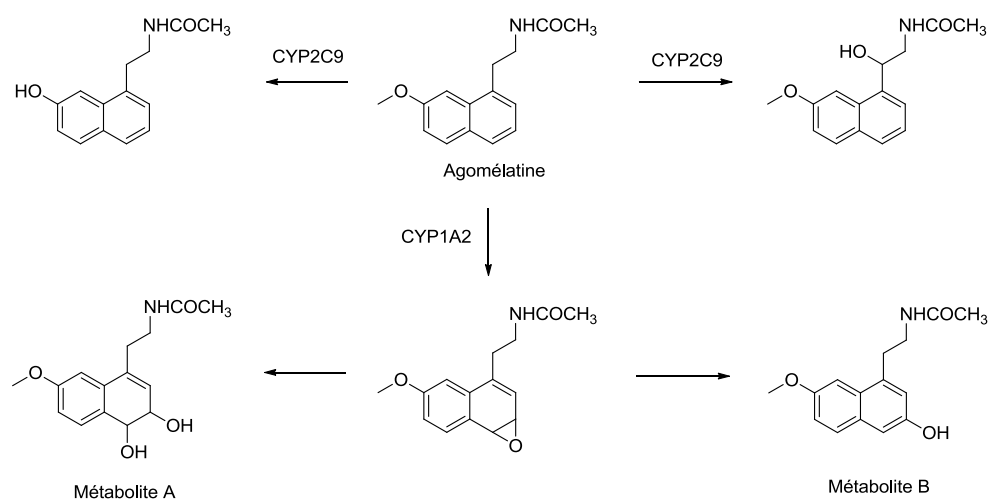


Schéma 12 : Métabolisation de l'agomélatine

L'agomélatine est rapidement absorbée après administration par voie orale puisque son taux d'absorption est supérieur à 80%. Elle est ensuite métabolisée dans le foie par le cytochrome CYP1A2 et en moindre proportion par l'isoforme CYP2C9. Les deux principaux métabolites découlant de cette biotransformation sont la 3,4-dihydroxyagomélatine (Métabolite A) et la 3-hydroxyagomélatine (Métabolite B) obtenues *via* l'époxyde. En moindre proportion, l'agomélatine est métabolisée par déméthylation en position 7 et hydroxylation en β de l'acétamide. Ces métabolites inactifs sont rapidement conjugués puis excrétés de façon prédominante par les urines (**Bogaards et coll., 2000**).

IV.1.3. Le tasimelteon

Le tasimelteon, VEC-162 ou (1*R*,2*R*)-*N*-(2(2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)cyclopropyl méthyl)propanamide développé par les laboratoires Vanda Pharmaceuticals est un agoniste mélatoninergique non sélectif.

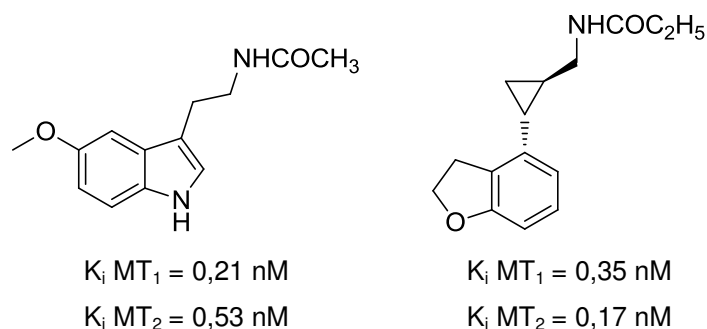


Figure 12 : Structure et profil pharmacologique de la mélatonine et du Tasimelteon.

En 2009, le tasimelteon était en phase III des essais cliniques. Il était recommandé pour le traitement des troubles du sommeil puisqu'il améliorait la qualité et la quantité de sommeil (**Rajaratnam et coll., 2009**). En mai 2013, le laboratoire pharmaceutique soumet une nouvelle application thérapeutique le tasimelteon pourrait être utilisé comme traitement du syndrome hypernyctéméral chez les personnes aveugles. C'est une pathologie liée à l'absence de synchronisation des rythmes circadiens.

Le tasimelteon (Hetlioz®) obtient son AMM en janvier 2014 pour le traitement des troubles hypernyctéméraux. C'est à ce jour le seul traitement approuvé par la FDA pour cette pathologie (**Dhillon et coll., 2014**).

IV.1.4. Le TIK-301

Le TIK-301, (*R*)-*N*-(2-(6-chloro-5-méthoxy-1*H*-indol-3-yl)propyl)acétamide (ou LY156735 ou PD-6735) développé par les laboratoires Tikvah pharmaceuticals, est en phase III des essais cliniques. C'est un agoniste mélatoninergique possédant par rapport à la mélatonine un temps de demi-vie et une biodisponibilité plus importants.

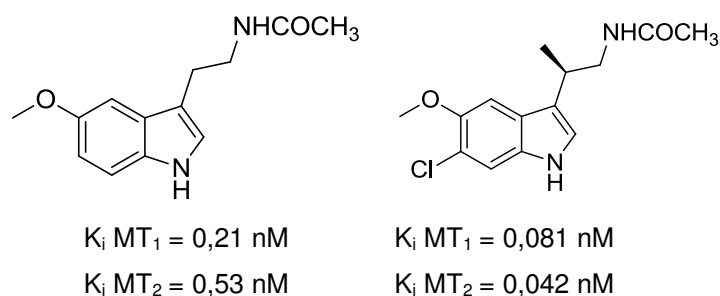


Figure 13 : Structure et profil pharmacologique de la mélatonine et du TIK-301.

TIK-301 semble accélérer la réadaptation du cycle circadien après un déphasage. Il pourrait donc être utilisé dans le traitement des troubles du sommeil et des décalages horaires. Ce composé possède d'autre part une activité antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2b} et 5-HT_{2c}, ce qui ouvrirait de nouvelles perspectives thérapeutiques et notamment dans le traitement des troubles dépressifs (**Landolt et coll., 2009**).

IV.1.5. La piromélatine

La piromélatine, *N*-(2-(5-méthoxy-1*H*-indol-3-yl)éthyl)-4-oxo-4*H*-pyran-2-carboxamide ou NEU-P11 développé par les laboratoires Neurim Pharmaceuticals est un agoniste mélatoninergique.

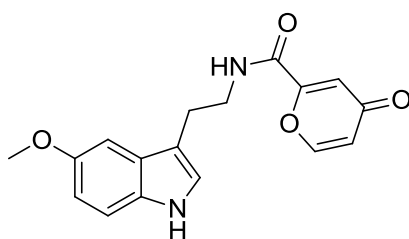


Figure 14 : Structure de la piromélatine

La piromélatine est en phase II des essais cliniques. Développée au départ pour le traitement de l'insomnie, elle est maintenant recommandée pour le traitement des troubles cognitifs et des troubles du sommeil dans la maladie d'Alzheimer. En effet, grâce à son profil mélatoninergique, la piromélatine peut resynchroniser les rythmes circadiens. En outre ce ligand présente une activité agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} et 5-HT_{1D}, la piromélatine agit donc comme un régulateur de l'humeur et de la mémoire (**He et coll., 2013**). La synergie des activités mélatoninergique et sérotoninergique exacerbe la neurogénèse et la neuroprotection.

La piromélatine possède en outre une composante antagoniste 5-HT_{2c}, qui provoquerait des propriétés antidépressives (**Tian et coll., 2010**).

IV.2. Ligands mélatoninergiques et RSA

Il est maintenant bien établi que la mélatonine intervient dans de nombreux processus physiopathologiques et neuroendocriniens. Sa structure à la fois simple et originale en fait un chef de file intéressant.

Au cours de ces trente dernières années de nombreux ligands mélatoninergiques ont fait l'objet de publications. Ces composés possèdent des structures diverses et variées telles que des indoles, des naphthalènes, des tétralines, des aza-naphthalène, des aza-tétralines, des benzofuranes, des benzothiophène, des benzoxazoles, des quinoxalines et bien d'autres encore.

Le nombre de ces ligands est si important que les composés mentionnés dans ce rapport se limiteront uniquement aux dérivés indoliques et naphthaléniques.

IV.2.1. Pharmacomodulations de la structure de la mélatonine

Diverses pharmacomodulations de la mélatonine sont rapportées dans la littérature.

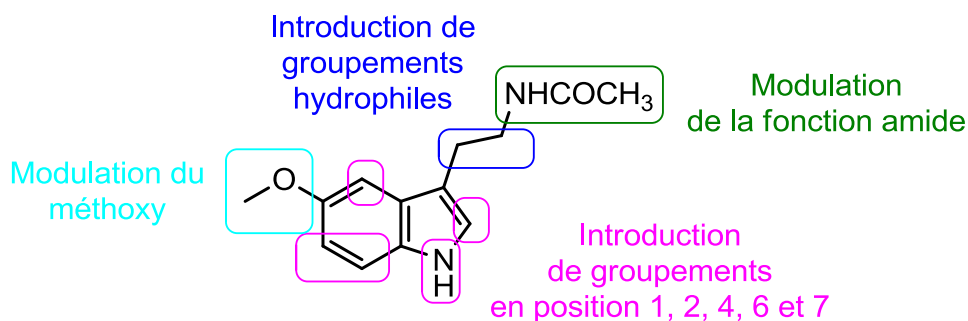


Figure 15 : Pharmacomodulations de la mélatonine

a. Modulation des différentes positions de la mélatonine

Les ligands mélatoninergiques sont bien trop nombreux pour faire ici l'objet d'un chapitre. C'est pourquoi nous avons préféré ne mentionner que les ligands les plus intéressants.

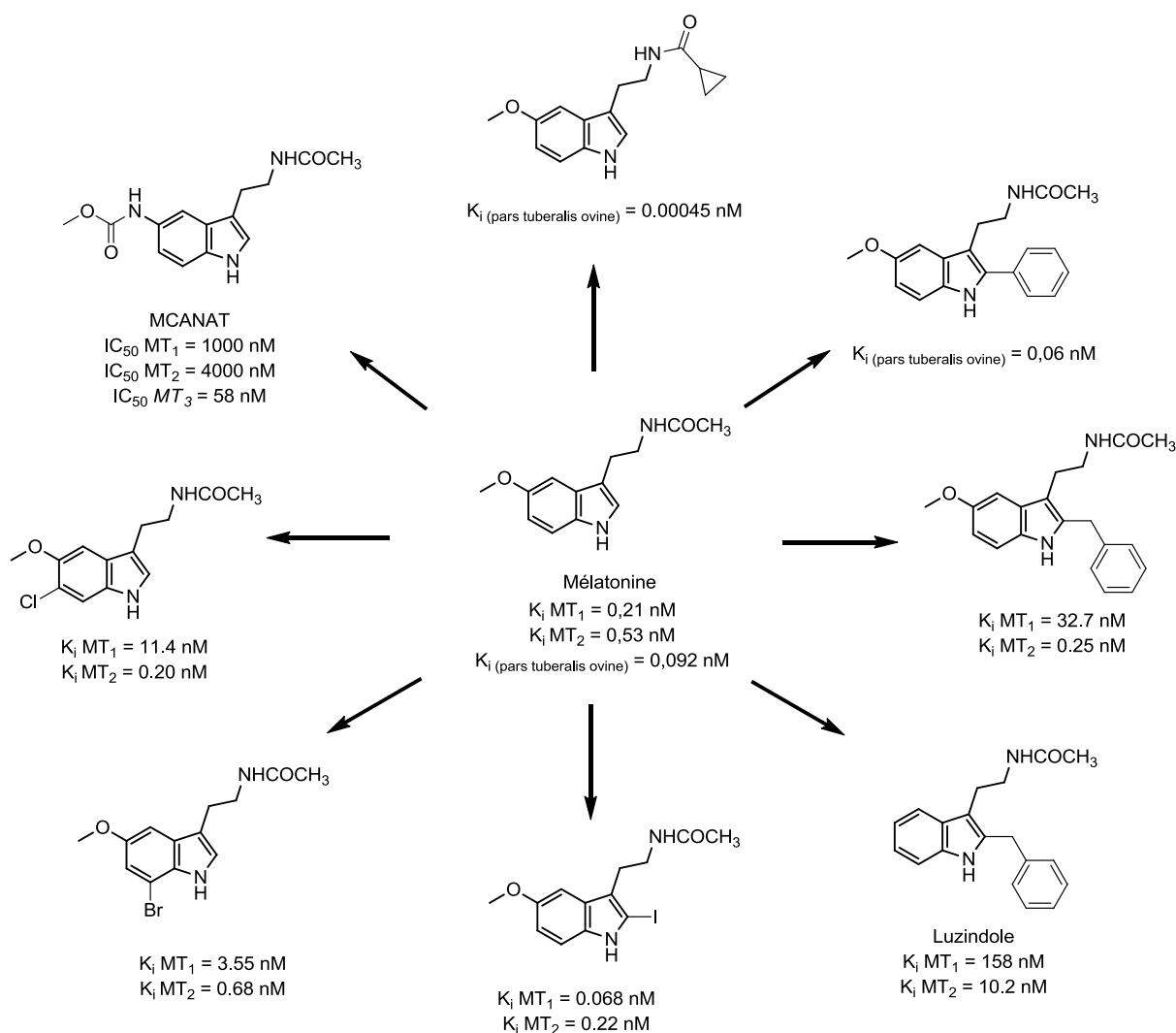


Schéma 13: Modulation de la structure de la mélatonine

D'une manière générale, la modulation de la fonction amide a un impact positif sur le profil mélatoninergique comme pour le cyclopropanamide (**Spadoni et coll., 1993**) qui présente une amélioration de 2 Log de l'affinité mélatoninergique sur la *pars tuberalis* par rapport à la mélatonine.

Parmi tous les composés synthétisés, le ligand iodé est sans contexte le plus intéressant (**Dubocovitch et coll., 1997**). La 2-iodomélatonine, plus affine que la mélatonine, est devenue le radioligand mélatoninergique le plus utilisé de nos jours. De manière générale, la substitution en position 2 par un halogène, un alkyle ou un phényle conduit à des ligands non sélectifs dont les affinités sont améliorées par rapport à la mélatonine. C'est le cas de la 2-phénylmélatonine. En revanche l'introduction sur cette même position d'un groupement benzyle conduit à l'apparition d'une sélectivité MT₂. Le luzindole est également un ligand sélectif MT₂, dû à

l'introduction d'un benzyle en position 2 (**Dubocovitch et coll., 1997**). En outre l'absence de groupement méthoxy en position 5 confère à ce composé une activité antagoniste. C'est le premier antagoniste sélectif MT_2 découvert.

Le remplacement du groupement méthoxy par des groupements carbamate ou sulfonyle affecte grandement l'affinité pour les récepteurs MT_1 et MT_2 . Il en résulte une affinité pour le site MT_3 , c'est le cas de la MCANAT qui est un ligand MT_3 sélectifs (**Pickering et coll., 1990**).

Quelques modulations des positions 6 et 7 de l'indole sont également mentionnées dans la littérature (**Dubocovitch et coll., 1997 ; Faust et coll., 2007**). Elles conduisent en général à un début de sélectivité pour le récepteur MT_2 , celle-ci étant plus marqué pour la 6-chloromélatonine.

b. Modulation du cycle indolique

Notre laboratoire ainsi que d'autres équipes se sont intéressés à la structure de la mélatonine. En effet, le métabolisme intense et rapide de la mélatonine étant dû en partie à son noyau indolique, diverses modifications ont été apportées. Plus particulièrement, le principe de bioisostérie a été appliqué à la mélatonine.

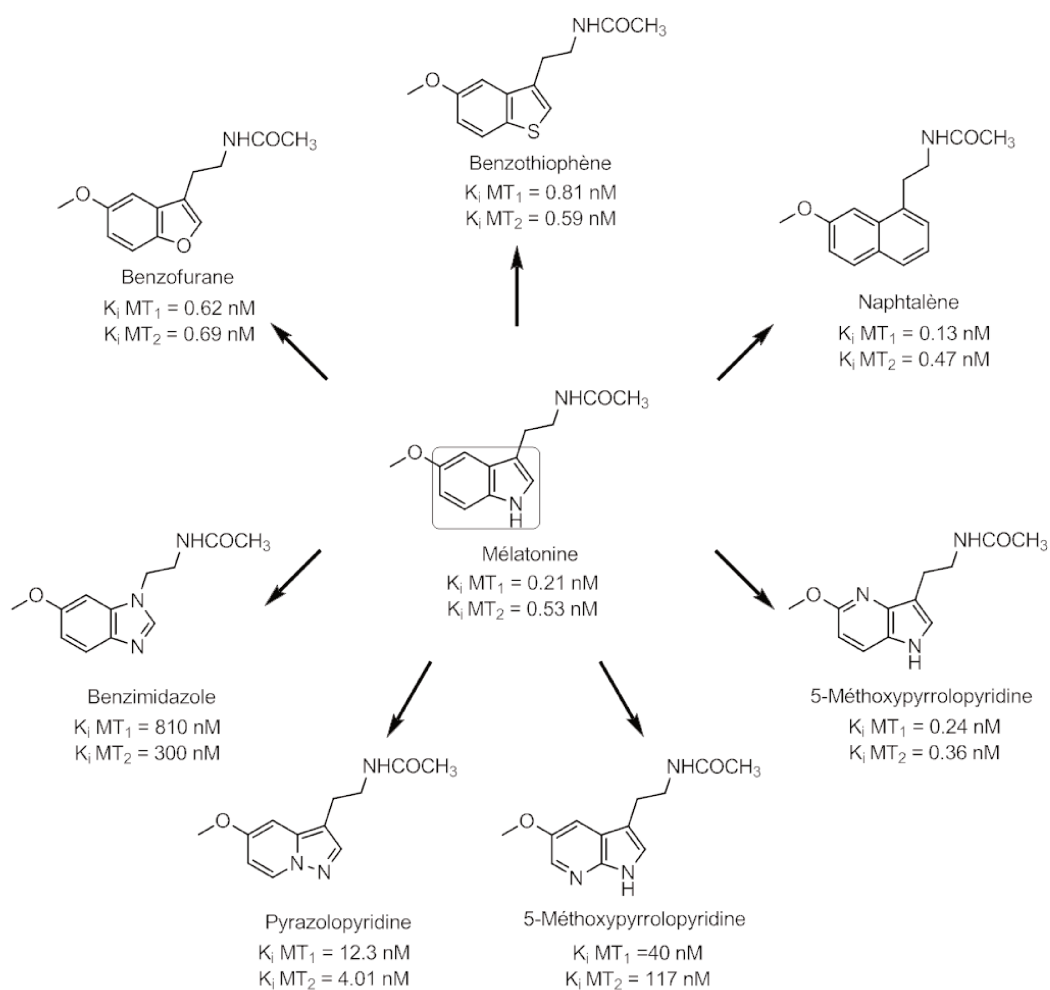


Schéma 14 : Bioisostères de la mélatonine

Des noyaux hétérocycliques ou carbocycliques ont été envisagés. Dans cette optique, les divers travaux réalisés antérieurement au sein du laboratoire ont montré que le cycle indole de la mélatonine pouvait être remplacé par des isostères naphtalène, benzofurane ou benzothiophène conduisant à des agonistes mélatoninergiques non sélectifs et possédants une affinité subnanomolaire. Ces résultats confirmant de ce fait la validité du principe de bioisostérie (**Yous et coll., 1992 ; Depreux et coll., 1994 ; Marot et coll., 1998**).

Le remplacement de l'indole par des cycles diazotés a également été réalisé. Lorsque le ligand diazoté possède deux azotes sur le cycle porteur de la chaîne acétamidoéthyle comme le benzimidazole, les affinités mélatoninergiques chutent d'un facteur 1000. En revanche, les composés azaindoliques ont un bon profil mélatoninergique en particulier le ligand 4-azaindole (**Mazéas et coll., 1999 ; Jeanty et coll., 2008**) qui possède des affinités subnanomolaire. Enfin, le ligand

pyrazolopyridine (**Elsner et coll., 2006**) présente des affinités intermédiaires de l'ordre du nanomolaire. Ce composé possède deux azotes dont un sur le cycle porteur de la chaîne acétamide et l'autre sur la jonction. Suite à ces résultats, une déduction semble s'imposer, la présence de deux atomes d'azote sur de telles structures n'est envisageable que si les deux atomes sont sur des cycles différents.

Parmi tous les analogues mélatoninergiques préparés, les laboratoires Servier ont choisi de développer l'analogue naphthalénique (agomélatine) commercialisé depuis 2009 en tant qu'antidépresseur sous le nom de Valdoxan®. L'agomélatine, unique en son genre allie un caractère agoniste mélatoninergique et un caractère antagoniste sérotoninergique. Elle constitue le chef de file d'une nouvelle classe d'antidépresseurs possédant cette double action, provoquant moins d'effet secondaires et n'entraînant pas de dépendance par rapport aux composés actuellement sur le marché. Cependant, sa faible biodisponibilité justifie la recherche de composé plus puissants et occasionnant encore moins d'effets secondaires.

IV.2.2. Pharmacomodulation de la structure de l'agomélatine

Les travaux dans ce domaine ont consisté à réaliser différentes modulations sur l'agomélatine en introduisant des groupements qui permettent d'une part, de bloquer les positions métaboliques et d'autre part, de rendre nos composés plus affins pour le récepteur 5-HT_{2c} tout en conservant un bon profil mélatoninergique.

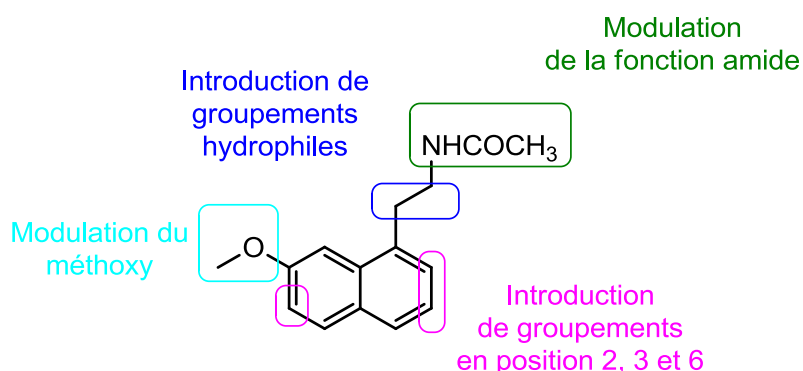


Figure 16 : Modulations de l'agomélatine

a. Modulation de la fonction amide

Il a été démontré, que la fonction amide joue un rôle important dans la reconnaissance aux récepteurs. Un nombre important de modifications au niveau de cette fonction a donc été réalisé (Yous et coll., 1992 ; Ettaoussi et coll., 2012).

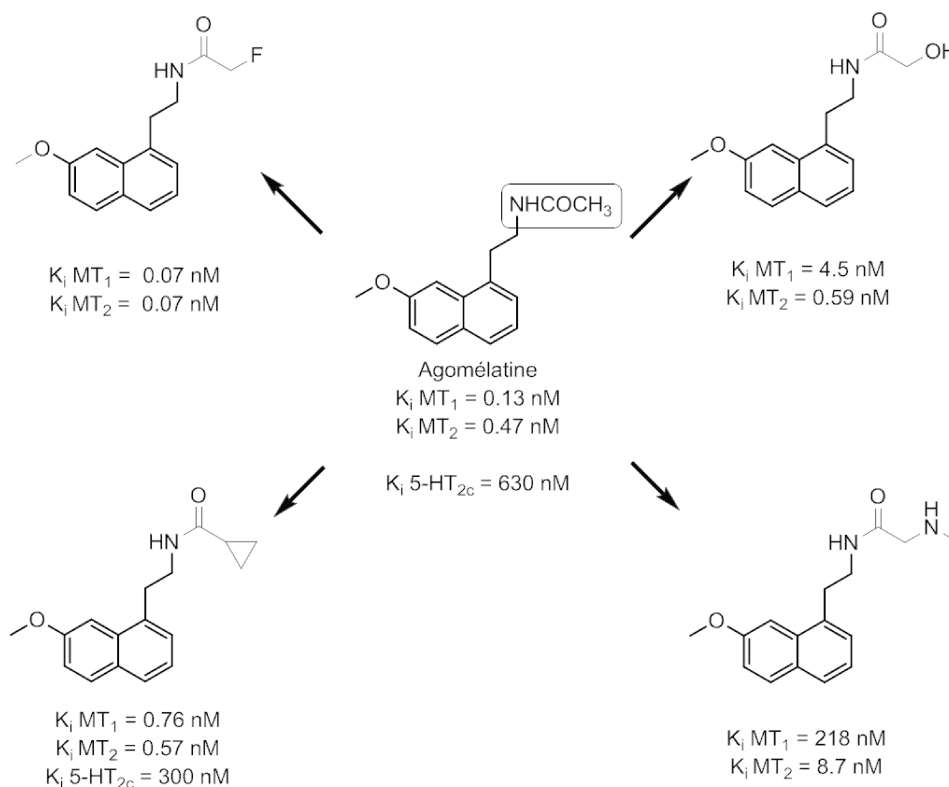


Schéma 15 : Structures des différents amides

En ce qui concerne l'affinité sérotoninergique, seul le cyclopropanamide présente une composante 5-HT_{2c} dans cette famille avec une affinité améliorée d'un facteur 2 par rapport à celle de l'agomélatine.

Cette modulation permet en outre de conserver un bon profil mélatoninergique avec une amélioration par rapport à l'agomélatine, notamment pour le fluoroacétamide qui présente une amélioration de 1 Log des affinités. Le profil MT₁/MT₂ du cyclopropanamide est du même ordre de grandeur que l'agomélatine. Les autres ligands sont quant à eux moins affins avec une affinité de l'ordre du nanomolaire.

En règle générale, que ce soit en série naphthalénique, indolique, benzofuranique ou benzothiophénique, l'augmentation de la longueur de chaîne de la fonction acétamide entraîne une amélioration des affinités mélatoninergiques avec un

extrémum dans le cas du propanamide. Une chute des affinités est observée pour des longueurs de chaîne supérieures. Pour les substituants cycloalkyles, le même constat est observé. Les affinités sont maximales pour les cyclopropanamide et cyclobutanamide.

b. Modulation du cycle naphthalénique

Des travaux ont consisté à remplacer le naphthalène par des benzocycloalcanes. L'analogue tétrahydronaphthalénique présente une affinité et une activité voisines de celles de l'agomélatine (**Fourmaintraux et coll., 1998**).

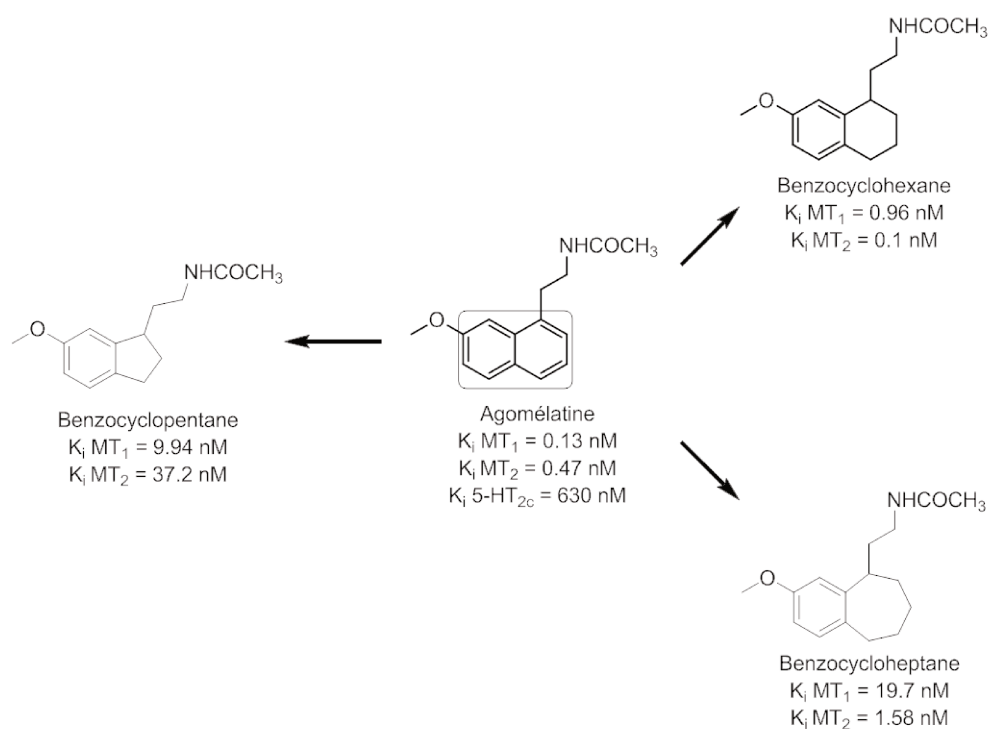


Schéma 16 : Structures des analogues benzocycloalcanes

Ces résultats montrent que l'aromaticité du cycle porteur de la chaîne acétamidoéthyle ne semble pas être essentielle. Ainsi, des benzocycloalcanes ont été synthétisés par notre laboratoire ainsi que par l'équipe de Langlois (**Kloubert et coll., 1998**). Plusieurs séries ont été développées, des benzocyclopentanes et des benzocycloheptanes. Les tétralines issues de notre laboratoire présentent les meilleures affinités. Par conséquent l'homologation inférieure ou supérieure du cycle entraîne une chute d'affinité.

c. Modulation de la position 2 du naphthalène

Peu de composés substitués en position 2 sont mentionnés dans la littérature. Seule l'équipe de Witt - Enderby a développé une série de produits substitués par des groupements alkoxy (Li et coll., 1997). Certains des produits les plus affins sont rapportés dans le schéma ci-dessous.

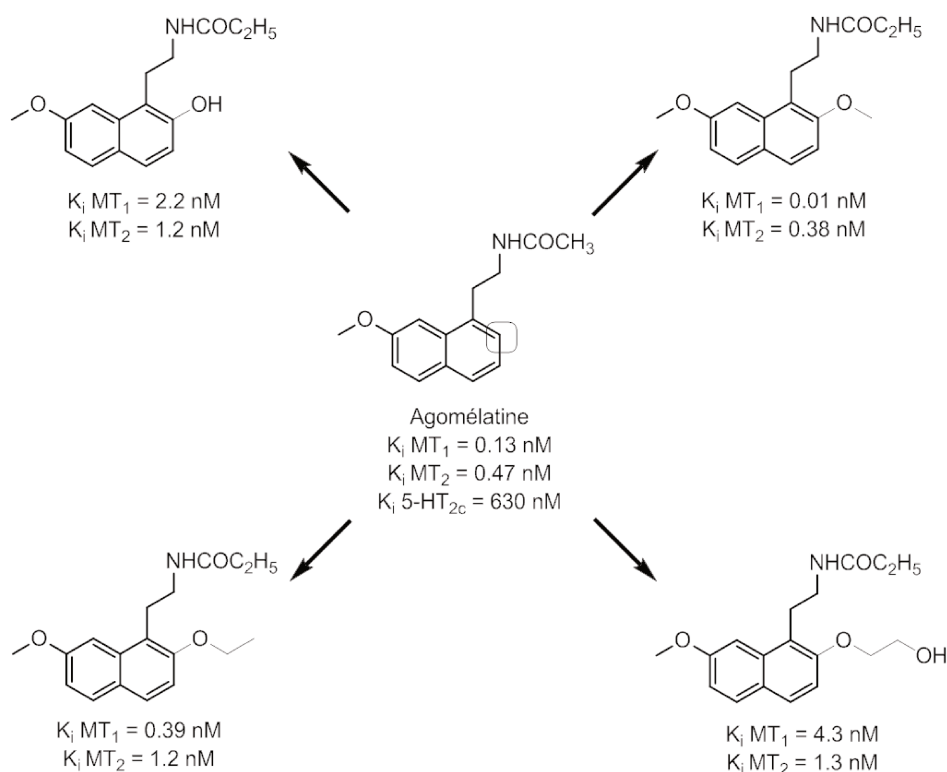


Schéma 17 : Substitution en position 2

L'introduction de groupements alkoxy en position 2 permet de conserver des affinités mélatoninergiques convenables voire de renforcer le profil mélatoninergique notamment en ce qui concerne le composé 2,7-diméthoxylé.

La substitution par des groupements non volumineux à ce niveau permet d'une part, de conserver une affinité nanomolaire et conduit d'autre part, à des produits non sélectifs.

d. Modulation de la position 3 du naphthalène

Le métabolisme de l'agomélatine étant dû en partie à une hydroxylation en position 3, de nombreux travaux ont eu pour but d'introduire à ce niveau divers groupements

afin de bloquer cette position métabolique (**Poissonnier-Durieux et coll., 2008 ; Ettaoussi et coll., 2012**)

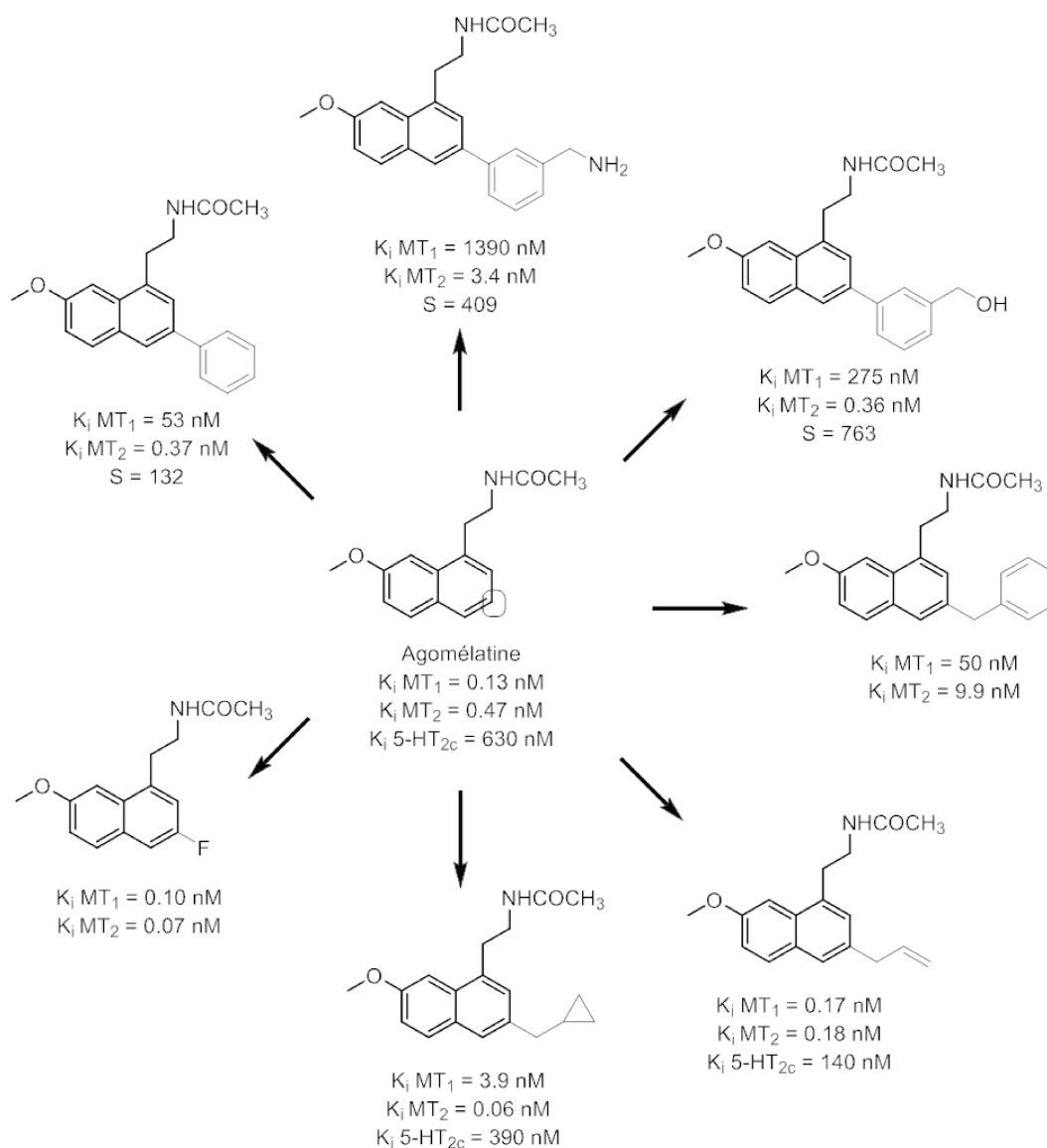


Schéma 18 : Ligands substitués en position 3

L'introduction en position 3 d'un phényle se traduit par une perte de l'affinité 5-HT_{2c} en plus de l'apparition d'une sélectivité MT₂. En effet, tandis que l'affinité MT₂ est conservée, l'affinité MT₁ chute d'un facteur 400. Suite à ces résultats divers substituants ont été introduits sur le phényle, générant pour la plupart des ligands MT₂ sélectifs. En particulier, une substitution en position méta par des groupements aminométhyle et hydroxyméthyle conduisant à des sélectivités respectives de 409 et 763 pour le récepteur MT₂.

A l'inverse, l'introduction d'un groupement benzyle génère un ligand non sélectif possédant des affinités de l'ordre du nanomolaire.

Par la suite, l'introduction d'un halogène tel qu'un fluor ou de groupements aliphatiques de type allyle ou méthylcyclopropane a été réalisée. Elle permet de conserver voire d'améliorer le profil mélatonnergique. Mais surtout, l'introduction de tels groupements permet d'améliorer le profil 5-HT_{2c}.

e. Modulation du groupement méthoxy

Le méthoxy est également impliqué dans la métabolisation de l'agomélatine. C'est pourquoi des pharmacomodulations ont été réalisées sur ce groupement.

- **Déplacement du méthoxy sur le naphthalène**

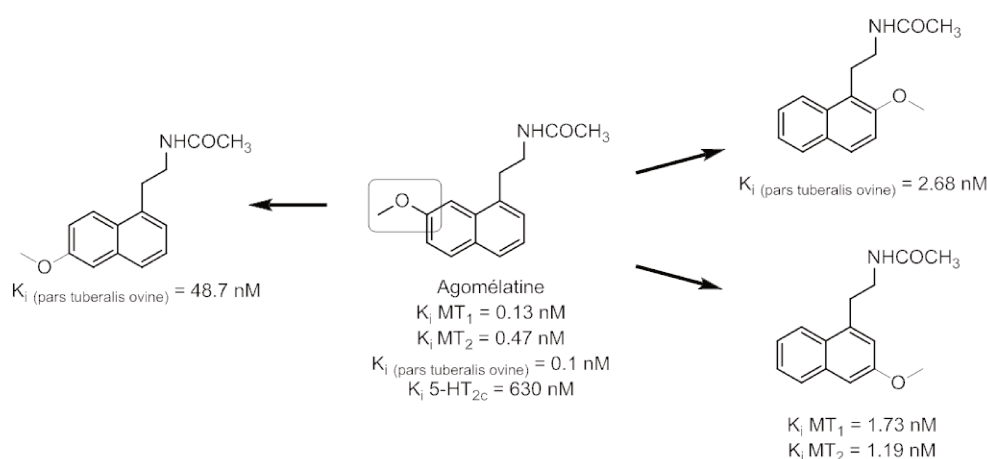


Schéma 19 : Déplacement du méthoxy sur le naphthalène

Trois ligands de ce type sont mentionnés dans la littérature : le 2-méthoxynaphthalène (**Langlois et coll., 1995**), le 3-méthoxynaphthalène (**Ettaoussi et coll., 2012**) et le 6-méthoxynaphthalène (**Depreux et coll., 1994**). En plus de l'absence d'affinité de ces trois ligands pour le récepteur 5-HT_{2c}, ils présentent des affinités mélatonnergiques de l'ordre du nanomolaire.

- Modulation du méthoxy

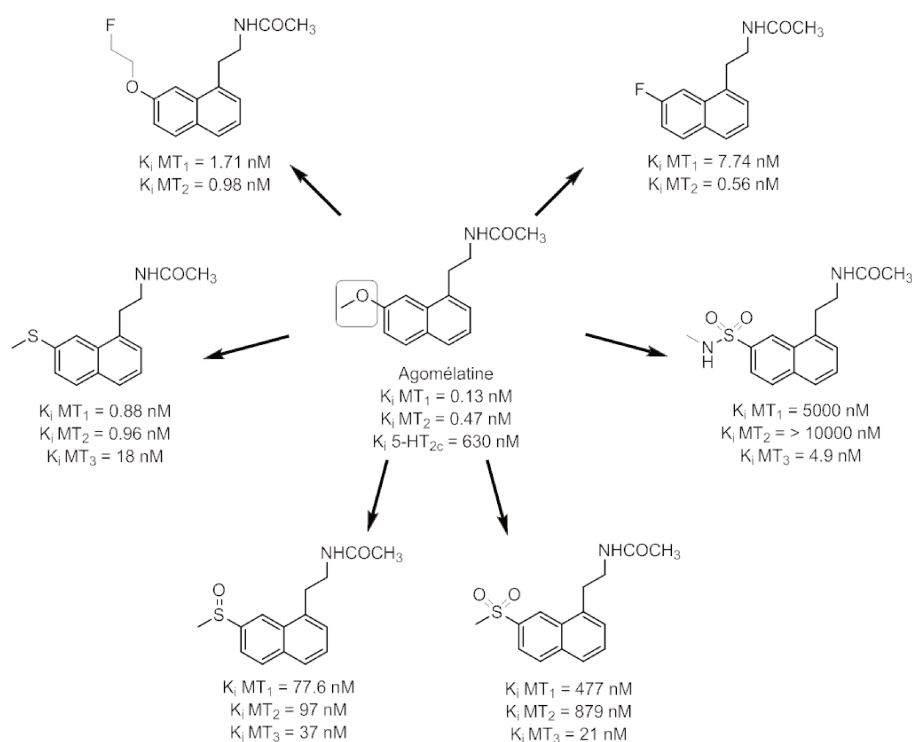


Schéma 20 : Modulation du groupement méthoxy

Une substitution du méthyle ou du méthoxy par des groupements fluorés (**Ettaoussi et coll., 2012**) a pour conséquence de diminuer légèrement l'affinité mélatoninergique qui reste tout de même de l'ordre du nanomolaire.

Le remplacement du méthoxy par des groupements soufrés (**Leclerc et coll., 2011**) conduit à l'apparition de l'affinité pour le site MT_3 . Le sulfane possède un bon profil mélatoninergique MT_1/MT_2 avec des affinités de l'ordre du subnanomolaire. Mais, plus le soufre est oxydé (groupements sulfinyle et sulfonyle) moins les ligands sont affins pour les récepteurs MT_1 et MT_2 conduisant ainsi à des ligands sélectifs du sous type récepteuriel MT_3 . La substitution par un groupement sulfonamide conduit à une perte totale des affinités MT_1/MT_2 et a une affinité MT_3 de l'ordre du nanomolaire.

- Restriction conformationnelle du méthoxy (Leclerc et coll., 1996)

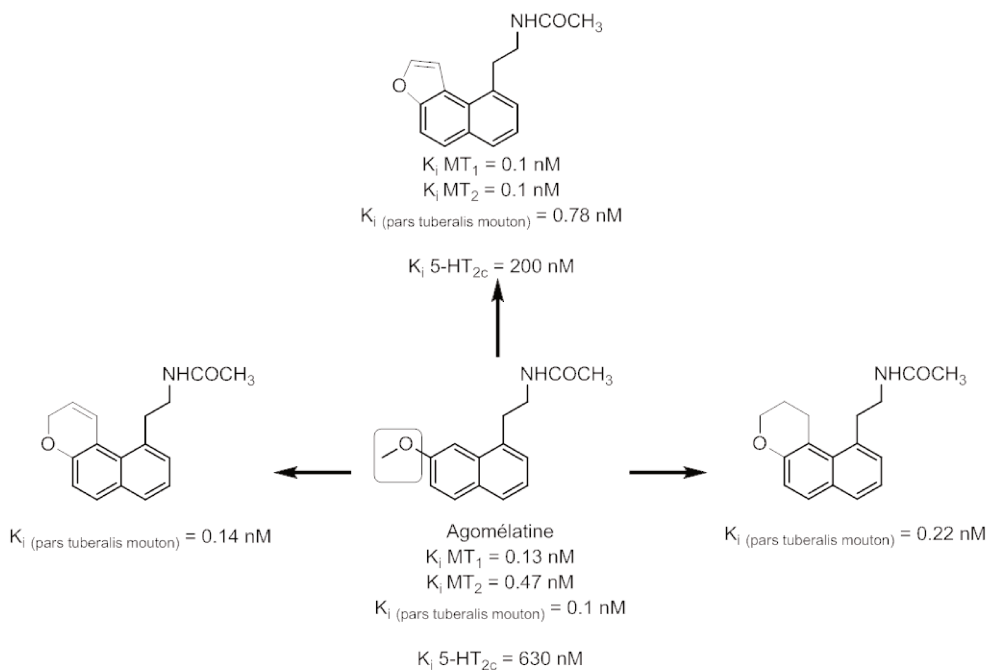


Schéma 21 : Rigidification du méthoxy

Plusieurs structures tricycliques dans lesquelles l'oxygène est inclus dans des cycles de tailles variables, insaturés ou non. Cette restriction conformationnelle permet de conserver une affinité mélatoninergique de l'ordre du subnanomolaire. Ce type de modulation fixe une orientation de l'oxygène adéquate pour un profil mélatoninergique. En ce qui concerne l'affinité sérotoninergique, seul le naphtofurane possède une affinité 5-HT_{2c} améliorée d'un facteur 3 par rapport à l'agomélatine.

f. Dimérisation du naphthalène

Des homodimères et des hétérodimères de l'agomélatine ont été synthétisés dans notre laboratoire afin d'améliorer le profil mélatoninergique des ligands (Descamps-François et coll., 2003 ; Mésangeau et coll., 2010). La plupart des ligands sont MT₁ sélectifs.

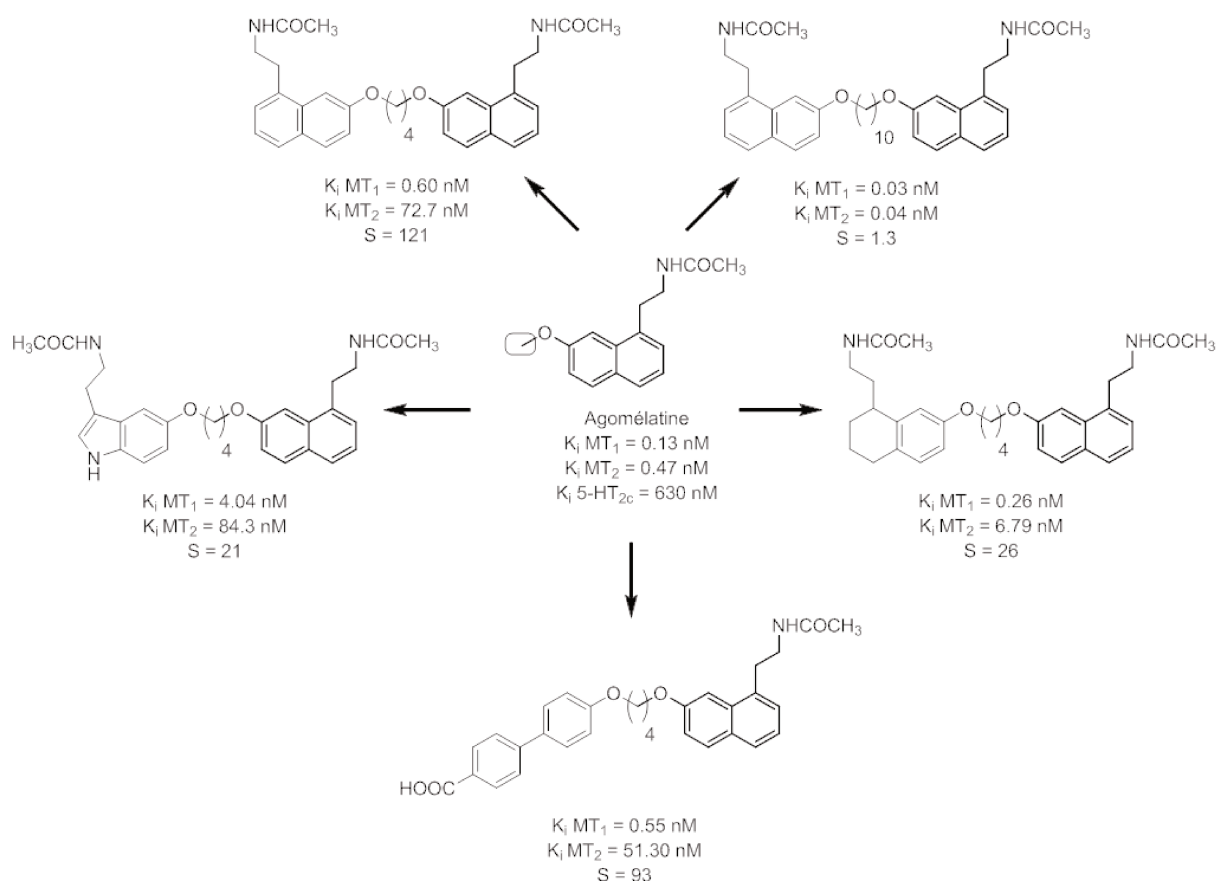


Schéma 22 : Dimères de l'agomélatine

Les homodimères ont été synthétisés avec des "linkers" de taille variable (entre 1 et 10 carbones). Les résultats montrent que lorsque le ligand est porteur d'un espaceur à 3 ou 4 carbones, le ligand est MT₁ sélectif, le composé à 4 carbones représenté ci-dessus présente une sélectivité de 121. En revanche, plus les deux motifs naphthalène sont éloignés plus le ligand redevient non sélectif, c'est le cas du composé à 10 carbones qui présente en outre des affinités de l'ordre de 10⁻¹¹ M.

Des hétérodimères ont par la suite été synthétisés. Le motif acétamidonaphthalène et le « linker » à 4 carbones ont été conservés tandis que le second motif aromatique a été modifié. Trois de ces ligands sont représentés ci-dessus, l'indole, la tétraline et le biphenyle qui sont MT₁ sélectif avec des affinités de l'ordre du subnanomolaire pour ce récepteur.

g. Modulation du chaînon éthyle

Des pharmacomodulations ont été apportées au niveau de l'éthyle de l'agomélatine.

- Restriction conformationnelle

Des rigidifications partielles ou totales sont décrites dans la littérature.

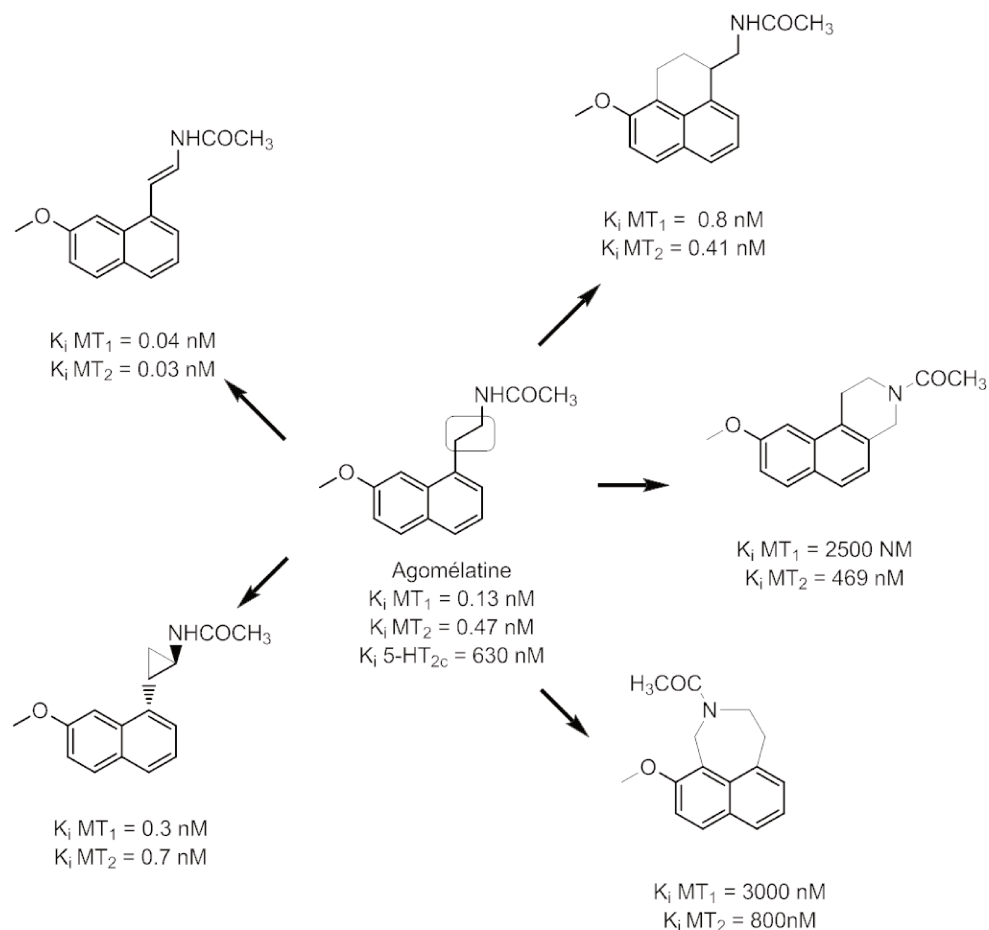


Schéma 23 : Rigidification du linker éthyle.

Des affinités mélatoninergiques de l'ordre du subnanomolaire voire meilleures ont pu être obtenues notamment pour les composés présentant des rigidifications mineures du chaînon éthyle, à savoir le vinyle et le cyclopropyle (**Morellato et coll., 2013**).

Le ligand phénalène partiellement rigidifié, présente un profil mélatoninergique voisin de celui de l'agomélatine (**Jellimann et coll., 2000**). En revanche, les structures totalement rigidifiées (dihydrobenzoisoquinoléine et dihydronaphtoazépine où l'azote de l'acétamide est inclus dans un cycle) montrent une chute considérable des affinités (**Rami et coll., 2013**). Ces résultats confirment l'importance du NH pour la reconnaissance aux récepteurs mélatoninergiques.

- substitution en β de l'amide

Cette position est connue pour être l'un des sièges de la biotransformation de l'agomélatine. Des groupements divers et variés ont donc été introduits en β de l'amide (**Ettaoussi et coll., 2013**).

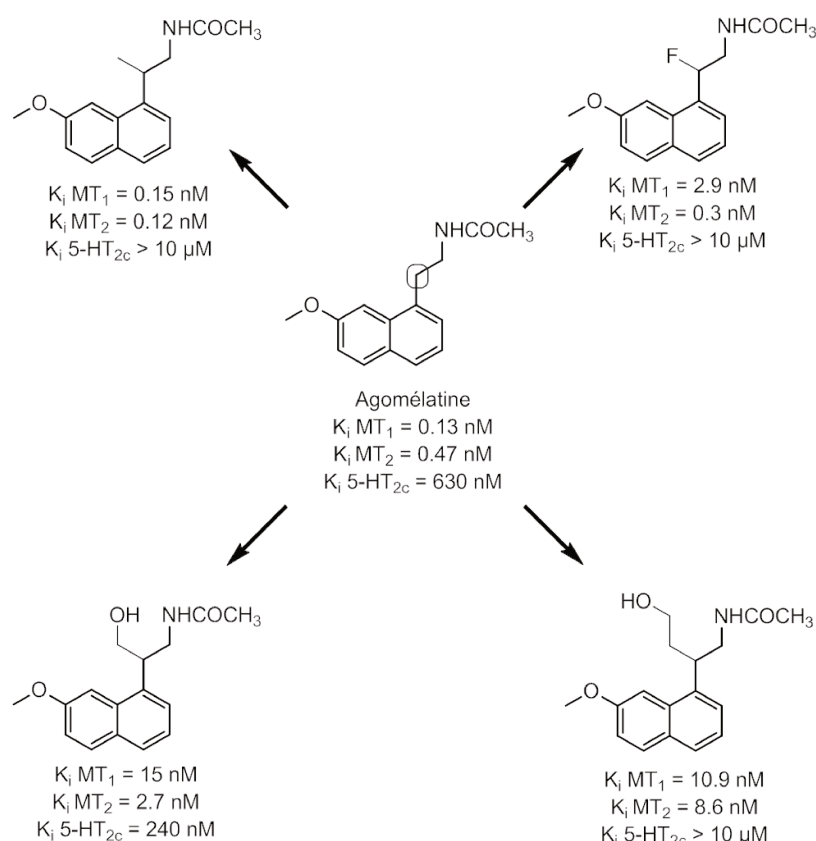


Schéma 24 : Substitution en β de l'amide

La présence sur cette position de groupement peu encombrant tel que le fluor ou le méthyle a pour effet de conserver de bonnes affinités mélatoninergiques de l'ordre du subnanomolaire.

Parmi toutes les molécules de ce type développées au sein de notre laboratoire, l'introduction d'un groupement hydroxyméthyle a retenu notre attention puisqu'il présentait un bon profil mélatoninergique et un profil sérotoninergique meilleur que celui de l'agomélatine. En revanche l'introduction d'un groupement hydroxyéthyle conduit à une perte de l'affinité 5-HT_{2c} même si elle permet de conserver des affinités mélatoninergiques de l'ordre du nanomolaire.

IV.2.3. Relations structure - affinité - activité

Plusieurs relations structure – affinité - activité découlent de toutes les pharmacomodulations des structures indoliques et naphthaléniques.

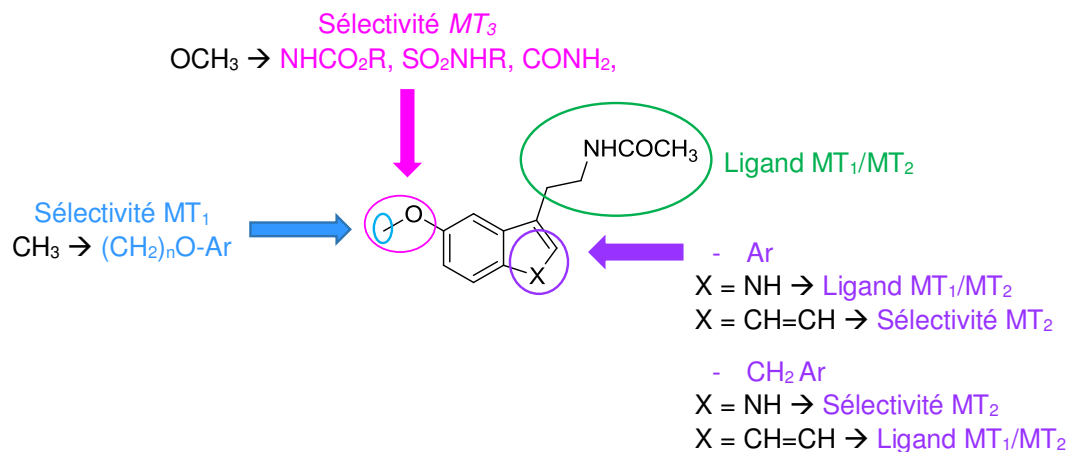


Schéma 25 : Relation structure - activité de l'agonélatine

- Lorsque le méthoxy est remplacé par des groupements carbamates, sulfonamides ou amides, une sélectivité pour le site MT_3 est observée.
- En revanche, lorsque le méthyle du méthoxy est remplacé par des groupements encombrants, tels que des aryl-alkyles avec une longueur de chaîne optimale de trois ou quatre carbones, les ligands obtenus sont MT_1 sélectifs.
- Les pharmacomodulations de la fonction amide conduisent en fonction du groupement, soit à des ligands MT_1/MT_2 , soit à une baisse des affinités mélatoninergiques lorsque ce groupement est encombrant.
- Les pharmacomodulations du cycle porteur de la chaîne acétamide conduisent à des sélectivités différentes selon les groupements et les structures.
 - Avec l'introduction de groupements aryles :
 - une meilleure affinité et une non-sélectivité sont observées pour des structures indoliques substituées en position 2
 - une sélectivité MT_2 est obtenue pour des structures naphthaléniques substituées en position 3.
 - Avec l'introduction de groupements méthyl-aryles :
 - une sélectivité MT_2 est observée pour des structures indoliques substituées en position 2
 - une meilleure affinité et une non-sélectivité sont obtenues pour des structures naphthaléniques substituées en position 3.

*Conception et
études pharmacologiques*

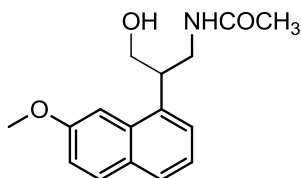
Chapitre II : Conception et évaluations pharmacologiques

En collaboration avec notre partenaire industriel, un cahier des charges a été établi, afin de rechercher un successeur potentiel à l'agomélatine. Un tel successeur doit remplir les conditions suivantes :

- Être agoniste non sélectif des récepteurs mélatoninergiques MT₁ et MT₂ avec des affinités de l'ordre du nanomolaire.
- Être antagoniste du récepteur sérotoninergique 5-HT_{2c} avec des affinités de l'ordre du nanomolaire.
- Être métaboliquement stable et posséder une biodisponibilité chez l'homme supérieure à 35%.
- Être non inducteur enzymatique
- Être brevetable

I. Travaux antérieurs

Les différentes pharmacomodulations réalisées sur l'agomélatine ont conduit à l'identification d'un nouveau chef de file, le composé **S22794** pour la recherche de successeurs potentiels.



*Figure 17 : Nouveau chef de file le **S22794***

Des pharmacomodulations ont été réalisées sur ce nouveau « lead » afin de l'optimiser et d'obtenir des ligands présentant de meilleurs profils pharmacologiques et pharmacocinétiques. Trois types de modulations ont été réalisés :

- Pharmacomodulation 1 : Modulation de la fonction amide et de la position 3 du cycle naphthalénique.
- Pharmacomodulation 2 : Restriction conformationnelle de la chaîne hydroxy méthyle.

- Pharmacomodulation 3 : Bioisostérie du naphtalène de l'agomélatine conduisant à la conception d'aza-naphtalènes.

I.1. Pharmacomodulation 1

Les modulations les plus prometteuses réalisées sur l'agomélatine ont été effectuées, et plus particulièrement les modulations de la fonction amide et de la position 3 du naphtalène (**Ettaoussi et coll., 2013**).

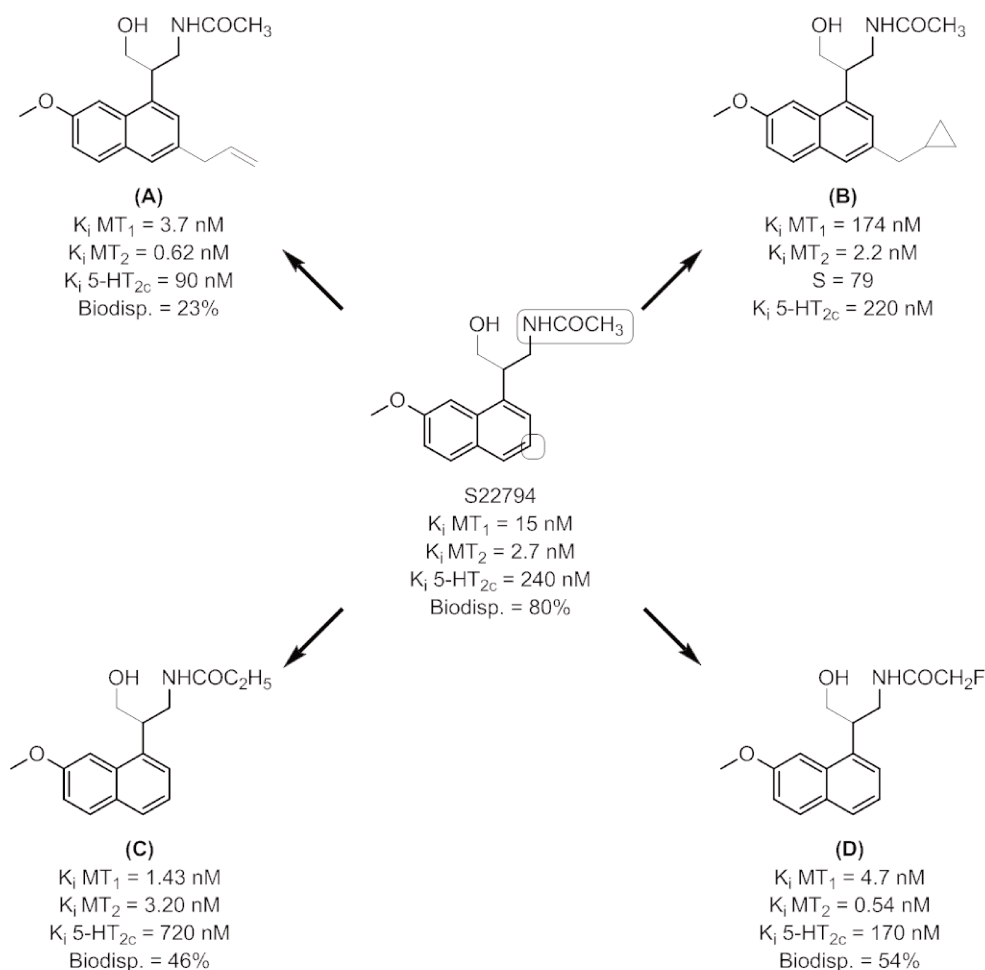


Schéma 26 : Composés naphthaléniques

L'introduction d'un groupement allyle en position 3 du naphtalène confère au ligand **(A)** une meilleure affinité sérotoninergique ainsi qu'une amélioration de l'affinité mélatoninergique d'un facteur 4. Le composé cyclopropylique **(B)** quant à lui est dix fois moins affiné pour MT₁ tandis que les affinités pour les récepteurs MT₂ et 5-HT_{2c} sont identiques, conférant de ce fait un caractère MT₂ sélectif à ce ligand (S = 79). Le propionamide **(C)** présente une légère diminution de l'affinité pour 5-HT_{2c} tout en

conservant un bon profil mélatoninergique. Le fluoroacétamide (**D**) montre des affinités améliorées pour les trois récepteurs visés : MT₁, MT₂ et 5-HT_{2c}.

Ces deux composés présentant un carbone asymétrique, la séparation des énantiomères a été réalisée par HPLC chirale et une étude de radiocristallographie a été réalisée afin de déterminer leur configuration absolue (**Ettaoussi et coll., 2014**). Les profils pharmacologiques des composés racémiques, dextrogyres et lévogyres sont rapportés sur le tableau suivant :

	K_i MT₁	K_i MT₂	K_i 5-HT_{2c}
Agomélatine	0.13 nM	0.47 nM	630 nM
(C) (rac) (±)	1.43 nM	3.20 nM	720 nM
(C) (+)-(S)	190 nM	3.6 nM	>10 µM
(C) (-)-(R)	5 nM	0.3 nM	750 nM
(D) (rac) (±)	4.7 nM	0.54 nM	190 nM
(D) (+)-(S)	348 nM	53 nM	>10 µM
(D) (-)-(R)	5.9 nM	1 nM	190 nM

Tableau 2 : Résultats pharmacologiques des composés racémiques, dextrogyres et lévogyres

Ces résultats pharmacologiques montrent l'importance qu'il y a de séparer les deux énantiomères. En effet, il existe une énantiosélectivité puisque, dans les deux cas, le composé lévogyre (-)-(R) présente de meilleures affinités pour les récepteurs MT₁, MT₂ et 5-HT_{2c} par rapport au composé dextrogyre (+)-(S).

I.2. Pharmacomodulation 2 : Restriction conformationnelle du S22794

Notre équipe s'est focalisée sur un concept couramment utilisé en drug design, le principe de restriction conformationnelle. La fermeture de cycle peut introduire des contraintes de rigidité, qui peuvent avoir des influences sur l'affinité et la sélectivité pour les récepteurs. Les structures envisagées sont de deux types : dihydronaphtopyrane (**E**) et naphtofurane (**F**).

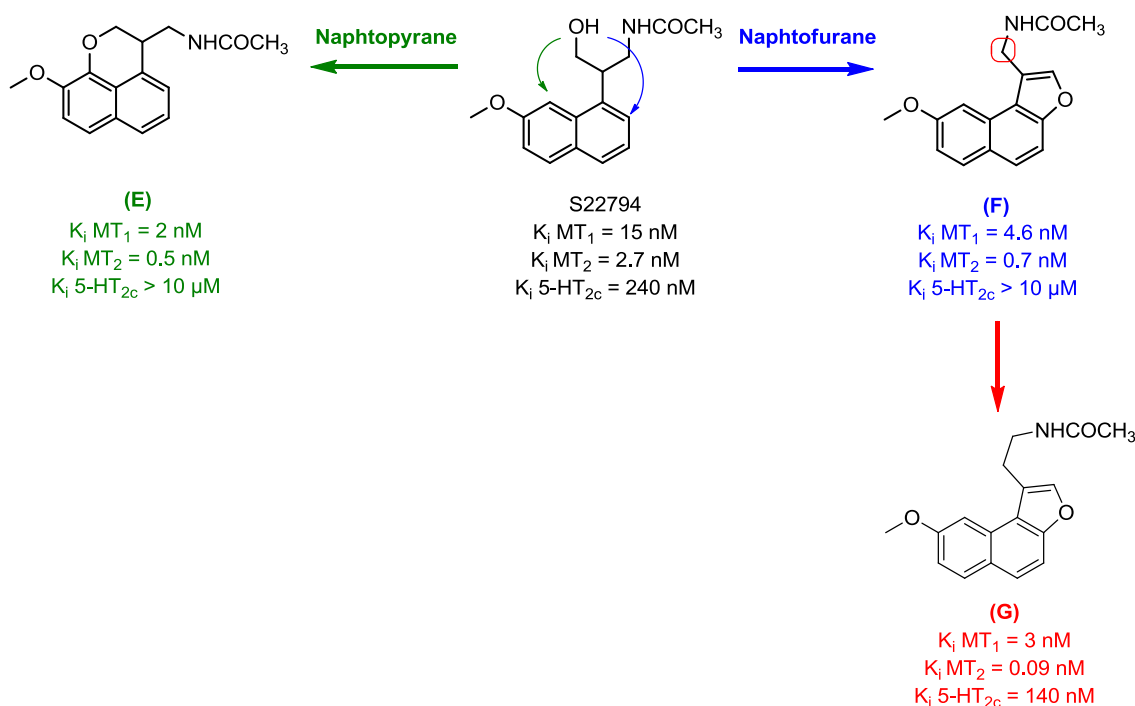


Schéma 27 : Restriction conformationnelle du S22794.

Les analogues rigidifiés (**E**) et (**F**) ont été synthétisés par Mohamed Ettaoussi dans le cadre de sa thèse (**Ettaoussi, 2009**). L'introduction de la chaîne hydroxyméthyle dans un cycle pyranique ou furanique conduit, à une amélioration de 1 Log de l'affinité vis-à-vis des récepteurs mélatoninergiques mais, à une perte d'affinité pour le récepteur 5-HT_{2c}.

Afin de s'affranchir du carbone asymétrique, les travaux du laboratoire se sont par la suite portés exclusivement sur les naphtofuranes. Des modifications ont été réalisées notamment au niveau de la fonction amide et du « linker ». L'homologation de la chaîne méthyle (composé (**G**)) conduit à une amélioration de l'affinité mélatoninergique. Mais surtout elle permet d'améliorer l'affinité sérotoninergique.

I.3. Pharmacomodulation 3 : bioisostérie

Le principe de bioisostérie a été appliqué à la structure de l'agomélatine. Il permet d'introduire de la diversité chimique, afin d'améliorer les profils pharmacologiques et pharmacocinétiques des ligands. L'introduction d'azote(s) salifiable(s) ou non sur le cycle porteur de la chaîne acétamide, a été envisagée conduisant à des aza-naphtalènes : les isoquinoléines **(H)** et **(I)**, la phtalazine **(J)** et la quinazoline **(K)**.

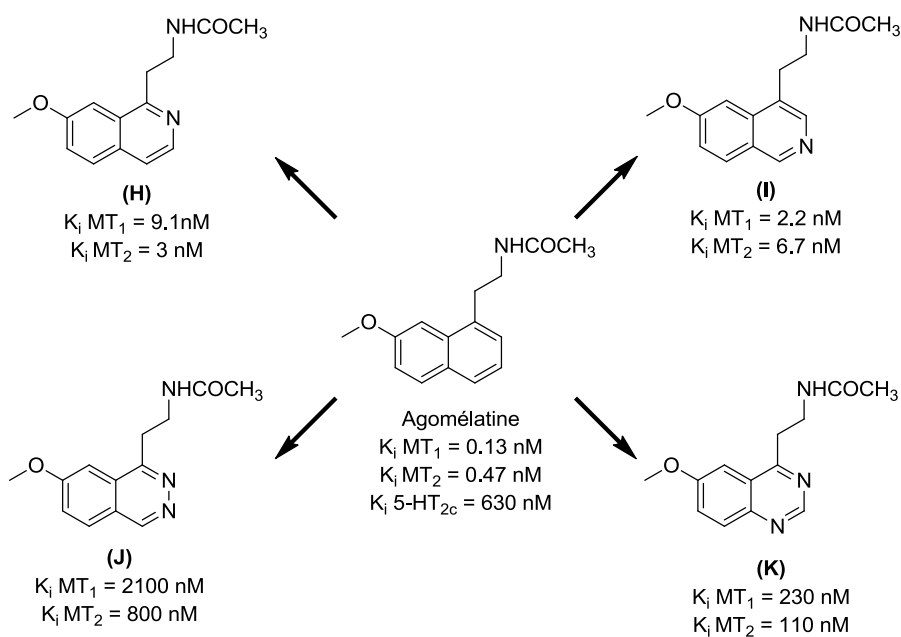


Schéma 28 : Structures des aza-naphtalènes

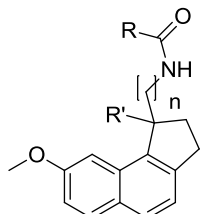
Les ligands mono-azotés **(H)** et **(I)** présentent des affinités mélatoninergiques de l'ordre du nanomolaire. En revanche, les composés di-azotés **(J)** et **(K)** montrent une perte d'affinité mélatoninergique. Nous pouvons constater que l'introduction d'un azote sur le cycle porteur de la chaîne acétamide, conduit à des dérivés possédant une affinité mélatoninergique de l'ordre du nanomolaire. Par contre, l'introduction de deux azotes sur ce même cycle, aboutit à une chute importante de cette affinité. Dans les deux cas, une perte d'affinité pour le récepteur 5-HT_{2c} est observée.

II. Travaux personnels

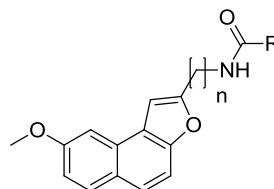
Mes travaux de thèse s'insèrent dans la continuité des travaux antérieurs. Ils concernent :

- D'une part, la synthèse de deux familles tricycliques :

Série I : les naphthocyclopentanes



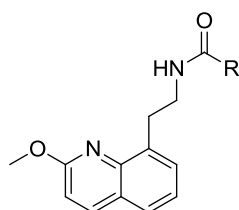
Série II : les naphtofuranes



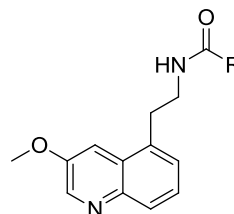
Les naphthocyclopentanes possèdent un carbone asymétrique. La séparation et l'identification des énantiomères est primordiale puisque, l'activité pharmacologique d'une molécule chirale peut varier d'un énantiomère à l'autre. L'étude analytique et préparative de ces produits a été réalisée au sein du laboratoire de Chimie Analytique sous la direction du Docteur Emmanuelle Lipka.

- Et d'autre part, la synthèse de deux familles bicycliques :

Série III : les 2-méthoxyquinoléines

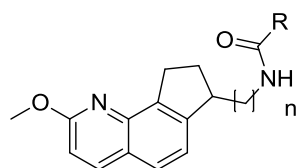


Série IV : les 3-méthoxyquinoléines



Par ailleurs, des travaux récents réalisés par Véronique Leclerc ont consisté à préparer des bioisostères azotés des naphthocyclopentanes I. La dernière partie de mes travaux en est le prolongement puisqu'il s'agit de synthétiser une série tricyclique :

Série V : les quinolocyclopentanes



II.1. Série I : les naphthocyclopentanes

II.1.1. Conception

Le concept de restriction conformationnelle a été appliqué à la structure de l'agomélatine. Cette modification de cycle conjonctive conduit à une structure plus complexe. En effet, la création de cycles permet de rigidifier des parties flexibles dans la molécule et donc, d'imposer des conformations spatiales spécifiques.

Ce concept appliqué à l'agomélatine, conduit au naphthocyclopentane par rigidification de la chaîne acétamide. Cette série peut aussi être considérée comme une série bioisostère de la famille des naphtofuranes. En effet, l'application du principe de bioisostérie $O \leftrightarrow CH_2$ ainsi que, la réduction de la double liaison conduit à la série I.

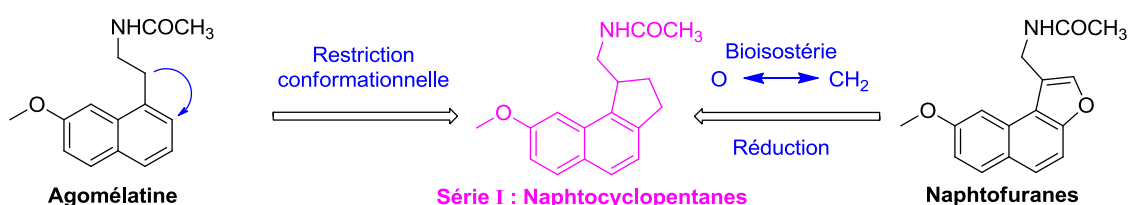
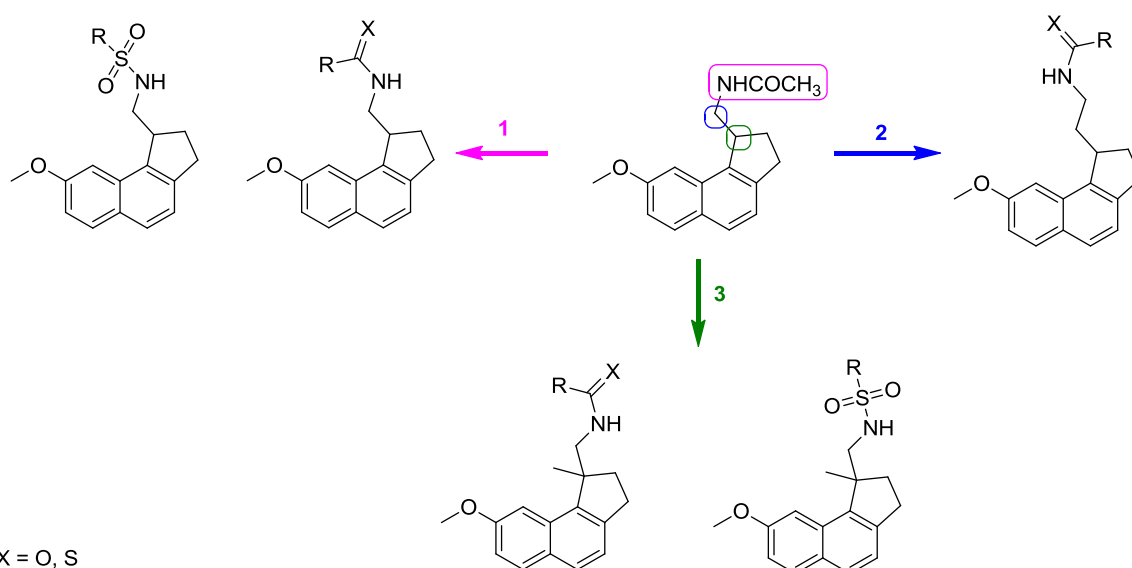


Schéma 29 : Les naphthocyclopentanes

Trois types de pharmacomodulations ont été réalisés sur cette série.



Avec X = O, S

Avec R = alkyles, OR, NHR

Schéma 30 : Pharmacomodulations des naphthocyclopentanes

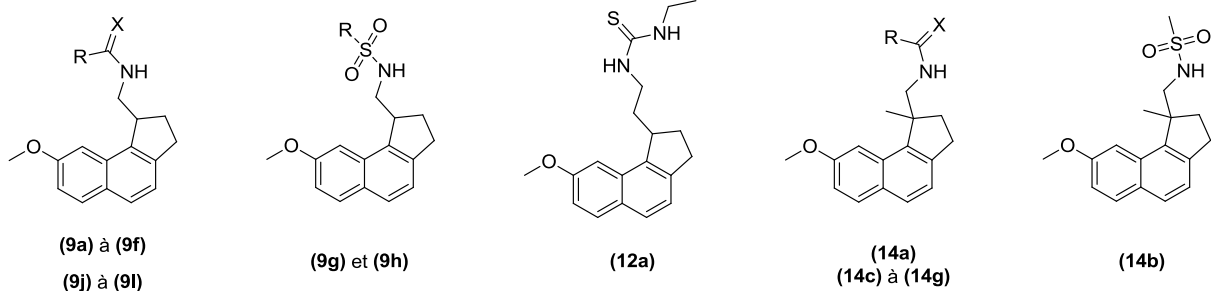
Pharmacomodulation 1 : Des modulations de la fonction amide ont été réalisées avec la synthèse d'autres amides, de sulfonamides, de carbamates et de thiourées.

Pharmacomodulation 2 : Des modulations de la longueur de chaîne ont été accomplies avec la synthèse d'analogues à 2 carbones.

Pharmacomodulation 3 : Une contrainte stérique, par introduction d'un méthyle angulaire sur la position 1 du naphthocyclopentane, a été effectuée. Elle permet d'orienter la chaîne acétamide dans une position spatiale particulière.

II.1.2. Résultats pharmacologiques

Les produits préparés dans cette série ainsi que les résultats pharmacologiques sont rapportés ci-dessous.



		X	R	K _i MT ₁	K _i MT ₂	K _i 5-HT _{2c}	
Agomélatine		-	-	0,13 nM	0,47 nM	630 nM	
Naphtocyclopentanes	Amides	(9a)	O	CH ₃	0,6 nM	0,3 nM	61 nM
		(9b)	O	CH ₂ Br	0,3 nM	0,04 nM	100 nM
		(9c)	O	CH ₂ OCH ₃	0,6 nM	0,1 nM	200 nM
	Carbamates	(9d)	O	OCH ₃	2 nM	0,4 nM	100 nM
		(9e)	O	OCH ₂ Ph	660 nM	190 nM	280 nM
		(9f)	O	O ^t Bu	190 nM	59 nM	1500 nM
	Sulfonamides	(9g)	-	CH ₃	0,8 nM	0,1 nM	580 nM
		(9h)	-	C ₂ H ₅	7 nM	0,4 nM	400 nM
	Thiourées	(9i)	S	NH ₂	6 nM	0,4 nM	72 nM
		(9j)	S	NHCH ₃	4 nM	0,3 nM	30 nM
		(-) (9j)	S	NHCH ₃	3 nM	0,1 nM	27 nM
		(+) (9j)	S	NHCH ₃	99 nM	9 nM	>10 μM
(9k)		S	NHC ₂ H ₅	29 nM	2 nM	8 nM	
(9l)		S	NHC ₃ H ₇	63 nM	3 nM	42 nM	
(12a)		-	-	460 nM	23 nM	180 nM	
Méthylnaphtocyclopentanes	Amides	(14a)	O	CH ₃	0,1 nM	0,1 nM	>10 μM
	Sulfonamides	(14b)	-	-	0,6 nM	0,2 nM	>10 μM
	Urées	(14c)	O	NHC ₂ H ₅	0,8 nM	0,3 nM	>10 μM
		(14d)	O	NHC ₃ H ₇	2 nM	0,2 nM	>10 μM
	Thiourées	(14e)	S	NHCH ₃	1 nM	0,2 nM	>10 μM
		(14f)	S	NHC ₂ H ₅	4 nM	3 nM	>10 μM
		(14g)	S	NHC ₃ H ₇	9 nM	0,3 nM	>10 μM

Tableau 3 : Profil pharmacologique des naphthocyclopentanes (série I)

À la lecture de ces résultats, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

- La restriction conformationnelle de l'agomélatine permet non seulement de conserver une affinité sub-nanomolaire pour les récepteurs mélatoninergiques, mais elle permet surtout, d'améliorer l'affinité sérotoninergique. En effet, l'affinité est de 61 nM pour le ligand (9a) et de 630 nM pour l'agomélatine.
- Le remplacement du méthyle de l'acétamide par un bromométhyle (9b) ou un méthoxyméthyle (9c) permet de conserver l'affinité mélatoninergique voire de l'améliorer de 1 Log pour MT₂. Par contre, cette modulation fait diminuer

légèrement l'affinité 5-HT_{2c} qui passe de 61 nM pour **(9a)** à 100 et 200 nM pour **(9b)** et **(9c)**.

