

**UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE 1**  
**U.F.R. DE CHIMIE**

N° ordre : 3626

**THÈSE**

*En vue de l'obtention du*

**Doctorat de Chimie Organique et Macromoléculaire  
de l'Université de Lille 1**

*Spécialité Chimie thérapeutique*

*Présentée et soutenue publiquement le 30 juin 2005*

*par*

**Anne GASNEREAU**

**Conception, Synthèse et Evaluation  
pharmacologique d'analogues  
tétrahydroisoquinoléiniques et  
isoquinoléiniques de la mélatonine**

*Thèse dirigée par le Dr. Saïd YOUS, maître de conférences*

**Jury :**

Président :	<b>A. COUTURE</b>	Professeur, Université de Lille 1
Rapporteurs :	<b>G. GUILLAUMET</b>	Professeur, Université d'Orléans
	<b>P. RENARD</b>	Directeur Adjoint Recherche, Laboratoires Servier
Examineurs :	<b>P. BERTHELOT</b>	Professeur, Université de Lille 2
	<b>D. LESIEUR</b>	Professeur émérite, Université de Lille 2
	<b>S. YOUS</b>	Maître de Conférences, Université de Lille 2

*A mes Parents,  
d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir aidé à réaliser mes rêves*

*A Germain,  
pour sa présence et son soutien au quotidien*

*Monsieur le Professeur **Daniel Lesieur**, de l'Université de Lille 2*

*Je tiens à vous remercier vivement pour votre accueil et la confiance que vous m'avez accordée en m'acceptant au sein de votre équipe dès mon DEA, me faisant ainsi entrer dans le monde de la recherche, univers qui m'attirait depuis ma plus tendre enfance. Je vous remercie également de l'honneur que vous me faites aujourd'hui en participant à mon jury de thèse.*

*Monsieur le Docteur **Saïd Yous**, Maître de Conférences de l'Université de Lille 2*

*Je te remercie pour tes bons conseils qui me furent très utiles lors de mes synthèses et de la rédaction de ce mémoire.*

*Monsieur le Professeur **Axel Couture**, Professeur de l'Université de Lille 1*

*Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse et d'avoir bien voulu apporter votre avis éclairé à ce travail.*

*Monsieur le Professeur **Gérald Guillaumet**, Professeur de l'Université d'Orléans*

*Je vous remercie de me faire l'honneur de votre présence parmi les membres de mon jury de thèse malgré votre emploi du temps bien rempli, et d'avoir accepté de juger mon travail en tant que rapporteur.*

*Monsieur le Docteur **Pierre Renard**, directeur adjoint Recherche Valorisation scientifique des Laboratoires Servier*

*Je tiens à vous adresser mes plus vifs remerciements pour l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger dans mon jury de thèse en tant que rapporteur malgré vos nombreuses responsabilités.*

*Monsieur le Professeur **Pascal Berthelot**, Professeur de l'Université de Lille 2*

*Je vous remercie d'avoir accepté de siéger parmi les membres de ce jury ainsi que pour votre participation à ce travail.*

*Je tiens également à remercier toutes les personnes qui ont permis la réalisation de ce travail :*

*Les **Laboratoires Servier** qui ont réalisé tous les tests pharmacologiques.*

*Le **Ministère de la Recherche** qui, par son soutien financier, a permis la réalisation de ces travaux.*

*Monsieur le Professeur **Jean-Pierre Hénichart**, Directeur honoraire de l'Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol, qui m'a permis de suivre les enseignements du Mastère en Drug Design, enseignements me permettant aujourd'hui de mieux appréhender le domaine passionnant qu'est la chimie thérapeutique.*

*Monsieur le Professeur **André Mortreux**, Directeur du DEA Chimie Organique et Macromoléculaire, pour son soutien et son aide alors que j'étais à l'étranger.*

*Mademoiselle le Docteur **Valérie Wallez** pour son aide précieuse et ses conseils aussi bien à la paillasse que lors de la rédaction de ce mémoire, mais aussi pour ses encouragements et sa bonne humeur permanente.*

*Madame le Docteur **Sophie Durieux** pour son aide dans la mise au point et la réalisation des synthèses.*

*Je remercie le personnel du LARMN et du CUMA pour leur aide précieuse dans la caractérisation des produits.*

*Je remercie bien sûr tout le personnel de l'EA 1043, pour leur bon accueil et leur sympathie tout au long de ces quatre années.*

*Enfin je tiens à adresser mes plus chaleureux remerciements à :*

*Monsieur le Professeur Ménoret, professeur de chimie, pour m'avoir fait découvrir la Chimie et m'avoir communiqué sa passion,*

*Mes beaux-parents, ma famille, pour leur présence, leur soutien et leurs encouragements, Tous mes amis...*



# **TABLE DES MATIERES**

<b>PRÉSENTATION</b>	<b>14</b>
<b>I . Présentation de la mélatonine -----</b>	<b>15</b>
1) <i>Structure</i> -----	15
2) <i>Biosynthèse de la mélatonine</i> -----	15
a - Biosynthèse	15
b - Régulation de la biosynthèse	20
3) <i>Pharmacocinétique et catabolisme de la mélatonine</i> -----	22
a - Pharmacocinétique	22
b - Catabolisme	22
<b>II . Les récepteurs mélatoninergiques-----</b>	<b>24</b>
1) <i>Localisation des récepteurs mélatoninergiques</i> -----	24
a - Au niveau des tissus périphériques	24
b - Au niveau central	24
2) <i>Classification des récepteurs mélatoninergiques</i> -----	25
3) <i>Les récepteurs à haute affinité</i> -----	25
a - Le sous-type MT <sub>1</sub>	27
b - Le sous-type MT <sub>2</sub>	28
c - Le sous-type Mel <sub>1c</sub>	30
d - Le récepteur orphelin ou « melatonin related receptor » (MRR)	31
4) <i>Les sites de basse affinité</i> -----	31
5) <i>Les récepteurs nucléaires</i> -----	32
6) <i>La Mélatonine dans ses sites actifs</i> -----	32
a - La mélatonine dans son récepteur Mel <sub>1c</sub>	32
b - La mélatonine dans ses sites MT <sub>1</sub> et MT <sub>2</sub>	33
c - La mélatonine dans son récepteur MT <sub>2</sub>	33
7) <i>Régulation de l'expression des récepteurs mélatoninergiques</i> -----	34
a - Régulation par la mélatonine elle-même	34
b - Régulation par le stade de développement	35
<b>III . Applications et perspectives thérapeutiques de la mélatonine -----</b>	<b>36</b>
1) <i>Application actuelle de la mélatonine chez l'animal</i> -----	36
2) <i>Perspectives thérapeutiques chez l'homme</i> -----	36
a - La mélatonine et les troubles des rythmes biologiques	36
b - La mélatonine comme antioxydant	43
c - La mélatonine, le vieillissement et les maladies neurodégénératives	45
d - La mélatonine et le système immunitaire	48
e - La mélatonine et les cancers	48
f - La mélatonine et les troubles du système endocrinien	51
g - La mélatonine et les troubles du métabolisme	52
h - La mélatonine et l'inflammation	52
i - La mélatonine et la pression intraoculaire	53
<b>IV . La mélatonine, un modèle à améliorer -----</b>	<b>54</b>
<b>V . Agonistes mélatoninergiques, candidats médicaments-----</b>	<b>54</b>
1) <i>L'agomélatine (S20098), développée par les Laboratoires Servier</i> -----	54
a - L'agomélatine comme chronobiotique	55
b - L'agomélatine comme nouvel antidépresseur	55
c - Concept MASSA	56
2) <i>Le ramelteon (TAK-375), développé par les Laboratoires Takeda</i> -----	57
3) <i>LY 121887 et LY 156735, développés par les Laboratoires Eli Lilly</i> -----	58
4) <i>GR 196429, développé par les Laboratoires Glaxo Wellcome</i> -----	58

<b>CONCEPTION</b>	<b>59</b>
<b>I . Ligands des récepteurs mélatoninergiques -----</b>	<b>60</b>
1) <i>Les dérivés de la mélatonine à structure indolique</i> -----	60
a - Rôle de la chaîne acétamidoéthyle	61
b - Le groupement méthoxy en position 5	62
c - Substitution en position 2 et 6	62
d - Substitution sur l'azote indolique	63
e - Etude des positions relatives entre les deux groupements éthylamide et méthoxy	63
2) <i>Ligands non sélectifs des récepteurs mélatoninergiques</i> -----	65
3) <i>Recherche d'une sélectivité</i> -----	69
a - Sélectivité MT <sub>1</sub>	69
b - Sélectivité MT <sub>2</sub>	70
c - Sélectivité MT <sub>3</sub>	74
<b>II . Travaux personnels -----</b>	<b>76</b>
1) <i>Série isoquinoléinique et tétrahydroisoquinoléinique</i> -----	76
2) <i>Pharmacomodulations de la chaîne latérale acétamidoéthyle</i> -----	77
a - Pharmacomodulations au niveau de la fonction acétamide	77
b - Homologations et pharmacomodulations de la chaîne éthyle	78
c - Remplacement de la chaîne éthylacétamide par le rétroamide en C4	79
3) <i>Pharmacomodulations au niveau du groupement méthoxy</i> -----	80
4) <i>Substitution de la position 2 du noyau tétrahydroisoquinoléinique</i> -----	80
a - Sélectivité MT <sub>2</sub>	80
b - Importance du NH tétrahydroisoquinoléinique	82
c - Concept MASSA	83
5) <i>Substitution de la position 1 du noyau isoquinoléinique</i> -----	84
<b>STRATEGIES DE SYNTHESE</b>	<b>85</b>
<b>I . Synthèse des intermédiaires clés-----</b>	<b>87</b>
1) <i>Analyse rétrosynthétique</i> -----	87
2) <i>Synthèse des intermédiaires (A), (B) et (C)</i> -----	88
3) <i>Synthèse des intermédiaires (D) et (E)</i> -----	92
<b>II . Synthèse des analogues stricts isoquinoléiniques de la mélatonine-----</b>	<b>94</b>
1) <i>Analyse rétrosynthétique</i> -----	94
2) <i>Voie (a)</i> -----	97
3) <i>Voie (b)</i> -----	99
4) <i>Voie (c)</i> -----	101
5) <i>Voie (d)</i> -----	104
6) <i>Voie (e)</i> -----	105
7) <i>Voie (f)</i> -----	106
<b>III . Introduction d'un groupement benzyle substitué en position 1 du cycle isoquinoléinique-----</b>	<b>107</b>
<b>IV . Introduction de groupements sur l'azote tétrahydroisoquinoléinique -----</b>	<b>112</b>
1) <i>Synthèse du chlorhydrate de N-[(2-méthyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléin-4-yl)-éthyl]acétamide (53)</i> -----	113
2) <i>Synthèse du chlorhydrate de N-[(2-phényl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléin-4-yl)-éthyl]acétamide (54)</i> -----	113
3) <i>Synthèse du N-[(2-(3-formyl)phényl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)-éthyl]acétamide (55)</i> -----	114
4) <i>Synthèse du N-[(2-benzyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléin-4-yl)éthyl] acétamide (56)</i> -----	114
5) <i>Synthèse des composés N-alkyl (57) et (58)</i> -----	115

6) Essai de synthèse du N-[(2-(6-méthoxy-2-(3-méthoxyphényl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)-éthyl]acétamide -----	115
7) Essai de synthèse du N-[(2-(6-méthoxy-2-(3-hydroxyméthylphényl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)-éthyl]acétamide -----	115
<b>V . Homologation de la longueur de la chaîne acétamide -----</b>	<b>116</b>
1) Synthèse des homologues inférieurs tétrahydroisoquinoléinique et isoquinoléinique (61) et (62)-----	116
2) Synthèse des homologues supérieurs en C3 tétrahydroisoquinoléinique et isoquinoléinique (64) et (65) -----	118
<b>VI . Modulation de l'amide sur la chaîne acétamidoéthyle -----</b>	<b>120</b>
1) Synthèse des amides tétrahydroisoquinoléiniques-----	120
2) Synthèse des amides isoquinoléiniques -----	121
<b>VII . Synthèse des rétroamides en C4-----</b>	<b>122</b>
1) Synthèse du chlorhydrate de 4-(6-méthoxy-isoquinoléin-4-yl)-N-méthyl-butyramide (81) -----	122
2) Synthèse du chlorhydrate de 4-(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléin-4-yl)-N-méthyl-butyramide (82) -----	124
a - Voie 1 : réduction de l'isoquinoléine (81)	125
b - Voie 2 : amidification de la tétrahydroisoquinoléine (83)	125
c - Voie 3 : réduction de la dihydroisoquinoléine (84)	126
<b>VIII . Essais de restriction conformationnelle de la chaîne acétamidoéthyle -----</b>	<b>127</b>
1) Analyse rétrosynthétique-----	127
2) Voie (a)-----	128
3) Voie (b)-----	129
<b>IX . Essais de synthèse de composés isoquinoléiniques substitués en <math>\beta</math> de la fonction amide-----</b>	<b>131</b>
1) Analyse rétrosynthétique-----	131
2) Voie (a)-----	132
a - Réductions catalytiques du cyano ester (85)	133
b - Réductions chimiques du cyano ester (85)	133
3) Voie (b)-----	134
<b>X . Essais de synthèse d'analogues isoquinoléiniques tricycliques -----</b>	<b>135</b>
1) Analyse rétrosynthétique-----	135
2) Voie (a)-----	136
a - Série 6-méthoxyisoquinoléine	136
b - Série 7-méthoxyisoquinoléine	137
3) Voie (b)-----	140
4) Voie (c)-----	141
<b>XI . Modification des positions relatives des groupements méthoxy et acétamidoéthyle-----</b>	<b>142</b>
<b>PARTIE EXPERIMENTALE</b>	<b>144</b>
<b>I . Appareillages et techniques utilisés -----</b>	<b>145</b>
<b>II . Protocoles chimiques-----</b>	<b>146</b>
3-Méthoxyphénylcianoacétate de méthyle (1)	146
2-Cyano-2-(3-méthoxyphényl)propanoate de méthyle (2)	147
2-(3-Méthoxyphényl)propionitrile (3)	147
Chlorhydrate du 3-amino-2-(3-méthoxyphényl)propanoate de méthyle (4)	148
Chlorhydrate de la 2-(3-méthoxyphényl)propylamine (5)	149
Chlorhydrate de la 2-(3-méthoxyphényl)éthylamine (6)	150
3-(Formylamino)-2-(3-méthoxyphényl)propanoate de méthyle (7)	150
2-(3-Méthoxyphényl)propylformamide (8)	151

<i>N</i> -[2-(3-Méthoxyphényl)éthyl]formamide (9)	152
Chlorhydrate de la 6-méthoxy-4-méthyl-3,4-dihydroisoquinoléine (10)	152
Chlorhydrate de la 6-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine (11)	153
Chlorhydrate du 6-méthoxyisoquinoléine-4-carboxylate de méthyle (12)	154
Chlorhydrate du 8-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine-4-carboxylate de méthyle (13)	154
Chlorhydrate de la 8-méthoxy-4-méthyl-3,4-dihydroisoquinoléine (14)	155
Oxime de la 3-méthoxyacétophénone (15)	156
Chlorhydrate de la 1-(3-méthoxyphényl)éthylamine (16)	157
Chlorhydrate de la 7-méthoxyisoquinoléine (17)	158
Chlorhydrate de la 5-méthoxy-1-méthylisoquinoléine (18)	159
Chlorhydrate de la 5-méthoxyisoquinoléine (19)	159
Chlorhydrate du 6-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine-4-carboxylate de méthyle (intermédiaire (A))	160
Chlorhydrate de la 6-méthoxy-4-méthylisoquinoléine (intermédiaire (B))	161
Chlorhydrate de la 6-méthoxyisoquinoléine (intermédiaire (C))	161
Chlorhydrate de la 7-méthoxy-1-méthylisoquinoléine (intermédiaire (D))	162
1-Chloro-7-méthoxyisoquinoléine (intermédiaire (E))	163
3-Chloro-7-méthoxyisoquinoléine (20)	164
Chlorhydrate de la 4-hydroxyméthyl-6-méthoxyisoquinoléine (21)	164
Chlorhydrate de la 4-chlorométhyl-6-méthoxyisoquinoléine (22)	165
Chlorhydrate de la 4-cyanométhyl-6-méthoxyisoquinoléine (23)	166
Chlorhydrate du <i>N</i> -[2-(6-méthoxy-isoquinoléin-4-yl)éthyl]acétamide (24)	167
6-Méthoxy-1,2-dihydroisoquinoléine-4-carboxylate de méthyle (25)	168
Chlorhydrate du 6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-4-carboxylate de méthyle (26)	169
2- <i>tert</i> -Butoxycarbonyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-4-carboxylate de méthyle (27)	170
2- <i>tert</i> -Butoxycarbonyl-4-hydroxyméthyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (28)	171
Mésylate de la 2- <i>tert</i> -Butoxycarbonyl-4-hydroxyméthyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (29)	172
2- <i>tert</i> -Butoxycarbonyl-4-cyanométhyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (30)	172
Chlorhydrate du <i>N</i> -[2-(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)éthyl]acétamide (31)	173
2- <i>tert</i> -Butoxycarbonyl-6-méthoxy-4-méthylène-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (32)	175
4-Formyl-6-méthoxyisoquinoléine (33)	175
1-Formyl-7-méthoxyisoquinoléine (34)	176
1-Hydroxyméthyl-7-méthoxyisoquinoléine (35)	177
Mésylate de la 1-hydroxyméthyl-7-méthoxyisoquinoléine (36)	178
1-Cyanométhyl-7-méthoxyisoquinoléine (37)	178
<i>N</i> -[2-(7-Méthoxyisoquinoléin-1-yl)éthyl]acétamide (38)	179
2-Cyano-4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2 <i>H</i> -isoindol-2-yl)-2-(3-méthoxyphényl)butanoate de méthyle (39)	180
Acide 2-cyano-4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2 <i>H</i> -isoindol-2-yl)-2-(3-méthoxyphényl)butanoïque (40)	181
<i>N</i> -(2,2-diméthoxyéthylidène)- <i>N</i> -(4-méthoxybenzyl)amine (41)	182
<i>N</i> -(2,2-diméthoxyéthyl)- <i>N</i> -(4-méthoxybenzyl)amine (42)	182
1-Butyl-6-méthoxy-4-méthylisoquinoléine (43)	183
2-(3-Méthoxyphényl)-3-[(3-méthoxyphénylacétyl)amino]propanoate de méthyle (44)	184
Chlorhydrate du 6-méthoxy-1-(3-méthoxybenzyl)-3,4-dihydroisoquinoléine-4-carboxylate de méthyle (45)	185
Chlorhydrate du 6-méthoxy-1-(3-méthoxybenzyl)isoquinoléine-4-carboxylate de méthyle (46)	186
Chlorhydrate de la 4-hydroxyméthyl-6-méthoxy-1-(3-méthoxybenzyl)isoquinoléine (47)	187
Mésylate de la 4-hydroxyméthyl-6-méthoxy-1-(3-méthoxybenzyl)isoquinoléine (48)	188
4-Cyanométhyl-6-méthoxy-1-(3-méthoxybenzyl)isoquinoléine (49)	189
<i>N</i> -[2-[(6-Méthoxy-1-(3-méthoxybenzyl)isoquinoléin-4-yl)]éthyl]acétamide (50)	190
6-Méthoxy-1-(3-méthoxybenzoyl)isoquinoléine-4-carboxylate de méthyle (51)	191