- Concernant les carbamates **(9d)**, **(9e)** et **(9f)**, à part le méthylcarbamate **(9d)** qui permet de conserver de bonnes affinités mélatoninergiques et sérotoninergiques, les deux autres carbamates plus encombrés **(9e)** et **(9f)**, conduisent à une chute des affinités visées. L'encombrement stérique à ce niveau est défavorable aux affinités MT₁, MT₂ et 5-HT_{2c}.
- Le remplacement de l'acétamide par des fonctions sulfonamides **(9g)** et **(9h)**, permet de conserver une bonne affinité mélatoninergique mais conduit à la perte d' 1 Log pour l'affinité 5-HT_{2c}.
- Le remplacement de la fonction amide par des thiourées conduit en règle générale à de très bons profils pharmacologiques. Les meilleures affinités 5-HT_{2c} sont obtenues pour les thiourées **(9j)**, **(9k)** et **(9l)**.
- La séparation préparative des énantiomères des deux thiourées **(9j)** et **(9k)** a été alors tentée. Nous n'avons pas réussi pour des problèmes de solubilité à séparer les énantiomères du composé **(9k)**. Par contre, l'énantioséparation de la thiourée **(9j)** a été réalisée avec succès. Les résultats obtenus pour les deux énantiomères, montrent l'intérêt de les séparer puisque l'affinité 5-HT_{2c} est apportée exclusivement par l'isomère dextrogyre **(+)(9j)**. L'isomère lévogyre **(-)(9j)** est quant à lui dénué de toute affinité 5-HT_{2c}.
- L'homologation de la chaîne méthyle, **(9k) versus (12a)**, conduit à une baisse des affinités mélatoninergiques et sérotoninergiques.
- Enfin, l'introduction d'un méthyle angulaire en position 1 du naphthocyclopentane conduit presque au même profil mélatoninergique que la série non méthylée. Par contre, on constate une disparition de l'affinité 5-HT_{2c}. L'orientation spatiale de la chaîne acétamide joue donc un rôle important pour l'affinité aux récepteurs 5-HT_{2c}.

II.2. Série II : les 2-naphtofuranes

II.2.1. Conception

Le profil pharmacologique intéressant du composé naphtofurane (**G**) nous a incité à réaliser la synthèse d'isomères de position, par déplacement de la chaîne acétamide de la position 1 vers la position 2. Cette approche analogique amène une orientation spatiale différente des substituants.

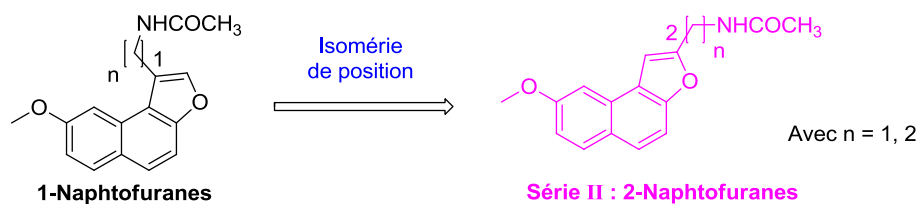


Schéma 31 : Les naphtofuranes

Deux types de modulations ont été réalisés sur les 2-naphtofuranes (série II).

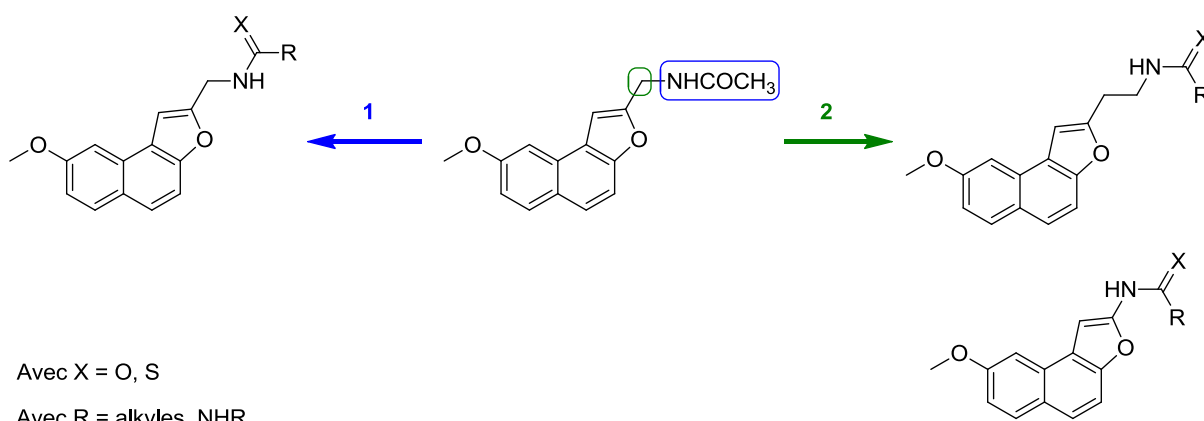


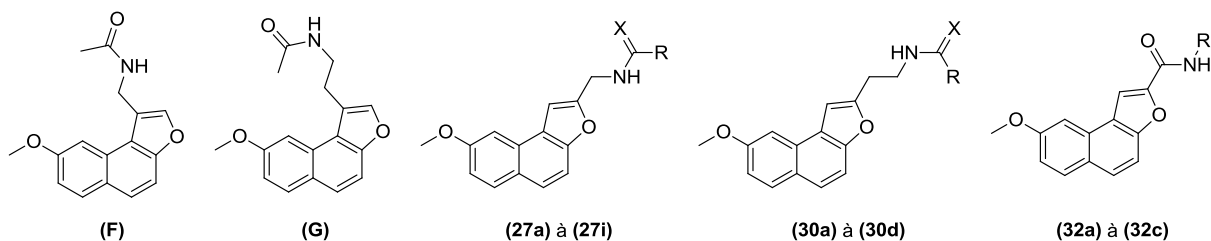
Schéma 32 : Pharmacomodulations des naphtofuranes

Pharmacomodulation 1 : L'acétamide a été modulé afin de synthétiser d'autres amides, des urées et des thiourées.

Pharmacomodulation 2 : La longueur de chaîne a été modulée conduisant à la conception d'analogues inférieurs ($n = 0$) et d'analogues supérieurs ($n = 2$).

II.2.2. Résultats pharmacologiques

Le profil pharmacologique des naphtofuranes synthétisés est présenté dans le tableau ci-dessous. Certains composés n'ont pas été évalués.



			X	R	K _i MT ₁	K _i MT ₂	K _i 5-HT _{2c}
	Amides	(F)	-	-	4,6 nM	0,7 nM	>10 μM
	Amides	(G)	-	-	3 nM	0,09 nM	140 nM
2-Naphtofuranes	Amides	(27a)	O	CH ₃	2 nM	0,4 nM	>10 μM
		(27b)	O	<i>c</i> -C ₃ H ₅	2 nM	0,6 nM	>10 μM
		(27c)	O	CH ₂ F	6 nM	0,7 nM	>10 μM
	Urées	(27d)	O	NH ₂	nd	nd	nd
		(27e)	O	NHCH ₃	nd	nd	nd
		(27f)	O	NHC ₂ H ₅	17 nM	4 nM	>10 μM
	Thiourées	(27g)	S	NH ₂	nd	nd	nd
		(27h)	S	NHCH ₃	43 nM	0,8 nM	>10 μM
		(27i)	S	NHC ₂ H ₅	140 nM	7 nM	730 nM
	Amides	(30a)	O	CH ₃	10 nM	2 nM	>10 μM
		(30b)	O	<i>c</i> -C ₃ H ₅	73 nM	11 nM	>10 μM
		(30c)	O	CH ₂ F	nd	nd	nd
	Urée	(30d)	O	NHC ₂ H ₅	210 nM	46 nM	>10 μM
Rétro-amides	(32a)	-	<i>n</i> -C ₃ H ₇	450 nM	31 nM	>10 μM	
	(32b)	-	<i>n</i> -C ₄ H ₉	>10 μM	600 nM	>10 μM	
	(32c)	-	<i>i</i> -C ₃ H ₇	>10 μM	>10 μM	>10 μM	

Tableau 4 : Profil pharmacologique des 2-naphtofuranes (série II)

Ces résultats pharmacologiques conduisent aux conclusions suivantes :

- Tout d'abord, le déplacement de la chaîne acétamidométhyle de la position 1 (F) vers la position 2 (27a) n'a aucun effet sur le profil pharmacologique. En effet, les affinités mélatoninergiques sont similaires et l'affinité 5-HT_{2c} n'est pas récupérée.
- Le remplacement du méthyle de l'acétamide (27a) par un cyclopropyle (27b) ou un fluorométhyle (27c) permet de conserver un profil pharmacologique identique.

- Le remplacement de la fonction acétamide du composé **(27a)** par une urée **(27f)** ou des thiourées **(27h)** et **(27i)** conduit à une perte de 1 Log des affinités mélatoninergiques. Un effet négatif de l'encombrement stérique est observé, surtout pour le sous type MT₁. Cependant, ce même encombrement stérique semble avoir (comme dans la série I des naphtocyclopentanes) un effet positif. En effet, seul le composé **(27i)** possède une affinité 5-HT_{2c}.
- L'homologation supérieure de la chaîne méthyle, **(27a)** versus **(30a)**, conduit à une perte de 1 Log des affinités mélatoninergiques. L'affinité 5-HT_{2c} n'est pas récupérée. Ce résultat est en désaccord avec les 1-naphtofuranes (**(F)** versus **(G)**). En effet, la même homologation dans cette famille, conduit à un meilleur profil mélatoninergique mais surtout, permet de retrouver et d'améliorer l'affinité 5-HT_{2c}.
- Le remplacement de la fonction acétamide **(30a)** par un cyclopropanamide **(30b)** ou une urée **(30d)** conduit, comme attendu, à une baisse de l'affinité mélatoninergique.
- Les rétroamides **(32a)** à **(32c)**, conduisent à des profils pharmacologiques inintéressants. Nous pouvons tout de même remarquer que l'encombrement stérique est défavorable au profil mélatoninergique.

II.3. Série III et IV : les quinoléines

II.3.1. Conception

Le concept de bioisostérie a été appliqué à la structure de l'agomélatine. Cette notion introduite en 1919 par Langmuir (**Langmuir, 1990**), argue que des isostères (atomes ou groupe d'atomes) possédant une répartition électronique comparable, ont des propriétés physico-chimiques similaires (par exemple : N₂ et CO ; N₂O et CO₂). Ce concept a été élargi en 1925 par Grimm, aux groupes d'atomes possédant le même nombre d'électrons de valence, c'est la règle de déplacement des hydrures.

Elle énonce que, sur un tableau périodique, l'ajout d'un à quatre protons à un atome placé, une à quatre place avant le gaz rare lui confère des propriétés physico-chimiques identique à l'élément placé, une à quatre place à sa droite.

C	N	O	F	Ne
	CH	NH	OH	FH
		CH ₂	NH ₂	OH ₂
			CH ₃	NH ₃
				CH ₄

Tableau 5 : Loi de déplacement des hydrures

Nous avons donc appliqué la bioisostérie N → CH à la structure de l'agomélatine afin d'optimiser les profils pharmacologiques et pharmacocinétiques des ligands. Ce concept conduit à la synthèse des quinoléines par introduction d'un atome d'azote sur le cycle porteur du groupement méthoxy.

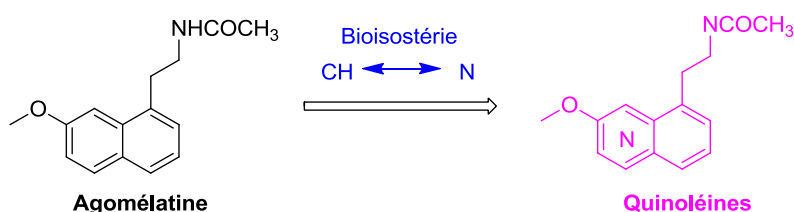
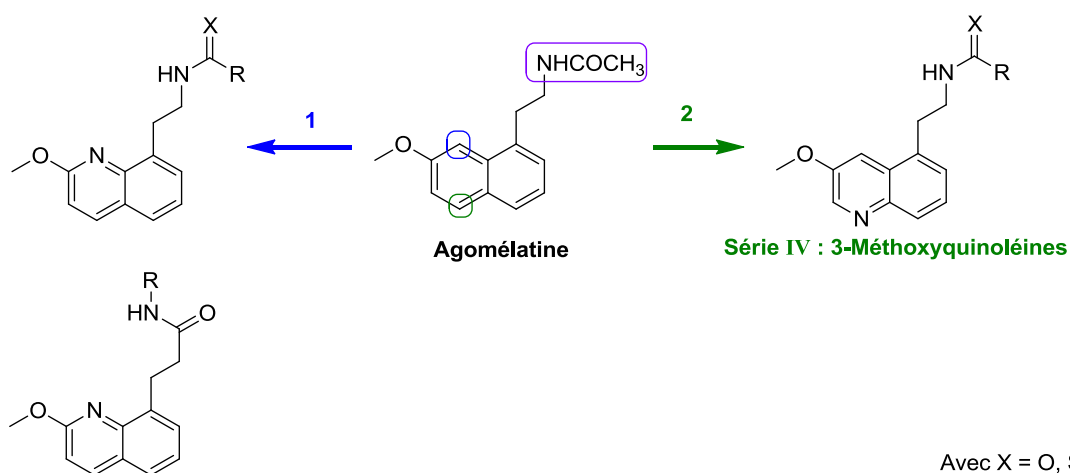


Schéma 33 : Les quinoléines

Plusieurs modulations ont été réalisées. Elles ont conduit à la synthèse de deux familles quinoléiniques.



Série III : 2-Méthoxyquinoléines

Série IV : 3-Méthoxyquinoléines

Avec X = O, S

Avec R = alkyles, NHR

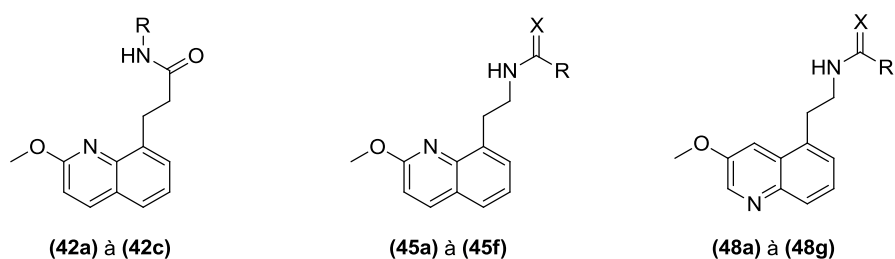
Schéma 34 : Pharmacomodulations des quinoléines

Pharmacomodulation 1 : L'atome d'azote a été introduit sur la position 8 du naphthalène, conduisant à la famille des 2-méthoxyquinoléines. Des modulations de la fonction amide ont été réalisées avec la synthèse de rétro-amides, d'urées et de thiourées.

Pharmacomodulation 2 : L'atome d'azote introduit sur la position 5 du naphthalène, permet d'accéder aux 3-méthoxyquinoléines possédant des fonctions amides, urées et thiourées.

II.3.2. Résultats pharmacologiques

Les structures et profils pharmacologiques des quinoléines synthétisées sont présentés ci-dessous.



			X	R	K _i MT ₁	K _i MT ₂	K _i 5-HT _{2c}	
	Agomélatine		-	-	0,13 nM	0,47 nM	630 nM	
2-Méthoxy quinolines	Amides	(45a)	O	CH ₃	0,3 nM	0,2 nM	>10 μM	
		Rétro-amides	(42a)	-	CH ₃	8 nM	0,3 nM	>10 μM
			(42b)	-	<i>c</i> -C ₃ H ₅	43 nM	0,5 nM	>10 μM
	(42c)	-	C ₂ H ₄ F	24 nM	0,3 nM	>10 μM		
	Urées	(45b)	O	NH ₂	2 nM	0,2 nM	>10 μM	
		(45c)	O	NHCH ₃	0,6 nM	0,09 nM	>10 μM	
		(45d)	O	NHC ₂ H ₅	0,8 nM	0,09 nM	>10 μM	
	Thiourées	(45e)	S	NHCH ₃	2 nM	0,1 nM	15 nM	
		(45f)	S	NHC ₂ H ₅	4 nM	0,4 nM	890 nM	
	3-Méthoxy quinolines	Amides	(48a)	O	CH ₃	60 nM	4 nM	>10 μM
(48b)			O	<i>c</i> -C ₃ H ₅	120 nM	25 nM	>10 μM	
(48c)			O	CH ₂ F	10 nM	0,9 nM	>10 μM	
Urées		(48d)	O	NH ₂	315 nM	40 nM	>10 μM	
		(48e)	O	NHC ₂ H ₅	570 nM	71 nM	>10 μM	
Thiourées		(48f)	S	NHCH ₃	>10 μM	250 nM	490 nM	
		(48g)	S	NHC ₂ H ₅	>10 μM	550 nM	1300 nM	

Tableau 6 : Profil pharmacologique des quinolines

À la lecture de ces résultats, il apparaît que :

- L'application du principe de bioisostérie naphthalène/quinoléine par :
 - l'introduction d'un azote en position 8 (**45a**), n'affecte pas le profil mélatoninergique puisque nous obtenons des affinités de l'ordre du sub-nanomolaire.
 - l'introduction d'un azote en position 5 (**48a**), conduit à une diminution de l'affinité mélatoninergique. En effet, une perte d'affinité de 2 Log pour MT₁, et de 1 Log pour MT₂ est constatée.

Concernant le profil 5-HT_{2c}, l'affinité pour ce récepteur disparaît. Nous espérons que l'introduction d'un azote basique sur la structure de l'agomélatine aurait pu renforcer l'affinité sérotoninergique.

D'une manière générale, la série 8-aza présente un meilleur profil mélatoninergique que la série des 5-aza.

- Le remplacement de l'amide du composé (**45a**) par un rétro-amide (**42a**) permet de conserver le même ordre d'affinité pour les trois récepteurs ciblés.
- Par contre le remplacement de la fonction acétamide (**45a**) par des urées ou des thiourées conduit à des résultats très prometteurs.
 - La méthylurée (**45c**) et son homologue supérieur l'éthylurée (**45d**) possèdent les meilleurs profils mélatoninergiques, surtout pour le sous type MT₂ (0,09 nM).
 - La méthylthiourée (**45e**) quant à elle présente le meilleur profil mixte de toute cette série. Ce composé possède de très bonnes affinités mélatoninergiques mais surtout, une excellente affinité sérotoninergique avec une affinité de 15 nM.

II.4. Série V : les quinolocyclopentanes

II.4.1. Conception

Les séries naphthocyclopentanique (série I) et 2-méthoxyquinoléine (série II) ont donné lieu à des produits pharmacologiquement intéressants. Nous avons donc envisagé la conception d'une nouvelle famille : les quinolocyclopentanes.

Le concept de rigidification a été appliqué à la structure des 2-méthoxyquinoléines, conduisant aux 9-quinolocyclopentanes, également considérés comme bioisostères des naphthocyclopentanes. La synthèse de cette série a été réalisée par une collègue. Nous avons ensuite envisagé de concevoir des isomères de position, par déplacement de la chaîne acétamide de la position 9 vers la position 7, donnant accès aux 7-quinolocyclopentanes (série V).

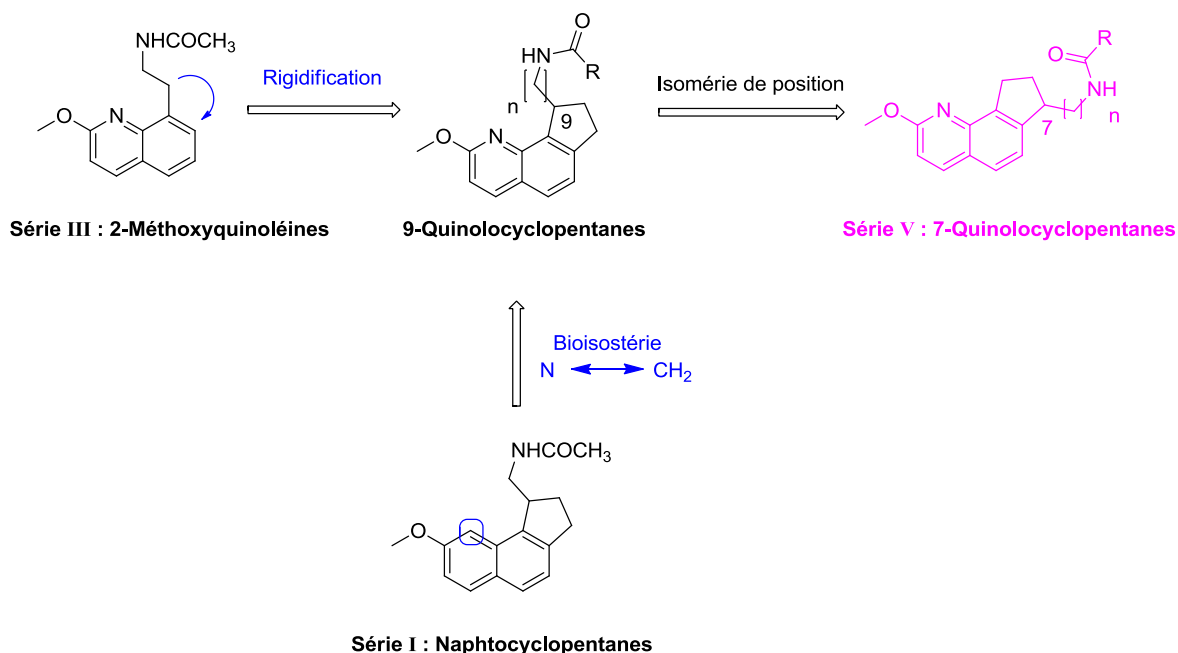


Schéma 35 : Les quinolocyclopentanes

Deux types de pharmacomodulations ont été envisagés dans cette série V.

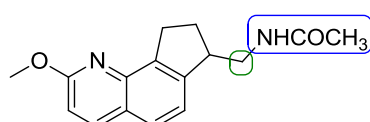


Figure 18 : Pharmacomodulation des quinolocyclopentanes

Pharmacomodulation 1 : Nous avons envisagé d'obtenir d'autres amides, des urées et des thiourées par modulation de l'amide.

Pharmacomodulation 2 : La synthèse d'analogues supérieurs par homologation du « linker » méthyle a été envisagée.

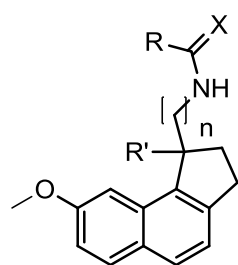
Dans cette série, aucun produit final n'a été obtenu. Nous avons cependant préparé un intermédiaire clé la quinolocyclopentanone (**53**) en quantité suffisante afin de poursuivre la synthèse de molécule dans cette série après la rédaction de la thèse.

Stratégies de synthèse

Chapitre III : Stratégies de synthèse

I. Synthèse des composés naphtocyclopentanes de la série I

Les dérivés préparés dans cette série sont rapportés ci-dessous.

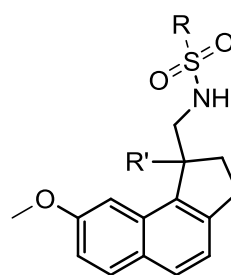


X = O, S

n = 1, 2

R' = H, CH₃

R = CH₃, CH₂Br, CH₂OCH₃,
OCH₃, OCH₂Ph, OtBu,
NH₂, NHCH₃, NHC₂H₅, NHC₃H₇



R' = H, CH₃

R = CH₃, C₂H₅

Figure 19 : Structures des naphtocyclopentanes synthétisés

I.1. Analyse rétrosynthétique

Afin de mener à bien la synthèse de ces composés, une analyse rétrosynthétique a été élaborée.

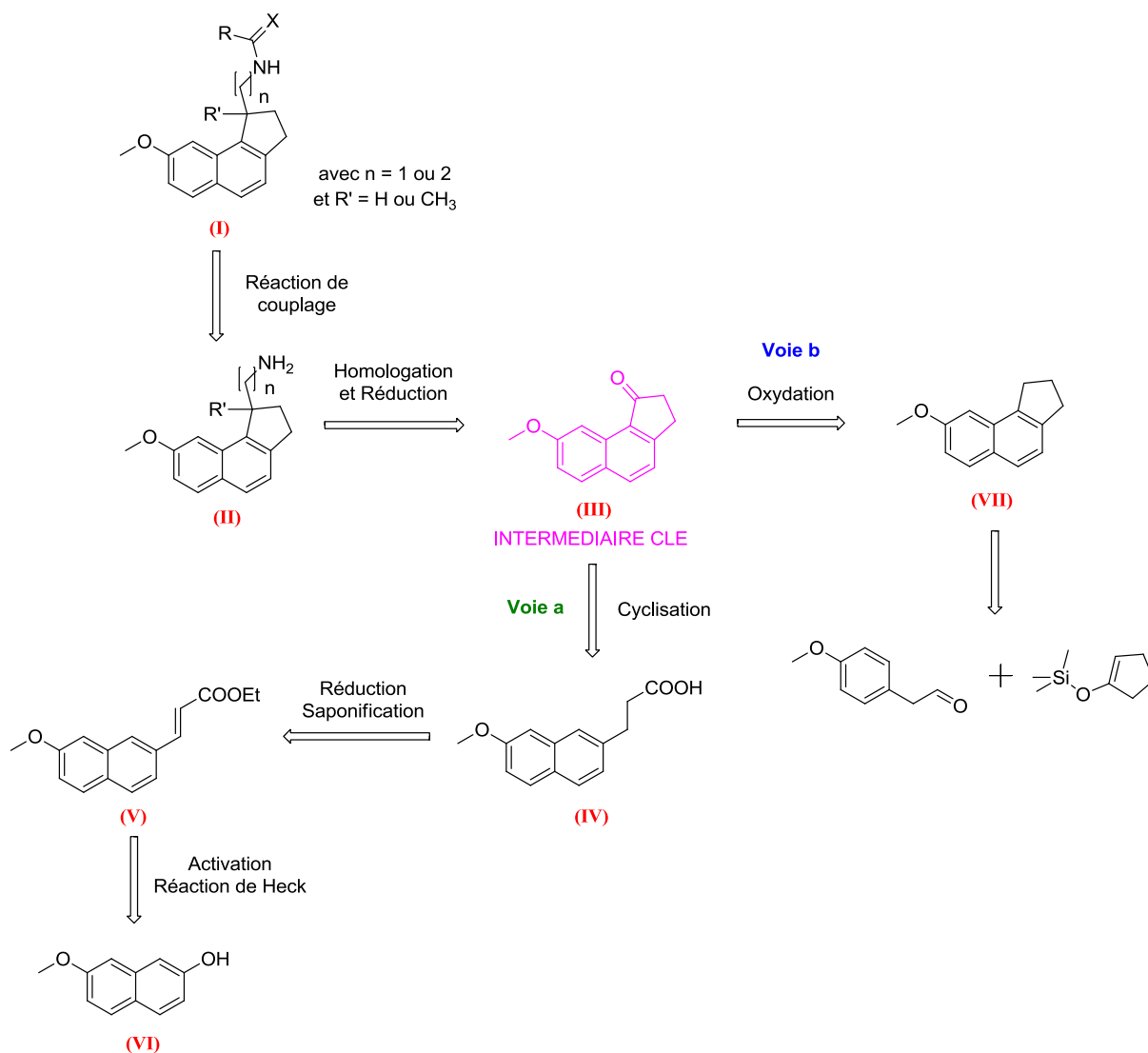


Schéma 36 : Analyse rétrosynthétique des naphthocyclopentanes

Les produits naphthocyclopentaniques (**I**) désirés (amides, carbamates, sulfonamides, urées et thiourées) peuvent être obtenus à partir des amines primaires correspondantes (**II**) par réactions de couplage avec des chlorures d'acides, des chlorures de sulfonyles, des isocyanates ou des isothiocyanates.

L'élaboration de la chaîne aminoalkyle est basée sur plusieurs types de réaction à partir de la naphthocyclopentanone (**III**) :

- une cyanosilylation (**Riggs et coll., 1987**) permettrait l'introduction d'un nitrile précurseur d'une chaîne méthylamine (n = 1)
- une réaction d'Horner - Emmons (**Horner et coll., 1958 et 1959 ; Wadsworth et Emmons, 1961**) permettrait l'introduction d'un groupement cyanométhyle précurseur d'une chaîne éthylamine (n = 2).

La naphthocyclopentanone (**III**) peut être obtenue *via* deux voies rétrosynthétiques :

➤ **Voie a**

par réaction de cyclisation de l'acide propionique (**IV**), généré à partir de l'ester acrylique (**V**) correspondant. Ce dernier est obtenu par une réaction de Heck (**Heck et coll., 1972**) à partir du 2-hydroxy-7-méthoxynaphtalène (**VI**) préalablement activé sous forme de triflate.

➤ **Voie b**

par oxydation du naphthocyclopentane (**VII**), généré par une réaction entre un arylacétaldéhyde : le 2-(4-méthoxyphényl)acétaldéhyde et un composé silylé : le (cyclopentèn-1-yloxy)triméthyl silane (**Asachenko et coll., 2008**).

I.2. Synthèse des composés naphtocyclopentaniques

Afin d'accéder aux composés désirés, une stratégie de synthèse a été établie suite à l'analyse rétrosynthétique.

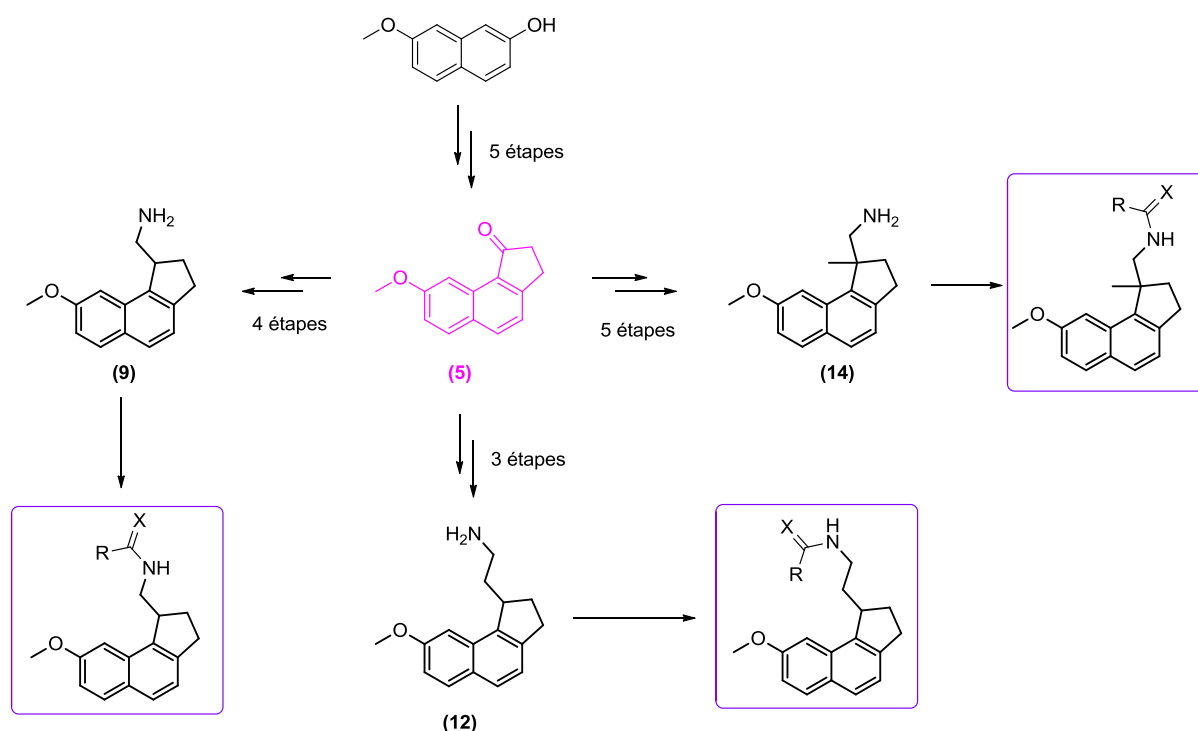


Schéma 37 : Stratégie de synthèse des naphtocyclopentanes

Le produit de départ est le 2-hydroxy-7-méthoxynaphtalène. Il fournit la naphtocyclopentanone (5) en 5 étapes. Cet intermédiaire permet par la suite l'obtention de trois amines, les composés (9), (12) et (14). Enfin ces amines fourniront les produits désirés par réactions de couplage.

Notre stratégie de synthèse nécessite donc dans un premier temps la préparation de la naphtocyclopentanone (5).

I.2.1. Synthèse du 8-méthoxy-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[a]naphtalèn-1-one (5)

Afin d'accéder à la naphtocyclopentanone (5), la voie de synthèse suivante a été élaborée à partir du 2-hydroxy-7-méthoxynaphtalène.

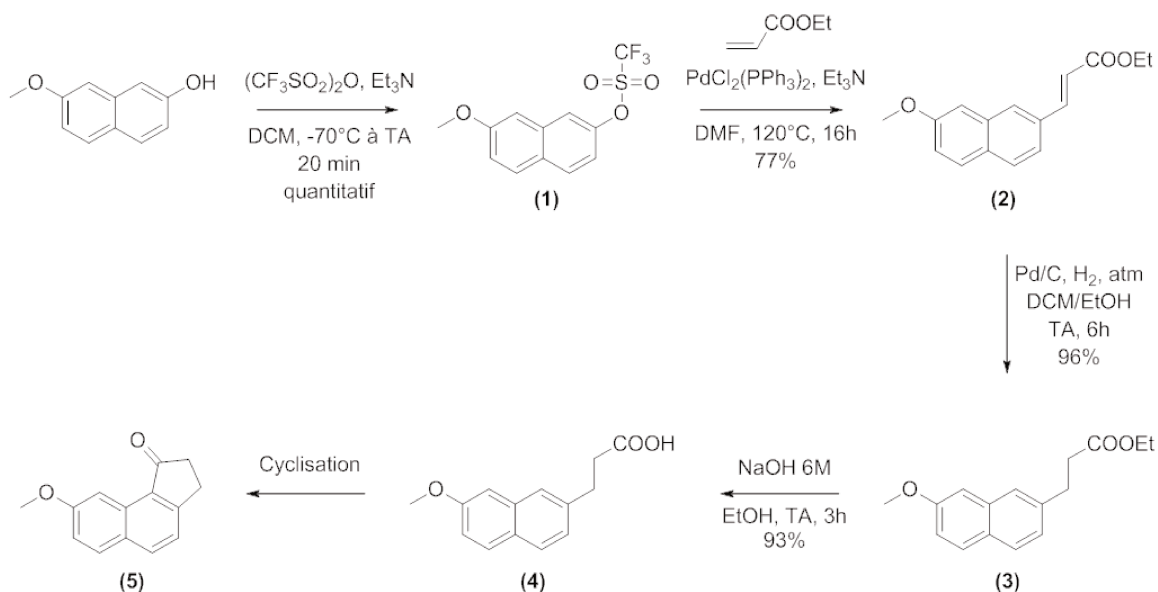


Schéma 38 : Synthèse de la naphthocyclopentanone (5)

Le naphthol de départ, est activé par l'anhydride triflique en présence de triéthylamine, pour conduire au triflate (1) avec un rendement quantitatif. Une réaction pallado-catalysée de type Heck est ensuite effectuée. Le triflate est mis en présence de l'acrylate d'éthyle, de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium II et de triéthylamine. L'ester acrylique (2) est obtenu avec un rendement de 77%.

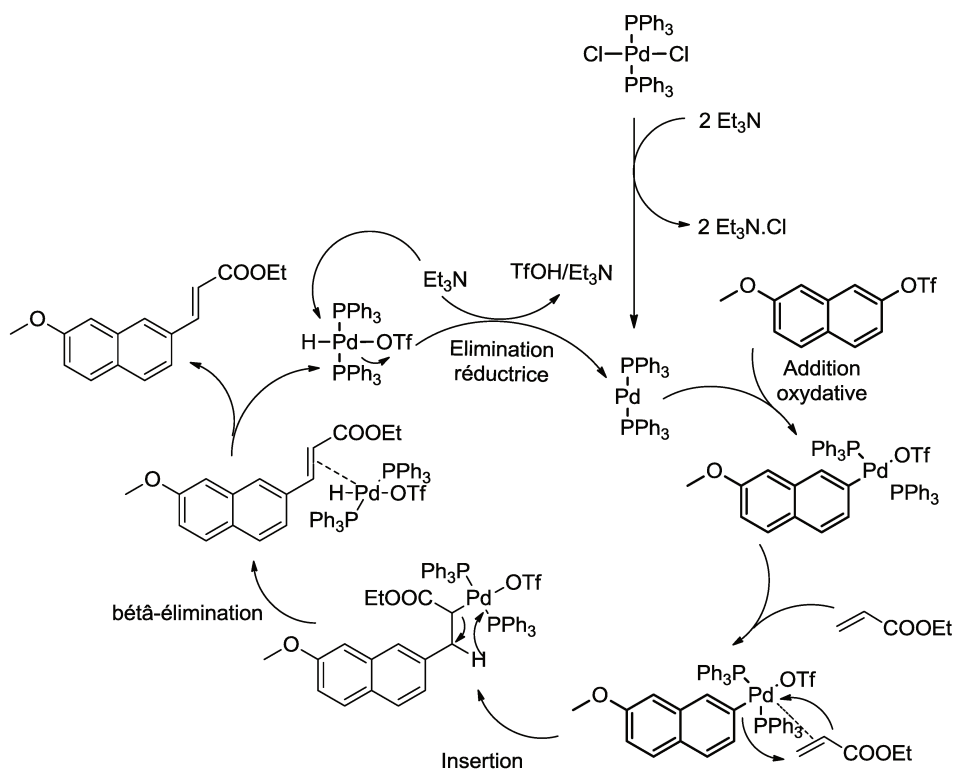


Schéma 39 : Cycle catalytique de la réaction de Heck

Le catalyseur est un complexe de palladium tétracoordiné au degré d'oxydation 2, $\text{Pd}^2\text{L}_2\text{Cl}_2$. Il est réduit au degré d'oxydation 0 afin de devenir une espèce Pd^0L_2 . Ce dernier réagit avec le triflate permettant l'insertion du métal dans la liaison carbone-triflate, cette étape est une addition oxydative ramenant le palladium au degré d'oxydation 2. L'acrylate forme ensuite un complexe π avec le métal assurant ainsi un déplacement de ligand, c'est une transmétallation. Puis une β -élimination permet la récupération du produit désiré et enfin une élimination réductrice permet de régénérer le catalyseur.

L'hydrogénation catalytique de la double liaison est ensuite réalisée dans un mélange EtOH/DCM, en présence de palladium sur charbon sous atmosphère d'hydrogène. L'ester réduit (**3**) est obtenu avec un rendement de 96%. Ce dernier est saponifié par la soude en milieu hydroalcoolique. L'acide (**4**) est récupéré après acidification par l'acide chlorhydrique, avec un rendement de 93%.

La cyclisation de l'acide propionique (**4**) en cyclopentanone (**5**) a nécessité une mise au point. Plusieurs essais de cyclisation ont été tentés dans le but d'optimiser le rendement :

- utilisation d'acide polyphosphorique en tant que catalyseur et solvant (**Hamada et coll., 1984**)
- une cyclisation de type Friedel-Crafts en présence de chlorure de thionyle et de chlorure d'aluminium, (**Uchikawa et coll., 2002**).
- utilisation d'acide méthane sulfonique, ce dernier jouant le rôle de catalyseur et de solvant (**Orita et coll., 1999**)

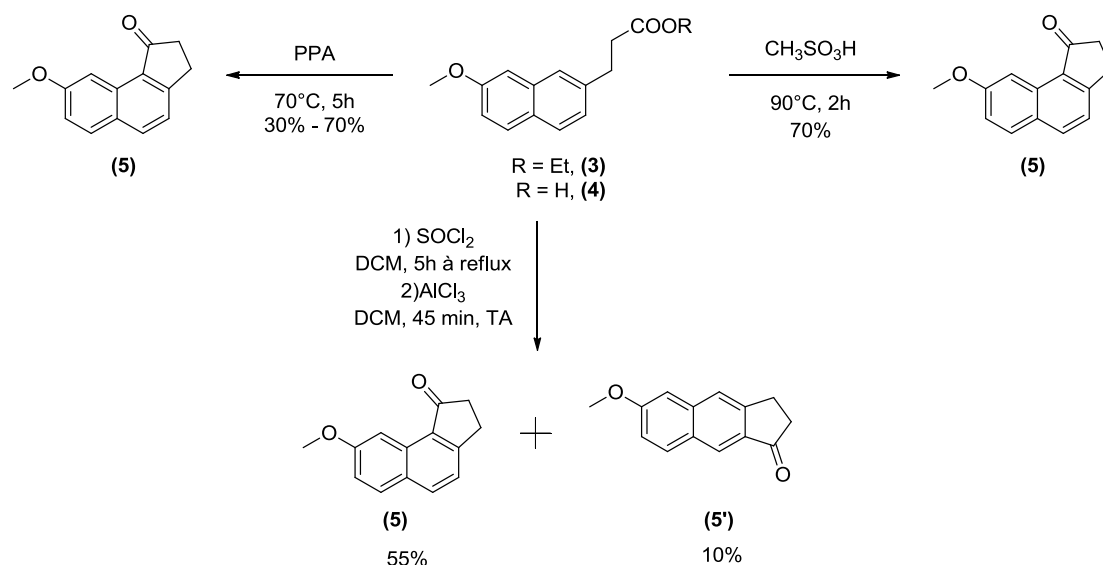


Schéma 40 : Essais de cyclisation

La cyclisation en présence de PPA est réalisée sur l'ester **(3)**, ce qui constitue un bénéfice puisque le schéma de synthèse est raccourci d'une étape. Cependant, cette réaction est aléatoire car les rendements obtenus varient en fonction de la quantité de produit, un effet de masse est observé :

- sur 500 mg, la cyclisation conduit à un rendement de 70%
- sur 1 g, la cyclisation conduit à un rendement de 30%.

La même réaction de cyclisation a été réalisée en rajoutant du pentoxyde de phosphore. Le temps de réaction est réduit mais, l'effet de masse est tout de même observé.

La deuxième méthode utilisée, consiste tout d'abord à activer l'acide **(4)** sous forme de chlorure d'acide par action du chlorure de thionyle. Ce dernier réagit ensuite avec le chlorure d'aluminium permettant une cyclisation intramoléculaire selon les conditions de Friedel et Crafts. Cette réaction conduit à un mélange de deux isomères de position avec des proportions de 55% pour le produit **(5)** et 10% pour l'isomère **(5')**.

Enfin, un dernier essai de cyclisation est réalisé en présence d'acide méthane sulfonique qui joue le rôle de solvant et de catalyseur, la naphthocyclopentanone **(5)** est obtenue avec un rendement de 70%.

Cette mise au point nous a permis d'opter pour cette troisième cyclisation qui présente deux avantages :

- elle peut être menée sur des quantités plus importantes
- elle ne nécessite pas de séparation sur colonne.

La naphthocyclopentanone **(5)** ainsi obtenue permet par la suite de synthétiser les trois amines désirées, **(9)**, **(12)** et **(14)**.

I.2.2. Synthèse des amines (9), (12) et (14)

a. Synthèse de la (8-méthoxy-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[a]naphthalen-1-yl) méthylamine (9)

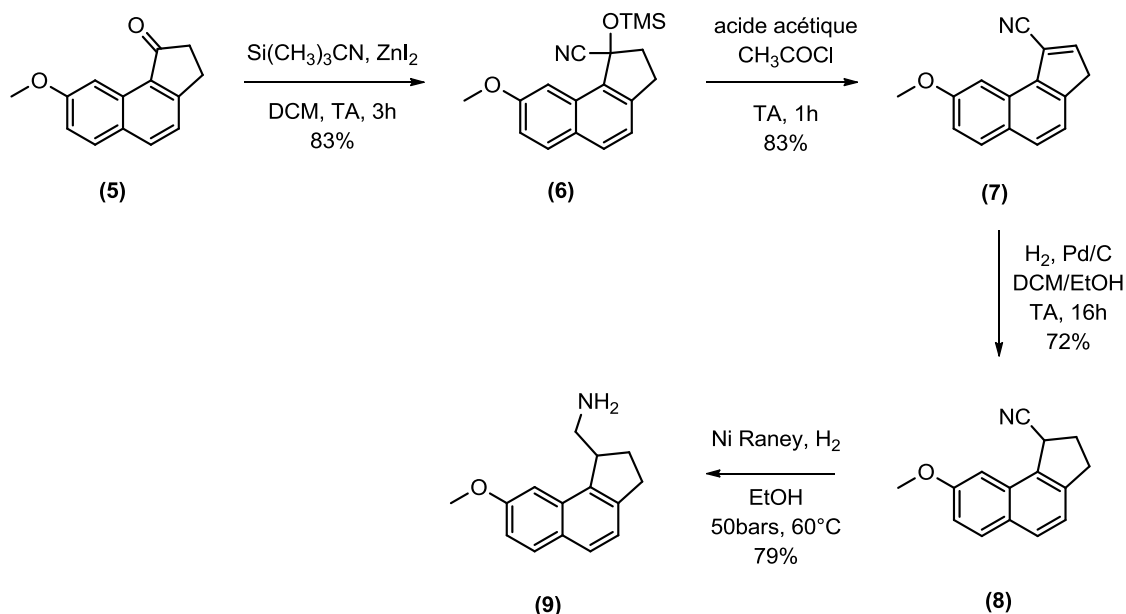


Schéma 41 : Synthèse de l'amine (9)

La cyanosilylation de la cyclopentanone (5) est réalisée, à l'aide du cyanure de triméthylsilyle et de l'iodure de zinc en tant que catalyseur dans le DCM (Riggs et coll., 1987). Le composé cyanosilylé (6) est obtenu avec un rendement de 83%. La fonction éthersilylé du composé (6) est ensuite déprotégé en milieu acide acétique, pour générer un intermédiaire non isolé (la cyanohydrine). Ce dernier subit par la suite une élimination en présence de chlorure d'acétyle. Le nitrile insaturé (7) est obtenu avec un rendement de 83%. Il subit enfin une double réduction catalytique sous atmosphère d'hydrogène pour conduire à l'amine (9) avec un rendement global de 57% sur deux étapes :

- une première fois, à pression atmosphérique en présence de palladium sur charbon afin de réduire sélectivement la double liaison
- une seconde fois, sous pression d'hydrogène (50 bars) et en présence de nickel de Raney pour réduire le nitrile en amine.

b. Synthèse de la 2-(8-méthoxy-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[a]naphtalén-1-yl)éthylamine (12)

Notre approche, est basée sur une réaction type Horner - Wadsworth - Emmons (Horner et coll., 1958 et 1959 ; Wadsworth et Emmons, 1961) permettant l'introduction de la chaîne aminoéthyle.

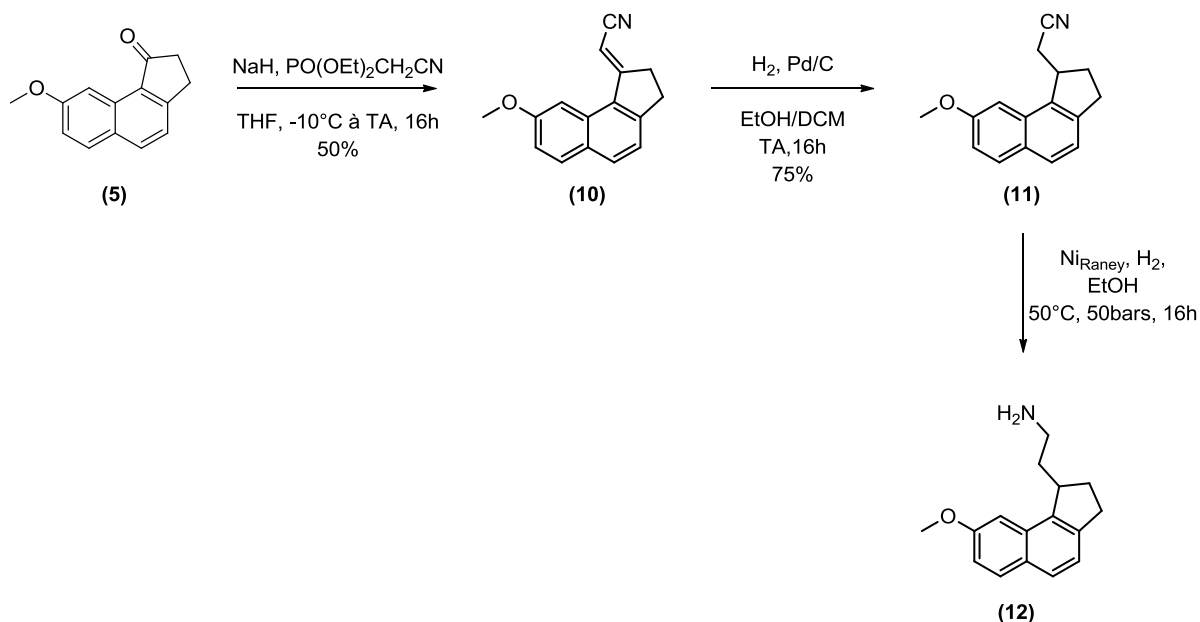


Schéma 42 : Synthèse de l'amine (12)

La réaction d'Horner - Wadsworth - Emmons se déroule en deux étapes :

- En premier lieu, le cyanométhylphosphonate de diéthyle réagit avec l'hydrure de sodium pour former l'ylure de phosphore qui précipite dans le milieu.
- En second lieu, l'ajout de la naphlocyclopentanone (5) permet l'obtention du nitrile acrylique (10).

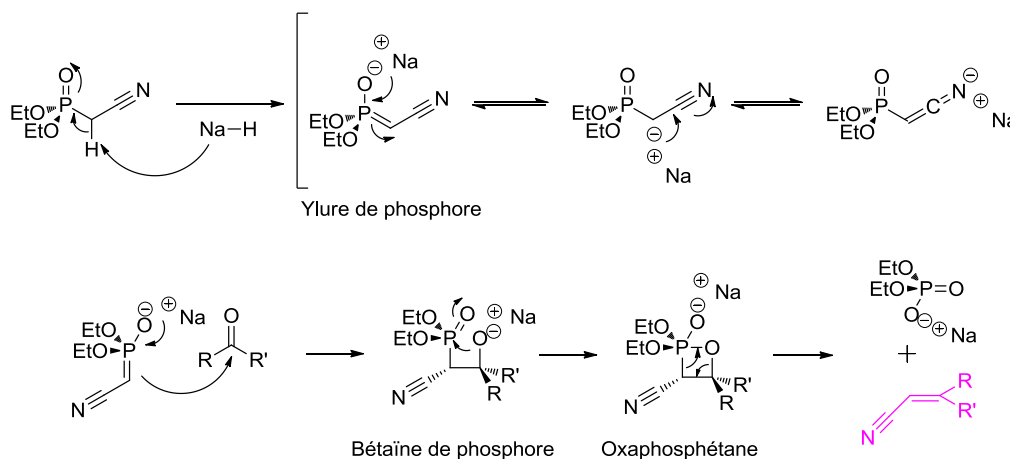
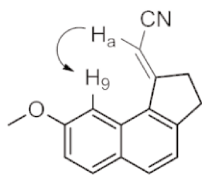


Schéma 43 : Mécanisme réactionnel de la réaction d'Horner- Wadsworth - Emmons

Remarque :



La configuration *E* du composé obtenu a été déterminée par une étude RMN NOESY 1D. L'irradiation du proton H_a permet de distinguer une corrélation spatiale entre ce dernier et le proton H_g .

Enfin, les deux dernières étapes sont des hydrogénations catalytiques :

- Tout d'abord, la réduction sélective de la double liaison en présence de palladium sur charbon sous atmosphère d'hydrogène. Le nitrile (**11**) est obtenu avec un rendement de 75%.
- Puis, la réduction du groupement nitrile plus difficile à réduire qu'un alcène, cette fois-ci les conditions sont plus drastiques puisqu'elle est menée sous pression d'hydrogène (50 bars) en présence du nickel de Raney. L'amine (**12**) n'a pas été isolée, et est directement utilisée pour fournir le produit final (p. 87).

Remarque :

Ces réactions n'ont été réalisées qu'une seule fois afin de synthétiser un seul produit. En effet, l'éthylthiourée de la série $n = 1$ présentant les meilleurs résultats pharmacologiques, nous l'avons synthétisé dans la série $n = 2$ afin de comparer les résultats pharmacologiques. Les rendements n'ont donc pas été optimisés.

c. Synthèse du (8-Méthoxy-1-méthyl-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[a]naphthalen-1-yl)méthylamine (14)

L'amine (**14**) est synthétisée en deux étapes à partir du nitrile (**8**), dont la synthèse est décrite p. 82.

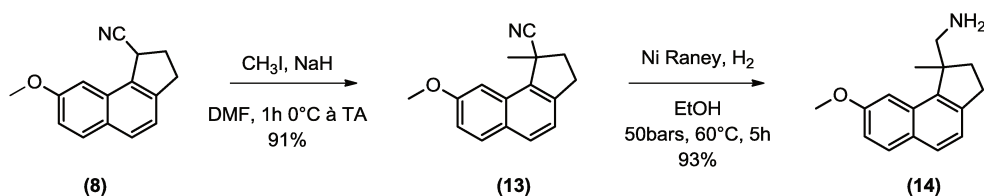


Schéma 44 : Synthèse de l'amine (14)

Une C-méthylation du nitrile (**8**) a été réalisée par action de l'iodure de méthyle en présence d'hydrure de sodium. Le composé méthylyé (**13**) obtenu avec un rendement

de 91%, est engagé par la suite dans une réaction de réduction catalytique. L'amine (**14**) est obtenue avec un rendement de 93%.

Les amines (**9**), (**12**) et (**14**) ainsi obtenues subissent par la suite, des réactions de couplage afin de fournir les produits finals désirés.

I.2.3. Synthèse des composés finals

Les produits ciblés sont obtenus avec des rendements convenables et non optimisés.

a. Synthèse des produits finals à partir de l'amine (**9**)

- Synthèse des amides et des carbamates

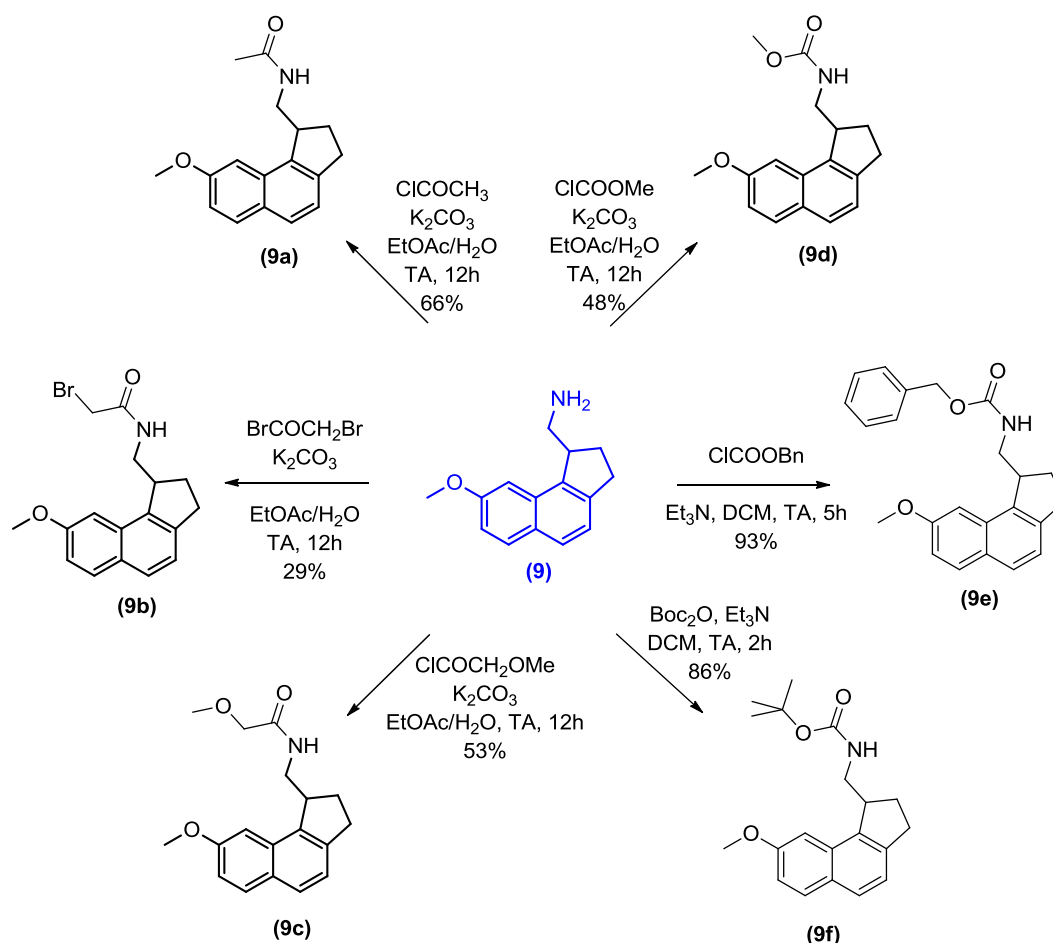


Schéma 45 : Synthèse des amides et des carbamates

L'amine (**9**) réagit avec des halogénures d'acides adéquats en présence de carbonate de potassium en milieu biphasique $\text{EtOAc}/\text{H}_2\text{O}$ selon les conditions de Schotten-Baumann (Lindberg et coll., 1968) pour conduire aux amides (**9a**), (**9b**) et

(9c) avec des rendements compris entre 29 et 53%. Dans les mêmes conditions, elle réagit avec le chloroformiate de méthyle pour conduire au carbamate (9d). Les carbamates (9e) et (9f) sont quant à eux obtenus respectivement, par action du chloroformiate de benzyle et du dicarbonate de di-tert-butyle dans le DCM, en présence de triéthylamine avec des rendements respectifs de 93 et 86%.

- Synthèse des sulfonamides et des thiourées

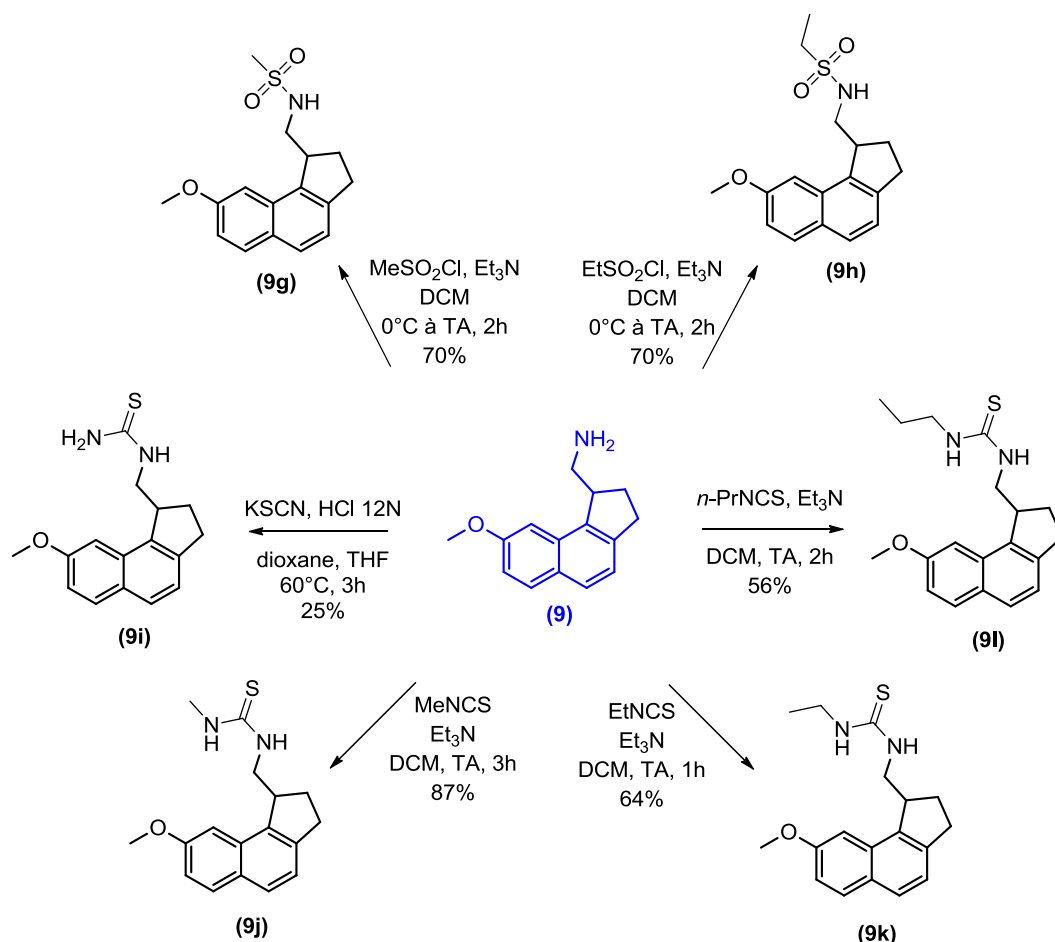


Schéma 46 : Synthèse des sulfonamides et des thiourées

Les sulfonamides (9g) et (9h) sont obtenus par action des dérivés sulfochlorés correspondants avec un rendement de 70%.

Les thiourées (9j), (9k) et (9i) sont obtenues à partir de l'amine (9) par action des isothiocyanates d'alkyles correspondants dans le DCM, avec des rendements respectifs de 87, 64 et 56%. Enfin, l'amine (9) réagit avec le thiocyanate de potassium en milieu acide chlorhydrique dans un mélange dioxane/THF, pour conduire à la thiourée primaire (9j) avec un faible rendement de 25%.

b. Synthèse du produit final à partir de l'amine (12)

À partir de l'amine (12), un composé a été synthétisé, il s'agit de l'éthylthiourée (12a).

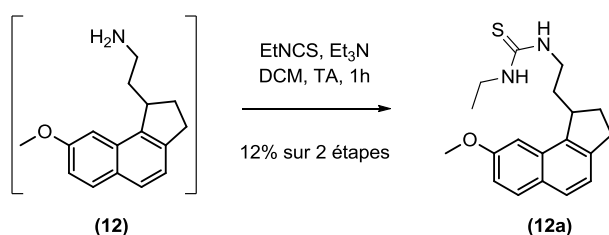


Schéma 47 : Synthèse de la thiourée (12a)

L'amine (12) dont la synthèse est décrite p. 83 n'a pas été purifiée. Elle est directement mise en réaction avec l'isothiocyanate d'éthyle en présence de triéthylamine dans le DCM afin d'obtenir l'éthylthiourée (12a) avec un rendement faible de 12% sur deux étapes.

c. Synthèse des produits finals à partir de l'amine (14)

- Synthèse de l'amide du sulfonamide, des urées et des thiourées

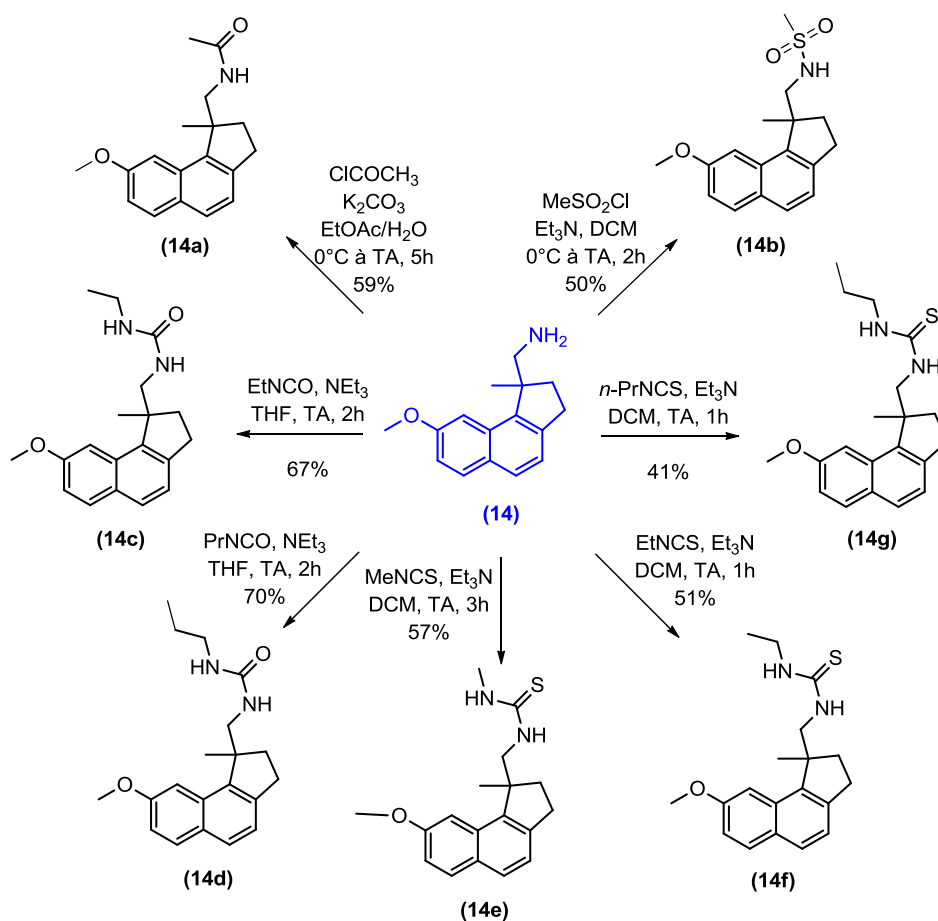
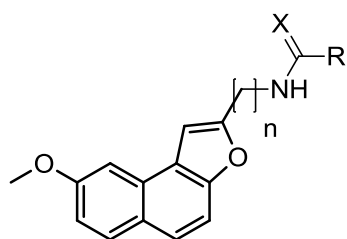


Schéma 48 : Synthèse de l'amide, du sulfonamide, des urées et des thiourées.

L'amide (**14a**), le sulfonamide (**14b**) ainsi que les thiourées (**14e**), (**14f**), (**14g**) sont obtenus, avec des rendements allant de 41 à 57% à partir de l'amine (**14**), selon les mêmes conditions que celles décrites pour l'obtention des composés (**9a-l**) (p. 85 et 86). Les urées (**14c**) et (**14d**) sont obtenues avec un rendement de l'ordre de 70%, à partir de l'amine (**14**) par action des isocyanates d'alkyles correspondants.

II. Obtention des composés naphtofuraniques (série II)

Les dérivés synthétisés dans cette série sont rapportés ci-dessous :



$$n = 1, 2$$

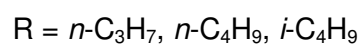
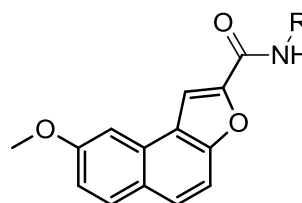
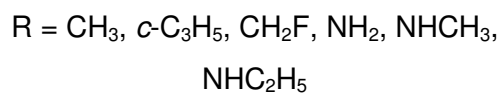
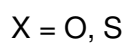


Figure 20 : Structures des naphtofuranés synthétisés

II.1. Analyse rétrosynthétique

Notre approche est basée sur trois voies rétrosynthétiques permettant d'accéder aux composés naphtofuraniques.

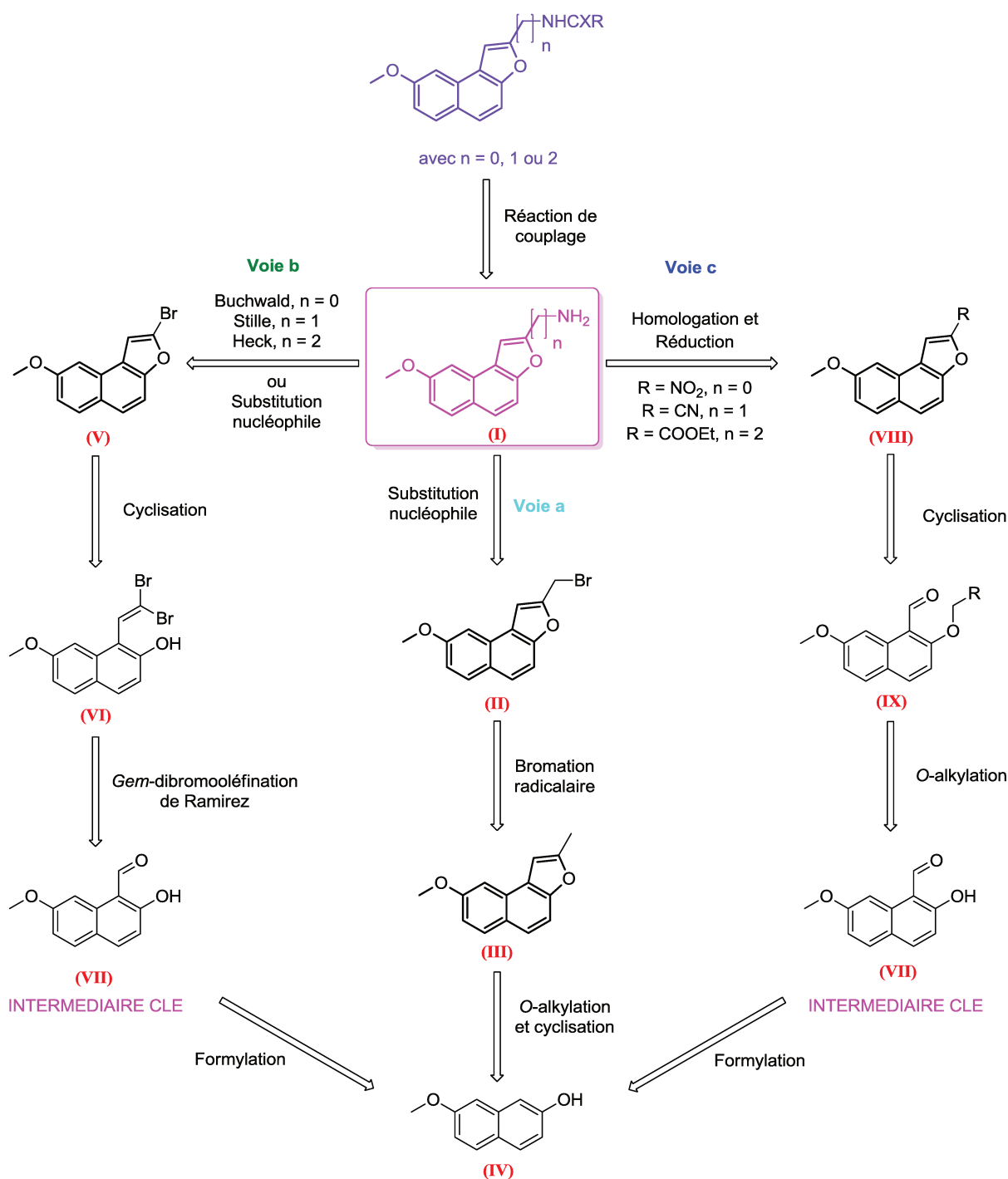


Schéma 49 : Analyse rétrosynthétique

Les produits finals (amides, urées et thiourées) peuvent être obtenus à partir des amines primaires (**I**) correspondantes par des réactions de couplage avec des chlorures d'acides, des isocyanates ou des isothiocyanates.

Trois voies rétrosynthétiques ont été envisagées afin de préparer ces amines primaires :

➤ **Voie a**

Cette voie rétrosynthétique consiste à obtenir les aminoalkyles désirés (**I**) à partir du bromométhylnaphtofurane (**II**). Des réactions de substitution nucléophile permettraient :

- de générer par le biais d'un phthalimide ou d'un azoture une chaîne méthylamine ($n = 1$).
- d'introduire un groupement nitrile précurseur d'une chaîne éthylamine ($n = 2$).

Le bromométhylnaphtofurane (**II**) pourrait être obtenu par bromation radicalaire du méthylnaphtofurane (**III**), lui même synthétisé à partir du naphтол (**IV**) en deux étapes, une réaction d'*O*-alkylation par le bromure de propargyle puis une réaction de cyclisation.

➤ **Voie b**

L'élaboration des amines (**I**) fait appel à plusieurs types de réactions à partir du bromonaphtofurane (**V**).

- Des réactions catalysées au palladium de type :
 - Buchwald - Hartwig (**Buchwald et coll., 1995 ; Hartwig et coll., 1995**) permettraient de générer une amine primaire ou un précurseur de cette amine. Par exemple, l'introduction de groupements tels qu'une benzylamine, un azoture ou un phthalimide permettrait après réduction ou déprotection d'accéder à l'amine primaire ($n = 0$).
 - Stille (**Stille et coll., 1978**) ou Hiyama (**Hiyama et coll., 1988**) permettraient d'introduire un groupement nitrile fournissant une chaîne méthylamine ($n = 1$) après réduction. Le nitrile pourrait être introduit respectivement par le biais du cyanure de tributylétain ou du cyanure de tributylsilyle.
 - Heck ou Stille permettraient d'accéder à un composé porteur d'un groupement aminoéthyl ($n = 2$) *via* le *N*-vinylphthalimide ou le tributyl (cyanométhyl)étain.

- Des réactions de substitution nucléophile aromatique permettraient l'introduction:
 - d'une fonction amine primaire ($n = 0$)
 - d'un groupement nitrile, précurseur de l'aminométhyle ($n = 1$).

Le bromonaphtofurane (**V**) quant à lui, peut être obtenu *via* la cyclisation intramoléculaire de l'oléfine dibromée (**VI**). Cette dernière peut être obtenue par une gem-dibromooléfination de Ramirez à partir de l'aldéhyde (**VII**) issu d'une formylation du naphthol (**IV**) commercial.

➤ **Voie c**

La dernière voie rétrosynthétique proposée, consiste à synthétiser des naphtofuranes (**VIII**) convenablement substitués en position 2, par cyclisation intramoléculaire des dérivés O-alkylés (**IX**). Ces derniers seraient obtenus à partir de l'intermédiaire clé (**VII**) selon une réaction de Williamson (**Williamson, 1850**).

Ainsi, lorsque le substituant en position 2 est :

- un nitro, cela permettrait l'obtention d'une amine primaire ($n = 0$)
- un nitrile, cela permettrait de synthétiser des ligands porteurs d'un «linker» à un carbone ($n = 1$)
- un ester, cela permettrait d'accéder en plusieurs étapes à des ligands porteurs d'un «linker» à deux carbones ($n = 2$).

II.2. Synthèse des composés naphtofuraniques

Afin d'accéder aux composés naphtofuraniques, trois voies de synthèse ont été envisagées.

II.2.1. Première stratégie de synthèse

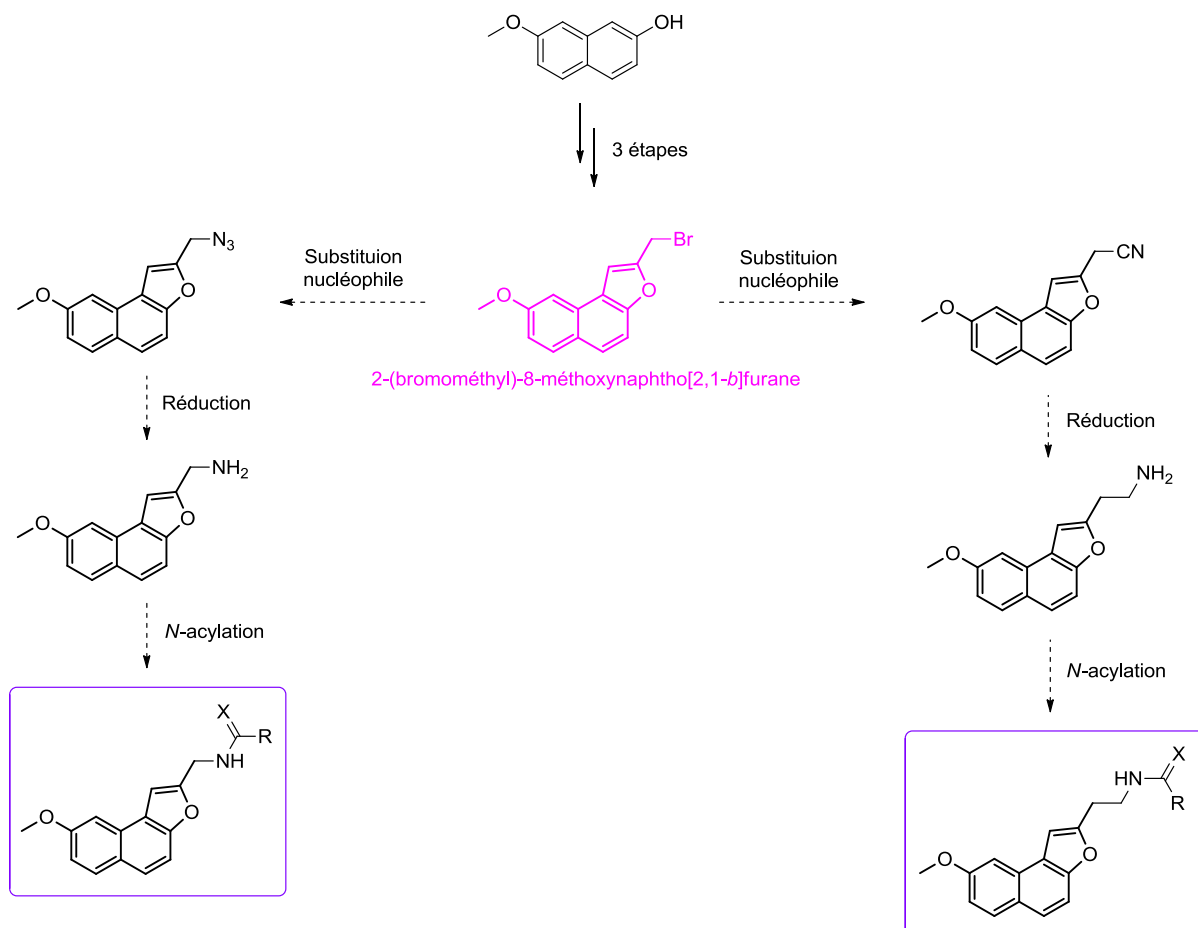


Schéma 50 : Stratégie de synthèse des naphtofuranés selon la voie 1

Pour la première stratégie de synthèse, nous avons tenté de synthétiser le 2-(bromométhyl)-8-méthoxynaphto[2,1-b]furane en 3 étapes à partir du 2-hydroxy-7-méthoxynaphtalène. Ce dérivé bromométhylé devrait en principe nous permettre d'accéder *via* des réactions de substitutions nucléophiles au :

- dérivé azoté correspondant précurseur de la méthylamine
- dérivé nitrile correspondant précurseur de l'éthylamine.

Des réactions de *N*-acylation de ces alkylamides à partir de chlorures d'acides, d'isocyanates ou d'isothiocyanates permettront l'obtention des naphtofuranés finals.

Pour accéder aux composés naphtofuraniques, nous avons dans un premier temps, tenté d'obtenir le dérivé bromométhylé.

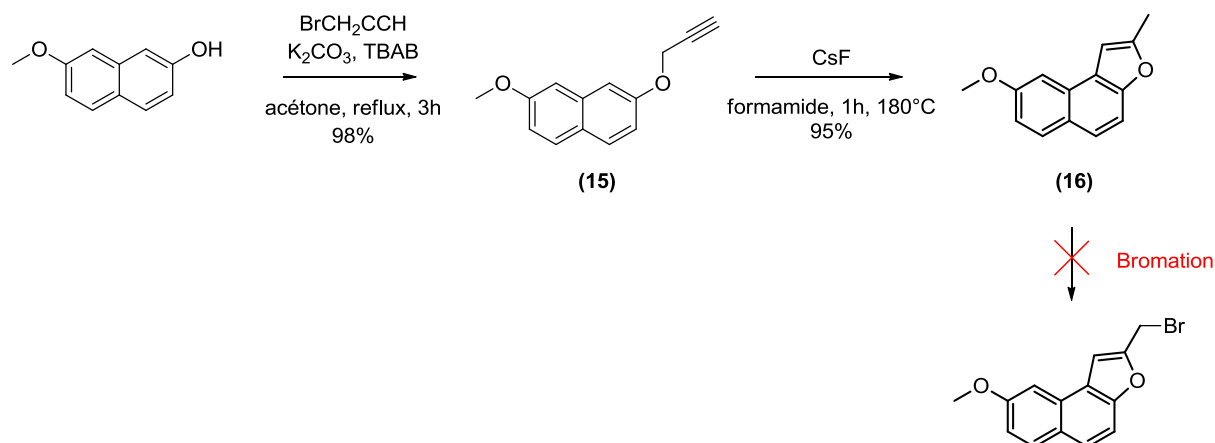
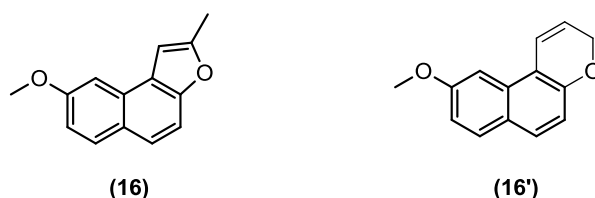


Schéma 51 : Tentative de synthèse du dérivé bromométhylé

Le naphtol de départ réagit avec le bromure de propargyle en présence de carbonate de potassium et de bromure de tétra-*n*-butylammonium. L'éther propargylique (**15**) est obtenu avec un rendement de 98%. Ce dernier subit par la suite une réaction de cyclisation (**Moghaddam et coll., 1996 ; Litinas et coll., 2010**). C'est un réarrangement de Claisen qui conduit selon les conditions utilisées soit au naphtofurane (**16**), soit au naphtopyrane (**16'**) soit à un mélange des deux.



Solvant	Catalyseur	T	Puissance	durée	Observations
Formamide	—	180°C	60 W	10 min	(16') (98%)
Formamide	CsF (1 eq)	180°C	—	1 h	(16) (72%) et (16') (28%)
Formamide	CsF (3 eq)	180°C	—	1 h	(16) (95%)

Tableau 7 : Conditions de cyclisations testées

Une réaction au moyen de la technique micro-onde dans le formamide conduit exclusivement à la formation du composé pyranique (**16'**).

Un essai en présence de fluorure de césium en quantité stoechiométrique permet d'obtenir majoritairement le produit ciblé (**16**). L'ajout d'un excès de fluorure de césium (3 éq) permet l'obtention exclusive du furane (**16**).

La formation des produits **(16)** et **(16')** peut être expliquée par le mécanisme réactionnel suivant :

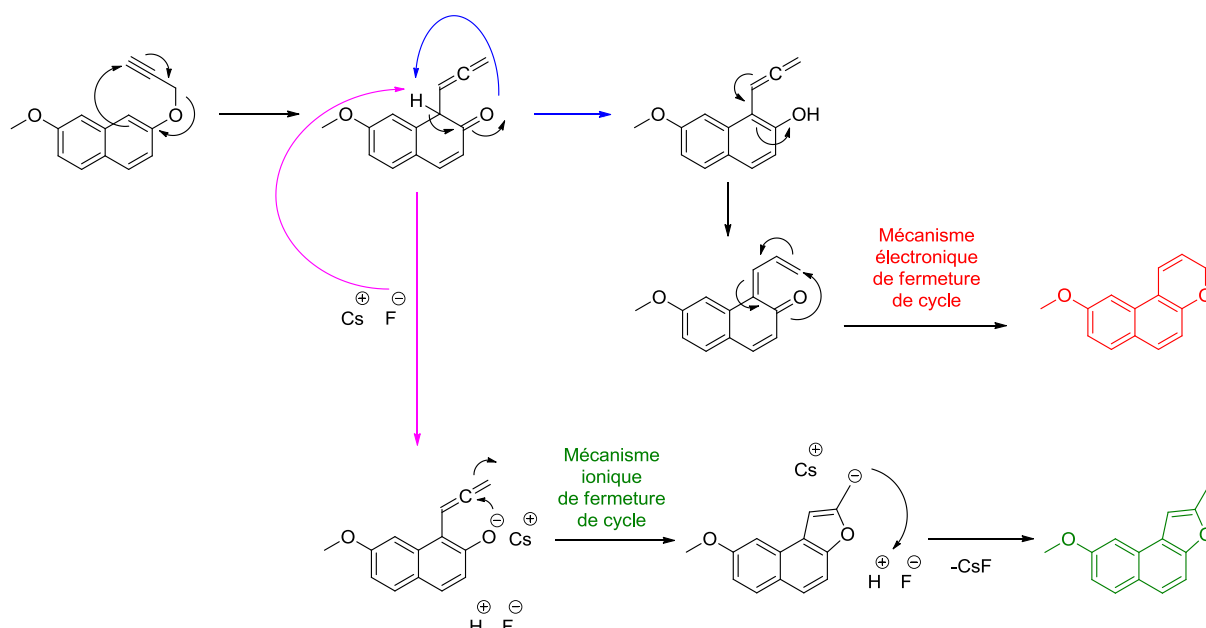


Schéma 52 : Mécanisme réactionnel du réarrangement de Claisen

C'est un réarrangement sigmatropique [3,3] qui fournit un intermédiaire allène. Ce dernier peut être :

- attaqué par le fluorure de césium pour former le méthylnaphthofurane par le biais d'un mécanisme ionique
- réarrangé en diènone, ce dernier fournissant par la suite le naphtopyrane *via* un mécanisme électronique (**Ishii et coll., 1990**).

Ce mécanisme pourrait expliquer pourquoi un excès de fluorure de césium fournit exclusivement le composé furanique.

Des essais de bromation radicalaire ont ensuite été réalisés. Il s'agit d'une bromation en position allylique (**Wohl A., 1919 ; Ziegler K., 1942**) par action du *N*-bromosuccinimide dans le CCl₄ en présence, soit de peroxyde de benzoyle, soit d'azobisisobutyronitrile comme initiateur de radicaux. En vain, plusieurs produits qui n'ont pas pu être isolés, sont formés.

Cette voie n'ayant pas donné les résultats escomptés, elle a été abandonnée. Une deuxième voie de synthèse a alors été envisagée.

II.2.2. Deuxième stratégie de synthèse

Cette deuxième voie de synthèse, élaborée à partir du 2-hydroxy-7-méthoxy naphthalène, consiste à synthétiser le 2-bromo-8-méthoxynaphto[2,1-*b*]furane (**21**).

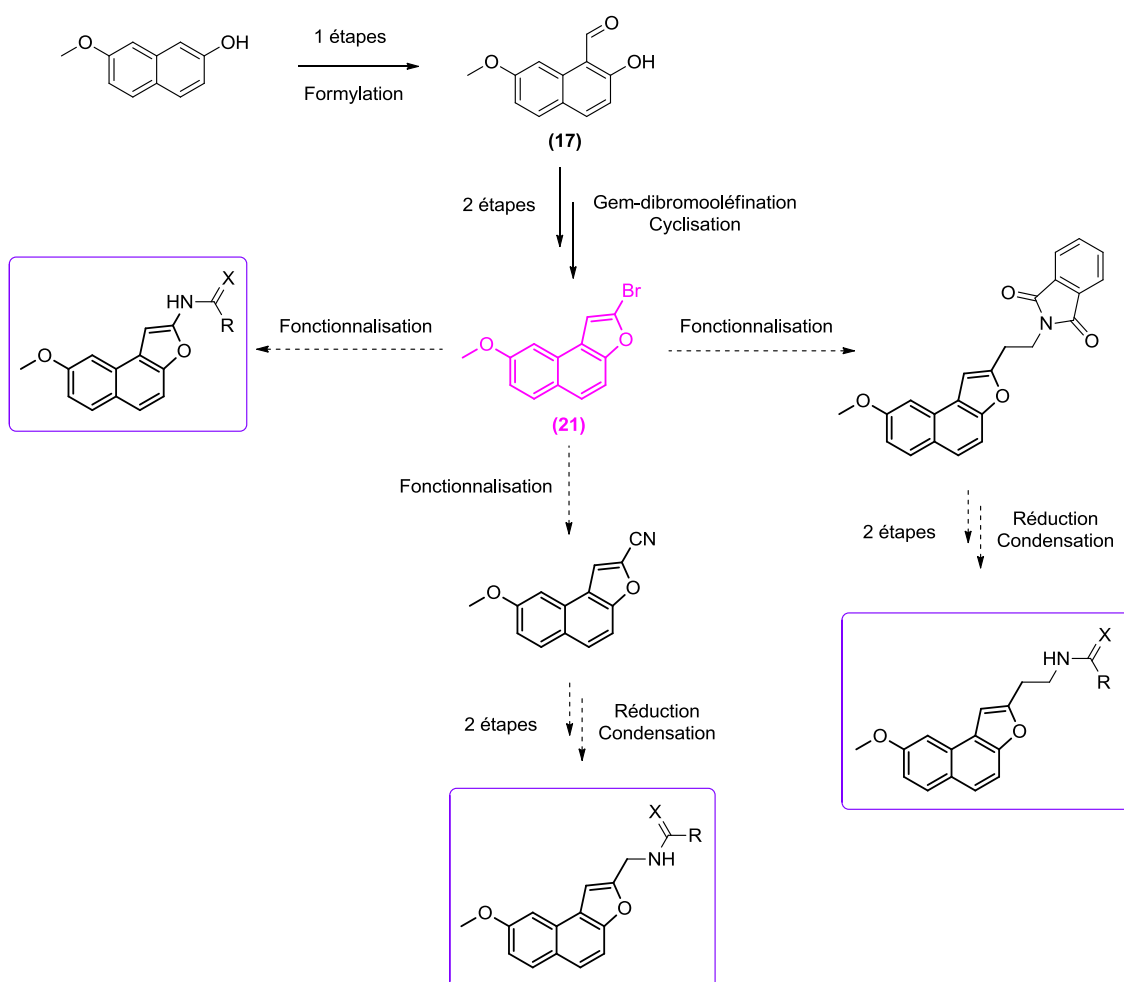


Schéma 53 : Stratégie de synthèse des naphtofuranes selon la voie 2

Cette voie de synthèse consiste tout d'abord à préparer le composé formylé (**17**) en une étape : une formylation du naphthol de départ. L'aldéhyde (**17**) fournit ensuite le bromonaphtofurane (**21**) en deux étapes : une gem-dibromooléfination puis une cyclisation. Le brome du composé (**21**) pourrait par la suite être fonctionnalisé par :

- un amide pour fournir un amidonaphtofurane, par exemple un acétamide

- un nitrile précurseur des composés méthylamides
- un phthalimide précurseur des composés éthylamides.

Pour ce faire, la mise au point de la synthèse du composé formylé **(17)** est tout d'abord réalisée.

a. Obtention du (2-hydroxy-7-méthoxynaphtalèn-1-yl)carbaldéhyde **(17)**

1. Formylation directe

Dans la littérature, plusieurs méthodes de formylation sont reportées. Nous avons choisi de tester les trois réactions suivantes :

- La réaction de Reimer-Tiemann utilisant la soude en présence de chloroforme (**Reimer et Tiemann, 1876**).
- La réaction de Rieche qui utilise le tétrachlorure de titane et le dichloro(méthoxy)méthane (**Rieche et coll., 1960**).
- La réaction de Vilsmeier-Haack qui fait intervenir l'oxychlorure de phosphore et le *N*-méthylformanilide (**Vilsmeier et Haack, 1927**).

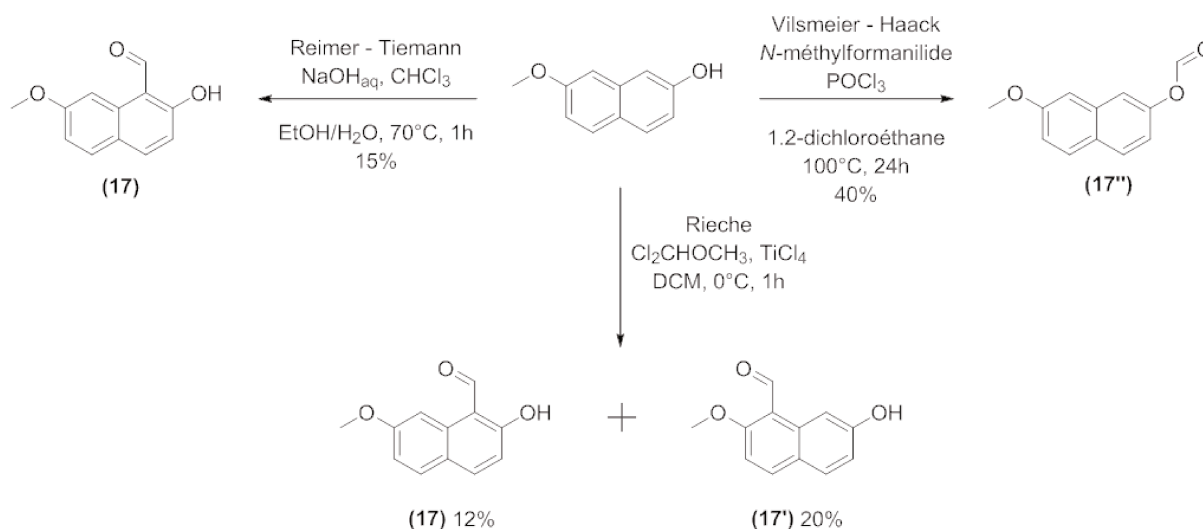


Schéma 54 : Réactions de formylation

La réaction de Reimer-Tiemann, décrite dans la littérature sur le même composé avec un rendement de 38% (**Li et coll., 1997**), nous a permis d'obtenir le formyle **(17)** désiré avec un rendement faible de 15%, après purification.

La formylation de Rieche nous fournit quant à elle un mélange des deux isomères **(17)** et **(17')** dont le composé désiré avec un rendement de 12%.

Enfin la formylation de Vilsmeier-Haack a été tentée, elle conduit majoritairement au dérivé *O*-formylé **(17'')**.

Face à ces rendements décevants, nous avons envisagé une autre voie pour accéder à l'intermédiaire clé **(17)**.

2. Formylation et déméthylation

Dans le but d'optimiser l'obtention de l'aldéhyde **(17)**, nous avons réalisé la formylation de Vilsmeier-Haack sur le diméthoxynaphtalène **(Mizutani et coll., 1996)**.

En effet, cette voie possède un double avantage, le diméthoxynaphtalène présente :

- un axe de symétrie C_2 , un seul produit sera donc obtenu
- deux groupements hydroxyle protégés, aucune réaction d'*O*-formylation ne sera donc possible.

Par la suite nous pourrons effectuer une déméthylation sélective du méthoxy en *ortho* de l'aldéhyde.

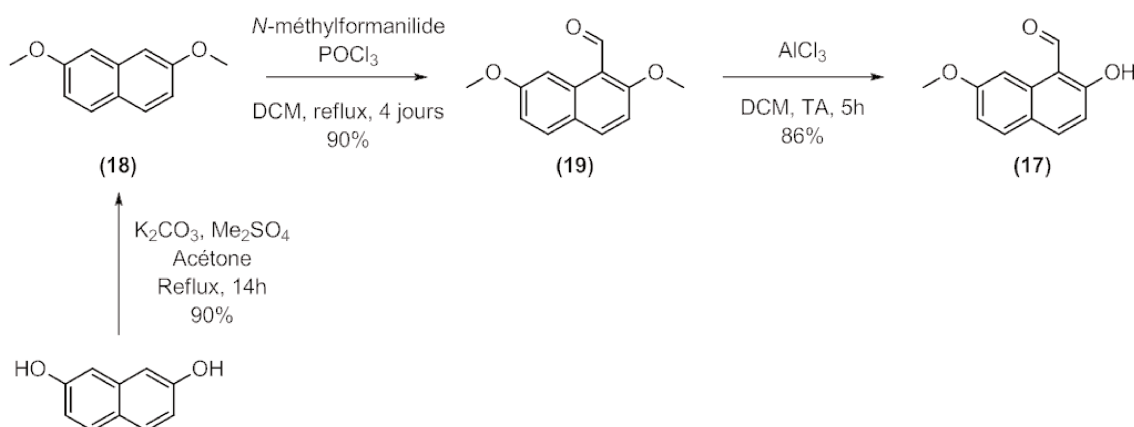


Schéma 55 : Synthèse de l'intermédiaire clé **(17)**

Cette voie conduit à l'intermédiaire clé **(17)** en deux étapes, à partir du diméthoxynaphtalène **(18)** commercial. La formylation de ce dernier selon une variante de la réaction de Vilsmeier-Haack, fournit l'aldéhyde **(19)** avec un très bon rendement de 90%. La seconde étape est une déméthylation sélective en présence

de chlorure d'aluminium, permettant d'obtenir le composé attendu **(17)** avec un rendement de 86%.

Le rendement global de cette voie est de 77%, bien meilleur que celui mentionné dans la littérature. En outre cette seconde voie présente l'avantage de ne pas nécessiter de purification sur colonne.

Remarque :

Nous avons choisi de préparer nous même le diméthoxynaphtalène **(18)** *via* une diméthylation du naphthalèn-2,7-diol par action du diméthylsulfate en présence de carbonate de potassium.

Le formyle **(17)** ainsi préparé permet ensuite la synthèse du composé bromé **(21)**

b. Obtention du 2-bromo-8-méthoxynaphto[2,1-b]furane (21)

Le bromonaphtofurane **(21)** a été synthétisé selon le schéma suivant :

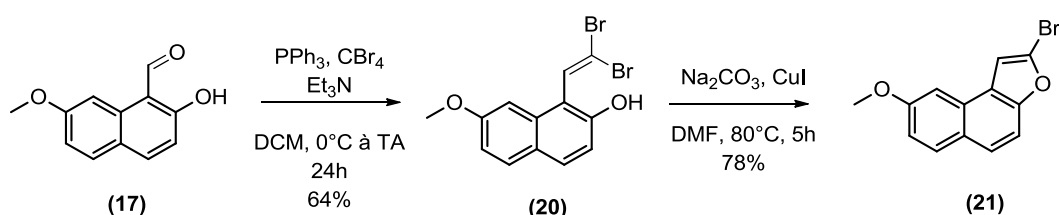


Schéma 56 : Synthèse du bromonaphtofurane (21)

La *gem*-dibromooléfination de Ramirez (**Ramirez et coll., 1962**) fait intervenir la triphénylphosphine et le tétrabromométhane, permettant la formation *in situ* de l'ylure de phosphore : le (dibromométhylène)triphénylphosphorane.

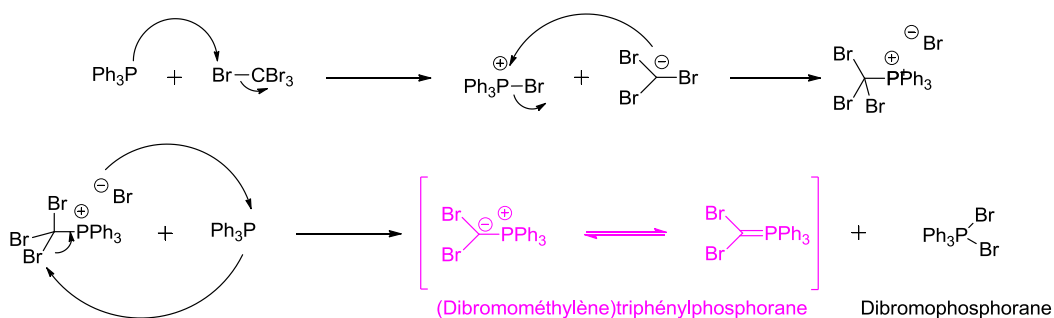


Schéma 57 : Mécanisme réactionnel de la formation de l'ylure

En effet, la triphénylphosphine réagit avec le tétrabromométhane pour générer le bromure de tribromométhyltriphenyle phosphonium qui est attaqué par un second équivalent de PPh_3 pour former l'ylure réactif. Celui-ci réagit ensuite avec l'aldéhyde **(17)** pour conduire à la gem-dibromooléfine **(20)** avec un rendement de 64%.

La cyclisation intramoléculaire de ce dernier en bromonaphtofurane est effectuée en présence de carbonate de sodium et d'iodure de cuivre. Ce couplage intramoléculaire d'Ullmann (**Newman et coll., 2009**) est une condensation catalysée au cuivre afin de générer des éthers. Le bromonaphtofurane **(21)** est obtenu avec un rendement de 78%.

Plusieurs fonctionnalisations du bromonaphtofurane **(21)** ont ensuite été tentées, en vain.

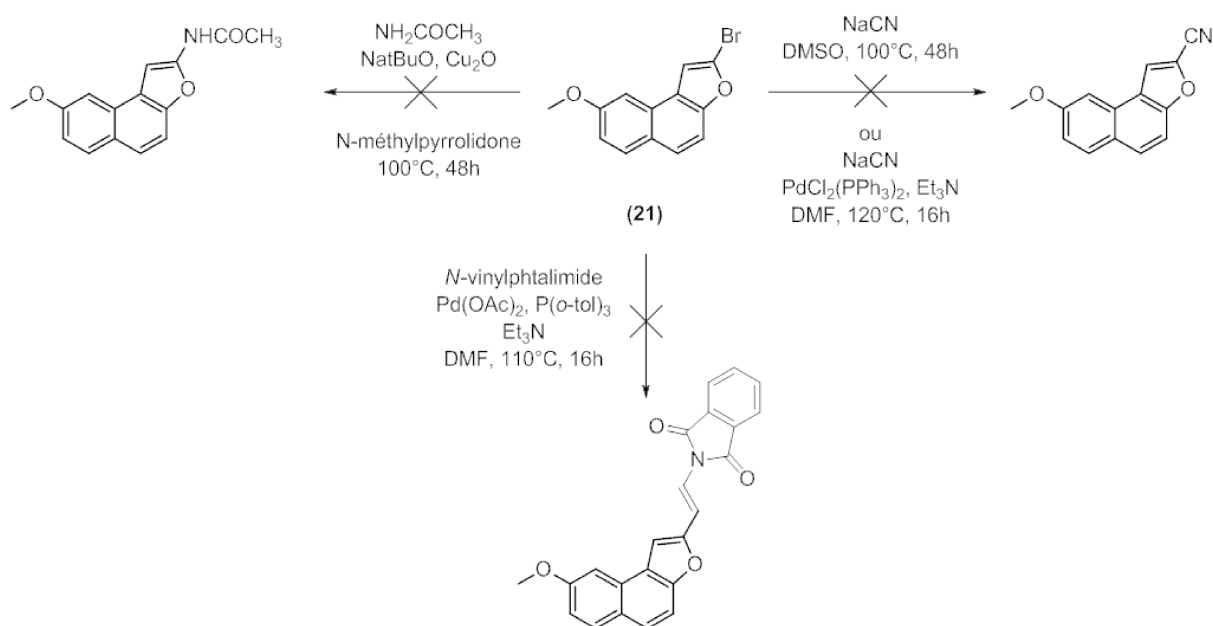


Schéma 58 : Tentatives de fonctionnalisation du bromonaphtofurane (21)

Nous avons tenté d'obtenir l'acétamidonaphtofurane par action de l'acétamide et de l'oxyde de cuivre sur le composé **(21)** selon une substitution nucléophile aromatique catalysée au cuivre (**Xu et coll., 2009**).

Deux méthodes ont été envisagées afin d'obtenir le cyanonaphtofurane :

- une substitution nucléophile aromatique en présence de cyanure de sodium.
- une réaction pallado-catalysée en présence de cyanure de sodium.

Enfin, nous avons tenté d'introduire un groupement *N*-vinylphthalimide selon la réaction de Heck. Les conditions utilisées ayant fait leurs preuves puisqu'elles ont été utilisées dans d'autres séries (p. 118).

Ces échecs nous poussent à penser que notre bromonaphtofurane (**21**) n'est pas assez réactif. Une recherche bibliographique montre que ce type de dérivés, notamment les 2-bromobenzofuranes ou les 2-bromofuranes ne sont réactifs que s'ils sont substitués en position 3 par des groupements électroattracteurs.

Suite à ces échecs, nous avons décidé d'élaborer une troisième et dernière voie de synthèse, à partir de l'intermédiaire (**17**) afin d'obtenir les amines.

II.2.3. Troisième stratégie de synthèse

Le schéma de synthèse a été élaboré à partir de l'intermédiaire (**17**), dont la synthèse est décrite p. 98.

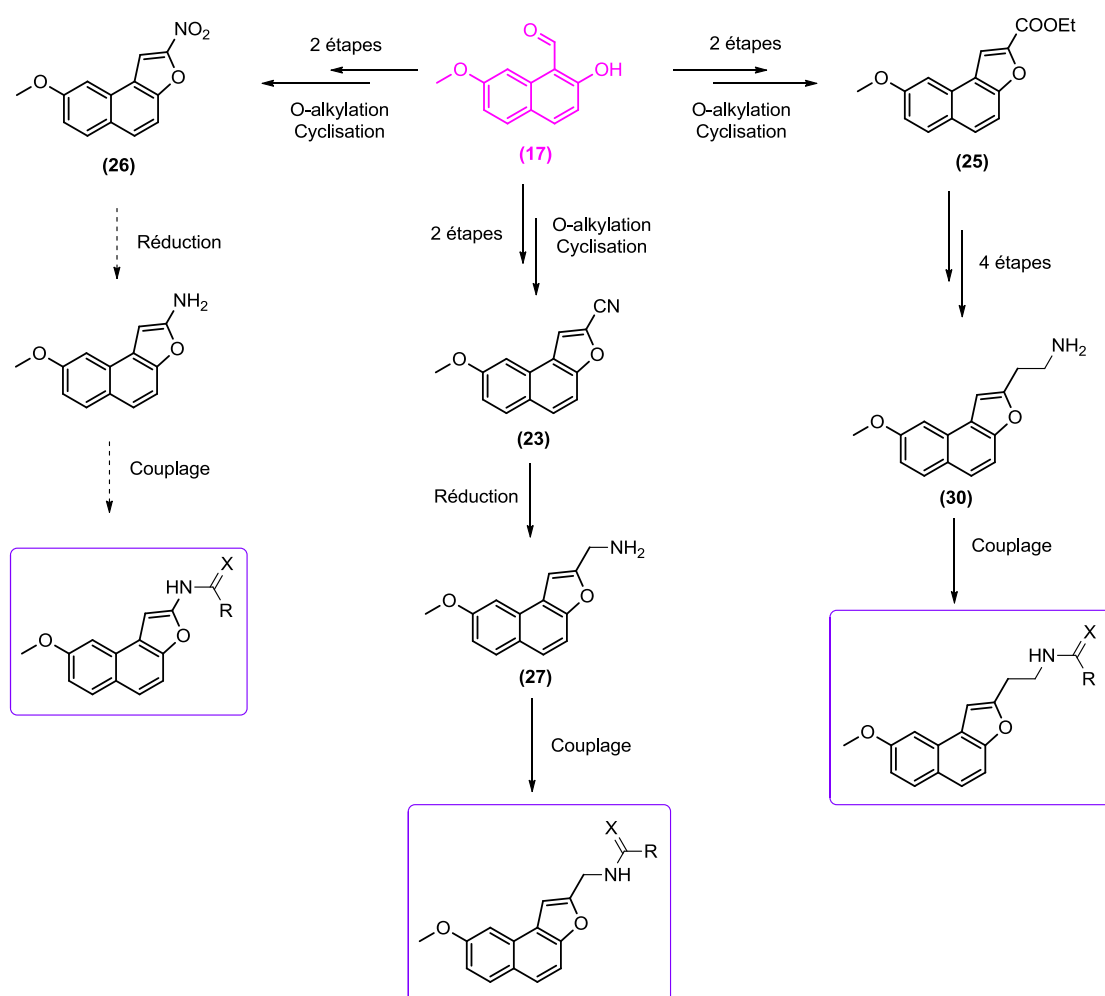


Schéma 59 : Stratégie de synthèse des naphtofuranes selon la voie 3

Le naphthol (**17**) permet de synthétiser en deux étapes : *O*-alkylation et cyclisation, des naphtofuranes convenablement fonctionnalisés en position 2.

Ces derniers, *via* une synthèse multi-étapes, permettent de préparer les amines correspondantes, précurseurs des composés naphtofuraniques finals :

- le nitro (**26**), permettrait d'obtenir l'aminonaphtofurane
- le nitrile (**23**), est le précurseur de l'amine (**27**)
- l'ester (**25**), permet l'obtention de l'amine (**30**).

Nous avons donc synthétisé en premier lieu les naphtofuranes (**23**), (**25**) et (**26**).

a. Obtention des naphtofuranes (**23**), (**25**) et (**26**)

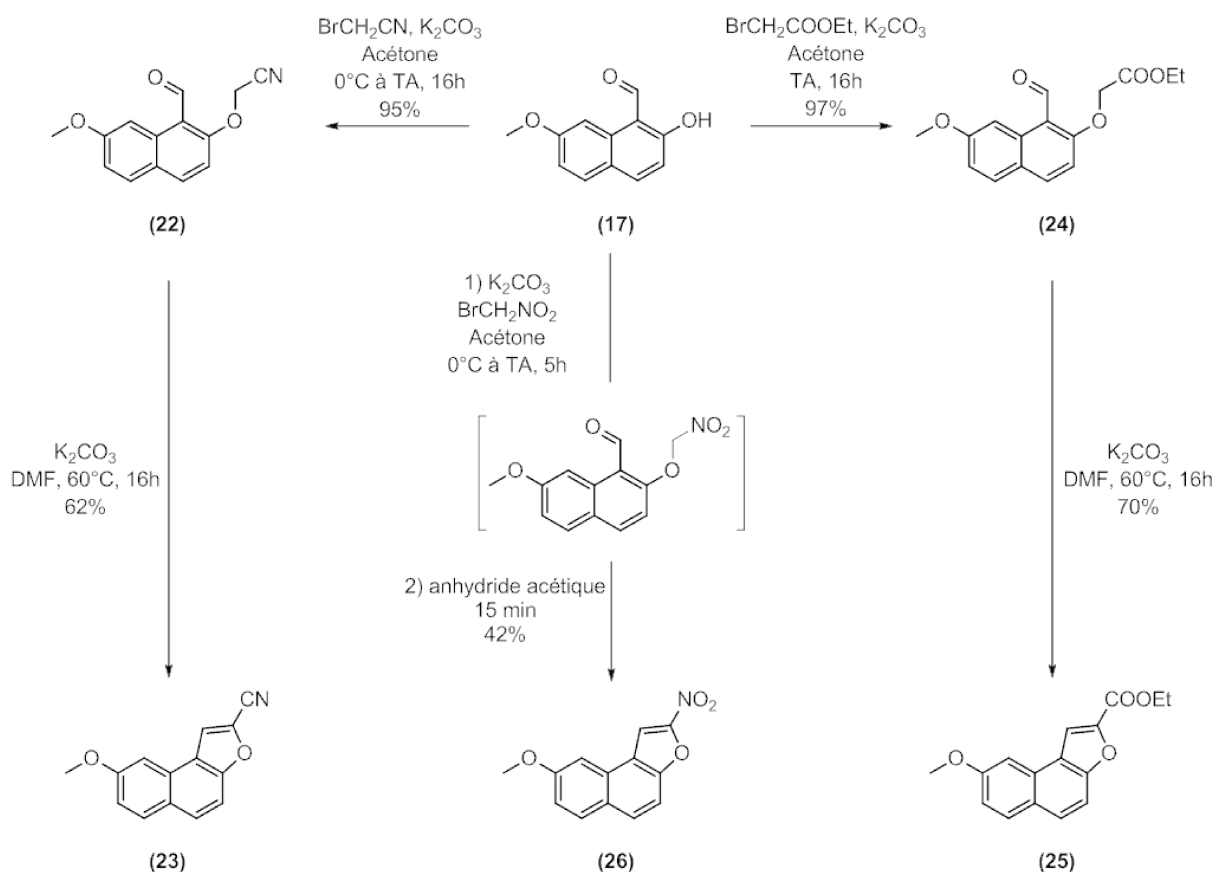


Schéma 60 : Synthèse des naphtofuranes (**23**), (**25**) et (**26**)

Le naphthol (**17**) subit des réactions d'O-alkylation, en présence de dérivés halogénés adéquats selon les conditions de Williamson (**Williamson, 1850, Park et coll., 2005**), dans l'acétone en présence de carbonate de potassium. Les dérivés O-alkylés ainsi obtenus subissent une réaction de cyclisation intramoléculaire par chauffage en milieu basique pour conduire au cyanonaphtofurane (**23**) et à l'ester (**25**) avec des rendements respectifs de 62 et 70%. Il est à signaler que dans le cas du nitronaphtofurane (**26**), l'intermédiaire O-alkylé n'a pas pu être isolé. Ce dernier subit *in situ* une cyclisation par déshydratation en présence d'anhydride acétique pour conduire au composé désiré.

b. Synthèse des alkylamines (27) et (30)

1. Synthèse de la 1-(8-méthoxynaptho[2,1-b]furan-2-yl)méthylamine (27)

L'aminométhylnaphtofurane (**27**) est synthétisé selon la réaction suivante :

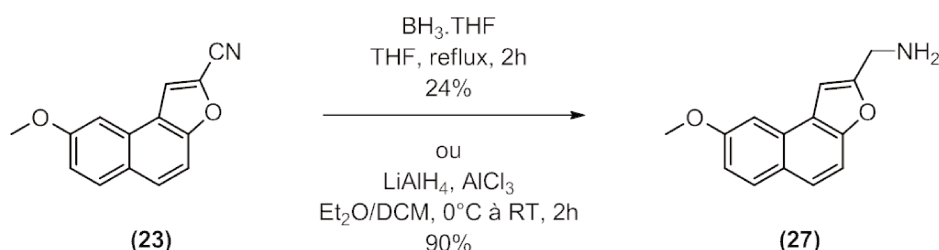


Schéma 61 : Synthèse de l'amine (27).

La réduction chimique de la fonction nitrile du composé (**23**) est réalisée soit :

- en présence de borane dans le THF (**Li et coll., 2009**). L'amine (**27**) est obtenue avec un rendement de 24%.
- en présence de LiAlH_4 et d' AlCl_3 dans un mélange $\text{Et}_2\text{O}/\text{DCM}$. L'amine (**27**) est obtenue avec un rendement de 90%.

2. Synthèse de la 2-(8-méthoxynaphtho[2,1-b]furan-2-yl)éthylamine (30)

Afin d'accéder à l'aminoéthylnaphtofurane (30), le schéma de synthèse suivant a été mis en œuvre.

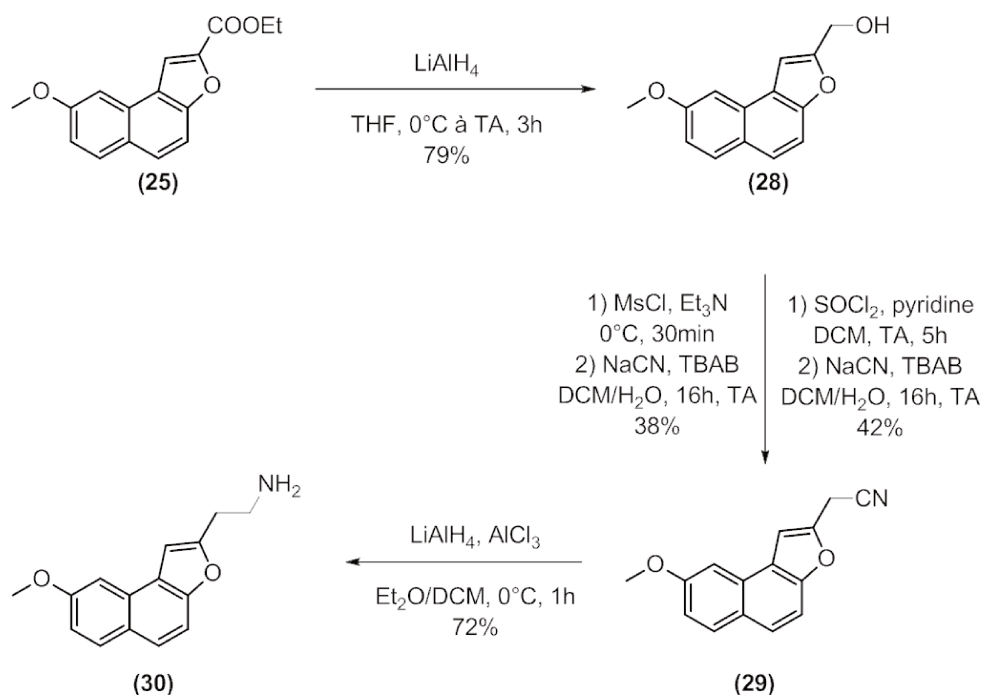


Schéma 62 : Synthèse de l'amine (30)

La fonction ester du composé (25) est réduite, en présence d'hydrure mixte de lithium et d'aluminium dans le THF en alcool (28), avec un rendement de 79%. Ce dernier est par la suite converti en nitrile (29). Cette réaction nécessite deux étapes :

- Tout d'abord, l'alcool est activé soit sous forme de mésylate par le chlorure de mésyle en présence de triéthylamine, soit sous forme de dérivé chloré par action du chlorure de thionyle en présence de pyridine.
- Puis, la substitution nucléophile par le cyanure de sodium, en présence de bromure de tétra-*n*-butylammonium en tant que catalyseur de transfert de phase.

Le nitrile est obtenu avec un rendement de l'ordre de 40%. Il subit ensuite une réduction chimique par LiAlH_4 et AlCl_3 . L'amine (30) est obtenue avec un rendement de 72%.

Les amines (27) et (30) ainsi obtenues permettent par la suite la synthèse des composés naphtofuraniques désirés.

c. Synthèses des composés finals

1. Synthèse des produits finals à partir de l'amine (27)

- Synthèse des amides

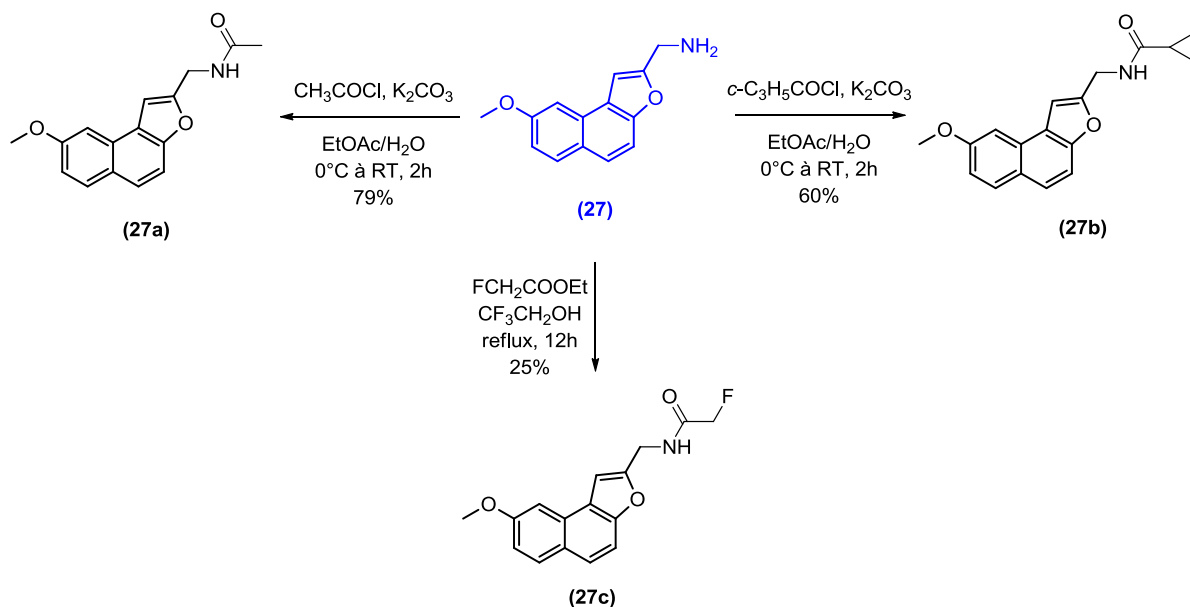


Schéma 63 : Synthèse des amides

L'acétamide et le cyclopropanamide sont préparés à partir de l'amine (27) par action des chlorures d'acyles adéquats dans les conditions d'amidification de Schotten-Baumann. La réaction est menée en milieu biphasique acétate d'éthyle/eau en présence de carbonate de potassium et fournit les amides attendus avec des rendements respectifs de 79 et 60%. Le fluoroacétamide (27c) est quant à lui obtenu, à partir de l'amine (27) avec un rendement de 25% par action du fluoroéthanoate d'éthyle à reflux dans le trifluoroéthanol.

- Synthèse des urées et des thiourées

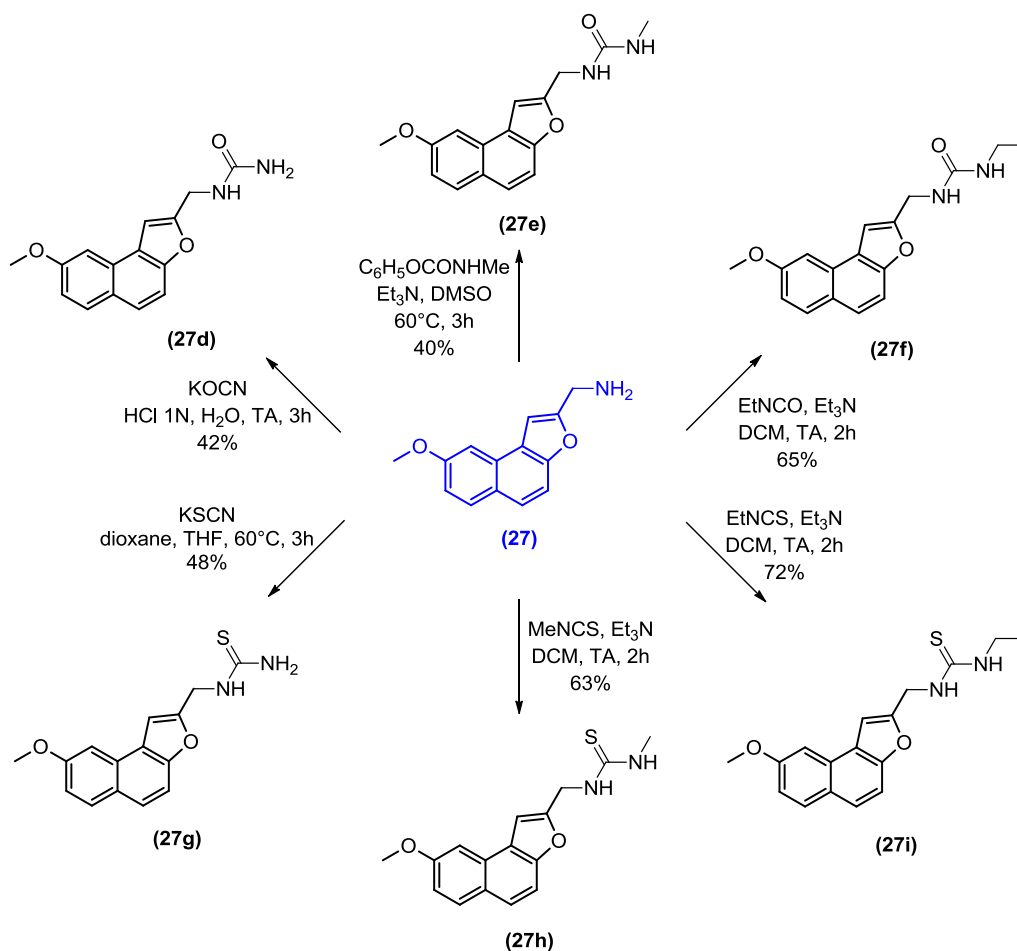


Schéma 64 : Synthèse des urées et des thiourées

L'urée primaire (**27d**) et la thiourée primaire (**27g**) sont obtenues à partir de l'amine (**27**) par action du cyanate de potassium et du thiocyanate de potassium avec des rendements de 42 et 48%.

Les réactions entre l'amine (**27**) et les isocyanates d'alkyles ou les isothiocyanates d'alkyles conduisent à l'urée (**27f**) et aux thiourées (**27h**) et (**27i**) avec des rendements variants entre 40 et 72%.

Enfin, la synthèse de la méthylurée (**27e**) a nécessité une mise au point. En effet l'isocyanate de méthyle n'est plus commercialisé suite à la catastrophe de Bohpal survenu en 1984, il a donc fallu trouver une alternative. Parmi toutes les méthodes mentionnées dans la littérature, nous avons choisi de préparer le *N*-méthylphénylcarbamate à partir du chloroformiate de phényle et de la méthylamine (**Zhao et coll., 2006**).

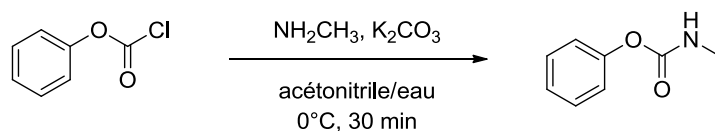


Schéma 65 : Synthèse du N-méthylphénylcarbamate

Le carbamate ainsi synthétisé réagit ensuite avec l'amine **(27)** pour générer la méthylurée **(27e)** avec un rendement de 40%.

2. Synthèse des produits finals à partir de l'amine **(30)**

- Synthèse des amides et de l'urée

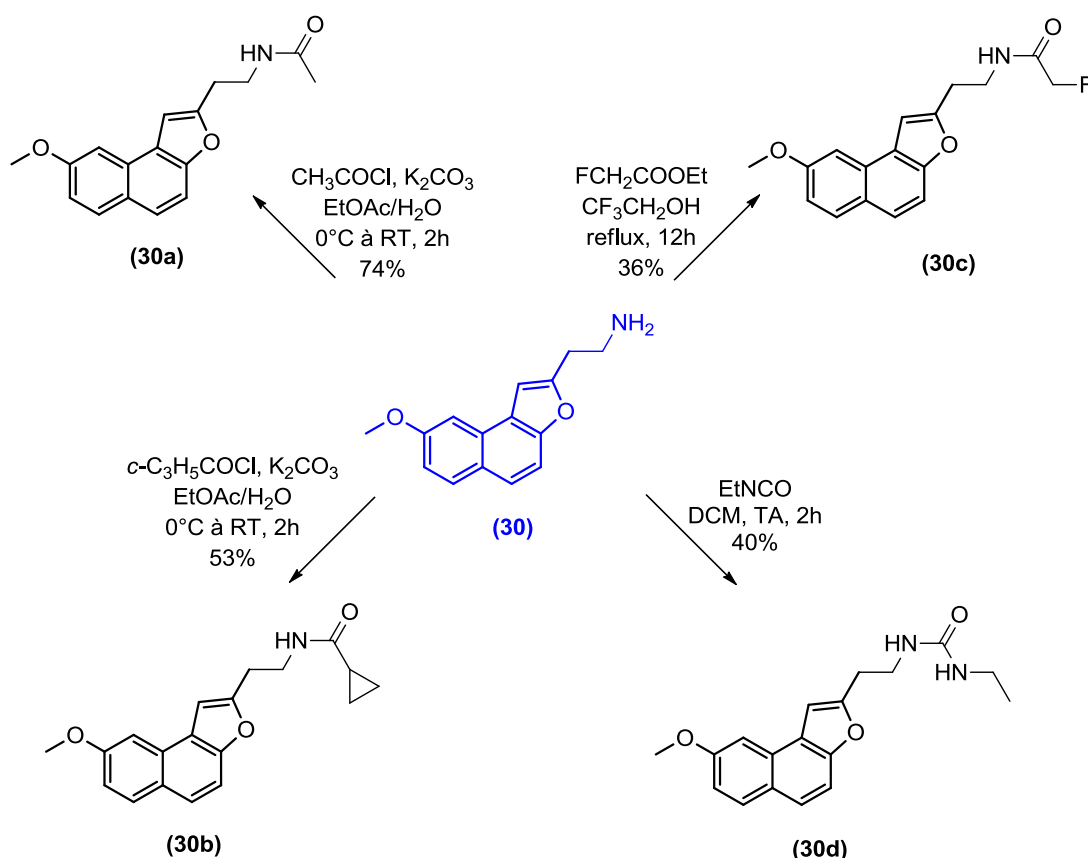


Schéma 66 : Synthèse des amides et de l'urée

Les amides **(30a)**, **(30b)**, **(30c)** et l'éthylurée **(30d)** sont obtenus à partir de l'amine **(30)** avec des rendements allant de 36 à 74% selon les mêmes conditions mentionnées p. 105 et 106 pour les composés **(27a)** à **(27f)**.

d. Synthèse des amidonaphtofuranes

La synthèse des amidonaphtofuranes a posé plus de problème. Deux voies rétrosynthétiques ont été envisagées afin de synthétiser les amidonaphtofuranes.

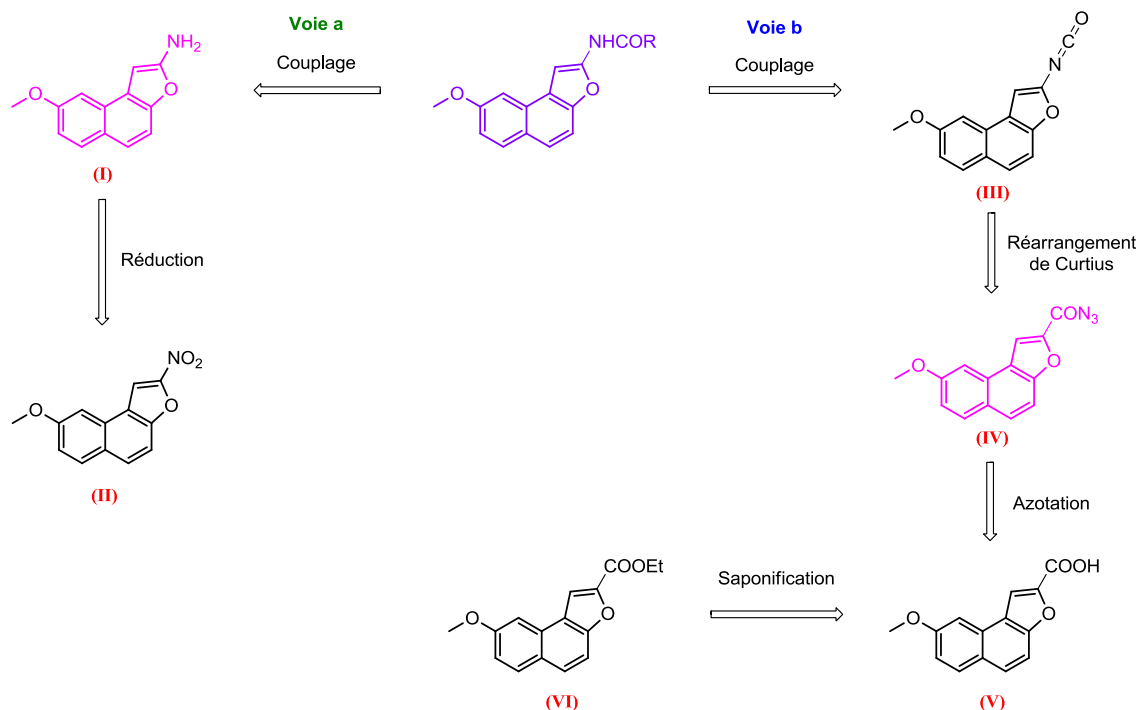


Schéma 67 : Analyse rétrosynthétique

➤ Voie a

Les amidonaphtofuranes pourraient être obtenus à partir de l'amine primaire (I) correspondante *via* diverses réactions de couplages. L'amine (I) quant à elle serait obtenue par réduction du nitronaphtofurane (II) décrit p. 102.

➤ Voie b

Cette seconde voie rétrosynthétique permettrait d'obtenir les composés désirés, à partir de l'isocyanate (III), par réarrangement de Curtius (**Curtius, 1890**) de l'azoture d'acyle (IV). Ce dernier quant à lui, peut être obtenu par azotation de l'acide (V) après saponification de l'ester (VI) précédemment décrit p. 102.

1. Essais de synthèse de la (8-méthoxynaphto[2,1-b]furan-2-yl)amine

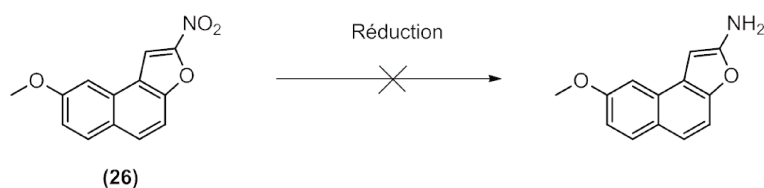


Schéma 68 : Tentatives de réduction du nitronaphtofurane (26)

Pour obtenir le 2-aminonaphtofurane, plusieurs essais de réduction ont été tentés sur le nitronaphtofurane (26) :

- soit chimique, notamment des réductions de type Béchamp en présence de Fer en milieu acide acétique (**Béchamp, 1863 ; Dumas et coll., 2008**).
- soit catalytique, sous atmosphère d'hydrogène en présence de Pd/C.

Ces essais n'ont pas permis l'obtention de l'amine souhaitée. En effet une dégradation du milieu est observée. Ce phénomène est probablement dû à un manque de stabilité des 2-aminofuranes. En outre, il est à signaler que le dérivé nitré en solution se dégrade au cours du temps.

Une recherche bibliographique permet de constater que de telles structures (2-aminonaphtofuranes ou 2-aminobenzofuranes) ne sont que peu ou pas décrites. En revanche, ces dérivés substitués en position 1, par des groupements électroattracteurs sont largement publiés dans la littérature. Nous pouvons supposer que l'absence de groupements électroattracteurs en position 1 sur notre 2-aminonaphtofurane rend le produit instable.

A ce stade, les essais n'ayant pas été concluant et ne pouvant passer outre les problèmes de stabilité de la 2-aminonaphtofurane, cette voie a été abandonnée et une seconde stratégie de synthèse a été proposée.

2. Synthèse de l'azoture (8-méthoxynaphtho[2,1-b]furan-2-yl)carboxylique (32)

L'azoture d'acyle (32) a été synthétisé selon le schéma suivant.

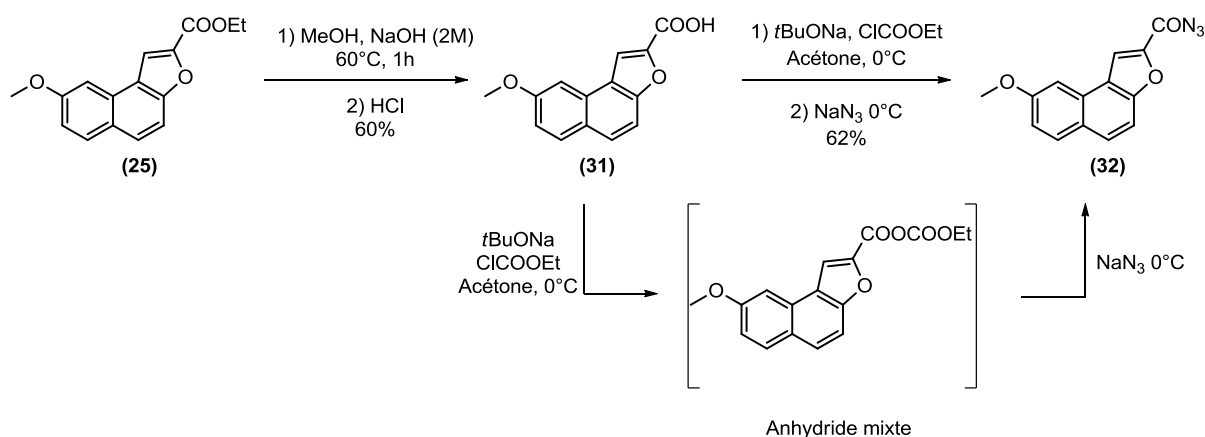


Schéma 69 : Schéma de synthèse de l'azoture d'acyle (32)

L'ester (25) est tout d'abord saponifié en milieu hydro-alcoolique pour obtenir après acidification, l'acide (31) correspondant avec un rendement de 60%. L'azidation se fait en deux étapes :

- L'acide est mis en présence de tertibutylate de sodium afin d'obtenir le carboxylate puis, l'ajout de chloroformiate d'éthyle conduit à la formation de l'anhydride mixte non isolé.
- L'addition de l'azoture de sodium permet l'obtention de l'azoture d'acyle (32) désiré avec un rendement de 62%.

L'azoture d'acyle (32) est ensuite utilisé en tant que précurseur des composés ciblés *via* un réarrangement de Curtius. C'est une décomposition thermique de l'azoture d'acyle, un réarrangement concerté avec un dégagement d'azote et la formation de l'isocyanate. Ce dernier devrait par la suite réagir :

- soit avec une amine pour former l'urée correspondante
- soit avec un alcool pour former le carbamate correspondant
- soit être hydrolysé en milieu acide pour donner le chlorhydrate d'amine.

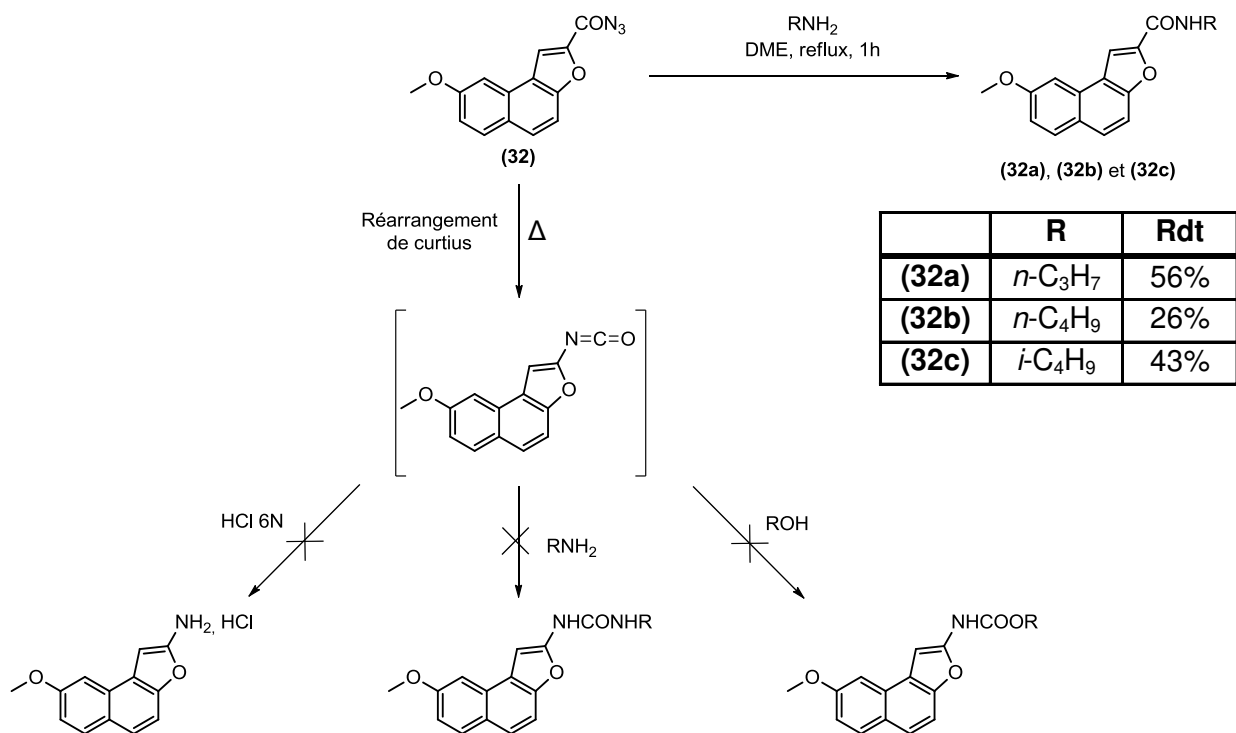


Schéma 70 : Obtention des produits finals

Un premier essai, par chauffage à reflux du 1,2-diméthoxyéthane pendant 1h, suivi de l'ajout de l'amine choisie ne conduit pas aux produits attendus mais aux rétroamides **(32a-c)**.

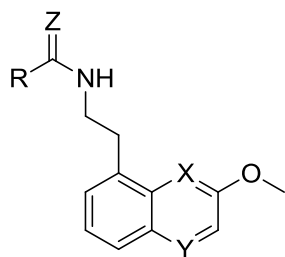
Un second essai au reflux du toluène a été réalisé. Cette fois-ci en revanche le changement de couleur observé ainsi qu'un dégagement gazeux (N₂) nous incite à penser que l'isocyanate s'est formé puis immédiatement dégradé.

Il apparaît évident à ce stade qu'un furane substitué en position 2 par un azote est instable comme nous le prouvent les réactions tentées, tout comme l'instabilité du nitronaphtofurane **(26)** en solution. Notre hypothèse a été confortée puisque ce type de molécules est très peu décrit dans la littérature.

Par contre, des dérivés de ce type substitués en position 1 par des groupements électroattracteurs sont largement décrits dans la littérature.

III. Obtention des quinoléines (séries III et IV)

Les dérivés préparés dans cette série sont rapportés ci-dessous.



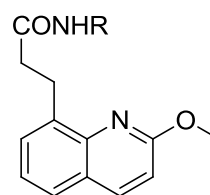
X = N, CH

Y = CH, N

Z = O, S

R = CH₃, *c*-C₃H₅, CH₂F, NH₂, NHCH₃,

NHC₂H₅



R = CH₃, *c*-C₃H₅, C₂H₄F

Figure 21 : Structures des composés quinoléiniques synthétisés

III.1. Analyse rétrosynthétique

Afin d'accéder aux composés quinoléiniques, l'analyse rétrosynthétique suivante a été élaborée.

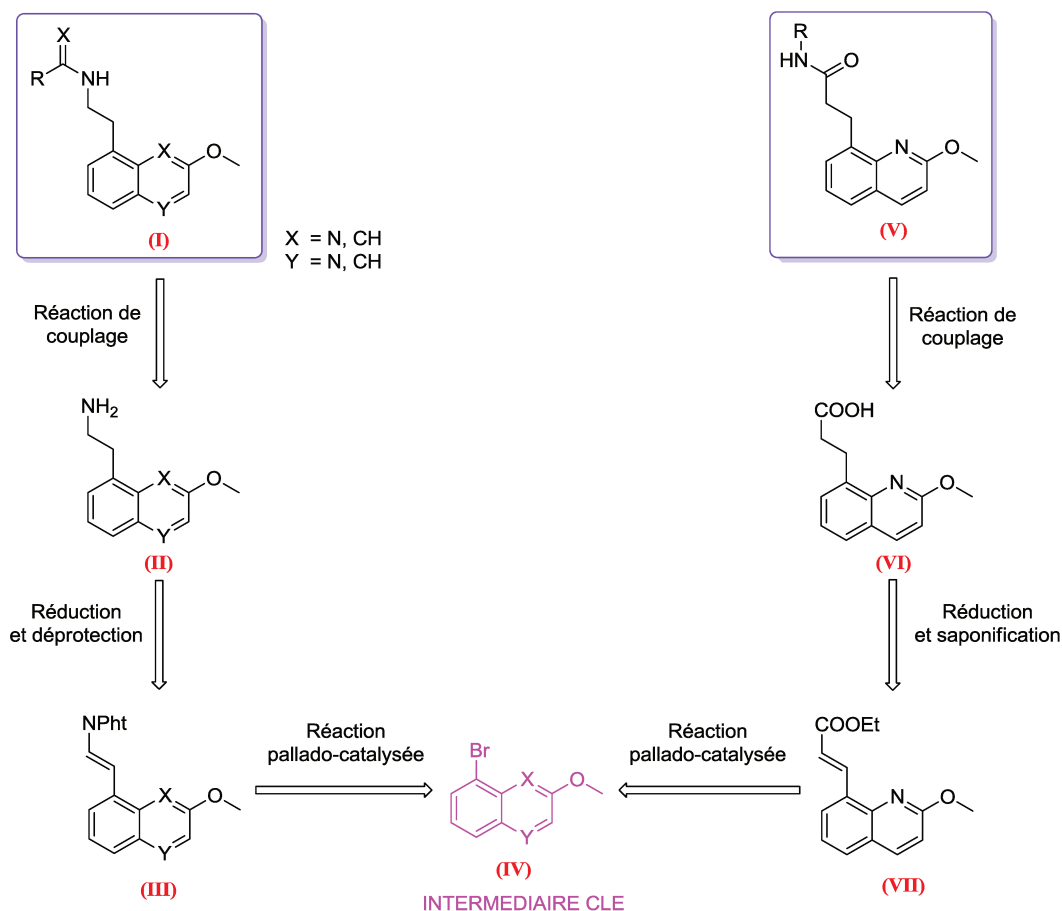


Schéma 71 : Analyse rétrosynthétique

Les composés quinoléiniques (I) (amides, urées et thiourées) peuvent être obtenus à partir de l'amine (II) correspondante par réaction de couplage avec des chlorures d'acides, des isocyanates ou des isothiocyanates. L'éthylamine (II) peut être obtenue par réduction et déprotection du vinylphthalimide (III). Ce dernier est obtenu *via* une réaction palladocatalysée de Heck de l'intermédiaire bromoquinoléine (IV) avec le *N*-vinylphthalimide.

Les rétro-amides quinoléiniques (V) peuvent quant à eux, être obtenus à partir de l'acide propionique (VI) *via* des réactions de couplage peptidique. Ce dernier peut être synthétisé à partir de l'ester insaturé (VII), après réduction et saponification. L'ester (VII) est obtenu à partir de la 2-méthoxybromoquinoléine (IV) *via* une réaction de Heck avec l'acrylate d'éthyle.

III.2. Synthèse des composés quinoléiniques

Afin de synthétiser les quinoléines, une stratégie de synthèse a été élaborée à partir des quinoléines halogénées selon le schéma suivant :

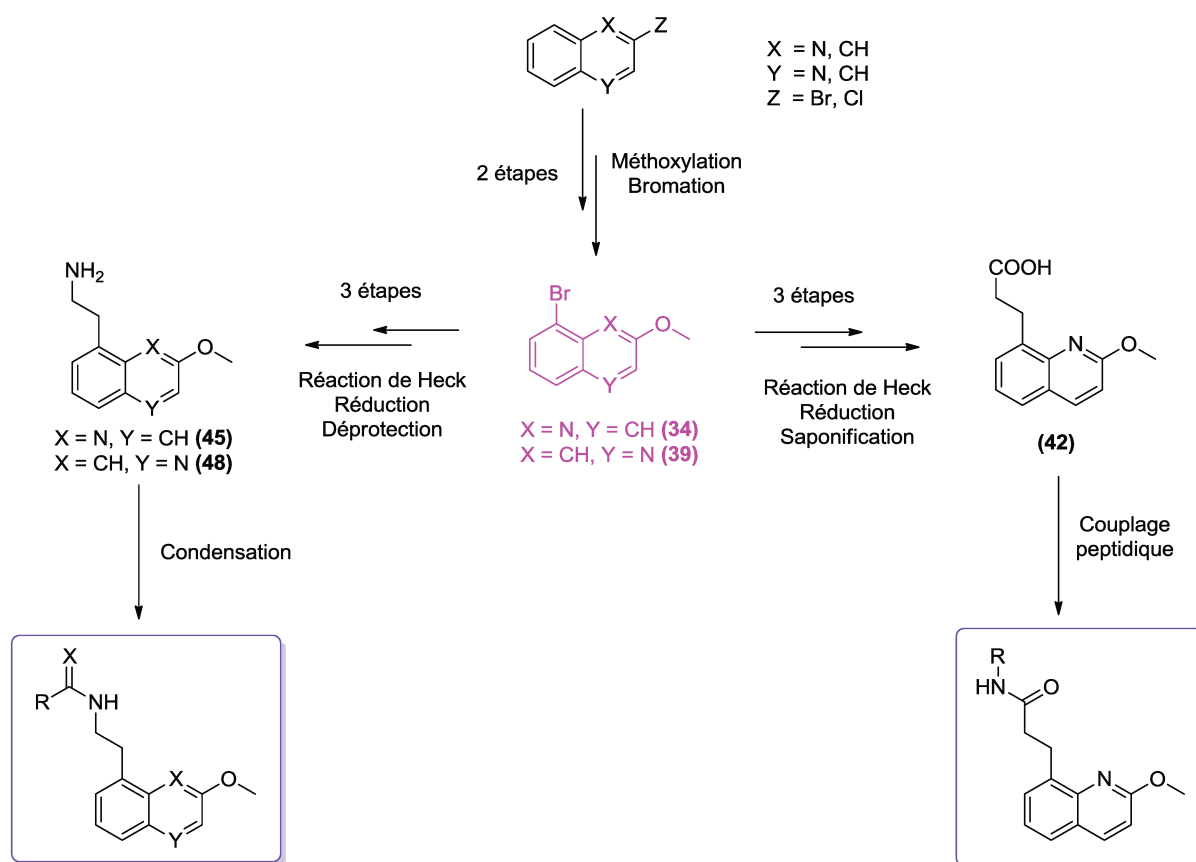


Schéma 72 : Stratégie de synthèse des quinoléines

Les bromoquinoléines (34) et (39), sont obtenues à partir des quinoléines halogénées correspondantes en deux étapes : une méthylation et une bromation. Ces intermédiaires bromés vont par la suite, être engagés dans des réactions de Heck, afin de fonctionnaliser la quinoléine par :

- un vinylphthalimide précurseur des amines (45) et (48) après réduction
- un ester acrylique précurseur de l'acide (42) après réduction et saponification.

Les amines (45) et (48) seront par la suite engagées dans des réactions de condensations, et l'acide (42) dans des réactions de couplage, pour fournir les quinoléines finales.

Pour accéder à ces dérivés, nous avons tout d'abord préparé les intermédiaires bromés (34) et (38).

III.2.1. Synthèse des intermédiaires bromés

a. Synthèse de la 8-bromo-2-méthoxyquinoléine (34)

Deux voies de synthèse ont été élaborées pour accéder à la bromoquinoléine (34).

1. Première voie de synthèse

La première voie de synthèse a été élaborée à partir de la 2-chloroquinoléine commerciale selon le schéma suivant :

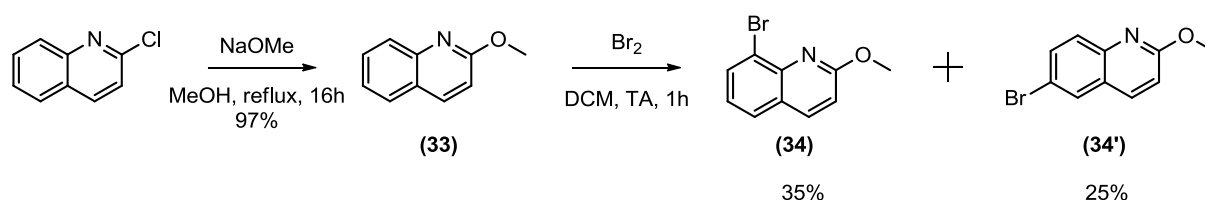


Schéma 73 : Synthèse de l'intermédiaire bromé (34).

La méthylation (substitution nucléophile aromatique) est réalisée en présence de méthanolate de sodium. La méthoxyquinoléine (33) est obtenue avec un rendement de 97%. Puis, une bromation (substitution électrophile aromatique) a été effectuée en présence de dibrome. La 8-bromoquinoléine (34) est obtenue avec un rendement de 35%. Un autre isomère a été isolé et caractérisé avec un rendement de 25%, il s'agit de la 6-bromoquinoléine (34').

Remarque :

Il est à signaler que le même produit est décrit dans la littérature avec un rendement de 30% (Osborne et coll., 1993).

Cette voie de synthèse requiert seulement deux étapes, elle est cependant contraignante. En effet, l'étape de bromation nécessite une purification sur colonne et le produit attendu est obtenu avec un faible rendement. Nous avons donc opté pour une autre voie de synthèse.

2. Seconde voie de synthèse

Pour cette seconde voie de synthèse, la bromoquinoléine (**34**) a été préparée à partir de la 2-bromoaniline.

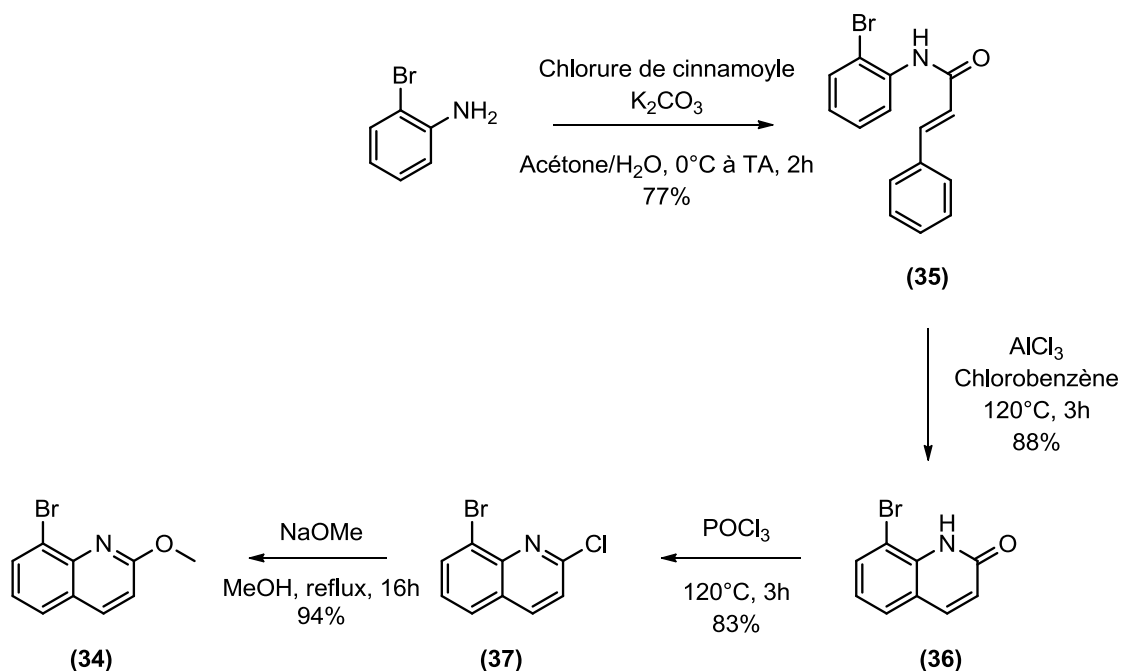


Schéma 74 : Synthèse de l'intermédiaire bromé (**34**)

La première étape est une amidification par le chlorure de cinnamoyle en milieu basique. L'amide (**35**) est obtenu avec un rendement de 77 %. Il réagit ensuite avec le chlorure d'aluminium pour fournir après cyclisation, la quinolinone (**36**) avec un rendement de 88%. La réaction suivante est une chloration en présence d'oxychlorure de phosphore. La chloroquinoléine (**37**) est obtenue avec un rendement de 83%. Enfin, une méthyloxylation en présence de méthanolate de sodium permet de synthétiser la bromoquinoléine (**34**) avec un rendement de 94%.

Malgré les deux étapes supplémentaires, le rendement global de cette voie de synthèse est de 53%, il est supérieur à celui de la première voie (34%). En outre ces réactions étant univoques, la seconde voie est préférable car elle ne requiert pas de purification sur colonne.

b. Synthèse de la 5-bromo-3-méthoxyquinoléine (39)

La méthodologie envisagée pour la synthèse de cette bromoquinoléine (39) est semblable à la précédente (p. 115). Le produit de départ est la 3-bromoquinoléine.

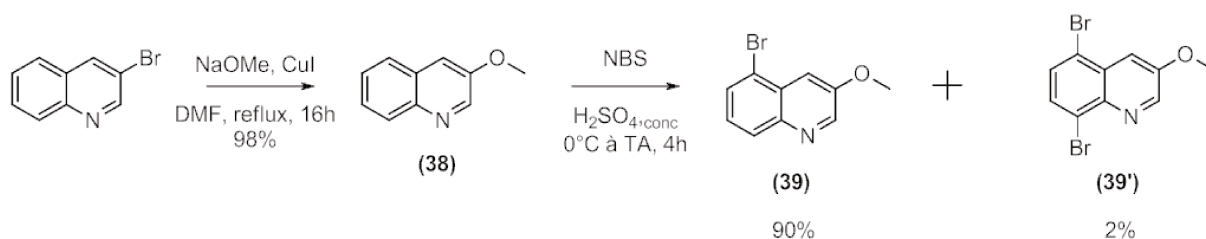


Schéma 75 : Synthèse de l'intermédiaire bromé (39)

La méthyloxylation est réalisée dans le DMF, par action du méthanolate de sodium en présence d'iodure de cuivre comme catalyseur. La méthoxyquinoléine (38) est obtenue avec un rendement de 98%. La bromation est ensuite réalisée en présence du *N*-bromosuccinimide dans l'acide sulfurique. La bromoquinoléine (39) est obtenue avec un très bon rendement de 90%. Il est à signaler qu'un dérivé dibromé (39') a été isolé et caractérisé, il est obtenu avec un rendement de 2%.

Les bromoquinoléines (34) et (39) ainsi préparées sont ensuite utilisées pour l'élaboration des intermédiaires (42), (45) et (48).

III.2.2. Synthèse des intermédiaires (42), (45) et (48)

a. Obtention de l'acide 3-(2-méthoxyquinoléin-8-yl)propanoïque (42)

L'acide (42) est obtenu selon le schéma suivant :

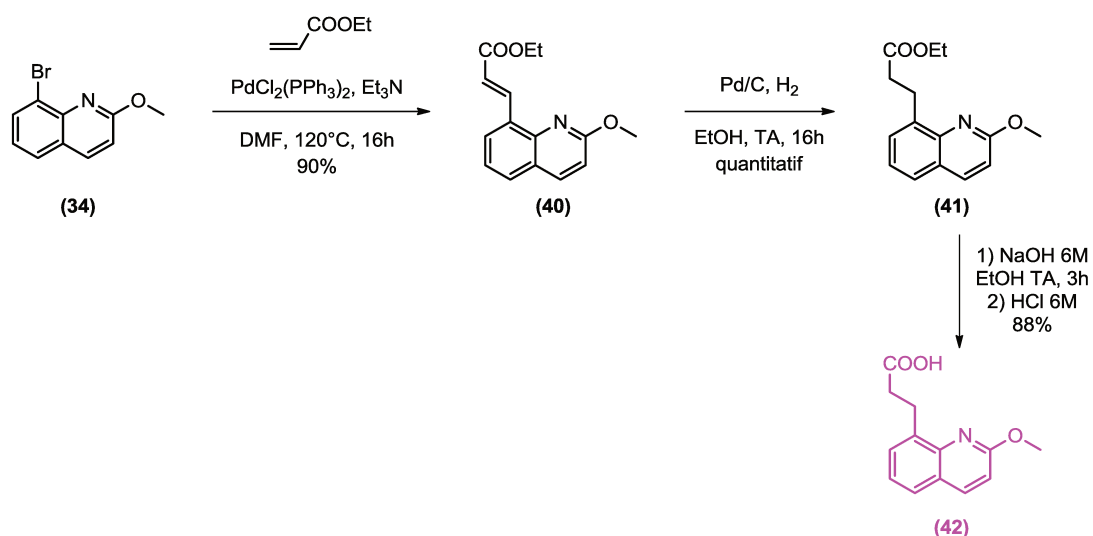


Schéma 76 : Synthèse de l'acide (42)

La première étape est une réaction pallado-catalysée de Heck. La bromoquinoléine (**34**) est mise en présence d'acrylate d'éthyle, d'un catalyseur au palladium et de triéthylamine, pour fournir l'ester insaturé (**40**) avec un rendement de 90%. La réaction suivante est une hydrogénation catalytique sous atmosphère d'hydrogène en présence de palladium sur charbon, permettant l'obtention de l'ester (**41**) d'une manière quantitative. Enfin, une saponification par la soude en milieu hydro-alcoolique permet d'obtenir l'acide propionique (**42**) avec un rendement de 88%.

b. Synthèse des amines primaires (**45**) et (**48**)

La synthèse de la 2-(2-méthoxyquinoléin-8-yl)éthylamine (**45**) et de la 2-(3-méthoxyquinoléin-5-yl)éthylamine (**48**) est décrite dans le schéma suivant. Elles sont élaborées à partir des bromoquinoléines (**34**) et (**39**).

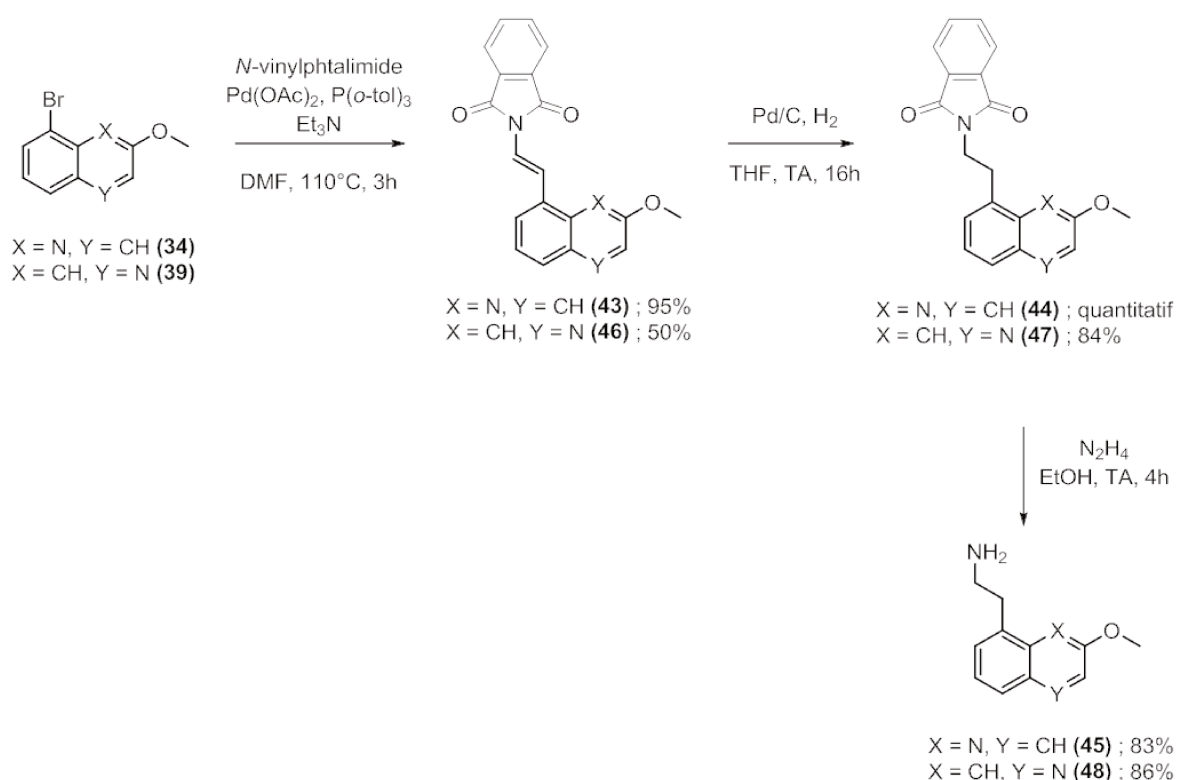


Schéma 77 : Synthèse des amines (**45**) et (**48**)

Les bromoquinoléines (**34**) et (**39**) sont engagées dans une réaction pallado-catalysée de Heck. Elles sont mises en présence du *N*-vinylphthalimide et d'un catalyseur au palladium (le bis(tri-*o*-tolylphosphine)palladium(0), formé *via* l'acétate

de palladium et la tri(*o*-tolyl)phosphine). Les phtalimides insaturés **(43)** et **(46)** sont obtenus avec des rendements respectifs de 95 et 50%. Une réaction d'hydrogénation en présence de palladium sur charbon, permet d'obtenir par la suite les phtalimides **(44)** et **(47)** par réduction de la double liaison. Enfin, une hydrazinolyse consistant à déprotéger l'amine, est réalisée en présence d'hydrazine dans l'éthanol. Les éthylamines **(45)** et **(48)** sont obtenues avec des rendements respectifs de 83 et 86%.