<i>3-Carbonitrile-6-méthoxy-1-(3-méthoxybenzyl)-4-méthylisoquinoléine (52)</i>	192
<i>Chlorhydrate du N-[2-(2-méthyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)éthyl]acétamide (53)</i>	192
<i>Chlorhydrate du N-[2-(2-phényl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)éthyl]acétamide (54)</i>	193
<i>N-[2-[2-(3-formyl)phényl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl]éthyl]acétamide (55)</i>	194
<i>N-[2-(2-benzyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)éthyl]acétamide (56)</i>	195
<i>Chlorhydrate du N-[2-(2-allyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)éthyl]acétamide (57)</i>	196
<i>Chlorhydrate du N-[2-(2-méthylcyclopropyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)éthyl]acétamide (58)</i>	197
<i>4-Azidométhyl-2-tert-butoxycarbonyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (59)</i>	198
<i>2-tert-Butoxycarbonyl-6-méthoxy-4-méthylamine-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (60)</i>	199
<i>Chlorhydrate du N-[(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)méthyl]acétamide (61)</i>	200
<i>Chlorhydrate du N-[(6-méthoxy-isoquinoléin-4-yl)méthyl]acétamide (62)</i>	201
<i>2-tert-Butoxycarbonyl-4-cyanoéthyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (63)</i>	202
<i>Chlorhydrate du N-[3-(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)propyl]acétamide (64)</i>	203
<i>Chlorhydrate du N-[3-(6-méthoxy-isoquinoléin-4-yl)propyl]acétamide (65)</i>	203
<i>2-tert-Butoxycarbonyl-4-éthylamine-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (66)</i>	204
<i>Mode opératoire général pour la synthèse des amides tétrahydroisoquinoléiniques :</i>	205
<i>Chlorhydrate du N-[2-(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)éthyl]propionamide (67)</i>	205
<i>Chlorhydrate du N-[2-(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)éthyl]butyramide (68)</i>	206
<i>Chlorhydrate du N-[2-(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)éthyl]cyclopropanamide (69)</i>	207
<i>Chlorhydrate du N-[2-(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)éthyl]cyclobutanamide (70)</i>	207
<i>Mode opératoire général pour la synthèse des amides isoquinoléiniques :</i>	208
<i>Chlorhydrate du N-[2-(6-méthoxyisoquinoléin-4-yl)éthyl]propionamide (71)</i>	208
<i>Chlorhydrate du N-[2-(6-méthoxyisoquinoléin-4-yl)éthyl]butyramide (72)</i>	209
<i>Chlorhydrate du N-[2-(6-méthoxyisoquinoléin-4-yl)-éthyl]cyclopropanamide (73)</i>	210
<i>Chlorhydrate du N-[2-(6-méthoxyisoquinoléin-4-yl)-éthyl]cyclobutanamide (74)</i>	210
<i>5-Cyano-5-méthoxycarbonyl-5-(3-méthoxyphényl)pentanoate d'éthyle (75)</i>	211
<i>5-Cyano-5-(3-méthoxyphényl)pentanoate d'éthyle (76)</i>	212
<i>Chlorhydrate du 6-amino-5-(3-méthoxyphényl)hexanoate d'éthyle (77)</i>	213
<i>6-Formylamino-5-(3-méthoxyphényl)hexanoate d'éthyle (78)</i>	214
<i>Chlorhydrate du 6-méthoxy-3,4 dihydroisoquinoléine-4-butanoate d'éthyle (79)</i>	215
<i>Chlorhydrate du 6-méthoxyisoquinoléine-4-butanoate d'éthyle (80)</i>	216
<i>4-(6-Méthoxyisoquinoléin-4-yl)-N-méthyl-butanamide (81)</i>	217
<i>Chlorhydrate du 4-(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)-N-méthyl-butanamide (82)</i>	218
<i>Chlorhydrate du 6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-4-butanoate d'éthyle (83)</i>	219
<i>4-(6-Méthoxy-3,4 dihydroisoquinoléin-4-yl)-N-méthyl-butanamide (84)</i>	220
<i>2-(6-Méthoxyisoquinoléin-4-yl)cyanoacétate de méthyle (85)</i>	221
<i>2-(7-Méthoxyisoquinoléin-4-yl)cyanoacétate de méthyle (86)</i>	222
<i>Ester méthylique de l'acide 3-imino-2-(6-méthoxyisoquinoléin-4-yl)propionique (87)</i>	223
<i>Ester méthylique de l'acide 3-amino-2-(6-méthoxyisoquinoléin-4-yl)propionique (88)</i>	224
<i>2-(6-Méthoxyisoquinoléin-4-yl)acétamide (89)</i>	224
<i>7-Hydroxy-1-méthylisoquinoléine (90)</i>	225
<i>1-Méthyl-7-prop-2-ynyloxy-isoquinoléine (91)</i>	226
<i>1-Méthyl-8H-pyrano[2,3-h]isoquinoléine (92)</i>	227
<i>1-Formyl-8H-pyrano[2,3-h]isoquinoléine (93)</i>	228
<i>1-Hydroxyméthyl-8H-pyrano[2,3-h]isoquinoléine (94)</i>	228
<i>1,8-Diméthyl-furano[2,3-h]isoquinoléine (95)</i>	229
<i>1,8-Bisformyl-furano[2,3-h]isoquinoléine (96)</i>	230

<i>9-Cyano-1-méthyl-8H-pyrano[2,3-h]isoquinoléine (97)</i>	230
<i>3-Prop-2-ynyloxybenzaldéhyde (98)</i>	231
<i>5-Formyl-2-H-chromène (99)</i>	232
<i>7-Formyl-2-H-chromène (100)</i>	233
<i>4-Formyl-2-méthylbenzofurane (101)</i>	233
<i>1-Formyl-5-méthoxyisoquinoléine (102)</i>	234
<i>1-Hydroxyméthyl-5-méthoxyisoquinoléine (103)</i>	235
<i>Mésylate de la 1-hydroxyméthyl-5-méthoxyisoquinoléine (104)</i>	235
<i>1-Cyanométhyl-5-méthoxyisoquinoléine (105)</i>	236

---

## **RESULTATS PHARMACOLOGIQUES** **237**

---

<i>1) Tests pharmacologiques -----</i>	238
a - Evaluation de l'affinité (études de liaison) et de la sélectivité	238
b - Evaluation de l'activité (tests fonctionnels)	239
<i>2) Résultats -----</i>	241
a - Homologation ou cyclisation de la fonction acétamide	242
b - Modification de la longueur de la chaîne acétamidoéthyle	243
c - Remplacement de la fonction acétamide par un rétroamide en C4	243
d - Introduction de groupements en position 2 du noyau tétrahydroisoquinoléinique	244

---

## **CONCLUSION ET PERSPECTIVES** **245**

---



---

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES** **248**

---



---

## **ANNEXES** **259**

---

<b>I . Abréviations utilisées -----</b>	<b>260</b>
<b>II . Acides aminés-----</b>	<b>261</b>
<b>III . Spectres RMN 2D du composé 31 -----</b>	<b>262</b>
1) Spectre HSQC-----	262
2) Spectre HMBC -----	264
<b>IV . Spectres RMN 2D du composé 51 -----</b>	<b>265</b>
1) spectre COSY 45 -----	265
2) Spectre HSQC-----	266
3) Spectre HMBC -----	267
<b>V . Spectres RMN 2D du composé 70 -----</b>	<b>268</b>
1) Spectre HSQC-----	268
2) Spectre HMBC -----	269
<b>VI . Tableau récapitulatif des produits finaux -----</b>	<b>271</b>



## **AVANT-PROPOS**

Les recherches présentées dans ce mémoire ont été réalisées au sein du Laboratoire de Chimie Thérapeutique de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille 2, sous la Direction du Docteur Saïd Yous, maître de conférences, du Professeur Daniel Lesieur et du Professeur Pascal Berthelot.

Ces recherches avaient pour objectif la conception et la synthèse de molécules originales en vue de les étudier sur un plan pharmacologique. Les études pharmacologiques ont été réalisées par un partenaire industriel, les Laboratoires Servier, à qui nous tenons à exprimer nos plus vifs remerciements pour leur aide dans la valorisation de ces travaux.

La mélatonine suscite depuis une bonne dizaine d'années l'intérêt croissant des chercheurs et des médecins. Elle a ainsi fait l'objet de très nombreuses publications ou rapports scientifiques lui ouvrant un marché potentiel immense. Les perspectives thérapeutiques essentielles concernent la resynchronisation des cycles veille - sommeil dans le cas de décalage horaire, de travail posté ou de désordres affectifs saisonniers. Il est maintenant établi que la mélatonine intervient également dans de nombreux processus neuronaux et endocriniens laissant ainsi envisager d'autres perspectives thérapeutiques intéressantes contre la dépression, le cancer ou les désordres immunologiques.

C'est dans le cadre de la conception et de la synthèse d'analogues de la mélatonine que se situent les travaux réalisés et rapportés dans ce mémoire, avec pour objectif la modulation des propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques de l'agomélatine, analogue naphthalénique de la mélatonine.

---



Après avoir rappelé l'état actuel des connaissances sur la mélatonine, les différents types de récepteurs mélatoninergiques et les perspectives thérapeutiques envisagées, nous présenterons les différentes pharmacomodulations effectuées sur la mélatonine afin de déterminer les relations structure - affinité - activité vis-à-vis des différents sous-types réceptoriels. Ensuite nous exposerons la stratégie mise en place dans la conception puis la synthèse de nouveaux ligands tétrahydroisoquinoléiniques et isoquinoléiniques de la mélatonine.

Les recherches développées dans ce mémoire ont fait l'objet d'un dépôt de brevet.

***Brevet***

« Nouveaux dérivés d'isoquinoléine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. »

déposé le 9 avril 2003 à l'INPI sous le numéro 0304381.

Inventeurs : Poissonnier-Durieux S., Wallez V., Gasnereau A., Yous S., Lesieur D., Delagrangé P., Renard P., Bennejean C., Boutin J.A., Audinot V.

Internationalisation déposé le 7 avril 2004 à l'OEB sous le numéro 042909184.

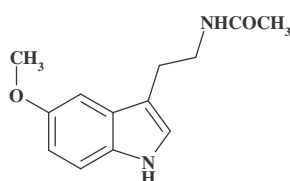
# PRÉSENTATION

## I. Présentation de la mélatonine

### 1) Structure

La mélatonine, ou *N*-acétyl-5-méthoxytryptamine (*Figure 1*), fut isolée et identifiée pour la première fois en 1958 par un dermatologue américain, Aaron LERNER <sup>[1]</sup>. Il s'agit d'une neurohormone principalement synthétisée par l'épiphyse, ou glande pinéale (*Figure 2*), située au centre du cerveau, à la jonction de la partie supérieure et postérieure du troisième ventricule <sup>[2]</sup>.

C'est le fait qu'elle éclaircit la peau de grenouille, par agrégation des mélanophores, qui lui ont valu son nom de mélatonine, du grec μελασ [melas] = noir et τονος [tonos] = tension dans le sens de contraction <sup>[3]</sup>.

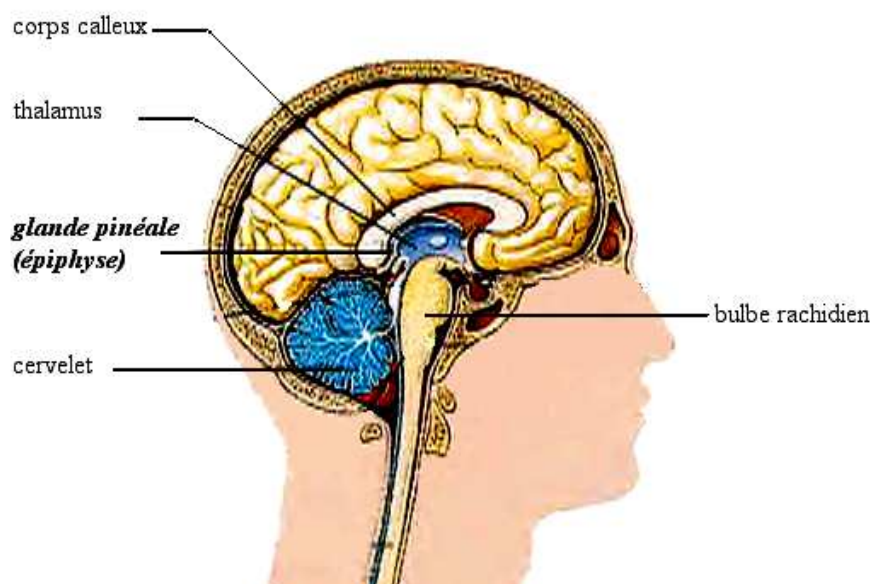


*Figure 1 : Mélatonine ou N-acétyl-5-méthoxytryptamine*

### 2) Biosynthèse de la mélatonine

#### a - Biosynthèse

Bien que principalement synthétisée par l'épiphyse chez les animaux, 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 <sup>[4]</sup>.



*Figure 2 : glande pinéale, cerveau humain*

La mélatonine est synthétisée et sécrétée chez tous les mammifères selon un rythme circadien dont le pic plasmatique coïncide toujours avec une période d'obscurité. Elle est

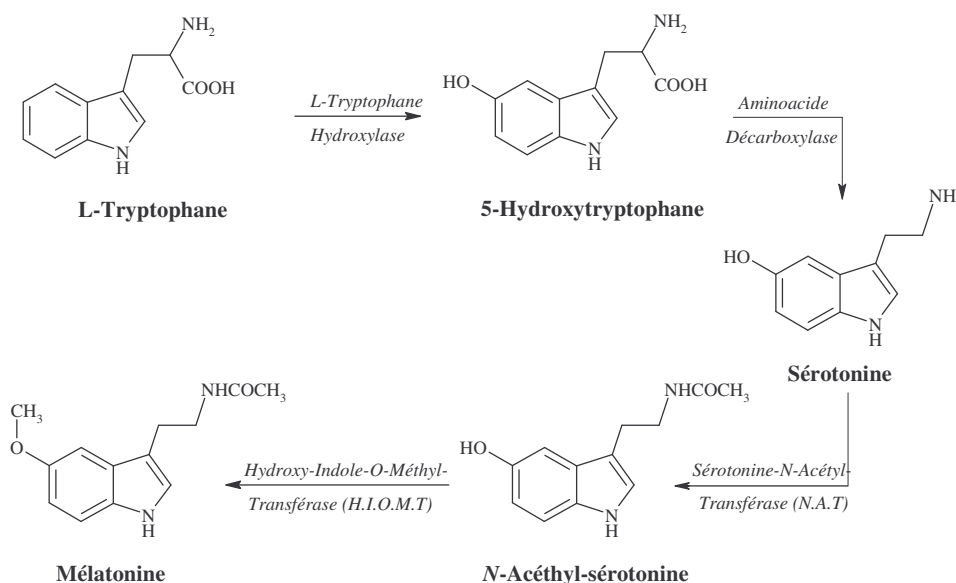
❖ <sup>[1]</sup> Lerner A.B. et coll., *Journal of the American Chemical Society*, 1959, 81, 6084-6085

❖ <sup>[2]</sup> Quay W.B et coll., *Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 1964, 115, 710-713

❖ <sup>[3]</sup> Lerner A.B. et coll., *Journal of the American Chemical Society*, 1958, 80, 2587

❖ <sup>[4]</sup> Rosengarten H. et coll., *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 1972, 4, 457-465

synthétisée dans les pinéaloctes au niveau de la glande pinéale à partir du L-tryptophane sous l'action de plusieurs enzymes <sup>[5]</sup> (Schéma 1).



Le L-tryptophane est d'abord hydroxylé en position 5 par la L-tryptophane hydroxylase avant d'être décarboxylé par une aminoacide décarboxylase, conduisant ainsi à la sérotonine.