III.2.3. Synthèse des produits finals

a. Synthèse des composés finals à partir de l'acide **(42)**

- Synthèse des rétroamides

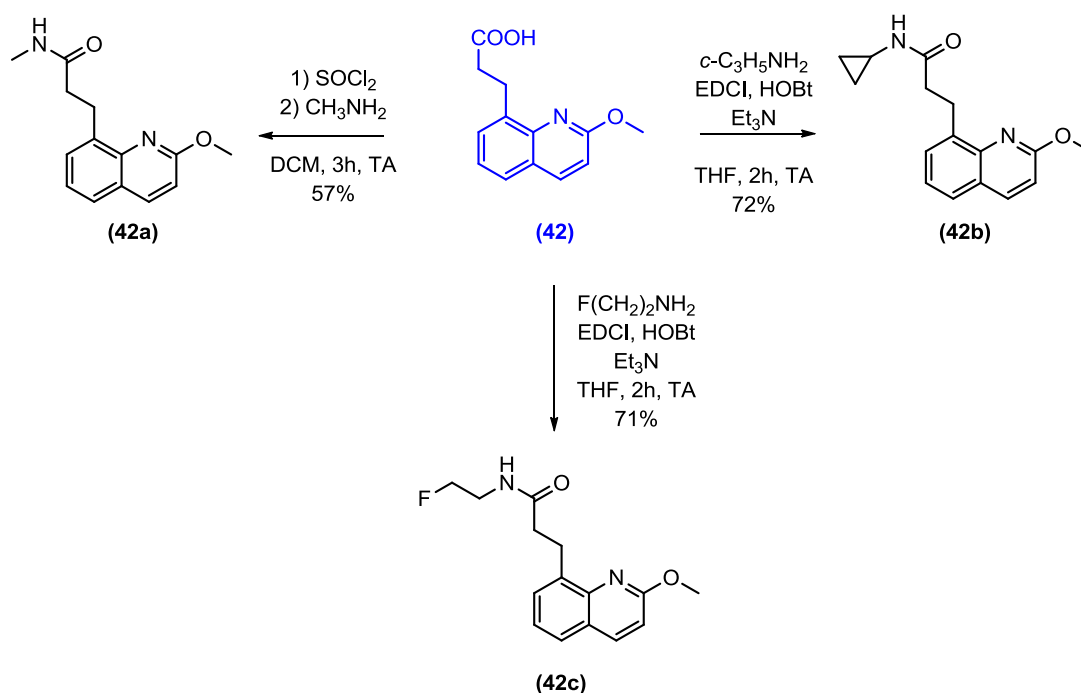


Schéma 78 : Synthèse des rétroamides **(42a)** à **(42c)**

Afin d'obtenir, les rétro-amides **(42a)** à **(42c)**, deux méthodes ont été adoptées :

- la première méthode, s'effectue en deux étapes. Tout d'abord, l'activation de l'acide propionique **(42)** par le chlorure de thionyle puis, l'ajout de l'amine afin de synthétiser l'amide correspondant. Le méthylamide **(42a)** est ainsi obtenu avec un rendement de 57%.
- La seconde méthode, est un couplage peptidique, en présence d'EDCI et d'HOBT, afin d'activer l'acide. En effet, l'EDCI active l'acide dans un premier

temps puis, l'HOBt intervient pour former un intermédiaire plus stable. Les amides (**42b**) et (**42c**) sont obtenus avec des rendements de l'ordre de 70%.

b. Synthèse des produits finals à partir de l'amine (45)

- Synthèse de l'amide, des urées et des thiourées

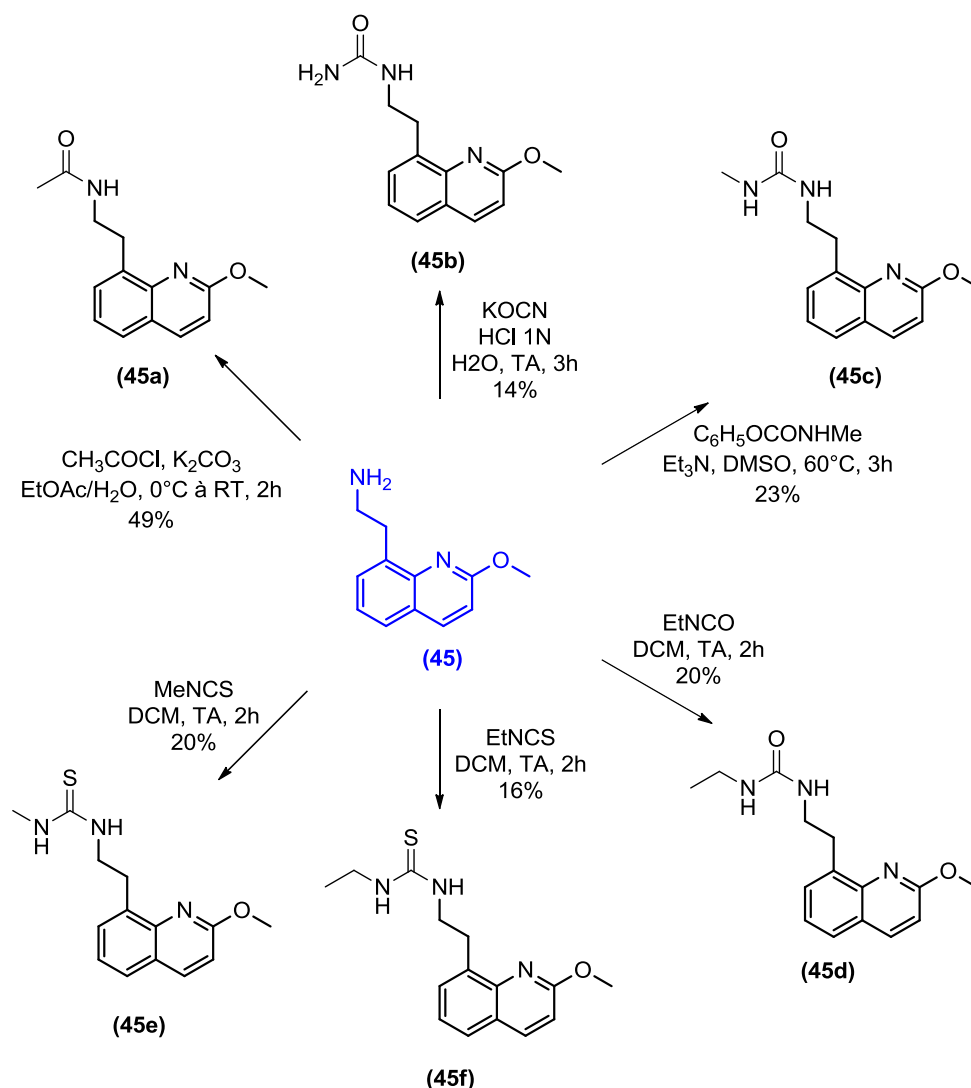


Schéma 79 : Synthèse de l'amide, des urées et des thiourées

L'acétamide (**45a**) est obtenu avec un rendement de 49%, à partir de l'amine (**45**) par action du chlorure d'acétyle selon les conditions de Schotten-Baumann en milieu biphasique acétate d'éthyle/eau.

L'amine (**45**) réagit avec le cyanate de potassium en milieu acide chlorhydrique pour conduire à l'urée primaire (**45b**). La méthylurée (**45c**) est obtenue à partir de l'amine

(45) par action du *N*-méthylphénylcarbamate en présence de triéthylamine dans le DMSO.

Les réactions entre l'amine (45) et les isocyanates d'alkyles ou les isothiocyanates d'alkyles conduisent à l'urée (45d) et aux thiourées (45e) et (45f) avec de faibles rendements non optimisés.

c. Synthèse des produits finals à partir de l'amine (48)

- Synthèse des amides, des urées et des thiourées

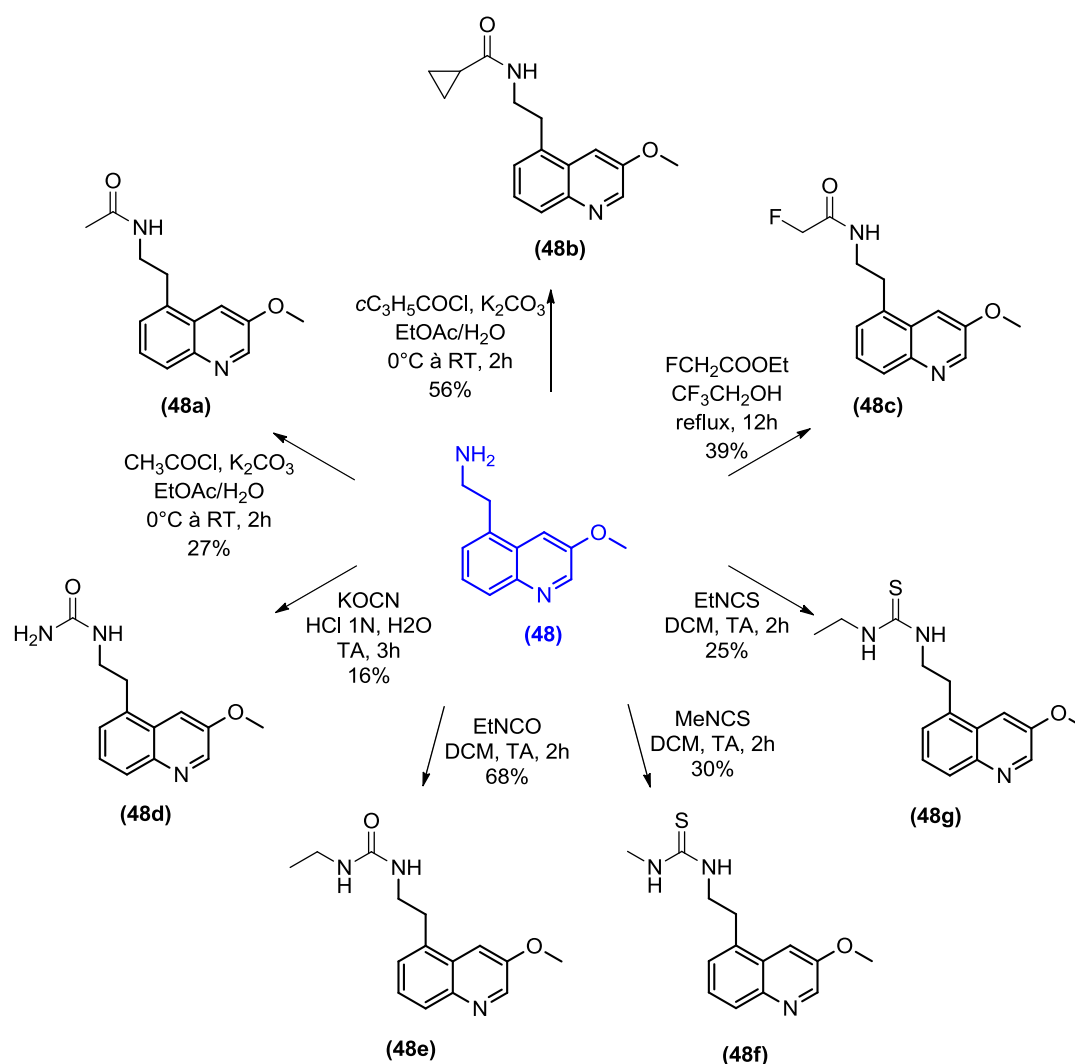


Schéma 80 : Synthèse des amides, des urées et des thiourées

L'acétamide (48a) et le cyclopropanamide (48b) sont préparés à partir de l'amine (48) par action des chlorures d'acyles adéquats, dans les conditions d'amidification

de Schotten-Baumann. La réaction est menée en milieu biphasique acétate d'éthyle/eau en présence de carbonate de potassium et fournit les amides attendus avec des rendements de 27% et 56%. Le fluoroacétamide **(48c)** est obtenu avec un rendement de 39% à partir de l'amine **(48)** par action du fluoroéthanoate d'éthyle à reflux dans le trifluoroéthanol.

Les urées **(48d)**, **(48e)** et les thiourées **(48f)**, **(48g)** sont obtenues à partir de l'amine **(48)**, avec des rendements allant de 16% à 68%, selon les mêmes conditions opératoires que pour l'obtention des composés **(45b)** à **(45d)** (page 120).

IV. Essais d'obtention des quinolocyclopentanes (série V)

IV.1. Analyse rétrosynthétique

Le schéma rétrosynthétique suivant a été envisagé afin de préparer les composés quinolocyclopentaniques.

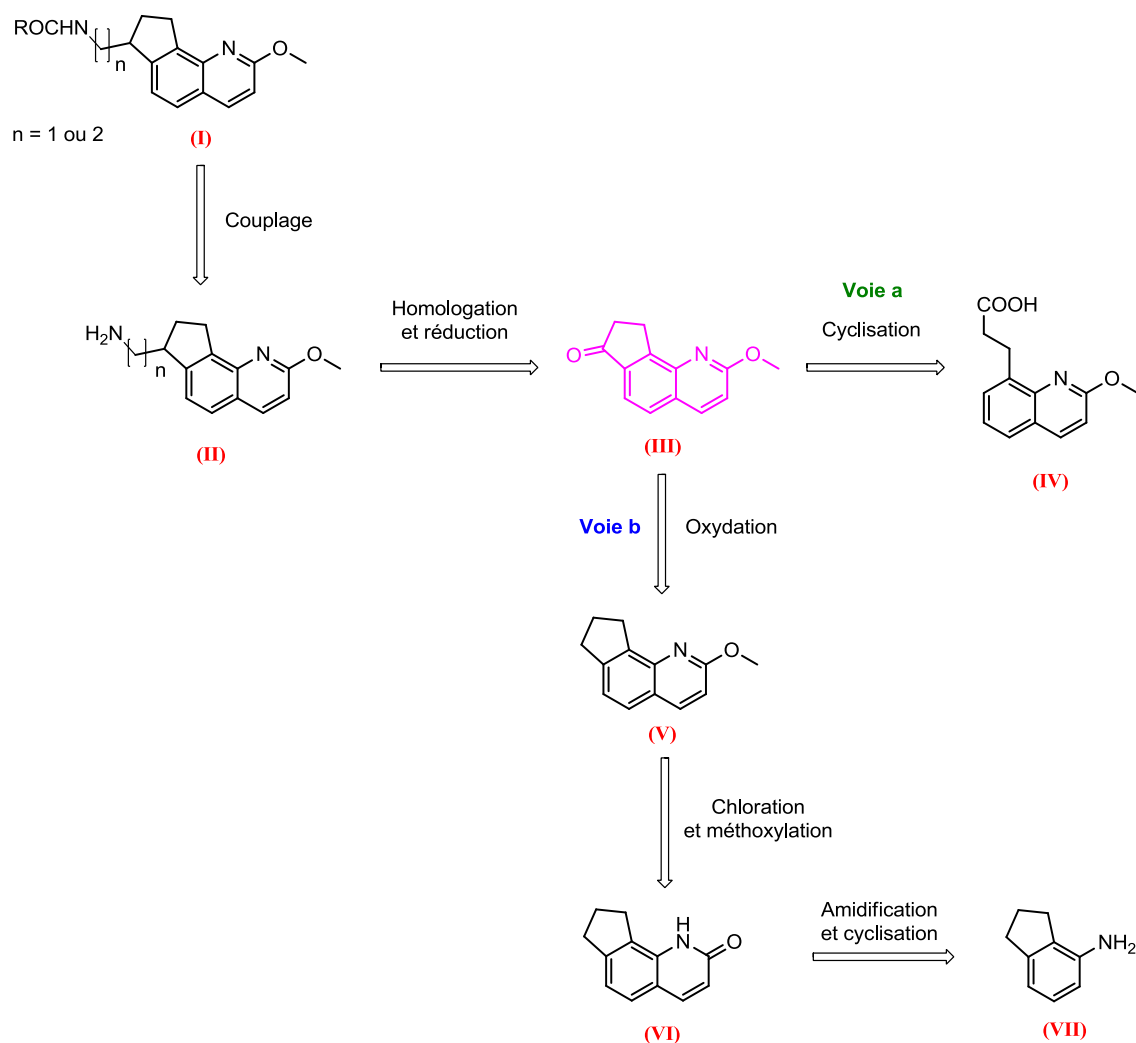


Schéma 81 : Analyse rétrosynthétique des quinolocyclopentanes

Les produits quinolocyclopentaniques (I) peuvent être obtenus à partir des amines (II) *via* des réactions de couplages. La préparation des amines est basée sur plusieurs types de réaction à partir de la quinolocyclopentanone (III) :

- une cyanosilylation permettrait l'introduction d'un nitrile précurseur d'une chaîne méthylamine ($n = 1$)

- une réaction d'Horner - Emmons permettrait l'introduction d'un groupement cyanométhyle précurseur d'une chaîne éthylamine (n = 2).

La quinolocyclopentanone (**III**) peut être obtenue *via* deux voies rétrosynthétiques :

➤ **Voie a**

Une réaction de cyclisation de l'acide propionique (**IV**) décrit précédemment (p. 117) permettrait d'aboutir à la cyclopentanone (**III**).

➤ **Voie b**

La seconde voie de rétrosynthèse envisagée, permet la synthèse de la quinolocyclopentanone (**III**) *via* une oxydation de la quinolocyclopentane (**V**) correspondante. Cette dernière peut être obtenue à partir de la quinolinone (**VI**) *via* des réactions de chloration et de méthylation. La quinolinone (**VI**) peut quant à elle être préparée à partir de l'aminoindane (**VII**) commercial par amidification et cyclisation.

Remarque :

Aucun composé final n'a été synthétisé dans cette série. Nous avons cependant préparé un intermédiaire clé la quinolocyclopentanone (**53**) en quantité suffisante afin de poursuivre la synthèse des molécules de cette série après la rédaction de la thèse.

IV.2. Synthèse du 2-méthoxy-8,9-dihydro-7H-cyclopenta[h]quinoléin-7-one

Afin d'accéder à l'intermédiaire (**53**), deux voies de synthèse ont été envisagées.

IV.2.1. Première voie : à partir de l'acide propionique (42)

Avant d'énoncer les divers essais de cyclisation tentés sur l'acide (**42**), il est utile de rappeler les différentes réactions de cyclisation réalisées au laboratoire sur d'autres acides arylpropionique.

a. Rappel :

- Tout d'abord, dans la série des naphthocyclopentanes (p. 80) trois conditions de cyclisation ont été effectuées : l'utilisation d'acide méthanesulfonique ; d'acide

polyphosphorique et une cyclisation type Friedel et Crafts du chlorure d'acide propionique en présence de chlorure d'aluminium.

- La cyclisation de l'acide quinoléinique **LYV126** par utilisation de l'acide chlorosulfonique à permis d'obtenir la cyclopentanone **LYV127**.

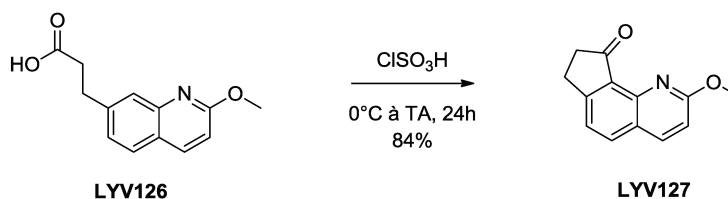


Schéma 82 : Cyclisation du **LYV126**

- La cyclisation de l'acide 3-(7-méthoxynaphtalèn-1-yl)propionique **MR 223** en présence d'acide polyphosphorique a conduit exclusivement au composé dihydrophénalénone cyclisé en position 8.

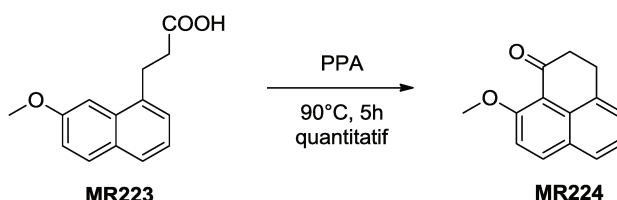


Schéma 83 : Cyclisation du composé **MR223**

b. Essais de cyclisation de l'acide quinolinylpropionique (42) :

L'acide quinoléinique (**42**) est l'analogue azoté du composé **MR223**. Or, la cyclisation de ce dernier s'effectue exclusivement en position 8. Notre acide (**42**) possédant un azote sur cette position, nous pensons que les essais de cyclisation mèneraient au produit cyclisé en position 7.

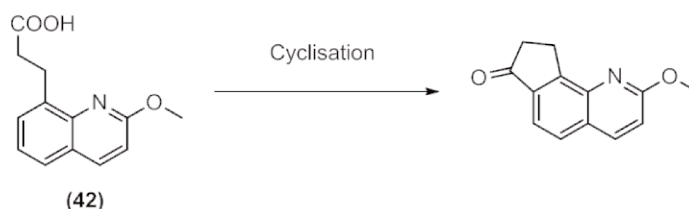


Schéma 84 : Cyclisation de l'acide (**42**)

Les essais de cyclisation suivants ont été réalisés sur l'acide (**42**) :

- utilisation d'acide méthanesulfonique à 90 °C

- utilisation d'acide polyphosphorique à 90 °C
- utilisation de chlorure de thionyle et de chlorure d'aluminium
- utilisation de l'acide chlorosulfonique

En vain, aucune de ces tentatives n'a aboutie.

Cette absence de réaction peut s'expliquer par la théorie de résonance de wheland (**Wheland, 1944**). En effet, la délocalisation des doublets de la quinoléine montre la présence d'une charge positive sur le carbone 7.

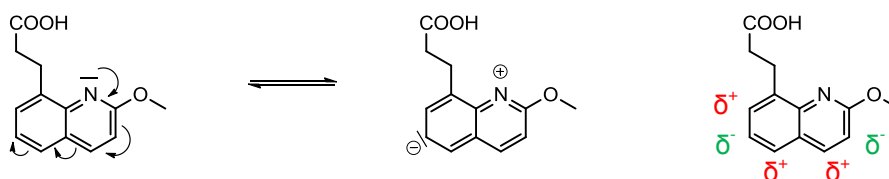


Schéma 85 : Intermédiaire de Wheland

Ces essais n'ayant pas abouti, une autre voie de synthèse a été envisagée.

IV.2.2. Seconde voie de synthèse : à partir de l'ainoindane

La seconde stratégie de synthèse envisagée, a été élaborée à partir de l'ainoindane commercial.

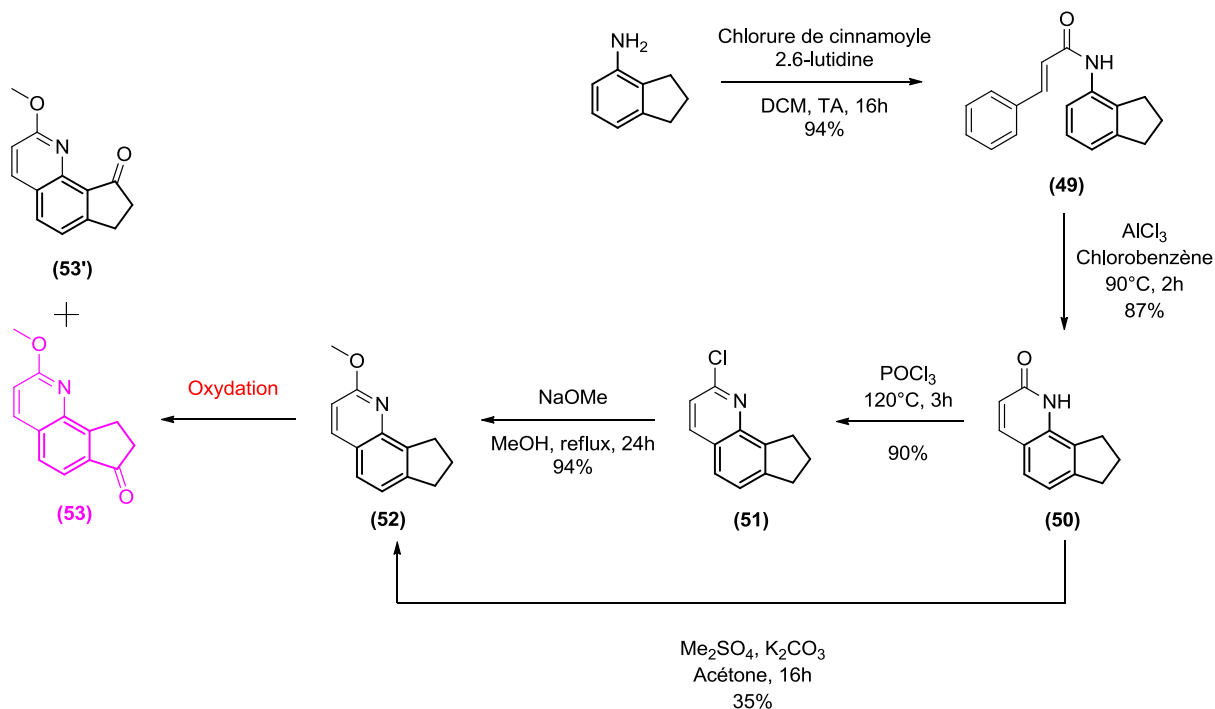
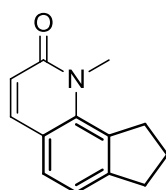


Schéma 86 : Synthèse de la quinolocyclopentanone (53)

L'action du chlorure de cinnamoyl sur le 4-aminoindane en présence de la 2,6-lutidine dans le DCM, conduit à l'amide (**49**) avec un rendement de 80%. Ce dernier, réagit avec le chlorure d'aluminium dans le chlorobenzène pour fournir la quinolinone (**50**), *via* une cyclisation intramoléculaire avec un rendement de 86%. Deux méthodes, ont par la suite été utilisées afin d'accéder à la méthoxyquinolocyclopentane (**52**).

- La quinolinone (**50**) réagit avec le diméthylsulfate en présence de carbonate de potassium dans le DMF et conduit comme attendu à un mélange de dérivé O-méthylé (**52**) et N-méthylé (**52'**) avec des rendements respectifs de 35 et 62%.



*Figure 22 : Structure du composé N-méthylé (**52'**)*

Cette méthode nécessite donc une purification sur colonne de silice. En outre, le composé O-méthylé étant minoritaire, une seconde méthode a été utilisée.

- Cette seconde voie de synthèse nécessite deux étapes. Tout d'abord la quinolinone (**50**) est chlorée par action de l'oxychlorure de phosphore. La 2-chloroquinolocyclopentane (**51**) obtenue avec un rendement de 90% subit ensuite une substitution nucléophile en présence du méthanolate de sodium dans le méthanol. En plus du rendement global de 85%, cette voie de synthèse ne nécessite aucune purification sur colonne.

La dernière étape est l'oxydation du cycle cyclopentane afin d'aboutir à la quinolocyclopentanone (**53**). Pour ce faire, plusieurs conditions ont été testées.

Additif	Solvant	T °C	temps	Observations
K ₂ Cr ₂ O ₇	AcOH	TA		dégradation
<i>m</i> -CPBA, NaHCO ₃	DCM	TA		dégradation
PCC, celite	toluène	Δ	48h	(52) 90% ; (53) 5% ; (53') 5%
NaBiO ₃	acétone/eau/AcOH	65°C	16h	(52) 50% ; (53) 23% ; (53') 20%
KMnO ₄ , MgSO ₄	acétone/eau	TA	16h	(52) 30% ; (53) 50% ; (53') 20%

*Tableau 7 : Conditions d'oxydation du composé (**52**)*

Outre le fait que cette réaction conduit à deux isomères de position (**53**) et (**53'**), elle présente l'inconvénient de ne pas être totale, avec des taux de conversion allant de 10 à 70%.

L'utilisation soit du dichromate de potassium soit de l'acide métachloroperbenzoïque et d'hydrogénocarbonate de sodium n'a pas permis d'obtenir le produit escompté. Dans les deux cas, on obtient une dégradation du milieu réactionnel.

L'essai effectué sur la quinolocyclopentane (**52**) avec le chlorochromate de pyridinium comme réactif conduit à une de conversion de 10%. Le produit désiré (**53**) est obtenu seulement avec un rendement de 5%.

La réaction avec le bismuthate de sodium, conduit à une conversion de 50%. La quinolocyclopentanone (**53**) est récupérée avec un rendement de 23%.

L'utilisation du permanganate de potassium et de sulfate de magnésium favorise la formation de la quinolocyclopentanone (**53**) qui est obtenue avec un rendement de 50%, la conversion étant de 70%.

Une détermination de la structure des deux isomères a été réalisée grâce à une étude de RMN 2D. Cette détermination de structure a été prouvée d'une manière irréfutable suite à la synthèse univoque de l'isomère (**53'**) par cyclisation de l'acide quinoléinylpropionique en présence d'acide chlorosulfonique (LYV127 p. 125).

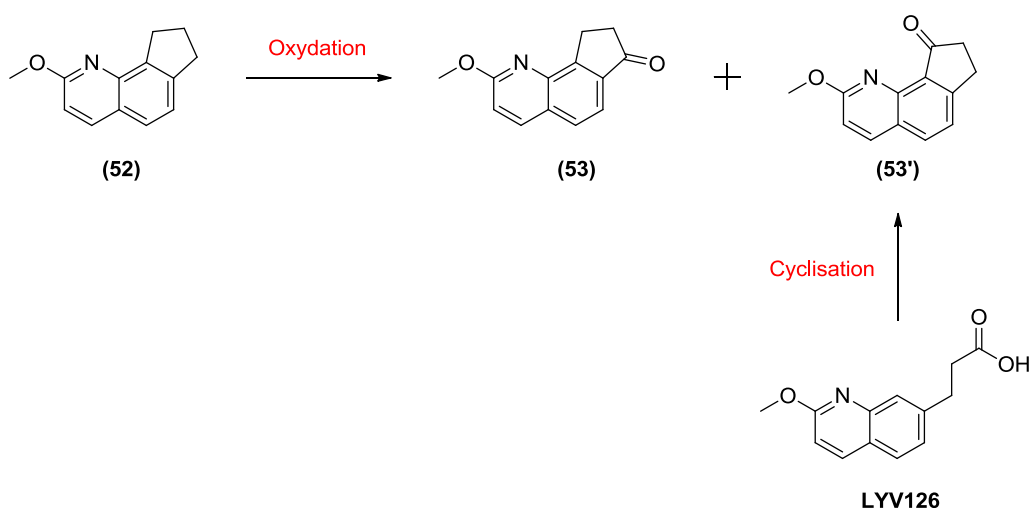
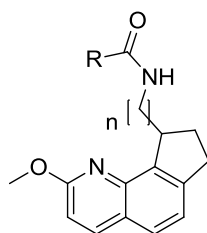


Schéma 87 : Obtention des quinolocyclopentanone.

IV.3. Perspectives

Les résultats très intéressants obtenus pour les isomères des composés de la série V : les 9-quinolocyclopentanes sont rapportés dans le tableau suivant :



		n	R	K _i MT ₁	K _i MT ₂	5-HT _{2c}
	Agomélatine	-	-	0,13 nM	0,47 nM	630 nM
9-quinolo cyclopentanes	Amides	1	CH ₃	0,4 nM	0,2 nM	160 nM
	Amides	2	CH ₃	5 nM	0,8 nM	1600 nM

Tableau 8 : Résultats pharmacologiques des 9-quinolocyclopentanes

Il serait par conséquent judicieux de continuer la série V en préparant quelques analogues et en séparant les énantiomères.

Chimiquement, pour y accéder, nous pouvons utiliser les mêmes conditions opératoires que pour la série I. Nous chercherons tout d'abord à synthétiser à partir de la quinolocyclopentanone (**53**) les amines suivantes :

- la 2-(2-méthoxy-8,9-dihydro-7H-cyclopenta[h]quinoléin-7-yl)éthylamine
- la (2-méthoxy-8,9-dihydro-7H-cyclopenta[h]quinoléin-7-yl)méthylamine.

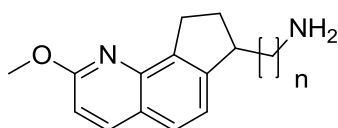


Figure 23 : Structure des amines

Pour le moment, quelques essais ont été effectués.

IV.3.1. Synthèse de la 2-(2-méthoxy-8,9-dihydro-7H-cyclopenta[h]quinoléin-7-yl)éthylamine

La synthèse de l'éthylamine a été élaborée selon le schéma suivant.

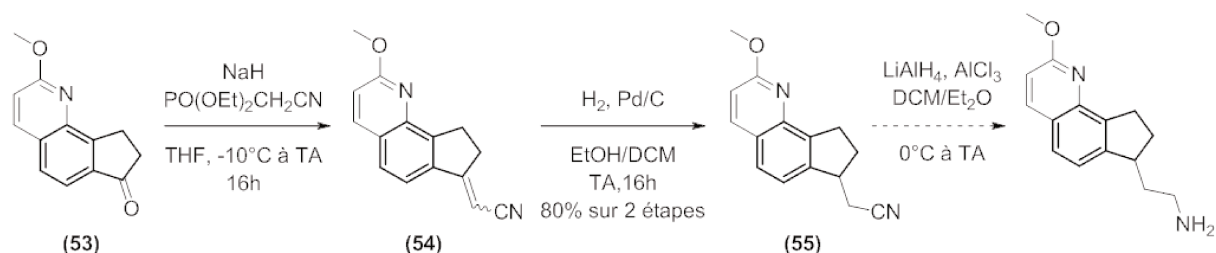


Schéma 88 : Synthèse de l'éthylamine

La réaction d'Horner - Wadsworth - Emmons se déroule en deux étapes :

- Le cyanométhylphosphonate de diéthyle réagit avec l'hydruire de sodium pour former l'ylure de phosphore qui précipite dans le milieu.
- Puis, l'ajout de la quinolocyclopentanone (**53**) permet l'obtention du nitrile acrylique (**54**).

Ce dernier est directement engagé dans une réaction d'hydrogénation catalytique, afin d'obtenir le nitrile (**55**) avec un rendement global de 80% sur deux étapes.

La dernière étape sera une réduction chimique de la fonction nitrile du composé (**55**). Elle sera réalisée en présence d'hydruire mixte de lithium et d'aluminium et de chlorure d'aluminium.

IV.3.2. Synthèse de la (2-méthoxy-8,9-dihydro-7H-cyclopenta[h]quinoléin-7-yl)méthylamine

Afin de synthétiser la méthylamine, nous pensons utiliser une stratégie de synthèse similaire à celle utilisée pour l'obtention de l'amine naphtocyclopentanique (**9**). Cette voie de synthèse passe par l'obtention du dérivé cyanosilylé suivant.



Schéma 89 : Réaction de cyanosilylation

Nous avons donc tenté une réaction de cyanosilylation sur la quinolocyclopentanone (**53**). En vain. Une seconde voie de synthèse à donc été envisagée. Elle a été élaborée à partir du nitrile (**55**) décrit p. 130

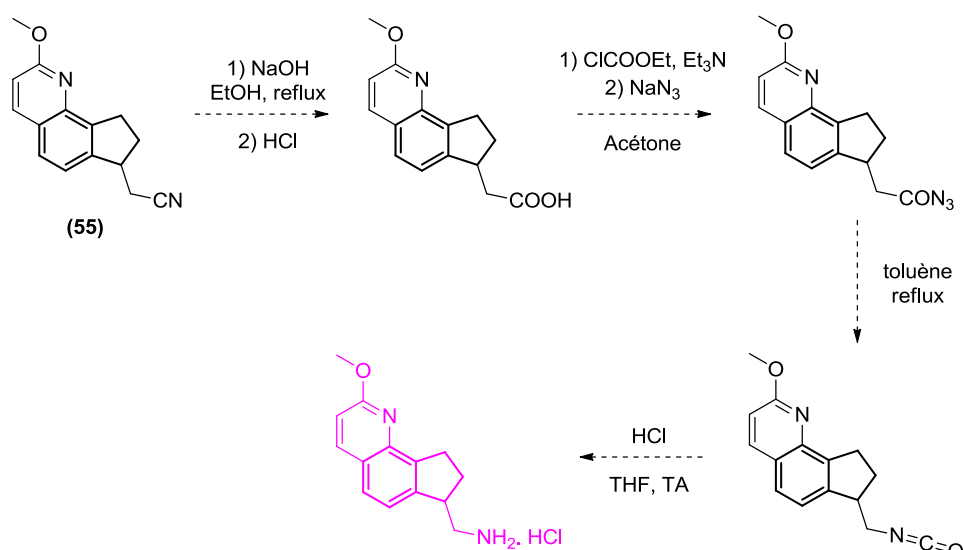


Schéma 90 : Voie de synthèse envisagée.

Le nitrile (**55**) pourrait être hydrolysé en milieu basique pour fournir après acidification, l'acide correspondant. Puis, en présence de chloroformiate d'éthyle et de triéthylamine, l'acide obtenu conduirait à l'anhydride mixte qui réagirait avec l'azoture de sodium pour donner l'azoture d'acyle. Ce dernier chauffé au reflux du toluène pourrait fournir l'isocyanate qui serait par la suite hydrolysé afin de pouvoir récupérer le chlorhydrate de l'amine.

Chimie analytique

Chapitre IV : Chimie analytique

I. Généralités

I.1. La chiralité

La notion de chiralité a été introduite pour la première fois en 1848 par Pasteur. Elle décrit la propriété de toute molécule de ne pas être superposable à son image dans un miroir, c'est le cas des énantiomères. La notion de carbone asymétrique est proposée quelques années plus tard en 1877 par Van't Hoff et Lebel.

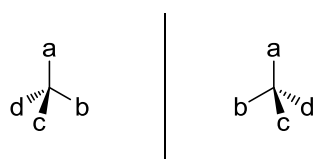


Figure 24 : Structures d'énantiomères

Une configuration absolue a été développée en 1956 par Cahn Ingold et Prelog afin de désigner chacun de ces énantiomères. Cette nomenclature est basée sur :

- le classement des substituants par priorité décroissante selon leur numéro atomique : $\text{Br} > \text{Cl} > \text{S} > \text{P} > \text{F} > \text{O} > \text{N} > \text{C} > \text{H}$. Le classement est ainsi réalisé pour le carbone chiral ($a > b > c > d$).
- Le substituant de plus faible priorité (d) est ensuite placé le plus loin possible de l'œil de l'observateur.
- La séquence a, b et c est observée. Si la lecture se fait dans le sens des aiguilles d'une montre, il s'agit de la configuration R ("rectus"). Si elle se fait dans le sens inverse, il s'agit de la configuration S ("sinister").

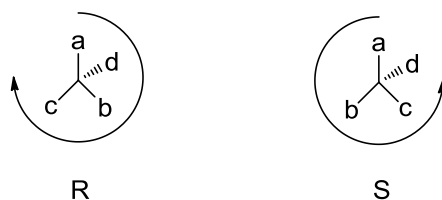


Figure 25 : Configurations absolues

Les propriétés physico-chimiques des énantiomères sont identiques, à l'exception du pouvoir rotatoire, qui est la capacité d'un composé chiral à dévier le plan de

polarisation de la lumière. Un des énantiomères fait tourner ce plan dans le sens des aiguilles d'une montre, c'est le composé dextrogyre, l'autre le fait tourner dans le sens inverse, c'est le composé lévogyre. En synthèse organique, les énantiomères se retrouvent le plus souvent sous la forme d'un mélange équimolaire (mélange racémique).

La notion de chiralité est importante dans le domaine de l'industrie pharmaceutique puisque 50% des médicaments sur le marché présente au moins un centre asymétrique. En effet, les énantiomères peuvent avoir des activités pharmacologiques différentes, l'énantiomère responsable de l'activité thérapeutique désirée est l'eutomère tandis que l'autre énantiomère est appelé distomère. De tels principes actifs peuvent être classés selon quatre différentes catégories :

- Classe I : l'activité pharmacologique est identique pour les deux énantiomères. C'est le cas de l'amylocaïne, un anesthésique local.

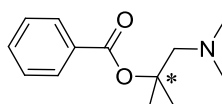


Figure 26 : Structure de l'amylocaïne

- Classe II : un seul énantiomère possède l'activité pharmacologique, l'autre étant inactif. C'est le cas du panthénol, seul le D-panthénol (dexpanthénol) est biologiquement actif et exerce une activité pro-vitamine B5.

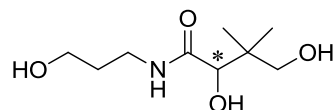


Figure 27 : Structure du panthénol

- Classe III : l'activité pharmacologique est identique pour les deux énantiomères mais avec des intensités différentes. C'est le cas de l'adrénaline, un sympathomimétique dont l'énantiomère (-) est 20 fois plus actif que l'énantiomère (+).

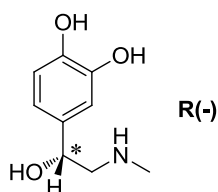


Figure 28 : Structure de l'adrénaline

- Classe IV : l'activité pharmacologique est différente pour les deux énantiomères. C'est le cas du propoxyphène, l'énantiomère (+) (2S, 3R) est un analgésique morphinique tandis que l'énantiomère (-) (2R, 3S) est un antitussif.

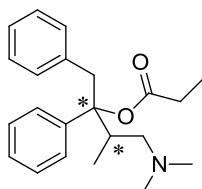


Figure 29 : Structure du propoxyphène

La séparation des énantiomères se révèle indispensable au vue de ces différences et notamment depuis le scandale sanitaire de la Thalidomide, un principe de classe IV.

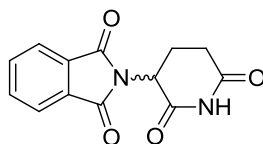


Figure 30 : Structure de la Thalidomide

La thalidomide prescrite notamment chez les femmes enceintes comme sédatif et anti-nauséeux, était administrée sous forme de racémique, provoquant de graves malformations congénitales. Les effets tératogènes de cette molécule étaient dus à l'énantiomère S. Dès lors, il est apparu indispensable de connaître les propriétés pharmacologiques du racémique et de chacun des énantiomères, induisant ainsi la nécessité de développer des techniques séparatives. Les deux énantiomères seront alors testés au niveau pharmacologique et pharmacocinétique.

I.2. La chromatographie liquide haute performance (CLHP)

La CLHP est une technique d'analyse séparative permettant l'identification et la quantification de solutés. L'échantillon contenant une ou plusieurs espèces est entraîné par la phase mobile liquide dans une phase stationnaire constituée de silice greffée (ou non).

L'appareillage utilisé est composé de :

- une pompe munie d'un système de gradient permettant d'établir la nature de la phase mobile. Elle permet ainsi de travailler soit en mode isocratique (proportions de solvants constantes) soit en mode gradient (variation des proportions des différents solvants).
- un injecteur par le biais duquel le soluté est introduit dans la colonne. Il est muni d'une boucle d'injection permettant l'introduction d'un volume injecté constant utile à l'analyse quantitative.
- une colonne dans laquelle est conditionnée la phase stationnaire constituée de silice greffée (ou non).
- un détecteur (dans notre cas un détecteur UV-visible) placé en sortie de colonne permet de détecter les échantillons. En effet, il mesure l'absorption de la lumière à une longueur d'onde constante par le produit en sortie de colonne.
- un enregistreur permettant d'obtenir un tracé appelé chromatogramme sur lequel les différents constituants sont représentés par un pic.

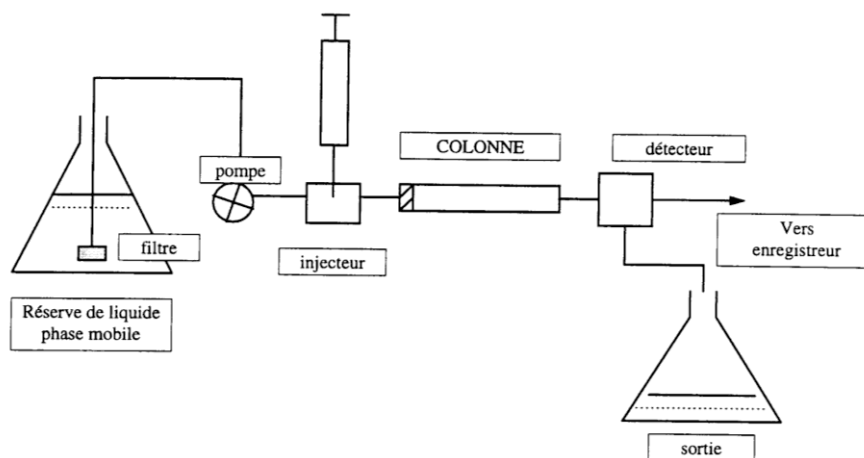


Figure 31 : Appareillage CLHP.

Deux énantiomères ont les mêmes propriétés physico-chimiques et ne peuvent donc pas être séparés sur des phases stationnaires classiques « achiral ». Des phases stationnaires dites « chirales » (PSC) sont donc utilisées. La séparation des énantiomères repose sur la formation, dans les cavités chirales de la phase stationnaire, de complexes diastéréoisomériques labiles entre chaque énantiomère et le sélecteur chiral. Il est généralement admis dans la littérature un mécanisme en deux étapes afin d'expliquer cette séparation :

- tout d'abord la formation de complexes diastéréoisomériques labiles par liaisons hydrogènes ou interactions dipolaires entre le soluté et le dérivé polymère
- puis l'inclusion de la partie aromatique du soluté dans les cavités chirales du réseau polymère.

Les PSC utilisées au laboratoire sont des polymères naturels greffés sur un support de silice et présentant un grand nombre de centres d'asymétrie. Les sélecteurs chiraux sont des dérivés esters ou carbamates de la cellulose ou carbamate de l'amylose. Il existe plusieurs types de greffage possible :

➤ des greffages dits "coatés" ou déposés :

Les dérivés de la cellulose sont commercialisés sous le nom de Chiralcel :

- tri(3,5-diméthylphényl)carbamate : Chiralcel OD-H (250X4,6 mm, 5 μm Ø)
- tri-méthylbenzoate : Chiralcel OJ (250X4,6 mm, 10 μm Ø)

Les dérivés de l'amylose sont commercialisés sous la marque Chiralpak :

- tri(3,5-diméthylphényl)carbamate : Chiralpak AD (250X4,6 mm, 10 μm Ø)
- tri(S)-phényléthylcarbamate : Chiralpak AS (250X4,6 mm, 10 μm Ø)

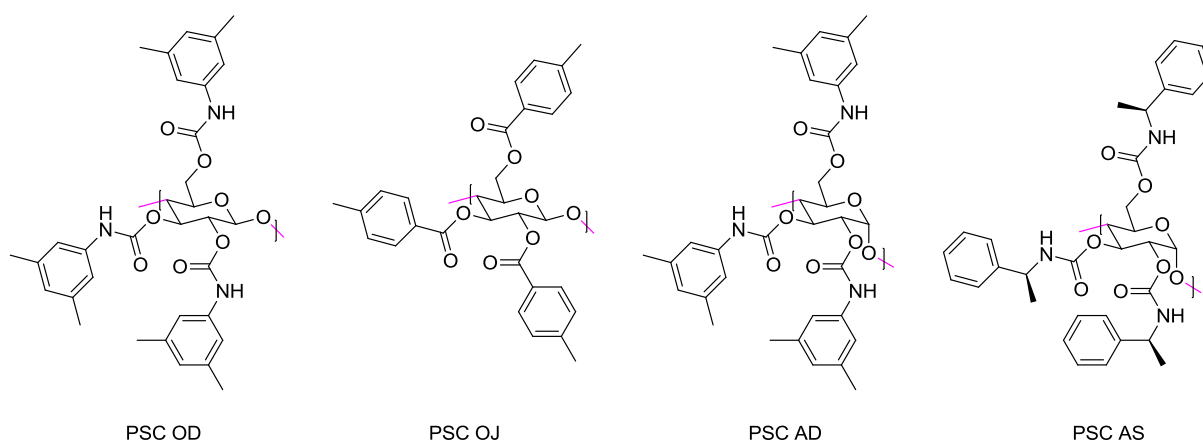


Figure 32 : Structure des PSC.

➤ des greffages dits immobilisés :

Le dérivé de l'amylose est commercialisé sous la marque Chiralpak :

- tri(3,5-diméthylphényl)carbamate : Chiralpak IA (250X4,6 mm, 5 μm Ø)

Le dérivé de la cellulose est commercialisé sous la marque Chiralpak :

- tri(3,5-diméthylphényl)carbamate : Chiralpak IB (250X4,6 mm, 5 μm \varnothing)

Les phases mobiles mises en œuvre sont généralement des mélanges binaires hexane/alcool (méthanol, éthanol, isopropanol), la structure de l'alcool pouvant modifier la séparation des énantiomères. Chaque espèce se déplace à une vitesse apparente dépendant de ses caractéristiques et de celles des phases utilisées. En effet, la séparation des divers constituants est basée sur la différence entre les constantes de partage entre la phase mobile et la phase stationnaire sous l'action de deux phénomènes :

- un effet d'entraînement exercé par la phase mobile
- un effet de rétention exercé par la phase stationnaire

Une bonne séparation est caractérisée par une séparation distincte des pics sur le chromatogramme. Il existe notamment des grandeurs analytiques permettant de traduire un chromatogramme :

- le temps de rétention du soluté (t_R) est le temps écoulé entre l'injection d'un composé et son élution de la colonne. Il est caractéristique de chaque énantiomère dans des conditions opératoires spécifiques.
- le facteur de rétention (k) définit l'élution des énantiomères par rapport à un temps de rétention nul (t_m ou t_0), le pic d'injection : $k = (t_R - t_0)/t_0$. Si k est faible, les composés sont peu retenus (temps de rétention court). Si k est élevé, les composés sont fortement retenus (temps de rétention long).

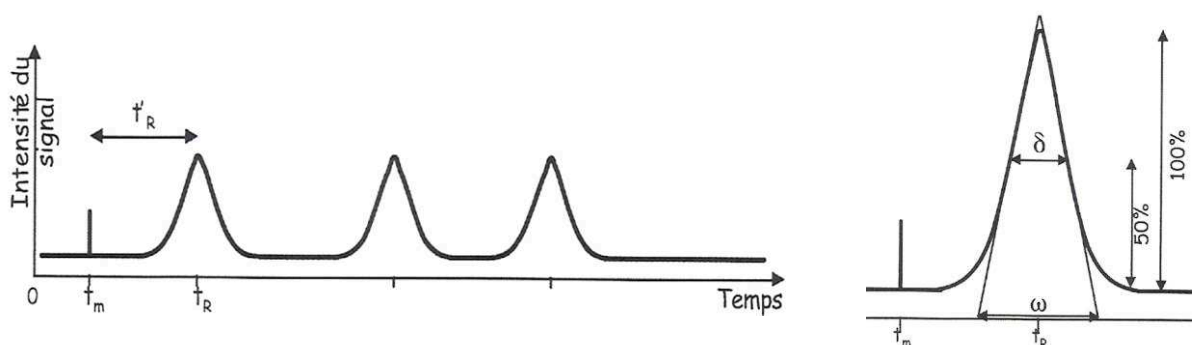


Figure 33 : Chromatogramme.

- le facteur de sélectivité (α) caractérise la position relative séparant les deux pics $\alpha = k_2/k_1$. Plus α est élevé, plus la séparation sera efficace.

- la résolution (R_s) qui caractérise l'efficacité d'une colonne $R_s = 2(t_{r2}-t_{r1})/(\omega_2+\omega_1)$, ω étant la largeur du pic à la base. Plus R_s est grand plus la séparation est meilleure.

Ces paramètres sont donc importants pour établir les conditions de séparations optimales, c'est à dire une excellente résolution en un laps de temps très court.

II. Travaux personnels

L'objectif de ce travail est de réaliser une étude chromatographique des composés naphthocyclopentanes dont la synthèse est mentionnée précédemment (p. 85,86 et 87). En effet, les composés ciblés possèdent un carbone asymétrique, il est donc nécessaire de séparer les énantiomères.

II.1. Enantioséparation de l'amine (9)

Une méthode indirecte a tout d'abord été tentée, une dérivation de l'amine (9) par couplage, avec un agent de dérivation énantiomériquement pur (S ou R). Ainsi un couple de diastéréoisomères est formé (S,S) et (S,R) ou (R,S) et (R,R) selon l'énantiomère utilisé. Les diastéréoisomères peuvent ensuite être séparés sur phase achirale. Pour ce faire, nous avons opté pour l'acide de Mosher, qui présente un double intérêt :

- Une étude RMN des diastéréoisomères obtenus et séparés aurait permis de déterminer la configuration absolue des amines.
- Une déprotection ultérieure aurait permis d'obtenir les amines énantiomériquement pures.



Figure 34 : Structure des énantiomères de l'acide de Mosher

Cette méthode n'a malheureusement pas été efficace puisque les amides n'ont pas pu être séparés. En outre, elle possède certains inconvénients, notamment les deux

étapes supplémentaires, le risque de racémisation lors de la déprotection et la cinétique différente selon les deux énantiomères.

La méthode directe a ensuite été envisagée. Les premiers essais ont été menés sur l'amine (**9**) avec des PSC types polysaccharides mais aucune séparation n'a été observée. Les essais ont donc été poursuivis sur les amides.

II.2. Enantioséparation des composés finals (**9d**) – (**9k**) et (**14b**) – (**14f**)

II.2.1. Chromatographie analytique

Une étude analytique a été réalisée sur les ligands représentés ci-dessous. Cette étude réalisée par chromatographie liquide haute performance permet notamment :

- l'identification des composés d'un mélange (chromatographie analytique qualitative)
- la quantification de chaque constituant d'un mélange (chromatographie analytique quantitative)
- la purification d'un produit (chromatographie semi-préparative ou préparative)

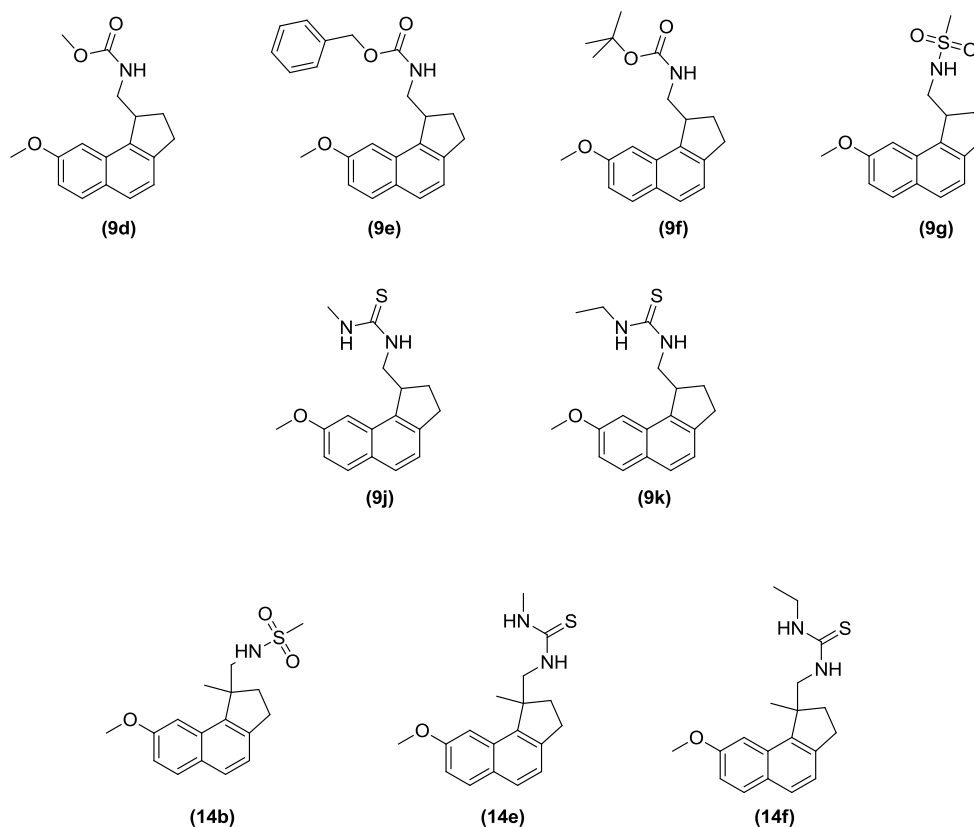


Figure 35 : Structures chimiques des composés étudiés.

Un screening a tout d'abord été entrepris sur quatre types de PSC : OD-H, OJ, AD et AS en variant la composition de la phase mobile. Pour les composés étudiés quelle que soit la nature de la PSC, la diminution de la teneur en alcool induit une augmentation du facteur de rétention et de la résolution tandis que le facteur de sélectivité n'est pas affecté.

a. Mécanisme de reconnaissance chirale

1. La phase cellulosique OD-H

La reconnaissance chirale est induite par des liaisons hydrogène entre le groupement carbamate de la PSC et les atomes d'oxygène et d'azote de l'analyte. C'est pourquoi une meilleure résolution sur ce type de colonne est observée pour des analytes porteurs d'un groupement carbonyle ou sulfonamide, pour les composés **(9d)**, **(9e)**, **(9g)** et **(14b)** par exemple.

2. La phase cellulosique OJ

La reconnaissance chirale met en jeu des interactions π - π stacking entre les noyaux aromatiques de l'analyte et la phase stationnaire. C'est pourquoi le ligand **(9e)** est très bien résolu sur ce type de colonne avec des résolutions de 4,11 et 5,36 respectivement avec 20% et 10% d'éthanol dans l'hexane.

3. La phase amylosique AD

La reconnaissance chirale est induite par des liaisons hydrogène entre le groupement carbamate de la PSC et les atomes d'oxygène et d'azote de l'analyte. Les meilleures résolutions sur ce type de colonne sont observées pour les composés soufrés **(9g)**, **(9j)**, **(9k)**, **(14b)** et **(14e)**, ce qui suggère que le soufre interviendrait dans la reconnaissance chirale.

4. La phase amylosique AS

La reconnaissance chirale pour ce type de colonne est la même que pour la phase AD. En outre, la dérivation des sites de cette phase induit un caractère chiral qui

affecte énormément la séparation des analytes. Ainsi tous les composés excepté le carbamate (**9f**) sont séparés avec de plus ou moins bonnes résolutions.

II.2.2. Chromatographie préparative

Par la suite, la méthylthiourée (**9j**) qui présentait un bon profil pharmacologique, a été séparée par chromatographie préparative.

La meilleure séparation analytique a été obtenue sur PSC AS, la phase mobile étant un mélange hexane/IPA (90/10). Une transposition en mode préparatif a donc été effectuée. Le modèle de calcul théorique suivant a permis d'établir le débit de l'analyse :

$$\text{débit}_{\text{prep}} = \text{débit}_{\text{ana}} \times (\varnothing_{\text{prep}}^2 / \varnothing_{\text{ana}}^2) \times (L_{\text{prep}} / L_{\text{ana}})$$

Le débit optimal à appliquer en mode préparatif serait donc de 88 mL.min⁻¹. La séparation préparative avec ce débit n'a pas permis de séparation. Nous avons donc du travailler tout d'abord, à un petit débit de 35 mL.min⁻¹ puis, passer ensuite à un débit de 88 mL.min⁻¹.

Deux fractions ont ainsi pu être récupérées :

- la première fraction (**9j**)**E1** avec un temps de rétention de 11 min
- la seconde fraction (**9j**)**E2** avec un temps de rétention de 18,5 min.

Les deux fractions ont ensuite été injectées dans les mêmes conditions que le racémique (Chiralpak AS ; PM : hex/IPA (90/10) ; 0,8 mL.min⁻¹) afin de vérifier la pureté énantiomérique. Les deux énantiomères sont purs à la limite de quantification près.

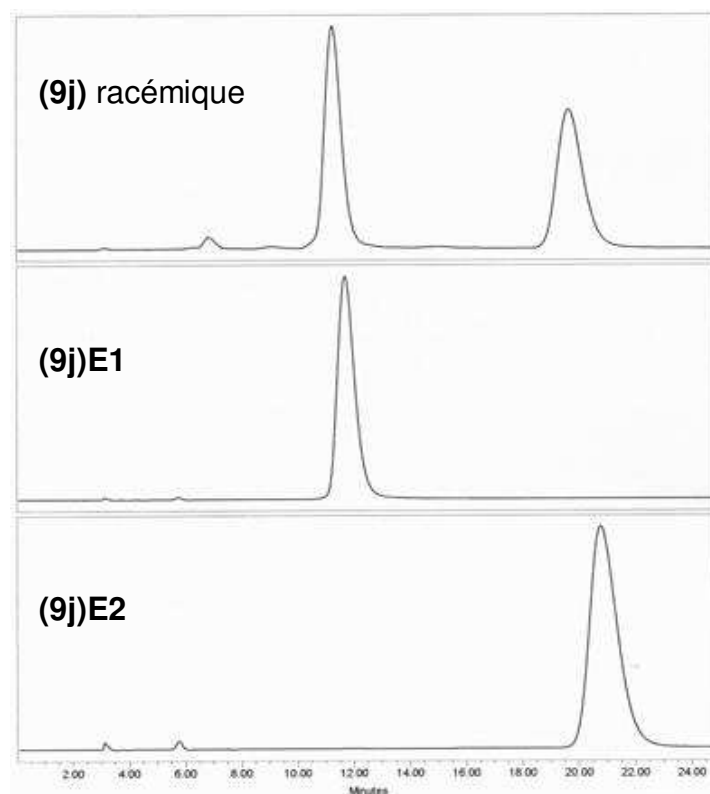


Figure 36 : Vérification énantiomérique des énantiomères **(9j)E1** et **(9j)E2**

La mesure des pouvoirs rotatoires a ensuite été réalisée :

- le premier énantiomère **(9j)E1** possède un pouvoir rotatoire égal à $-41,0^\circ$. C'est le composé lévogyre **(-)(9j)**
- le second énantiomère **(9j)E2** possède un pouvoir rotatoire de $+40,6^\circ$. C'est le composé dextrogyre **(+)(9j)**.

II.2.3. Perspectives

La séparation de tous les composés excepté le carbamate **(9e)** a été optimisée. Les meilleures conditions sont reportées ci-dessous.

	PSC	Eluant	t1 (min)	Résolution
(9d)	OJ	Hex/IPA 90/10	15,30	3,46
(9e)	OJ	Hex/EtOH 80/20	18,00	4,11
(9f)	AS	Hex/EtOH 80/20	12,59	6,84
(9g)	AS	Hex/IPA 80/20	15,45	1,90
(9j)	AS	Hex/IPA 90/10	11,45	3,95
(9k)	AS	Hex/IPA 90/10	23,51	4,07
(14b)	AS	Hex/EtOH 80/20	13,69	3,74
(14e)	AD	Hex/IPA 90/10	13,87	5,12
(14f)	AS	Hex/IPA 80/20	14,87	2,20

Tableau 9 : Conditions de séparation des produits

Cette étude analytique nous a permis de constater que les conditions de séparation étaient différentes pour chacun des analytes. Il est donc nécessaire de réaliser cette étude pour chacun des composés car les résultats ne peuvent pas être transposables. En outre certains produits synthétisés étant insolubles, notamment l'éthylthiourée **(9k)** les énantiomérisations s'avèrent impossibles.

Dans ces conditions, il serait préférable d'avoir accès aux amines énantiomériquement pures. Parmi tous les produits étudiés, le carbamate CBz **(9e)** est une amine protégée par un groupement facilement clivable. Il serait donc plus avantageux, d'effectuer une résolution des énantiomères de ce carbamate en quantités importantes. Une hydrogénation ultérieure permettrait ainsi d'obtenir les amines énantiomériquement purs. Cependant, cette voie est limitée car la déprotection du carbamate pourrait induire une racémisation et engendrer des problèmes de stabilités chirales.

Conclusion

Conclusion

Les travaux effectués en collaboration avec les laboratoires Servier, traitent de la conception, synthèse et évaluations pharmacologiques de ligands mixtes agonistes MT_1/MT_2 et antagoniste $5-HT_{2c}$ à visée antidépressive successeurs potentiels de l'agomélatine.

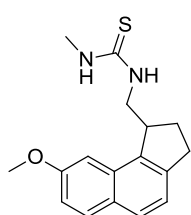
La synthèse de quatre familles de composés a été réalisée :

- série **I** : les naphthocyclopentanes
- série **II** : Les naphtofuranes
- série **III** : les 2- méthoxyquinoléines
- série **IV** : les 3-méthoxyquinoléines

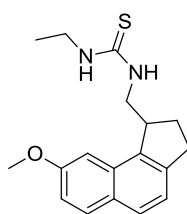
Une étude analytique a été réalisée pour les composés de la série **II**. Elle a permis la séparation préparative des énantiomères d'un composé.

Ces travaux ont permis de concevoir, de synthétiser et d'identifier plusieurs ligands pharmacologiquement intéressants. Pour des raisons de confidentialité, plusieurs composés synthétisés ne sont pas décrit dans ce manuscrit. Seulement trois de ces produits ont été décrits. Il s'agit de :

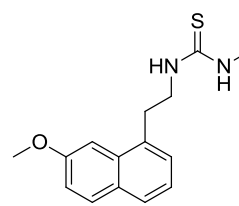
- l'énantiomère dextrogyre de la méthylthiourée (**9j**) naphthocyclopentanique
- l'éthylthiourée (**9k**) naphthocyclopentanique
- la méthylthiourée (**45e**) quinoléinique



(+)(9j)
 $K_i MT_1 = 3 \text{ nM}$
 $K_i MT_2 = 0.1 \text{ nM}$
 $K_i 5-HT_{2c} = 27 \text{ nM}$



(9k)
 $K_i MT_1 = 29 \text{ nM}$
 $K_i MT_2 = 2 \text{ nM}$
 $K_i 5-HT_{2c} = 8 \text{ nM}$



(45e)
 $K_i MT_1 = 2 \text{ nM}$
 $K_i MT_2 = 0.1 \text{ nM}$
 $K_i 5-HT_{2c} = 15 \text{ nM}$

Figure 37 : Produits prometteurs

Ces ligands font à présent l'objet d'études supplémentaires afin de déterminer leurs profils pharmacocinétique et métabolique.

Partie expérimentale

Chapitre V : Partie expérimentale

I. Appareillage et techniques d'analyses

Les différents réactifs commerciaux utilisés proviennent des sociétés Aldrich, Fluka ou Alfa-Aesar. Ils sont utilisés dans les réactions sans aucun traitement préalable. Les solvants qualités HPLC proviennent des sociétés Merck ou Baker.

Les rendements expérimentaux décrits sont exprimés en pourcentage de produit pur isolé par rapport à la quantité de matière première utilisée.

La pureté des produits est vérifiée par chromatographie sur couche minces (CCM) dans les conditions suivantes :

- Support : plaque de silice en aluminium Merck 60 F254 d'épaisseur 0.2 mm.
- Révélation : lampe UV (254 et 365 nm) pour les composés possédant un groupe chromophore.

La purification des composés par chromatographie sur colonne, est effectuée s'il y a lieu sur gel de silice Carlo Erba (Silica Gel 60 Å, granulométrie : 230-400 mesh).

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du proton sont enregistrés à température ambiante sur un appareil Brüker AMX 300 ou Advance DPX 300. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au signal fixé à 2,50 ppm pour le DMSO- d_6 ou 7,27 pour le $CDCl_3$. Les données sont reportées comme suit : déplacement chimique, multiplicité (s : singulet ; d : doublet ; t : triplet ; q : quadruplet ; mt : multiplet ; dd : doublet de doublet ; dt : doublet de triplet ; m : massif), intégration, attribution et constante de couplage (J en Hertz).

Les spectres de résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du carbone sont enregistrés à température ambiante sur un appareil Bruker AMX 300 ou Advance DPX 300. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au signal fixé à 40,45 ppm pour le DMSO- d_6 ou 77,36 pour le $CDCl_3$.

La numérotation du squelette des composés est rapportée ci-dessous.

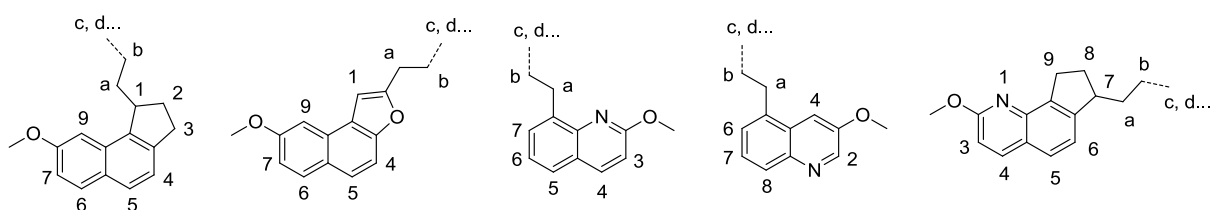


Figure 38 : Numérotation des hydrogènes

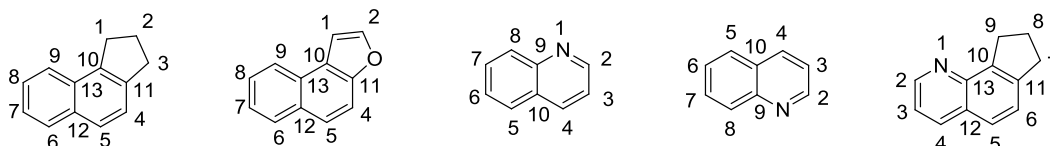


Figure 39 : Numérotation des carbones

Les points de fusion sont déterminés par capillaire sur un appareil Buchi B-540 et sont exprimés en degrés Celsius (°C).

Les spectres de masse sont réalisés sur un appareil Surveyor MSQ Thermoelectron spectrometer via un couplage LC/MS avec une colonne TOSOH BIOSCIENCE, TSKgel Super ODS, 4.6mm D.I. x 5.0cm. L'ensemble des produits ont été ionisés par ionisation chimique (APCI⁺ corona sid = 30.00, det = 1400.00 Full ms [100.00–1000.00]). Les masses sont reportées en tant que m/z.

Les spectres infrarouges sont enregistrés sur un spectromètre THERMO NICOLET avec des pastilles de bromure de potassium (KBr). Les données sont reportées en termes de fréquence d'absorption.

La Chromatographie Liquide Haute Performance analytique a été réalisée sur un appareil WATERS composé :

- d'un dégazeur à membrane In-Line
- d'une pompe gradient quaternaire WATERS 600
- d'une boucle d'injection de 20µL RHEODYNE 7125 injector
- d'un détecteur à barrette de diode WATERS 996.

Les logiciels utilisés sont Millenium 2010 et Empower WATERS.

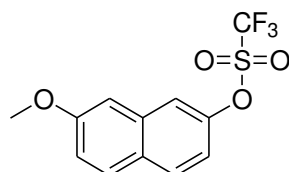
Les colonnes employées proviennent de la société Chiral Technologies :

- Chiralcel OD-H (cellulose *tris* 3,5-diméthylphénylcarbamate ; 250 x 4,6 mm ; D.I. 5 µm)
- Chiralcel OJ (cellulose *tris* benzoate de méthyle ; 250 x 4,6 mm ; D.I. 10 µm)
- Chiralpak AD (amylose *tris* 3,5-diméthylphénylcarbamate ; 250 x 4,6 mm ; D.I. 10 µm)
- Chiralpak AS (amylose *tris* (S)-1-phényléthylcarbamate ; 250 x 4,6 mm ; D.I. 10 µm)
- Chiralpak AS (amylose *tris* (S)-1-phényléthylcarbamate ; 200 x 50 mm ; D.I. 10 µm)

II. Protocoles chimiques

II.1. Obtention des naphtocyclopentanes

7-Méthoxynaphtalen-2-yl trifluorométhanesulfonate (1)



À une solution de 7-méthoxynaphtalen-2-ol (15,1 g, 86,68 mmol, 1 éq) dans 300 mL de DCM est ajoutée la triéthylamine (18 mL, 130,02 mmol, 1,5 éq). Une solution d'anhydride triflique (21,5 mL, 130,02 mmol, 1,5 éq) dans 30 mL de DCM est ensuite additionnée goutte à goutte à -70 °C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 20 min puis hydrolysé et extrait avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau basique (NaOH) et à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite pour conduire au produit désiré (27 g, quantitatif).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₂H₉F₃O₄

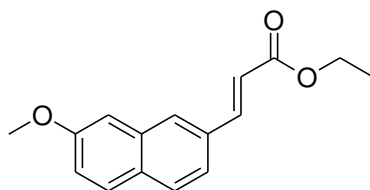
Poids moléculaire : 274,19 g.mol⁻¹

Aspect : huile orangée

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,84** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,78** (d, 1H, **H₅**, 9,0 Hz) ; **7,65** (d, 1H, **H₁**, 2,4 Hz) ; **7,25-7,21** (m, 2H, **H₃** et **H₆**) ; **7,15** (d, 1H, **H₈**, 2,7 Hz) ; **3,94** (s, 3H, **OCH₃**)

IR (ν, cm⁻¹) : 1419 (SO) ; 1204 (CF) ; 1137 (SO)

(E)-3-(7-Méthoxynaphtalen-2-yl)prop-2-énoate d'éthyle (2)



À une solution du triflate (1) (28,6 g, 93,4 mmol, 1 éq) dans 100 mL de DMF sont ajoutés la triéthylamine (14,3 mL, 102,7 mmol, 1,1 éq), le PdCl₂(PPh₃)₂ (7,21 g,

10,27 mmol, 0,11 éq) et l'acrylate d'éthyle (11,18 mL, 102,7 mmol, 1,1 éq). Le milieu réactionnel est placé sous atmosphère d'azote, maintenu sous agitation à 120°C pendant 14 h puis hydrolysé et extrait avec EtOAc. La phase organique est lavée à l'eau puis séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est dissous dans Et₂O, filtré et concentré à moitié. 11,5 g de produit pur précipitent (R = 48%). Une purification sur colonne de silice est réalisée sur le brut restant (EP/EtOAc : 7/3). Le rendement final de la réaction est de 60% après recristallisation dans EP.

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₆H₁₆O₃

Poids moléculaire : 256,30 g.mol⁻¹

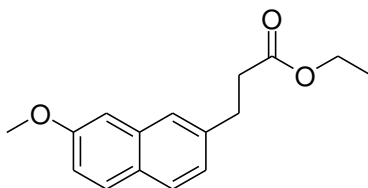
T_{fusion} = 90 °C - 92 °C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,87-7,72** (m, 2H, **H₁** et **H_b**) ; **7,77** (d, 1H, **H₄**, 8,4 Hz) ; **7,74** (d, 1H, **H₅**, 8,7 Hz) ; **7,54** (dd, 1H, **H₃**, 8,4 Hz et 1,5 Hz) ; **7,19** (dd, 1H, **H₆**, 8,7 Hz et 2,4 Hz) ; **7,16** (d, 1H, **H₈**, 2,4 Hz) ; **6,55** (d, 1H, **H_a**, 15,9 Hz) ; **4,30** (q, 2H, **CH_{2,c}**, 7,2 Hz) ; **3,95** (s, 3H, **OCH₃**) ; **1,37** (t, 3H, **CH_{3,d}**, 7.2 Hz)

IR (ν, cm⁻¹) : 1705 (CO)

3-(7-Méthoxynaphtalen-2-yl)propanoate d'éthyle (3)



À une solution du composé **(2)** (3 g, 11,7 mmol, 1 éq) dans 50 mL d'un mélange EtOH/DCM (1/2) est ajouté le Pd/C 10% (0,1 g). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante sous atmosphère d'H₂ pendant 6 h puis filtré sur celite et évaporé sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par l'EP pour fournir après recristallisation dans EP le produit désiré (2,80 g, 93%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₆H₁₈O₃

Poids moléculaire : 258,31 g.mol⁻¹

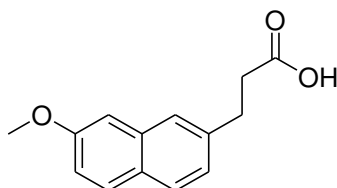
T_{fusion} = 82 °C - 84 °C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,72-7,69** (m, 2H, **H₄** et **H₅**) ; **7,56** (s, 1H, **H₁**) ; **7,21** (dd, 1H, **H₃**, 8,4 Hz et 1,5 Hz) ; **7,12-7,09** (m, 2H, **H₆** et **H₈**) ; **4,15** (q, 2H, **CH_{2,c}**, 6,9 Hz) ; **3,93** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,10** (t, 2H, **CH_{2,b}**, 7,5 Hz) ; **2,71** (t, 2H, **CH_{2,a}**, 7,5 Hz) ; **1,24** (t, 3H, **CH_{3,d}**, 6,9 Hz)

IR (ν, cm⁻¹) : 1720 (CO)

Acide 3-(7-méthoxynaphtalen-2-yl)propanoïque (4)



À une solution de l'ester (**3**) (2,77 g, 10,72 mmol, 1 éq) dans 50 mL d'EtOH est ajouté NaOH 6M (20 mL, 75,04 mmol, 7 éq). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 h puis acidifié avec HCl 6M et extrait avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par l'EP pour fournir après recristallisation dans le méthanol le produit désiré (2,2 g, 90%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₄H₁₄O₃

Poids moléculaire : 230,26 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 175 °C - 177 °C

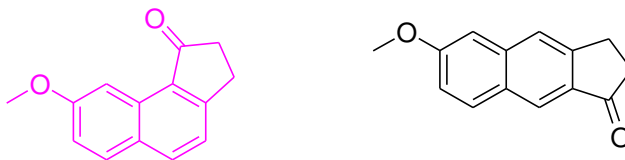
Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,73-7,70** (m, 2H, **H₄** et **H₅**) ; **7,57** (s, 1H, **H₁**) ; **7,21** (dd, 1H, **H₃**, 8,4 Hz et 1,8 Hz) ; **7,13-7,10** (m, 2H, **H₆** et **H₈**) ; **3,93** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,12** (t, 2H, **CH_{2,b}**, 7,5 Hz) ; **2,79** (t, 2H, **CH_{2,a}**, 7,5 Hz)

IR (ν , cm^{-1}) : 2833 (OH) ; 1694 (CO)

8-Méthoxy-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[a]naphtalen-1-one (5)

6-Méthoxy-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]naphtalen-1-one (5')



• Première méthode : L'acide méthylsulfonique (5,86 mL, 90,33 mmol, 8 éq) est additionné au composé **(4)** (2,6 g, 11,29 mmol, 1 éq). Le milieu réactionnel est maintenu à 90°C pendant 3 h puis hydrolysé et extrait avec Et₂O. La phase organique est lavée avec NaOH 2M puis, à l'eau et à la saumure, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par l'EP pour fournir après recristallisation dans l'acétonitrile le produit désiré **(5)** (1,67 g, 70%).

• Seconde méthode : À une solution du composé **(4)** (3 g, 13,03 mmol, 1 éq) dans 50 mL de DCM est ajouté le chlorure de thionyle (1,89 mL, 26,06 mmol, 2 éq). Le milieu réactionnel est maintenu au reflux du DCM pendant 5 h puis évaporé sous vide. Le chlorure d'acide obtenu est solubilisé dans 50 mL de DCM et ajouté à 0°C à une suspension de chlorure d'aluminium (4,34 g, 32,57 mmol, 2,5 éq) dans 25 mL de DCM. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 40 min, puis hydrolysé et extrait avec EtOAc. La phase organique est lavée à l'eau basique (NaOH), à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur colonne de silice (EP/EtOAc : gradient 9/1 à 5/5) conduit au composé **(5)** (1,5 g, 55%) et au composé **(5')** (30 mg, 10%).

Caractéristiques et données spectrales :

➤ **8-Méthoxy-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[a]naphtalen-1-one (5) :**

Formule brute : C₁₄H₁₂O₂

Poids moléculaire : 212,24 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 122°C - 124°C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **8,60** (d, 1H, **H₉**, 2,4 Hz) ; **7,97** (d, 1H, **H₅**, 8,4 Hz) ; **7,79** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,38** (d, 1H, **H₄**, 8,4 Hz) ; **7,20** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **4,00** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,23-3,20** (m, 2H, **H₃**) ; **2,83-2,79** (m, 2H, **H₂**)

IR (ν, cm⁻¹) : 1681 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 213

➤ **6-Méthoxy-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]naphthalen-1-one (5') :**

Formule brute : C₁₄H₁₂O₂

Poids moléculaire : 212,24 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 119°C – 121°C

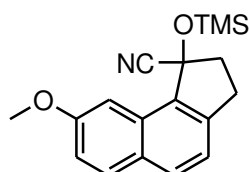
Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **8,25** (s, 1H, **H₄**) ; **7,88** (d, 1H, **H₈**, 9,0 Hz) ; **7,77** (s, 1H, **H₉**) ; **7,17** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **7,13** (d, 1H, **H₅**, 2,4 Hz) ; **3,97** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,32-3,28** (m, 2H, **H₃**) ; **2,82-2,77** (m, 2H, **H₂**)

IR (ν, cm⁻¹) : 1683 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 213

8-Méthoxy-1-(((triméthylsilyl)oxy)-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[a]naphthalen-1-yl) carbonitrile (6)



À une solution du composé **(5)** (4,74 g, 22,33 mmol, 1 éq) dans 70 mL de DCM est ajouté l'iodure de zinc (142 mg, 0,45 mmol, 0,02 éq) puis, le cyanure de triméthylsilyle (5,54 g, 7 mL, 55,83 mmol, 2,5 éq) est additionné goutte à goutte à 0°C. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 3 h. Une solution saturée de NaHCO₃ est additionnée et le milieu réactionnel est extrait avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Une

purification sur colonne de silice (cyclohexane/EtOAc : 9/1) conduit au produit désiré après recristallisation dans le cyclohexane (5,77 g, 83%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₈H₂₁NO₂Si

Poids moléculaire : 311,45 g.mol⁻¹

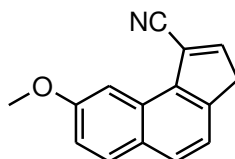
T_{fusion} = 67 °C - 69 °C

Aspect : solide jaune pâle

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,80-7,78** (m, 2H, **H₅** et **H₆**) ; **7,68** (d, 1H, **H₉**, 2,7 Hz) ; **7,22** (d, 1H, **H₄**, 8,4 Hz) ; **7,16** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,7 Hz) ; **3,98** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,30-2,99** (m, 3H, **H_{3,α}**, **H_{3,β}** et **H_{2,α}**) ; **2,58** (mt, 1H, **H_{2,β}**) ; **0,29** (s, 9H, **Si(CH₃)₃**)

IR (ν, cm⁻¹) : 2230 (CN)

(8-Méthoxy-3H-cyclopenta[a]naphthalen-1-yl)carbonitrile (7)



À une solution du composé **(6)** (3 g, 9,63 mmol, 1 éq) dans 3 mL d'acide acétique est ajouté goutte à goutte le chlorure d'acétyle (2,05 mL, 28,9 mmol, 3 éq). Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 1 h 30 puis hydrolysé et extrait avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par l'EP pour fournir après recristallisation dans toluène le produit désiré (1,76 g, 83%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₅H₁₁NO

Poids moléculaire : 221,25 g.mol⁻¹

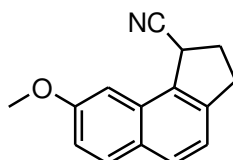
T_{fusion} = 111 °C - 113 °C

Aspect : solide beige

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **8,22** (d, 1H, **H₉**, 2,4 Hz) ; **7,83** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,76** (d, 1H, **H₅**, 8,1 Hz) ; **7,51-7,48** (m, 2H, **H₄** et **H₂**) ; **7,20** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **4,01** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,75** (d, 2H, **CH_{2,3}**, 1,5 Hz)

IR (ν, cm⁻¹) : 2229 (CN)

(8-Méthoxy-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[*a*]naphthalen-1-yl)carbonitrile (8)



À une solution du composé (**7**) (1,6 g, 11,7 mmol, 1 éq) dans 60 mL d'un mélange EtOH/DCM (1/2) est ajouté le Pd/C 10% (770 mg). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante sous atmosphère d'H₂ pendant 6 h puis filtré sur celite et évaporé sous vide. Le solide obtenu est repris par l'EP pour fournir après recristallisation dans toluène le produit désiré (1,16 g, 72%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₅H₁₃NO

Poids moléculaire : 223,27 g.mol⁻¹

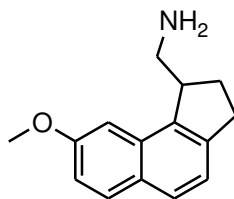
T_{fusion} = 103 °C - 105 °C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,80** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,75** (d, 1H, **H₅**, 8,1 Hz) ; **7,28** (d, 1H, **H₄**, 8,1 Hz) ; **7,21** (d, 1H, **H₉**, 2,4 Hz) ; **7,17** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **4,47** (dd, 1H, **H₁**, 8,4 Hz et 5,4 Hz) ; **3,98** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,36** (mt, 1H, **H_{3,α}**) ; **3,16** (mt, 1H, **H_{3,β}**) ; **2,77-2,70** (m, 2H, **H_{2,α}** et **H_{2,β}**)

IR (ν, cm⁻¹) : 2227 (CN)

(8-Méthoxy-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[a]naphtalen-1-yl)méthylamine (9)



Dans un autoclave, à une solution du composé **(8)** (500 mg, 2,24 mmol, 1 éq) dans 50 mL d'EtOH est ajouté le nickel de Raney. Le milieu réactionnel est saturé d'ammoniac, mis sous pression d'H₂ à 50 bars puis agité à 60°C pendant 16h. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré sur celite, puis évaporé sous vide pour conduire au produit désiré (402 mg, 79%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₅H₁₇NO

Poids moléculaire : 227,30 g.mol⁻¹

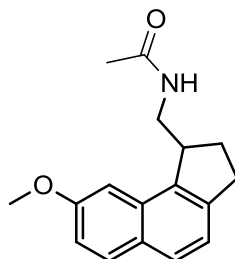
Aspect : huile incolore

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,77** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,64** (d, 1H, **H₅**, 8,4 Hz) ; **7,25** (d, 1H, **H₄**, 8,4 Hz) ; **7,18** (d, 1H, **H₉**, 2,4 Hz) ; **7,10** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **3,94** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,73** (mt, 1H, **H₁**) ; **3,26-2,87** (m, 4H, **H_{a,α}**, **H_{a,β}**, **H_{3,α}** et **H_{3,β}**) ; **2,45-2,17** (m, 2H, **H_{2,α}** et **H_{2,β}**)

IR (ν, cm⁻¹) : 3354 (NH), 3280 (NH)

N-((8-Méthoxy-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[a]naphtalen-1-yl)méthyl)acétamide

(9a)



À une solution du composé **(9)** (500 mg, 2,20 mmol, 1 éq) dans 60 mL d'un mélange EtOAc/H₂O (1/1) est ajouté le K₂CO₃ (610 mg, 4,40 mmol, 2 éq). Le chlorure d'acétyle (0,17 mL, 2,42 mmol, 1,1 éq) est ensuite ajouté à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12h. La phase organique est

lavée à l'eau acide et à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu obtenu est repris par l'EP et l'Et₂O puis recristalliser dans le toluène pour fournir le produit désiré (391 mg, 66%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₇H₁₉NO₂

Poids moléculaire : 269,34 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 132 °C - 130 °C

Aspect : solide blanc

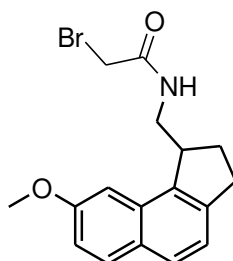
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **8,28** (t, 1H, **NH**, 6,9 Hz) ; **7,79** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,64** (d, 1H, **H₅**, 8,4 Hz) ; **7,56** (d, 1H, **H₉**, 2,1 Hz) ; **7,22** (d, 1H, **H₄**, 8,4 Hz) ; **7,08** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,1 Hz) ; **3,92** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,68-3,59** (m, 2H, **H₁** et **H_{a,α}**) ; **3,12** (mt, 1H, **H_{3,α}**) ; **2,90** (mt, 1H, **H_{3,β}**) ; **2,73** (mt, 1H, **H_{a,β}**) ; **2,19-2,13** (m, 2H, **H_{2,α}** et **H_{2,β}**) ; 1,88 (s, 3H, **CH_{3,b}**)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 170,1 (CO) ; 158,0 (C₈) ; 141,5 (C₁₁) ; 139,2 (C₁₀) ; 131,4 (C₁₃) ; 130,4 (C₆) ; 128,2 (C₁₂) ; 127,5 (C₅) ; 121,3 (C₄) ; 117,6 (C₇) ; 103,3 (C₉) ; 55,7 (OCH₃) ; 44,7 (C₁) ; 42,0 (C_a) ; 31,5 (C₃) ; 29,30 (C₂) ; 23,2 (C_b)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 270

IR (ν, cm⁻¹) : 3284 (NH) ; 1639 (CO)

2-Bromo-*N*-((8-méthoxy-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphthalen-1-yl)méthyl)acétamide (9b) :



À une solution du composé **(9)** (500 mg, 2,20 mmol, 1 éq) dans 60 mL d'un mélange EtOAc/H₂O (1/1) est ajouté le K₂CO₃ (610 mg, 4,40 mmol, 2 éq). Le bromure de bromoacétyle (0,23 mL, 2,64 mmol, 1,2 éq) est ensuite ajouté à 0 °C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12h. La phase

organique est lavée à l'eau acide et à l'eau, séchée sur MgSO_4 , décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous vide. Une purification sur colonne de silice (cyclohexane/EtOAc : 8/2) et une recristallisation dans le toluène permettent de récupérer le produit désiré (220 mg, 29%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$

Poids moléculaire : $348,23 \text{ g.mol}^{-1}$

T_{fusion} = $114^\circ\text{C} - 116^\circ\text{C}$

Aspect : solide blanc

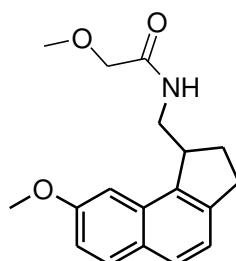
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 7,77 (d, 1H, H_6 , 8,1 Hz) ; 7,66 (d, 1H, H_5 , 8,1 Hz) ; 7,35 (d, 1H, H_9 , 2,4 Hz) ; 7,26 (d, 1H, H_4 , 8,4 Hz) ; 7,11 (dd, 1H, H_7 , 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; 6,63 (s, 1H, NH) ; 3,99 (s, 3H, OCH_3) ; 3,93-3,88 (m, 4H, H_1 , $\text{H}_{a,\alpha}$ et $\text{CH}_{2,b}$) ; 3,27-3,16 (m, 2H, $\text{H}_{3,\alpha}$ et $\text{H}_{3,\beta}$) ; 3,02 (mt, 1H, $\text{H}_{a,\beta}$) ; 2,38 (mt, 1H, $\text{H}_{2,\alpha}$) ; 2,11 (mt, 1H, $\text{H}_{2,\beta}$)

RMN ^{13}C (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 166,9 (CO) ; 158,1 (C_8) ; 141,7 (C_{11}) ; 138,8 (C_{10}) ; 131,3 (C_{13}) ; 130,4 (C_6) ; 128,2 (C_{12}) ; 127,7 (C_5) ; 121,3 (C_4) ; 117,6 (C_7) ; 103,2 (C_9) ; 55,7 (OCH_3) ; 44,4 (C_1) ; 42,2 (C_a) ; 31,5 (C_3) ; 30,1 (C_b) ; 29,1 (C_2)

LC-MS (CH_3OH) : $(\text{MH})^+ = 349 - 350$

IR (ν , cm^{-1}) : 3303 (NH) ; 1659 (CO)

2-Méthoxy-*N*-((8-méthoxy-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphtalen-1-yl)méthyl)acétamide (9c)



À une solution du composé **(9)** (500 mg, 2,20 mmol, 1 éq) dans 60 mL d'un mélange EtOAc/ H_2O (1/1) est ajouté le K_2CO_3 (610 mg, 4,40 mmol, 2 éq). Le chlorure de méthoxyacétyle (0,25 mL, 4,40 mmol, 1,2 éq) est ensuite ajouté à 0°C .

Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 16 h. La phase organique est récupérée, lavée à l'eau acide et à l'eau, séchée sur MgSO_4 , décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous vide. Une purification sur colonne de silice (cyclohexane/EtOAc : 5/5) et une recristallisation dans le toluène permettent de récupérer le produit désiré (349 mg, 53%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$

Poids moléculaire : $299,36 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

T_{fusion} = $97^\circ\text{C} - 99^\circ\text{C}$

Aspect : solide blanc

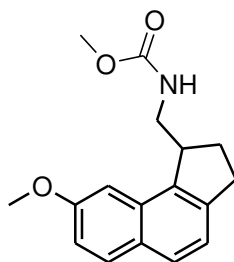
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ **7,76** (d, 1H, H_6 , 8,1 Hz) ; **7,65** (d, 1H, H_5 , 8,1 Hz) ; **7,39** (d, 1H, H_9 , 2,4 Hz) ; **7,25** (d, 1H, H_4 , 8,4 Hz) ; **7,10** (dd, 1H, H_7 , 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **6,76** (s, 1H, NH) ; **4,00** (s, 3H, OCH_3) ; **3,94-3,86** (m, 4H, H_1 , $\text{H}_{a,\alpha}$ et $\text{CH}_{2,b}$) ; **3,38** (s, 1H, $\text{CH}_{3,c}$) ; **3,24-3,15** (m, 2H, $\text{H}_{3,\alpha}$ et $\text{H}_{3,\beta}$) ; **3,00** (mt, 1H, $\text{H}_{a,\beta}$) ; **2,35** (mt, 1H, $\text{H}_{2,\alpha}$) ; **2,13** (mt, 1H, $\text{H}_{2,\beta}$)

RMN ^{13}C (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 169,0 (CO) ; 157,6 (C_8) ; 141,5 (C_{11}) ; 139,1 (C_{10}) ; 131,6 (C_{13}) ; 130,3 (C_6) ; 128,2 (C_{12}) ; 127,5 (C_5) ; 121,3 (C_4) ; 117,4 (C_7) ; 103,6 (C_9) ; 61,2 (C_c) ; 55,6 (OCH_3) ; 46,3 (C_b) ; 44,8 (C_1) ; 42,0 (C_a) ; 31,5 (C_3) ; 29,4 (C_2)

LC-MS (CH_3OH) : $(\text{MH})^+ = 300$

IR (ν , cm^{-1}) : 3318 (NH) ; 1635 (CO)

Méthyl-*N*-((8-méthoxy-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphtalen-1-yl)méthyl)carbamate (9d)



À une solution du composé **(9)** (300 mg, 1,32 mmol, 1 éq) dans 30 mL d'un mélange EtOAc/H₂O (1/1) est ajouté le K₂CO₃ (547 mg, 3,96 mmol, 3 éq). Le chloroformiate de méthyle (0,15 mL, 1,98 mmol, 1,5 éq) est ensuite ajouté à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h. La phase organique est récupérée, lavée à l'eau acide et à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice (cyclohexane/EtOAc : gradient 9/1 à 5/5) et une recristallisation dans le toluène permettent de récupérer le produit désiré (180 mg, 48%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₇H₁₉NO₃

Poids moléculaire : 285,34 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 76 °C - 78 °C

Aspect : solide blanc

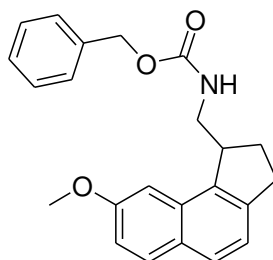
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **7,80** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,65** (d, 1H, **H₅**, 8,1 Hz) ; **7,55** (t, 1H, **NH**, 5,7 Hz) ; **7,46** (d, 1H, **H₉**, 2,4 Hz) ; **7,23** (d, 1H, **H₄**, 8,1 Hz) ; **7,09** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **3,91** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,69** (mt, 1H, **H₁**) ; **3,58** (s, 3H, **CH_{3,b}**) ; **3,45** (mt, 1H, **H_{a,α}**) ; **3,08** (mt, 1H, **H_{3,α}**) ; **2,90** (mt, 1H, **H_{3,β}**) ; **2,75** (mt, 1H, **H_{a,β}**) ; **2,19-2,15** (m, 2H, **H_{2,α}** et **H_{2,β}**)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 158,0 (C₈) ; 157,6 (CO) ; 141,6 (C₁₁) ; 139,0 (C₁₀) ; 131,4 (C₁₃) ; 130,4 (C₆) ; 128,2 (C₁₂) ; 127,6 (C₅) ; 121,3 (C₄) ; 117,5 (C₇) ; 103,1 (C₉) ; 55,6 (OCH₃) ; 51,8 (C_b) ; 44,9 (C₁) ; 43,4 (C_a) ; 31,4 (C₃) ; 29,0 (C₂)

IR (ν, cm⁻¹) : 3296 (NH) ; 1722 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 286

**Benzyl-*N*-((8-méthoxy-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphtalen-1-yl)méthyl)
carbamate (9e)**



A une solution du composé **(9)** (1 g, 4,40 mmol, 1 éq) dans 25 mL de DCM est ajoutée la triéthylamine (1,2 mL, 8,80 mmol, 2 éq). Le chloroformiate de benzyle (0,94 mL, 6,60 mmol, 1,5 éq.) est ensuite ajouté à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h puis hydrolysé et extrait avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau acide et à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice (cyclohexane/EtOAc : gradient 9/1 à 5/5) et une recristallisation dans le toluène permettent de récupérer le produit désiré (1,4g, 88%).

Caractéristiques et données spectrales : (spectres RMN en annexes)

Formule brute : C₂₃H₂₃NO₃

Poids moléculaire : 361,43 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 91 °C - 93 °C

Aspect : solide blanc

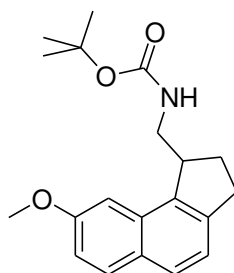
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **7,81** (d, 1H, **H₆**, 8,7 Hz) ; **7,68** (t, 1H, **NH**, 5,7 Hz) ; **7,66** (d, 1H, **H₅**, 8,1 Hz) ; **7,46** (d, 1H, **H₉**, 2,4 Hz) ; **7,38-7,28** (m, 5H, **C₆H₅**) ; **7,24** (d, 1H, **H₄**, 8,1 Hz) ; **7,09** (dd, 1H, **H₇**, 8,7 Hz et 2,4 Hz), **5,07** (mt, 2H, **CH_{2,b}**) ; **3,91** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,70** (mt, 1H, **H₁**) ; **3,47** (mt, 1H, **H_{a,α}**) ; **3,10** (mt, 1H, **H_{3,α}**) ; **2,88-2,84** (m, 2H, **H_{3,β}** et **H_{a,β}**) ; **2,20-2,13** (m, 2H, **H_{2,α}** et **H_{2,β}**)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 158,0 (C₈) ; 157,0 (CO) ; 141,7 (C₁₁) ; 138,9 (C₁₀) ; 137,6 (C_c) ; 131,4 (C₁₃) ; 130,5 (C₆) ; 128,8 (3C, C_d, C_e et C_f) ; 128,3 (3C, C₁₂, C_g et C_h) ; 127,6 (C₅) ; 121,3 (C₄) ; 117,5 (C₇) ; 103,2 (C₉) ; 65,8 (C_b) ; 55,6 (OCH₃) ; 45,0 (C₁) ; 43,5 (C_a) ; 31,5 (C₃) ; 29,1 (C₂).

IR (ν, cm⁻¹) : 3329 (NH) ; 1685 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 362

Tert-butyl-N-((8-méthoxy-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[*a*]naphthalen-1-yl)méthyl)carbamate (9f)



À une solution du composé **(9)** (1 g, 4,40 mmol, 1 éq) dans 25 mL de DCM est ajoutée la triéthylamine (1,2 mL, 8,80 mmol, 2 éq). Le dicarbonate de di-tert-butyle (1,4 mL, 6,60 mmol, 1,5 éq) est ensuite ajouté à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h puis hydrolysé et extrait avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau acide et à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice (cyclohexane/EtOAc : gradient 9/1 à 5/5) et une recristallisation dans le toluène permettent de récupérer le produit désiré (1,3 g, 90%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₂₀H₂₅NO₃

Poids moléculaire : 327,42 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 123°C - 125°C

Aspect : solide blanc

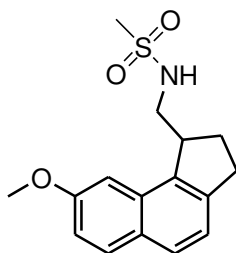
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **7,79** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,64** (d, 1H, **H₅**, 8,4 Hz) ; **7,49** (d, 1H, **H₉**, 2,4 Hz) ; **7,22** (d, 1H, **H₄**, 8,4 Hz) ; **7,19** (s, 1H, **NH**) ; **7,08** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **3,92** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,64** (mt, 1H, **H₁**) ; **3,37** (mt, 1H, **H_{a,α}**) ; **3,08** (mt, 1H, **H_{3,α}**) ; **2,88** (mt, 1H, **H_{3,β}**) ; **2,75** (mt, 1H, **H_{a,β}**) ; **2,18-2,14** (m, 2H, **H_{2,α}** et **H_{2,β}**) ; **1,39** (s, 9H, **C(CH_{3,c})₃**).

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 158,0 (C₈) ; 156,5 (CO) ; 141,5 (C₁₁) ; 139,2 (C₁₀) ; 131,4 (C₁₃) ; 130,3 (C₆) ; 128,2 (C₁₂) ; 127,5 (C₅) ; 121,3 (C₄) ; 117,4 (C₇) ; 103,4 (C₉) ; 78,1 (C_b) ; 55,6 (OCH₃) ; 45,3 (C₁) ; 43,2 (C_a) ; 31,5 (C₃) ; 29,2 (C₂) ; 28,7 (3C, C(CH₃)_{3,c})

IR (ν, cm⁻¹) : 3408 (NH) ; 1703 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 328

***N*-((8-Méthoxy-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphtalen-1-yl)méthyl)
méthylsulfonamide (9g)**



À une solution du composé **(9)** (150 mg, 0,66 mmol, 1 éq) dans 5 mL de DCM est ajoutée la triéthylamine (0,27 mL, 1,32 mmol, 2 éq). Le chlorure de mésyle (0,06 mL, 0,79 mmol, 1,2 éq) est ensuite ajouté à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h puis hydrolysé et extrait avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau acide et à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par l'éther diisopropylique et recristallisé dans le cyclohexane pour fournir le produit désiré (140 mg, 70%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₆H₁₉NO₃S

Poids moléculaire : 305,40 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 109 °C - 111 °C

Aspect : solide blanc

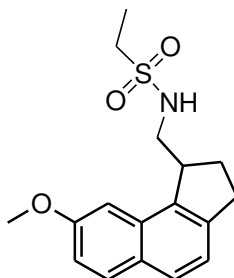
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **7,82** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,68** (d, 1H, **H₅**, 8,4 Hz) ; **7,36** (t, 1H, **NH**, 6,3 Hz) ; **7,26** (d, 1H, **H₉**, 2,1 Hz) ; **7,25** (d, 1H, **H₄**, 8,4 Hz) ; **7,09** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,1 Hz) ; **3,89** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,72** (mt, 1H, **H₁**) ; **3,31** (mt, 1H, **H_{a,α}**) ; **3,11** (mt, 1H, **H_{3,α}**) ; **2,93** (mt, 1H, **H_{3,β}**) ; **2,87** (s, 3H, **CH_{3,b}**) ; **2,82** (mt, 1H, **H_{a,β}**) ; **2,25-2,21** (m, 2H, **H_{2,α}** et **H_{2,β}**)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 158,0 (C₈) ; 142,0 (C₁₁) ; 138,5 (C₁₀) ; 131,2 (C₁₃) ; 130,5 (C₆) ; 128,2 (C₁₂) ; 127,8 (C₅) ; 121,4 (C₄) ; 117,6 (C₇) ; 103,0 (C₉) ; 55,6 (OCH₃) ; 45,4 (C₁) ; 45,3 (C_a) ; 40,1 (C_b) ; 31,5 (C₃) ; 28,9 (C₂)

IR (ν, cm⁻¹) : 3294 (NH) ; 1315 et 1138 (SO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 306

***N*-((8-Méthoxy-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphtalen-1-yl)méthyl)
éthylsulfonamide (9h)**



À une solution du composé **(9)** (150 mg, 0,66 mmol, 1 éq) dans 5 mL de DCM est ajoutée la triéthylamine (0,27 mL, 1,32 mmol, 2 éq). Le chlorure d'éthylsulfonyle (0,08 mL, 0,79 mmol, 1,2 éq) est ensuite ajouté à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h puis hydrolysé et extrait avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau acide et à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit est récupéré après recristallisation dans le cyclohexane (50 mg, 24%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₇H₂₁NO₃S

Poids moléculaire : 319,12 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 108°C - 110°C

Aspect : solide blanc

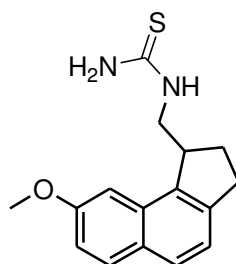
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **7,82** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,67** (d, 1H, **H₅**, 8,4 Hz) ; **7,41** (t, 1H, **NH**, 6,3 Hz) ; **7,26** (d, 1H, **H₉**, 2,7 Hz) ; **7,25** (d, 1H, **H₄**, 8,4 Hz) ; **7,09** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,7 Hz) ; **3,89** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,71** (mt, 1H, **H₁**) ; **3,27** (mt, 1H, **H_{a,α}**) ; **3,16-2,74** (m, 5H, **CH_{2,b}** et **H_{3,α}**, **H_{3,β}** et **H_{a,β}**) ; **2,23-2,17** (m, 2H, **H_{2,α}** et **H_{2,β}**) ; **1,16** (t, 3H, **CH_{3,c}**, 7,5 Hz)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 158,0 (C₈) ; 142,0 (C₁₁) ; 138,5 (C₁₀) ; 131,2 (C₁₃) ; 130,5 (C₆) ; 128,2 (C₁₂) ; 127,8 (C₅) ; 121,4 (C₄) ; 117,6 (C₇) ; 103,0 (C₉) ; 55,6 (OCH₃) ; 46,1 (C_b) ; 45,6 (C₁) ; 45,3 (C_a) ; 31,4 (C₃) ; 28,8 (C₂) ; 8,6 (C_c)

IR (ν, cm⁻¹) : 3298 (NH) ; 1313 et 1125 (SO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 320

***N*'-((8-méthoxy-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphtalen-1-yl)méthyl)thiourée (9i)**



À une solution du composé **(9)** (500 mg, 2,20 mmol, 1 éq) dans 35 mL d'un mélange dioxane/THF (6/1) sont ajoutés 0,2 mL d'HCl 12N et le thiocyanate de potassium (427 mg, 4,40 mmol, 2 éq). Le milieu réactionnel est agité à reflux pendant 16 h puis hydrolysé et extrait avec EtOAc. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous vide. Une purification sur colonne de silice (cyclohexane/EtOAc 5/5) permet de récupérer le produit désiré (158 mg, 25%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₆H₁₈N₂OS

Poids moléculaire : 286,39 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 201 °C - 199 °C

Aspect : solide blanc

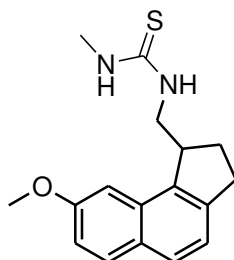
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 7,94 (s, 1H, **N¹H**) ; **7,79** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,75** (mt, 1H, **H₉**) ; **7,66** (d, 1H, **H₅**, 8,1 Hz) ; **7,24** (d, 1H, **H₄**, 8,1 Hz) ; **7,09** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **7,04** (s, 2H, **NH₂**) ; **4,00** (mt, 1H, **H_{a,α}**) ; **3,91** (s, 3H, **OCH₃**) ; 3,60 (mt, 1H, **H₁**) ; **3,20-2,86** (m, 3H, **H_{3,α}**, **H_{3,β}** et **H_{a,β}**) ; **2,13-2,08** (m, 2H, **H_{2,α}** et **H_{2,β}**)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 183,0 (CS) ; 157,7 (C₈) ; 141,6 (C₁₁) ; 139,5 (C₁₀) ; 131,7 (C₁₃) ; 130,0 (C₆) ; 128,1 (C₁₂) ; 127,5 (C₅) ; 121,3 (C₄) ; 118,0 (C₇) ; 102,1 (C₉) ; 55,9 (OCH₃) ; 46,3 (C₁) ; 44,1 (C_a) ; 31,3 (C₃) ; 28,8 (C₂)

IR (ν, cm⁻¹) : 3291 (NH) ; 1213 (CS)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 287

***N*¹-méthyl-*N*³-((8-méthoxy-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphtalen-1-yl)méthyl)thiourée (9j)**



À une solution du composé **(9)** (1 g, 4,40 mmol, 1 éq) dans 50 mL de DCM est ajoutée la triéthylamine (1,2 mL, 8,80 mmol, 2 éq). L'isothiocyanate de méthyle (354 mg, 4,84 mmol, 1,1 éq) est ensuite ajouté à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 h puis hydrolysé et extrait avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau acide et à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice (cyclohexane/EtOAc : gradient 9/1 à 5/5) permet d'obtenir le composé désiré après recristallisation dans le toluène (1.15 g, 87%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₇H₂₀N₂OS

Poids moléculaire : 300,42 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 154°C - 156°C

Aspect : solide blanc

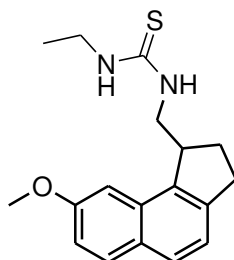
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,75** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,65** (d, 1H, **H₅**, 8,1 Hz) ; **7,48** (s, 1H, **H₉**) ; **7,26** (d, 1H, **H₄**, 8,1 Hz) ; **7,10** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **5,90** (signal, 2H, **N¹H** et **N³H**) ; **4,23-4,04** (m, 2H, **H₁** et **H_{a,α}**) ; **3,99** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,53** (mt, 1H, **H_{a,β}**) ; **3,20** (mt, 1H, **H_{3,α}**) ; **3,00** (mt, 1H, **H_{3,β}**) ; **2,83** (s, 3H, **CH_{3,b}**) ; **2,38** (mt, 1H, **H_{2,α}**) ; **2,14** (mt, 1H, **H_{2,β}**)

RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) : δ 183,6 (CS) ; 158,0 (C₈) ; 141,8 (C₁₁) ; 139,3 (C₁₀) ; 131,7 (C₁₃) ; 130,3 (C₆) ; 128,2 (C₁₂) ; 127,5 (C₅) ; 121,3 (C₄) ; 117,8 (C₇) ; 103,9 (C₉) ; 56,0 (OCH₃) ; 46,4 (C₁) ; 44,0 (C_a) ; 31,4 (C₃) ; 30,8 (C₂) ; 28,8 (C_b)

IR (ν, cm⁻¹) : 3392 (NH) ; 1213 (CS)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 301

***N*¹-éthyl-*N*³-((8-méthoxy-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphthalen-1-yl)méthyl) thiourée (9k)**



À une solution du composé **(9)** (1 g, 4,40 mmol, 1 éq) dans 50 mL de DCM est ajoutée la triéthylamine (1,2 mL, 8,80 mmol, 2 éq). L'isothiocyanate d'éthyle (0,5 mL, 4,84 mmol, 1,1 éq) est ensuite ajouté à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h puis hydrolysé et extrait avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau acide et à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice (cyclohexane/EtOAc : gradient 9/1 à 5/5) permet d'obtenir le composé désiré après recristallisation dans le toluène (885 mg, 64%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₈H₂₂N₂OS

Poids moléculaire : 314,45 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 142 °C - 144 °C

Aspect : solide blanc

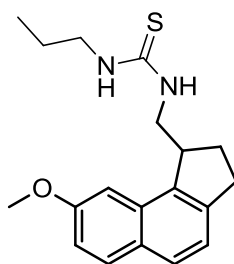
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **7,80-7,77** (m, 2H, **H₆** et **N¹H**) ; **7,72** (mt, 1H, **N³H**) ; **7,65** (d, 1H, **H₅**, 8,4 Hz) ; **7,46** (s, 1H, **H₉**) ; **7,24** (d, 1H, **H₄**, 8,4 Hz) ; **7,06** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **4,09-3,98** (m, 2H, **H₁** et **H_{a,α}**) ; **3,91** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,35** (mt, 2H, **CH_{2,b}**) ; **3,20-2,86** (m, 3H, **H_{3,α}**, **H_{3,β}** et **H_{a,β}**) ; **2,15-2,12** (m, 2H, **H_{2,α}** et **H_{2,β}**) ; **1,08** (t, 3H, **CH_{3,c}**, 6,9 Hz)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 182,6 (CS) ; 158,0 (C₈) ; 141,8 (C₁₁) ; 139,3 (C₁₀) ; 131,7 (C₁₃) ; 130,3 (C₆) ; 128,2 (C₁₂) ; 127,5 (C₅) ; 121,3 (C₄) ; 117,8 (C₇) ; 103,8 (C₉) ; 56,0 (OCH₃) ; 46,2 (C₁) ; 44,0 (C_a) ; 38,5 (C_b) ; 31,4 (C₃) ; 28,8 (C₂) ; 14,9 (C_c)

IR (ν, cm⁻¹) : 3245 (NH) ; 1213 (CS)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 315

***N*¹-((8-méthoxy-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphtalen-1-yl)méthyl)-*N*³-propyl thiourée (9)**



À une solution du composé **(9)** (150 mg, 0,66 mmol, 1 éq) dans 20 mL de DCM est ajoutée la triéthylamine (0,18 mL, 1,32 mmol, 2 éq). L'isothiocyanate de propyle (0,07 mL, 0,66 mmol, 1 éq) est ensuite ajouté à 0 °C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h puis hydrolysé et extrait avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau acide et à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par l'EP et recristallisé dans le toluène pour fournir le produit désiré (100 mg, 56%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₉H₂₄ON₂S

Poids moléculaire : 328,47 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 137 °C - 139 °C

Aspect : solide blanc

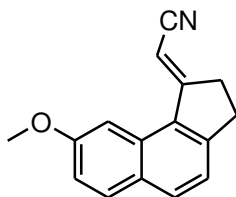
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **7,80-7,77** (m, 2H, **H₆** et **N³H**) ; **7,73** (s, 1H, **N¹H**) ; **7,65** (d, 1H, **H₅**, 8,1 Hz) ; **7,50** (s, 1H, **H₉**) ; **7,24** (d, 1H, **H₄**, 8,1 Hz) ; **7,07** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **4,15-3,98** (m, 2H, **H₁** et **H_{a,α}**) ; **3,91** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,33** (mt, 2H, **CH_{2,b}**) ; **3,17-2,86** (m, 3H, **H_{3,α}**, **H_{3,β}** et **H_{a,β}**) ; **2,15-2,11** (m, 2H, **H_{2,α}** et **H_{2,β}**) ; **1,50** (mt, 2H, **CH_{3,c}**, 6,6 Hz) ; **0,87** (t, 3H, **CH_{3,d}**, 6,6 Hz)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 184,1 (CS) ; 158,0 (C₈) ; 141,8 (C₁₁) ; 139,3 (C₁₀) ; 131,7 (C₁₃) ; 130,3 (C₆) ; 128,2 (C₁₂) ; 127,5 (C₅) ; 121,3 (C₄) ; 117,83 (C₇) ; 103,8 (C₉) ; 56,0 (OCH₃) ; 46,2 (C₁) ; 45,6 (C_a) ; 44,0 (C_b) ; 31,4 (C_c) ; 28,8 (C₃) ; 22,5 (C₂) ; 11,9 (C_d)

IR (ν, cm⁻¹) : 3295 (NH) ; 1213 (CS)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 329

**2-(8-Méthoxy-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[a]naphtalen-1-ylidène)
acétonitrile (10)**



Du THF distillé est ajouté à -10°C à l'hydruide de sodium à 60% (1,8 g, 4,4 mmol, 4,4 équ) dans un tricol placé sous atmosphère d'azote. Une solution de cyanométhylphosphonate de diéthyle (7,1 mL, 44 mmol, 4,4 équ) dans 10 mL de THF est ajoutée goutte à goutte *via* une ampoule de coulée. Lorsque le sel précipite, une solution du composé **(5)** (2,13 g, 10,04 mmol, 1 équ) dans 10 mL de THF est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 16 h puis concentré sous vide à température ambiante et hydrolysé. Le précipité formé est essoré, redissout avec Et_2O , séché sur MgSO_4 , décoloré sur charbon actif, filtré et concentré à froid pour conduire au produit désiré (1,2 g, 51%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}$

Poids moléculaire : $235,28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

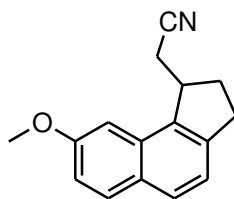
T_{fusion} = $135^{\circ}\text{C} - 137^{\circ}\text{C}$

Aspect : solide beige

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ **7,83** (d, 1H, H_6 , 9,0 Hz) ; **7,81** (d, 1H, H_5 , 8,1 Hz) ; **7,49** (d, 1H, H_9 , 2,4 Hz) ; **7,32** (d, 1H, H_4 , 8,1 Hz) ; **7,20** (dd, 1H, H_7 , 2,4 Hz et 9,0 Hz) ; **6,02** (t, 1H, H_a , 2,4 Hz) ; **3,98** (s, 3H, OCH_3) ; **3,31-3,19** (m, 4H, $\text{H}_{3,\alpha}$, $\text{H}_{3,\beta}$, $\text{H}_{2,\alpha}$, et $\text{H}_{2,\beta}$)

IR (ν , cm^{-1}) : 2228 (CN)

2-(8-Méthoxy-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[a]naphtalen-1-yl)acétonitrile (11)



À une solution du composé **(10)** (1,16 g, 4,9 mmol, 1 éq) dans 15 mL d'un mélange EtOH/DCM : 1/2 est ajouté Pd/C 10% (520 mg). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante sous atmosphère d'H₂ pendant 6 h puis filtré sur celite et évaporé sous vide. Le solide obtenu est repris par l'EP puis essoré pour fournir le produit désiré après recristallisation dans le méthanol (881 mg, 75%).

Caractéristiques et données spectroscopiques :

Formule brute : C₁₆H₁₅NO

Poids moléculaire : 237,30 g.mol⁻¹

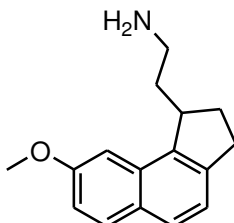
T_{fusion} = 82 °C - 84 °C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,79** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,69** (d, 1H, **H₅**, 8,1 Hz) ; **7,27** (d, 1H, **H₄**, 8,1 Hz) ; **7,13** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **7,02** (d, 1H, **H₉**, 2,4 Hz) ; **4,01** (mt, 1H, **H₁**) ; **3,96** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,29** (mt, 1H, **H_{a,α}**) ; **3,06** (mt, 1H, **H_{3,α}**) ; **2,83** (mt, 1H, **H_{3,β}**) ; **2,61-2,45** (m, 1H, **H_{a,β}** et **H_{2,α}**) ; **2,31** (mt, 1H, **H_{2,β}**)

IR (ν, cm⁻¹) : 2241 (CN)

2-(8-Méthoxy-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[a]naphtalen-1-yl)éthylamine (12)



À une solution du composé **(11)** (500 mg, 2,11 mmol, 1 éq) dans 15 mL d'EtOH est ajouté le nickel de Raney. Le milieu réactionnel est mis sous pression d'H₂ à 50 bars, agité à 60 °C pendant 16 h puis filtré sur celite, lavé avec EtOH et évaporé sous pression réduite. Le brut obtenu est engagé dans la réaction suivante sans purification préalable.

Caractéristiques et données spectroscopiques :

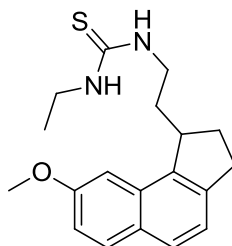
Formule brute : C₁₆H₁₉NO

Poids moléculaire : 241,33 g.mol⁻¹

Aspect : huile orangée

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,75** (d, 1H, **H₆**, 8,7 Hz) ; **7,61** (d, 1H, **H₅**, 8,1 Hz) ; **7,24** (d, 1H, **H₄**, 8,1 Hz) ; **7,20** (d, 1H, **H₉**, 2,4 Hz) ; **7,08** (dd, 1H, **H₇**, 8,7 Hz et 2,4 Hz) ; **3,93** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,76** (mt, 1H, **H₁**) ; **3,41-2,85** (m, 6H, **H_{a,α}**, **H_{a,β}**, **H_{b,α}**, **H_{b,β}**, **H_{3,α}** et **H_{3,β}**) ; **2,42-2,07** (m, 2H, **H_{2,α}** et **H_{2,β}**)

***N*¹-Ethyl-*N*³-(2-(8-méthoxy-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphtalen-1-yl)éthyl)thiourée (12a)**



À une solution d'amine brut (**12**) (296 mg, 1,23 mmol, 1 éq) dans 20 mL de DCM est ajoutée la triéthylamine (0,45 mL, 3,31 mmol, 2,5 éq). L'isothiocyanate d'éthyle (0,15 mL, 1,66 mmol, 1,3 éq) est ensuite ajouté à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1h puis hydrolysé et extrait avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau acide et à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice (cyclohexane/EtOAc : gradient 9/1 à 5/5) et une recristallisation dans un mélange Et₂O/EP permettent d'obtenir le produit désiré (50 mg, 12%).

Caractéristiques et données spectroscopiques :

Formule brute : C₁₉H₂₄N₂OS

Poids moléculaire : 328,47 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 51 °C - 53 °C

Aspect : solide blanc

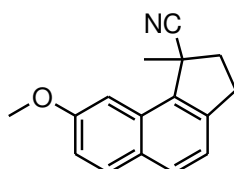
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **7,80** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,63** (d, 1H, **H₅**, 8,4 Hz) ; **7,55** (s, 1H, **N¹H**) ; **7,38** (s, 1H, **N³H**) ; **7,23** (d, 1H, **H₄**, 8,4 Hz) ; **7,11** (d, 1H, **H₉**,

2,1 Hz) ; **7,06** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,1 Hz) ; **3,89** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,62-3,53** (m, 3H, **H₁** et **CH_{2,c}**) ; **3,33** (mt, 1H, **H_{b,α}**) ; **3,11** (mt, 1H, **H_{3,α}**) ; **2,91** (mt, 1H, **H_{3,β}**) ; **2,42** (mt, 1H, **H_{b,β}**) ; **2,21** (mt, 1H, **H_{a,α}**) ; **2,11-2,07** (m, 2H, **H_{2,α}** et **H_{2,β}**) ; **1,49** (mt, 1H, **H_{a,β}**) ; **1,05** (t, 3H, **CH_{3,d}**, 7,2 Hz)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 182,8 (CS) ; 158,4 (C₈) ; 142,0 (C₁₁) ; 139,2 (C₁₀) ; 131,5 (C₁₃) ; 129,9 (C₆) ; 128,3 (C₁₂) ; 127,5 (C₅) ; 121,3 (C₄) ; 118,1 (C₇) ; 103,8 (C₉) ; 56,0 (OCH₃) ; 46,2 (C₁) ; 44,0 (C_b) ; 38,5 (C_c) ; 35,5 (C₂) ; 31,2 (C₃) ; 29,1 (C_a) ; 14,0 (C_d)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 329

**(8-Méthoxy-1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphthalen-1-yl)
carbonitrile (13)**



À une solution du composé **(8)** (860 mg, 3,85 mmol, 1 éq) dans 30 mL de DMF anhydre est ajouté à 0°C sous atmosphère d'azote l'hydrure de sodium (185 mg, 7,7 mmol, 2 éq). Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 15 min puis l'iodométhane (820 mg, 5,78 mmol, 1,5 éq) est additionné. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante durant 30 min puis hydrolysé et extrait avec EtOAc. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice (cyclohexane/EtOAc : 5/5) permet de récupérer le produit désiré après recristallisation dans le cyclohexane (830 mg, 91%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₆H₁₅NO

Poids moléculaire : 237,30 g.mol⁻¹

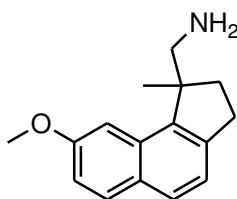
T_{fusion} = 95 °C - 97 °C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,79** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,74** (d, 1H, **H₅**, 8,1 Hz) ; **7,54** (d, 1H, **H₉**, 2,4 Hz) ; **7,22** (d, 1H, **H₄**, 8,1 Hz) ; **7,15** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **3,99** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,22-3,10** (m, 2H, **H_{3,α}** et **H_{3,β}**) ; **2,85** (mt, 1H, **H_{2,α}**) ; **2,45** (mt, 1H, **H_{2,β}**) ; **1,78** (s, 3H, **CH_{3,a}**)

IR (ν, cm⁻¹) : 2231 (CN)

**(8-Méthoxy-1-méthyl-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[a]naphtalen-1-yl)
méthylamine (14)**



Ce produit est obtenu à partir du nitrile (**13**) selon les conditions opératoires utilisées pour l'obtention de l'amine (**9**) (page 154) avec un rendement de 93% après recristallisation dans le cyclohexane.

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₆H₁₉NO

Poids moléculaire : 241,33 g.mol⁻¹

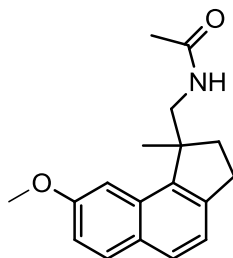
T_{fusion} = 70 °C - 72 °C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,76** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,62** (d, 1H, **H₅**, 8,2 Hz) ; **7,40** (d, 1H, **H₉**, 2,4 Hz) ; **7,21** (d, 1H, **H₄**, 8,2 Hz) ; **7,09** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **3,93** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,11-2,98** (m, 4H, **CH_{2,b}**, **H_{3,α}** et **H_{3,β}**) ; **2,34** (mt, 1H, **H_{2,α}**) ; **1,97** (mt, 1H, **H_{2,β}**) ; **1,54** (s, 3H, **CH_{3,a}**)

IR (ν, cm⁻¹) : 3290 (NH)

***N*-((8-Méthoxy-1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphtalen-1-yl)méthyl)acétamide (14a)**



Ce produit est obtenu à partir de l'amine (**14**) selon le mode opératoire utilisé pour l'obtention du produit (**9a**) (p. 155) avec un rendement de 59% après recristallisation dans le cyclohexane.

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₈H₂₁NO₂

Poids moléculaire : 283,36 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 84 °C - 86 °C

Aspect : solide blanc

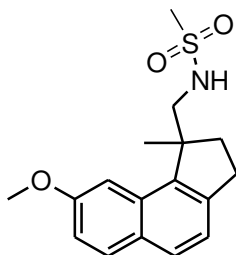
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **7,92** (t, 1H, **NH**, 6,3 Hz) ; **7,69** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,45** (d, 1H, **H₅**, 8,7 Hz) ; **7,36** (d, 1H, **H₉**, 2,1 Hz) ; **7,22** (d, 1H, **H₄**, 8,7 Hz) ; **7,10** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,1 Hz) ; **3,91** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,69** (dd, 1H, **H_{b,α}**, 13,3 Hz et 6,3 Hz) ; **3,41** (dd, 1H, **H_{b,β}**, 13,3 Hz et 6,3 Hz) ; **3,11-3,03** (m, 2H, **H_{3,α}** et **H_{3,β}**) ; **2,23** (mt, 1H, **H_{2,α}**) ; **1,78** (mt, 1H, **H_{2,β}**) ; **1,88** (s, 3H, **CH_{3,c}**) ; **1,47** (s, 3H, **CH_{3,a}**)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 171,0 (CO) ; 157,6 (C₈) ; 142,1 (C₁₁) ; 140,2 (C₁₀) ; 131,4 (C₁₃) ; 129,5 (C₆) ; 128,2 (C₁₂) ; 128,0 (C₅) ; 121,3 (C₄) ; 117,3 (C₇) ; 102,9 (C₉) ; 55,6 (OCH₃) ; 47,0 (C₁) ; 45,2 (C_b) ; 38,5 (C₂) ; 29,8 (C₃) ; 24,9 (C_a) ; 23,2 (C_c)

IR (ν, cm⁻¹) : 3251 (NH) , 1624 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 284

***N*-((8-Méthoxy-1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphtalen-1-yl)méthyl)méthylsulfonamide (14b)**



Ce produit est obtenu à partir de l'amine (**14**) selon le mode opératoire utilisé pour l'obtention du produit (**9g**) (p. 162) avec un rendement de 50% après recristallisation dans le cyclohexane.

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₇H₂₁NO₃S

Poids moléculaire : 319,42 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 98 °C - 100 °C

Aspect : solide blanc

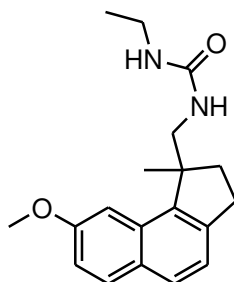
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **7,82** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,68** (d, 1H, **H₅**, 8,1 Hz) ; **7,39** (d, 1H, **H₉**, 1,8 Hz) ; **7,21** (d, 1H, **H₄**, 8,1 Hz) ; **7,11** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 1,8 Hz) ; **7,03** (t, 1H, **NH**, 6,9 Hz) ; **3,88** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,42** (dd, 1H, **H_{b,α}**, 13,2 Hz et 6,9 Hz) ; **3,26** (dd, 1H, **H_{b,β}**, 13,2 Hz et 6,9 Hz) ; **2,97-2,94** (m, 2H, **H_{3,α}** et **H_{3,β}**) ; **2,77** (s, 3H, **CH_{3,c}**) ; **2,38** (mt, 1H, **H_{2,α}**) ; **1,83** (mt, 1H, **H_{2,β}**) ; **1,56** (s, 3H, **CH_{3,a}**)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 157,4 (C₈) ; 142,7 (C₁₁) ; 140,8 (C₁₀) ; 131,3 (C₁₃) ; 131,0 (C₆) ; 129,0 (C₁₂) ; 128,3 (C₅) ; 121,6 (C₄) ; 116,9 (C₇) ; 103,1 (C₉) ; 55,4 (OCH₃) ; 50,5 (C₁) ; 50,2 (C_b) ; 39,8 (C_c) ; 38,1 (C₂) ; 30,6 (C₃) ; 25,0 (C_a)

IR (ν, cm⁻¹) : 3297 (NH) ; 1316 et 1142 (SO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 320

***N*¹-Ethyl-*N*³-((8-méthoxy-1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphtalen-1-yl)méthyl)urée (14c)**



À une solution du composé **(14)** (80 mg, 0,33 mmol, 1 éq) dans 5 mL de THF est ajoutée la triéthylamine (0,09 mL, 0,7 mmol, 2 éq). L'isocyanate d'éthyle (24 mg, 0,33 mmol, 1 éq) est ensuite ajouté à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h puis hydrolysé et extrait avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau acide et à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice (cyclohexane/EtOAc : gradient 9/1 à 5/5) permet d'obtenir le produit désiré après recristallisation dans le toluène (69 mg, 67%)

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₉H₂₄N₂O₂

Poids moléculaire : 312,41 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 143°C - 145°C

Aspect : solide blanc

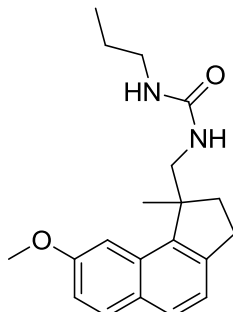
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **7,82** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,66** (d, 1H, **H₅**, 8,1 Hz) ; **7,40** (d, 1H, **H₉**, 2,4 Hz) ; **7,20** (d, 1H, **H₄**, 8,1 Hz) ; **7,09** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **5,83** (t, 1H, **N¹H**, 5,4 Hz) ; **5,64** (t, 1H, **N³H**, 6,3 Hz) ; **3,88** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,71** (dd, 1H, **H_{b,α}**, 13,5 Hz et 6,3 Hz) ; **3,36** (dd, 1H, **H_{b,β}**, 13,5 Hz et 6,3 Hz) ; **3,01-2,98** (m, 4H, **CH_{2,c}**, **H_{3,α}** et **H_{3,β}**) ; **2,24** (mt, 1H, **H_{2,α}**) ; **1,78** (mt, 1H, **H_{2,β}**) ; **1,47** (s, 3H, **CH_{3,a}**) ; **0,92** (t, 3H, **CH_{3,d}**, 7,2 Hz)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 158,8 (CO) ; 157,4 (C₈) ; 142,6 (C₁₁) ; 141,2 (C₁₀) ; 131,4 (C₁₃) ; 131,0 (C₆) ; 129,0 (C₁₂) ; 128,0 (C₅) ; 121,6 (C₄) ; 116,9 (C₇) ; 102,9 (C₉) ; 55,5 (OCH₃) ; 47,1 (C₁) ; 45,9 (C_b) ; 38,2 (C_c) ; 34,5 (C₂) ; 30,7 (C₃) ; 24,9 (C_a) ; 16,1 (C_d)

IR (ν, cm⁻¹) : 3279 (NH) ; 1623 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 313

***N*¹-((8-Méthoxy-1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphthalen-1-yl)
méthyl)-*N*³-propylurée (14d)**



À une solution du composé **(9)** (150 mg, 0,62 mmol, 1 éq) dans 8 mL de THF est ajoutée la triéthylamine (0,17 mL, 1,24 mmol, 2 éq). L'isocyanate de propyle (0,06 mL, 0,62 mmol, 1 éq) est ensuite ajouté à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h puis hydrolysé et extrait avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau acide et à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par l'EP et recristallisé dans le toluène pour fournir le produit désiré (136 mg, 70%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₂₀H₂₆N₂O₂

Poids moléculaire : 326,43 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 115°C - 117°C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **7,82** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,66** (d, 1H, **H₅**, 8,1 Hz) ; **7,40** (d, 1H, **H₉**, 2,4 Hz) ; **7,20** (d, 1H, **H₄**, 8,1 Hz) ; **7,09** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **5,83** (t, 1H, **N³H**, 5,7 Hz) ; **5,59** (t, 1H, **N¹H**, 6,0 Hz) ; **3,87** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,71** (dd, 1H, **H_{b,α}**, 13,8 Hz et 6,0 Hz) ; **3,38** (dd, 1H, **H_{b,β}**, 13,8 Hz et 6,0 Hz) ; **2,94-2,87** (m, 4H, **CH_{2,c}**, **H_{3,α}** et **H_{3,β}**) ; **2,23** (mt, 1H, **H_{2,α}**) ; **1,79** (mt, 1H, **H_{2,β}**) ; **1,46** (s, 3H, **CH_{3,a}**) ; **1,30** (mt, 2H, **CH_{3,d}**, 7,2 Hz) ; **0,78** (t, 3H, **CH_{3,e}**, 7,2 Hz)

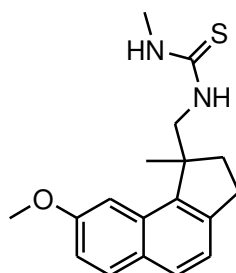
RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 158,9 (CO) ; 157,4 (C₈) ; 142,6 (C₁₁) ; 141,1 (C₁₀) ; 131,3 (C₁₃) ; 131,0 (C₆) ; 129,0 (C₁₂) ; 128,0 (C₅) ; 121,6 (C₄) ; 116,9 (C₇) ; 102,9

(C₉) ; 55,5 (OCH₃) ; 51,4 (C₁) ; 47,2 (C_b) ; 41,5 (C_c) ; 38,1 (C₂) ; 30,7 (C₃) ; 24,9 (C_a) ; 23,6 (C_d) ; 16,1 (C_e)

IR (ν, cm⁻¹) : 3313 (NH) ; 1624 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 327

***N*¹-Méthyl-*N*³-((8-méthoxy-1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphthalen-1-yl)méthyl)thiourée (14e)**



Ce produit est obtenu à partir du produit (14) selon les conditions opératoires utilisées pour l'obtention du composé (9j) (p. 165) avec un rendement de 57% après recristallisation dans le toluène.

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₈H₂₂N₂OS

Poids moléculaire : 314,45 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 144 °C - 146 °C

Aspect : solide blanc

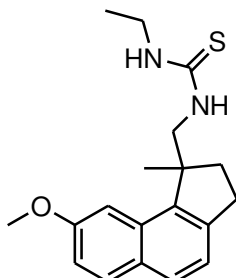
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **7,82** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,68** (d, 1H, **H₅**, 8,2 Hz) ; **7,52** (d, 1H, **H₉**, 2,4 Hz) ; **7,43** (s, 1H, **N¹H**) ; **7,22** (d, 1H, **H₄**, 8,2 Hz) ; **7,19** (s, 1H, **N³H**) ; **7,08** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **4,41** (mt, 1H, **H_{b,α}**) ; **3,89** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,61** (mt, 1H, **H_{b,β}**) ; **2,96-2,93** (m, 2H, **H_{3,α}** et **H_{3,β}**) ; **2,82** (d, 3H, **CH_{3,c}**, 3,6 Hz) ; **2,34** (mt, 1H, **H_{2,α}**) ; **1,80** (mt, 1H, **H_{2,β}**) ; **1,54** (s, 3H, **CH_{3,a}**)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 182,3 (CS) ; 157,5 (C₈) ; 142,5 (C₁₁) ; 140,9 (C₁₀) ; 131,3 (C₁₃) ; 131,0 (C₆) ; 129,0 (C₁₂) ; 128,2 (C₅) ; 121,6 (C₄) ; 117,2 (C₇) ; 102,8 (C₉) ; 55,6 (OCH₃) ; 51,3 (C₁) ; 51,1 (C_b) ; 38,2 (C_c) ; 31,0 (C₂) ; 30,6 (C₃) ; 24,7 (C_a)

IR (ν, cm⁻¹) : 3297 (NH) ; 1212 (CS)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 315

***N*¹-Ethyl-*N*³-((8-méthoxy-1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphtalen-1-yl)méthyl)thiourée (14f)**



Ce produit est obtenu à partir du produit (14) selon les conditions opératoires utilisées pour l'obtention du composé (9k) (p. 166) avec un rendement de 51% après recristallisation dans le toluène.

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₉H₂₄N₂OS

Poids moléculaire : 328,47 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 125 °C - 127 °C

Aspect : solide blanc

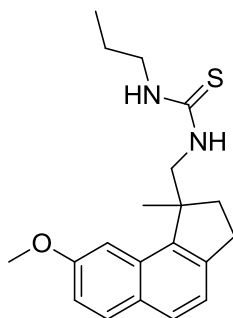
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **7,82** (d, 1H, **H₆**, 9 Hz) ; **7,67** (d, 1H, **H₅**, 8,1 Hz) ; **7,52** (d, 1H, **H₉**, 2,4 Hz) ; **7,44** (s, 1H, **N¹H**) ; **7,21** (d, 1H, **H₄**, 8,1 Hz) ; **7,11-7,07** (m, 2H, **H₇** et **N³H**) ; **4,44** (mt, 1H, **H_{b,α}**) ; **3,90** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,64** (mt, 1H, **H_{b,β}**) ; **3,36** (q, 2H, **CH_{2,c}**, 7,5 Hz) ; **2,99-2,94** (m, 2H, **H_{3,α}** et **H_{3,β}**) ; **2,33** (mt, 1H, **H_{2,α}**) ; **1,82** (mt, 1H, **H_{2,β}**) ; **1,54** (s, 3H, **CH_{3,a}**) ; **1,03** (t, 3H, **CH_{3,d}**, 7,5 Hz)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 183,7 (CS) ; 157,5 (C₈) ; 142,6 (C₁₁) ; 140,8 (C₁₀) ; 131,3 (C₁₃) ; 131,0 (C₆) ; 129,0 (C₁₂) ; 128,2 (C₅) ; 121,6 (C₄) ; 117,2 (C₇) ; 102,7 (C₉) ; 55,6 (OCH₃) ; 51,2 (C₁) ; 51,0 (C_b) ; 38,8 (C_c) ; 38,2 (C₂) ; 30,7 (C₃) ; 24,8 (C_a) ; 14,8 (C_d)

IR (ν, cm⁻¹) : 3294 (NH) ; 1223 (CS)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 329

***N*¹-((8-Méthoxy-1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphthalen-1-yl)
méthyl)-*N*³-propylthiourée (14g)**



Ce produit est obtenu à partir du produit **(14)** selon les conditions opératoires utilisées pour l'obtention du composé **(9I)** (p. 167) avec un rendement de 41% après recristallisation dans le toluène.

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₂₀H₂₆N₂OS

Poids moléculaire : 342,50 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 109 °C - 111 °C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **7,82** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,67** (d, 1H, **H₅**, 8,1 Hz) ; **7,50-7,46** (m, 2H, **H₉** et **N³H**) ; **7,22** (d, 1H, **H₄**, 8,1 Hz) ; **7,11-7,07** (m, 2H, **H₇** et **N¹H**) ; **4,43** (mt, 1H, **H_{b,α}**) ; **3,89** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,63** (mt, 1H, **H_{b,β}**) ; **3,31** (q, 2H, **CH_{2,c}**, 7,2 Hz) ; **2,98-2,95** (m, 2H, **H_{3,α}** et **H_{3,β}**) ; **2,32** (mt, 1H, **H_{2,α}**) ; **1,80** (mt, 1H, **H_{2,β}**) ; **1,52** (s, 3H, **CH_{3,a}**) ; **1,43** (mt, 2H, **CH_{3,d}**, 7,2 Hz) ; **0,82** (t, 3H, **CH_{3,e}**, 7,2 Hz)

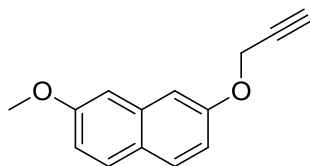
RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 182,6 (CS) ; 157,5 (C₈) ; 142,6 (C₁₁) ; 140,8 (C₁₀) ; 131,3 (C₁₃) ; 131,0 (C₆) ; 129,0 (C₁₂) ; 128,3 (C₅) ; 121,6 (C₄) ; 117,2 (C₇) ; 102,7 (C₉) ; 55,6 (OCH₃) ; 51,2 (C₁) ; 51,1 (C_b) ; 45,4 (C_c) ; 38,2 (C₂) ; 30,7 (C₃) ; 24,8 (C_a) ; 22,5 (C_d) ; 11,8 (C_e)

IR (ν, cm⁻¹) : 3213 (NH) ; 1223 (CS)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 343

II.2. Obtention des naphtofuranes

2-Méthoxy-7-((prop-2-ynyl)oxy)naphthalène (15)



À une solution de 7-méthoxynapht-2-ol (2 g, 11,48 mmol, 1 éq) dans 100 mL d'acétone sont ajoutés le K_2CO_3 (4,74 g, 34,44 mmol, 3 éq) et le bromure de tétrabutyl ammonium (1,48 g, 4,59 mmol, 0,4 éq). Le milieu réactionnel est agité à reflux pendant 30 min puis le bromure de propargyle (1,38 mL, 12,62 mmol, 1,1 éq) est ajouté. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 2 h puis filtré. Le filtrat est concentré, dilué dans EtOAc. La phase organique est lavée à l'eau basique et à l'eau, séchée sur $MgSO_4$, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice (cyclohexane/EtOAc : 7/3) conduit au produit désiré (2,4 g, 100%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : $C_{14}H_{12}O_2$

Poids moléculaire : 212,24 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 67 °C - 69 °C

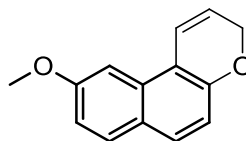
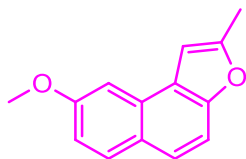
Aspect : solide beige

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,70** (d, 1H, **H₃** ou **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,68** (d, 1H, **H₅**, 8,7 Hz) ; **7,18** (d, 1H, **H₈**, 2,4 Hz) ; **7,09-7,02** (m, 3H, **H₄** ou **H₃**, **H₆** et **H₁**) ; **4,81** (d, 2H, **CH_{2,a}**, 2,4 Hz) ; **3,93** (s, 3H, **OCH₃**) ; **2,58** (t, 1H, **CH_b**, 2,4 Hz)

IR (ν, cm⁻¹) : 3272 (CH alcyne) ; 2121 (CC alcyne)

8-Méthoxy-2-méthylnaphto[2,1-*b*]furane (16)

9-Méthoxy-3*H*-benzo[*f*]chromène (16')



À une solution du composé **(15)** (100 mg, 0,47 mmol, 1 éq) dans 2,5 mL de formamide est ajouté le fluorure de césium (214 mg, 1,41 mmol, 3 éq). Le milieu réactionnel est agité à 180°C pendant 1 h puis refroidi et hydrolysé. La phase organique est récupérée, lavée à l'eau et à la saumure, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous vide. Une purification sur colonne de silice (EP/MTBE : 9/1) permet de récupérer le produit **(16)** après recristallisation dans le cyclohexane (95 mg, 95%).

Caractéristiques et données spectrales :

➤ 8-Méthoxy-2-méthylnaphto[2,1-*b*]furane (16)

Formule brute : C₁₄H₁₂O₂

Poids moléculaire : 212,24 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 97°C - 99°C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,83** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,58** (d, 1H, **H₅**, 9,0 Hz) ; **7,45** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,35** (d, 1H, **H₉**, 2,5 Hz) ; **7,12** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,5 Hz) ; **6,83** (s, 1H, **H₁**) ; **3,99** (s, 3H, **OCH₃**) ; **2,56** (s, 3H, **CH_{3,a}**)

➤ 9-Méthoxy-3*H*-benzo[*f*]chromène (16')

Formule brute : C₁₄H₁₂O₂

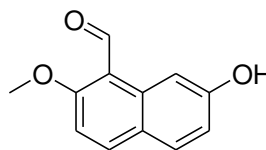
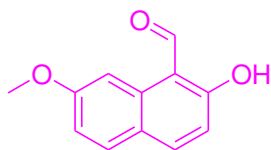
Poids moléculaire : 212,24 g.mol⁻¹

Aspect : huile incolore

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,65** (d, 1H, **H₇**, 8,7 Hz) ; **7,58** (d, 1H, **H₄**, 8,7 Hz) ; **7,21** (d, 1H, **H₁₀**, 2,4 Hz) ; **7,01-7,10** (m, 2H, **H₃** et **H₆**) ; **6,94** (d, 1H, **H₁**, 9,9 Hz) ; **5,91** (dt, 1H, **H₂**, 9,9 Hz et 4,0 Hz) ; **4,86** (dd, 2H, **H₃**, 4,0 Hz et 1,6 Hz) ; **3,93** (s, 3H, **OCH₃**)

(2-Hydroxy-7-méthoxynaphtalen-1-yl)caraldéhyde (17)

(7-hydroxy-2-méthoxynaphtalen-1-yl)caraldéhyde (17')



Réaction de Rieche : À une solution de 7-méthoxy-2-naphthol (1,00 g, 5,74 mmol, 1 éq) dans 30 mL de DCM sont ajoutés le TiCl₄ (1,89 mL, 17,22 mmol, 3éq) et le dichlorométhylméthyléther (1,55 mL, 17,22 mmol, 3 éq). Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 1 h puis hydrolysé. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice (DCM) permet de récupérer le composé **(17)** (140 mg, 12%) et l'isomère **(17')** (221 mg, 20%).

Caractéristiques et données spectrales :

- **(2-Hydroxy-7-méthoxynaphtalen-1-yl)caraldéhyde (17) :**

Formule brute : C₁₂H₁₀O₃

Poids moléculaire : 202,21 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 124°C - 126°C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **13,17** (s, 1H, **OH**) ; **10,76** (s, 1H, **CHO**) ; **7,90** (d, 1H, **H₃** ou **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,71** (d, 1H, **H₅**, 9,0 Hz) ; **7,68** (d, 1H, **H₈**, 2,4 Hz) ; **7,09** (dd, 1H, **H₆**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **6,98** (d, 1H **H₄** ou **H₃**, 8,7 Hz,) ; **3,97** (s, 3H, **OCH₃**)

IR (ν, cm⁻¹) : 3423 (OH), 1622 (C=O)

- **(7-hydroxy-2-méthoxynaphtalen-1-yl)caraldéhyde (17') :**

Formule brute : C₁₂H₁₀O₃

Poids moléculaire : 202,21 g.mol⁻¹

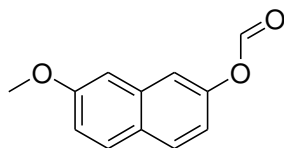
T_{fusion} = 121°C – 123°C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **10,87** (s, 1H, **CHO**) ; **9,13** (d, 1H, **H₈**, 2,4 Hz) ; **8,42** (s, 1H, **OH**) ; **8,09** (d, 1H, **H₃**, ou **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,82** (d, 1H, **H₄** ou **H₃**, 9,0 Hz) ; **7,32** (d, 1H, **H₅**, 9,0 Hz) ; **7,24** (dd, 1H, **H₆**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **4,05** (s, 3H, **OCH₃**)

IR (ν , cm^{-1}) : 3423 (OH), 1622 (C=O)

(7-Méthoxynaphtalen-2-yl)formiate (17'')



Réaction type Vilsmeier-Haack : À une solution de 7-méthoxy-2-naphthol (300 mg, 1,72 mmol, 1 éq) dans 6,5 mL de 1,2-dichloroéthane sont ajoutés le *N*-méthylformanilide (0,27 mL, 2,23 mmol, 2 éq) et le POCl₃ (0,21 mL, 2,23 mmol, 2 éq). Le milieu réactionnel est agité à 100°C pendant 16 h puis hydrolysé et extrait avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice (DCM) permet d'obtenir le composé (17'') (140 mg, 40%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₂H₁₀O₃

Poids moléculaire : 202,21 g.mol⁻¹

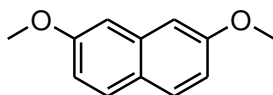
T_{fusion} : 72°C – 75°C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 8,62 (s, 1H, CHO) ; 7,90 (d, 1H, H₄ ou H₅, 9,0 Hz) ; 7,86 (d, 1H, H₅ ou H₄, 9,0 Hz) ; 7,63 (d, 1H, H₁, 3,0 Hz) ; 7,1 (d, 1H, H₈, 3,0 Hz) ; 7,19 (dd, 1H, H₃ ou H₆, 9,0 Hz et 3,0 Hz) ; 7,16 (dd, 1H, H₆ ou H₃, 9,0 Hz et 3,0 Hz) ; 3,96 (s, 3H, OCH₃)

IR (ν , cm^{-1}) : 1730 (C=O)

2,7-Diméthoxynaphtalène (18)



À une solution de 2,7-dihydroxynaphtalène (10 g, 62,4 mmol, 1 éq) dans 250 mL d'acétone est ajouté le K₂CO₃ (35 g, 250 mmol, 4 éq). Le milieu réactionnel est agité à reflux pendant 15 min puis le diméthylsulfate (15 mL, 156 mmol, 2,5 éq) est additionné. Le milieu réactionnel est agité au reflux de l'acétone pendant 16h. Le

K_2CO_3 est ensuite filtré et le filtrat est évaporé. Le brut est repris par Et_2O puis essoré pour conduire au produit désiré après recristallisation dans le cyclohexane (10,59 g, 90%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : $C_{12}H_{12}O_2$

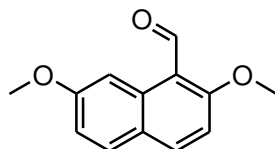
Poids moléculaire : 188,23 $g \cdot mol^{-1}$

T_{fusion} = 137 °C - 139 °C

Aspect : solide beige

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ **7,67** (d, 2H, H_4 et H_5 , 9,0 Hz) ; **7,08** (d, 2H, H_1 et H_8 , 2,4 Hz) ; **7,00** (dd, 2H, H_3 et H_6 , 9,0 Hz et 2,7 Hz) ; **3,93** (s, 6H, OCH_3)

(2,7-Diméthoxynaphtalen-1-yl)carbaldéhyde (19)



À une solution de *N*-méthylformanilide (5 mL, 39,8 mmol, 1,5 éq) dans 50 mL de DCM est ajouté goutte à goutte à 0 °C le $POCl_3$ (3,7 mL, 39,8 mmol, 1,5 éq). Le milieu réactionnel est agité à 0 °C pendant 30 min puis, une solution du composé **(18)** (5 g, 26,6 mmol, 1 éq) dans 50 mL de DCM est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité au reflux du DCM pendant 4 jours puis hydrolysé. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par l'EP pour conduire au produit désiré après recristallisation dans l'EP (5,17 g, 90%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : $C_{13}H_{12}O_3$

Poids moléculaire : 216,24 $g \cdot mol^{-1}$

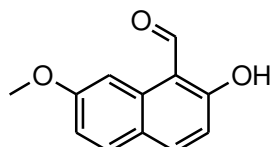
T_{fusion} = 102 °C – 104 °C

Aspect : solide beige

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **10,90** (s, 1H, **CHO**) ; **8,85** (dd, 1H, **H₈**, 2,4 Hz) ; **7,99** (d, 1H, **H₄** ou **H₃**, 9,0 Hz) ; **7,67** (d, 1H, **H₅**, 9,0 Hz) ; **7,13** (d, 1H, **H₃** ou **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,07** (dd, 1H, **H₆**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **4,05** (s, 3H, **OCH_{3,a}**) ; **3,98** (s, 3H, **OCH_{3,b}**)

IR (ν, cm⁻¹) : 1661 (CO)

(2-Hydroxy-7-méthoxynaphtalen-1-yl)caraldéhyde (17)



À une solution du composé **(19)** (4,79 g, 22,15 mmol, 1 éq) dans 50 mL de DCM est ajouté lentement à 0°C AlCl₃ (9,45 g, 70,88 mmol, 3,2 éq). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 5 h puis versé lentement dans de l'eau glacée. La phase organique est récupérée et lavée avec NaOH 3N. La phase aqueuse est récupérée puis acidifiée avec HCl 3N et extraite avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par l'EP pour fournir le produit **(17)** après recristallisation dans le méthanol (3,85 g, 86%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₂H₁₀O₃

Poids moléculaire : 202,21 g.mol⁻¹

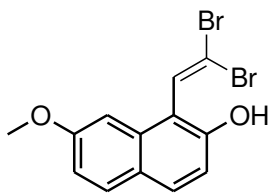
T_{fusion} = 124°C - 126°C

Aspect : solide jaune pâle

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **13,17** (s, 1H, **OH**) ; **10,76** (s, 1H, **CHO**) ; **7,90** (d, 1H, **H₄** ou **H₃**, 9,0 Hz) ; **7,71** (d, 1H, **H₅**, 9,0 Hz) ; **7,68** (d, 1H, **H₈**, 2,4 Hz) ; **7,09** (dd, 1H, **H₆**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **6,98** (d, 1H, **H₃** ou **H₄**, 8,7 Hz) ; **3,97** (s, 3H, **OCH₃**)

IR (ν, cm⁻¹) : 3423 (OH), 1622 (CO)

1-(2,2-Dibromovinyl)-7-méthoxynaphtalen-2-ol (20)



Une solution de triphénylphosphine (13,5 g, 51,6 mmol, 6 éq) dans 20 mL de DCM est ajouté à 0°C à une solution de tétrabromométhane (8,56 g, 25,8 mmol, 3 éq) dans 20 mL de DCM. Le milieu réactionnel est agité pendant 10 min puis la triéthylamine (3,6 mL, 25,8 mmol, 3 éq) est ajoutée et l'agitation est poursuivie pendant 5 min. Une solution du composé **(17)** (1,74 g, 8,61 mmol, 1 éq) dans 10 mL de DCM est ensuite additionnée goutte à goutte pendant 10 min. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 h puis une solution saturé de chlorure d'ammonium est additionnée. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice (cyclohexane/AcOEt : 5/5) permet de récupérer le produit **(20)** après recristallisation dans le cyclohexane (1,97 g, 64%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₃H₁₀Br₂O₂

Poids moléculaire : 355,90 g.mol⁻¹

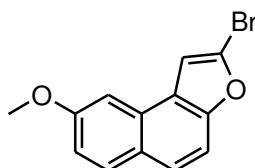
T_{fusion} = 119°C - 121°C

Aspect : solide beige

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,72** (d, 1H, **H₄** ou **H₃**, 8,7 Hz) ; **7,70** (d, 1H, **H₅**, 9,0 Hz) ; **7,63** (s, 1H, **H_a**) ; **7,05** (dd, 1H, **H₆**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **7,02** (d, 1H, **H₃** ou **H₄**, 9,0 Hz) ; **6,95** (d, 1H, **H₈**, 2,4 Hz) ; **5,29** (s, 1H, **OH**) ; **3,95** (s, 3H, **OCH₃**)

IR (ν, cm⁻¹) : 3367 (OH) ; 1670 (C=C) ; 821 (CBr)

2-Bromo-8-méthoxynaphto[2,1-b]furane (21)



À une solution du composé **(20)** (1 g, 2,79 mmol, 1 éq) dans 20 mL de DMF est ajouté l'iodure de cuivre (53,2 mg, 0,28 mmol, 0,1 éq). Le milieu réactionnel est agité

à 80 °C pendant 5 h puis hydrolysé. Le précipité formé est essoré et redissout dans du DCM. La phase organique est séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par l'EP pour conduire au produit **(21)** après recristallisation dans l'acétonitrile (66 mg, 78%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₃H₉BrO₂

Poids moléculaire : 275,98 g.mol⁻¹

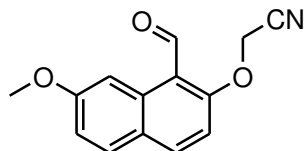
T_{fusion} = 130 °C - 132 °C

Aspect : solide beige

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,83** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,63** (d, 1H, **H₅**, 9,0 Hz) ; **7,47** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,33** (d, 1H, **H₉**, 2,1 Hz) ; **7,17-7,14** (m, 2H, **H₁** et **H₇**) ; **3,98** (s, 3H, **OCH₃**)

IR (ν, cm⁻¹) : 811 (CCBr)

2-((1-Formyl-7-méthoxynaphtalen-2-yl)oxy)acétonitrile (22)



À une solution du composé **(17)** (11,9 g, 58,85 mmol, 1 éq) dans 300 mL d'acétone sont ajoutés à 0 °C le K₂CO₃ (16,27 g, 117,7 mmol, 2 éq) et le bromoacétonitrile (8,2 mL, 117,7 mmol, 2 éq). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 16h puis hydrolysé. Le précipité formé est essoré et redissout dans du DCM. La phase organique est séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par l'EP pour conduire au produit attendu après recristallisation dans le toluène (13,5 g, 95%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₄H₁₁NO₃

Poids moléculaire : 241,24 g.mol⁻¹

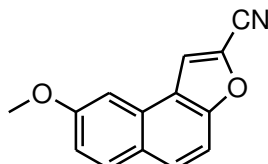
T_{fusion} = 136 °C - 138 °C

Aspect : solide beige

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **10,84** (s, 1H, **CHO**) ; **8,76** (d, 1H, **H₈**, 2,5 Hz) ; **8,01** (d, 1H, **H₄** ou **H₃**, 9,0 Hz) ; **7,68** (d, 1H, **H₅**, 9,0 Hz) ; **7,13** (dd, 1H, **H₆**, 9,0 Hz et 2,5 Hz) ; **7,09** (d, 1H, **H₃** ou **H₄**, 9,0 Hz) ; **4,99** (s, 2H, **CH_{2,a}**) ; **3,97** (s, 3H, **OCH₃**)

IR (ν, cm⁻¹) : 2133 (CN), 1670 (CO)

(8-Méthoxynaphto[2,1-b]furan-2-yl)carbonitrile (23) :



À une solution du composé **(22)** (13,7 g, 56,79 mmol, 1 éq) dans 150 mL de DMF est ajouté le K₂CO₃ (31,39 g, 227,2 mmol, 4 éq). Le milieu réactionnel est agité à 60°C durant 16h puis hydrolysé. Le précipité formé est essoré et redissout dans du DCM. La phase organique est séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par l'EP pour conduire au produit **(23)** après recristallisation dans le toluène (7,86 g, 62%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₄H₉NO₂

Poids moléculaire : 223,23 g.mol⁻¹

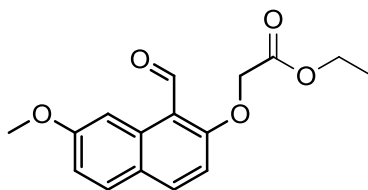
T_{fusion} = 151 °C - 153 °C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,89** (s, 1H, **H₁**) ; **7,87** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,85** (d, 1H, **H₅**, 9,0 Hz) ; **7,51** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,41** (d, 1H, **H₉**, 2,4 Hz) ; **7,22** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **4,00** (s, 3H, **OCH₃**)

IR (ν, cm⁻¹) : 2219 (CN)

2-((1-Formyl-7-méthoxynaphtalen-2-yl)oxy)acétate d'éthyle (24)



À une solution du composé **(17)** (4 g, 19,78 mmol, 1 éq) dans 150 mL d'acétone sont ajoutés le K_2CO_3 (5,47 g, 39,56 mmol, 2 éq) et le bromoacétate d'éthyle (2,84 mL, 25,72 mmol, 1,3 éq). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 16 h puis hydrolysé. Le précipité formé est essoré et redissout dans du DCM. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par l'EP et recristallisé dans le méthanol pour conduire au produit attendu (5,53 g, 97%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : $C_{16}H_{16}O_5$

Poids moléculaire : 288,30 g.mol⁻¹

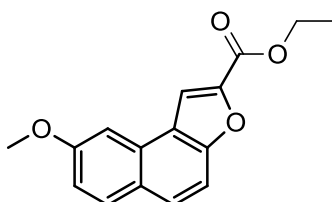
T_{fusion} = 115 °C - 117 °C

Aspect : solide beige

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **11,00** (s, 1H, **CHO**) ; **8,86** (d, 1H, **H₈**, 2,4 Hz) ; **7,97** (d, 1H, **H₄** ou **H₃**, 9,0 Hz) ; **7,68** (d, 1H, **H₅**, 9,0 Hz) ; **7,10** (dd, 1H, **H₆**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **6,97** (d, 1H, **H₃** ou **H₄**, 9,0 Hz) ; **4,87** (s, 2H, **CH_{2,a}**) ; **4,30** (q, 2H, **CH_{2,b}**, 7,2 Hz) ; **3,99** (s, 3H, **OCH₃**) ; **1,31** (t, 3H, **CH_{3,c}**, 7,2 Hz)

IR (ν, cm⁻¹) : 1773 (COOEt) ; 1658 (COH)

(8-Méthoxynaphto[2,1-b]furan-2-yl)carboxylate d'éthyle (25)



À une solution du composé **(24)** (2 g, 6,94 mmol, 1 éq) dans 50 mL de DMF est ajouté le K_2CO_3 (3,83 g, 27,75 mmol, 4 éq). Le milieu réactionnel est agité à 60 °C pendant 16h puis hydrolysé. Le précipité formé est essoré et redissout dans du DCM.

La phase organique est séchée sur MgSO_4 , décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par l'EP et recristallisé dans l'acétonitrile pour conduire au produit **(25)** (1,31 g, 70%).

Remarque : L'acidification de la phase aqueuse avec HCl 1M suivie d'une extraction au DCM permet de récupérer l'acide **(31)** (210 mg, 13%).

Caractéristiques et données spectrales :

- (8-Méthoxynaphto[2,1-*b*]furan-2-yl)carboxylate d'éthyle **(25)**

Formule brute : $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4$

Poids moléculaire : $270,28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

T_{fusion} = $67^\circ\text{C} - 69^\circ\text{C}$

Aspect : solide blanc

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ **8,00** (s, 1H, H_1) ; **7,87** (d, 1H, H_6 , 9,0 Hz) ; **7,80** (d, 1H, H_5 , 9,0 Hz) ; **7,57** (d, 1H, H_4 , 9,0 Hz) ; **7,48** (d, 1H, H_9 , 2,4 Hz) ; **7,19** (dd, 1H, H_7 , 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **4,49** (q, 2H, $\text{CH}_{2,\text{a}}$, 7,2 Hz) ; **4,00** (s, 3H, OCH_3) ; **1,48** (t, 3H, $\text{CH}_{3,\text{b}}$, 7,2 Hz)

IR (ν , cm^{-1}) : 1735 (CO)

- Acide (8-méthoxynaphto[2,1-*b*]furan -2-yl)carboxylique **(31)**

Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_4$

Poids moléculaire : $242,23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

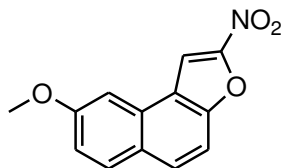
T_{fusion} = $230^\circ\text{C} - 232^\circ\text{C}$

Aspect : solide blanc

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ **8,17** (s, 1H, H_1) ; **7,90-7,84** (m, 2H, H_5 et H_6) ; **7,59** (d, 1H, H_4 , 9,0 Hz) ; **7,50** (d, 1H, H_9 , 2,4 Hz) ; **7,22** (dd, 1H, H_7 , 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **4,02** (s, 3H, OCH_3)

IR (ν , cm^{-1}) : 2929 (OH) ; 1687 (CO)

8-Méthoxy-2-nitronaphto[2,1-b]furane (26)



À une solution du composé **(17)** (250 mg, 1,24 mmol, 1 éq) dans 30 mL d'acétone sont ajoutés à 0°C le K₂CO₃ (342 mg, 2,47 mmol, 2 éq) et le bromonitrométhane (225 mg, 0,11 mL, 1,61 mmol, 1,3 éq). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 5 h puis, 6mL d'anhydride acétique sont additionnés et l'agitation est poursuivie pendant 15 min. Le milieu réactionnel est hydrolysé et le précipité formé est éssoré et redissout dans DCM. La phase organique est séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par l'EP et recristallisé dans le méthanol pour conduire au produit désiré (125,5 mg, 42%).

Caractéristiques et données spectroscopiques :

Formule brute : C₁₃H₉NO₄

Poids moléculaire : 243,22 g.mol⁻¹

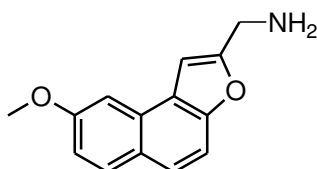
T_{fusion} = 192 °C - 194 °C

Aspect : solide jaune

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **8,15** (s, 1H, **H₁**) ; **7,95** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,90** (d, 1H, **H₅**, 9,0 Hz) ; **7,55** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,48** (d, 1H, **H₉**, 2,4 Hz) ; **7,25** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **4,02** (s, 3H, **OCH₃**)

IR (ν, cm⁻¹) : 1497 (NO₂) ; 1349 (NO₂)

(8-Méthoxynaphto[2,1-b]furan-2-yl)méthylamine (27)



Une solution d'AlCl₃ (236 mg, 1,77 mmol, 1,1 éq) dans 15 mL d'Et₂O est ajoutée à 0°C à une suspension de LiAlH₄ (67 mg, 1,77mmol, 1,1 éq) dans 15 mL d'Et₂O. Le milieu réactionnel est agité pendant 10 min puis le composé **(23)** (360 mg,

1,61 mmol, 1 éq) solubilisé dans un minimum de DCM est ajouté goutte à goutte à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h puis hydrolysé avec NaOH 2N. L'insoluble est filtré et le filtrat est lavé à l'eau, séché sur MgSO₄, décoloré sur charbon actif, filtré et évaporé sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par l'EP et recristallisé dans le l'acétonitrile pour conduire au produit désiré (330 mg, 90%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₄H₁₃NO₂

Poids moléculaire : 227,26 g.mol⁻¹

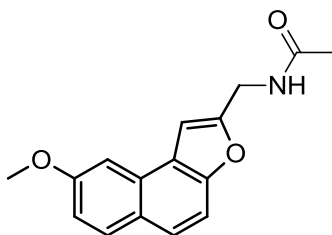
T_{fusion} = 201 °C – 203 °C

Aspect : solide jaune

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,82** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,61** (d, 1H, **H₅**, 9,0 Hz) ; **7,47** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,37** (d, 1H, **H₉**, 2,7 Hz) ; **7,13** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,7 Hz) ; **6,98** (s, 1H, **H₁**) ; **4,06** (s, 2H, **CH_{2,a}**) ; **3,97** (s, 3H, **OCH₃**) ; 1,68 (s, 2H, **NH₂**)

IR (ν, cm⁻¹) : 2941 et 2835 (NH)

***N*-((8-méthoxynaphto[2,1-*b*]furan-2-yl)méthyl)acétamide (27a)**



À une solution du composé **(27)** (130 mg, 0,572 mmol, 1 éq) dans 15 mL d'un mélange EtOAc/H₂O (1/1) est ajouté le K₂CO₃ (238 mg, 1,716 mmol, 3 éq). Le chloroformiate de méthyle (61 µL, 0,858 mmol, 1,5 éq) est ensuite ajouté à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h. La phase organique est récupérée, lavée à l'eau acide et à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous vide. Une purification sur colonne de silice (DCM/MeOH : 9/1) et une recristallisation dans l'acétonitrile permettent de récupérer le produit désiré (122 mg, 79%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₆H₁₅NO₃

Poids moléculaire : 269,30 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 197-199 °C

Aspect : solide blanc

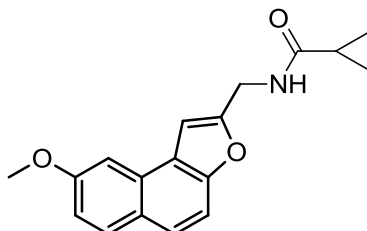
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,83** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,64** (d, 1H, **H₅**, 9,0 Hz) ; **7,46** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,37** (d, 1H, **H₉**, 2,4 Hz) ; **7,14** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **7,09** (s, 1H, **H₁**) ; **5,95** (s, 1H, **NH**) ; **4,68** (d, 2H, **CH_{2,a}**, 5,7 Hz) ; **3,98** (s, 3H, **OCH₃**) ; **2,08** (s, 3H, **CH_{3,b}**)

RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) : δ 170,1 (CO) ; 158,3 (C₈) ; 152,9 (C₂) ; 152,8 (C₁₀) ; 130,3 (C₆) ; 128,9 (C₁₃) ; 125,3 (C₁₂) ; 125,0 (C₅) ; 122,7 (C₁₁) ; 116,5 (C₇) ; 109,6 (C₄) ; 103,4 (C₁) ; 102,6 (C₉) ; 55,4 (OCH₃) ; 37,2 (C_a) ; 23,2 (C_b).