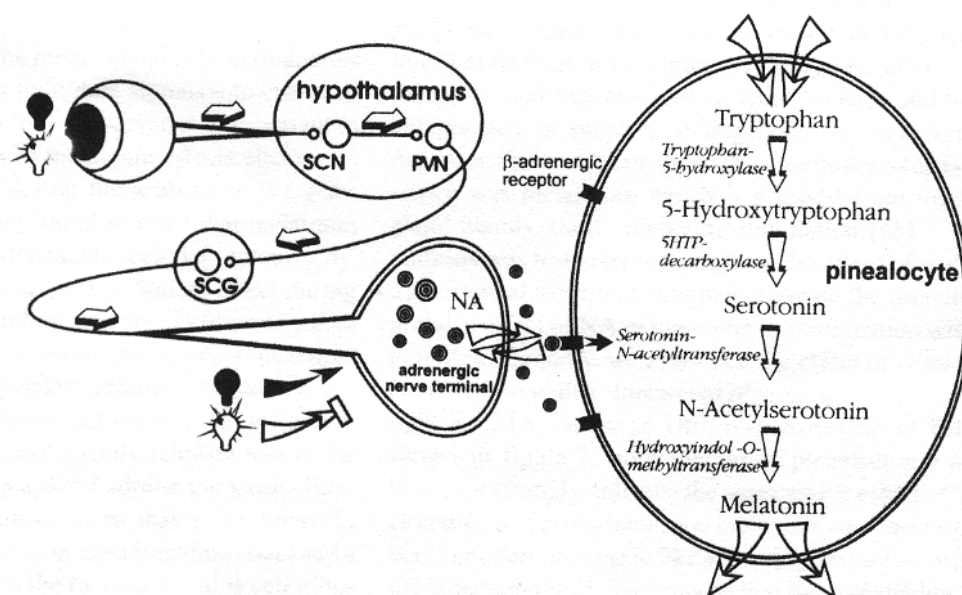
La concentration en sérotonine reste élevée pendant la journée avant de diminuer dès le début de l'obscurité. Elle est alors N-acétylée par la N-acétyl-transférase (N.A.T) et O-méthylée par l'hydroxy-indole-O-méthyl-transférase (H.I.O.M.T) pour conduire à la mélatonine. La N.A.T et l'H.I.O.M.T ont été clonées chez l'homme <sup>[6] [7]</sup>.

L'activité de la L-tryptophane hydroxylase et de la N.A.T. présentent des variations qui suivent le rythme lumière - obscurité avec un pic au cours de la nuit, induisant les variations circadiennes en concentration du 5-hydroxytryptophane et de la N-acétyl-sérotonine, et au final de la mélatonine. En fait, ce serait les ARNm qui codent pour ces enzymes qui seraient exprimés selon un rythme circadien au niveau de la glande pinéale. Apparemment l'activité de l'H.I.O.M.T. ne subit pas de variations diurnes.

❖ <sup>[5]</sup> Nowak J. Z. et coll., *Pharmacology World Science*, 1998, 20, 18-27

❖ <sup>[6]</sup> Coon S.L. et coll., *Science*, 1995, 270, 1681-1683

❖ <sup>[7]</sup> Donohue S.J. et coll., *DNA and Cell Biology*, 1993, 12, 715-727



**Schéma 2 : biosynthèse de la mélatonine**  
(Liebmann P. M. et coll., 1997)

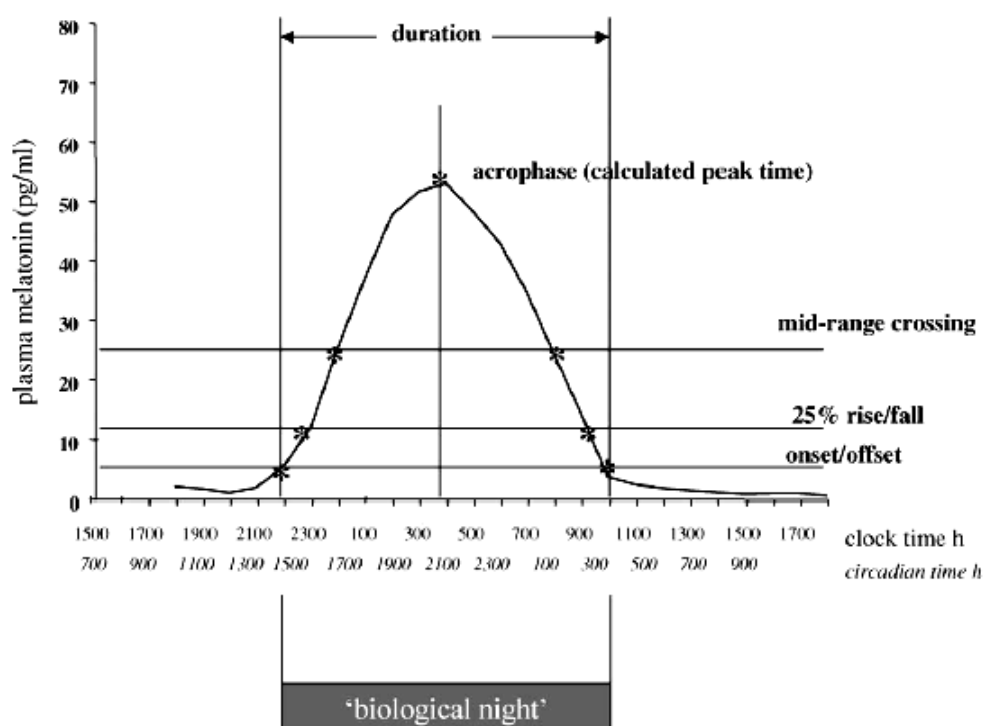
Les photorécepteurs de la rétine convertissent la lumière en impulsions électriques qui sont directement transmises aux noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus (système nerveux central) par l'intermédiaire du nerf optique et du système rétinohypothalamique, stimulant ainsi le système sympathique ce qui se traduit par une inhibition de la libération de noradrénaline (NA) <sup>[8]</sup>.

Les noyaux suprachiasmatiques sont reliés à la glande pinéale par l'intermédiaire de neurones appartenant au système sympathique. Ces neurones passent d'abord par la colonne grise intermédiolatérale de la moelle épinière puis le signal est transmis à des neurones préganglionnaires jusqu'au ganglion cervical supérieur (SCG), puis à des neurones postganglionnaires qui se projettent jusque dans la glande pinéale. La noradrénaline libérée va activer les récepteurs  $\alpha_1$  et  $\beta_1$ -adrénergiques de la glande pinéale, entraînant la production de l'enzyme N.A.T conduisant ainsi à la sécrétion de mélatonine (schéma 2).

La glande pinéale transforme donc les messages photopériodiques de notre environnement arrivant par l'intermédiaire de la rétine et des noyaux suprachiasmatiques en message chimique. La production de mélatonine est liée au rythme circadien avec un pic maximum vers 3 ou 4h du matin (schéma 3). Chez l'adulte, la production de mélatonine endogène est de 10  $\mu\text{g}$  à 80  $\mu\text{g}$  par nuit et les taux plasmiqes nocturnes varient entre 30 et 200  $\text{pg/ml}$  <sup>[9]</sup>.

❖ <sup>[8]</sup> Liebmann P.M., et coll., *International Archives of Allergy and Immunology*, 1997, 112, 203-211

❖ <sup>[9]</sup> Arendt J. et coll., *Sleep Medicine Reviews*, 2005, 9, 25-39



**Schéma 3 : Profile normal de sécrétion de la mélatonine**  
(Arendt J. et coll., 2005)

Le rythme saisonnier influence également sur la production de mélatonine : les nuits étant plus longues en hiver, la quantité de mélatonine sécrétée pendant la saison hivernale est plus importante.

Enfin, la sécrétion de mélatonine varie aussi considérablement chez l'homme en fonction de l'âge. La mélatonine sécrétée par une femme enceinte passe dans son placenta, ainsi, la mélatonine maternelle est capable de synchroniser l'horloge interne du fœtus<sup>[10]</sup>. Puis la mélatonine maternelle se retrouve dans le lait, passant ainsi au nouveau né. En effet, la production de mélatonine est faible jusqu'à l'âge de trois mois, ce n'est qu'après maturation que le système de production s'installe pour augmenter progressivement et atteindre son maximum vers 3 – 6 ans. Très élevées chez l'enfant, les sécrétions vont chuter à la puberté avant de se stabiliser à l'âge adulte, et de décroître progressivement avec le vieillissement<sup>[11]</sup>.

❖ <sup>[10]</sup> Claustrat B. et coll., *Sleep Medicine Reviews*, 2005, 9, 11-24

❖ <sup>[11]</sup> Waldhauser F. et coll., *Advances in Pineal Research*, 1987, 2, 209-221

La mélatonine est donc très bien connue en tant qu'hormone animale, principalement synthétisée par la glande pinéale, et jouant un rôle dans le rythme circadien chez les vertébrés. En effet comme nous venons de le voir, les informations concernant les rythmes lumière – obscurité imposés par notre environnement sont traduites par la rétine puis transmises à la glande pinéale par l'intermédiaire du système rétinohypothalamique, imposant la même rythmicité à la synthèse et à la sécrétion de mélatonine, informant de cette manière l'ensemble des cellules de notre organisme des variations journalières et saisonnières de notre environnement (figure 3).

La mélatonine est présente à tous les niveaux du règne animal mais elle est en réalité présente à tous les niveaux de l'évolution, des algues unicellulaires aux hommes. Elle a notamment été trouvée dans le règne végétal (levures, fruits, graines...) où elle est appelée phytomélatonine <sup>[12]</sup>. Il a été montré récemment qu'elle jouait un rôle physiologique au niveau des tissus végétaux, notamment en agissant sur la croissance du tissu végétal comme chez le *Lupinus albus* <sup>[12]</sup>.

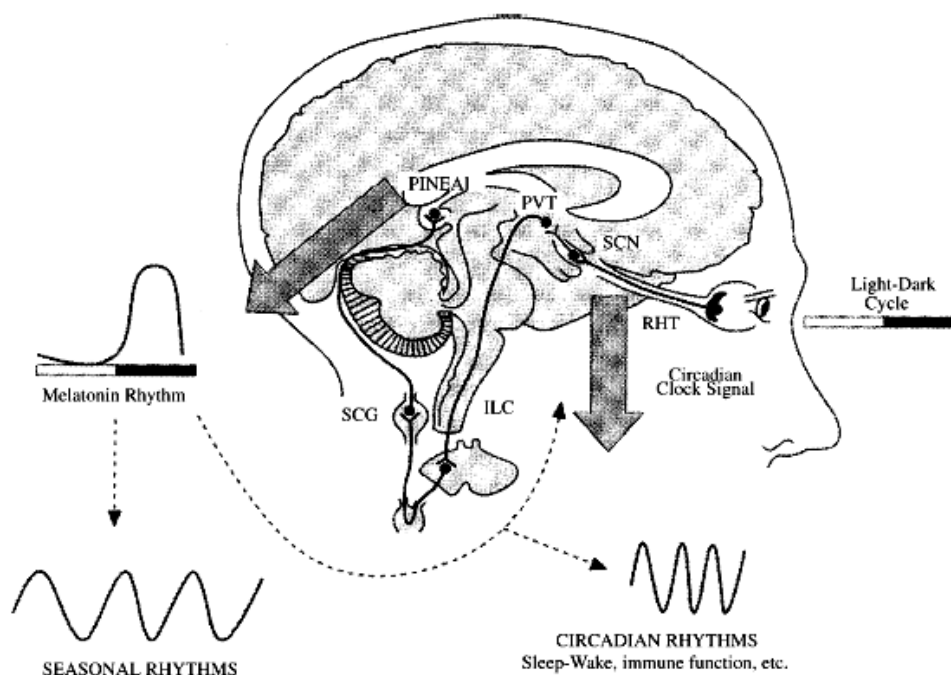


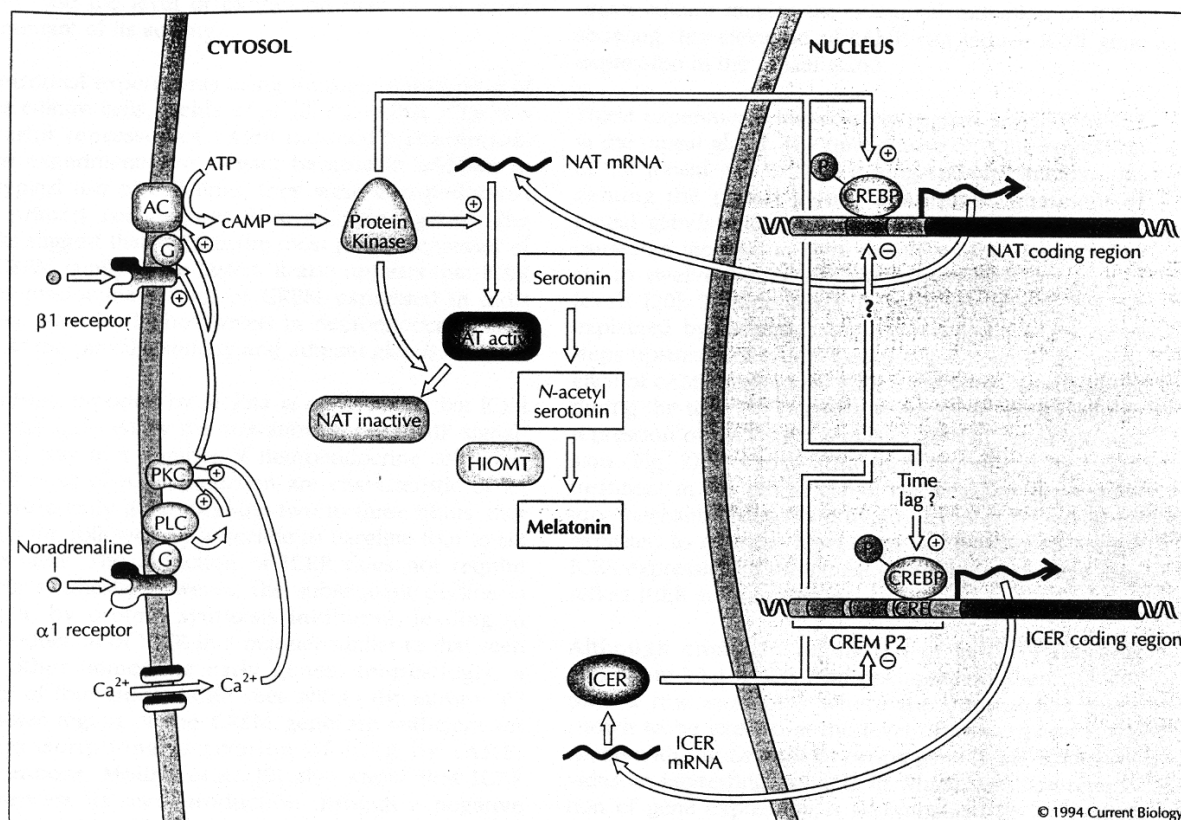
Figure 3 : différentes actions de la mélatonine (Claustrat B. et coll., 2005)

❖ <sup>[12]</sup> Hernández-Ruiz J. et coll., *Planta*, 2004, 220(1), 140-144



## b - Régulation de la biosynthèse

### ✓ Régulation adrénérgique



**Schéma 4 :** Régulation adrénérgique de la biosynthèse de la mélatonine et de l'expression du gène ICER dans les cellules de la glande pinéale (Takahashi J. S. et coll., 1994)

Pendant la période d'obscurité, la noradrénaline libérée par les neurones du système sympathique stimule les récepteurs  $\beta_1$ -adrénérgiques présents sur les pinéalocytes, entraînant une augmentation de l'AMPC intracellulaire qui active une protéine kinase AMPc dépendante. Cette kinase vient phosphoryler la « CRE binding protein », ou CREB, qui se lie alors aux sites CRE ou « cAMP-reponsive elements » de l'ADN et active la transcription en ARNm codant pour la NAT. Ceci aboutit rapidement à une libération de mélatonine dans la circulation systémique <sup>[13]</sup>.

Par ailleurs, les sites CRE sont régulés par une autre famille de facteurs de transcription, activateurs et inhibiteurs, appelés « cAMP response element modulators » ou CREM. Le répresseur le plus important, appelé « inducible cAMP early repressor » ou ICER, est une petite protéine qui ne contient que l'élément de liaison à l'ADN. Or les taux d'ARNm codant pour ICER dans la glande pinéale présentent d'importantes variations au cours de la journée, avec un pic en seconde partie de nuit, juste avant la baisse de sécrétion de la mélatonine (schéma 4) <sup>[13]</sup>.

ICER apparaît donc comme le modulateur principal de l'activité de la NAT, lui imposant une rythmicité de 24 heures.

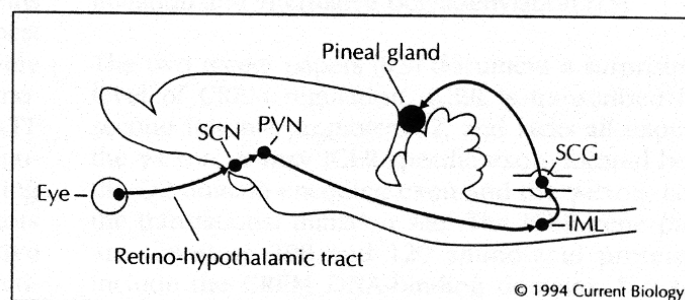
❖ <sup>[13]</sup> Takahashi J.S. et coll., *Current of Biology*, 1994, 4(2), 165-168



Simultanément, la noradrénaline active des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques couplés à une phospholipase C (PLC), entraînant par la voie des phosphoinositols une augmentation des taux de calcium intracellulaire. Ces taux élevés de calcium potentialisent alors les stimulations  $\beta_1$ -adrénergiques entraînant une élévation des taux d'AMPc intracellulaire. De même, le calcium extracellulaire module de manière indirecte chez le hamster la production de mélatonine par la glande pinéale en provoquant l'accumulation des taux d'AMPc. <sup>[13]</sup>

La NAT est également régulée au niveau de sa phosphorylation. Celle-ci se lie à une protéine dimérique 14-3-3 augmentant ainsi son activité. Par ailleurs, deux sites de protéine kinase cAMP dépendant, T31 et S205, interviennent également dans le contrôle de l'activité de la NAT <sup>[14]</sup>.

#### ✓ Régulation photoneuronale



*Schéma 5 : régulation photoneuronale de la mélatonine  
(Takahashi J. S. et coll., 1994)*

La lumière a un effet inhibiteur sur la synthèse de la mélatonine. Les informations lumineuses perçues au niveau de la rétine sont transmises directement aux noyaux supra-chiasmatiques puis à la glande pinéale, supprimant la libération de noradrénaline et diminuant l'activité de la NAT par protéolyse protéosomale <sup>[13]</sup>.

Le signal lumineux est capté au niveau de la rétine par des photorécepteurs contenant de la mélanopsine, puis transmis au système nerveux central par le tractus rétinohypophysaire. Celui-ci ne sert donc pas seulement à transmettre des images au cerveau mais informe également celui-ci de la présence ou non de lumière et de son intensité (*schéma 5*).