IR (ν, cm⁻¹) : 3281 (NH) , 1625 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 270

***N*-((8-méthoxynaphto[2,1-*b*]furan-2-yl)méthyl)cyclopropanecarboxamide (**27b**)**



À une solution du composé (**27**) (300 mg, 1,39 mmol, 1 éq) dans 20 mL d'un mélange EtOAc/H₂O :1/1 est ajouté le K₂CO₃ (383 mg, 2,78 mmol, 2 éq). Le chlorure de cyclopropane carbonyle (0,14 mL, 1,53 mmol, 1,1 éq) est ensuite ajouté à 0 °C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h. La phase organique est lavée à l'eau acide et à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous vide. Une purification sur colonne de silice (DCM/MeOH : 98/2) et une recristallisation dans l'acétonitrile permettent de récupérer le produit désiré (200 mg, 60%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₈H₁₇NO₃

Poids moléculaire : 295,33 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 190-192 °C

Aspect : solide blanc

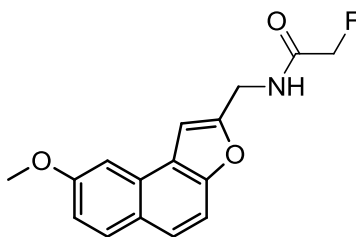
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,83** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,64** (d, 1H, **H₅**, 9,0 Hz) ; **7,47** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,38** (d, 1H, **H₉**, 2,4 Hz) ; **7,14** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **7,09** (s, 1H, **H₁**) ; **6,10** (s, 1H, **NH**) ; **4,70** (d, 2H, **CH_{2,a}**, 5,7 Hz) ; **3,98** (s, 3H, **OCH₃**) ; **1,41** (qt, 1H, **CH_b**, 4,5 Hz) ; **1,08-1,02** (m, 2H, **CH_{2,c}** ou **CH_{2,d}**) ; **0,79-0,72** (m, 2H, **CH_{2,d}** ou **CH_{2,c}**)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 173,5 (CO) ; 158,9 (C₈) ; 155,4 (C₂) ; 152,9 (C₁₀) ; 131,0 (C₆) ; 129,4 (C₁₃) ; 125,7 (C₁₂) ; 125,4 (C₅) ; 123,6 (C₁₁) ; 117,3 (C₇) ; 110,4 (C₄) ; 104,0 (C₁) ; 104,0 (C₉) ; 56,3 (OCH₃) ; 37,1 (C_a) ; 14,5 (C_b) ; 7,4 (2C, C_c et C_d)

IR (ν, cm⁻¹) : 3264 (NH), 1633 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 296

2-Fluoro-*N*-((8-méthoxynaphtho[2,1-*b*]furan-2-yl)méthyl)acétamide (27c)



À une solution du composé **(27)** (300 mg, 1,32 mmol, 1 éq) dans 10 mL de trifluoroéthanol est ajouté le fluoroacétate d'éthyle (560 mg, 5,28 mmol, 4 éq). Le milieu réactionnel est agité à reflux pendant 12 h, hydrolysé avec HCl 1N et extrait avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par un mélange EP/Et₂O et recristallisé dans l'acétonitrile afin de récupérer le produit désiré (93 mg, 25%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₆H₁₄FNO₃

Poids moléculaire : 287,29 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 204-206 °C

Aspect : solide beige

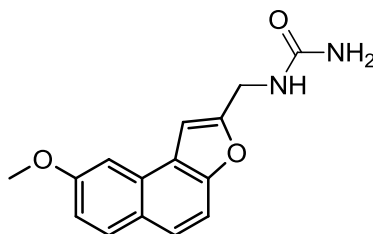
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,84** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,66** (d, 1H, **H₅**, 9,0 Hz) ; **7,48** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,38** (d, 1H, **H₉**, 2,7 Hz) ; **7,14** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,7 Hz) ; **7,13** (s, 1H, **H₁**) ; **6,81** (s, 1H, **NH**) ; **4,89** (d, 2H, **CH_{2,b}**, 47,1 Hz) ; **4,77** (d, 2H, **CH_{2,a}**, 5,7 Hz) ; **3,98** (s, 3H, **OCH₃**)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 168,3 (d, J_{C-F} 73,8 Hz, CO) ; 158,9 (C₈) ; 154,8 (C₂) ; 152,8 (C₁₀) ; 131,0 (C₆) ; 129,4 (C₁₃) ; 125,7 (C₁₂) ; 125,4 (C₅) ; 123,5 (C₁₁) ; 117,3 (C₇) ; 110,4 (C₄) ; 104,1 (C₁) ; 104,0 (C₉) ; 80,9 (d, J_{C-F} 714,0 Hz, C_b) ; 56,3 (OCH₃) ; 36,6 (C_a)

IR (ν, cm⁻¹) : 3310 (NH) ; 1651 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 288

***N*¹-((8-méthoxynaphto[2,1-*b*]furan-2-yl)méthyl)urée (27d)**



À une solution de l'amine (**27**) (500 mg, 2,2 mmol, 1 éq) dans 10 mL d'eau et 1 mL d'HCl 1N est ajouté le cyanate de potassium (214 mg, 2,64 mmol, 1,2 éq). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h puis hydrolysé et extrait avec EtOAc. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous vide. Le solide obtenu est repris par l'EP pour fournir le produit désiré (250 mg, 42%).

Caractéristiques et données spectrales : (spectres en annexes)

Formule brute : C₁₅H₁₄N₂O₃

Poids moléculaire : 270,28 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 227 °C - 229 °C

Aspect : solide beige

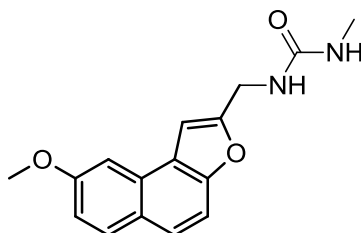
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **7,89** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,68** (d, 1H, **H₅**, 9,0 Hz) ; **7,63** (d, 1H, **H₈**, 2,4 Hz) ; **7,54** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,30** (s, 1H, **H₁**) ; **7,12** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **6,74** (t, 1H, **N¹H**, 5,7 Hz) ; **5,73** (s, 2H, **NH₂**) ; **4,42** (d, 2H, **CH_{2,a}**, 5,7 Hz) ; **3,93** (s, 3H, **OCH₃**)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 159,0 (CO) ; 158,4 (C₈) ; 156,5 (C₂) ; 152,3 (C₁₀) ; 130,6 (C₆) ; 129,0 (C₁₃) ; 125,3 (C₁₂) ; 124,8 (C₅) ; 123,2 (C₁₁) ; 116,8 (C₇) ; 110,0 (C₄) ; 103,5 (C₉) ; 102,8 (C₁) ; 55,9 (OCH₃) ; 37,4 (C_a)

IR (ν, cm⁻¹) : 3419 (NH) ; 3341 (NH) ; 1627 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 271

***N*¹-((8-méthoxynaphto[2,1-*b*]furan-2-yl)méthyl)-*N*^δ-méthylurée (27e)**



À une solution de l'amine (**27**) (500 mg, 2,20 mmol, 1 éq) dans 10 mL de DMSO sont ajoutés la triéthylamine (0,46 mL, 3,3 mmol, 1,5 éq) et le *N*-méthylphénylcarbamate (499 mg, 3,3 mmol, 1,5 éq). Le milieu réactionnel est chauffé à 60 °C pendant 3 h puis hydrolysé et extrait avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau acide et à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous vide. Le solide obtenu est repris par l'EP pour fournir le produit désiré après recristallisation dans l'acétonitrile (250 mg, 40%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₆H₁₆N₂O₃

Poids moléculaire : 284,31 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 201 °C - 203 °C

Aspect : solide beige

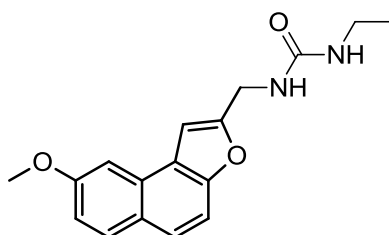
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **7,90** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,68** (d, 1H, **H₅**, 9,0 Hz) ; **7,65** (d, 1H, **H₉**, 2,1 Hz) ; **7,55** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,29** (s, 1H, **H₁**) ; **7,12** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,1 Hz) ; **6,57** (t, 1H, **N¹H**, 5,4 Hz) ; **5,92** (q, 1H, **N³H**, 4,6 Hz) ; **4,44** (d, 2H, **CH_{2,a}**, 5,4 Hz) ; **3,93** (s, 3H, **OCH₃**) ; **2,60** (d, 3H, **CH_{3,b}**, 4,6 Hz)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 158,9 (CO) ; 158,4 (C₈) ; 156,6 (C₂) ; 152,3 (C₁₀) ; 130,6 (C₆) ; 129,0 (C₁₃) ; 125,3 (C₁₂) ; 124,8 (C₅) ; 123,2 (C₁₁) ; 116,8 (C₇) ; 110,0 (C₄) ; 103,5 (C₉) ; 102,8 (C₁) ; 55,9 (OCH₃) ; 37,5 (C_a) ; 26,9 (C_b)

IR (ν, cm⁻¹) : 3273 (NH) ; 1625 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 285

***N*¹-Ethyl-*N*³-((8-méthoxynaphto[2,1-*b*]furan-2-yl)méthyl)urée (27f)**



Ce produit est obtenu à partir de l'amine (**27**) selon le mode opératoire utilisé pour l'obtention du produit (**14c**) (p 175) avec un rendement de 65% après recristallisation dans le toluène.

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₇H₁₈N₂O₃

Poids moléculaire : 298,34 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 185-186 °C

Aspect : solide blanc

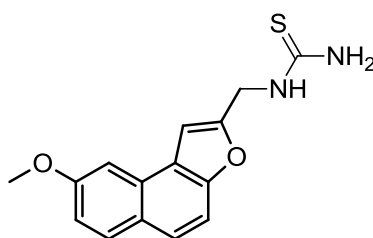
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,82** (1H, d, 9,0 Hz, H₆) ; **7,63** (1H, d, 9,0 Hz, H₅) ; **7,45** (1H, d, 9,0 Hz, H₄) ; **7,37** (1H, d, 2,4 Hz, H₉) ; **7,13** (1H, dd, 9,0 Hz et 2,4 Hz, H₇) ; **7,08** (1H, s, H₁) ; **4,62** (2H, s, CH_{2,a}) ; **3,97** (3H, s, OCH₃) ; **3,27** (2H, q, 7,2 Hz, CH_{2,b}) ; **1,16** (3H, t, 7,2 Hz, CH_{3,c})

RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) : δ 158,8 (CO) ; 158,6 (C₈) ; 156,9 (C₂) ; 152,7 (C₁₀) ; 131,0 (C₆) ; 129,4 (C₁₃) ; 125,7 (C₁₂) ; 125,2 (C₅) ; 123,6 (C₁₁) ; 117,2 (C₇) ; 110,4 (C₄) ; 104,0 (C₁) ; 103,2 (C₉) ; 56,3 (OCH₃) ; 37,8 ; 35,1 ; 16,5 (C₆)

IR (ν, cm⁻¹) : 3351 (NH), 3288 (NH), 1631 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 299

***N*¹-((8-méthoxynaphto[2,1-*b*]furan-2-yl)méthyl)thiourée (27g)**



À une solution de l'amine (**27**) (500 mg, 2,2 mmol, 1 éq) dans 10 mL d'un mélange dioxane/ THF (1/1), est ajouté le thiocyanate de potassium (256 mg, 2,64 mmol, 1,2 éq). Le milieu réactionnel est agité à 60°C pendant 3 h puis hydrolysé et extrait avec EtOAc. La phase organique est lavée à l'eau et à l'eau acide, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous vide. Le solide obtenu est repris par l'EP pour fournir le produit désiré (300 mg, 48%)

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₅H₁₄N₂O₂S

Poids moléculaire : 286,35 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 233 °C – 235 °C

Aspect : solide beige

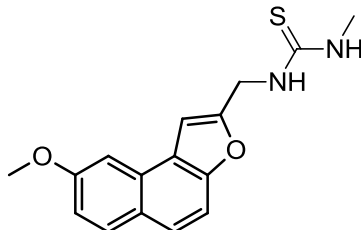
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **7,92-7,89** (m, 2H, **H₆** et **NH**) ; **7,69-7,61** (m, 2H, **H₅** et **H₉**) ; **7,54** (d, 1H, **H₄**, 8,7 Hz) ; **7,42** (s, 2H, **NH₂**) ; **7,32** (s, 1H, **H₁**) ; **7,11** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,7 Hz) ; **4,37** (d, 2H, **CH_{2,a}**, 4,1 Hz) ; **3,93** (s, 3H, **OCH₃**)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 184,0 (CS) ; 158,3 (C₈) ; 155,9 (C₂) ; 152,3 (C₁₀) ; 130,6 (C₆) ; 129,0 (C₁₃) ; 125,3 (C₁₂) ; 124,5 (C₅) ; 123,3 (C₁₁) ; 116,7 (C₇) ; 110,0 (C₄) ; 103,5 (C₁) ; 101,9 (C₉) ; 55,8 (OCH₃) ; 38,5 (C_a)

IR (ν, cm⁻¹) : 3284 (NH) ; 1226 (CS)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 287

***N*¹-(8-méthoxynaphto[2,1-*b*]furan-2-yl)méthyl)-*N*³-méthylthiourée (27h)**



Ce produit est obtenu à partir de **(27)** selon le mode opératoire utilisé pour l'obtention du produit **(9j)** avec un rendement de 63% après recristallisation dans le toluène.

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₆H₁₇N₂O₂S

Poids moléculaire : 300,38 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 208 °C - 210 °C

Aspect : solide beige

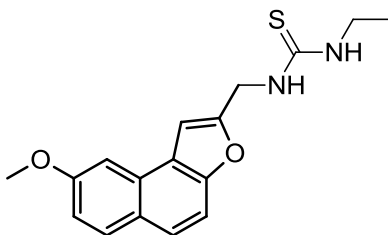
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **8,04** (t, 1H, **N¹H**, 5,1 Hz) ; **7,90** (d, 1H, **H₆**, 8,7 Hz) ; **7,70** (d, 1H, **H₅**, 8,7 Hz) ; **7,65-7,64** (m, 2H, **H₉** et **N³H**) ; **7,56** (d, 1H, **H₄**, 8,7 Hz) ; **7,34** (s, 1H, **H₁**) ; **7,12** (dd, 1H, **H₇**, 8,7 Hz et 2,7 Hz) ; **4,89** (d, 2H, **CH_{2,a}**, 5,1 Hz) ; **3,93** (s, 3H, **OCH₃**) ; **2,87** (s, 3H, **CH_{3,b}**).

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 184,2 (CS) ; 158,4 (C₈) ; 154,9 (C₂) ; 152,4 (C₁₀) ; 130,6 (C₆) ; 129,0 (C₁₃) ; 125,3 (C₁₂) ; 124,9 (C₅) ; 123,1 (C₁₁) ; 116,9 (C₇) ; 110,0 (C₄) ; 103,5 (2C, C₁ et C₉) ; 55,9 (OCH₃) ; 41,7 (C_a) ; 31,0 (C_b).

IR (ν, cm⁻¹) : 3222 (NH) ; 1227 (CS)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 301

***N*¹-Ethyl-*N*³-(8-méthoxynaphto[2,1-*b*]furan-2-yl)méthyl)thiourée (27i)**



Ce produit est obtenu à partir de **(27)** selon le mode opératoire utilisé pour l'obtention du produit **(9k)** avec un rendement de 72% après recristallisation dans le toluène.

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₇H₁₈N₂O₂S

Poids moléculaire : 314,40 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 158 °C - 160 °C

Aspect : solide beige

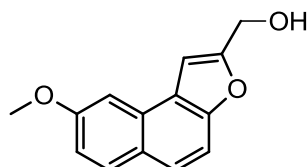
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **8,02** (t, 1H, **N³H**, 5,1 Hz) ; **7,90** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,71-7,68** (m, 2H, **H₅** et **N¹H**) ; **7,65** (d, 1H, **H₉**, 2,7 Hz) ; **7,55** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,35** (s, 1H, **H₁**) ; **7,12** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,7 Hz) ; **4,90** (d, 2H, **CH_{2,a}**, 5,1 Hz) ; **3,93** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,03** (q, 2H, **CH_{2,b}**, 7,5 Hz) ; **1,09** (t, 3H, **CH_{3,c}**, 7,5 Hz)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 181,3 (CS) ; 158,4 (C₈) ; 154,9 (C₂) ; 152,4 (C₁₀) ; 130,6 (C₆) ; 129,0 (C₁₃) ; 125,3 (C₁₂) ; 124,9 (C₅) ; 123,1 (C₁₁) ; 116,9 (C₇) ; 110,0 (C₄) ; 103,5 (2C, C₉ et C₁) ; 55,9 (OCH₃) ; 45,9 (C_a) ; 41,2 (C_b) ; 14,9 (C_c).

IR (ν, cm⁻¹) : 3231 (NH) ; 1229 (CS)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 315

(8-Méthoxynaphto[2,1-*b*]furan-2-yl)méthanol (28)



À une solution du composé **(25)** (6,33 g, 23,42 mmol, 1 éq) dans 120 mL de THF est ajouté à 0 °C le LiAlH₄ (1,78 mg, 46,84 mmol, 2 éq). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 h puis hydrolysé lentement avec NaOH 2N. Le

précipité formé est filtré et le filtrat est évaporé sous vide puis redissout dans du DCM. La phase organique est lavée à l'eau et à la saumure, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par l'EP pour conduire au produit désiré après recristallisation dans le cyclohexane (4,2 g, 79%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₄H₁₂O₃

Poids moléculaire : 228,24 g.mol⁻¹

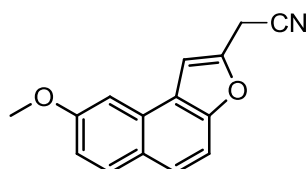
T_{fusion} = 112-114 °C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,85** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,66** (d, 1H, **H₅**, 9,0 Hz) ; **7,50** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,40** (d, 1H, **H₉**, 2,7 Hz) ; **7,15** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,7 Hz) ; **7,14** (s, 1H, **H₁**) ; **4,87** (s, 2H, **CH_{2,a}**) ; **3,99** (s, 3H, **OCH₃**) ; **1,93** (s, 1H, **OH**)

IR (ν, cm⁻¹) : 3261 (OH)

2-(8-Méthoxynaphto[2,1-b]furan-2-yl)acétonitrile (29)



À une solution du composé **(28)** (1,30 g, 5,70 mmol, 1 éq) dans 25 mL de DCM sont ajoutés la pyridine (0,13 mL, 1,61 mmol, 0,3 éq) puis le chlorure de thionyle (0,15 mL, 2,07 mmol, 0,35 éq). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 5 h puis, le NaCN (1,39 g, 28,50 mmol, 5 éq) et le TBAB (4,59 g, 14,25 mmol, 2,5 éq) sont ajoutés en présence d'eau (20 mL) et de DCM (45 mL). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 16 h puis extrait avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice (cyclohexane/DCM : 1/1) permet d'obtenir le composé désiré après recristallisation dans le toluène (470 mg, 42%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₅H₁₁NO₂

Poids moléculaire : 237,25 g.mol⁻¹

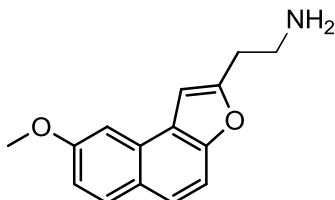
T_{fusion} = 84-86 °C

Aspect : solide jaune

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,84** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,67** (d, 1H, **H₅**, 9,0 Hz) ; **7,47** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,37** (d, 1H, **H₉**, 2,4 Hz) ; **7,20** (s, 1H, **H₁**) ; **7,16** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **4,01** (s, 2H, **CH_{2,a}**) ; **3,99** (s, 3H, **OCH₃**)

IR (ν, cm⁻¹) : 2237 (CN)

2-(8-Méthoxynaphto[2,1-b]furan-2-yl)éthylamine (30)



Une solution d'AlCl₃ (382 mg, 2,87 mmol, 1,2 éq) dans 20 mL d'Et₂O est ajouté à 0 °C à une suspension de LiAlH₄ (109 mg, 2,87 mmol, 1,2 éq) dans 20 mL d'Et₂O. Le milieu réactionnel est agité pendant 5 min puis le composé **(29)** (470 mg, 2,39 mmol, 1 éq) solubilisé dans un minimum de DCM est ajouté goutte à goutte à 0 °C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h puis hydrolysé avec NaOH 2N. L'insoluble est filtré et le filtrat est lavé à l'eau, séché sur MgSO₄, décoloré sur charbon actif, filtré et évaporé sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par l'EP et recristallisé dans le toluène pour conduire au produit désiré (350 mg, 72%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₅H₁₅NO₂

Poids moléculaire : 241,29 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 64-66 °C

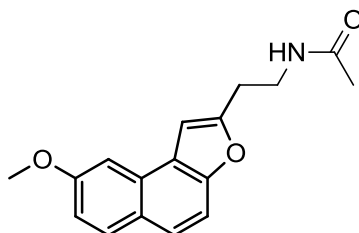
Aspect : solide jaune

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,82** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,60** (d, 1H, **H₅**, 9,0 Hz) ; **7,46** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,37** (d, 1H, **H₉**, 2,4 Hz) ; **7,12** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et

2,4 Hz) ; **6,93** (s, 1H, **H₁**) ; **3,98** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,16** (mt, 2H, **CH_{2,b}**) ; **3,02** (mt, 2H, **CH_{2,a}**), 1,69 (s, 2H, **NH₂**)

IR (ν , cm^{-1}) : 3358 (NH₂)

N-(2-(8-Méthoxynaphto[2,1-*b*]furan-2-yl)éthyl)acétamide (**30a**)



Ce produit est obtenu à partir de (**30**) selon le mode opératoire utilisé pour le produit (**27a**) (page 192) avec un rendement de 74% après recristallisation dans le cyclohexane.

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₇H₁₇NO₃

Poids moléculaire : 283,32 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 64 °C - 66 °C

Aspect : solide blanc

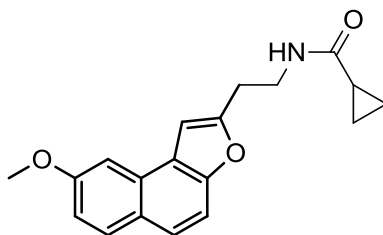
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,84** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,63** (d, 1H, **H₅**, 9,0 Hz) ; **7,47** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,37** (d, 1H, **H₉**, 2,4 Hz) ; **7,14** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **6,93** (s, 1H, **H₁**) ; **5,71** (s, 1H, **NH**) ; **3,99** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,71** (q, 2H, **CH_{2,b}**, 6,3 Hz) ; **3,10** (t, 2H, **CH_{2,a}**, 6,3 Hz) ; **1,99** (s, 3H, **CH_{3,c}**)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 170,2 (CO) ; 158,7 (C₈) ; 156,4 (C₂) ; 152,7 (C₁₀) ; 131,0 (C₆) ; 129,3 (C₁₃) ; 125,7 (C₁₂) ; 124,8 (C₅) ; 123,9 (C₁₁) ; 117,1 (C₇) ; 110,4 (C₄) ; 103,9 (C₉) ; 103,4 (C₁) ; 56,2 (OCH₃) ; 38,1 (C_b) ; 29,3 (C_a) ; 23,5 (C_c)

IR (ν , cm^{-1}) : 3280 (NH), 1534 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 284

N-(2-(8-méthoxynaphto[2,1-b]furan-2-yl)éthyl)cyclopropanecarboxamide (30b)



Ce produit est obtenu à partir de **(30)** selon le mode opératoire utilisé pour le produit **(27b)** (page 193) avec un rendement de 53% après recristallisation dans le cyclohexane.

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₉H₁₉NO₃

Poids moléculaire : 309,36 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 160 °C - 162 °C

Aspect : solide blanc

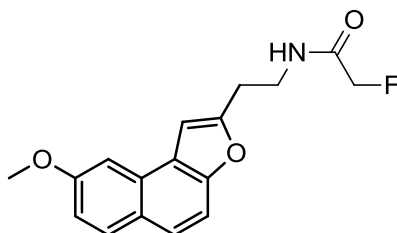
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,84** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,63** (d, 1H, **H₅**, 9,0 Hz) ; **7,48** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,37** (d, 1H, **H₉**, 2,4 Hz) ; **7,14** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **6,94** (s, 1H, **H₁**) ; **5,86** (s, 1H, **NH**) ; **3,99** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,74** (q, 2H, **CH_{2,b}**, 6,3 Hz) ; **3,10** (t, 2H, **CH_{2,a}**, 6,3 Hz) ; **1,31** (mt, 1H, **CH_c**) **1,02-0,97** (m, 2H, **CH_{2,d}** ou **CH_{2,e}**) ; **0,77-0,70** (m, 2H, **CH_{2,e}** ou **CH_{2,d}**)

RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) : δ 173,7 (CO) ; 158,2 (C₈) ; 155,1 (C₂) ; 152,7 (C₁₀) ; 130,3 (C₆) ; 128,6 (C₁₃) ; 125,3 (C₁₂) ; 124,3 (C₅) ; 123,0 (C₁₁) ; 116,4 (C₇) ; 109,7 (C₄) ; 102,6 (C₉) ; 102,5 (C₁) ; 55,4 (OCH₃) ; 38,0 (C_b) ; 29,0 (C_a) ; 14,8 (C_c) ; 7,2 (C_d et C_e).

IR (ν, cm⁻¹) : 3286 (NH) ; 1637 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 310

2-Fluoro-*N*-(2-(8-méthoxynaphto[2,1-*b*]furan-2-yl)éthyl)acétamide (30c)



Ce produit est obtenu à partir de **(30)** selon le mode opératoire utilisé pour le produit **(27c)** (page 194) avec un rendement de 36% après recristallisation dans le cyclohexane.

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₇H₁₆FNO₃

Poids moléculaire : 301,31 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 64 °C - 66 °C

Aspect : solide blanc

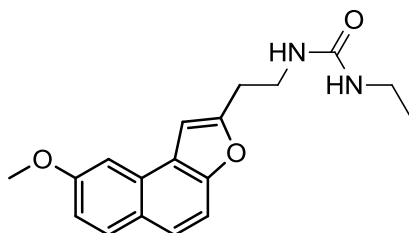
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,84** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,64** (d, 1H, **H₅**, 9,0 Hz) ; **7,48** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,37** (d, 1H, **H₉**, 2,4 Hz) ; **7,13** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **6,95** (s, 1H, **H₁**) ; **6,59** (s, 1H, **NH**) ; **4,77** (d, 2H, **CH_{2,c}**, 47,4 Hz) ; **3,99** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,81** (q, 2H, **CH_{2,b}**, 6,3 Hz) ; **3,15** (t, 2H, **CH_{2,a}**, 6,3 Hz)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 168,5 (d, J_{C-F} 75 Hz, CO) ; 158,4 (C₈) ; 155,0 (C₂) ; 152,8 (C₁₀) ; 130,8 (C₆) ; 129,6 (C₁₃) ; 125,8 (C₁₂) ; 124,9 (C₅) ; 123,4 (C₁₁) ; 117,56 (C₇) ; 110,1 (C₄) ; 103,1 (C₁) ; 102,9 (C₉) ; 80,2 (d, J_{C-F} 719 Hz, C_c) ; 56,2 (OCH₃) ; 35,5 (C_b) ; 26,5 (C_a).

IR (ν, cm⁻¹) : 3280 (NH) , 1627 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 302

***N*₇-Ethyl-*N*₃-(2-(8-méthoxynaphto[2,1-*b*]furan-2-yl)éthyl)urée (30d)**



Ce produit est obtenu à partir de **(30)** selon le mode opératoire utilisé pour le produit **(14b)** (page 175) avec un rendement de 54% après recristallisation dans le toluène.

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₈H₂₀N₂O₃

Poids moléculaire : 312,36 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 184 °C -186 °C

Aspect : solide blanc

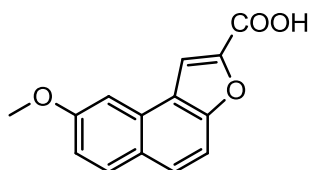
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **7,90** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,66** (d, 1H, **H₅**, 9,0 Hz) ; **7,61** (d, 1H, **H₉**, 2,4 Hz) ; **7,54** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,27** (s, 1H, **H₁**) ; **7,10** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **5,97** (t, 1H, **N¹H**, 5,4 Hz) ; **5,87** (t, 1H, **N³H**, 5,1 Hz) ; **3,93** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,42** (q, 2H, **CH_{2,b}**, 6,6 Hz) ; **3,00** (m, 4H, **CH_{2,a}** et **CH_{2,c}**) ; **0,97** (t, 3H, **CH_{3,d}**, 7,2 Hz).

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 158,4 (CO) ; 158,3 (C₈) ; 156,4 (C₂) ; 152,3 (C₁₀) ; 130,6 (C₆) ; 128,8 (C₁₃) ; 125,3 (C₁₂) ; 124,3 (C₅) ; 123,5 (C₁₁) ; 116,7 (C₇) ; 110,0 (C₄) ; 103,5 (C₉) ; 102,9 (C₁) ; 55,8 (OCH₃) ; 38,4 (C_b) ; 34,5 (C_c) ; 29,9 (C_a) ; 16,1 (C_d)

IR (ν, cm⁻¹) : 3317 (NH), 1625 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 313

Acide (8-méthoxynaphto[2,1-*b*]furan-2-yl)carboxylique (31)



À une solution du composé **(25)** (1 g, 3,70 mmol, 1 éq) dans 12 mL de MeOH est ajouté 6 mL de NaOH 2M. Le milieu réactionnel est agité à 60 °C pendant 1 h 30 puis

acidifié avec HCl 6M et extrait avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par l'EP afin d'obtenir le produit désiré (530 mg, 60%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₄H₁₀O₄

Poids moléculaire : 242,23 g.mol⁻¹

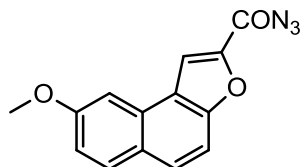
T_{fusion} = 230 °C - 232 °C

Aspect : solide beige

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **13,42** (s, 1H, **OH**) ; **8,17** (s, 1H, **H₁**) ; **7,90-7,84** (m, 2H, **H₅** et **H₆**) ; **7,59** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,50** (d, 1H, **H₉**, 2,4 Hz) ; **7,22** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **4,02** (s, 3H, **OCH₃**)

IR (ν, cm⁻¹) : 2929 (OH) ; 1687 (CO)

Azoture du (8-méthoxynaphto[2,1-b]furan-2-yl)carboxylique (32)



À une solution du composé **(31)** (500 mg, 2,06 mmol, 1 éq) dans 20 mL de 1,2-diméthoxyéthane sont ajoutés le *t*BuONa (30 mg, 0,31 mmol, 0,15 éq) et le chloroformiate de phényle (0,24 mL, 2,27 mmol, 1,1 éq). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h puis le NaN₃ (228 mg, 3,51 mmol, 1,7 éq) est additionné. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 16 h puis hydrolysé. Le précipité formé est essoré et repris par l'éther diéthylique pour conduire au produit désiré (343 mg, 62%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₄H₉N₃O₃

Poids moléculaire : 267,24 g.mol⁻¹

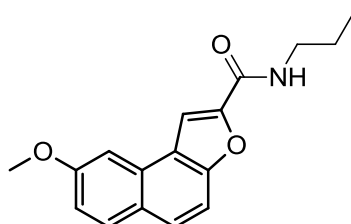
T_{fusion} = 133 °C - 135 °C

Aspect : solide jaune

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **8,08** (s, 1H, **H₁**) ; **7,87** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,85** (d, 1H, **H₅**, 9,0 Hz) ; **7,56** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,47** (d, 1H, **H₉**, 2,4 Hz) ; **7,21** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) : **4,01** (s, 3H, **OCH₃**)

IR (ν, cm⁻¹) : 2151 (N₃) ; 1688 (CO)

(8-Méthoxy-*N*-propylnaphto[2,1-*b*]furan-2-yl)carboxamide (**32a**)



Une solution du composé (**32**) (181 mg, 0,68 mmol, 1 éq) dans 20 mL de DME est agitée à reflux pendant 1 h puis, la propylamine (0,1 mL, 1,016 mmol, 1,5 éq) est ajoutée. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 1 h puis hydrolysé et extrait avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par l'EP puis recristallisé dans le cyclohexane pour obtenir le produit (**32a**) (111 mg, 56%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₇H₁₇NO₃

Poids moléculaire : 283,32 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 159 °C - 161 °C

Aspect : solide blanc

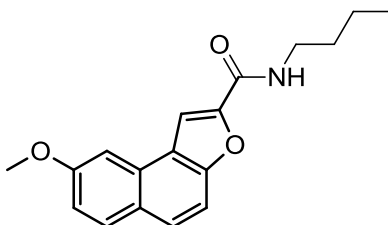
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,93** (s, 1H, **H₁**) ; **7,85** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,77** (d, 1H, **H₅**, 9,0 Hz) ; **7,50-7,47** (m, 2H, **H₄** et **H₉**) ; **7,18** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,7 Hz) ; **6,68** (s, 1H, **NH**) ; **4,00** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,50** (q, 2H, **CH_{2,a}**, 7,5 Hz) ; **1,72** (q, 2H, **CH_{2,b}**, 7,5 Hz) ; **1,05** (t, 3H, **CH_{3,c}**, 7,5 Hz)

RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) : δ 158,9 (CO) ; 158,8 (C₈) ; 153,1 (C₂) ; 148,1 (C₁₀) ; 130,4 (C₆) ; 129,4 (C₁₃) ; 127,9 (C₅) ; 125,4 (C₁₂) ; 122,7 (C₁₁) ; 117,0 (C₇) ; 109,6 (C₄) ; 109,2 (C₁) ; 102,8 (C₉) ; 55,4 (OCH₃) ; 41,1 (C_a) ; 23,0 (C_b) ; 11,5 (C_c)

IR (ν, cm⁻¹) : 3305 (NH) ; 1630 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 284

(*N*-Butyl-8-méthoxynaphto[2,1-*b*]furan-2-yl)carboxamide (32b)



Ce produit est obtenu selon le mode opératoire utilisé pour le produit **(32a)** (page 208) avec un rendement de 26% après recristallisation dans le cyclohexane.

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₈H₁₉NO₃

Poids moléculaire : 297,35 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 133 °C - 135 °C

Aspect : solide blanc

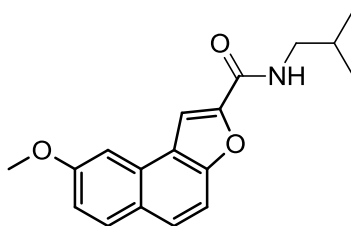
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,93** (s, 1H, **H₁**) ; **7,85** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,77** (d, 1H, **H₅**, 8,7 Hz) ; **7,49-7,46** (m, 2H, **H₄** et **H₉**) ; **7,18** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,4 Hz) ; **6,65** (s, 1H, **NH**) ; **4,00** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,53** (q, 2H, **CH_{2,a}**, 7,2 Hz) ; **1,66** (qt, 2H, **CH_{2,b}**, 7,2 Hz) ; **1,48** (qt, 2H, **CH_{2,c}**, 7,2 Hz) ; **1,00** (t, 3H, **CH_{3,d}**, 7,2 Hz)

RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) : δ 158,9 (CO) ; 158,9 (C₈) ; 153,1 (C₂) ; 148,1 (C₁₀) ; 130,4 (C₆) ; 129,4 (C₁₃) ; 127,9 (C₅) ; 125,4 (C₁₂) ; 122,7 (C₁₁) ; 117,1 (C₇) ; 109,6 (C₄) ; 109,2 (C₁) ; 102,9 (C₉) ; 55,4 (OCH₃) ; 39,1 (C_a) ; 31,8 (C_b) ; 20,1 (C_c) ; 13,8 (C_d)

IR (ν, cm⁻¹) : 3298 (NH) ; 1651 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 298

(*N*-Isobutyl-8-méthoxynaphto[2,1-*b*]furan-2-yl)carboxamide (32c)



Ce produit est obtenu selon le mode opératoire utilisé pour le produit **(32a)** (page 208) avec un rendement de 43% après recristallisation dans le cyclohexane.

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₈H₁₉NO₃

Poids moléculaire : 297,35 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 167°C - 169°C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,94** (s, 1H, **H₁**) ; **7,86** (d, 1H, **H₆**, 9,0 Hz) ; **7,78** (d, 1H, **H₅**, 9,0 Hz) ; **7,51-7,47** (m, 2H, **H₄** et **H₉**) ; **7,19** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,7 Hz) ; **6,71** (s, 1H, **NH**) ; **4,00** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,37** (t, 2H, **CH_{2,a}**, 6,6 Hz) ; **1,97** (sx, 1H, **CH_b**, 6,6 Hz) ; **1,05** (s, 3H, **CH_{3,c}** ou **CH_{3,d}**) ; **1,03** (s, 3H, **CH_{3,d}** ou **CH_{3,c}**)

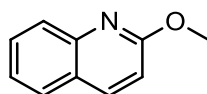
RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) : δ 158,9 (CO) ; 158,9 (C₈) ; 153,2 (C₂) ; 148,1 (C₁₀) ; 130,4 (C₆) ; 129,4 (C₁₃) ; 127,9 (C₅) ; 125,4 (C₁₂) ; 122,7 (C₁₁) ; 117,1 (C₇) ; 109,7 (C₄) ; 109,3 (C₁) ; 102,9 (C₉) ; 55,5 (OCH₃) ; 46,7 (C_a) ; 28,7 (C_b) ; 20,2 (C_c ou C_d) ; 20,0 (C_d ou C_c)

IR (ν, cm⁻¹) : 3325 (NH) ; 1643 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 298

II.3. Obtention des quinoléines

2-méthoxyquinoléine (33)



À une solution de 2-chloroquinoléine (4,25 g, 25,98 mmol, 1 éq) dans 50 mL de méthanol est ajouté le méthanolate de sodium à 30% (28,07 g, 155,9 mmol, 6 éq). Le milieu réactionnel est agité à reflux pendant 16 h puis concentré, hydrolysé et extrait avec EtOAc. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour obtenir le produit désiré (4 g, 97%).

Caractéristiques et données spectrales :

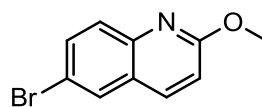
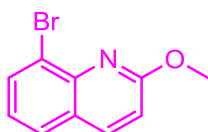
Formule brute : C₁₀H₉NO

Poids moléculaire : 159,18 g.mol⁻¹

Aspect : huile incolore

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,99** (d, 1H, **H₄**, 8,7 Hz) ; **7,87** (dd, 1H, **H₈**, 8,1 Hz et 1,2 Hz) ; **7,73** (dd, 1H, **H₅**, 8,1 Hz et 1,2 Hz), **7,63** (td, 1H, **H₇**, 8,1 Hz et 1,2 Hz) ; **7,39** (td, 1H, **H₆**, 8,1 Hz et 1,2 Hz) ; **6,92** (d, 1H, **H₃**, 8,7 Hz) ; **4,09** (s, 3H, **OCH₃**)

8-Bromo-2-méthoxyquinoléine (34) ; 6-Bromo-2-méthoxyquinoléine (34')



- Première méthode : À une solution du composé **(33)** (4 g, 25,13 mmol, 1 éq) dans 30 mL de DCM est ajouté le dibrome (1,94 mL, 37,69 mmol, 1,5 éq). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1h puis hydrolysé et extrait avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice (cyclohexane/toluène : 7/3) permet de récupérer le produit désiré **(34)** (2,1 g, 35%), l'isomère **(34')** (25%) et un mélange d'isomères dibromés.

- Seconde méthode : À une solution du composé **(37)** (5 g, 20,62 mmol, 1 éq) dans 50 mL de méthanol est ajouté le méthanolate de sodium à 30% (23,57 g, 123,7 mmol, 6 éq). Le milieu réactionnel est agité à reflux pendant 2 h puis concentré et hydrolysé. Le précipité formé est essoré et redissout dans du DCM. La phase organique est séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par l'EP puis recristallisé dans l'EP pour obtenir le produit désiré **(34)** (4,6 g, 97%).

Caractéristiques et données spectrales :

- 8-bromo-2-méthoxyquinoléine **(34)** :

Formule brute : C₁₀H₈BrNO

Poids moléculaire : 238,08 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 87 °C - 89 °C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,98** (d, 1H, **H₄**, 8,7 Hz) ; **7,96** (dd, 1H, **H₇**, 7,8 Hz et 1,2 Hz) ; **7,69** (dd, 1H, **H₅**, 7,8 Hz et 1,2 Hz) ; **7,24** (t, 1H, **H₆**, 7,8 Hz) ; **6,95** (d, 1H, **H₃**, 8,7 Hz) ; **4,16** (s, 3H, **OCH₃**)

IR (ν, cm⁻¹) : 750 (Br)

- 6-bromo-2-méthoxyquinoléine **(34')** :

Formule brute : C₁₀H₈BrNO

Poids moléculaire : 238,08 g.mol⁻¹

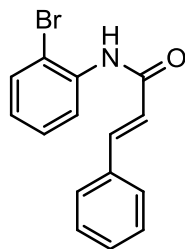
T_{fusion} = 98 °C - 100 °C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,87** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,87** (d, 1H, **H₅**, 2,7 Hz) ; **7,73** (d, 1H, **H₈**, 9,0 Hz) ; **7,68** (dd, 1H, **H₇**, 9,0 Hz et 2,7 Hz) ; **6,92** (d, 1H, **H₃**, 9,0 Hz) ; **4,07** (s, 3H, **OCH₃**)

IR (ν, cm⁻¹) : 815 (CBr)

***N*-(2-bromophényl)cinnamamide (35)**



À un mélange de 2-bromoaniline (14 mL, 128 mmol, 1 éq) dans 50 mL d'acétone et 65 mL d'eau est ajouté le K_2CO_3 (26,7 g, 193 mmol, 1,5 éq). Le chlorure de cinnamoyle (21,4 g, 128 mmol, 1 éq) est ensuite ajouté à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h puis hydrolysé. Le précipité formé est essoré, redissout dans du DCM. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée. Le solide obtenu est repris par l'EP puis recristallisé dans le toluène pour obtenir le produit désiré (30 g, 77%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : $C_{15}H_{12}BrNO$

Poids moléculaire : 302,17 g.mol⁻¹

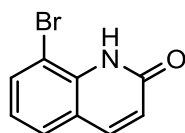
T_{fusion} = 146,5°C – 148,5°C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **8,52** (d, 1H, **H₆**, 7,8 Hz) ; **7,82-7,62** (m, 2H, **H_a** et **NH**) ; **7,61-7,41** (m, 6H, **H₃** et **C₆H₅**) ; **7,37** (td, 1H, **H₅** ou **H₄**, 7,8 Hz et 1,6 Hz) ; **7,01** (td, 1H, **H₄** ou **H₅**, 7,8 Hz et 1,6 Hz) ; **6,60** (d, 1H, **H_b**, 16,3 Hz)

IR (ν, cm⁻¹) : 3228 (NH) ; 1669 (CO) ; 803 (CBr)

8-Bromoquinoléin-2(1H)-one (36)



À une solution du composé **(35)** (10 g, 33,1 mmol, 1 éq) dans 30 mL de chlorobenzène est ajouté le chlorure d'aluminium (26,5 g, 198 mmol, 6 éq). Le milieu réactionnel est agité à 120°C pendant 2 h puis hydrolysée. Un minimum de cyclohexane est additionné puis le milieu réactionnel est agité pendant 15 min et

décanté. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau et redissout dans du DCM, La phase organique est séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous vide. Le solide obtenu est repris par l'EP puis recristallisé dans le méthanol pour obtenir le produit désiré (5,6 g, 76%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₉H₆BrNO

Poids moléculaire : 224,05 g.mol⁻¹

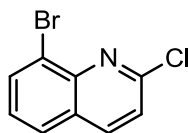
T_{fusion} = 187 °C - 189 °C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **9,08** (s, 1H, **NH**) ; **7,71** (m, 2H, **H₃** et **H₇**) ; **7,54** (d, 1H, **H₅**, 8,1 Hz) ; **7,12** (t, 1H, **H₆**, 8,1 Hz) ; **6,69** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz)

IR (ν, cm⁻¹) : 3156 (NH) ; 1649 (CO) ; 736 (CBr)

8-Bromo-2-chloroquinoléine (37)



Un mélange de composé **(36)** (6,3 g, 28,12 mmol, 1 éq) et d'oxychlorure de phosphore (5,24 mL, 56,24 mmol, 2 éq) est agité à 120 °C pendant 2 h puis hydrolysée. Le précipité formé est essoré puis redissout dans du DCM. La phase organique est séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par l'EP puis recristallisé dans le méthanol pour obtenir le produit désiré (6,6 g, 97%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₉H₅BrClN

Poids moléculaire : 242,45 g.mol⁻¹

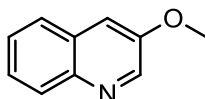
T_{fusion} = 112 °C - 114 °C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **8,12** (d, 1H, **H₃**, 8,4 Hz) ; **8,08** (dd, 1H, **H₇**, 8,1 Hz et 0,9 Hz) ; **7,80** (dd, 1H, **H₅**, 8,1 Hz et 0,9 Hz) ; **7,46** (d, 1H, **H₄**, 8,4 Hz) ; **7,13** (t, 1H, **H₆**, 8,1 Hz)

IR (ν, cm⁻¹) : 833 (CCl) ; 758 (CBr)

3-Méthoxyquinoléine (38)



À une solution de 3-bromoquinoléine (10 g, 6,54 mL, 48,06 mmol 1 éq) dans 80 mL de DMF sont ajoutés le méthanolate de sodium (20,77 g, 54,02 mmol, 8 éq) et l'iodure de cuivre (458 mg, 2,40 mmol, 0,05 éq). Le milieu réactionnel est agité à reflux pendant 16h puis hydrolysé et extrait avec Et₂O. La phase organique est lavée à l'eau et à la saumure puis séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous vide pour fournir le produit attendu (7,5 g, 98%).

Caractéristiques et données spectrales :

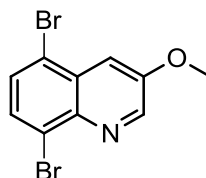
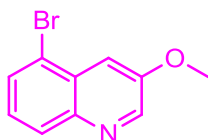
Formule brute : C₁₀H₉NO

Poids moléculaire : 159,18 g.mol⁻¹

Aspect : huile incolore

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **8,45** (d, 1H, **H₂**, 2,9 Hz) ; **7,85** (d, 1H, **H₈**, 8,1 Hz et 1,2 Hz) ; **7,49** (d, 1H, **H₅**, 8,1 Hz et 1,2 Hz) ; **7,36-7,25** (m, 2H, **H₆** et **H₇**), **7,12** (d, 1H, **H₄**, 2,9 Hz) ; **3,67** (s, 3H, **OCH₃**)

5-Bromo-3-méthoxyquinoléine (39) ; 5,8-dibromo-3-méthoxyquinoléine (39')



À un mélange du composé (38) (8,1 g, 50,88 mmol, 1 éq) dans 30 mL d'acide sulfurique concentré est ajouté goutte à goutte à 0°C le N-bromosuccinimide (9,06 g, 50,88 mmol, 1 éq). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant

4 h puis hydrolysé et alcalinisé avec NaOH 3N. Le précipité formé est filtré et le filtrat est extrait avec EtOAc. La phase organique est lavée à l'eau puis séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous vide. Une purification sur colonne de silice (cyclohexane/EtOAc : 6/4) permet de récupérer le produit attendu (**39**) après recristallisation dans le cyclohexane (10,89 g, 90%) et l'isomère (**39'**) (265 mg, 2%).

Caractéristiques et données spectrales :

- 5-Bromo-3-méthoxyquinoléine (**39**)

Formule brute : C₁₀H₈BrNO

Poids moléculaire : 238,08 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 81 °C – 83 °C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **8,70** (d, 1H, **H₂**, 2,4 Hz) ; **8,00** (d, 1H, **H₆**, 8,1 Hz) ; **7,92** (d, 1H, **H₈**, 8,1 Hz) ; **7,67** (d, 1H, **H₄**, 2,4 Hz), **7,52** (t, 1H, **H₇**, 8,1 Hz) ; **3,99** (s, 3H, **OCH₃**)

IR (ν, cm⁻¹) : 803 (CBr)

- 5,8-dibromo-3-méthoxyquinoléine (**39'**)

Formule brute : C₁₀H₇Br₂NO

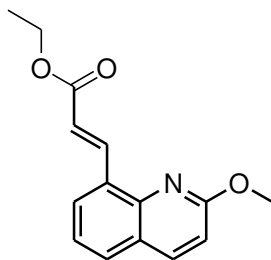
Poids moléculaire : 316,98 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 99 °C – 101 °C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **8,77** (d, 1H, **H₂**, 2,4 Hz) ; **7,86** (d, 1H, **H₇**, 8,1 Hz) ; **7,80** (d, 1H, **H₆**, 8,1 Hz) ; **7,66** (d, 1H, **H₄**, 2,4 Hz) ; **4,01** (s, 3H, **OCH₃**)

3-(2-Méthoxyquinoléin-8-yl)prop-2-énoate d'éthyle (40)



Dans un tube scellé, a une solution du composé **(36)** (5,13 g, 21,5 mmol, 1 éq) dans 15 mL de DMF sont ajoutés la triéthylamine (3,59 mL, 25,9 mmol, 1,2 éq), PdCl₂(PPh₃)₂ (1,36 g, 1,94 mmol, 0,09 éq) et l'acrylate d'éthyle (2,81 mL, 25,9 mmol, 1,2 éq). Le milieu réactionnel est purgé à l'azote et agité à 120°C pendant 16 h puis hydrolysé et extrait avec EtOAc. La phase organique est lavée à l'eau et à la saumure puis séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous vide. Une purification sur colonne de silice (cyclohexane/EtOAc : gradient 9/1 à 8/2) permet de récupérer le produit attendu après recristallisation dans l'acétonitrile (5 g, 90%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₅H₁₅NO₃

Poids moléculaire : 257,28 g.mol⁻¹

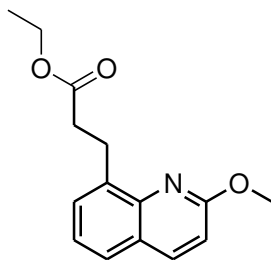
T_{fusion} = 191 °C - 193 °C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **8,80** (d, 1H, **H_b**, 16,2 Hz) ; **8,00** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,93** (dd, 1H, **H₅**, 8,1 Hz et 1,2 Hz) ; **7,77** (dd, 1H, **H₇**, 8,1 Hz et 1,2 Hz) ; **7,40** (t, 1H, **H₆**, 8,1 Hz) ; **6,97** (d, 1H, **H₃**, 9,0 Hz) ; **6,90** (d, 1H, **H_a**, 16,2 Hz) ; **4,32** (q, 2H, **CH_{2,c}**, 7,2 Hz) ; **4,15** (s, 3H, **OCH₃**) ; **1,38** (t, 3H, **CH_{3,d}**, 7,2 Hz)

IR (ν, cm⁻¹) : 1720 (CO)

3-(2-Méthoxyquinoléin-8-yl)propanoate d'éthyle (41)



À une solution du composé **(40)** (1 g, 3,89 mmol, 1 éq) dans 30 mL d'EtOH est ajouté Pd/C 10% (414 mg). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante sous atmosphère d'H₂ pendant 16 h puis filtré sur celite et évaporé sous vide. Le solide obtenu est repris par l'EP puis recristallisé dans le toluène pour obtenir le produit désiré (1,01 g, quantitatif).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₅H₁₇NO₃

Poids moléculaire : 259,12 g.mol⁻¹

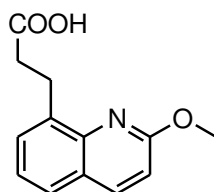
T_{fusion} = 185 °C - 187 °C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,97** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,60** (dd, 1H, **H₅**, 8,1 Hz et 1,2 Hz) ; **7,52** (dd, 1H, **H₇**, 8,1 Hz et 1,2 Hz) ; **7,29** (t, 1H, **H₆**, 8,1 Hz) ; **6,91** (d, 1H, **H₃**, 9,0 Hz) ; **4,13** (q, 2H, **CH_{2,c}**, 7,2 Hz) : **4,08** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,48** (t, 2H, **CH_{2,a}**, 7,8 Hz) ; **2,85** (t, 2H, **CH_{2,b}**, 7,8 Hz) ; **1,23** (t, 3H, **CH_{3,d}**, 7,2 Hz)

IR (ν, cm⁻¹) : 1718 (CO)

Acide 3-(2-méthoxyquinoléin-8-yl)propanoïque (42)



À une solution du composé **(41)** (7 g, 27 mmol, 1 éq) dans 90 mL d'EtOH est ajouté NaOH 6M (13,5 mL, 81 mmol, 3 éq). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 16 h puis concentré et acidifié avec HCl 6M. Le précipité formé est essoré, redissout dans du DCM. La phase organique est séchée sur MgSO₄,

décolorée sur charbon actif, filtrée, évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par l'EP puis recristallisé dans le méthanol pour obtenir le produit désiré (5,5 g, 88%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₃H₁₃NO₃

Poids moléculaire : 231,09 g.mol⁻¹

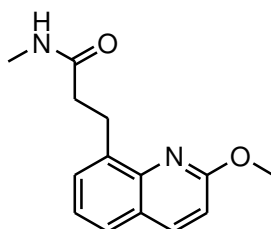
T_{fusion} = 261 °C - 263 °C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,99** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,62** (dd, 1H, **H₅**, 8,1 Hz et 0,9 Hz) ; **7,53** (dd, 1H, **H₇**, 8,1 Hz et 0,9 Hz) ; **7,31** (t, 1H, **H₆**, 8,1 Hz) ; **6,92** (d, 1H, **H₃**, 9,0 Hz) ; **4,08** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,50** (t, 2H, **CH_{2,a}**, 7,8 Hz) ; **2,94** (t, 2H, **CH_{2,b}**, 7,8 Hz)

IR (ν, cm⁻¹) : 3033 (OH) ; 1719 (CO)

3-(2-Méthoxyquinoléin-8-yl)-N-méthylpropanamide (42a)



À une solution du composé **(42)** (500 mg, 2,16 mmol, 1 éq) dans 10 mL de DCM est ajouté le chlorure de thionyle (0,31 mL, 4,32 mmol, 2 éq). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h puis concentré et redissout dans 10 mL de DCM. La méthylamine (0,57 mL, 6,49 mmol, 3 éq) est ensuite additionné. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 h puis hydrolysé et extrait avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau basique et à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée, et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par l'EP pour fournir le produit désiré après recristallisation dans le toluène (300 mg, 57%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₄H₁₆N₂O₂

Poids moléculaire : 244,12 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 101 °C - 103 °C

Aspect : solide blanc

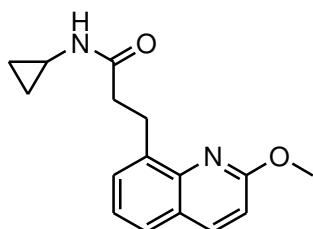
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,98** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,59** (dd, 1H, **H₅**, 8,1 Hz et 0,9 Hz) ; **7,51** (dd, 1H, **H₇**, 8,1 Hz et 0,9 Hz) ; **7,30** (t, 1H, **H₆**, 8,1 Hz) ; **6,91** (d, 1H, **H₃**, 9,0 Hz) ; **5,66** (s, 1H, **NH**) ; **4,08** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,49** (t, 2H, **CH_{2,a}**, 7,2 Hz), **2,72** (t, 2H, **CH_{2,b}**, 7,2 Hz) ; **2,72** (d, 3H, **CH_{3,c}**, 4,8 Hz)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 172,6 (CO) ; 161,4 (C₂) ; 144,5 (C₉) ; 140,2 (C₄) ; 138,1 (C₈) ; 129,6 (C₇) ; 126,4 (C₅) ; 125,1 (C₁₀) ; 124,2 (C₆) ; 112,9 (C₃) ; 53,4 (OCH₃) ; 36,3 (C_b) ; 27,7 (C_a) ; 26,2 (C_c)

IR (ν, cm⁻¹) : 3327 (NH) ; 1649 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 245

***N*-Cyclopropyl-3-(2-méthoxyquinoléin-8-yl)propanamide (42b)**



À une solution du composé **(42)** (500 mg, 2,16 mmol, 1 éq) dans 20 mL de THF à 0 °C sont ajoutés l'HOBt (351 mg, 2,60 mmol, 1,2 éq), l'EDCI (403 mg, 2,60 mmol, 1,2 éq) et la triéthylamine (0,60 mL, 4,32 mmol, 2 éq). Le milieu réactionnel est agité à 0 °C pendant 30 min puis, la cyclopropylamine (0,22 mL, 3,24 mmol, 1,5 éq) est additionnée. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h puis hydrolysé et extrait avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau basique et à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous vide. Le solide obtenu est repris par l'EP pour fournir le produit désiré après recristallisation dans le toluène (420 mg, 72%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₆H₁₈N₂O₂

Poids moléculaire : 270,14 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 131 °C - 133 °C

Aspect : solide blanc

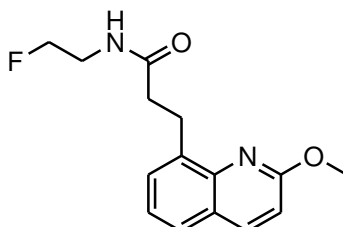
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,98** (d, 1H, **H₄**, 8,7 Hz) ; **7,59** (d, 1H, **H₅**, 8,1 Hz) ; **7,50** (d, 1H, **H₇**, 8,1 Hz) ; **7,29** (t, 1H, **H₆**, 8,1 Hz) ; **6,91** (d, 1H, **H₃**, 8,7 Hz) ; **5,70** (s, 1H, **NH**), **4,07** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,47** (t, 2H, **CH_{2,a}**, 7,2 Hz) ; **2,68** (t, 2H, **CH_{2,b}**, 7,2 Hz) ; **2,60** (mt, 1H, **CH_{2,c}**, 3,5 Hz) ; **0,65** (m, 2H, **CH_{2,d}** ou **CH_{2,e}**) ; **0,22** (m, 2H, **CH_{2,e}** ou **CH_{2,d}**)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 174,2 (CO) ; 161,6 (C₂) ; 144,5 (C₉) ; 139,3 (C₄) ; 137,3 (C₈) ; 129,7 (C₇) ; 126,1 (C₅) ; 125,0 (C₁₀) ; 123,8 (C₆) ; 112,6 (C₃) ; 53,3 (OCH₃) ; 37,3 (C_b) ; 27,5 (C_a) ; 22,4 (C_c) ; 6,4 (2C, C_d et C_e)

IR (ν, cm⁻¹) : 3396 (NH) ; 1647 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 271

***N*-(2-Fluoroéthyl)-3-(2-méthoxyquinoléin-8-yl)propanamide (42c)**



À une solution du composé **(42)** (1 g, 4,32 mmol, 1 éq) dans 100 mL de THF à 0 °C sont ajoutés l'HOBt (701 mg, 5,19 mmol, 1,2 éq), l'EDCI (806 mg, 5,19 mmol, 1,2 éq) et la triéthylamine (1,80 mL, 12,97 mmol, 3 éq). Le milieu réactionnel est agité à 0 °C pendant 30 min puis, le chlorure de 2-fluoroéthylamine (646 mg, 6,49 mmol, 1,5 éq) est additionné. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h puis hydrolysé et extrait avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau basique et à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous vide. Le solide obtenu est repris par l'EP pour obtenir le produit désiré après recristallisation dans le toluène (850 mg 71%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₅H₁₇FN₂O₂

Poids moléculaire : 276,13 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 111 °C - 113 °C

Aspect : solide blanc

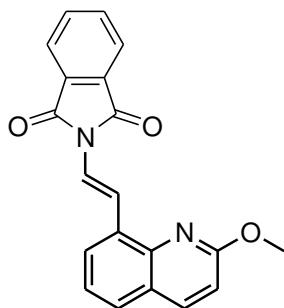
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **8,19** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **8,04** (t, 1H, **NH**, 5,1 Hz) ; **7,71** (dd, 1H, **H₅**, 8,1 Hz et 1,2 Hz) ; **7,51** (dd, 1H, **H₇**, 8,1 Hz et 1,2 Hz) ; **7,32** (t, 1H, **H₆**, 8,1 Hz) ; **7,00** (d, 1H, **H₃**, 9,0 Hz) ; **4,37** (dt, 2H, **CH_{2,d}**, 47,4 Hz et 4,8 Hz) ; **4,00** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,33** (m, 4H, **CH_{2,a}** et **CH_{2,c}**) ; **2,58** (t, 2H, **CH_{2,b}**, 7,8 Hz)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 172,6 (CO) ; 161,5 (C₂) ; 144,5 (C₉) ; 140,2 (C₄) ; 137,9 (C₈) ; 129,7 (C₇) ; 126,4 (C₅) ; 125,1 (C₁₀) ; 124,2 (C₆) ; 112,9 (C₃) ; 82,9 (d, J_{C-F} 656 Hz, C_d) ; 53,4 (OCH₃) ; 39,6 (d, J_{C-F} 82 Hz, C_c) ; 36,2 (C_b) ; 27,6 (C_a)

IR (ν, cm⁻¹) : 3248 (NH) ; 1647 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 277

(E) N²-(2-(2-méthoxyquinoléin-8-yl)vinyl)isoindoline-1,3-dione (43)



Dans un tube scellé, à une solution du composé **(36)** (3 g, 12,6 mmol, 1 éq) dans 20 mL de DMF sont ajoutés la triéthylamine (7,01 mL, 50,4 mmol, 4 éq), le diacétate de palladium (141,4 mg, 0,63 mmol, 0,05 éq), le tri(*o*-tolyl)phosphine (384 mg, 1,26 mmol, 0,1 éq.) et le *N*-vinylphthalimide (3,27 g, 18,9 mmol, 1,5 éq). Le milieu réactionnel est purgé à l'azote et agité à 110 °C pendant 3 h puis hydrolysé. Le précipité formé est essoré, lavé avec EP et Et₂O puis redissout dans du DCM. La phase organique est séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée, évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par l'EP puis recristallisé dans l'acétonitrile pour obtenir le produit désiré (3,8 g, 91%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₂₀H₁₄N₂O₃

Poids moléculaire : 330,1 g.mol⁻¹

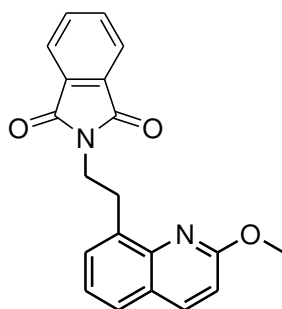
T_{fusion} = 199 °C - 201 °C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **8,49** (d, 1H, **H_a**, 15 Hz) ; **8,25** (d, 1H, **H_b**, 15 Hz) ; **8,00** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,92** (m, 2H, **H_d** et **H_e**) ; **7,81** (d, 1H, **H₅**, 7,8 Hz) ; **7,76** (m, 2H, **H_c** et **H_f**) ; **7,65** (d, 1H, **H₇**, 7,8 Hz) ; **7,38** (t, 1H, **H₆**, 7,8 Hz) ; **6,96** (d, 1H, **H₃**, 9,0 Hz) ; **4,23** (s, 3H, **OCH₃**)

IR (ν, cm⁻¹) : 1715 (CO)

N²-(2-(2-Méthoxyquinoléin-8-yl)éthyl)isoindoline-1,3-dione (44)



À une solution du composé **(43)** (3,25 g, 9,83 mmol, 1 éq) dans 30 mL d'EtOH et 60 mL de THF est ajouté Pd/C 10% (1,05 g). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante sous atmosphère d'H₂ pendant 16 h puis filtré sur celite et évaporée sous vide. Le solide obtenu est repris par l'EP puis recristallisé dans l'acétonitrile pour obtenir le produit désiré (3,25 g, 99%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₂₀H₁₆N₂O₃

Poids moléculaire : 332,12 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 158 °C - 160 °C

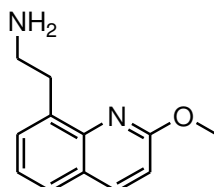
Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,95** (d, 1H, **H₄**, 9 Hz) ; **7,80-7,69** (m, 4H, **H_c**, **H_d**, **H_e** et **H_f**) ; **7,60** (d, 1H, **H₅**, 7,8 Hz) ; **7,52** (d, 1H, **H₇**, 7,8 Hz) ; **7,27** (t, 1H, **H₆**, 7,8 Hz) ; **6,88**

(d, 1H, **H₃**, 9 Hz) ; **4,19** (s, 3H, **OCH₃**) ; **4,15** (t, 2H, **CH_{2,b}**, 7,5 Hz) ; **3,53** (t, 2H, **CH_{2,a}**, 7,5 Hz)

IR (ν , cm^{-1}) : 1702 (CO)

2-(2-Méthoxyquinoléin-8-yl)éthylamine (45)



À une solution du composé (**44**) (1 g, 3,01 mmol, 1 éq) dans 15 mL d'EtOH est ajouté l'hydrazine monohydraté (0,9 mL, 28,8 mmol, 10 éq). Le milieu réactionnel est agité à reflux pendant 16 h puis refroidi et filtré. Le filtrat est concentré, dissout dans Et₂O, lavé à l'eau et à la saumure, séché sur MgSO₄, décoloré sur charbon actif, filtré et évaporé sous vide. Le solide obtenu est repris par l'EP puis recristallisé dans le toluène pour obtenir le produit désiré (500 mg, 82%)

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₂H₁₄N₂O

Poids moléculaire : 202,11 g.mol⁻¹

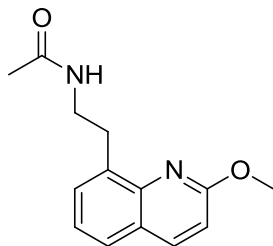
T_{fusion} = 238 °C - 240 °C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,98** (d, 1H, **H₄**, 8,7 Hz) ; **7,61** (d, 1H, **H₅**, 7,8 Hz) ; **7,51** (d, 1H, **H₇**, 7,8 Hz) ; **7,31** (t, 1H, **H₆**, 7,8 Hz) ; **6,91** (d, 1H, **H₃**, 8,7 Hz) ; **4,07** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,36** (t, 2H, **CH_{2,b}**, 6,6 Hz) ; **3,29** (mt, 2H, **NH₂**) ; **3,21** (t, 2H, **CH_{2,a}**, 6,6 Hz)

IR (ν , cm^{-1}) : 3366 (NH₂)

***N*-(2-(2-Méthoxyquinoléin-8-yl)éthyl)acétamide (45a)**



Ce produit est obtenu à partir du composé **(45)** selon le mode opératoire utilisé pour le produit **(9a)** (page 155) avec un rendement de 49% après après recristallisation dans le cyclohexane.

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₄H₁₆N₂O₂

Poids moléculaire : 244,29 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 98 °C - 100 °C

Aspect : solide blanc

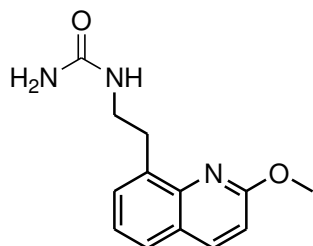
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **8,19** (d, 1H, **H₄**, 8,7 Hz) ; **7,72-7,69** (m, 2H, **H₅** et **NH**) ; **7,50** (d, 1H, **H₇**, 8,7 Hz) ; **7,32** (t, 1H, **H₆**, 8,7 Hz) ; **7,00** (d, 1H, **H₃**, 8,7 Hz) ; **4,00** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,41** (q, 2H, **CH_{2,b}**, 6,7 Hz) ; **3,22** (t, 2H, **CH_{2,a}**, 6,7 Hz) ; **1,89** (s, 3H, **CH_{3,c}**).

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 161,5 (C₂) ; 158,4 (CO) ; 144,8 (C₉) ; 140,1 (C₄) ; 136,5 (C₈) ; 130,3 (C₇) ; 126,5 (C₅) ; 125,2 (C₁₀) ; 124,2 (C₆) ; 112,9 (C₃) ; 53,4 (OCH₃) ; 40,4 (C_b) ; 34,5 (C_a) ; 32,8 (C_c) ; 16,2 (C_d)

IR (ν, cm⁻¹) : 3251 (NH) ; 1639 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 245

***N*'-(2-(2-Méthoxyquinoléin-8-yl)éthyl)urée (45b)**



À une solution du composé **(45)** (500 mg, 2,10 mmol, 1 éq) dans 10 mL d'eau et 2 mL d'HCl 1N est ajouté le cyanate de potassium (203 mg, 2,51 mmol, 1,2 éq). Le

milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h puis hydrolysé et extrait avec EtOAc. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous vide. Le solide obtenu est repris par l'EP pour fournir le produit désiré après recristallisation dans le toluène (70 mg, 14%)

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₃H₁₅N₃O₂

Poids moléculaire : 245,28 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 163 °C - 165 °C

Aspect : solide blanc

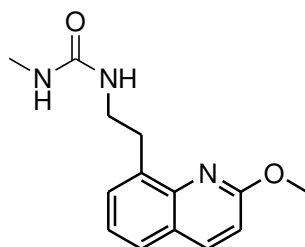
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **8,20** (d, 1H, **H₄**, 8,7 Hz) ; **7,73** (d, 1H, **H₅**, 7,8 Hz) ; **7,51** (d, 1H, **H₇**, 7,8 Hz) ; **7,35** (t, 1H, **H₆**, 7,8 Hz) ; **7,01** (d, 1H, **H₃**, 8,7 Hz) ; **5,93** (s, 1H, **N¹H**) ; **5,37** (s, 2H, **NH₂**) ; **4,02** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,37** (mt, 2H, **CH_{2,b}**) ; **3,21** (mt, 2H, **CH_{2,a}**).

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 161,5 (C₂) ; 159,1 (CO) ; 144,8 (C₉) ; 140,1 (C₄) ; 136,4 (C₈) ; 130,3 (C₇) ; 126,5 (C₅) ; 125,2 (C₁₀) ; 124,2 (C₆) ; 112,9 (C₃) ; 53,4 (OCH₃) ; 41,3 (C_b) ; 32,7 (C_a).

IR (ν, cm⁻¹) : 3423 (NH) ; 3338 (NH) ; 1627 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 246

***N*¹-(2-(2-méthoxyquinoléin-8-yl)éthyl)-*N*³-méthylurée (45c)**



À une solution du composé **(45)** (800 mg, 3,35 mmol, 1 éq) dans 10 mL de DMSO sont ajoutés la triéthylamine (0,7 mL, 5,03 mmol, 1,5 éq) et le *N*-méthylphénylcarbamate (760 mg, 5,03 mmol, 1,5 éq). Le milieu réactionnel est chauffé à 60 °C pendant 3 h puis hydrolysé et extrait avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau acide et à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif,

filtrée et évaporée sous vide. Le solide obtenu est repris par l'EP pour fournir le produit désiré après recristallisation dans le toluène (200 mg, 23%).

Caractéristiques et données spectrales : (spectes en annexes)

Formule brute : C₁₄H₁₇N₃O₂

Poids moléculaire : 259,13 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 142 °C - 144 °C

Aspect : solide blanc

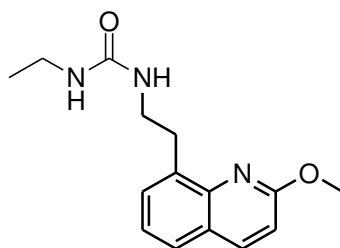
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,98** (d, 1H, **H₄**, 8,7 Hz) ; **7,62** (dd, 1H, **H₅**, 7,8 Hz et 1,2 Hz) ; **7,51** (dd, 1H, **H₇**, 7,8 Hz et 1,2 Hz) ; **7,32** (t, 1H, **H₆**, 7,8 Hz) ; **6,92** (d, 1H, **H₃**, 8,7 Hz) ; **4,80** (s, 1H, **N¹H**) ; **4,23** (s, 1H, **N³H**) ; **4,09** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,60** (q, 2H, **CH_{2,b}**, 6,6 Hz) ; **3,38** (t, 2H, **CH_{2,a}**, 6,6 Hz) ; **2,67** (d, 3H, **CH_{3,c}**, 4,8 Hz).

RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) : δ 161,7 (C₂) ; 159,1 (CO) ; 145,0 (C₉) ; 139,3 (C₄) ; 136,1 (C₈) ; 130,2 (C₇) ; 126,3 (C₅) ; 125,1 (C₁₀) ; 123,9 (C₆) ; 112,7 (C₃) ; 53,4 (OCH₃) ; 41,6 (C_b) ; 32,0 (C_a) ; 27,1 (C_c).

IR (ν, cm⁻¹) : 3368 et 3291 (NH) ; 1653 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 260

***N*¹-Ethyl-*N*³-(2-(2-méthoxy-quinoléin-8-yl)-éthyl)urée (45d)**



À une solution du composé **(45)** (100 mg, 0,54 mmol, 1 éq) dans 5 mL de DCM est ajoutée la triéthylamine (0,11 mL, 0,81 mmol, 1,5 éq). L'isocyanate d'éthyle (0,05 mL, 0,60 mmol, 1,1 éq) est ensuite ajouté à 0 °C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h puis hydrolysé et extrait avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau acide et à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous vide. Le solide obtenu est repris par l'EP pour fournir le produit désiré après recristallisation dans le toluène (30 mg, 20%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₅H₁₉N₃O₂

Poids moléculaire : 273,33 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 98 °C - 100 °C

Aspect : solide blanc

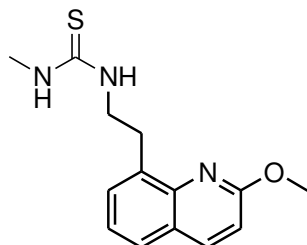
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **8,20** (d, 1H, **H₄**, 8,7 Hz) ; **7,72** (d, 1H, **H₅**, 8,7 Hz) ; **7,50** (d, 1H, **H₇**, 8,7 Hz) ; **7,34** (t, 1H, **H₆**, 8,7 Hz) ; **7,00** (d, 1H, **H₃**, 8,7 Hz) ; **5,80-5,72** (m, 2H, **N¹H** et **N³H**) ; **4,01** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,40** (q, 2H, **CH_{2,b}**, 6,7 Hz) ; **3,20** (t, 2H, **CH_{2,a}**, 6,7 Hz) ; **2,98** (mt, 2H, **CH_{2,c}**) ; **0,95** (t, 3H, **CH_{3,d}**, 7,2 Hz).

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 161,5 (C₂) ; 158,4 (CO) ; 144,8 (C₉) ; 140,1 (C₄) ; 136,5 (C₈) ; 130,3 (C₇) ; 126,5 (C₅) ; 125,2 (C₁₀) ; 124,2 (C₆) ; 112,9 (C₃) ; 53,4 (OCH₃) ; 40,4 (C_b) ; 34,5 (C_a) ; 32,8 (C_c) ; 16,2 (C_d)

IR (ν, cm⁻¹) : 3325 et 3289 (NH) ; 1613 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 274

***N*¹-(2-(2-méthoxy-quinoléin-8-yl)-éthyl)-*N*³-méthylthiourée (45e)**



À une solution du composé **(45)** (100 mg, 0,54 mmol, 1 éq) dans 5 mL de DCM est ajoutée la triéthylamine (0,11 mL, 0,81 mmol, 1,5 éq). L'isothiocyanate de méthyle (0,04 mL, 0,60 mmol, 1,1 éq) est ensuite ajouté à 0 °C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h puis hydrolysé et extrait avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau acide et à l'eau, séchée sur MgSO₄, décoloré sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par l'EP pour conduire au produit désiré après recristallisation dans le toluène (33 mg, 20%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₄H₁₇N₃OS

Poids moléculaire : 275,11 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 100 °C - 102 °C

Aspect : solide blanc

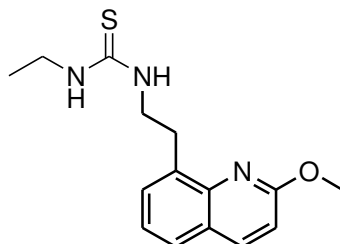
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **8,05** (d, 1H, **H₄**, 8,9 Hz) ; **7,65** (dd, 1H, **H₅**, 7,5 Hz et 1,2 Hz) ; **7,57** (dd, 1H, **H₇**, 7,5 Hz et 1,2 Hz) ; **7,36-7,32** (m, 3H, **H₆**, **N¹H** et **N⁸H**) ; **6,96** (d, 1H, **H₃**, 8,9 Hz) ; **4,16** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,81** (q, 2H, **CH_{2,b}**, 6,5 Hz) ; **3,48** (t, 2H, **CH_{2,a}**, 6,5Hz) ; **2,84** (s, 3H, **CH_{3,c}**)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 181,8 (CS) ; 161,0 (C₂) ; 145,1 (C₉) ; 140,3 (C₄) ; 136,3 (C₈) ; 130,3 (C₇) ; 127,1 (C₅) ; 125,2 (C₁₀) ; 124,4 (C₆) ; 113,2 (C₃) ; 54,3 (OCH₃) ; 43,9 (C_b) ; 39,3 (C_a) ; 35,7 (C_c)

IR (ν, cm⁻¹) : 3318 (NH) ; 1269 (CS)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 276

***N*¹-Ethyl-*N*⁸-(2-(2-méthoxy-quinoléin-8-yl)-éthyl)thiourée (45f)**



À une solution du composé **(45)** (100 mg, 0,54 mmol, 1 éq) dans 5 mL de DCM est ajoutée la triéthylamine (0,11 mL, 0,81 mmol, 1,5 éq). L'isothiocyanate d'éthyle (0,05 mL, 0,60 mmol, 1,1 éq) est ensuite ajouté à 0 °C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h puis hydrolysé et extrait avec DCM. La phase organique est lavée à l'eau acide et à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par l'EP pour conduire au produit désiré après recristallisation dans le toluène (25 mg, 16%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₅H₁₉N₃OS

Poids moléculaire : 289,39 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 94 °C - 96 °C

Aspect : solide blanc

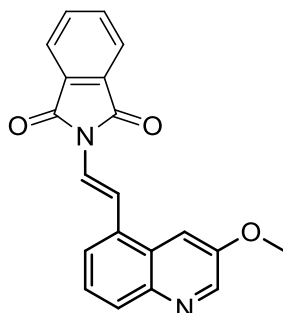
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **8,21** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,74** (d, 1H, **H₅**, 8,7 Hz) ; **7,55** (d, 1H, **H₇**, 8,7 Hz) ; **7,39-7,33** (m, 3H, **H₆**, **N¹H** et **N³H**) ; **7,01** (d, 1H, **H₃**, 9,0 Hz) ; **4,04** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,74** (q, 2H, **CH_{2,b}**, 6,7 Hz) ; **3,35-3,31** (m, 4H, **CH_{2,a}** et **CH_{2,c}**) ; **1,02** (t, 3H, **CH_{2,d}**, 7,2 Hz).

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 181,9 (CS) ; 161,6 (C₂) ; 144,8 (C₉) ; 140,2 (C₄) ; 136,1 (C₈) ; 130,4 (C₇) ; 126,7 (C₅) ; 125,2 (C₁₀) ; 124,3 (C₆) ; 113,0 (C₃) ; 53,6 (OCH₃) ; 44,6 (C_b) ; 38,6 (C_a) ; 31,2 (C_c) ; 14,9 (C_d)

IR (ν, cm⁻¹) : 3239 (NH) ; 1269 (CS)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 290

***N*²-(2-(3-méthoxyquinoléin-5-yl)vinyl)isoindolin-1,3-dione (46)**



Ce produit est obtenu à partir du composé **(39)** selon le mode opératoire utilisé pour le produit **(43)** (page 222) avec un rendement de 50% après purification sur colonne de silice (cyclohexane/EiOAc : 6/4).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₂₀H₁₄N₂O₃

Poids moléculaire : 330,10 g.mol⁻¹

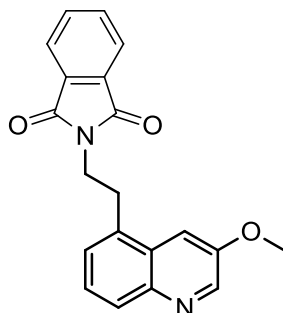
T_{fusion} = 205 °C – 207 °C

Aspect : solide jaune

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **8,70** (d, 1H, **H₂**, 2,4 Hz) ; **8,13** (d, 1H, **H_a**, 14,7 Hz) ; **8,00-7,90** (m, 5H, **H₆** et **H_c**, **H_d**, **H_e**, **H_f**) ; **7,81** (d, 1H, **H₈**, 7,5 Hz) ; **7,73** (d, 1H, **H₄**, 2,4 Hz) ; **7,61** (t, 1H, **H₇**, 7,5 Hz) ; **7,28** (d, 1H, **H_b**, 14,7 Hz) ; **3,98** (s, 3H, **OCH₃**)

IR (ν, cm⁻¹) : 1717 (CO)

***N*²-(2-(3-Méthoxyquinoléin-5-yl)éthyl)isoindolin-1,3-dione (47)**



Ce produit est obtenu à partir du composé (46) selon le mode opératoire utilisé pour le produit (44) (page 223) avec un rendement de 84%.

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₂₀H₁₆N₂O₃

Poids moléculaire : 332,12 g.mol⁻¹

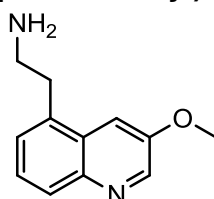
T_{fusion} = 173 °C – 175 °C

Aspect : solide jaune

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **8,70** (d, 1H, **H₂**, 2,7 Hz) ; **8,02-7,97** (m, 2H, **H₆** et **H₈**) ; **7,90-7,73** (m, 4H, **H_c**, **H_d**, **H_e**, et **H_f**) ; **7,53-7,46** (m, 2H, **H₄** et **H₇**) ; **4,13** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,99** (mt, 2H, **CH_{2,b}**) ; **3,37** (mt, 2H, **CH_{2,a}**)

IR (ν, cm⁻¹) : 1704 (CO)

2-(3-Méthoxyquinoléin-5-yl)éthylamine (48)



À une solution du composé (47) (2,93 g, 8,82 mmol, 1 éq) dans 75 mL d'un mélange DCM/EtOH : 9/1 est ajouté l'hydrazine monohydraté (2,83 mL, 88,16 mmol, 10 éq.). Le milieu réactionnel est agité à reflux pendant 16 h puis refroidi et filtré. Le filtrat est concentré, dissout dans Et₂O, lavé à l'eau et à la saumure, séché sur MgSO₄, décoloré sur charbon actif, filtré et évaporé sous vide. Le solide obtenu est repris par l'EP pour fournir le produit désiré (1,53 g, 86%)

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₂H₁₄N₂O

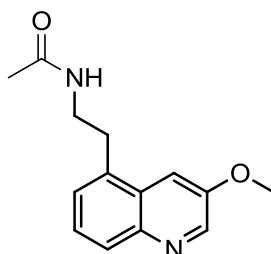
Poids moléculaire : 202,25 g.mol⁻¹

Aspect : huile incolore

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **8,67** (d, 1H, **H₂**, 2,8 Hz) ; **7,93** (d, 1H, **H₈**, 8,4 Hz) ; **7,55** (d, 1H, **H₄**, 2,8 Hz) ; **7,47** (t, 1H, **H₇**, 8,4 Hz) ; **7,36** (d, 1H, **H₆**, 8,4 Hz) ; **4,82** (s, 2H, **NH₂**) ; **3,96** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,19-3,06** (m, 4H, **CH_{2,a}** et **CH_{2,b}**)

IR (ν, cm⁻¹) : 3022 (NH)

***N*-(2-(3-méthoxyquinoléin-5-yl)éthyl)acétamide (48a)**



Ce produit est obtenu à partir du composé **(48)** selon le mode opératoire utilisé pour le produit **(9a)** (page 155) avec un rendement de 27% après recristallisation dans le toluène.

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₄H₁₆N₂O₂

Poids moléculaire : 244,29 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 120 °C – 122 °C

Aspect : solide blanc

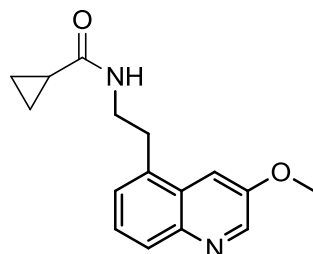
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **8,64** (d, 1H, **H₂**, 2,9 Hz) ; **8,12** (s, 1H, **NH**) ; **8,03** (d, 1H, **H₄**, 2,9 Hz) ; **7,82** (d, 1H, **H₈**, 8,1 Hz) ; **7,48** (t, 1H, **H₇**, 8,1 Hz) ; **7,40** (d, 1H, **H₆**, 8,1 Hz) ; **3,99** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,31** (q, 2H, **CH_{2,b}**, 7,1 Hz) ; **3,14** (t, 2H, **CH_{2,a}**, 7,1 Hz) ; **1,82** (s, 3H, **CH_{3,c}**)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 170,1 (CO) ; 153,3 (C₃) ; 144,0 (C₂) ; 143,7 (C₉) ; 135,6 (C₅) ; 127,9 (2C, C₈ et C₁₀) ; 127,8 (C₆) ; 126,6 (C₇) ; 109,9 (C₄) ; 56,1 (OCH₃) ; 40,3 (C_b) ; 32,9 (C_a) ; 23,1 (C_c)

IR (ν , cm^{-1}) : 3398 (NH) ; 1664 (CO)

LC-MS (CH_3OH) : $(\text{MH})^+ = 245$

***N*-(2-(3-méthoxyquinoléin-5-yl)éthyl)cyclopropanecarboxamide (48b)**



Ce produit est obtenu à partir du composé **(48)** selon le mode opératoire utilisé pour le produit **(27b)** (page 193) avec un rendement de 56% après recristallisation dans le toluène.

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$

Poids moléculaire : 270,33 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

T_{fusion} = 130 °C – 132 °C

Aspect : solide blanc

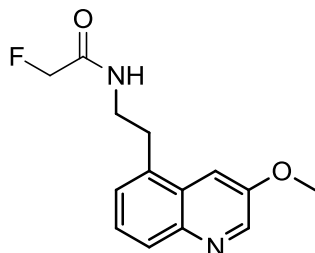
RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ **8,64** (d, 1H, H_2 , 2,9 Hz) ; **8,29** (t, 1H, **NH**, 5,5 Hz) ; **7,96** (d, 1H, H_8 , 8,1 Hz) ; **7,83** (d, 1H, H_4 , 2,9 Hz) ; **7,49** (t, 1H, H_7 , 8,1 Hz) ; **7,40** (d, 1H, H_6 , 8,1 Hz) ; **3,98** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,36** (q, 2H, **CH_{2,b}**, 6,7 Hz) ; **3,16** (t, 2H, **CH_{2,a}**, 6,7 Hz) ; **1,51** (mt, 1H, **CH_c**) ; **0,71-0,60** (m, 4H, **CH_{2,d}** et **CH_{2,e}**)

RMN ^{13}C (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 173,3 (CO) ; 153,3 (C_3) ; 144,0 (C_2) ; 143,7 (C_9) ; 135,7 (C_5) ; 127,9 (2C, C_8 et C_{10}) ; 127,8 (C_6) ; 126,6 (C_7) ; 110,0 (C_4) ; 56,1 (OCH_3) ; 40,3 (C_b) ; 32,9 (C_a) ; 14,1 (C_c) ; 6,6 (2C, C_d et C_e)

IR (ν , cm^{-1}) : 3265 (NH) ; 1659 (CO)

LC-MS (CH_3OH) : $(\text{MH})^+ = 271$

2-Fluoro-N-(2-(3-méthoxyquinoléin-5-yl)éthyl)acétamide (48c)



Ce produit est obtenu à partir du composé **(48)** selon le mode opératoire utilisé pour le produit **(27c)** (page 194) avec un rendement de 39% après recristallisation dans le toluène.

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₄H₁₅FN₂O₂

Poids moléculaire : 262,28 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 120 °C – 122 °C

Aspect : solide blanc

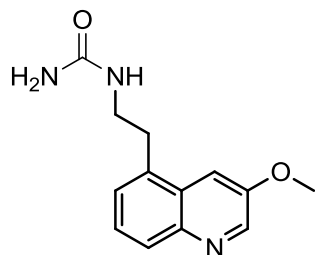
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **8,64** (d, 1H, **H₂**, 2,9 Hz) ; **8,49** (s, 1H, **NH**) ; **7,99** (d, 1H, **H₄**, 2,9 Hz) ; **7,83** (d, 1H, **H₈**, 8,1 Hz) ; **7,48** (t, 1H, **H₇**, 8,1 Hz) ; **7,40** (d, 1H, **H₆**, 8,1 Hz) ; **4,92** (d, 2H, **CH_{2,c}**, 47,0 Hz) ; **3,98** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,40** (q, 2H, **CH_{2,b}**, 6,6 Hz) ; **3,19** (t, 2H, **CH_{2,a}**, 6,6 Hz)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 168,0 (d, J_{C-F} 75 Hz, CO) ; 153,3 (C₃) ; 144,0 (C₂) ; 143,7 (C₉) ; 135,3 (C₅) ; 128,1 (C₈) ; 127,9 (2C, C₆ et C₁₀) ; 126,6 (C₇) ; 109,8 (C₄) ; 80,6 (d, J_{C-F} 718 Hz, (C_c) ; 56,1 (OCH₃) ; 39,7 (C_b) ; 32,7 (C_a)

IR (ν, cm⁻¹) : 3328 (NH) ; 1661 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 263

***N*¹-(2-(3-Méthoxyquinoléin-5-yl)éthyl)urée (48d)**



Ce produit est obtenu à partir du composé **(48)** selon le mode opératoire utilisé pour le produit **(45b)** (page 225) avec un rendement de 16% après recristallisation dans l'acétonitrile.

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₃H₁₅N₃O₂

Poids moléculaire : 245,28 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 213 °C – 215 °C

Aspect : solide blanc

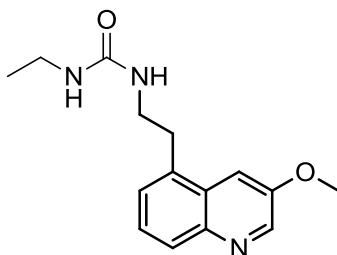
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **8,63** (d, 1H, **H₂**, 2,8 Hz) ; **8,10** (d, 1H, **H₄**, 2,8 Hz) ; **7,82** (d, 1H, **H₈**, 8,2 Hz) ; **7,49** (t, 1H, **H₇**, 8,2 Hz) ; **7,39** (d, 1H, **H₆**, 8,2 Hz) ; **6,13** (t, 1H, **NH**, 5,3 Hz) ; **5,54** (s, 2H, **NH₂**) ; **3,99** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,29-3,14** (m, 4H, **CH_{2,a}** et **CH_{2,b}**)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 159,5 (CO) ; 153,3 (C₃) ; 144,0 (C₂) ; 143,7 (C₉) ; 136,1 (C₅) ; 128,1 (C₁₀) ; 127,8 (2C, C₆ et C₈) ; 126,6 (C₇) ; 110,2 (C₄) ; 56,1 (OCH₃) ; 41,0 (C_b) ; 34,0 (C_a)

IR (ν, cm⁻¹) : 3325 et 3261 (NH) ; 1627 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 246

***N*¹-Ethyl-*N*³-(2-(3-méthoxyquinoléin-5-yl)éthyl)urée (48e)**



Ce produit est obtenu à partir du composé **(48)** selon le mode opératoire utilisé pour le produit **(45d)** (page 227) avec un rendement de 68% après recristallisation dans le toluène.

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₅H₁₉N₃O₂

Poids moléculaire : 273,33 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 137 °C – 139 °C

Aspect : solide blanc

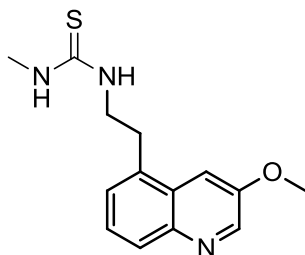
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **8,63** (d, 1H, **H₂**, 2,1 Hz) ; **8,04** (d, 1H, **H₄**, 2,1 Hz) ; **7,82** (d, 1H, **H₈**, 8,1 Hz) ; **7,48** (t, 1H, **H₇**, 8,1 Hz) ; **7,38** (d, 1H, **H₆**, 8,1 Hz) ; **5,99** (s, 1H, **N¹H**) ; **5,89** (s, 1H, **N³H**) ; **3,99** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,30-2,98** (m, 6H, **CH_{2,a}**, **CH_{2,b}** et **CH_{2,c}**) ; **0,98** (t, 3H, **CH_{3,d}**, 7 Hz)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 158,7 (CO) ; 153,3 (C₃) ; 144,0 (C₂) ; 143,7 (C₉) ; 136,1 (C₅) ; 128,1 (C₁₀) ; 127,8 (2C, C₆ et C₈) ; 126,6 (C₇) ; 110,2 (C₄) ; 56,0 (OCH₃) ; 41,0 (C_b) ; 34,6 (C_a) ; 33,9 (C_c) ; 16,1 (C_d)

IR (ν, cm⁻¹) : 3318 et 3251 (NH) ; 1585 (CO)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 274

***N*¹-(2-(3-Méthoxyquinoléin-5-yl)éthyl)-*N*³-méthylthiourée (48f)**



Ce produit est obtenu à partir du composé **(48)** selon le mode opératoire utilisé pour le produit **(45e)** (page 228) avec un rendement de 30% après recristallisation dans le toluène.

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₄H₁₇N₃OS

Poids moléculaire : 275,37 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 127 °C – 129 °C

Aspect : solide blanc

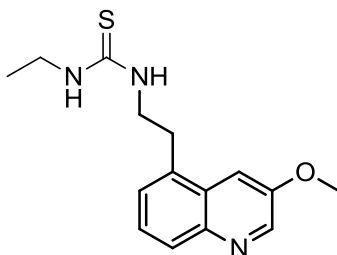
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **8,64** (d, 1H, **H₂**, 2,9 Hz) ; **8,04** (d, 1H, **H₄**, 2,9 Hz) ; **7,91** (d, 1H, **H₈**, 8,4 Hz) ; **7,46** (t, 1H, **H₇**, 8,4 Hz) ; **7,36** (d, 1H, **H₆**, 8,4 Hz) ; **6,20** (s, 1H, **N³H**) ; **6,00** (s, 1H, **N¹H**) ; **4,03** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,92** (q, 2H, **CH_{2,b}**, 7,9 Hz) ; **3,40** (t, 2H, **CH_{2,a}**, 7,9 Hz) ; **2,87** (d, 3H, **CH_{3,c}**, 4,1 Hz)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 182,4 (CS) ; 153,2 (C₃) ; 144,4 (C₂) ; 143,5 (C₉) ; 136,0 (C₅) ; 128,2 (C₁₀) ; 128,1 (C₈) ; 127,8 (C₆) ; 126,5 (C₇) ; 110,4 (C₄) ; 56,2 (OCH₃) ; 44,8 (C_b) ; 38,6 (C_a) ; 32,8 (C_c)

IR (ν, cm⁻¹) : 3213 (NH) ; 1258 (CS)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 276

***N*¹-Ethyl-*N*³-(2-(3-méthoxyquinoléin-5-yl)éthyl)thiourée (48g)**



Ce produit est obtenu à partir du composé **(48)** selon le mode opératoire utilisé pour le produit **(45f)** (page 229) avec un rendement de 25% après recristallisation dans le toluène.

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₅H₁₉N₃OS

Poids moléculaire : 289,40 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 135 °C – 137°C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ **8,63** (s, 1H, **H₂**) ; **8,15** (s, 1H, **H₄**) ; **7,83** (d, 1H, **H₈**, 8 Hz) ; **7,52-7,42** (m, 4H, **H₆**, **H₇**, **N¹H** et **N³H**) ; **3,98** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,67-3,28** (m, 6H, **CH_{2,a}**, **CH_{2,b}** et **CH_{2,c}**) ; **1,04** (t, 3H, **CH_{3,d}**, 6,8 Hz)

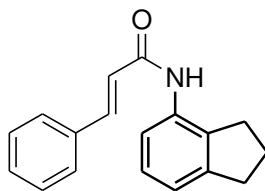
RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 182,4 (C_S) ; 153,3 (C₃) ; 144,1 (C₂) ; 143,7 (C₉) ; 135,8 (C₅) ; 128,2 (C₁₀) ; 128,1 (C₈) ; 127,9 (C₆) ; 126,6 (C₇) ; 110,3 (C₄) ; 56,3 (OCH₃) ; 45,1 (C_b) ; 38,6 (C_a) ; 32,8 (C_c) ; 14,8 (C_d)

IR (ν, cm⁻¹) : 3210 (NH) ; 1523 et 1261 (CS)

LC-MS (CH₃OH) : (MH)⁺ = 290

II.4. Obtention des quinolocyclopentanes

***N*-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-4-yl)cinnamamide (49)**



A une solution de 4-aminoindane (10 g, 79 mmol, 1 éq) dans 100 mL de DCM est ajoutée la 2,6-lutidine (12,5 g, 118 mmol, 1.5 éq). Une solution de chlorure de cinnamoyle (13 g, 79 mmol, 1 éq) dans 50 mL de DCM est ensuite ajoutée goutte à goutte à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 16 h puis hydrolysé et extrait avec CHCl₃. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous vide. Le solide obtenu est repris par l'EP et l'Et₂O puis recristallisé dans le méthanol afin d'obtenir le produit désiré (19,5 g, 94 %).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₈H₁₇NO

Poids moléculaire : 263,33g.mol⁻¹

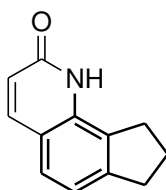
T_{fusion} = 212°C - 214°C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,94** (s, 1H, **NH**) ; **7,77** (d, 1H, **H_a**, 15,6 Hz) ; **7,56-7,38** (m, 5H, **H_c**, **H_d**, **H_e**, **H_f** et **H_g**) ; **7,20** (t, 1H, **H₆**, 7,5 Hz) ; **7,14** (s, 1H, **H₅**) ; **7,06** (d, 1H, **H₇**, 7,5 Hz) ; **2,98** (t, 2H, **CH_{2,3}** ou **CH_{2,1}**, 7,5 Hz) ; **2,89** (t, 2H, **CH_{2,1}** ou **CH_{2,3}**, 7,5 Hz) ; **2,16** (qt, 2H, **CH_{2,2}**, 7,5 Hz)

IR (ν, cm⁻¹) : 3310 (NH) ; 1620 (CO)

8,9-Dihydro-1*H*-cyclopenta[*h*]quinoléin-2(7*H*)-one (50)



A une solution du composé **(49)** (5,67 g, 20 mmol, 1 éq) dans 50 mL de chlorobenzène est ajouté petit à petit AlCl₃ (12g, 90 mmol, 4.5 éq). Le milieu

réactionnel est agité à 90°C pendant 2 h puis versé sur H₂O glacée. Le précipité formé est essoré et dissout dans CHCl₃. La phase organique est séché sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous vide. Le solide obtenu est repris par l'EP et l'Et₂O puis recristallisé dans le méthanol afin d'obtenir le produit désiré (3,2 g, 87%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₂H₁₁NO

Poids moléculaire : 185,22 g.mol⁻¹

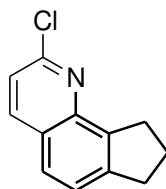
T_{fusion} = 235 °C - 237 °C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **10,25** (s, 1H, **NH**) ; **7,77** (d, 1H, **H₃**, 9,3 Hz) ; **7,37** (d, 1H, **H₆** ou **H₅**, 7,8 Hz) ; **7,11** (d, 1H, **H₅** ou **H₆**, 7,8 Hz) ; **6,61** (d, 1H, **H₄**, 9,3 Hz) ; **3,14-3,03** (m, 4H, **CH_{2,7}** et **CH_{2,9}**) ; **2,26** (qt, 2H, **CH_{2,8}**, 7,5 Hz)

IR (ν, cm⁻¹) : 3085 (NH) ; 1635 (CO)

2-Chloro-8,9-dihydro-7H-cyclopenta[*h*]quinoléine (51)



Une mixture du composé (**50**) (1eq) et de POCl₃ (2eq) est agitée à 90°C pendant 2h puis le milieu réactionnel est hydrolysé. Le précipité formé est essoré et dissout dans DCM. La phase organique est séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous vide. Le solide obtenu est repris par l'EP afin d'obtenir le produit désiré (90%).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₂H₁₀ClN

Poids moléculaire : 203,67 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 105 °C - 107 °C

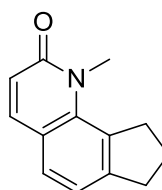
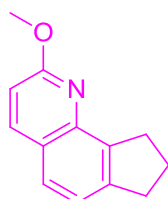
Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **8,07** (d, 1H, **H₃**, 8,7 Hz) ; **7,62** (d, 1H, **H₅**, 8,1 Hz) ; **7,46** (d, 1H, **H₆**, 8,1 Hz) ; **7,31** (d, 1H, **H₄**, 8,7 Hz) ; **3,41** (t, 2H, **CH_{2,9}** ou **CH_{2,7}**, 7,5 Hz) ; **3,15** (t, 2H, **CH_{2,7}** ou **CH_{2,9}**, 7,5 Hz) ; **2,26** (qt, 2H, **CH_{2,8}**, 7,5 Hz)

IR (ν, cm⁻¹) : 836 (CCI)

2-Méthoxy-8,9-dihydro-7H-cyclopenta[h]quinoléine (52)

1-Méthyl-8,9-dihydro-1H-cyclopenta[h]quinoléin-2(7H)-one (52')



- Première méthode : À une solution du composé (**50**) (1g, 5,4 mmol, 1 éq) dans 10 mL d'acétone est ajouté le carbonate de potassium (1,87 g, 13,5 mmol, 2,5 éq). Le diméthylsulfate (0,62 mL, 6,48 mmol, 1,2 éq) est ensuite ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 16h puis filtré. Le filtrat est hydrolysé et extrait avec Et₂O. La phase organique est lavée à l'eau et à la saumure, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu obtenu est repris par l'EP et filtré. Le filtrat est récupéré et concentré afin d'obtenir le produit *O*-méthylé (**52**) (377 mg, 35%). Le précipité est quant à lui essoré pour fournir après recristallisation dans le cyclohexane le produit *N*-méthylé (**52'**) (667 mg, 62%).
- Seconde méthode : Le composé (**52**) est obtenu avec un rendement de 94% à partir du produit (**51**) selon le mode opératoire 2 utilisé pour l'obtention de la bromoquinoléine (**34**).

Caractéristiques et données spectrales :

- **2-Méthoxy-8,9-dihydro-7H-cyclopenta[h]quinoléine (52)**

Formule brute : C₁₃H₁₃NO

Poids moléculaire : 199,25 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 27 °C - 29 °C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,97** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,54** (d, 1H, **H₅**, 8,1 Hz) ; **7,30** (d, 1H, **H₆**, 8,1 Hz) ; **6,84** (d, 1H, **H₃**, 9,0 Hz) ; **4,09** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,34** (t, 2H, **CH_{2,9}** ou **CH_{2,7}**, 7,5 Hz) ; **3,13** (t, 2H, **CH_{2,7}** ou **CH_{2,9}**, 7,5 Hz) ; **2,24** (qt, 2H, **CH_{2,8}**, 7,5 Hz)

• **1-Méthyl-8,9-dihydro-1*H*-cyclopenta[*h*]quinoléin-2(7*H*)-one (52')**

Formule brute : C₁₃H₁₃NO

Poids moléculaire : 199,25 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 164 °C - 166 °C

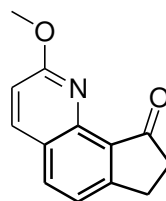
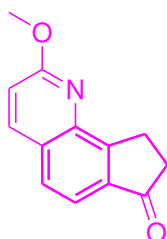
Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,62** (d, 1H, **H₃**, 9,3 Hz) ; **7,33** (d, 1H, **H₄**, 7,8 Hz) ; **7,13** (d, 1H, **H₅**, 7,8 Hz) ; **6,62** (d, 1H, **H₆**, 9,3 Hz) ; **3,92** (s, 3H, **NCH₃**) ; **3,52** (t, 2H, 7,5 Hz, **CH_{2,9}** ou **CH_{2,7}**) ; **3,01** (t, 2H, 7,5 Hz, **CH_{2,7}** ou **CH_{2,9}**) ; **2,12** (mt, 2H, 7,5 Hz, **CH_{2,8}**)

IR (ν, cm⁻¹) : 1644 (CO)

2-Méthoxy-8,9-dihydro-7*H*-cyclopenta[*h*]quinoléin-7-one (53)

2-méthoxy-7*H*-cyclopenta[*h*]quinoléin-9(8*H*)-one (53')



À une solution du composé **(52)** (1 g, 5,02 mmol, 1 éq) dans 40 mL d'acétone sont ajoutés 5 mL d'une solution aqueuse à 15% de MgSO₄ (618 mg, 2,51 mmol, 0,5 éq) et KMnO₄ (1,86 g, 11,79 mmol, 2,35 éq). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 16 h et filtré sur celite. Le filtrat est concentré et redissout dans EtOAc. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄, décolorée sur charbon actif, filtrée et évaporée sous vide. Une purification sur colonne de silice (cyclohexane/EtOAc : gradient 8/2 à 5/5) permet de récupérer le produit désiré **(53)** (535 mg, 50%), l'isomère **(53')** (214 mg, 20%) et le produit de départ **(52)** (300 mg, 30%).

Caractéristiques et données spectrales :

- **2-Méthoxyquinolino[*h*]cyclo pentan-7-one (53)** (spectres en annexes)

Formule brute : C₁₃H₁₁NO₂

Poids moléculaire : 213,23 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 140 °C - 142 °C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **8,06** (d, 1H, **H₄**, 8,7 Hz) ; **7,71-7,68** (m, 2H, **H₅** et **H₆**) ; **7,06** (d, 1H, **H₃**, 8,7 Hz) ; **4,12** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,48-3,44** (m, 2H, **CH_{2,9}**) ; **2,83-2,80** (m, 2H, **CH_{2,8}**)

IR (ν, cm⁻¹) : 1693 (CO)

- **2-Méthoxyquinolino[*h*]cyclo pentan-9-one (53')** (spectres en annexes)

Formule brute : C₁₃H₁₁NO₂

Poids moléculaire : 213,23 g.mol⁻¹

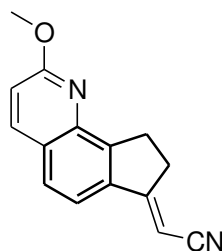
T_{fusion} = 155 °C - 157 °C

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,99** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,88** (d, 1H, **H₅**, 8,4 Hz) ; **7,39** (d, 1H, **H₆**, 8,4 Hz) ; **6,94** (d, 1H, **H₃**, 9,0 Hz) ; **4,19** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,22-3,18** (m, 2H, **CH_{2,7}**) ; **2,81-2,77** (m, 2H, **CH_{2,8}**)

IR (ν, cm⁻¹) : 1697 (CO)

2-(2-Méthoxy-8,9-dihydro-7*H*-cyclopenta[*h*]quinoléin-7-ylidène) acétonitrile (54)



Ce produit est obtenu à partir du composé **(53)** selon le mode opératoire utilisé pour le produit **(10)**.

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₅H₁₂N₂O

Poids moléculaire : 236,27 g.mol⁻¹

Aspect : huile orangée

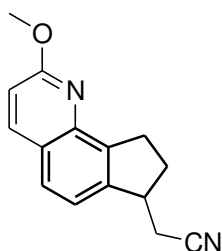
- (*E*)-2-(2-méthoxyquinolino[*h*]cyclopentan-7-ylidène)acétonitrile

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **8,01** (d, 1H, **H₄**, 8,7 Hz) ; **7,64** (d, 1H, **H₅**, 8,4 Hz) ; **7,46** (d, 1H, **H₆**, 8,4 Hz) ; **6,97** (d, 1H, **H₃**, 8,7 Hz) ; **5,72** (t, 1H, **H_a**, 2,4 Hz) ; **4,09** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,52-3,48** (m, 2H, **CH_{2,8}** ou **CH_{2,9}**) ; **3,27-3,23** (m, 2H, **CH_{2,9}** ou **CH_{2,8}**)

- (*Z*)-2-(2-méthoxyquinolino[*h*]cyclopentan-7-ylidène)acétonitrile

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **8,33** (d, 1H, **H₄**, 8,4 Hz) ; **8,03** (d, 1H, **H₅**, 8,1 Hz) ; **7,70** (d, 1H, **H₆**, 8,1 Hz) ; **6,99** (d, 1H, **H₃**, 8,4 Hz) ; **5,72** (t, 1H, **H_a**, 2,4 Hz) ; **4,09** (s, 3H, **OCH₃**) ; **3,47-3,43** (m, 2H, **CH_{2,8}** ou **CH_{2,9}**) ; **3,12-3,08** (m, 2H, **CH_{2,9}** ou **CH_{2,8}**)

2-(2-Méthoxy-8,9-dihydro-7*H*-cyclopenta[*h*]quinolin-7-yl)acétonitrile (55)



Ce produit est obtenu à partir du composé **(54)** selon le mode opératoire utilisé pour le produit **(11)** avec un rendement de 80% sur deux étapes après purification sur colonne de silice (cyclohexan/EtOAc : gradient 8/2 à 5/5).

Caractéristiques et données spectrales :

Formule brute : C₁₅H₁₄N₂O

Poids moléculaire : 238,28 g.mol⁻¹

T_{fusion} = 152 °C – 154 °C

Aspect :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ **7,98** (d, 1H, **H₄**, 9,0 Hz) ; **7,62** (d, 1H, **H₅**, 8,7 Hz) ; **7,33** (d, 1H, **H₆**, 8,7 Hz) ; **6,89** (d, 1H, **H₃**, 9,0 Hz) ; **4,08** (s, 3H, **OCH₃**) ; 3,72 (qt, 1H, **H₇**, 6,8 Hz) ; 3,45 (mt, 1H, **H_{a,α}**) ; 3,29 (mt, 1H, **H_{a,β}**) ; **2,81-2,04** (m, 4H, **CH_{2,8}** et **CH_{2,9}**)

III. Etude analytique

L'étude analytique des composés étudiés a été menée avec les conditions opératoires suivantes :

- Phases mobiles : hexane / alcool (éthanol, 2-propanol, méthanol) en mode isocratique
 - A : hexane / éthanol (80/20)
 - B : hexane / éthanol (90/10)
 - C : hexane / 2-propanol (80/20)
 - D : hexane / 2-propanol (90/10)
 - E : hexane / méthanol (95/5)
- Débit : $0,8 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$
- Température : 25°C
- Concentration du solute : $1,25 \text{ mM}$ dans le méthanol
- Volume injecté : $20 \mu\text{L}$
- λ : 230 nm

Les tableaux suivants représentent les résultats obtenus lors de l'étude d'optimisation des séparations énantiomériques à l'échelle analytique à l'aide des PSC polysaccharide en phase normale.

Composé (9d) :

PSC	MP	t1 (min)	k'1	t2 (min)	k'2	α	Rs
OD-H	A	6,542	0,584	—	—	—	—
	B	8,836	1,139	—	—	—	—
	C	7,873	0,906	8,404	1,035	0,876	1
	D	11,296	1,735	12,345	1,989	0,872	1,29
OJ	A	8,046	0,948	9,93	1,404	0,675	2,41
	B	11,709	1,835	15,4	2,729	0,672	3
	C	9,774	1,367	13,526	2,275	0,601	2,81
	D	15,302	2,705	22,758	4,510	0,600	3,46
AD	A	8,826	0,727	—	—	—	—
	B	10,997	1,34	—	—	—	—
	C	7,199	0,634	—	—	—	—
	D	9,733	1,255	—	—	—	—
	E	11,756	1,862	—	—	—	—
AS	A	6,725	0,710	7,135	0,814	0,872	< 0,5
	B	9,268	5,795	10,064	6,378	0,909	0,82
	C	10,893	1,640	12,444	2,016	0,814	1,19
	D	17,565	3,257	21,176	4,132	0,788	1,76

Composé (9e) :

PSC	MP	t1 (min)	k'1	t2 (min)	k'2	α	Rs
OD-H	A	7,503	0,817	7,847	0,900	0,907	0,79
	B	10,706	1,592	11,426	1,767	0,901	1,3
	C	10,19	1,467	10,900	1,639	0,895	1,19
	D	16,113	2,901	17,582	3,257	0,891	1,58
OJ	A	18,008	3,360	28,500	5,901	0,569	4,11
	B	31,557	6,641	53,116	11,861	0,560	5,36
	C	34,561	7,368	44,865	9,863	0,747	1,71
	D	70,617	16,099	100,046	23,224	0,693	2,59
AD	A	10,592	1,482	12,018	1,816	0,816	0,73
	B	14,93	2,216	17,329	2,732	0,811	1,14
	C	9,289	1,087	10,694	1,403	0,775	0,78
	D	13,517	2,155	16,226	2,788	0,773	1,33
	E	15,776	11,931	16,524	12,544	0,951	< 0,5
AS	A	7,527	0,784	—	—	—	—
	B	10,365	1,5	—	—	—	—
	C	11,671	1,838	13,11	2,187	0,840	1,11
	D	18,849	3,483	22,803	4,423	0,787	1,71

Composé (9f) :

PSC	MP	t1 (min)	k'1	t2 (min)	k'2	α	Rs
OD-H	A	5,46	0,322	5,672	0,373	0,863	< 0,5
	B	6,643	0,608	6,952	0,683	0,891	< 0,5
	C	6,109	0,479	—	—	—	—
OJ	A	5,943	0,439	—	—	—	—
	B	7,264	0,759	—	—	—	—
	C	6,246	0,512	—	—	—	—
	D	8,2	0,985	—	—	—	—
AD	A	5,617	2,165	—	—	—	—
	B	6,341	16,278	—	—	—	—
	C	5,863	0,899	6,078	0,968	0,928	< 0,5
	D	6,012	0,409	6,126	0,436	0,939	< 0,5
	E	6,437	0,563	—	—	—	—
AS	A	5,021	1,964	—	—	—	—
	B	5,436	0,180	—	—	—	—
	C	5,105	0,392	—	—	—	—
	D	5,76	0,195	—	—	—	—

Composé (9g) :

PSC	MP	t1 (min)	k'1	t2 (min)	k'2	α	Rs
OD-H	A	8,333	1,018	9,235	1,236	0,823	1,82
	B	13,076	2,166	15,158	2,670	0,811	2,48
	C	10,585	1,563	12,030	1,913	0,817	2,01
	D	17,837	3,319	21,208	4,135	0,803	2,53
OJ	A	15,215	2,684	19,704	3,771	0,712	2,77
	B	27,784	5,727	37,441	8,066	0,710	3,14
	C	20,531	3,971	29,235	6,079	0,653	2,99
	D	41,147	8,963	60,677	13,692	0,655	3,39
AD	A	15,643	2,464	30,498	5,753	0,428	5,33
	B	23,129	4,080	48,277	9,603	0,425	7,19
	C	9,409	1,053	—	—	—	—
	D	14,932	2,433	15,873	2,649	0,918	< 0,5
	E	31,623	6,666	37,309	8,045	0,829	1,4
AS	A	12,588	2,193	20,635	4,235	0,518	6,84
	B	24,06	4,764	43,299	9,374	0,508	8,15
	C	22,481	4,441	44,589	9,791	0,454	7,57
	D	46,569	10,265	102,555	23,808	0,431	8,75

Composé (9j) :

PSC	MP	t1 (min)	k'1	t2 (min)	k'2	α	Rs
OD-H	A	5,802	0,405	—	—	—	—
	B	8,203	0,986	—	—	—	—
	C	7,023	0,700	—	—	—	—
OJ	A	7,222	0,749	—	—	—	—
	B	11,8	1,857	—	—	—	—
	C	9,905	1,398	—	—	—	—
	D	20,496	3,963	—	—	—	—
AD	A	8,434	6,667	10,006	8,096	0,823	1,31
	B	11,379	1,318	14,035	1,858	0,709	1,97
	C	7,063	0,522	7,787	0,678	0,770	< 0,5
	D	11,76	1,713	13,923	2,213	0,774	1,03
	E	14,727	2,131	17,489	2,718	0,784	< 0,5
AS	A	6,899	0,555	8,164	0,840	0,661	1,75
	B	10,815	1,591	14,046	2,365	0,673	2,66
	C	10,722	1,251	15,848	2,327	0,538	2,85
	D	11,451	4,703	19,904	8,218	0,572	3,95

Composé (9k) :

PSC	MP	t1 (min)	k'1	t2 (min)	k'2	α	Rs
OD-H	A	5,792	0,402	—	—	—	—
	B	8,212	0,988	—	—	—	—
	C	7,018	0,699	—	—	—	—
	D	—	—	—	—	—	—
OJ	A	7,225	0,749	—	—	—	—
	B	11,846	1,868	—	—	—	—
	C	9,359	1,266	—	—	—	—
	D	20,836	4,045	—	—	—	—
AD	A	8,387	0,699	9,939	1,014	0,690	0,91
	B	11,378	1,284	14,031	1,817	0,707	1,52
	C	7,093	0,524	7,819	0,680	0,771	< 0,5
	D	11,761	1,714	13,921	2,213	0,775	1,08
	E	14,758	2,566	17,497	3,228	0,795	< 0,5
AS	A	6,857	0,504	8,129	0,783	0,644	1,76
	B	10,785	1,339	14,037	2,045	0,655	2,67
	C	10,706	1,247	15,857	2,329	0,536	3,29
	D	23,514	4,677	38,09	8,196	0,571	4,07

Composé (14b) :

PSC	MP	t1 (min)	k'1	t2 (min)	k'2	α	Rs
OD-H	A	7,664	0,856	8,285	1,006	0,851	1,3
	B	11,647	1,820	12,937	2,132	0,854	1,8
	C	10,059	1,436	10,840	1,625	0,884	1,14
	D	16,032	2,882	17,860	3,324	0,867	1,59
OJ	A	13,848	2,353	16,116	2,902	0,811	1,67
	B	24,201	4,860	28,913	6,001	0,810	1,95
	C	18,956	3,590	21,773	4,272	0,840	1,22
	D	37,145	7,994	44,263	9,717	0,823	1,56
AD	A	12,506	1,457	15,546	2,054	0,709	1,52
	B	17,168	2,547	22,898	3,731	0,683	2,29
	C	8,52	0,946	8,917	1,037	0,913	< 0,5
	D	13,306	2,129	14,259	2,353	0,905	< 0,5
	E	17,642	5,301	30,389	9,853	0,538	5,1
AS	A	13,686	2,430	18,221	3,567	0,681	3,74
	B	24,831	4,907	34,991	7,323	0,670	4,74
	C	28,167	5,774	43,540	9,471	0,610	4,61
	D	59,224	13,257	96,882	22,323	0,594	5,53

Composé (14e) :

PSC	MP	t1 (min)	k'1	t2 (min)	k'2	α	Rs
OD-H	A	6,27	0,518	—	—	—	—
	B	9,236	1,236	—	—	—	—
	C	7,997	0,936	—	—	—	—
	D	—	—	—	—	—	—
OJ	A	7,683	0,860	8,816	1,135	0,758	1,43
	B	12,526	2,033	15,280	2,700	0,753	1,97
	C	9,862	1,388	14,690	2,557	0,543	2,77
	D	19,755	3,783	33,849	7,196	0,526	3,72
AD	A	8,751	0,779	9,533	0,938	0,830	< 0,5
	B	11,806	1,412	13,133	1,683	0,839	0,71
	C	8,027	0,728	11,138	1,397	0,521	1,94
	D	13,874	2,177	22,327	4,113	0,529	5,12
	E	15,559	2,791	—	—	—	—
AS	A	8,927	1,079	10,16	1,367	0,790	1,22
	B	15,254	2,680	18,354	3,428	0,782	1,92
	C	16,978	2,578	24,459	4,155	0,621	3,14
	D	38,537	7,919	59,511	12,773	0,620	3,97

Composé (14f) :

PSC	MP	t1 (min)	k'1	t2 (min)	k'2	α	Rs
OD-H	A	5,791	0,402	—	—	—	—
	B	8,082	0,957	—	—	—	—
	C	7,142	0,729	—	—	—	—
OJ	A	6,93	0,678	—	—	—	—
	B	10,123	1,451	—	—	—	—
	C	8,581	1,078	10,317	1,498	0,719	1,02
	D	16,033	2,882	21,211	4,136	0,697	1,56
AD	A	7,473	0,459	—	—	—	—
	B	9,514	0,914	—	—	—	—
	C	7,033	0,516	8,065	0,738	0,699	< 0,5
	D	11,183	1,561	14,007	2,208	0,707	1,13
	E	11,126	1,695	—	—	—	—
AS	A	7,921	5,595	8,911	6,420	0,872	1,03
	B	12,959	2,059	15,319	2,616	0,787	1,48
	C	14,866	2,051	20,082	3,121	0,657	2,2
	D	33,812	6,798	48,627	10,215	0,666	2,86

IV. Tests pharmacologiques

IV. 1. Evaluation de l'affinité mélatoninergique

Les tests de « binding » permettent de mesurer l'affinité des molécules synthétisées pour les récepteurs mélatoninergiques MT₁ et MT₂. Ces tests sont réalisés *in vitro* sur des membranes de cellules HEK 293 (« human embryonic kidney »), cellules embryonnaires humaines de reins, ou CHO (« chinese hamster ovarian »), qui expriment de façon stable les récepteurs MT₁ et MT₂ humains et utilisent la 2-[¹²⁵I]-iodomélatonine comme radioligand (agoniste de haute affinité, K_i = 0.05nM).

Ces cellules sont cultivées sur milieu DMEM supplémenté de 10% en sérum foetal de veau, de 2mM de glutamine, de 100IU.mL⁻¹ de pénicilline et de 100g.mL⁻¹ de streptomycine. Après culture à 37°C (95% O₂ / 5% CO₂), les cellules sont recueillies sur PBS contenant 2mM d'EDTA puis centrifugées à 1000g pendant 5mins (4°C). Le mélange obtenu est mis en suspension dans un tampon TRIS à 5mM (pH 7.5) contenant 2mM d'EDTA puis homogénéisé en utilisant un polytron Kinematica. L'homogénéisat est ensuite centrifugé (95000g, 30mins, 4°C) et le mélange obtenu est mis en suspension dans un tampon TRIS à 75mM (pH 7.5) supplémenté de 12.5mM de MgCl₂ et 2mM d'EDTA. Les préparations membranaires aliquotes sont conservées à -80°C jusqu'à utilisation.

La 2-[¹²⁵I]-iodomélatonine, radioligand de référence, est incubée (aux concentrations respectives de 0.025 et 0.2mM pour les récepteurs MT₁ et MT₂) pendant 2h à 37°C en présence des préparations membranaires diluées (40µg.mL⁻¹) dans un tampon contenant 50mM de TRIS/HCl à pH 7.4 et 5mM de MgCl₂. La liaison non spécifique est mesurée en présence de 1µg de mélatonine. La réaction est ensuite stoppée par une filtration rapide du milieu à travers des filtres GF/B imbibés d'une solution à 0.5% (v/v) de polyéthylénimine. Les filtres sont lavés trois fois avec 1mL de tampon TRIS/HCl à 50mM (pH 7.4 ; 4°C). La radioactivité retenue sur les filtres est déterminée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide Beckman LS 6000. Les membranes sont ensuite utilisés comme tissus cibles dans des expériences de liaison compétitive avec les différents composés à tester. Ces composés sont testés à sept concentrations différentes et en double, afin de déterminer les affinités de la façon la plus exacte possible, puis les courbes dose-réponse sont analysées grâce au programme PRISM (Graph Pad Softxare INC., San Diego, CA).

Les affinités mesurées sur les cellules HEK 293 s'expriment en IC₅₀, c'est-à-dire en concentration de ligand inhibant 50% de la liaison spécifique de la 2-[¹²⁵I]-iodomélatonine avec le site, puis ces valeurs d'IC₅₀ sont converties en K_i. Les affinités mesurées sur les cellules CHO s'expriment directement en K_i.

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{K_D}}$$

[L] = concentration en radioligand utilisée pendant l'essai

K_D = constante de dissociation du radioligand caractéristique de la préparation membranaire

IV.2. Evaluation de l'activité mélatonergique

L'activité des composés les plus intéressants est évaluée par la liaison de la [³⁵S]guanosine-5'-O-(3-thiotriphosphate) ou ([³⁵S]GTPγS) dans des cellules CHO, cellules ovariennes de hamster chinois exprimant de façon stable les récepteurs MT1 et MT2 humains. En effet, lorsqu'un agoniste se lie à un récepteur mélatonergique, l'un des premiers événements est un échange de nucléotides de type GDP/GTP. L'utilisation de GTP marqué sous forme [³⁵S]GTPγS permet ainsi de déterminer l'activation de la protéine G par un agoniste en mesurant l'augmentation de la liaison du nucléotide radioactif sur les membranes alors qu'un antagoniste ne provoque aucune augmentation de cette liaison. Ainsi, un agoniste stimule la liaison de [³⁵S]GTPγS et cette stimulation est proportionnelle à l'activité intrinsèque de la molécule.

Les cellules CHO sont diluées dans un tampon à 20mM HEPES à pH 7.4, à 100mM de NaCl, à 3μM de GDP, à 3mM de MgCl₂ et à 20μg.mL⁻¹ de saporine. L'incubation démarre au moment de l'ajout de 0.2nM de [³⁵S]GTPγS dans un milieu contenant cette préparation cellulaire à la concentration de 20μg.mL⁻¹ et les composés à étudier. Après 1h d'incubation à température ambiante, la réaction est stoppée par une filtration rapide du milieu à travers des filtres GF/B suivie de trois lavages successifs des filtres avec un tampon à 4°C. La liaison non spécifique est mesurée en utilisant une solution à 10μM de GTPγS froid. Pour les composés à activité

antagoniste MT₂, les membranes sont pré-incubées pendant les 30mins qui précèdent l'addition du [³⁵S]GTPγS avec de la mélatonine 3nM et avec l'antagoniste à tester.

Ces tests mesurent donc l'interaction entre les récepteurs mélatoninergiques et les protéines G. Un agoniste stimule la liaison au [³⁵S]GTPγS et cette stimulation est proportionnelle à l'efficacité et à l'activité intrinsèque de la molécule. L'importance de la liaison du [³⁵S]GTPγS (exprimée en dpm) sur les membranes CHO-MT1 et CHO-MT2 s'élève respectivement à 1000 et 2000dpm en activité basale, à 4800 et 8000dpm en présence de mélatonine 1μM, et à 160 et 180dpm en présence de GTPγS, définissant ainsi la liaison non spécifique. Les courbes dose-réponse (réalisées à sept concentrations différentes et en double) sont analysées en utilisant le programme PRISM (Graph Pad Software INC., San Diego, CA).

Les résultats sont exprimés en EC₅₀ (concentration efficace à 50%) et en E_{max} (effet maximal) pour les composés agonistes. Par convention, le ligand naturel, la mélatonine, a une activité de 100% (E_{max}). Les full agonistes stimulent [³⁵S]GTPγS avec un maximum d'efficacité proche de celle de la mélatonine elle-même. Si E_{max} est compris entre 30% et 70%, le composé est considéré comme agoniste partiel. Si E_{max} est inférieur à 30%, le composé est considéré comme antagoniste. Le potentiel antagoniste des composés ayant une activité antagoniste est exprimé en K_B.

$$K_B = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[Ag]}{EC_{50ag}}}$$

IC₅₀ = concentration inhibitrice de l'antagoniste provoquant une inhibition de 50% de la liaison du [³⁵S]GTPγS en présence d'une concentration fixe de mélatonine ([Ag]).

EC_{50ag} = EC₅₀ de la molécule lorsque celle-ci est testée seule.

IV.3. Evaluation de l'affinité sérotoninergique

Une solution de 200μL de membranes de cellules CHO exprimant de façon stable les récepteurs 5-HT_{2c} humains est incubée à 37°C pendant 1h dans une solution tampon composée de 50mM de TRIS/HCl à pH 7.4, 10mM de MgCl₂ et 0.1% de BSA

pour un volume final de 250µL contenant de la [³H]-mésulergine, radioligand de référence, à la concentration de 1nM.

La liaison non spécifique est déterminée par 10µM de miansérine. Pour chaque composé testé, les courbes dose-réponse sont obtenues par déplacement du radioligand. La réaction est stoppée par une filtration rapide sur des filtres GF/B imbibés d'une solution de 0.1% de polyéthylèneimine suivie de trois lavages à froid avec une solution tampon à pH 7.4 (50mM TRIS/HCl). La radioactivité résiduelle est révélée par ajout de Microscint 20 et mesurée à l'aide d'un compteur à scintillation TopCount (Packard).

L'IC₅₀ est déterminée à partir des courbes dose-réponse. Le K_i est ensuite déterminé à l'aide de la formule suivante :

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{K_d}}$$

IC₅₀ = concentration inhibitrice
L = concentration de [³H]-mésulergine
K_d = constante de dissociation (radioligand-récepteur)

IV.4. Evaluation de la biodisponibilité

La culture de cellules de carcinome de colon humain ou Caco-2 permet d'obtenir une monocouche comparable à la barrière intestinale. Ce modèle permet ainsi d'évaluer *in vitro* la perméabilité des molécules à travers cette barrière afin de prédire la fraction absorbée chez l'homme, composante de la biodisponibilité par voie orale.

L'échantillon de référence est composé du produit à tester à la concentration finale de 20µM de Jaune de Lucifer à la concentration finale de 100µM dans du milieu de transport à pH 6.8.

Milieu de transport : HBSS, 0.1% BSA, HEPES 10mM

- à pH 6.8 du côté apical
- à pH 7.4 du côté basolatéral

Milieu apical : 0.142mL d'échantillon de référence

Milieu basolatéral : 0.9mL de milieu de transport ajouté à pH 7.4 (filtré sur 0.22µM)

Les cellules sont pré-incubées dans le milieu de transport pré-chauffé à 37°C à l'étuve (côté apical à pH 6.8 et basolatéral à pH 7.4) sous 5% de CO₂ pendant 30mins, avec les mêmes volumes que lors d'un entretien.

- A t = 0min, le contenu des nacelles est éliminé et remplacé dans le compartiment apical par 0.145mL d'échantillon de référence et dans le compartiment basolatéral par 0.9mL de milieu de transport neuf.
- A t = 5mins, un prélèvement dans le compartiment apical est réalisé afin de déterminer la concentration effective du principe actif lors de l'étude. La quantité de produit s'étant fixé au plastique n'est pas prise en compte dans le calcul de passage. On suppose également que la fixation au plastique s'effectue dans les 5mins qui suivent le dépôt du produit et que le passage du produit à travers les cellules est nul dans l'intervalle de 0 à 5mins.
- Aux temps 35 et 95mins, un prélèvement dans les compartiments basolatéral et apical est réalisé afin de quantifier la quantité de produit ayant traversé les cellules.

Dosage des échantillons : tous les échantillons générés par le robot (apicaux et basolatéraux) sont transférés de façon automatique dans une plaque noire OPTIPLATE 384 puits, puis sont quantifiés successivement en fluorescence et en LC/MSMS. Les échantillons peuvent être stockés à 4°C avant d'être dosés.

Dosage du principe actif en LC/MSMS : afin de déterminer la concentration en principe actif à chaque temps de prélèvement, une gamme de calibration est effectuée à partir de l'échantillon de référence par dilutions successives dans le milieu de transport à pH 7.4. Un blanc est également préparé avec seulement le milieu de transport.

La biodisponibilité est ensuite évaluée en calculant la quantité de principe actif qui a traversé la membrane.

Bibliographie

Bibliographie

Abrial C., Kwiatkowsky F., Chevrier R., Gachon F., Curé H. et Chollet P. "Potentiel thérapeutique de la mélatonine dans la prise en charge de la pathologie cancéreuse" *Pathologie Biologie*, **2005**, *53*, 265-268.

Arendt J. et Skene D. J. "Melatonin as a chronobiotic", *Sleep Medicine Reviews*, **2005**, *9*, 25-39.

Asachenko A. F., Izmer V. V., Babkin A. V., Beletskaya I. P. et Voskoboynikov A. Z. "8-Methoxy-5-methyl-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[a]naphthalene : synthesis and reactivity" *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, **2008**, *57(12)*, 2564-2571.

Bartsch C., Bartsch H. et Lippert T. H. "Rationales to consider the use of melatonin as a chrononcotherapeutic drug" *In vivo*, **1995**, *9*, 305-309.

Baxter G., Kennett G., Blaney F., et Blackburn T. "5-HT₂ receptor subtypes: a family re-united?" *Trends of Pharmacology Sciences*, **1995**, *16(3)*, 105-110.

Béchamp A. J. C. r., **1863**, *56*, 1172

"Béchamp Reduction" *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents, John Wiley & sons*, **2010**, *63*, 284-287.

Berg K. A., Harvey J. A., Spampinato U. et Clarke W. P. "Physiological relevance of constitutive activity of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors" *Trends of Pharmacological Sciences*, **2005**, *26(12)*, 625-30.

Blier P., Piñeyro G., El Mansari M., Bergeron R. et De Montigny C. "Role of somatodendritic 5-HT autoreceptors in modulating 5-HT neurotransmission" *Annals of New York Academy of Science*, **1998**, *861*, 204-216.

Boatright J. H., Rubim N. M. et Luvone P. M. "Regulation of endogenous dopamine release in amphibian retina by melatonin : the role of GABA" *Visual Neuroscience*, **1994**, *11*, 1013-1018.

Bockaert J, Claeysen S, Becamel C, Dumuis A, Marin P. "Neuronal 5-HT metabotropic receptors: fine-tuning of their structure, signaling, and roles in synaptic modulation" *Cell Tissue Research*, **2006**, *326(2)*, 553-72.

Bonhaus D. W., Weinhardt K. K., Taylor M., DeSouza A., McNeeley P. M., Szczepanski K., Fontana D. J., Trinh J., Rocha C.L., Dawson M.W., Flippin L.A. et Eglen R.M. "RS-102221: a novel high affinity and selective, 5-HT_{2C} receptor antagonist" *Neuropharmacology*, **1997**, *36*, 621-629.

Bourin M., Mocaër E. et Porsolt R. "Antidepressant like activity of S 20098 (agomelatine) in the forced swimming test in rodents: involvement of melatonin and serotonin receptors" *Journal of Psychiatry Neuroscience*, **2004**, *29*, 126-133.

Boutin J. A., Audinot V., Ferry G. et Delagrange P. "Molecular tools to study melatonin pathway and actions" *Trends in Pharmacological Sciences*, **2005**, *26*, 412-419.

- Brouillette J. et Quirion R.** "Transthyretin : a key gene involved in the maintenance of memory capacities during aging" *Neurobiology*, **2007**, *29*, 1721-1732.
- Brunner P., Sozer - Topcular N., Jockers R., Ravid R., Angeloni D., Fraschini F., Eckert A., Müller - Spahn F. et Savaskan E.** "Pineal and cortical melatonin receptors MT₁ and MT₂ are decreased in Alzheimer's disease" *European Journal of Histochemistry*, **2006**, *50*, 311-316.
- Buchwald S.L., Guram A. S., Rennels R. A.** "A Simple Catalytic Method for the Conversion of Aryl Bromides to Arylamines" *Angewandte Chemie International Editions English*, **1995**, *34*, 1348-1350.
- Burns C. M., Chu H., Rueter S. M., Hutchinson L. K., Canton H, Sanders - Bush E. et Emeson R. B.** "Regulation of serotonin-2C receptor G-protein coupling by RNA editing" *Nature*, **1997**, *387(6630)*, 303-308.
- Buryanovskyy L., Fu Y., Boyd M., Ma Y., Hsieh T. C., Wu J. M. et Zhang Z.** "Crystal structure of quinone reductase 2 in complex with resveratrol" *Biochemistry*, **2004**, *43*, 11417-11426.
- Calamini B., Santarsiero B. D., Boutin J. A., Mesacar A. D.** "Kinetic, thermodynamic and X-ray structural insights on the interaction of melatonin and analogs with quinone reductase 2" *Biochemical journal*, **2008**, *413*, 81-91.
- Cardinali D. P., Vacas M. I. et Boyer E. E.** "Specific binding of melatonin in bovine brain" *Endocrinology*, **1979**, *105*, 437-44.
- Carrilo - Vico A., Guerrero J. M., Lardone P. J. et Reiter R. J.** "A review of the multiple actions of melatonin on the immune system" *Endocrine*, **2005**, *27*, 189-200.
- Chang A. S., Starnes D. M. et Chang S. M.** "Possible existence of quaternary structure in the highaffinity serotonin transport complex" *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **1998**, *249(2)*, 416-421.
- Cini G., Neri B., Pacini A., Cesati V., Sassoli C., Quattrone S., D'Apolito M., Fazio A., Scapagnini G., Provanzani A. et Quattrone A.** "Antiproliferative activity of melatonin by transcriptional inhibition of cyclin D1 expression: a molecular basis for melatonin-induced oncostatic effects" *Journal of Pineal Research*, **2005**, *9*, 11-24.
- Claustrat B., Brun J. et Chazot G.** "The basic physiology and pathophysiology of melatonin" *Sleep Medicine Reviews*, **2005**, *9*, 11-24.
- Claustrat B.** "Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil" *Médecine du Sommeil*, **2009**, *6*, 12-24.
- Clemmet D. A., Punhani T., Duxon M. S., Blackburn T. P. et Fone K. C.** "Immunohistochemical localisation of the 5-HT_{2c} receptor protein in the rat CNS" *Neuropharmacology*, **2000**, *39*, 123-132.
- Cohen P., Roselle D., Chabner B., Schmidt T. J. et Lippman M.** "Evidence for a cytoplasmic melatonin receptor" *Nature*, **1978**, *274*, 894-895.

Coppen A. J. "Defects in monoamine metabolism and their possible importance in the pathogenesis of depressive syndromes" *Psychiatry Neurologia Neurochirurgia*, **1969**, *72*, 173-180.

Cremers T. I., Rea K., Bosker F. J., Wilkstrom H. V., Hogg S., Mork A. et Westerrink B. H. "Augmentation of SSRI effects on serotonin by 5-HT_{2c} antagonists : mechanistic studies" *Neuropsychopharmacology*, **2007**, *32*, 1550-1557.

Curtius T. "Ueber Stickstoffwasserstoffsäure (Azoimid) N₃H" *Chemische Berichte*, **1890**, *23*, 3023.

De Bodinat C., Guardiola - Lemaître B., Mocaër E., Renard P., Muñoz C. et Millan M. J. "Agomelatine, the first melatonergic antidepressant : discovery, characterization and development" *Nature Reviews Drug Discovery*, **2010**, *9(8)*, 625-642.

De Prado B. M., Castaneda T. R., Galindo A., Del Arco A., Segovia G., Reiter R. J. et Mora F. "Melatonin disrupts circadian rhythms of glutamate and GABA in the neostriatum of the awake rat : a microdialysis study" *Journal of Pineal Research*, **2000**, *29*, 209-216.

Depreux P., Lesieur D., Ait Mansour H., Morgan P., Howell H. E., Renard P., Caignard D. H., Pfeiffer B., Delagrangé P., Guardiola Lemaître B., Yous S. Demarque A., Adam G. et Andrieux J. "Synthesis and structure-activity relationships of novel naphthalenic and bioisosteric related amidic derivatives as melatonin receptor Ligands" *Journal of Medicinal Chemistry*, **1994**, *37*, 3231-3239.

Descamps-François C., Yous S., Chavatte P., Audinot V. Bonnaud A., Boutin J. A., Delagrangé P., Bennejean C., Renard P. et Lesieur D. "Design and synthesis of naphthalenic dimers as selective MT₁ melatonergic ligands" *Journal of Medicinal Chemistry*, **2003**, *46*, 1127-1129.

Dhillon S. et Clarke M. "Tasimelteon : First global approval" *Drugs*, **2014**, *74(4)*, 505-511

Di Bella G., Mascia F., Gualano L. et Di Bella L. "Melatonin anticancer effects : Review" *International Journal of Molecular Sciences*, **2013**, *14*, 2410-2430.

Dopfel R. P., Schulmeister K. et Schernhammer E. S. "Nutritional and lifestyle correlates of the cancer-protective hormone melatonin" *Cancer Detection and Prevention*, **2007**, *31(2)*, 140-148.

Dubocovitch M. L. "Melatonin receptors : are there multiple subtypes ?" *Trends in Pharmacological Sciences*, **1995**, *16*, 50-56.

Dubocovitch M. L., Massena M. I., Jacob S., Sauri D. M. "Melatonin receptor antagonists that differentiated between the human Mel 1a and Mel1b recombinant subtypes are used to assess the pharmacological profile of the rabbit retina ML1 presynaptic heteroreceptor" *Naunyn-Schmiedeberg's Archive of Pharmacology*, **1997**, *355*, 365-375.

Dubocovitch M. L., Delagrangé P., Krause D. N., Sugden D., Cardinali D. P., et Olcese J. "International union of basic and clinical pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification and

pharmacology of G protein-coupled melatonin receptor" *Pharmacological Reviews*, **2010**, 62(3), 343-380.

Dumas J., Miller S., Osterhout M., Khire U., Lowinger T.B., Riedl B., Scott W. J., Smith R. A., Wood J. E., Gunn D., Rodriguez M., Wang M., Turner T. et Brennan C. *US2008/269265 A1*, **2008**.

Dunlop J., Watts S. W., Barrett J. E., Coupet J., Harrison B., Mazandarani H., Nawoschik S., Pangalos M. N., Ramamoorthy S., Schechter L., Smith D., Stack G., Zhang J., Zhang G., et Rosenzweig-Lipson S. "Characterization of vabicaserin (SCA-136), a selective 5-hydroxytryptamine 2C receptor agonist" *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **2011**, 337, 673–680.

Ebisawa T., Karene S. Lerner M. R. et Reppert S. M. "Expression cloning of a high-affinity melatonin receptor from *Xenopus* dermal melanophores" *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **1994**, 91, 6133-6137.

Elsner J., Boeckler F., Davidson K., Sugden D. et Gmeiner P. "Bicyclic melatonin receptor agonists containing a ring junction nitrogen : synthesis, biological evaluation and molecular modeling of the putative bioactive conformation" *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2006**, 14, 1949-1958.

Erspamer V. et Vialli M. *Bollettino della Societa medico-chirurgica di Pavia*, **1937**, 51.

Ettaoussi M., "Conception, synthèse et évaluation pharmacologique de molécules à visée antidépressive", <http://www.sudoc.fr/155025279>, **2009**.

Ettaoussi M., Sabaouni A., Rami M., Boutin J. A., Delagrangé P., Renard P., Spedding M. Caignard D. H., Berthelot P. et Yous S. "Design, synthesis and pharmacological evaluation of new series of naphthalenic analogues as melatonergic (MT1/MT2) and serotonergic 5-HT_{2C} dual ligands (I)" *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2012**, 49, 310-323.

Ettaoussi M., Sabaouni A., Pérès B., Landagaray E., Nosjean O., Boutin J. A., Caignard D. H., Delagrangé P., Berthelot P. et Yous S. "Synthesis and pharmacological evaluation of a series of the agomelatine analogues as melatonin MT1/MT2 agonist and 5-HT_{2c} antagonist" *ChemMedChem*, **2013**, 8(11), 1830-1845.

Ettaoussi M., Pérès B., Jarry C., Nosjean O., Boutin J., Gohier A., Mannoury la Cour C., Caignard D. H., Delagrangé P., Berthelot P. et Yous S. "Synthesis, chiral resolution, absolute configuration assignment and pharmacological evaluation of a series of melatonergic ligands" *Medicinal Chemistry Communication*, **2014**, sous presse.

Faust R., Garratt P. J., Trujillo-Pérez M. A., Piccio V. J. D., Madsen C., Stenstrom A., Frolund B., Davidson K., Teh M. T. et Sugden D. "7-Substituted-melatonin and 7-substituted-1-methylmelatonin analogues : effect of substituents on potency and binding affinity" *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **15**, **2007**, 4543-4551.

Fenoglio - Simeone K., Mazarati A., Sefidvash - Hockley S., Shin D., Wilke J., Milligan H., Sankar R., Rho J. M. et Maganti R. "Anticonvulsant effects of the selective melatonin receptor agonist ramelteon" *Epilepsy & Behavior*, **2009**, 16(1), 52-57.

Fitzgerald L. W., Iyer G., Conklin D. S., Krause C. M., Marshall A, Patterson J. P., Tran D. P., Jonak G. J. et Hartig P. R. "Messenger RNA editing of the human serotonin 5-HT_{2C} receptor" *Neuropsychopharmacology*, **1999**, 21(2 Suppl), 82S-90S.

Fourmaintraux E., Depreux P., Lesieur D., Guardiola-Lemaître B., Bennejean C., Delagrangé P. et Howell H. E. "Tetrahydronaphthalenic derivatives as new agonist and antagonist ligands for melatonin receptors" *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **1998**, 6, 9-13.

Gershon M. D. et Tamir H. "Serotonectin and the family of proteins that bind serotonin" *Biochemical Pharmacology*, **1984**, 33, 3115.

Godson C. et Reppert S. M. "The Mel_{1a} melatonin receptor is coupled to parallel signal transduction pathways" *Endocrinology*, **1997**, 138, 397-404.

Guardiola - Lemaitre B. "Agonistes et antagonistes des récepteurs mélatoninergiques : effets pharmacologiques et perspectives thérapeutiques" *Annals of Pharmacology of France*, **2005**, 63, 385-400.

Hamada A., Chang Y. A., Uretsky N., et Miller D. D. "Dopaminergic agonists: comparative actions of amine and sulfonium analogues of dopamine" *Journal of Medicinal Chemistry*, **1984**, 27(5), 675-680.

Hamilton M. "A rating scale for depression" *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **1960**, 23, 56-62.

Harada S. Fujii C., Hayashi A. et Ohkoshi N. "An association between idiopathic Parkinson's disease and polymorphisms of phase II detoxification enzymes : glutathione S-transferase M1 and quinone oxidoreductase 1 and 2" *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **2001**, 288, 887-892.

Harada S. Tachikawa H. et Kawanishi Y. "A possible association between an insertion/deletion polymorphism of the NQO2 gene and schizophrenia" *Psychiatric Genetics*, **2003**, 13, 205-209.

Hardeland R. et Pandi-Perumal S. R. "Melatonin a potent agent in antioxidative defense : actions as a natural food constituent, gastrointestinal factor, drug and prodrug" *Nutrition and Metabolism*, **2005**, 2, 22-38.

Hardeland R. "Antioxidative protection by melatonin" *Endocrine*, **2005**, 27, 119-130

Hardeland R. "New approaches in the management of insomnia: weighing the advantages of prolonged release melatonin and synthetic melatoninergic agonists" *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **2009**, 5, 341-354.

Hartwig J. F., et Louie J. "Palladium-catalyzed synthesis of arylamines from aryl halides. Mechanistic studies lead to coupling in the absence of tin reagents" *Tetrahedron Letters*, **1995**, 36(21), 3609-3612.

He P., Ouyang X., Zhou S., Yin W., Tang C., Laudon M. et Tian S. "A novel melatonin agonist Neu-P11 facilitates memory performance and improves cognitive impairment in a rat model of Alzheimer' disease" *Hormones and Behavior*, **2013**, 64(1), 1-7.

Heck R. F. et Nolley J_R J. P. "Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides" *Journal of Organic Chemistry*, **1972**, 37(14), 2320-2322.

Hiyama T. et Hatanaka Y. "Cross-coupling of organosilanes with organic halides mediated by a palladium catalyst and tris(diethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate" *Journal of Organic Chemistry*, **1988**, 53(4), 918-920.

Horner L., Hoffmann H. M. R. et Wippel H. G. "Phosphororganische Verbindungen, XII. Phosphinoxyde als Olefinierungsreagenzien" *Chemische Berichte*, **1958**, 91, 61-63.

Horner L., Hoffmann H. M. R., Wippel, H. G. et Klahre G. "Phosphororganische Verbindungen, XX. Phosphinoxyde als Olefinierungsreagenzien" *Chemische Berichte*, **1959**, 92, 2499-2505.

Hoyer D., Clarke D. E., Fozard J. R., Hartig P. R., Martin G. R., Mylecharane E. J., Saxena P. R. et Humphrey P. P. A. "International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine" *Pharmacology Reviews*, **1994**, 46, 157-203.

Hoyer D., Hannon J. P., et Martin G. R. "Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors" *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **2002**, 71, 533-554.

Ishii H., Ishikawa T., Takeda S., Ueki S., Suzuki M. et Harayama T. "Cesium fluoride-mediated Claisen rearrangement of aryl propargyl ether and its application to the synthesis of chelerythrine" *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **1990**, 38(6), 1775-1777.

Ivanova E. A., Bechtold D. A., Dupré S. M., Brennard J., Barrett P., Luckman S. M. et Loudon A. S. "Altered metabolism in the melatonin-related receptor (GPR50) knockout mouse" *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, **2008**, 294, E176-E182.

Jeanty M., Suzenet F. et Guillaumet G. "Synthesis of C3-substituted 4-azaindoles: an easy access to 4-azamelatonin and protected 4-azatryptophan" *Journal of Organic Chemistry*, **2008**, 73, 7390-7393.

Jellimann C., Mathé-Allainmat M., Andrieux J., Kloubert S., Boutin J. A., Nicolas J. P., Bennejean C., Delagrance P. et Langlois M. "Synthesis of phenalene and acenaphthene derivatives as new conformationally restricted ligands for melatonin receptors" *Journal of Medicinal Chemistry*, **2000**, 43, 4051-4062.

Kloubert S., Mathé – Allainmat M., Andrieux J., Sicsic S. et Langlois M. "Synthesis of benzocycloalkane derivatives as new conformationally restricted ligands for melatonin receptors" *Bioorganic and medicinal Chemistry Letters*, **1998**, *8*, 3325-3330.

Landolt H. P. et Wehrle R. "Antagonism of serotonergic 5-HT_{2A/2C} receptors : mutual improvement of sleep, cognition and mood ?" *European Journal of Neuroscience*, **2009**, *29*, 1795–1809.

Langlois M., Brémont B., Shen S., Poncet A., Andrieux J., Sicsic S., Serraz I., Mathé-Allainmat M., Renard P. et Delagrance P. "Design and synthesis of new naphthalenic derivatives as ligands for 2-[125I]iodomelatonin binding sites" *Journal of Medicinal Chemistry*, **1995**, *38*, 2050-2060.

Langmuir I. "The Structure of Atoms and the Octet Theory of Valence" *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **1919**, *5(7)*, 252-9.

Leclerc V., Depreux P., Lesieur D., Caignard D. H., Renard P., Delagrance P., Guardiola - Lemaitre B. et Morgan P. "Synthesis and biological activity of conformationally restricted tricyclic analogs of the hormone melatonin" *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **1996**, *6(10)*, 1071-1076.

Leclerc V., Ettaoussi M., Rami M., Farce A., Boutin J. A., Delagrance P., Caignard D. H., Renard P., Berthelot P. et Yous S. "Design and synthesis of naphthalenic derivatives as new ligands at the melatonin binding site MT₃" *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2011**, *46*, 1622-1629.

Lerner A. B., Case J. D., Takahashi Y. Lee T. H. et Mori W. "Isolation of Melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes" *Journal of the American Chemical Society*, **1958**, *80*, 2587.

Lerner A. B., Case D. J. et Heinzelman R. V. "Structure of melatonin" *Journal of American Chemical Society*, **1959**, *81*, 6084-6085.

Lesch K. P. et Gutknecht L. "Pharmacogenetics of the serotonin transporter" *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, **2005**, *29(6)*, 1062-1073.

Lewy A. J., Bauer V. K., Hasler B. P., Kendall A. R., Pires M. L. et Sack R. L. "Capturing the circadian rhythms of free-running blind people with 0.5mg melatonin" *Brain Research*, **2001**, *918*, 96-100.

Leysen J. E. "5-HT₂ receptors" *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, **2004**, *3(1)*, 11-26.

Li F. N., Kim N. J., Chang D. J., Jang J., Jang H., Jung J. W., Min K. H., Jeong Y. S., Kim S. Y., Park Y. H., Kim H. D., Park H. G. et Suh Y. G. "Synthesis and structural optimization of multiple H-bonding region of diarylalkyl (thio)amides as novel TRPV1 antagonists" *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2009**, *17*, 8149-8160.

Li P. K., Chu G. H., Gillen M. L., Parekh T. et Witt-Enderby P. A. "The development of a charged melatonin receptor ligand" *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **1997**, *7(18)*, 2409-2414.

Liebmann P. M., Wölfer A., Felsner P., Hofer D. et Schauenstein K. "Melatonin and the immune system" *International Archives of Allergy and Immunology*, **1997**, *112*, 203-211.

Lindberg U. H., Nylén B. et Akerman B. "Potential local anaesthetics I : Basic N-(alpha-cycloalkylbenzyl)acylamides and some related compounds" *Acta Pharmaceutica Suecica*. **1968**, *5*, 429-440.

Litinas K. E., Symeonidis T. S. "Convenient synthesis of fused pyrano[3,2-h]- and furo[3,2-h]benzo[f]coumarins from naphthalene-2,3-diol" *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1289-1293

Lin L., Huang Q. X., Yang S. S., Chu J., Wang J. Z. et Tian Q. "Melatonin in Alzheimer's disease" *International Journal of Molecular Sciences*, **2013**, *14*, 14575-14593.

Loiseau F., Le Bihan C., Hamon M., Thiébot M. H. "Effects of melatonin and agomélatine in anxiety-related procedures in rats: interaction with diazepam" *European Neuropsychopharmacology*, **2006**, *16*, 417-428.

López-Giménez J. F., Tecott L. H., Palacios J. M., Mengod G., Vilaró T. M. "Serotonin 2C receptor knockout mice : Autoradiographic analysis of multiple serotonin receptors" *Journal of Neuroscience Research*. **2002**, *67*, 69-85.

Ma X., Idle J. R., Krauz K. W. et Gonzales F. J. "Metabolism of melatonin by human cytochromes P450" *Drug Metabolism and Disposition*, **2005**, *33*, 489-494.

Mailliet F., Ferry G., Vella F., Berger S., Cogé F., Chomarat P., Mallet C., Guénin S. P., Guillaumet G., Viaud-Massuard M. C., Yous S., Delagrangé P., Boutin J. A., "Characterization of the melatonergic MT₃ binding site on the NRH : quinine oxidoreductase 2 enzyme" *Biochemical Pharmacology*, **2005**, *71*, 74-88.

Manda K., Ueno M. et Anzai K. "AFMK, a melatonin metabolite, attenuates X-ray-induced oxidative damage to DNA, proteins and lipids in mice" *Journal of Pineal Research*, **2007**, *42*, 386-393.

Marot C., Chavatte P., Morin-Allory L., Viaud M. C., Guillaumet G., Renard P., Lesieur D. et Michel A. "Pharmacophoric Search and 3D-QSAR Comparative Molecular Field Analysis Studies on Agonists of Melatonin Sheep Receptors" *Journal of Medicinal Chemistry*, **1998**, *41*, 4453-4465.

Masana M. I. et Dubocovich M. L. "Melatonin receptor signaling: finding the path through the dark" *Science's stke*, **2001**, *107*, PE39.

Maurer - Spurej E. "Circulating serotonin in vertebrates" *Cellular and Molecular Life Sciences*, **2005**, *62(16)*, 1881-1889.

Maurer - Spurej E. "Serotonin reuptake inhibitors and cardiovascular diseases : a platelet connection" *Cellular and Molecular Life Sciences*, **2005**, *62(2)*, 159-170.

Mazéas D., Guillaumet G. and Viaud M. C. "Synthesis of New Melatonergic Ligands Including Azaindole Moiety" *Heterocycles*, **1999**, *50*, 1065-1080.

McCorvy J. D., Harland A. A., Maglathlin R. et Nichols D. E. "A 5-HT_{2C} receptor antagonist potentiates a low dose amphetamine-induced conditioned place preference" *Neuroscience Letters*, **2011**, *505*(1), 10-13.

Mésangeau C., Pérès B., Descamps-François C., Chavatte P., Audinot V., Coumilleau S., Boutin J. A. Delagrance P., Renard P., Caignard D. H., Berthelot P. et Yous S. "Design, synthesis and pharmacological evaluation of novel naphthalenic derivatives as selective MT₁ melatonergic ligands" *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2010**, *18*, 3426-3436.

Milano W., De Rosa M., Milano L., Riccio A., Sanseverino B. et Capasso A. "Successful treatment with agomelatine in NES : a series of five cases" *The Open Neurology Journal*, **2013**, *4*(7), 32-37.

Millan M. J., Gobert A., Lejeune F., Dekeyne A., Newman-Tancredi A., Pasteau V., Rivet J. M. et Cussac D. "The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2c} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways" *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **2003**, *306*, 954-964.

Miyamoto M. "Pharmacology of Ramelteon, a Selective MT₁/MT₂ Receptor Agonist: A Novel Therapeutic Drug for Sleep Disorders" *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **2009**, *15*, 32-51.

Mizutani T., Murakami T., Kurahashi T. et Ogashi H. "An Artificial Receptor for Dimethyl Aspartate" *Journal of Organic Chemistry*, **1996**, *61*(2), 539-548.

Moghaddam F. M., Sharifi A. et Saidi M. R. *Journal of Chemical Research*, **1996**, 338-339.

Morellato L., Lefas – Le Gall M., Langlois M., Caignard D. H., Renard P., Delagrance P. et Mathé - Allainmat M. "Synthesis of new *N*-(arylcyclopropyl)acetamides and *N*-(arylvinyl)acetamides as conformationally-restricted ligands for melatonin receptors" *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2013**, *23*, 430-434.

Morera - Fumero A. et Abreu - Gonzalez P. "Role of melatonin in Schizophrenia" *International Journal of Molecular Sciences*, **2013**, *14*, 9037-9050.

Newman S. G., Aureggi V., Bryan C. S. et Lautens M. "Intramolecular cross-coupling of *gem*-dibromoolefins: a mild approach to 2-bromo benzofused heterocycles" *Chemical Communication*, **2009**, 5236-5238.

Nichols D.E. and Nichols C. D. "Serotonin receptors" *Chemical Reviews*, **2008**, *108*(5), 1614-1641.

Niles L. P., Wong Y., Mishra R. K. et Brown G. M. "Melatonin receptors in brain" *European Journal of pharmacology*, **1979**, *55*, 219-220.

Nosjean O., Ferro M., Cogé F., Beauverger P., Henlin J. M., Lefoulon F., Fauchère J. L., Delagrangé P., Canet E. et Boutin J. A. "Identification of melatonin-binding site MT_3 as the quinone reductase 2" *Journal of Biological Chemistry*, **2000**, 275(40), 31311-31317.

Nowak J. et Zawilka J. B. "Melatonin and its physiological and therapeutic properties" *Pharmacology World Science*, **1998**, 20, 18-27.

Orita A., Yaruva J. et Otera J. "Integrated chemical process : one-pot aromatization of cyclic enones by the double elimination methodology" *Angewandte Chemie International Edition*, **1999**, 38(15), 2267-2270.

Osborne A. G. et Miller L. A. D. "Regioselective alkoxydehalogenation of 2,4-dihalogenoquinolines and a reinvestigation of the bromination of 2-methoxyquinoline" *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions*, **1993**, 2/05375F.

Pan L., Fu J. H., Xue X. D., Xu W., Zhou P. et Wei B. "Melatonin protects against oxidative damage in neonatal rat model of bronchopulmonary dysplasia" *World Journal of Pediatrics*, **2009**, 5, 216-221.

Park K. K. and Jeong J. "Facile synthesis of region isomeric naphthofurans and benzodifurans" *Tetrahedron*, **2005**, 61, 545-553.

Pickering D. S. et Niles L. P. "Pharmacological characterization of melatonin binding sites in Syrian hamster hypothalamus" *European Journal of Pharmacology*, **1990**, 175, 71-77.

Poissonnier - Durieux S., Ettaoussi M., Pérès B., Boutin J. A., Audinot V., Bennejean C., Delagrangé P., Caignard D. H., Renard P., Berthelot P., Lesieur D. et Yous S. "Synthesis of 3-phenylnaphthalenic derivatives as new selective MT_2 melatoninergic ligands" *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2008**, 6, 8339-8348.

Quay W. B. "Circadian and estrous rhythms in pineal melatonin and 5-hydroxy indole-3-acetic acid" *Proceeding of the society for Experimental Biology and Medicine*, **1964**, 115, 710-713.

Quesseveur G., Nguyen H. T., Gardier A. et Guiard B. P. "5-HT₂ ligands in the treatment of anxiety and depression" *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **2012**, 21(11), 1701-1725

Rajaratnam S. M. W., Polymeropoulos M. H., Fisher D. M., Roth T., Scott C., Birznieks G. et Klerman E. B. "Melatonin agonist tasimelteon (VEC-162) for transient insomnia after sleep-time shift : two randomised controlled multicentre trials" *The Lancet*, **2009**, 373, 482- 491.

Rami M, Landagaray E., Ettaoussi M., Boukhalfa K., Caignard D. H., Delagrangé P., Berthelot P. et Yous S. "Novel conformationally constrained analogues of Agomelatine as new melatoninergic ligands" *Molecules*, **2013**, 18, 154-166.

- Ramirez F., Desai N. B. et McKelvie N.** "A new synthesis of 1-1-dibromoolefins via phosphine-dibromomethylenes. The reaction of triphénylphosphine with carbon tetrabromide" *Journal of American Chemical Society*, **1962**, 1745-1747.
- Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M. et Moore P. K.** "Other peripheral mediators: 5-hydroxytryptamine and purines" *Rang & Dale's pharmacology, 5th ed. Edinburgh*, **2003**.
- Rapport M. M., Green A. A. et Page I. H.** *The Journal of Biological Chemistry*, **1948**, 176, 1243.
- Redman L. M. et Ravussin E.** "Lorcaserin for the treatment of obesity" *Drugs Today*, **2010**, 46, 901-910.
- Reimer K. et Tiemann F.** *Chemische Berichte*, **1876**, 9, 824 & 1268-1285.
- Reiter R. J., Tan D. X. et Maldonado M. D.** "Melatonin as an antioxydant: physiology versus pharmacology" *Journal of pineal Research*, **2005**, 39, 215-216.
- Reiter R., Tan D. X., Korkmaz A. et Manchester L.** "The disaster in Japan: utility of melatonin in providing protection against ionizing radiation" *Journal of Pineal Research*, **2011**, 50, 357-358.
- Reppert S. M., Weaver D. R. et Ebisawa T.** "Cloning and characterization of mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses" *Neuron*, **1994**, 13, 1177-1185.
- Reppert S. M., Godson C., Mahle C. D. et Weaver D. R.** "Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel_{1b} melatonin receptor" *Neurobiology*, **1995**, 92, 8734-8738.
- Rieche A., Gross H. et Höft E.** *Chemische Berichte*, **1960**, 93(1), 88-94.
- Riggs R. M., McKenzie A. T., Byrn S. R., Nichols D. E., Foreman M. M. et Truex L. L.** "Effect of β -alkyl substitution on D-1 dopamine agonist activity : absolute configuration of β -methyldopamine" *Journal of medicinal chemistry*, **1987**, 30(10), 1914-1918.
- Rivara S., Mor M., Spadoni G. et Tarzia G.** "Melatonin receptor agonists: SAR and applications to the treatment of sleep - wake disorders" *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2008**, 8, 954-968.
- Rodriguez C., Martin V., Herrera F., Garcia-Santos G., Rodriguez-Blanco J., Casado-Zapico S., Sánchez-Sánchez A. M., Suárez S., Puente-Moncada N., Anitua M. J., et Antolin I.** "Mechanisms involved in the pro-apoptotic effect of melatonin in cancer cells" *International Journal of Molecular Sciences*, **2013**, 14, 6597-6613.
- Rollag M. D., Morgan R. J., Niswender G. D.** "Route of melatonin secretion in sheep" *Endocrinology*, **1978**, 102, 1-8.
- Rosengarten H., Meller E. et Friedhoff A. J.** "In vitro enzymatic formation of melatonin by human erythrocytes" *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, **1972**, 4, 457-465.

Roth J. A., Rabin R. et Agnello K. "Melaton suppression of PC12 cell growth and death" *Brain Research*, **1997**, 768, 63-70.

Rudnick G. et Wall S. C. "The molecular mechanism of "ecstasy" 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) : serotonin transporters are targets for MDMA-induced serotonin release" *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **1992**, 89(5), 1817-21.