Le rythme de sécrétion de la mélatonine est donc directement contrôlé par la photopériode et sa durée est positivement corrélée à celle de la période nocturne. Chez les espèces photopériodiques, la mélatonine transmet des informations à l'organisme concernant les saisons, permettant à ces espèces de s'y adapter.

#### ✓ Régulation endogène

L'horloge interne de l'organisme se situe au niveau des noyaux supra-chiasmatiques de l'hypothalamus.

Les noyaux supra-chiasmatiques suivent un rythme de 24 heures calé sur le cycle jour/nuit. Si des animaux sont exposés à une obscurité constante, leurs noyaux supra-chiasmatiques suivent alors leur propre rythme endogène, généralement supérieur à 24 heures. Dans ces conditions l'organisme est dit en « free running » et le cycle veille - sommeil se décale progressivement par rapport au cycle jour/nuit de 24 heures. Si l'organisme est de nouveau soumis au cycle du soleil, alors le rythme des noyaux supra-chiasmatiques se recalera dessus.

❖ <sup>[13]</sup> Takahashi J.S. et coll., *Current of Biology*, 1994, 4(2), 165-168

❖ <sup>[14]</sup> Ganguly S. et coll., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, 102, 1222-1227

### 3) Pharmacocinétique et catabolisme de la mélatonine

#### a - Pharmacocinétique

Aussitôt synthétisée, la mélatonine est libérée par les pinéaloctes dans le système vasculaire, liée à des protéines plasmatiques telle que l'albumine <sup>[15]</sup>, lui permettant d'atteindre ainsi ses cibles périphériques par voie sanguine ou en passant par d'autres fluides tels que la salive, le liquide amniotique, le lait, ou le liquide cébrospinal.

Du fait de son importante lipophilie, la mélatonine possède un tropisme important pour les tissus adipeux et le système nerveux central. De plus, la mélatonine synthétisée est également sécrétée dans le liquide cébrospinal, influençant ainsi les régions du cerveau adjacentes. L'hippocampe, qui appartient au système limbique, joue un rôle dans les réactions émotionnelles et la mémoire. Des récepteurs mélatoninergiques sont présents au niveau de l'hippocampe dont les neurones sont donc probablement influencés d'une façon ou d'une autre par la mélatonine <sup>[16]</sup>.

Le stockage de cette hormone n'étant pas possible au niveau de la glande pinéale, toute la mélatonine synthétisée est aussitôt libérée. Ainsi, le taux plasmatique en mélatonine reflète-t-il l'activité de la glande pinéale.

Chez l'homme, le profil plasmatique est stable pour un même individu mais il existe des différences interindividuelles très importantes.

Le profil pharmacocinétique de la mélatonine d'origine exogène a été déterminé chez l'homme pour différentes voies d'administration. La biodisponibilité après une prise orale est de l'ordre de 33% et varie considérablement d'un individu à l'autre (entre 10 et 56%) <sup>[17]</sup>.

La faible biodisponibilité de la mélatonine par voie orale, ainsi que son temps de demi-vie très court de l'ordre de 15 à 20 minutes, sont en grande partie dus à un important phénomène de premier passage hépatique.

#### b - Catabolisme

Le métabolisme principal de la mélatonine se situe en effet au niveau du foie par hydroxylation en position 6 (*schéma 6*), augmentant ainsi l'hydrophilie de la molécule afin de faciliter son élimination. La 6-hydroxymélatonine est ensuite éliminée par les reins après sulfo- et glucuronoconjugaison <sup>[18]</sup>. Le foie élimine plus de 90% de la mélatonine circulante.

Une deuxième voie métabolique se situe au niveau du cerveau et conduit à la *N*-acétyl-5-méthoxykynurénamine par des processus oxydatifs provoquant l'ouverture du cycle indolique. La *N*-acétyl-*N*-formyl-5-méthoxykynurénamine est tout d'abord formée par ouverture du cycle indolique sous action de l'enzyme indoleamine-2,3-dioxygénase. Puis la déformylation conduit au catabolite *N*-acétyl-5-méthoxykynurénamine.

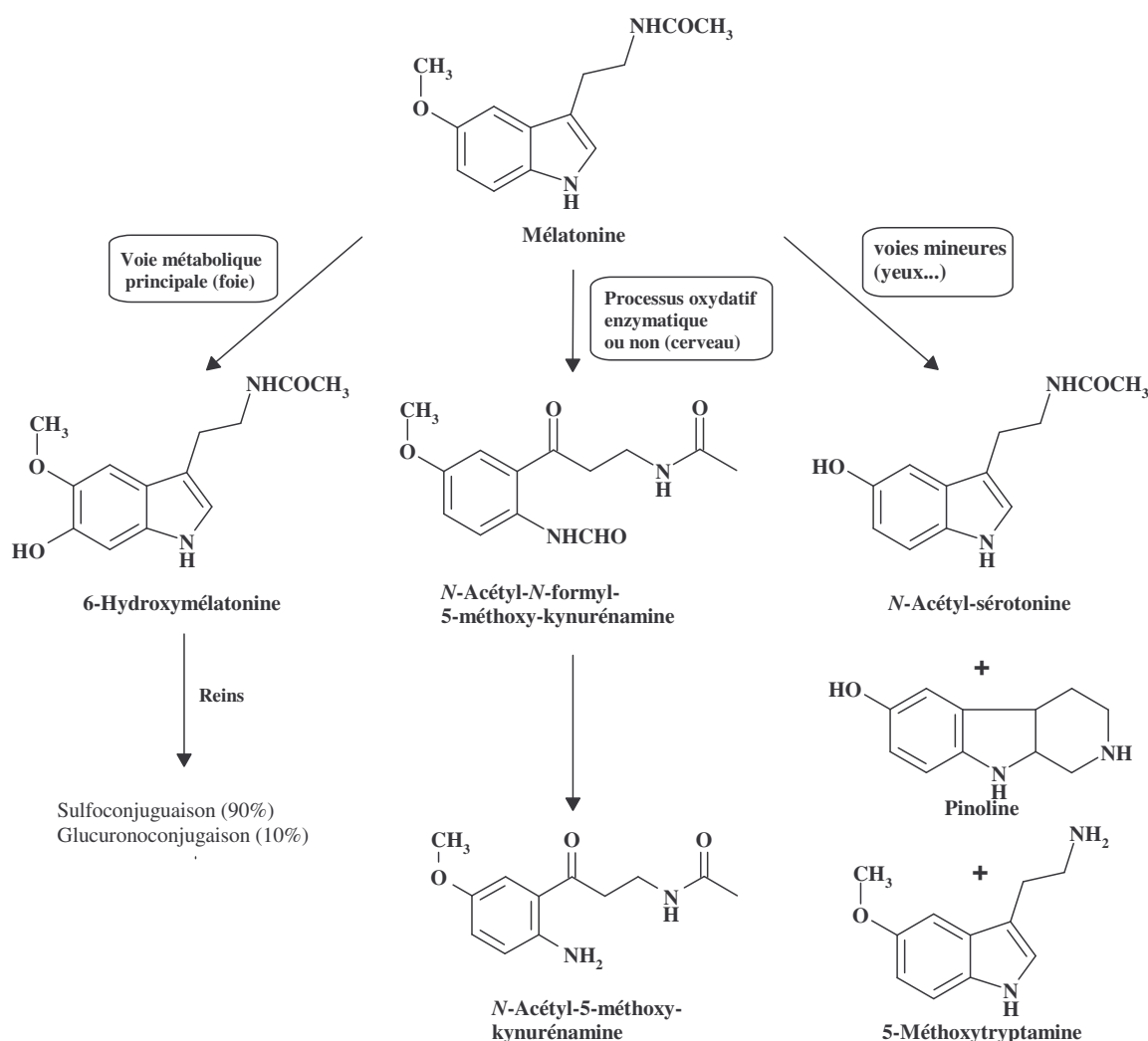
Il existe d'autres voies mineures de métabolisation qui aboutissent soit par *O*-déméthylation à la *N*-Acétylsérotonine, soit par *N*-désacylation à la 5-méthoxytryptamine, soit encore à des métabolites tricycliques de type  $\beta$ -carboline tels que la pinoline.

❖ <sup>[15]</sup> Rollag M. D. et coll., *Endocrinology*, 1978, 102(1), 1-8

❖ <sup>[16]</sup> El-Sherif Y. et coll., *Life Sciences*, 2004, 75, 3147-3156

❖ <sup>[17]</sup> Di W. L. et coll., *The New England Journal of Medicine*, 1997, 336, 1028-1029

❖ <sup>[18]</sup> Skene D. J. et coll., *Journal of Pineal Research*, 2001, 31, 333-342



**Schéma 6 : différentes voies métaboliques de la mélatonine**

Le rôle exact du cytochrome P450 humain dans ces différentes voies métaboliques n'avait pas été établi. Une étude récente portant sur 11 cytochromes P450 humains recombinants a étudié la 6-hydroxylation et la O-déméthylation de la mélatonine<sup>[19]</sup>. Elle a ainsi montré que les cytochromes CYP1A1, CYP1A2 et CYP1B1 hydroxylient la mélatonine en position 6 et que cette réaction est NADPH dépendante. Le cytochrome CYP2C19 intervient quant à lui dans la O-déméthylation.

Par ailleurs il a été montré que le cytochrome CYP1B1 n'est pas exprimé dans le foie et que 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 en mélatonine et 6-hydroxymélatonine.

❖ <sup>[19]</sup> Ma X. et coll., *Drug Metabolism and Disposition*, 2005, 33(4), 489-494

## II . Les récepteurs mélatoninergiques

Tout comme d'autres hormones, la mélatonine agit par l'intermédiaire de récepteurs et de sites de liaison spécifiques. Depuis une vingtaine d'année, la localisation, l'identification et la caractérisation des sites cibles de la mélatonine demeurent le but de nombreuses équipes de recherche. Les pionnières ont utilisé la mélatonine tritiée ( $^3\text{H}$ -mélatonine) comme radioligand et ont ainsi permis la localisation de récepteurs mélatoninergiques dans de nombreux tissus notamment au niveau du cerveau des bovins ou de la rétine des lapins.

Cependant, chacune de ces études proposait des caractéristiques pharmacologiques différentes, la mélatonine tritiée ne permettant pas une caractérisation reproductible et détaillée des récepteurs mélatoninergiques. En effet, son activité spécifique n'est pas assez importante pour une localisation fine des récepteurs.

En 1984, Vakkuri montra que la mélatonine pouvait être facilement radiomarquée grâce à une simple réaction d'iodation conduisant à la 2-[ $^{125}\text{I}$ ]-iodomélatonine <sup>[20]</sup> <sup>[21]</sup>. Cette découverte marqua un tournant dans la recherche des récepteurs mélatoninergiques. En effet, ce nouveau radioligand apportait les avantages d'être non seulement plus spécifique, autorisant la détection de récepteurs à haute et à basse affinité, mais aussi d'être facilement détectable par autoradiographie grâce à l'émission de radiations  $\alpha$  et  $\beta$ . Cette adjonction d'un atome d'iode à la mélatonine ne modifie ni ses capacités de liaisons aux sites, ni son activité.

### 1) Localisation des récepteurs mélatoninergiques

Les récepteurs de la mélatonine se situent à de nombreux endroits :

#### a - Au niveau des tissus périphériques

- ✓ dans l'artère caudale chez le rat.
- ✓ dans la rate et les gonades chez diverses espèces animales.
- ✓ dans les reins.
- ✓ dans le tractus gastro-intestinal.
- ✓ dans les lymphocytes T humains.

#### b - Au niveau central

Chez les vertébrés inférieurs, les régions auditives et visuelles du cerveau ainsi que le système limbique sont des régions riches en récepteurs mélatoninergiques.

Chez les mammifères, la distribution de ces récepteurs est beaucoup moins étendue et varie considérablement selon les espèces. Ils ont notamment été localisés :

- ✓ au niveau du cortex temporal et de l'hippocampe.
- ✓ au niveau des noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus et des noyaux paraventriculaires du thalamus.
- ✓ au niveau du cervelet.
- ✓ au niveau de la *Pars tuberalis* de l'hypophyse.

❖ <sup>[20]</sup> Vakkuri O. et coll., *Analytical Biochemistry*, **1984**, *142*, 284-289

❖ <sup>[21]</sup> Vakkuri O. et coll., *Acta Endocrinologica*, **1984**, *106*, 152-157

Chez toutes les espèces excepté chez l'homme, la *Pars tuberalis* est la région la plus riche en récepteurs mélatoninergiques membranaires. Le cortex cérébral, l'hippocampe ou les noyaux suprachiasmatiques, également riches en récepteurs, viennent en seconde position.

Chez l'homme, le poulet et le lapin, la rétine possède également des récepteurs mélatoninergiques.

## 2) Classification des récepteurs mélatoninergiques

Une nouvelle nomenclature a été adoptée en 1998 pour les récepteurs mélatoninergiques, et approuvée par le comité de l'union internationale de pharmacologie (IUPHAR) :

MT signifie que les récepteurs ont été clonés et caractérisés pharmacologiquement.

MT signifie que les récepteurs ont été caractérisés pharmacologiquement mais que leur structure moléculaire n'a pas été identifiée.

Grâce à la 2-[<sup>125</sup>I]-iodomélatonine, deux classes de récepteurs ont pu être identifiées, distinguées par leurs propriétés pharmacologiques et cinétiques :

- ✓ Les sites à haute affinité (de l'ordre de la picomole) : ils appartiennent à la superfamille des récepteurs à 7 hélices  $\alpha$  transmembranaires couplés à une protéine G et furent par la suite subdivisés en trois sous types MT<sub>1</sub>, MT<sub>2</sub> et Mel<sub>1C</sub>.

Un autre récepteur faisant partie de la famille des récepteurs couplés à une protéine G a été cloné. Il possède plus de 40% d'homologie avec les autres récepteurs mélatoninergiques mais ne lie pas la mélatonine. Il s'agit du récepteur MRR (melatonin related receptor) qui reste toujours orphelin à ce jour.

- ✓ Les sites MT<sub>3</sub> à basse affinité (de l'ordre de la nanomole) <sup>[22]</sup>

## 3) Les récepteurs à haute affinité

Les récepteurs à haute affinité se caractérisent par le profil d'affinité suivant : 2-[<sup>125</sup>I]-iodomélatonine > mélatonine >> N-acétylsérotonine.

Des études ont montré que ces récepteurs sont sensibles à la guanosine triphosphate (GTP) qui transforme l'état d'affinité du site de liaison en changeant une partie des récepteurs de haute affinité en récepteurs de basse affinité. Cela signifierait que selon les tissus étudiés et les conditions dans lesquelles sont réalisées les études de liaison, il serait possible de révéler soit un seul soit deux états d'affinité <sup>[23]</sup>.

Cet état de basse affinité induit par le GTP doit absolument être distingué de celui qui caractérise les récepteurs de basse affinité de type MT<sub>3</sub> trouvés par exemple dans le cerveau de hamster.

De plus, les récepteurs mélatoninergiques présents dans la *Pars tuberalis* des ovins seraient associés à des protéines G à la fois sensibles et non sensibles à la toxine de *Bacillus pertussis* (agent de la coqueluche). Cela signifierait soit que les récepteurs sont capables de se coupler à deux protéines G différentes, soit qu'il existe deux types de récepteurs différents couplés chacun à une protéine G spécifique.

C'est la biologie moléculaire qui permet de mettre en évidence les différents sous-types de récepteurs mélatoninergiques. En effet, en 1994, l'équipe de S. Reppert <sup>[24]</sup> a obtenu par

❖ <sup>[22]</sup> Dubocovich M.L. et coll., *Trends in Pharmacological Sciences*, 1995, 16, 50-56

❖ <sup>[23]</sup> Morgan P.J. et coll., *Neuroendocrinology*, 1989, 50, 359-362

❖ <sup>[24]</sup> Reppert S. M. et coll., *Neuron*, 1994, 13, 1177-1185

clonage la première séquence d'ADN complémentaire (ADNc) en utilisant l'ARN messager (ARNm) de mélanophores de *Xenopus laevis*. Ce premier ADNc correspond actuellement au récepteur Mel<sub>1C</sub>. Par la suite, la même équipe isola deux nouvelles séquences d'ADNc codant pour les deux récepteurs mélatoninergiques humains correspondant actuellement aux récepteurs MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub> <sup>[25]</sup> <sup>[26]</sup>.

En dépit de leurs différences structurales et de seulement 60% d'homologie de séquence, ces trois sous-types réceptoriels ne présentent pas de différences pharmacologiques. En effet, ils possèdent le même profil de liaison pour la mélatonine et les composés de référence, et inhibent de la même manière l'accumulation de l'AMPc induite par la forskoline.

Enfin, ces récepteurs possèdent des résidus aminés communs à tous les récepteurs à 7 hélices transmembranaires et couplés à une protéine G. Ils sont constitués d'une seule chaîne polypeptidique comportant 7 domaines transmembranaires (TM) reliés entre eux par des boucles extra et intracellulaires. L'extrémité N-terminale est extracellulaire tandis que l'extrémité C-terminale est intracellulaire. Cependant quelques éléments permettent de les distinguer des autres récepteurs de cette famille. En effet, à l'extrémité de la boucle TM III, les récepteurs mélatoninergiques possèdent un motif NRY au lieu du motif DRY ou ERY, motif qui joue un rôle très important dans l'interaction avec la protéine G. De plus, le motif NP--Y qui se trouve extrêmement conservé chez les autres récepteurs est dans le cas des récepteurs mélatoninergiques remplacé par le motif NA--Y <sup>[27]</sup>.

La chaîne protéique des récepteurs mélatoninergiques à haute affinité possède un nombre d'acides aminés compris entre 346 et 420 pour un poids moléculaire compris entre 39 et 47 kDa. De plus, ils possèdent au niveau de l'extrémité N-terminale extracellulaire un ou deux sites de glycosylation potentiels ainsi que plusieurs sites potentiels de phosphorylation par une protéine kinase C qui pourraient participer à la régulation de leurs fonctions.

Ces récepteurs à haute affinité sont donc décrits au niveau de la rétine, de la *Pars tuberalis* et du système nerveux central. De plus, c'est le clonage de ces récepteurs qui a permis l'identification des trois sous-types réceptoriels, les récepteurs MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub> étant exprimés chez les mammifères tandis que le récepteur Mel<sub>1C</sub> est exprimé chez le *Xenopus laevis*, mais également chez les oiseaux et les poissons.

---

❖ <sup>[25]</sup> Reppert S. M. et coll., *Neurobiology*, **1995**, *92*, 8734-8738

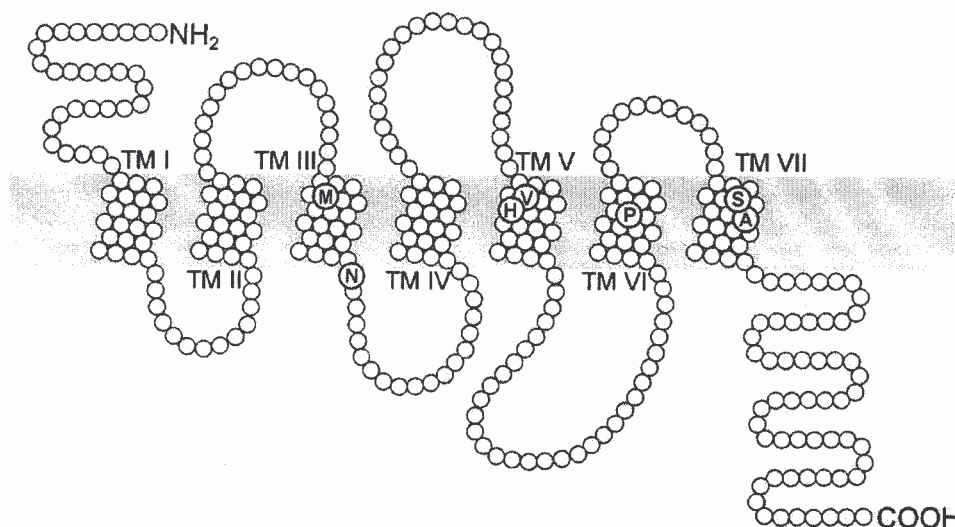
❖ <sup>[26]</sup> Reppert S. M. et coll., *Neuron*, **1995**, *15*, 1003-1015

❖ <sup>[27]</sup> Barrett P. et coll., *Journal of Pineal Research*, **2003**, *35*, 221-230



### a - Le sous-type MT<sub>1</sub>

T. Kokkola et al. / *Biochemical Pharmacology* 65 (2003) 1463–1471



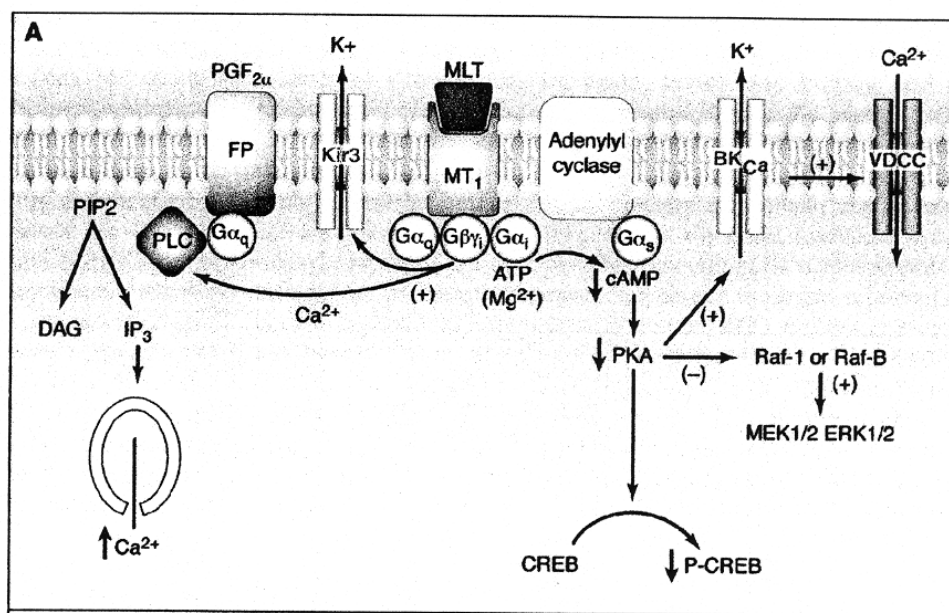
**Figure 4 :** Récepteur MT<sub>1</sub> humain

Les récepteurs MT<sub>1</sub> ont été clonés intégralement chez l'homme et le mouton, ainsi que chez la souris, le hamster, le poulet et partiellement chez le rat, le cochon, *Xenopus laevis* et le poisson.

Le récepteur MT<sub>1</sub> est constitué de 350 acides aminés (figure 4). Les domaines transmembranaires TM IV, V et VI renferment des prolines suggérant la présence de cassures dans les hélices  $\alpha$  susceptibles de créer une cavité pouvant accueillir le ligand.

Le système de transduction des récepteurs MT<sub>1</sub> est principalement lié à une inhibition de l'adénylate cyclase (AC) via une protéine G inhibitrice (Gi), induisant une diminution en AMPc intracellulaire et en protéine kinase A (PKA), ce qui a pour effet au final d'ouvrir les canaux calciques voltage dépendant, provoquant une entrée de calcium dans la cellule et donc une augmentation du taux de calcium intracellulaire. Une autre voie parallèle impliquant une protéine G, potentialise quant à elle la phospholipase C (PLC), entraînant une libération d'IP<sub>3</sub> qui va se lier à la calmoduline, provoquant également au final une augmentation du taux de calcium intracellulaire<sup>[28]</sup> (schéma 7).

◆ <sup>[28]</sup> Masana M. I. et coll., *Science's stke*, 2001, 107, PE39



**Schéma 7 :** Signaux de transduction des récepteurs  $MT_1$  couplés aux protéines  $G\alpha_i$  et  $G\alpha_q$  (Masana M. et coll., 2001)

Chez l'homme, ces récepteurs sont distribués au niveau central dans le cortex, le thalamus et l'hippocampe, ainsi que dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) et la *Pars tuberalis* de l'hypophyse. Ces deux derniers sont les sites respectifs présumés des actions de la mélatonine sur les rythmes circadiens et la reproduction.

An niveau périphérique, les récepteurs  $MT_1$  ont été observés dans les reins. Chez le rat, ils sont présents au niveau de l'artère caudale.

L'ARNm codant pour le récepteur  $MT_1$  est détectable chez l'homme par la technique de PCR en transcription inverse (RT-PCR) au niveau du cerveau, de la rétine, mais pas au niveau de l'hypophyse, ni du foie ou des globules blancs. Dans le cerveau humain, l'ordre d'abondance des récepteurs  $MT_1$  est le suivant : cervelet > cortex temporal > thalamus > cortex frontal  $\cong$  hippocampe.

Chez l'homme, du fait de sa concentration au niveau des noyaux suprachiasmatiques et de la *Pars tuberalis*, le récepteur  $MT_1$  pourrait intervenir dans l'activité circadienne de la mélatonine ainsi que sur les fonctions reproductrices. Au niveau périphérique, de nombreuses études ont montré que la mélatonine pourrait potentialiser la vasoconstriction induite par une stimulation électrique ou par la noradrénaline<sup>[24]</sup>.

### **b - Le sous-type $MT_2$**

Les récepteurs  $MT_2$  ont été clonés intégralement chez l'homme, ainsi que partiellement chez le rat, la souris, le hamster, le poulet, *Xenopus laevis* et le poisson.

Certaines espèces ne possèdent pas de récepteurs  $MT_2$  fonctionnels, soit, comme chez le hamster, en raison de la présence de codon stop dans le gène codant pour ces récepteurs, soit, comme chez le mouton, en raison de l'absence du gène codant. Ce récepteur n'est pas présent non plus chez les oiseaux où il est remplacé par le récepteur  $Mel_{1C}$ .

Le récepteur  $MT_2$  est constitué de 362 acides aminés et présente 60% d'homologie avec le récepteur  $MT_1$  humain (figure 5).

❖ <sup>[24]</sup> Reppert S. M. et coll., *Neuron*, 1994, 13, 1177-1185



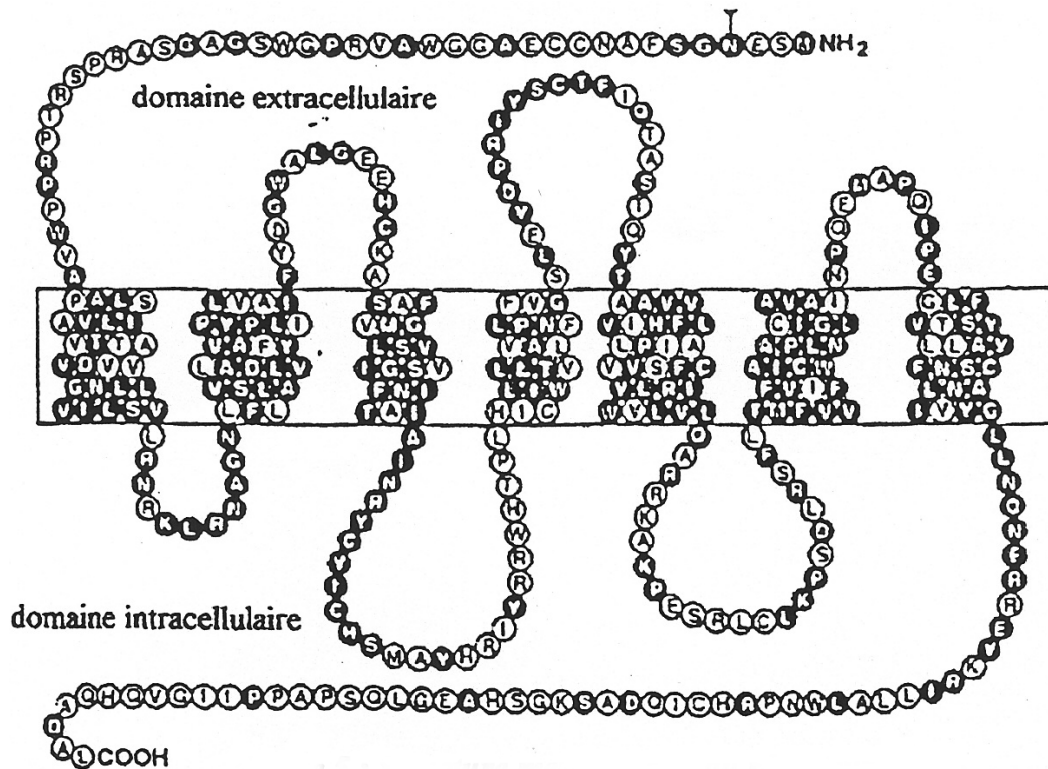


Figure 5 : Structure membranaire du récepteur MT<sub>2</sub>  
(Reppert S.M. et coll., 1995)

Les gènes des récepteurs MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub> ont été respectivement localisés sur les chromosomes 4 et 11. Le système de transduction des récepteurs MT<sub>2</sub> est identique à celui des récepteurs MT<sub>1</sub>, c'est à dire principalement lié à une inhibition de l'adénylate cyclase via une protéine Gi. Cependant, contrairement au récepteur MT<sub>1</sub>, le récepteur MT<sub>2</sub> agit également au niveau de la guanylate cyclase, entraînant une diminution en GMPc<sup>[28]</sup> (schéma 8).

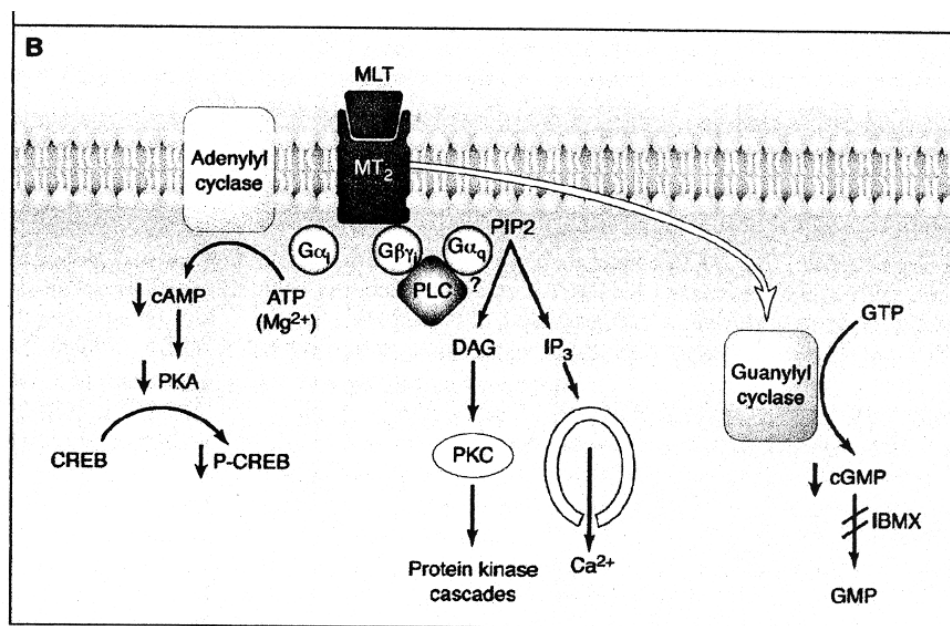


Schéma 8 : Signaux de transduction après activation des récepteurs MT<sub>2</sub>  
(Masana M. et coll., 2001)

♦ <sup>[28]</sup> Masana M. I. et coll., *Science's stke*, 2001, 107, PE39

Chez l'homme et la souris, les récepteurs MT<sub>2</sub> sont exprimés principalement dans la rétine, et plus faiblement dans l'hippocampe. L'ARNm codant pour les récepteurs MT<sub>2</sub> a été détecté chez l'homme en grande quantité au niveau de la rétine et dans une moindre mesure dans tout le cerveau, mais pas au niveau des noyaux suprachiasmatiques et de l'hypophyse.

Le rôle fonctionnel de ces récepteurs est de moduler la libération calcium dépendante de la dopamine 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.

Cette hypothèse a été confirmée par des études *in vivo* chez la souris qui ont montré que l'avance du rythme circadien de l'activité locomotrice générée par la mélatonine pouvait être antagonisée par un antagoniste sélectif des récepteurs MT<sub>2</sub> [29].

### c - Le sous-type Mel<sub>1c</sub>

Le sous-type récepteuriel Mel<sub>1c</sub> a été le premier des trois récepteurs à haute affinité à être cloné à partir de mélanophores de *Xenopus laevis*. Il a également été cloné entièrement chez le poulet et partiellement chez le poisson mais il n'a pas encore été détecté chez les mammifères [22].

Les régions codantes des récepteurs MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub> sont à 60% identiques à celles du récepteur Mel<sub>1c</sub> du *Xenopus laevis*.

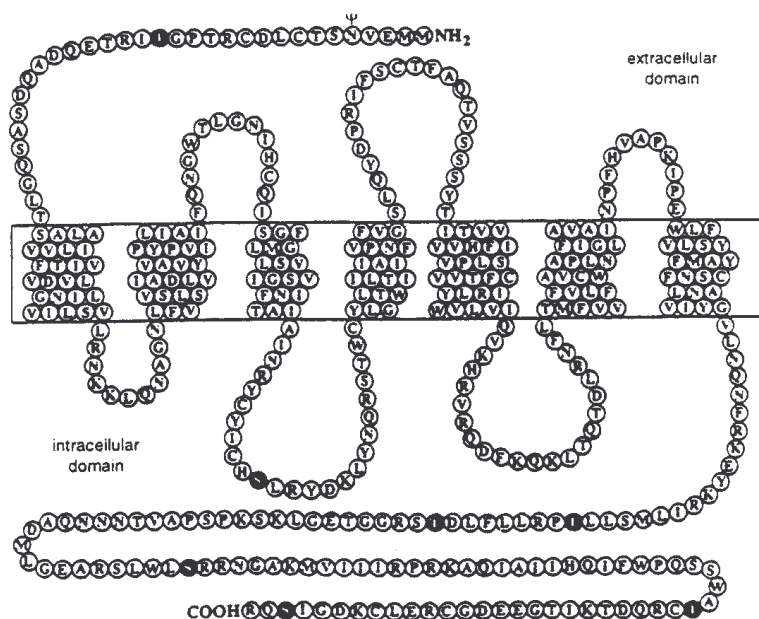


Figure 6 : séquence en acides aminés du sous type Mel<sub>1c</sub> du *Xenopus laevis* (Dubocovich M. et coll., 1995)

Les récepteurs Mel<sub>1c</sub> se différencient surtout par leur structure : en effet, ils ne possèdent qu'un seul site de glycosylation au niveau de la partie N-terminale alors que les récepteurs MT<sub>1</sub> en possèdent deux. De plus, leur partie C-terminale est plus longue de 65 acides aminés (figure 6).

❖ [29] Dubocovich M. L. et coll., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 1997, 355, 365-375

❖ [22] Dubocovich M. L. et coll., *Trends in Pharmacological Sciences*, 1995, 16, 50-56

#### **d - Le récepteur orphelin ou « melatonin related receptor » (MRR)**

Un récepteur orphelin, c'est à dire dont le ligand endogène n'a pas encore été identifié, a été cloné à partir d'une banque de données d'ADNc d'hypophyse humaine. Il fait partie de la famille des récepteurs couplés à une protéine G et présente 45% d'homologie de séquence avec les récepteurs MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub> ainsi qu'un enchaînement d'acide aminés qui serait spécifique des récepteurs mélatoninergiques<sup>[30]</sup>.

Ce récepteur orphelin est constitué de 613 acides aminés et ne présente aucune affinité ni pour la 2-[<sup>125</sup>I]-iodomélatonine ni pour la [<sup>3</sup>H]mélatonine.

Il a été localisé chez l'homme au niveau de la *Pars tuberalis* et de l'hypothalamus, ce qui suggère une implication dans la régulation des fonctions neuroendocriniennes, en particulier l'obésité.