Rudnick G. et Wall S. C. "*p*-Chloroamphetamine induces serotonin release through serotonin transporters" *Biochemistry*, **1992**, 31(29), 6710-6718.

Savaskan E., Ayoub M. A., Ravid R., Angeloni D., Fraschini F., Meier F., Eckert A., Müller - Spahn F. et Jockers R. "Reduced hippocampal MT₂ melatonin receptor expression in Alzheimer's disease" *Journal of Pineal Research*, **2005**, 38, 10-16.

Sharp T., Bramwell S.R. et Grahame-Smith D. G. "Release of endogenous 5-hydroxytryptamine in rat ventral hippocampus evoked by electrical stimulation of the dorsal raphe nucleus as detected by microdialysis: sensitivity to tetrodotoxin, calcium and calcium antagonists" *Neuroscience*, **1990**, 39(3), 629-637.

Shih J. C., Chen K. et Ridd M. J. "Monoamine oxidase : from genes to behavior" *Annual Review of Neuroscience*, **1999**, 22, 197.

Silva S. O., Rodrigues M. R., Carvalho S. R. Q., Catalani L. H., Campa A. et Ximenes V. F. "Oxidation of melatonin and its catabolites, *N*¹-acetyl-*N*²-formyl-5-methoxykynuramine and *N*¹-acetyl-5-methoxykynuramine, by activated leucocytes" *Journal of Pineal Research*, **2004**, 37, 171-175.

Simonneaux V. et Ribelayga C. "Generation of the melatonin endocrine message in mammals : A review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides and other pineal transmitters" *Pharmacological Review*, **2003**, 55, 325-395.

Skene D. J., Papagiannidou E., Hashemi E., Snelling J., Lewis D. F., Fernandez M. et Ioannides C. "Contribution of CYP1A2 in the hepatic metabolism of melatonin: studies with isolated microsomal preparations and liver slices" *Journal of Pineal Research*, **2001**, 31, 333-342.

Smith B. M., Smith J. M., Tsai J. H., Schultz J. A., Gilson C. A., Estrada S. A., Chen R. R., Park D. M., Prieto E. B., Gallardo C. S., Sengupta D., Dosa P. I., Covell J. A., Ren A., Webb R. R., Beeley N. R. A., Martin M., Morgan M., Espitia S., Saldana H. R., Bjenning C., Whelan K. T., Grottick A. J., Menzaghi F. et Thomsen W. J. "Discovery and Structure-Activity Relationship of (1R)-8-Chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-1H-3-benzazepine (Lorcaserin), a Selective Serotonin 5-HT_{2C} Receptor Agonist for the Treatment of Obesity" *Journal of Medicinal Chemistry*, **2008**, 51(2), 305-313.

Spadoni G., Stankov B., Duranti A., Bielle G., Lucini V., Salvatori A. et Fraschini F. "2-Substituted 5-methoxy-N-acyltryptamines : synthesis, binding affinity for the melatonin receptor, and evaluation of the biological activity" *Journal of medicinal chemistry*, **1993**, 36(25), 4069-4074.

Stille J. K., Milstein D. "A general, selective, and facile method for ketone synthesis from acid chlorides and organotin compounds catalyzed by palladium" *Journal of American Chemical Society*, **1978**, *100*, 3636-3638.

Sumaya I. C., Masana M. I. et Dubocovich M. L. "The antidepressant-like effect of melatonin receptor ligand luzindole in mice during forced swimming requires expression of MT2 but not MT1 melatonin receptors" *Journal of Pineal Research*, **2005**, *39*, 170-177.

Takahashi J. S. "Circadian rhythms: ICER is nicer at night (sir!)" *Current Biology*, **1994**, *4(2)*, 165-168.

Tan D. X., Chen L. D., Poeggeler B., Manchester L. C. et Reiter R. J. "Melatonin: a potent endogenous hydroxyl radical scavenger" *Endocrine Journal*, **1993**, *1*, 57-60.

Tian S. W., Laudon M., Han L., Gao J., Huang F. L., Yang Y. F. et Deng H. F. "Antidepressant and anxiolytic effects of the novel melatonin agonist Neu-P11 in rodent models" *Acta Pharmacologica Sinica*, **2010**, *31(7)*, 775-783.

Twarog B. M. et Page I. H. "Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its determination" *American Journal of Physiology*, **1953**, *175*, 157-161.

Uchikawa O., Fukatsu K., Tokunoh R., Kawada M., Matsumoto K., Imai Y., Hinuma S., Kato K., Nishikawa H., Hirai K., Miyamoto M., et Ohkawa S. "Synthesis of a novel series of tricyclic indan derivatives as melatonin receptor agonists", *Journal of Medicinal Chemistry*, **2002**, *45*, 4222-4239.

Vakkuri O., Lamsa E., Rahkamaa E., Ruotsalainen H. et Leppaluoto J. "Iodinated melatonin : preparation and characterization of molecular structure by mass or ¹H NMR spectroscopy" *Analytical Biochemistry*, **1984**, *142*, 284-289.

Vakkuri O., Leppaluoto J. et Vuolteenaho O. "Development and validation of melatonin radioimmunoassay using radioiodinated melatonin tracer" *Acta Endocrinologica*, **1984**, *106*, 152-157.

Vanecek J. "Cellular mechanism of melatonin action" *Physiological Reviews*, **1998**, *78*, 687-721.

Vilsmeier A., Haack A. *Chemische Berichte*, **1927**, *60*, 119.

Wadsworth W. S. Jr. et Emmons W. D. "The utility of phosphonate carbanions in olefin synthesis" *Journal of American Chemical Society*, **1961**, *83*, 1733-1738.

Waldauser F., Steger H. et Vorkapic P. "Melatonin secretion in man and the influence of exogenous melatonin in some physiological and behavioral variables" *Advances in Pineal Research*, **1987**, *2*, 209-221.

Wang W. et Jaiswal A. K. "Nuclear factor Nrf2 and antioxidant response element regulate NRH : quinone oxidoreductase 2 (NQO2) gene expression and antioxidant induction" *Free Radical Biology and Medicine*, **2006**, *40*, 1119-1130.

Wheland G. W. "The theory of resonance and its applications to organic chemistry" *John Wiley and Sons, Inc., New York, 1944.*

Williamson A. "XLV. Theory of aetherification" *Philosophical Magazine Series 3, 1850, 37(251), 350-356.*

Witt-Enderby P. A., Chu G. H., Gillen M. L. et Li P. K. "Development of a high-affinity ligand that binds irreversibly to Mel1b melatonin receptors" *Journal of Medicinal Chemistry, 1997, 40, 4195-4198.*

Wittig G., et Schöllkopf U. "Triphenylphosphinemethylene as an olefin-forming reagent I" *Chemische Berichte, 1954, 87, 1318-1330.*

Wohl A. "Bromierung ungesättigter Verbindungen mit N-Brom-acetamid, ein Beitrag zur Lehre vom Verlauf chemischer Vorgänge" *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 1919, 52, 51-63*

Wu Y. H., Zhou J. N., Van Heerikhuize J., Jockers R. et Swaab D. F. "Decreased MT₁ melatonin receptor expression in the suprachiasmatic nucleus in aging and Alzheimer's diseases" *Neurobiology Aging, 2007, 28, 1239-1247.*

Xu H. et Wolf C. "Copper catalyzed coupling of aryl chlorides, bromides and iodides with amines and amides" *Chemical Communication, 2009, 1715-1717.*

Yous S., Andrieux J., Howell H. E., Morgan P. J., Renard P. Pfeiffer B., Lesieur D., Guardiola-Lemaître B. "Novel naphthalenic ligands with high affinity for melatonin receptor" *Journal of Medicinal Chemistry, 1992, 35, 1484-1495.*

Zhdanova I. V., Wurtman R. J., Morabito C., Piotrovskaya V. R., Lynch H. J. "Effect of low oral doses of melatonin, given 2-4 hours before habitual bedtime, on sleep in normal young humans" *Sleep, 1996, 19, 423-431.*

Ziegler K., Schenk G., Krockow E. W., Siebert A., Wenz A., Weber H. "Die Synthese des Cantharidins" *Justus Liebigs Annalen der Chemie, 1942, 551, 1-79.*

Zlotos D. P. "Recent progress in the development of agonists and antagonists for melatonin receptors" *Current Medicinal Chemistry, 2012, 19(21), 3532-3549.*

Zlotos, D. P., Jockers R., Cecon E., Rivara S. et Witt-Enderby A. "MT₁ and MT₂ Melatonin Receptors : ligands, models, oligomers and therapeutic potential" *Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 57, 3161-3185.*

Annexes

Annexes

Abréviations

Les abréviations et notations particulières utilisées dans ce mémoire sont explicitées ci-dessous :

- δ : déplacement chimique
- 2-[¹²⁵I]-MCA-NAT = 2-[¹²⁵I]iodo-5-méthoxycarbonylamino-*N*-acétyltryptamine
- 2-OMEL = *N*-(2-(5-Méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl)-éthyl)-acétamide
- 5-MCA-NAT = 5-Méthoxycarbonylamino-*N*-acétyltryptamine
- 5-HIAA = Acide 5-hydroxyindole acétique
- 5-HIAC = 5-Hydroxyindole-acétaldéhyde
- 5-HT = 5-Hydroxytryptamine ou sérotonine
- 5-HTOL = 5-Hydroxytryptophol
- AADC = L-amino acide décarboxylase
- Acb = Noyaux accumbens
- ADN = Acide désoxyribonucléique
- ADNc = Acide désoxyribonucléique complémentaire
- AFMK = *N*-Acétyl-*N*-formyl-5-méthoxykynurénamine
- AlCl₃ = Chlorure d'aluminium
- AMK = *N*-Acétyl-5-méthoxykynurénamine
- AMM = Autorisation de mise sur le marché
- AMPc = Adénosine monophosphate cyclique
- ATP = Adénosine triphosphate
- ARNm = Acide ribonucléique messenger
- BH₃ = Borane
- Boc₂O = Dicarbonat de di-*tert*-butyle
- Br₂ = Dibrome
- BrCH₂CCH = bromure de propargyle
- BrCH₂CN = Bromoacétonitrile
- BrCH₂COOEt = Bromoacétate d'éthyle
- BrCH₂NO₂ = Bromonitrométhane
- BrCOCH₂Br = Bromure de bromoacétyle
- *c*-3-OHMEL = 3-hydroxymélatonine cyclique
- C₆H₅OCONHMe = *N*-méthylphénylcarbamate
- CBr₄ = Tétrabromure de carbone
- *c*C₃H₅COCl = Chlorure de cyclopropane carbonyle
- CCl₄ = Tétrachlorure de carbone
- CDCl₃ = Chloroforme deutéré

- $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ = Trifluoroéthanol
- $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ = Anhydride triflique ou anhydride trifluoroacétique
- COCH_3Cl = Chlorure d'acétyle
- CH_3I = Iodure de méthyle
- CH_3NH_2 = Méthylamine
- $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ = Acide méthane sulfonique
- CHCl_3 = Chloroforme
- CHO = Lignée cellulaire ovarienne d'hamster chinois
- $\text{Cl}_2\text{CHOCH}_3$ = Dichlorométhylmethylether
- $\text{ClCOCH}_2\text{OMe}$ = Chlorure de méthoxyacétyle
- ClCOCH_3 = Chlorure d'acétyle
- ClCOOBn = Chloroformiate de benzyle
- ClCOOEt = Chloroformiate d'éthyle
- ClCOOMe = Chloroformiate de méthyle
- CLHP = Chromatographie liquide haute performance
- ClSO_3H = Acide chlorosulfonique
- COSY = COrelated Spectroscopy (corrélation ^1H - ^1H en ^1J)
- CRE = cAMP response element
- CREB = C-AMP Response Element-binding protein c'est-à-dire la protéine se liant au CRE
- CsF = Fluorure de césium
- Cu_2O = Oxyde de cuivre (I)
- CuI = Iodure de cuivre
- CYP1A1 = Cytochrome P450, famille 1, sous famille A, polypeptide 1
- CYP1A2 = Cytochrome P450, famille 1, sous famille A, polypeptide 2
- CYP1B1 = Cytochrome P450, famille 1, sous famille B, polypeptide 1
- CYP2C9 = Cytochrome P450, famille 2, sous famille C, polypeptide 9
- CYP2C19 = Cytochrome P450, famille 2, sous famille C, polypeptide 19
- DAG = Diacylglycérol
- DCM = Dichlorométhane
- DEPT135 = Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
- DMA = Dégénérescence maculaire liée à l'âge
- DMF = Diméthylformamide
- DMSO = Diméthylsulfoxyde
- $\text{DMSO-}d_6$ = Diméthylsulfoxyde deutéré
- EDCI = 1-Ethyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
- EGRF = Epidermal growth factor receptor
- EKC = Electrophorèse cinétique capillaire
- EP = Ether de pétrole

- Et₂O = Ether diéthylique
- Et₃N = Triéthylamine
- EtNCO = Isocyanate d'éthyle
- EtNCS = Isothiocyanate d'éthyle
- EtOAc = Acétate d'éthyle
- EtOH = Ethanol
- EtSO₂Cl = Chlorure d'éthylsulfonyle
- FAD = Flavine adénine dinucléotide
- F(CH₂)₂NH₂ = 2-Fluoroéthylamine
- FCH₂COOEt = Fluoroéthanoate d'éthyle
- FDA = Food and Drug administration
- GABA = Acide γ-amino butirique
- G_i = Protéine G inhibitrice
- GMPc = guanosine monphosphate cyclique
- GnRH = Gonadotropin-releasing hormone
- G_{q/11} = Protéine G activant la phospholipase C
- G_s = Protéine G stimulatrice
- GTP = Guanosine triphosphate
- H₂ = Dihydrogène
- H₂O = eau
- H₂SO₄ = Acide sulfurique
- HAM-D = Echelle de depression de Hamilton
- HCl = Solution aqueuse d'acide chlorhydrique
- HIOMT = Hydroxyindole O-méthyltransférase
- HMBC = Heteronuclear MultiBond Correlation (Corrélation ¹³C-¹H en ²J et ³J)
- HOBT = Hydroxybenzotriazole
- HPLC = Chromatographie liquide haute performance
- HSQC = Heteronuclear Single-Quantum Correlation (corrélation ¹³C-¹H en ¹J)
- IC₅₀ = Concentration inhibitrice médiane
- IDO = Indoleamine 2,3-dioxygénase
- IL-1, IL-2 et IL-6 = Interleukine 1, 2 et 6
- IFN-γ = Interféron γ
- IMAO = Inhibiteur de la monoamine oxydase
- IMC = Indice de masse corporel
- IP₃ = Inositol triphosphate
- IR = Infrarouge
- ISRS = Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
- IUPHAR = Union International de pharmacologie
- K₂CO₃ = Carbonate de potassium

- $K_2Cr_2O_7$ = Dichromate de potassium
- K_i = Constante d'inhibition
- $KMnO_4$ = Permanganate de potassium
- $KOCN$ = Cyanate de potassium
- $KSCN$ = Thiocyanate de potassium
- LH = Hormone lutéinisante
- $LiAlH_4$ = Hydrure mixte de lithium et d'aluminium
- Log P = Logarithme du rapport des concentrations de la substance étudiée dans l'octanol et dans l'eau
- MAO-A = Monoamine oxydase A
- MAO-B = Monoamine oxydase B
- MAPK = Mitogen-activated protein kinase
- *m*-CPBA = Acide métachloroperbenzoïque
- Me_2SO_4 = Diméthylsulfate
- MeNCS = Isothiocyanate de méthyle
- MeOH = Méthanol
- $MeSO_2Cl$ = Chlorure de méthylsulfonyle
- $MgSO_4$ = Sulfate de magnésium
- MPO = Myélopéroxydase
- MPTP = permeability transition pore
- MRR = Melatonin related receptor
- MsCl = Chlorure de mésyle
- N_2H_4 = Hydrazine
- Na_2CO_3 = Carbonate de sodium
- $NaBiO_3$ = Bismuthate de sodium
- NaCN = Cyanure de sodium
- NaOH = Solution aqueuse d'hydroxyde de sodium
- NaH = Hydrure de sodium
- $NaHCO_3$ = Hydrogénocarbonate de sodium
- NaN_3 = Azoture de sodium
- NaOMe = Méthanolate de sodium
- NAT = N-acétyltransférase
- Na^tBuO = Tert-butylate de sodium
- NBS = *N*-bromosuccinimide
- NES = Night eating symptoms
- NH_2CH_3 = Méthylamine
- NH_2COCH_3 = Acétamide
- Ni Raney = Nickel de Raney
- NOESY = Spectroscopie effet nucléaire overhauser

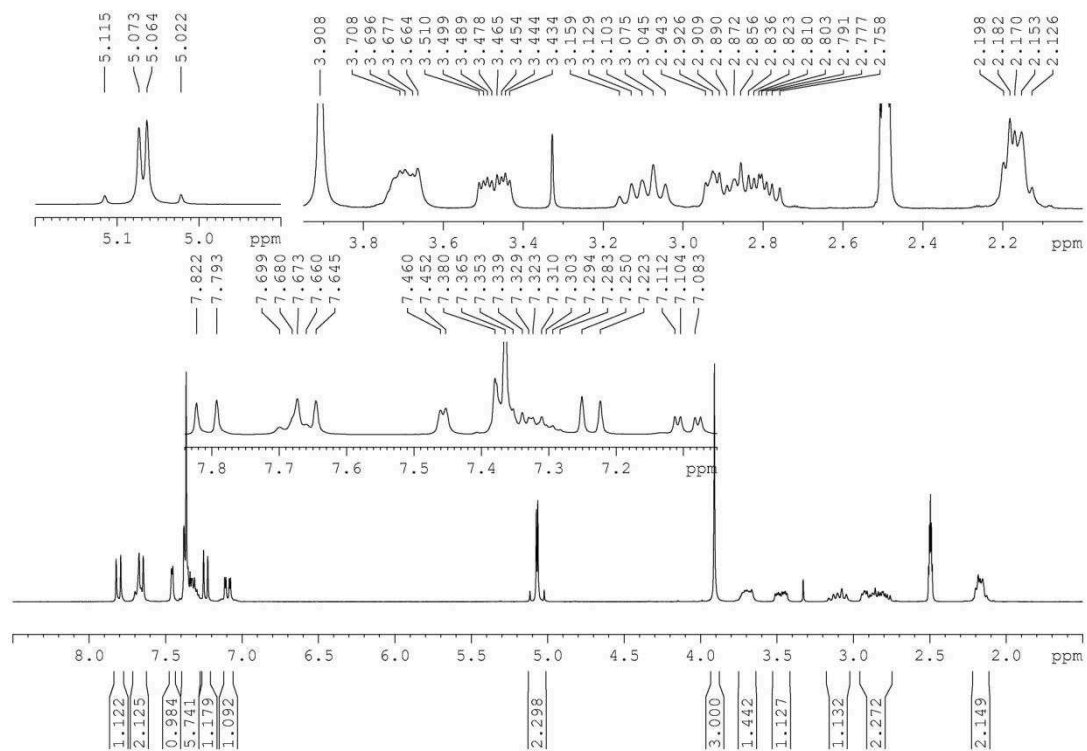
- NRH = Enzyme dihydronicotinamide riboside
- NSC = noyaux suprachiasmatiques
- p53 = Protéine cellulaire de 53000 Dalton
- PCC = Chlorochromate de pyridinium
- P-CREB = C-AMP Response Element-binding protein c'est-à-dire la protéine se liant au CRE
- Pd/C = Palladium sur charbon
- PdCl₂(PPh₃)₂ = Chlorure de bistriphénylphosphine palladium (II)
- Pd(OAc)₂ = Diacétate de palladium
- PIP₂ = Biphosphate du phosphatidylinositol
- PKA = Protéine kinase AMP dépendante
- PLC = phospholipase C
- PM = Phase mobile
- PPh₃ = Triphénylphosphine
- POCl₃ = Oxychlorure de phosphore
- PO(OEt)₂CH₂CN = cyanométhylphosphonate de diéthyle
- P(*o*-tol)₃ = Tri(ortho-tolyl)phosphine
- PPA = Acide polyphosphorique
- PrNCO = Isocyanate de propyle
- PrNCS = Isothiocyanate de propyle
- PSC = Phase stationnaire chirale
- QR1 = Quinone Réductase 1
- QR2 = Quinone Réductase 2
- RCPG = Récepteur couplé à une protéine G
- RMN = Résonance magnétique nucléaire
- RPE = Résonance paramagnétique électronique
- RSA = Relations structure - activité
- RSAA = Relations structure-affinité-activité
- RZR/ROR = Retinoic Z receptor/retinoic-acid receptor-related orphan receptor
- SAD = Désordres affectifs saisonniers
- SERT = serotonin transporter
- Si(CH₃)₃CN = Cyanure de triméthylsilyle
- SNC = Système nerveux central
- SOCl₂ = Chlorure de thionyle
- TA = Température ambiante
- TBAB = bromure de tétra-butyl ammonium
- *t*BuONa = Tert-butylate de sodium
- THF = Tétrahydrofurane
- TiCl₄ = Tétrachlorure de titane

- UV = Ultraviolet
- VMAT = Vesicular monoamine transporter
- ZnI_2 = Iodure de zinc

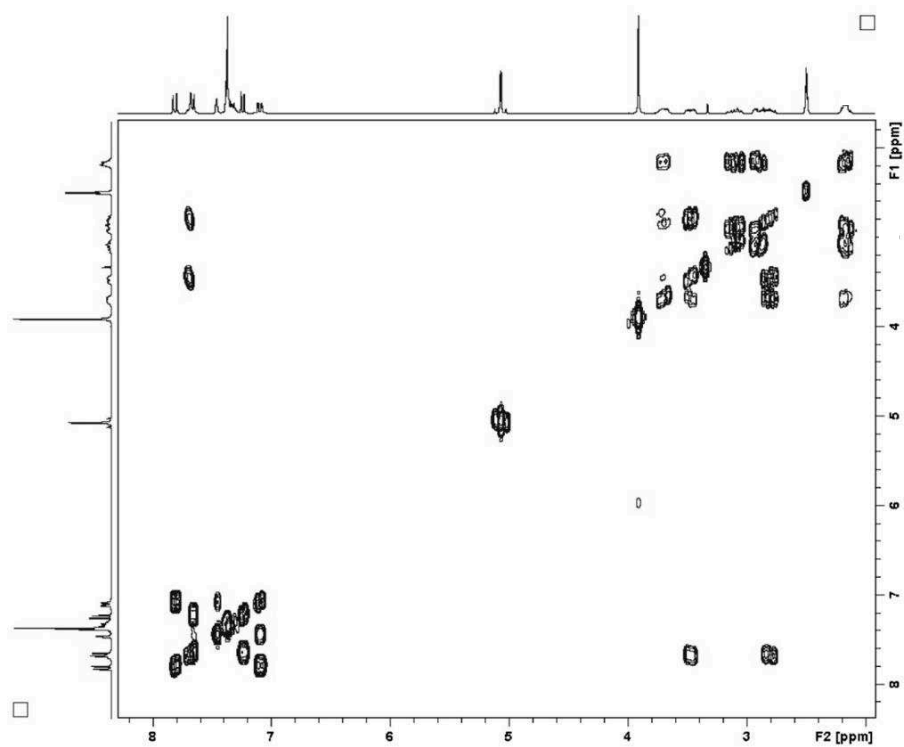
Spectres RMN

Naphtocyclopentane - carbamate Cbz (9e)

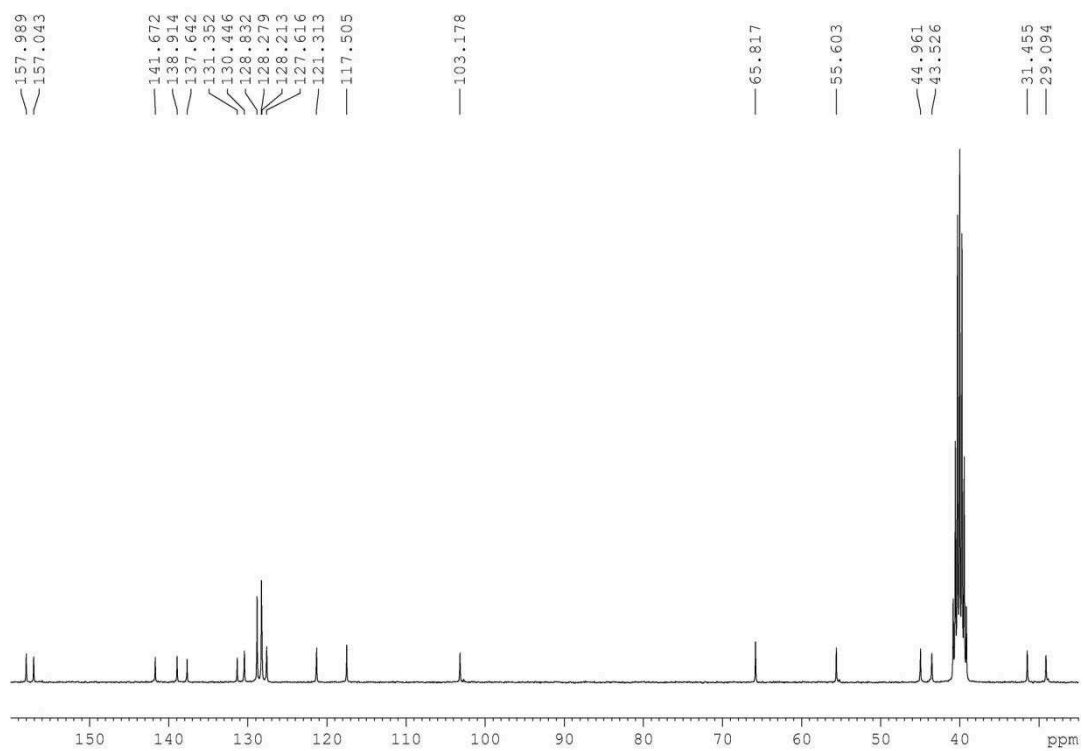
RMN ^1H dans le $\text{DMSO-}d_6$



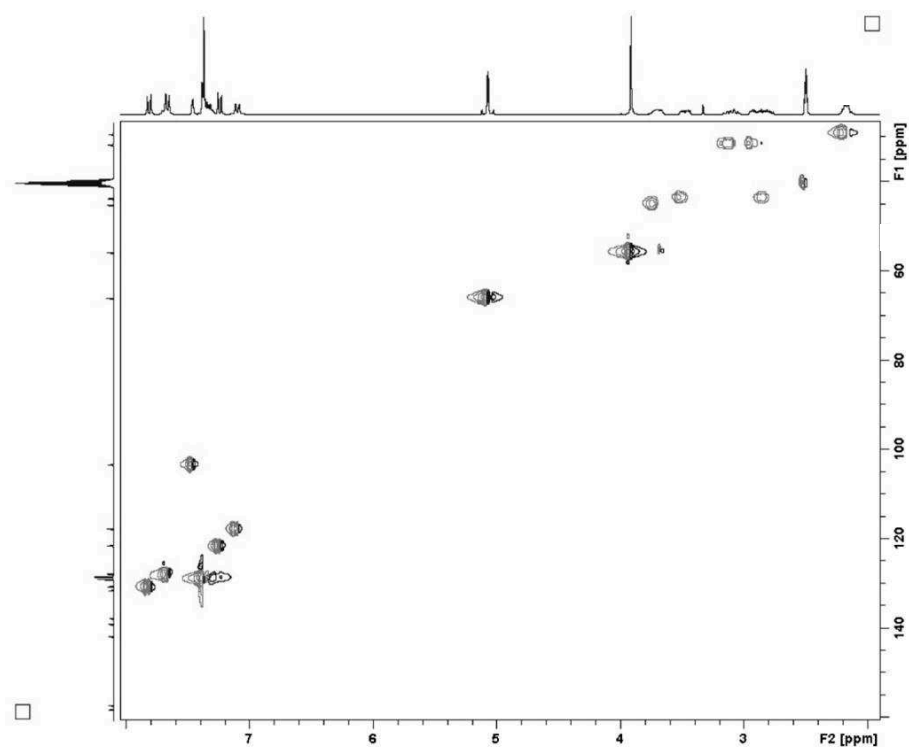
RMN 2D COSY dans le $\text{DMSO-}d_6$



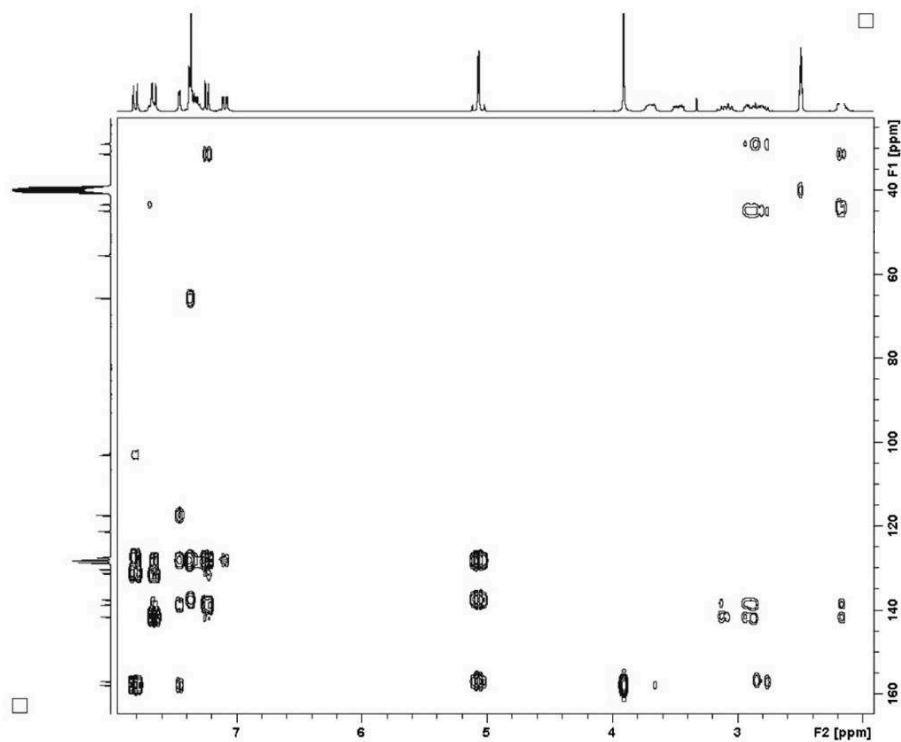
RMN ^{13}C dans le $\text{DMSO-}d_6$



RMN 2D HSQC dans le $\text{DMSO-}d_6$

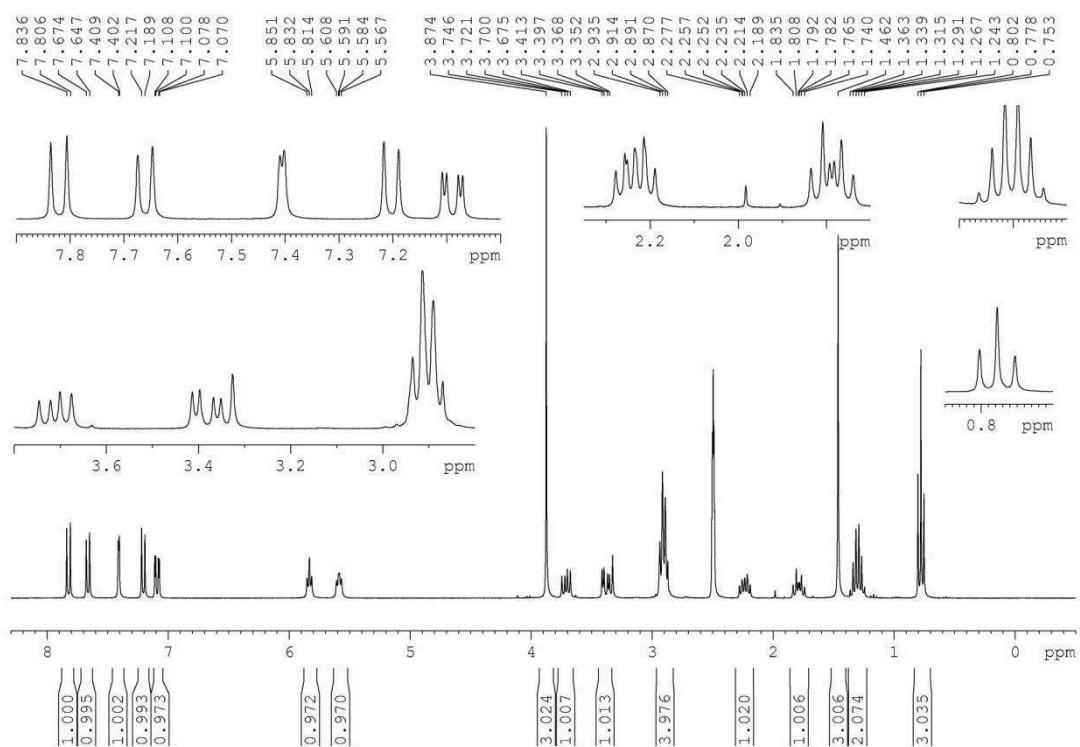


RMN 2D HMBC dans le DMSO-*d*₆

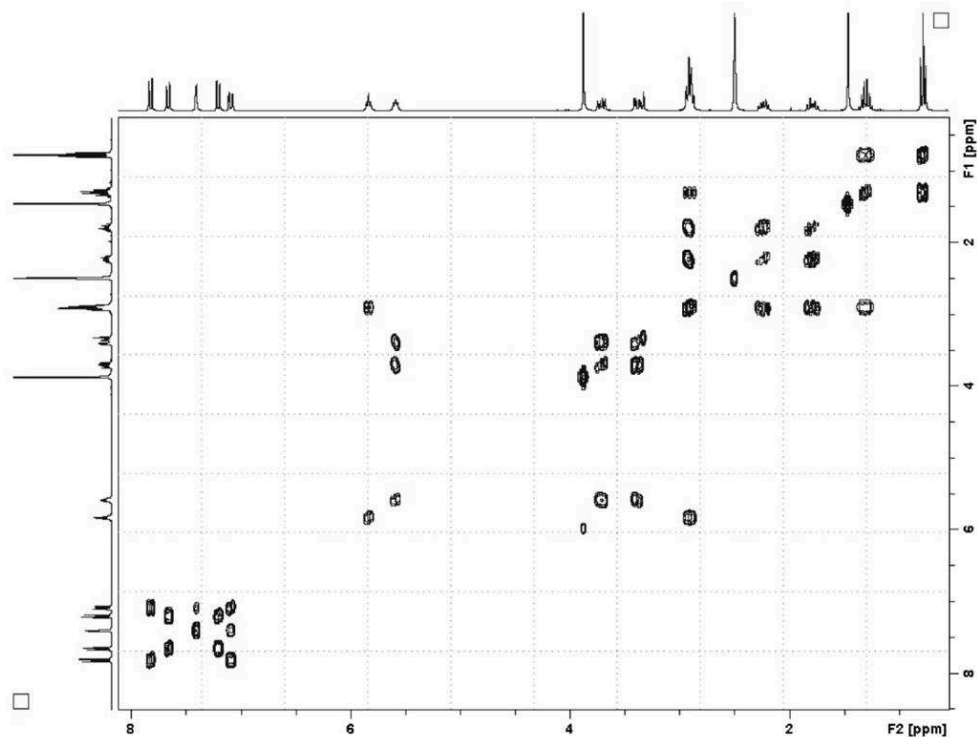


1-Méthylnaphthocyclopentane - Urée propyl (14d)

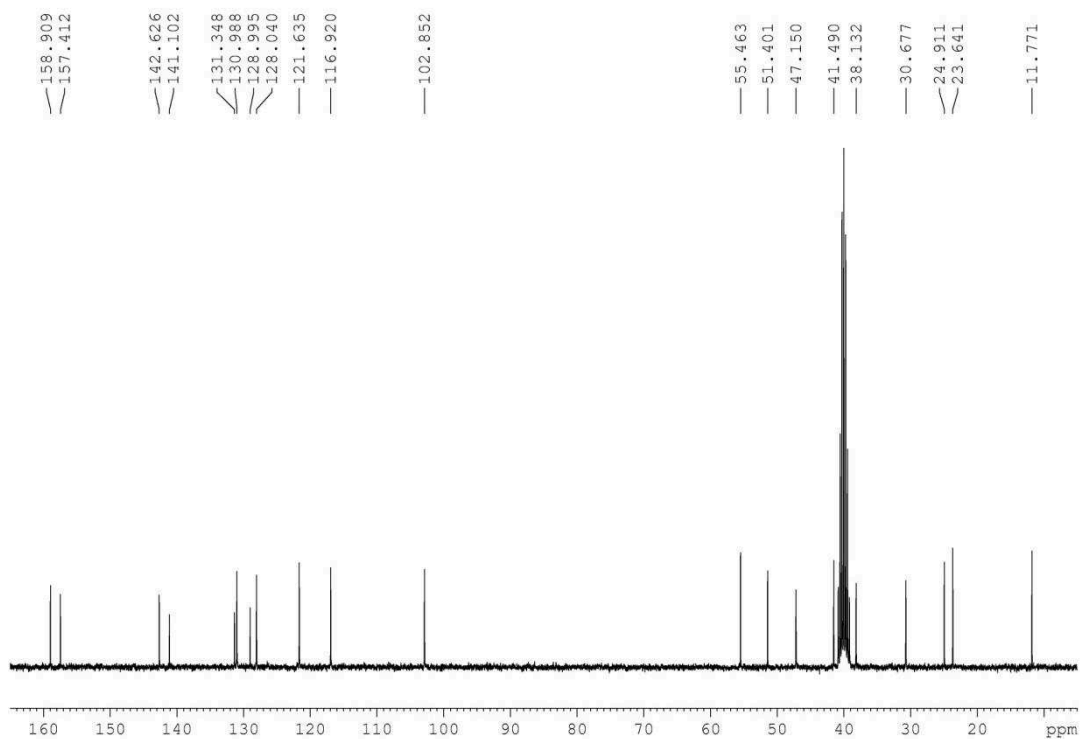
RMN ¹H dans le DMSO-*d*₆



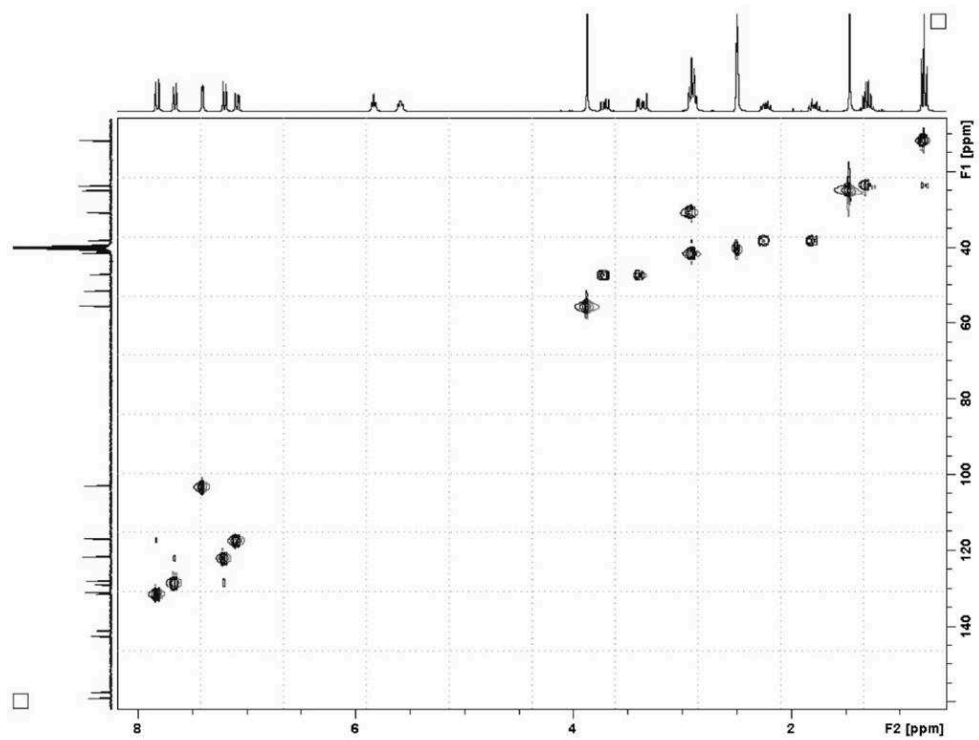
RMN 2D COSY dans le DMSO- d_6



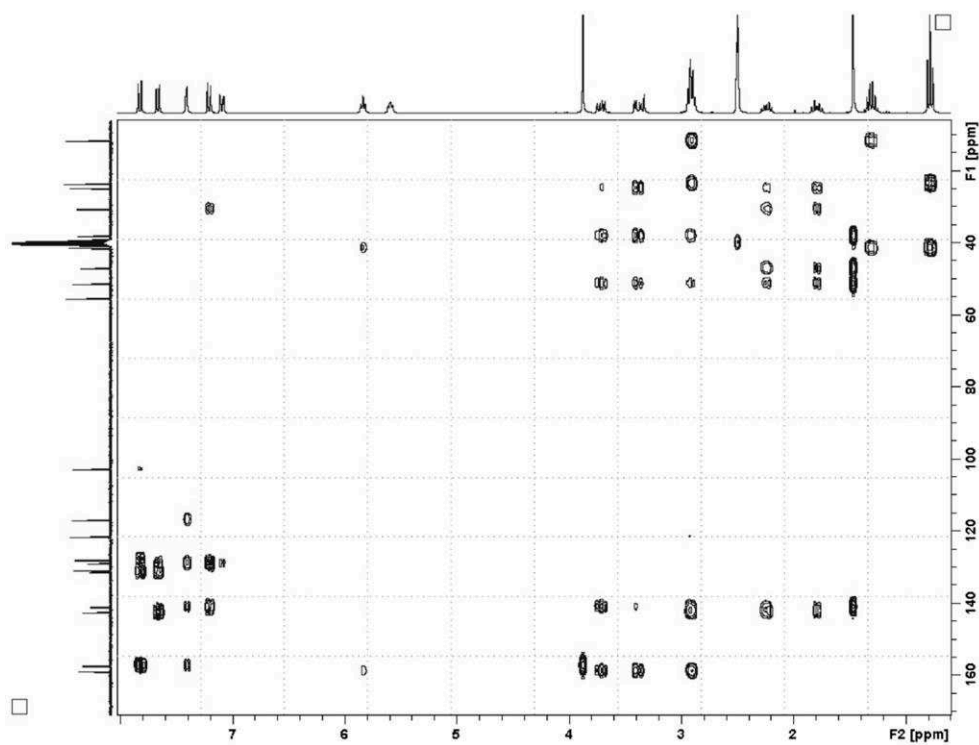
RMN ^{13}C dans le DMSO- d_6



RMN 2D HSQC dans le DMSO- d_6

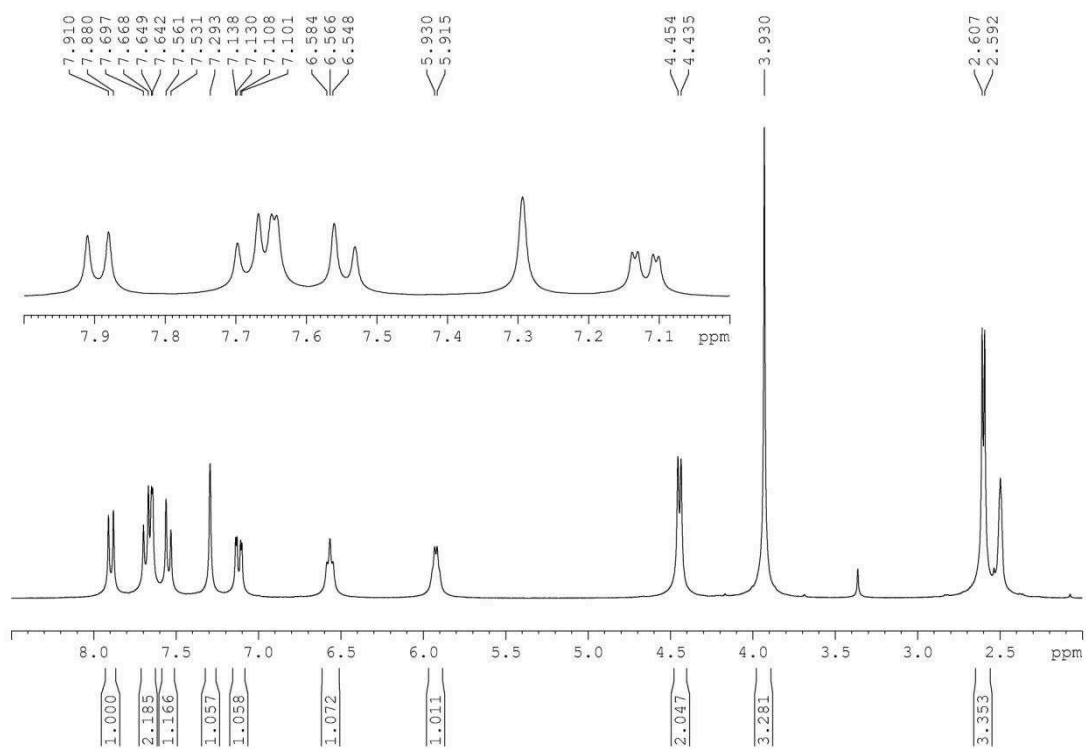


RMN 2D HMBC dans le DMSO- d_6

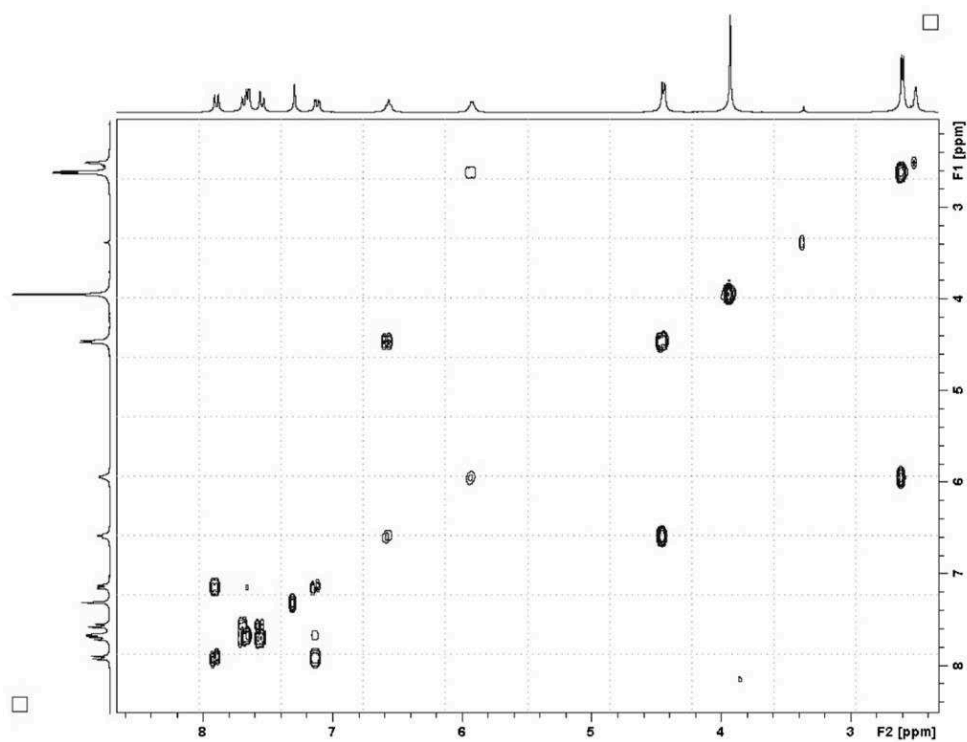


Naphtofurane - Urée primaire (27d)

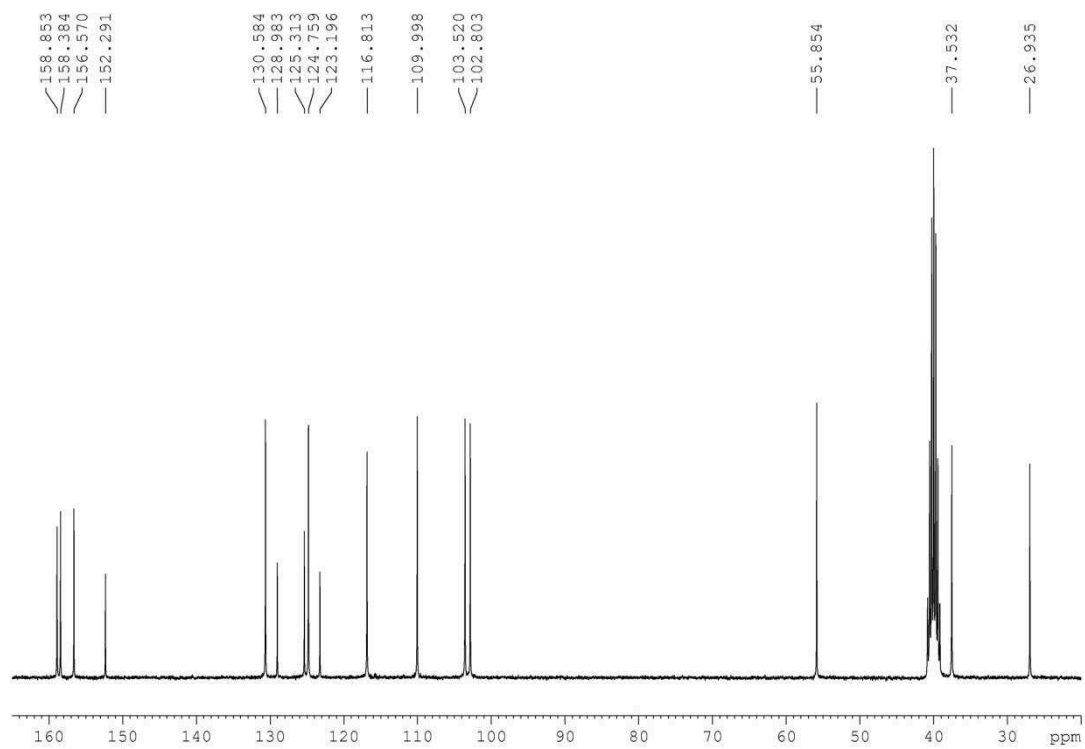
RMN ^1H dans le $\text{DMSO-}d_6$



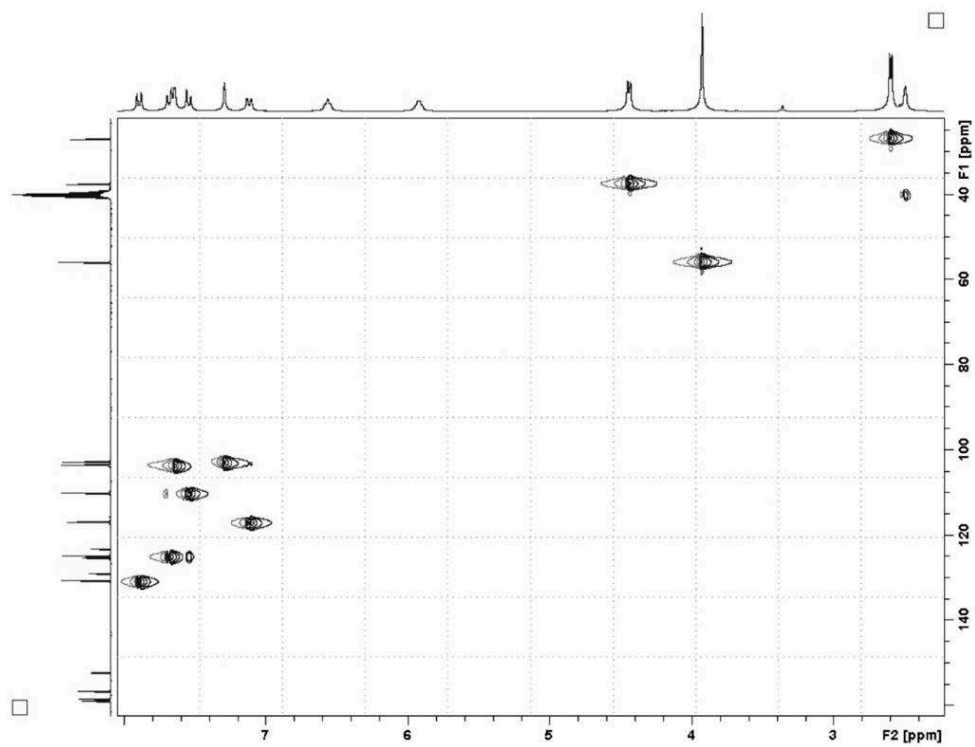
RMN 2D COSY dans le $\text{DMSO-}d_6$



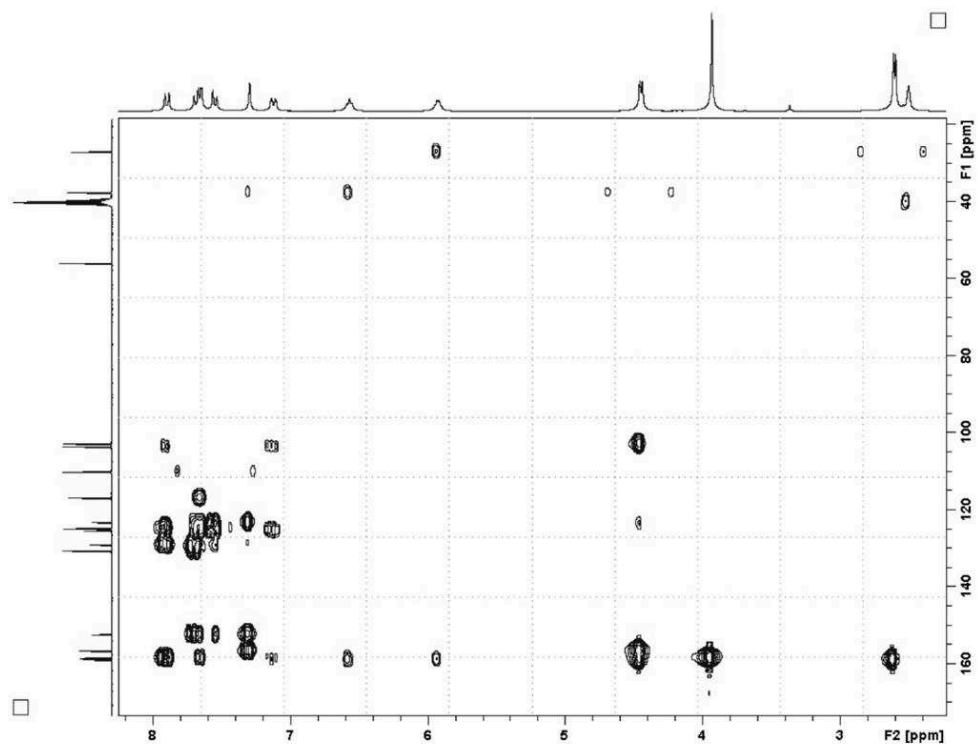
RMN ^{13}C dans le $\text{DMSO-}d_6$



RMN 2D HSQC dans le $\text{DMSO-}d_6$

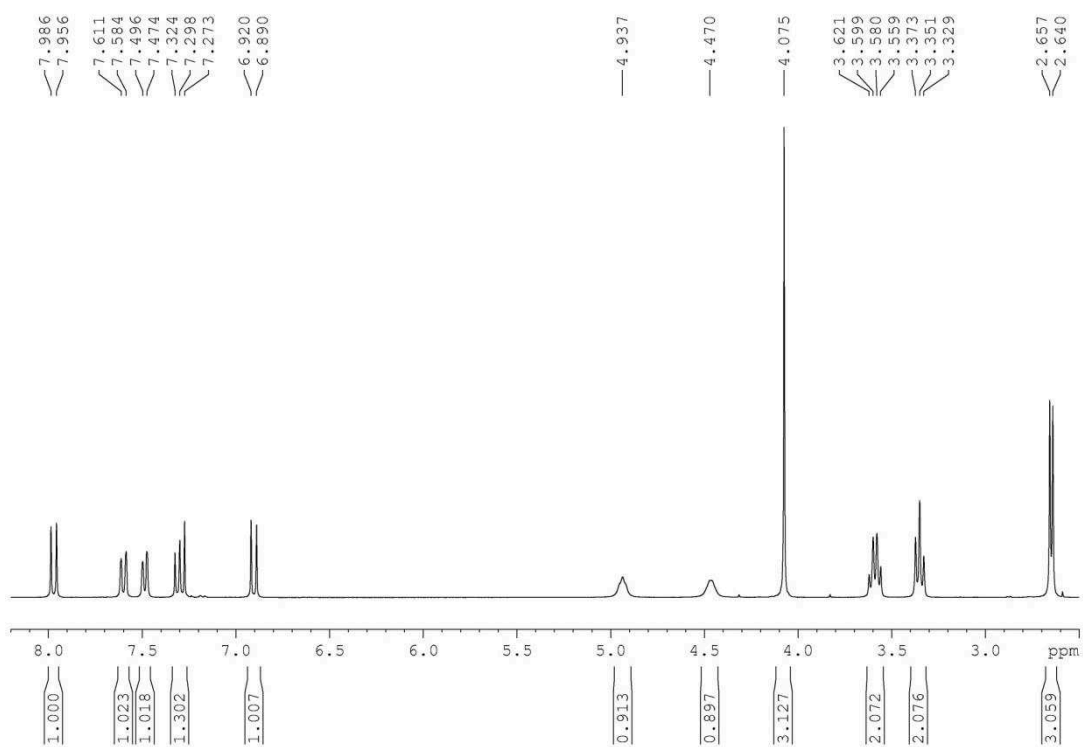


RMN 2D HMBC dans le DMSO- d_6

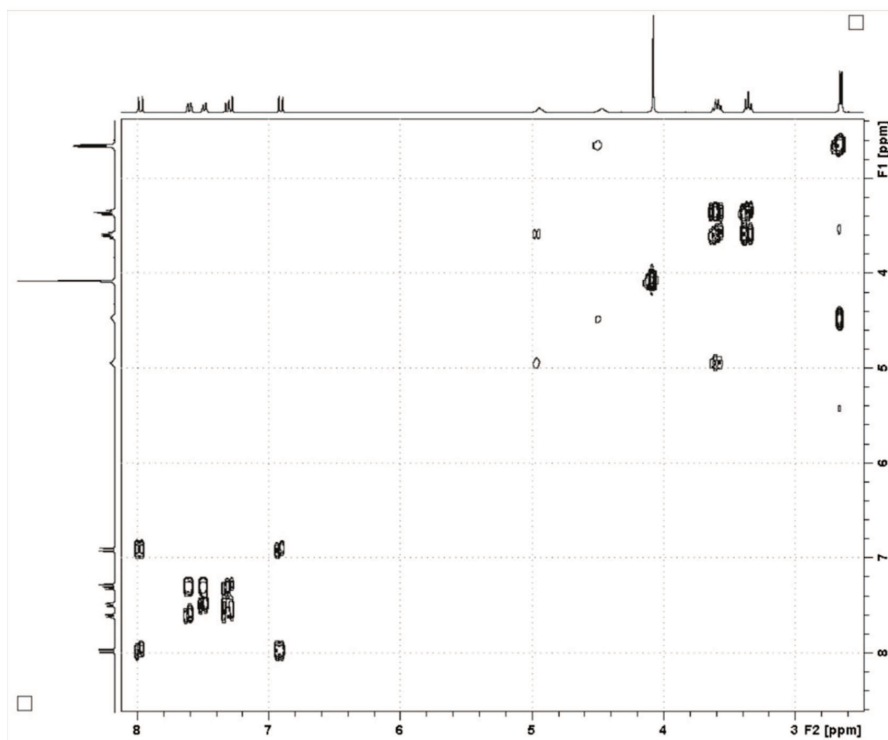


2-Méthoxyquinoléine - Méthylurée (45c)

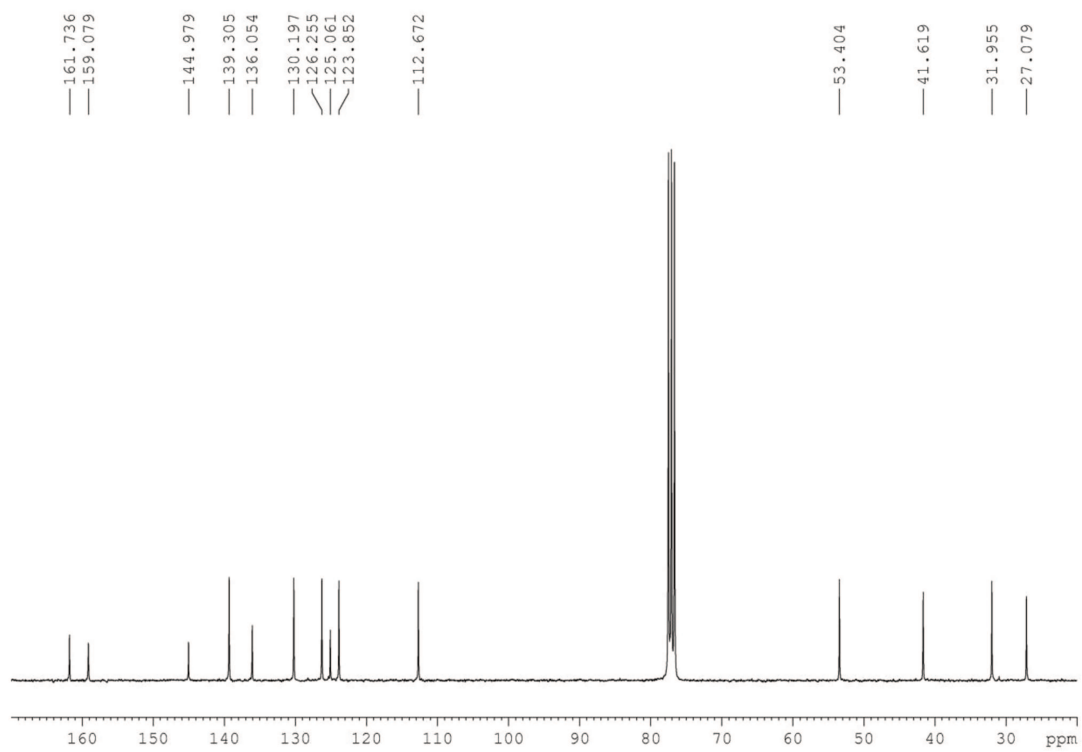
RMN ^1H dans le CDCl_3



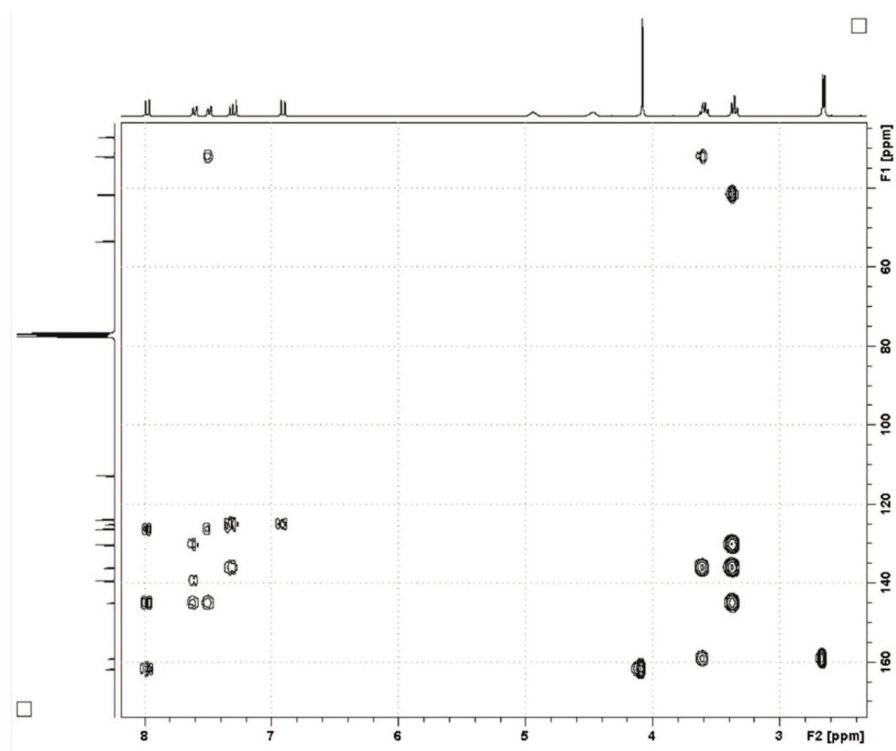
RMN COSY dans le CDCl_3



RMN ^{13}C dans le CDCl_3

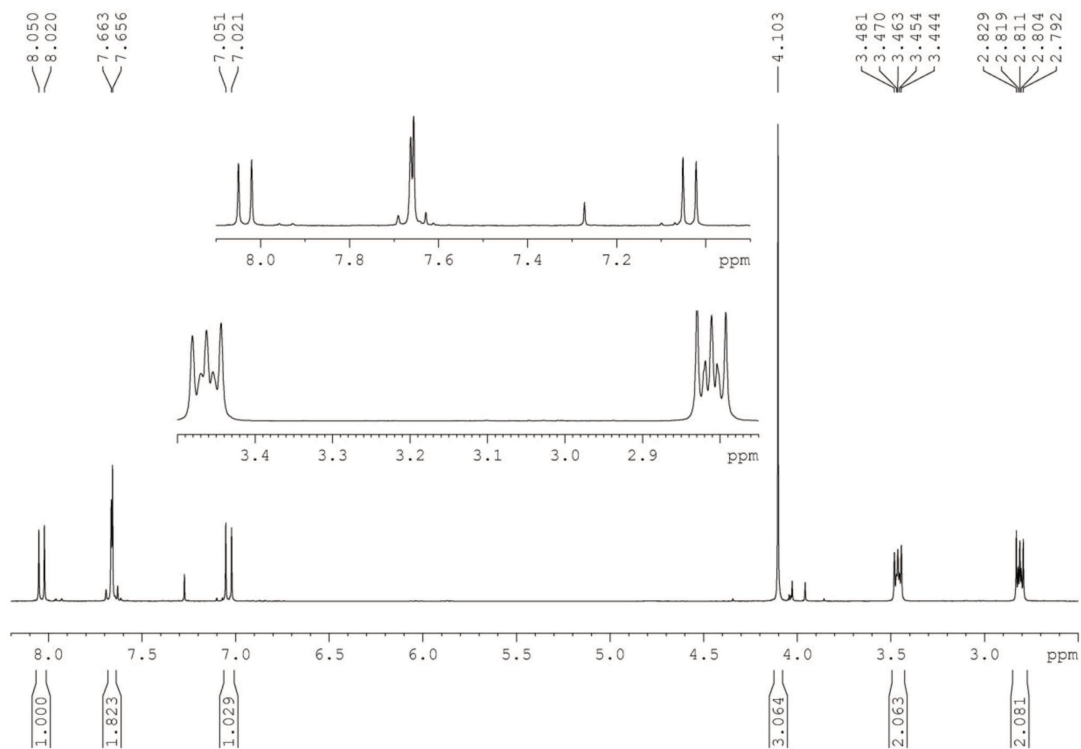


RMN HMBC dans CDCl_3

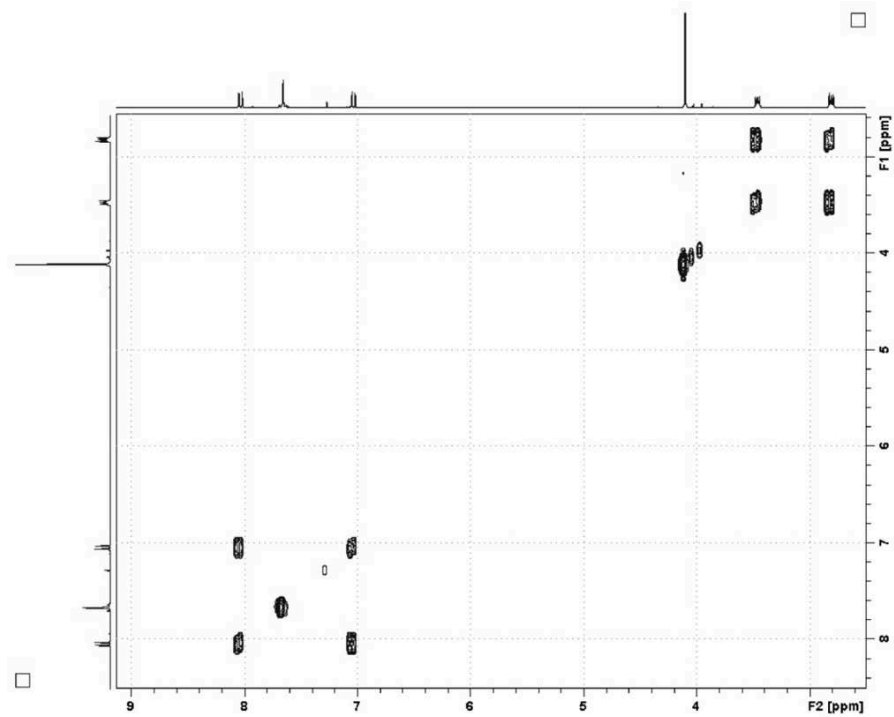


Quinolocyclopentane - quinolocyclopentanone (53)

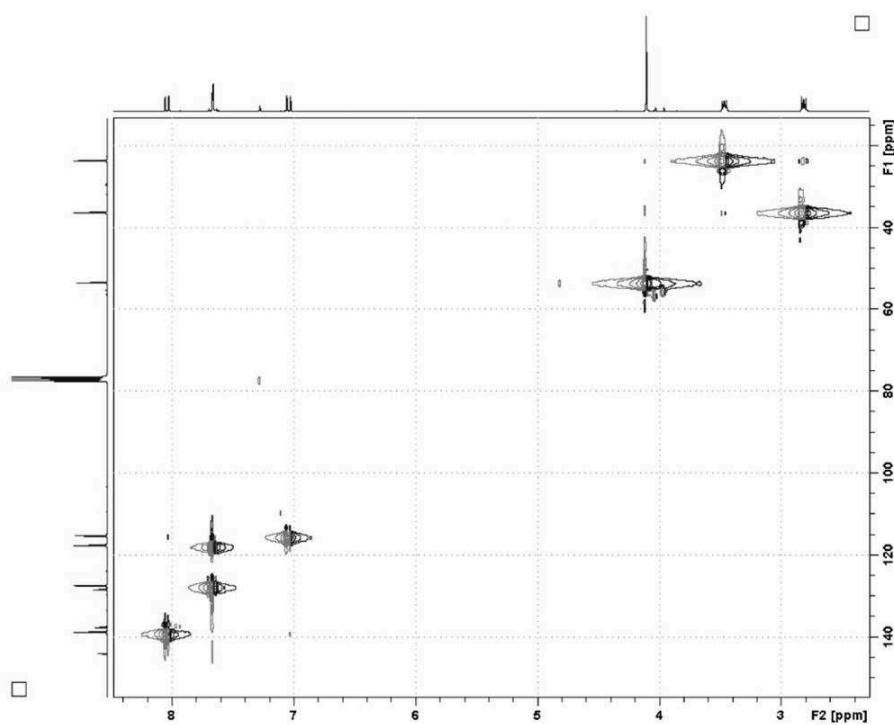
RMN ^1H dans le CDCl_3



RMN 2D COSY dans le CDCl_3

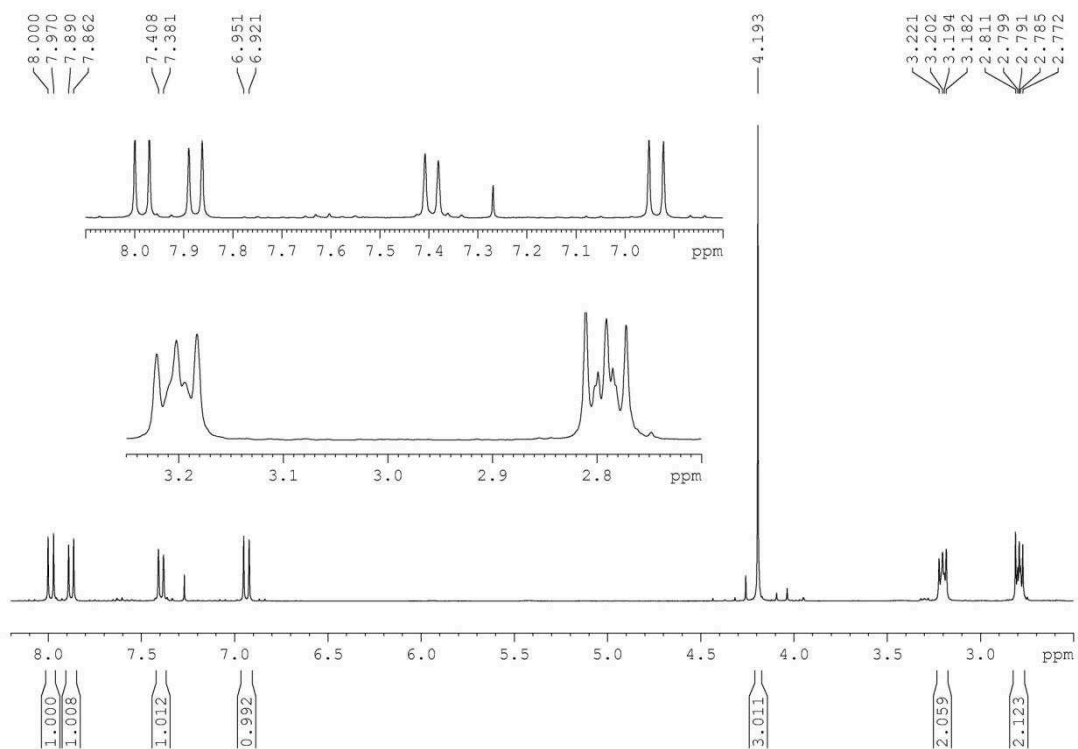


RMN 2D HSQC

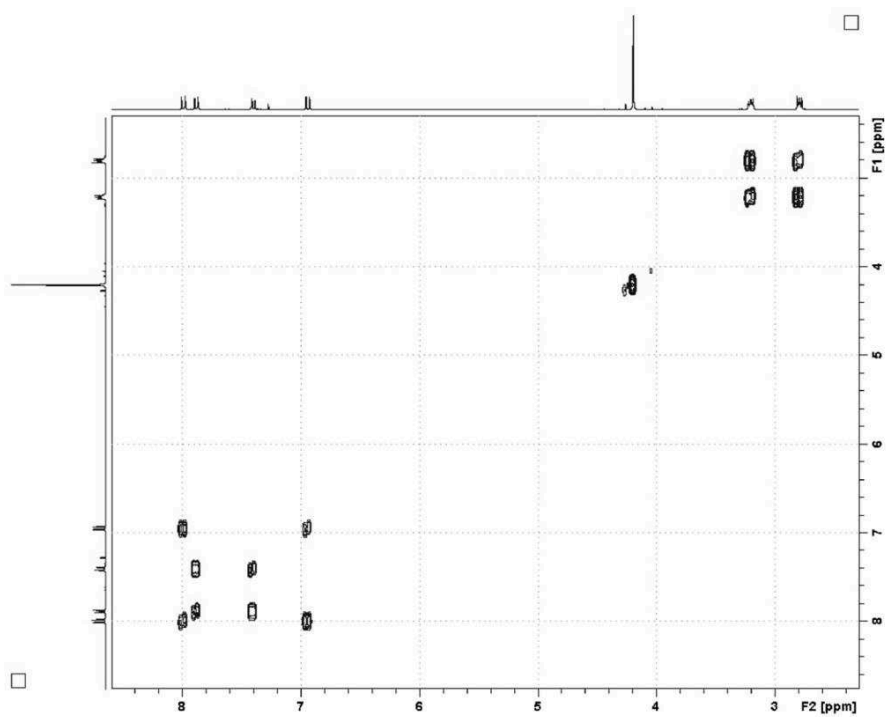


Quinolocyclopentane - quinolocyclopentanone (53')

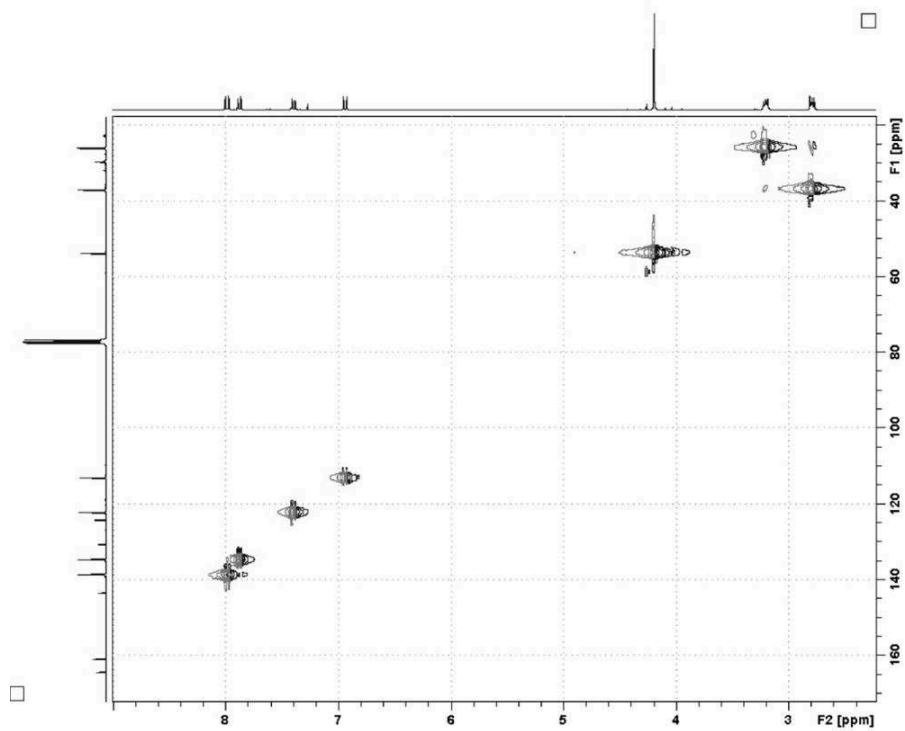
RMN ^1H dans le CDCl_3



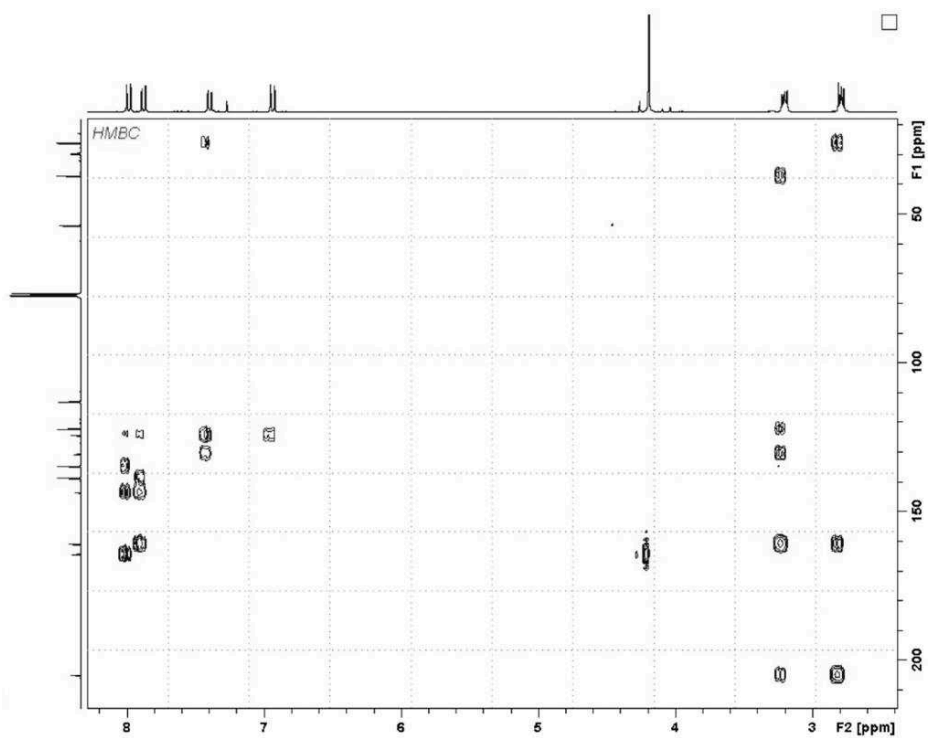
RMN 2D COSY dans le CDCl_3



RMN 2D HSQC dans le CDCl_3



RMN 2D HMBC dans le CDCl_3



Conception, synthèse et évaluation pharmacologique d'antidépresseurs potentiels : ligands mixtes des récepteurs mélatoninergiques MT₁/MT₂ et des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2c}

Résumé

La dépression est l'un des troubles mentaux les plus fréquents de nos jours. C'est une maladie liée en général à un déficit en neurotransmetteurs monoaminergiques (sérotonine, noradrénaline et dopamine). Les antidépresseurs actuels agissant *via* des mécanismes monoaminergiques présentent de nombreux effets secondaires et peuvent conduire à une accoutumance. L'une des approches impliquerait le ciblage des récepteurs mélatoninergiques afin de resynchroniser les rythmes circadiens qui sont perturbés dans certaines pathologies du système nerveux central, notamment la dépression. La conception de ligands non monoaminergiques et possédant des propriétés chronobiotiques constituerait une stratégie prometteuse.

L'agomélatine (Valdoxan®) issue d'une collaboration entre le laboratoire de chimie thérapeutique (EA4481 - GRIIOT) et les laboratoires Servier est commercialisée depuis 2009 pour le traitement de la dépression majeure. Ce bioisostère naphthalénique de la mélatonine possède un mécanisme d'action innovant. Elle se distingue par ses propriétés agoniste non sélectif des récepteurs mélatoninergiques MT₁ et MT₂ et antagoniste des récepteurs 5-HT_{2c}.

L'objectif de ce travail réside dans la conception et la synthèse de nouveaux ligands successeurs de l'agomélatine présentant un profil pharmacologique et pharmacocinétique amélioré. Différentes pharmacomodulations ont été réalisées sur l'agomélatine. Les stratégies de «Drug Design» notamment le principe de bioisostérie ont été appliquées, nous permettant ainsi la synthèse de nouvelles familles de composés présentant des profils pharmacologiques intéressants.

Abstract

Nowadays, depression related to a deficit in monoaminergic neurotransmitters, is the most frequent mental illness. Available antidepressive drugs acting through monoaminergic mechanisms possess a lot of side effects and can lead to an addiction. One approach involves targeting melatonergic receptors to resynchronize circadian rhythms, which are known to be perturbed in some pathology related to nervous central system as depression. So conception of non-monoaminergic ligands with chronobiotic properties would constitute a promising strategy.

Agomelatine (Valdoxan®) a novel antidepressant developed by Servier and our laboratory (EA4481 - GRIIOT) was granted marketing authorization in 2009 for the treatment of major depressive disorder. This naphthalen analogous of melatonin possess an innovative mechanism. It acts as a non selective melatonergic MT₁/MT₂ receptors agonist and a serotonin 5-HT_{2c} receptor antagonist.

The aim of this work is to design and synthesize new potential successors of agomelatine with an improved pharmacological and pharmacokinetic profile. Drug Design strategies such as bioisosterism were applied to allow the elaboration of new series of compounds with interesting pharmacological profiles.

Discipline : Chimie thérapeutique, Pharmacologie

Spécialité : Sciences du médicament

Mots-clés : dépression mélatonine, récepteurs mélatoninergiques MT₁ et MT₂, agomélatine, récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2c}, drug design, bioisostérie, modulation chimique.