#### **4) Les sites de basse affinité**

Les sites de liaison mélatoninergiques de basse affinité sont aujourd'hui regroupés sous l'appellation MT<sub>3</sub>. Ils n'ont pas encore été clonés mais le site MT<sub>3</sub> a été purifié par Nosjean O. et son équipe chez le hamster. Ce site possède un profil d'affinité différent de celui des récepteurs de haute affinité<sup>[31]</sup>:

2-[<sup>125</sup>I]-iodomélatonine > N-acétylsérotonine >> mélatonine.

Les sites de basse affinité ont été localisés chez le hamster au niveau central dans l'hippocampe, l'hypothalamus, le thalamus et le cortex et au niveau périphérique dans les reins, le foie et l'intestin. Des sites MT<sub>3</sub> ont été également mis en évidence dans le cerveau d'autres espèces comme la souris, le rat ou le lapin.

Le radioligand sélectif utilisé pour la localisation et l'identification des sites MT<sub>3</sub> est la 2-iodo-5-méthoxycarbonylamino-N-acétyltryptamine (2-[<sup>125</sup>I]-MCA-NAT). Les dérivés nitroindoliques et la Prazosine® se lient également aux sites MT<sub>3</sub>.

Enfin, le site MT<sub>3</sub> a été identifié récemment comme étant l'enzyme dihydronicotinamide riboside (NRH) :quinone réductase 2 (NQO2), analogue d'une enzyme de détoxification, la quinone réductase 1 (QR1).

La stratégie de purification a consisté à réaliser une chromatographie d'affinité avec la 2-iodo-5-méthoxycarbonylamino-N-acétyltryptamine (2-[<sup>125</sup>I]-MCA-NAT). Le séquençage de la protéine par spectrométrie de masse a ensuite montré une homologie de séquence de 95% avec la quinone réductase 2 humaine (QR2). Après avoir transféré le gène de la QR2 humaine dans des cellules CHO-K1, non seulement une activité enzymatique de QR2 apparaît mais également des sites de liaison de la mélatonine avec les mêmes caractéristiques que les sites MT<sub>3</sub><sup>[32]</sup>. Enfin, il existe une excellente corrélation entre les données obtenues dans les études de liaisons aux sites MT<sub>3</sub> et l'activité enzymatique de QR2 mesurée chez le hamster ou dans des cellules ovariennes de hamster exprimant QR2.

Cependant malgré cette démonstration, il était nécessaire de démontrer de façon irrévocable que seule cette enzyme correspond au site de liaison MT<sub>3</sub><sup>[32]</sup>. Pour cela, une souris NQO2-KO, c'est-à-dire ne possédant pas le gène codant pour NQO2, a été obtenue. Cette souris ne possède aucun site de liaison avec la 2-iodo-5-méthoxycarbonylamino-N-acétyltryptamine. Cette étude a ainsi pu montrer de façon indéniable, *in vivo*, que l'enzyme NQO2 et les sites de liaisons MT<sub>3</sub> ne faisaient qu'un.

❖ <sup>[30]</sup> Reppert S.M. et coll., *Federation of the European Biochemical Societies Letters*, 1996, 386, 219-224

❖ <sup>[31]</sup> Nosjean O. et coll., *Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275, 31311-31317

❖ <sup>[32]</sup> Mailliet F. et coll., *FEBS Letters*, 2004, 578, 116-120

Cette découverte ouvre de nouvelles perspectives dans la recherche de nouveaux ligands sélectifs des sites de liaison  $MT_3$ . Cependant la fonction physiologique du site de liaison  $MT_3$  n'est pas encore identifiée, le rôle de NQO2 faisant toujours débat.

### 5) Les récepteurs nucléaires

La mélatonine ne semble pas se lier qu'à des récepteurs membranaires, mais également à des sites de liaisons intracellulaires.

Un récepteur nucléaire mélatoninergique a été identifié. Il fait partie de la famille des récepteurs RZR/ROR (retinoid Z receptor / retinoïde-acide receptor-related orphan receptor). Ces récepteurs RZR/ROR ont été clonés simultanément par deux équipes et incluent les produits de trois gènes<sup>[33]</sup> :

- RZR/ROR $_{\alpha}$  et ses variantes (ROR $_{\alpha 1}$ , ROR $_{\alpha 2}$ , ROR $_{\alpha 3}$ , ROR $_{\alpha}$ ). Il est exprimé de façon ubiquitaire dans tous les tissus et plus particulièrement au niveau des tissus périphériques, du foie, des muscles et dans les leucocytes sanguins.

Les récepteurs ROR $_{\alpha 1}$  ont été trouvés par l'équipe de Naji et coll. au niveau de tous les tissus périphériques chez la souris<sup>[33]</sup>.

- RZR/ROR $_{\beta}$  est exprimé dans le cerveau au niveau de la glande pinéale, de l'hypothalamus et du thalamus.

- RZR/ROR $_{\gamma}$  serait exprimé dans les muscles squelettiques, le thymus et en plus faible quantité dans le pancréas, la prostate, le cœur et le foie.

Le récepteur nucléaire RZR/ROR semble être un facteur de transcription très important mais dont le rôle physiologique est encore très mal connu. Ces récepteurs pourraient jouer un rôle dans l'action immunomodulatrice de la mélatonine<sup>[10]</sup>.

### 6) La Mélatonine dans ses sites actifs

#### a - La mélatonine dans son récepteur Mel $_{1C}$

Le clonage du récepteur mélatoninergique de *Xenopus laevis* a permis à l'équipe de Grol et Jansen de proposer en 1996 le premier modèle tridimensionnel du ligand dans son récepteur, mettant ainsi en évidence les interactions essentielles<sup>[34]</sup>.

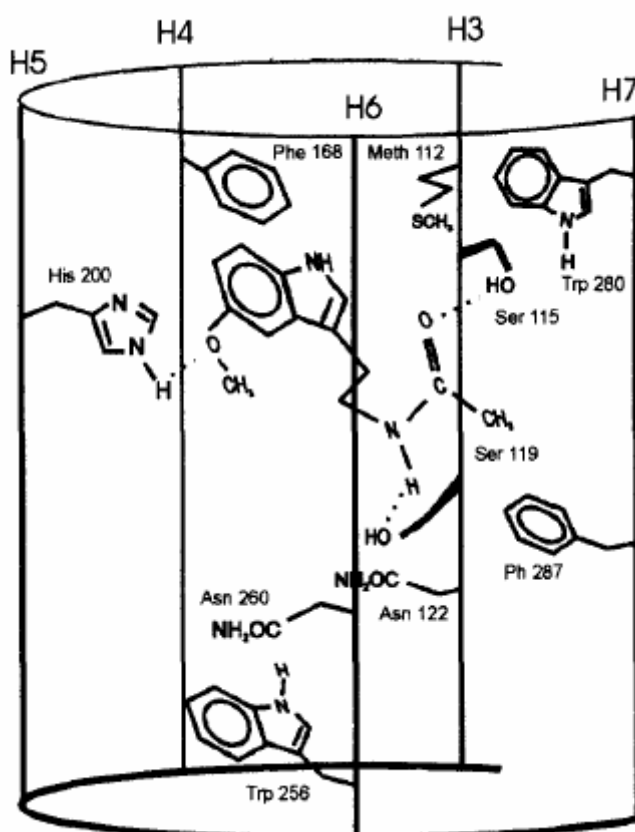
Le positionnement des 7 hélices a été réalisé par homologie avec la Rhodopsine bovine, récepteur couplé à une protéine G dont la structure tridimensionnelle a été déterminée par rayons X. Les ligands ont ensuite été placés dans leur site en cherchant à minimiser l'énergie du complexe ligand-récepteur.

Ce modèle montre l'importance des groupements NH, CO et OCH $_3$  dans l'affinité et l'activité du ligand avec son récepteur (figure 7). L'oxygène du méthoxy est en interaction avec l'histidine His200 de la cinquième hélice par l'intermédiaire d'une liaison hydrogène, tandis que le groupement amide interagit avec les sérines Ser115 et Ser119 de la troisième hélice, le carbonyle acceptant une liaison hydrogène avec la sérine 115 et le groupement NH donnant une liaison hydrogène avec la sérine 119. De plus, la fixation du ligand dans son récepteur pourrait être stabilisée par des interactions avec les noyaux aromatiques des phénylalanines Ph168 et Ph287, et du tryptophane Trp280.

❖ <sup>[33]</sup> Naji L. et coll., *Life Science*, 2004, 74, 2227-2236

❖ <sup>[10]</sup> Claustrat B. et coll., *Sleep Medicine Reviews*, 2005, 9, 11-24

❖ <sup>[34]</sup> Grol C.J. et coll., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 1996, 4(8), 1333-1339



**Figure 7 :** représentation schématique du site de liaison du récepteur avec la mélatonine. L'His200 semble interagir avec l'oxygène du groupement méthoxy tandis que les Ser115 et Ser119 semblent elles interagir avec la fonction amide. (Grol C.J. et coll., 1996)

### **b - La mélatonine dans ses sites MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub>**

Une étude de modélisation menée au sein du laboratoire sur 64 ligands mélatoninergiques non sélectifs a permis de déterminer la géométrie spatiale nécessaire d'un ligand non sélectif afin de se loger à la fois dans les sites réactionnels MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub> (mouton) <sup>[35]</sup>.

Ce modèle fut ensuite testé et validé sur 78 autres ligands non sélectifs connus. Cette méthode peut donc servir lors de la conception de nouveaux agonistes mélatoninergiques en tant qu'outil prédictif.

### **c - La mélatonine dans son récepteur MT<sub>2</sub>**

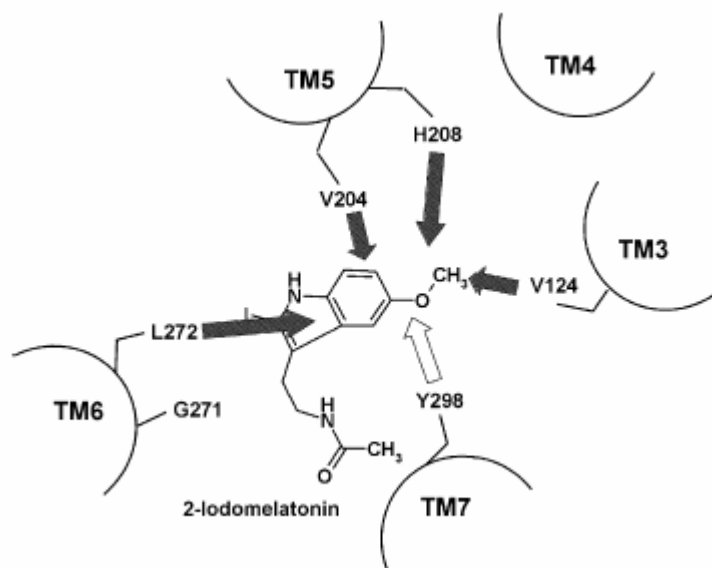
Un modèle de la partie hélicoïdale du récepteur mélatoninergique MT<sub>2</sub> a été généré par homologie avec la structure cristallisée de la Rhodopsine bovine à la résolution de 2,6 Å.

La 2-iodomélatonine a été placée dans son site par docking manuel. Des études de modélisation couplées à de la mutagenèse dirigée ont permis d'étudier le rôle de résidus aminoacides spécifiques des domaines transmembranaires V, VI et VII du récepteur hMT<sub>2</sub> dans l'interaction avec la 2-iodomélatonine <sup>[36]</sup>.

❖ <sup>[35]</sup> Marot C. et coll., *Journal of Medicinal Chemistry*, 1998, 41, 4453-4465

❖ <sup>[36]</sup> Mazna P., *Journal of Neurochemistry*, 2004, 91, 836-842





**Figure 8 :** Interactions entre la 2-iodomélatonine et les acides aminés dans le site du récepteur hMT<sub>2</sub> les flèches blanches indiquent les liaisons hydrogènes tandis que les flèches noires indiquent les interactions hydrophobes. (Mazna P. et coll., 2004)

Ainsi la substitution de la valine 204 (TM V) conduit à une perte totale d'affinité du récepteur pour son ligand tandis que la mutation de la valine 205 n'a aucun effet. Le remplacement de la phénylalanine 209 (TM V) par une alanine conduit à une perte importante du binding tout comme la substitution de la glycine 271 (TM VI). Enfin une modification de la leucine 272 (TM VI) et la tyrosine 298 (TM VII) supprime tout binding.

Les acides aminés valine 204 (TM V), leucine 272 (TM VI) et tyrosine 298 (TM VII) jouent donc un rôle dans l'affinité de la 2-iodomélatonine avec son récepteur. La valine 204 (TM V) et la leucine 272 (TM VI) sont localisées à proximité du noyau indolique du radioligand. Ces résidus participent sûrement au binding par interactions hydrophobes avec le noyau indolique du ligand. Quant à la tyrosine 298 (TM VII), elle interagit probablement par l'intermédiaire d'une liaison hydrogène avec l'oxygène du groupement 5-méthoxy<sup>[36]</sup> (figure 8).

### 7) Régulation de l'expression des récepteurs mélatoninergiques

La régulation de la densité des récepteurs mélatoninergiques a fait l'objet de nombreuses études. Cette régulation est importante dans la transmission des signaux hormonaux et des événements biochimiques consécutifs<sup>[37]</sup>.

Les mécanismes régulateurs de l'expression des récepteurs mélatoninergiques impliqueraient divers paramètres tels que la concentration en mélatonine, le stade de développement, le rythme circadien ou encore les stéroïdes.

#### a - Régulation par la mélatonine elle-même

Des études d'autoradiographie et de biologie moléculaire ont montré que la densité des sites de liaison suivait un rythme circadien inverse de celui des taux plasmatiques de la mélatonine. Chez le rat, l'abolition du rythme de synthèse de la mélatonine par exposition à

❖ <sup>[36]</sup> Mazna P., *Journal of Neurochemistry*, 2004, 91, 836-842

❖ <sup>[37]</sup> Delagrangé P. et coll., *La lettre du pharmacologue*, 1998, 12(7), 145-150

une lumière constante pendant 72 heures ou par pinéalectomie augmente la densité des récepteurs mélatoninergiques dans le noyau suprachiasmatique et dans la *Pars tuberalis* sans changement dans leur affinité. Dans ces conditions, une administration de mélatonine entraîne une diminution du nombre de ces sites. Cela signifierait que la variation du nombre de sites au cours de la journée serait due à la variation du taux de la mélatonine et non à un rythme endogène d'expression des récepteurs <sup>[38]</sup>.

Par ailleurs, des études de biologie moléculaire et de biochimie réalisées sur des cultures cellulaires de *Pars tuberalis* de mouton ont montré qu'il existait une expression spontanée de l'ARNm et de la protéine réceptorielle. Or cette expression se trouve renforcée par l'AMPC et inhibée par la mélatonine elle-même, ce qui signifie que le récepteur se trouve bien autorégulé par son propre ligand <sup>[39]</sup>.

Il a récemment été montré chez le rat que la mélatonine pouvait également être sécrétée par la rétine et selon un rythme en inversion de phase par rapport à la période d'obscurité <sup>[40]</sup>. En effet, cette étude montre des variations très nettes au niveau de l'affinité des récepteurs mélatoninergiques observés dans la rétine tandis qu'aucune variation de l'affinité ou de la densité de ces récepteurs n'est observée au niveau du cerveau. Ces résultats montrent donc que la mélatonine est capable, au moins dans cette espèce, de contrôler la désensibilisation des récepteurs pendant la photophase, période pendant laquelle la mélatonine de la rétine est la plus élevée.

La rétine semble être en fait un autre lieu de production de la mélatonine chez de nombreux vertébrés, permettant l'adaptation à l'obscurité.

Les mécanismes qui contrôlent la sensibilisation ou la désensibilisation des récepteurs mélatoninergiques restent encore inconnus bien qu'il semble que la photopériode, les œstrogènes et la mélatonine elle-même soient impliqués.

### **b - Régulation par le stade de développement**

La densité des récepteurs évolue au cours du développement et du vieillissement. La disparition de certains récepteurs membranaires de la mélatonine a été observée chez le rat, le hamster et le mouton durant la période de gestation ou le début de la période néonatale.

Par exemple, les récepteurs mélatoninergiques sont présents chez le rat dans la *Pars tuberalis* et la *Pars distalis* le 5<sup>ème</sup> jour de la période postnatale alors qu'ils ne sont plus présents que dans la *Pars tuberalis* à l'âge adulte. Par ailleurs, une diminution de la densité de ces récepteurs en fonction de l'âge a été observée chez le rat dans les artères caudale et cérébrale (98% de pertes entre le 9<sup>ème</sup> jour et le 306<sup>ème</sup> jour de la période postnatale), tandis qu'il n'y a aucune évolution ni dans les noyaux suprachiasmatiques et ni dans la *Pars tuberalis* <sup>[41]</sup>.

❖ <sup>[38]</sup> Gauer F. et coll., *Neuroendocrinology*, **1993**, *57*, 120-126

❖ <sup>[39]</sup> Barrett P. et coll., *Molecular Endocrinology*, **1996**, *10*, 892-902

❖ <sup>[40]</sup> Bayarri M.J. et coll., *Brain Research*, **2004**, *1029*, 241-250

❖ <sup>[41]</sup> Laitinen J.T. et coll., *Endocrinology*, **1992**, *130*, 2139-2144

### **III . Applications et perspectives thérapeutiques de la mélatonine**

#### **1) Application actuelle de la mélatonine chez l'animal**

Les animaux à caractère saisonnier utilisent la photopériode pour réguler leurs rythmes biologiques. Il est maintenant connu que la mélatonine intervient dans le métabolisme, les processus de reproduction, l'hibernation, ou encore sur les variations de poids et de couleur du pelage.

Ces connaissances ont permis 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.

L'administration de ces implants va vraisemblablement être élargie à d'autres espèces animales à des fins économiques non négligeables telles que la stimulation de la pousse de la laine chez le mouton ou la reproduction chez le porc.

#### **2) Perspectives thérapeutiques chez l'homme**

La mélatonine n'est en vente libre que dans quelques pays (Etats-Unis, Argentine, Pologne) comme simple complément alimentaire. Elle a tendance à être vendue et considérée comme une molécule miracle, capable de remédier à beaucoup de maux et notamment de combattre le vieillissement. C'est ainsi qu'elle vient récemment de trouver une nouvelle utilisation en cosmétique aux Etats-Unis où elle est vendue sous forme de « crème à la mélatonine » (42 \$ les 57 g). Cette crème aurait pour vertu d'améliorer le sommeil, de favoriser l'hydratation de l'épiderme, de ralentir le vieillissement, de diminuer la formation des rides et de réduire le stress <sup>[42]</sup>.

En France, la mélatonine ne bénéficie pas d'autorisation de mise sur le marché. Cependant elle suscite l'intérêt des chercheurs et médecins, et de nombreuses publications lui sont consacrées. Il est aujourd'hui établi que la mélatonine intervient dans de nombreux processus neuronaux et endocriniens ce qui permet d'envisager d'intéressantes perspectives thérapeutiques.

#### **a - La mélatonine et les troubles des rythmes biologiques**

Contrairement aux animaux à caractère saisonnier, l'homme semble peu sensible aux variations de la photopériode. En Finlande, une augmentation de 2h dans la sécrétion de la mélatonine a pu être observée entre l'hiver et l'été. Mais dans les régions tempérées, l'influence n'est pas nette <sup>[10]</sup>.

Les rythmes circadiens de notre organisme sont sous le contrôle de l'horloge circadienne située au niveau des noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus. Une lésion de ces noyaux chez les rongeurs abolit complètement la rythmicité biologique de leur comportement moteur, de leur prise alimentaire, de leurs taux plasmatiques en corticostérone et en mélatonine, ainsi que leur cycle veille - sommeil. Ces effets ont également été confirmés chez le singe.

Les noyaux suprachiasmatiques régulent la libération de mélatonine à partir de la glande pinéale via un réseau de neurones polysynaptiques, et en retour, la mélatonine exerce un

❖ <sup>[42]</sup> [www.DHEA.USA.com](http://www.DHEA.USA.com)

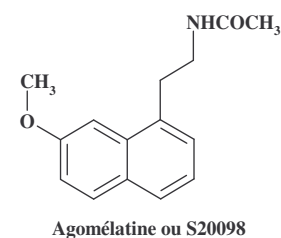
❖ <sup>[10]</sup> **Claustrat B. et coll.**, *Sleep Medicine Reviews*, 2005, 9, 11-24



contrôle négatif sur les neurones des noyaux suprachiasmatiques qui expriment les récepteurs mélatoninergiques.

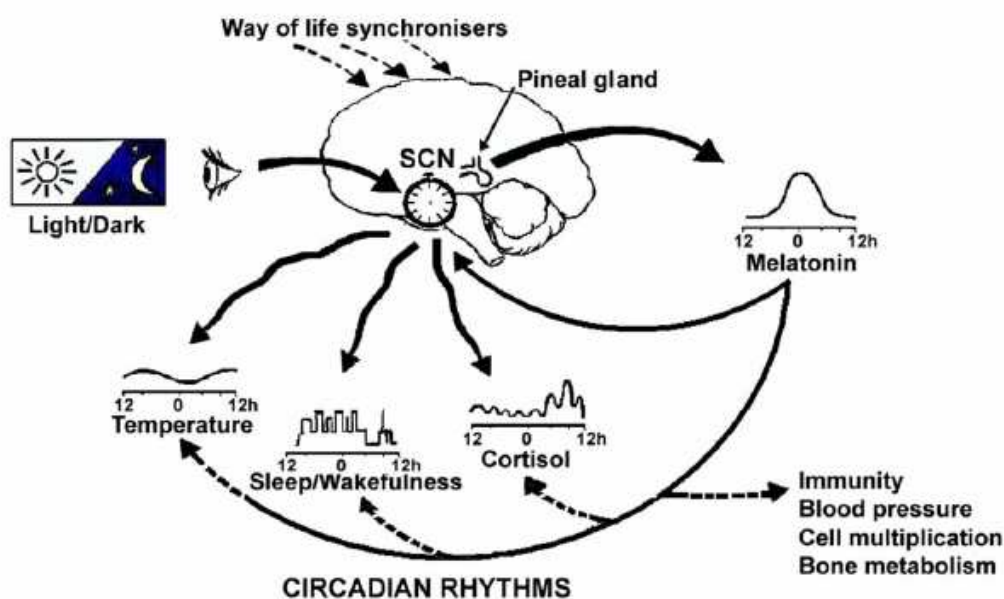
*In vitro*, les neurones de ces noyaux suprachiasmatiques suivent un rythme circadien avec une activité intense au cours des périodes éclairées, et inversement, une activité minimale au cours des périodes d'obscurité.

Cette phase d'intense activité de ces neurones peut être avancée par administration de mélatonine <sup>[43]</sup> ou de son analogue naphthalénique S20098 <sup>[44]</sup>. Cet effet est dose - dépendant avec un maximum à 1 nmol/L correspondant à 3 à 4 heures d'avance de phase. Il peut également être bloqué par administration d'un antagoniste mélatoninergique tel que le luzindole (10 µmol/L) <sup>[43]</sup>.



Ces résultats démontrent clairement que la mélatonine agit directement sur l'horloge interne de notre organisme, jouant un rôle dans la régulation d'un grand nombre de paramètres : température corporelle, rythme cardiaque, concentration en cortisol, architecture du sommeil... Ils ont été confirmés par la suite par diverses expériences réalisées *in vivo* (schéma 9) <sup>[10]</sup>.

La mélatonine pourrait donc jouer un rôle non négligeable chez les patients souffrant de troubles des rythmes biologiques, tels les troubles des rythmes veille – sommeil ou les désordres affectifs saisonniers (SAD).



*Schéma 9 : la mélatonine en tant que synchroniseur endogène (Claustrat B. et coll., 2005)*

❖ <sup>[43]</sup> Starkey S.J. et coll., *Neuroreport*, 1995, 6, 1947-1951

❖ <sup>[44]</sup> Delagrangé P. et coll., *Sleep Research*, 1993, 22, 614

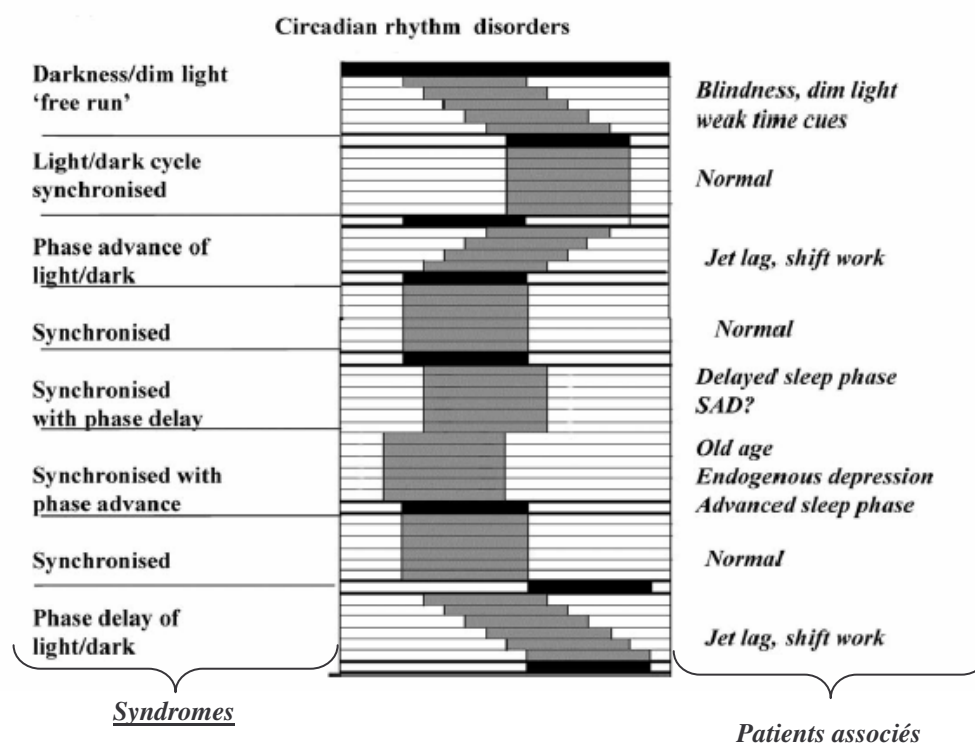
❖ <sup>[10]</sup> Claustrat B. et coll., *Sleep Medicine Reviews*, 2005, 9, 11-24

Les désordres du rythme veille – sommeil, qu'ils soient chroniques ou ponctuels, touchent une large frange de la population, incluant aussi bien de nombreuses personnes âgées, des personnes à fort déficit visuel, des travailleurs en décalés ou de grands voyageurs. Ils ont une prévalence de 15 à 27% dans la population adulte avec une incidence qui augmente avec l'âge. Certaines formes d'insomnies sont sensibles à la mélatonine.

Par définition, un chronobiotique est une substance chimique capable, soit de réentraîner les rythmes circadiens dissociés à court terme ou désynchronisés à long terme, soit de prévenir toute désorganisation de ces rythmes suite à une perturbation externe liée à l'environnement.

Selon l'« American Psychiatric Association », les troubles liés aux rythmes circadiens incluent quatre syndromes spécifiques (*schéma 10*)<sup>[9]</sup> :

- le syndrome de phase
- le syndrome du « jet lag »
- le syndrome du travail posté
- le syndrome dit non spécifique qui regroupe les retards et avances de phase de sommeil, les rythmes veille - sommeil qui ne s'accordent pas avec le cycle de 24 heures et les rythmes veille - sommeil irréguliers

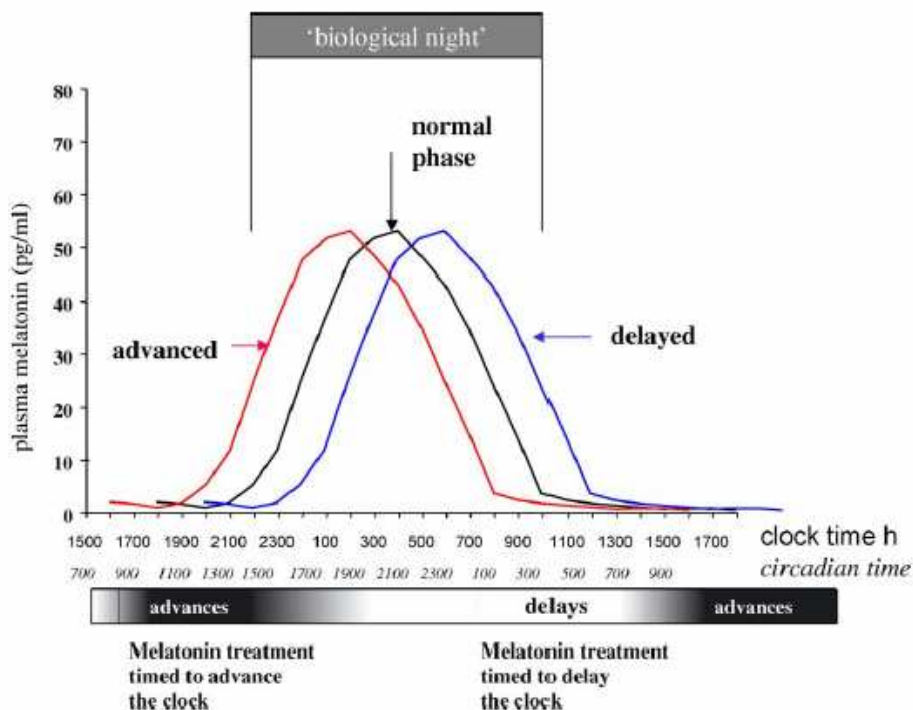


**Schéma 10 :** Troubles des rythmes circadiens pour lesquels la mélatonine peut avoir un intérêt thérapeutique  
 les barres noires représentent les périodes d'obscurité  
 les barres grises représentent le rythme circadien du patient sur plusieurs jours consécutifs (Arendt J. et coll., 2005)

❖ <sup>[9]</sup> Arendt J. et coll., *Sleep Medicine Reviews*, 2005, 9, 25-39

✓ Désordres du rythme veille - sommeil

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, la mélatonine exogène influence la sécrétion endogène selon une courbe de réponse de phase. Ainsi, selon ce protocole, l'administration de mélatonine entraîne des retards de phase si elle est administrée dans la matinée ou des avances de phase si elle est administrée dans l'après-midi ou en soirée <sup>[9]</sup> (schéma 11).



**Schéma 11 : Importance du protocole d'administration :**  
*en fonction de l'heure d'administration de la mélatonine, une avance ou un retard de phase est observé*  
 (Arendt J. et coll., 2005)

Les taux plasmatiques de la mélatonine augmentent avant le début du sommeil pour diminuer avant le réveil. Il existe donc un lien entre la mélatonine et le cycle veille - sommeil. Ainsi certains changements dus à l'âge peuvent influencer sur la qualité et la régularité du sommeil. En effet, il est fréquent d'observer chez les personnes âgées une diminution du taux de mélatonine provoquant de fréquents réveils la nuit et entraînant des états de somnolence le jour. Les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer présentent également de faibles taux de mélatonine, des problèmes d'insomnies et des troubles du cycle veille - sommeil <sup>[45]</sup>.

Il est fréquent de prescrire des benzodiazépines ou des agonistes benzodiazépiniques aux personnes souffrant d'insomnie. Or à long terme celles-ci ne sont guère recommandées car elles induisent un état de dépendance et des effets secondaires sur le système nerveux central (amnésie, irritabilité, altération de l'architecture du sommeil...). Des études ont montré que la présence de mélatonine dans la circulation sanguine des personnes âgées à des taux suffisants durant toute la durée de la nuit améliorerait l'endormissement ainsi que la qualité et le maintien du sommeil. Si on ne comprend pas encore pourquoi des taux élevés en mélatonine sont nécessaires pendant toute la nuit pour améliorer les paramètres du sommeil, il

❖ <sup>[9]</sup> Arendt J. et coll., *Sleep Medicine Reviews*, 2005, 9, 25-39

❖ <sup>[45]</sup> Turek F.W. et coll., *Sleep Medicine*, 2004, 5, 523-532

est aujourd'hui prouvé que l'administration de 0,3 mg de mélatonine par voie orale procure les mêmes bénéfices que les benzodiazépines chez les personnes âgées souffrant d'insomnie.

Ainsi, l'utilisation de mélatonine, ou d'agonistes mélatoninergiques <sup>[46]</sup>, permettrait de réduire voire d'éviter l'utilisation de ces benzodiazépines .

Par ailleurs, des études ont montré qu'à forte dose (10 mg /kg en IP) la mélatonine possède des propriétés hypnotiques, cependant le mécanisme d'action n'a pas encore été élucidé. Chez les personnes atteintes d'un syndrome de retard de la phase d'endormissement, ou DSPS (« delayed sleep phase syndrome »), l'administration de mélatonine permet de resynchroniser le cycle veille - sommeil avec le cycle jour/nuit. Le syndrome de phase de sommeil avancé, l'opposé du DSPS, est quant à lui beaucoup moins fréquent. Mais faute de modèles animaux, aucun essai clinique n'a encore été réalisé avec la mélatonine.

Le travail posté quant à lui est bien souvent associé au stress, au manque de sommeil, avec un sommeil de jour court et fragmenté, conduisant à des problèmes de santé et de sécurité. Chez l'homme, la prise de 5 mg de mélatonine au coucher améliorerait la qualité du sommeil et l'efficacité dans le travail.

Enfin, il a été montré que la mélatonine pouvait induire un effet sédatif ainsi qu'une baisse de la température corporelle et du rythme cardiaque, événements généralement associés aux premiers stades de l'endormissement. Cependant il a également été montré chez des animaux ayant une activité nocturne que la mélatonine était également synthétisée pendant la période d'obscurité, période correspondant à la phase d'activité de ces animaux.

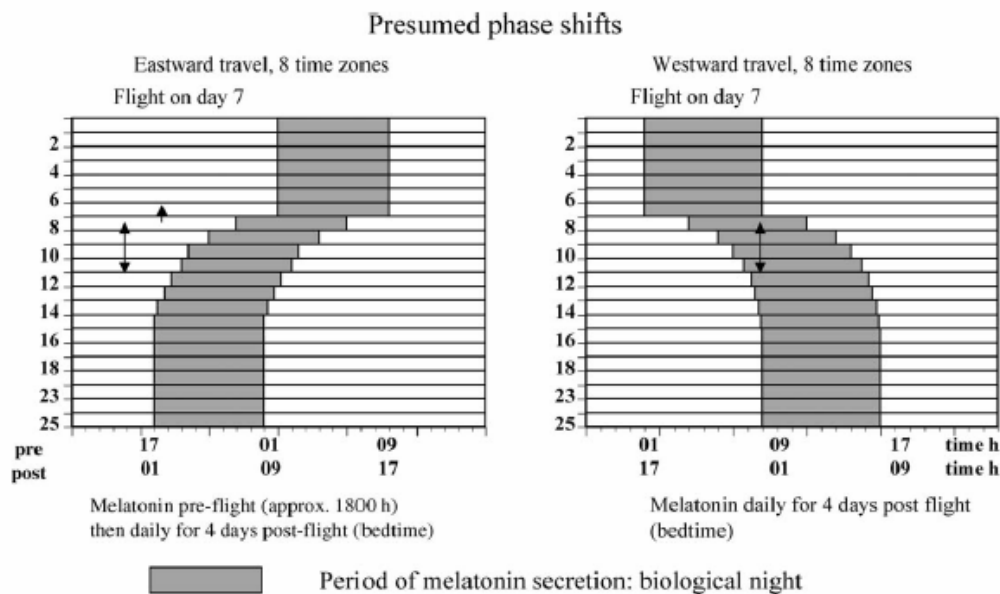
Il est donc probable que la mélatonine ne soit pas une hormone induisant le sommeil en tant que tel mais plutôt un indicateur de la phase d'obscurité.

#### ✓ Resynchronisation de l'horloge interne

Le syndrome du « jet lag » résulte du changement rapide de fuseaux horaires lors de déplacements intercontinentaux. Dans ce cas, le cycle circadien veille - sommeil est normal mais il y a discordance entre celui-ci et le rythme veille - sommeil exigé dans le nouveau fuseau horaire. Il a été montré que la mélatonine serait efficace chez 50% des personnes dans la resynchronisation des rythmes circadiens, à des doses de 1 à 5 mg, mais à condition que l'administration se fasse au moment approprié. Dans ce cas, la mélatonine agirait pour accélérer l'adaptation du cycle veille - sommeil soit directement sur l'horloge interne, soit sur les rythmes de sa propre production <sup>[91]</sup> (*schéma 12*).

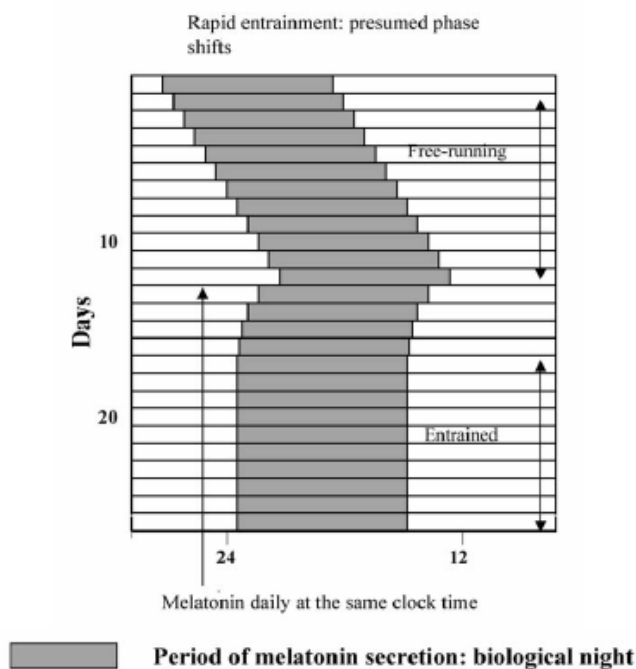
❖ <sup>[46]</sup> Sun L.Q. et coll., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2004, 14, 5157-5160

❖ <sup>[91]</sup> Arendt J. et coll., *Sleep Medicine Reviews*, 2005, 9, 25-39



**Schéma 12** : diagramme illustrant les bénéfices de la mélatonine dans les cas de décalage horaire (Arendt J. et coll., 2005)

Des désordres de cycle veille - sommeil peuvent également être liés à une non - synchronisation sur 24 heures, le système circadien suivant le rythme endogène de 25 heures malgré la présence du cycle normal de 24 heures imposé par l'environnement. Ces désordres sont le plus souvent rencontrés chez les aveugles et concernent les rythmes de sécrétion de la mélatonine et du cortisol. Des études ont montré que chez les aveugles, la prise de mélatonine par voie orale à la dose de 0,5 à 6 mg le soir pouvait recréer un cycle de veille - sommeil normal avec ou sans conséquences sur les autres rythmes biologiques (cortisol, température) (schéma 13) <sup>[9]</sup> <sup>[47]</sup> .

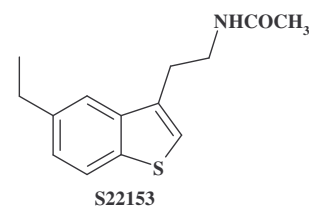


**Schéma 13** : resynchronisation des rythmes circadiens chez les aveugles (Arendt J. et coll., 2005)

❖ <sup>[9]</sup> Arendt J. et coll., *Sleep Medicine Reviews*, 2005, 9, 25-39

❖ <sup>[47]</sup> Lewy A. J. et coll., *Brain Research*, 2001, 918, 96-100

Par ailleurs, une étude récente a montré chez la souris que, contrairement aux attentes, l'association d'un antagoniste mélatoninergique (S22153) avec de la mélatonine pouvait resynchroniser les rythmes circadiens suite par exemple à des changements dans la photopériode<sup>[48]</sup>.



Bien que tous les mécanismes sous-jacents ne soient pas encore explicités, la mélatonine peut apporter un bénéfice chez certains patients souffrant de troubles des rythmes biologiques, que ceux-ci soient chroniques ou ponctuels.

Ainsi, depuis avril 2002, la mélatonine bénéficie d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en France sous le nom de Circadin® et sous forme de comprimé LP dosés à 2 mg pour le traitement de l'inversion du rythme nyctéméral avec troubles neurologiques.

#### ✓ Désordres affectifs saisonniers

La notion de désordre affectif saisonnier (SAD) a été décrite pour la première fois par Rosenthal en 1984 comme un syndrome caractérisé par des dépressions périodiques survenant à la même époque chaque année<sup>[49]</sup>.

En général, ces dépressions apparaissent en automne et en hiver avec la diminution de la durée de l'ensoleillement et s'estompent au printemps et en été. Les trois principaux symptômes des SAD sont l'hypersomnie, l'augmentation de l'appétit et un goût accru pour le sucre. Ces symptômes atypiques permettent de différencier de façon significative les SAD des autres dépressions.

Actuellement il existe un traitement non médicamenteux et efficace des SAD basé sur la photothérapie. Une exposition matinale à une lumière forte et continue permet de diminuer la synthèse diurne de mélatonine, et ainsi d'avancer le pic nocturne de sa sécrétion. Une nette amélioration de l'état général des patients est observée avec ce traitement.

Par ailleurs, de nombreuses études ont été menées ces quinze dernières années dans le but de comprendre le mécanisme d'action de la lumière ainsi que de comparer les effets des différents traitements opérés de jour comme de nuit sur des patients souffrant de SAD.

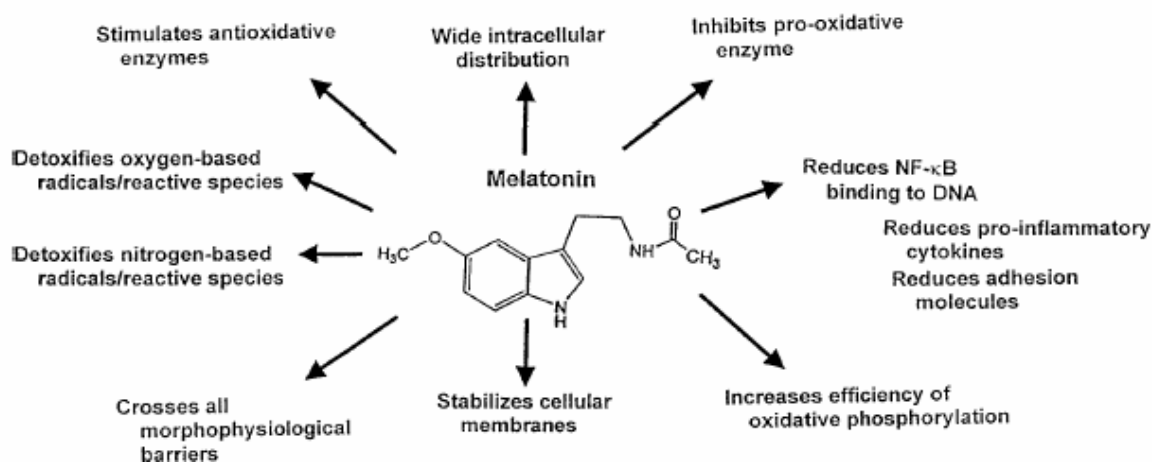
Ainsi, il a été montré que l'utilisation d'antagonistes mélatoninergiques en début de matinée pourrait compléter le traitement par photothérapie. En effet, on constate que l'administration matinale de 60 mg d'un  $\beta$ -bloquant, le propranolol, supprime la sécrétion nocturne de mélatonine et améliore également les symptômes des SAD. L'emploi de  $\beta$ -bloquant et d'antagonistes mélatoninergiques pourrait donc peut-être constituer une alternative thérapeutique des SAD.

❖ <sup>[48]</sup> Li M.X. et coll., *Journal of Pineal Research*, 2004, 37, 176-184

❖ <sup>[49]</sup> Rosenthal N. E. et coll., *Archives of General Psychiatry*, 1984, 41, 72-80



## b - La mélatonine comme antioxydant



*Schéma 14 : différentes actions de la mélatonine comme antioxydant puissant et comme « radical scavenger » de radicaux de l'oxygène et de l'azote (Reiter R.J. et coll., 2005) [55]*

### ✓ « Radical Scavenger »

La découverte en 1991 du fait que la mélatonine était un piègeur de radicaux libres n'a vraiment été confirmée qu'en 1993 par l'équipe de Tan. Cette étude démontrait par résonance paramagnétique électronique que la mélatonine capturait le plus toxique des radicaux libres dérivés de l'oxygène, c'est à dire le radical hydroxyle  $\text{OH}^\bullet$ , classant ainsi la mélatonine parmi les antioxydants [50].

Par la suite, d'autres études *in vivo* chez le rat ont confirmé la capacité de la mélatonine à piéger les radicaux hydroxyles, protégeant ainsi l'ADN d'éventuelles lésions oxydatives à l'origine de certains cancers. Cette capacité serait en relation avec la structure indolique de la mélatonine. Cependant, le groupement méthoxy et la chaîne latérale acétamidoéthyle contribueraient également de façon significative aux propriétés antioxydantes [51].

La mélatonine protégerait également les cellules des dommages causés par la peroxydation lipidique. En effet, les lipides des membranes cellulaires sont facilement oxydés en radicaux  $\text{ROO}^\bullet$ , ce qui entraîne une désorganisation de la bicouche lipidique et, à terme, la mort cellulaire. Cependant, les expérimentations réalisées jusqu'à présent ne permettent pas de dire si cette protection est due à la capacité de la mélatonine à piéger les radicaux  $\text{ROO}^\bullet$ , comme la vitamine E, et interrompre ainsi la propagation de la peroxydation lipidique, ou bien à piéger les espèces réactives  $\text{OH}^\bullet$  et  $\text{ONOO}^-$ , agents très toxiques résultant de la combinaison entre  $\text{NO}^\bullet$  et  $\text{O}_2^\bullet$ , empêchant ainsi l'initiation de la peroxydation lipidique.

La *N*-acétylsérotonine, précurseur immédiat de la mélatonine, présenterait également des propriétés antioxydantes intéressantes. De même, il a été montré que la *N*-acétyl-*N*-formyl-5-méthoxykynurénamine (AFMK) ainsi que la *N*-acétyl-5-méthoxykynurénamine (AMK), catabolites de la mélatonine, possédaient des propriétés antioxydantes supérieures à celles de la mélatonine. Par ailleurs, l'AFMK et l'AMK sembleraient être formées au niveau de sites inflammatoires, augmentant ainsi probablement les capacités antioxydantes de la mélatonine [52].

❖ [55] Reiter R.J. et coll., *Experimental Biology and Medicine*, 2005, 230, 104-117

❖ [50] Tan D. X. et coll., *Endocrine Journal*, 1993, 1, 57-60

❖ [51] Tan D.X. et coll., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2002, 2, 181-197

❖ [52] Silva S.O. et coll., *Journal of pineal research*, 2004, 37, 171-175



✓ Epilepsie

Chez les personnes épileptiques, il a été montré que l'utilisation prolongée d'antiépileptiques avait tendance à augmenter la formation de radicaux libres, sources de dommages oxydatifs au niveau des neurones, entraînant une dégénération neuronale par peroxydation lipidique et diminution de la concentration en glutathion.

Ainsi le valproate de sodium (Dépakine®), qui est un antiépileptique couramment utilisé chez les enfants, augmente le taux de radicaux libres dans le corps, conduisant à des neurodégénérescences et à la mort cellulaire. L'utilisation d'un antioxydant capable de passer la barrière hématoencéphalique permettrait de limiter les effets secondaires de tels traitements, d'où l'approche mélatoninergique, la mélatonine possédant en effet des propriétés antioxydantes et de « radical scavenger ».

D'autres antioxydants très connus ont aussi été testés. Cependant la vitamine E, par exemple, a une affinité exclusivement lipidique tandis que la vitamine C est hydrosoluble, d'où une distribution intracellulaire limitée. La mélatonine quant à elle, de par ses propriétés amphiphiles, a un domaine d'action bien plus étendu.

Une étude récente a montré que l'utilisation de mélatonine chez les enfants épileptiques sous valproate n'altère pas la concentration en valproate. De plus il ne semble pas y avoir d'interactions pharmaceutiques entre les deux molécules<sup>[53]</sup>.

Ainsi, l'utilisation de mélatonine associée à un traitement antiépileptique permettrait d'en réduire les dommages oxydatifs sans altérer l'efficacité du traitement.

✓ Cardioprotection

La mélatonine, ainsi que de nouveaux dérivés mélatoninergiques, ont montré des propriétés de cardioprotection, probablement induites par leurs propriétés antioxydantes. En effet, une étude récente<sup>[54]</sup> chez le rat a montré que l'injection intrapéritonéale de 5 mg/kg/jour de mélatonine et de ses dérivés mélatoninergiques permettait d'annuler la cardiotoxicité de la Doxorubicine, probablement en réduisant le stress oxydatif et en restaurant l'activité des enzymes antioxydantes.

✓ Ischémie

Les ischémies causent des dommages aux neurones. Chez les personnes réanimées après un arrêt cardiaque de plusieurs minutes, les dommages peuvent atteindre les neurones pyramidaux dans la région de l'hippocampe. Les dommages peuvent aussi résulter d'un léger accident vasculaire cérébral causé souvent par un thrombus, interrompant ainsi la circulation sanguine dans une région du cerveau (*schéma 15*)<sup>[55]</sup>.

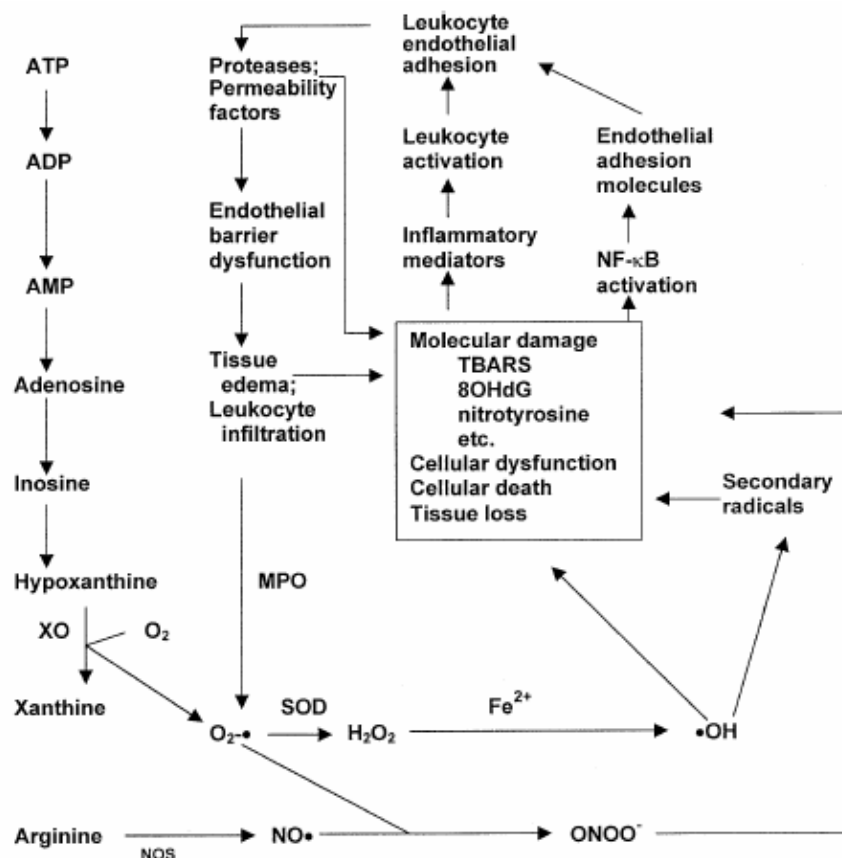
Suite à ce genre d'accident, qui est la deuxième cause de mortalité en Europe, les traitements visant à réduire les risques sont souvent accompagnés d'un régime alimentaire comportant beaucoup de fruits et de légumes (pour les antioxydants qu'ils contiennent).

Il a été montré récemment que l'administration de mélatonine, lors de la réanimation des patients, avant de rétablir la circulation sanguine, permettait de réduire les dommages sur les neurones, mais également sur de nombreux organes tels que le foie, les poumons, le cœur etc.<sup>[55]</sup>.

❖ <sup>[53]</sup> Gupta M. et coll., *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2004, 58(5), 542-547

❖ <sup>[54]</sup> Ahmed H.H. et coll., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2005, 13, 1847-1857

❖ <sup>[55]</sup> Reiter R.J. et coll., *Experimental Biology and Medicine*, 2005, 230, 104-117



**Schéma 15 :** le processus oxydatif qui accompagne les ischémies et les reperfusiones est très complexe, comme le montre ce schéma

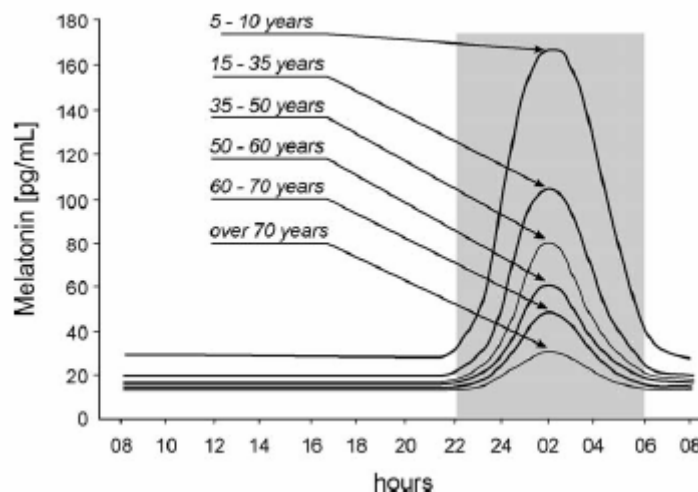
*XO, xanthine oxydase ; NOS, oxyde nitrique synthétase ; SOD, superoxyde dismutase ; MPO, mylopéroxydase ; TBARS, espèces réactives de l'acide thiobarbiturique (produits de la peroxydation lipidique) ; 8OHdG, 8-hydroxy-2-désoxyguanosine (produit de dommage de l'ADN) (Reiter R.J. et coll., 2005)*

### c - La mélatonine, le vieillissement et les maladies neurodégénératives

Le 20<sup>ième</sup> siècle s'est caractérisé par une augmentation constante de l'espérance de vie dans les pays développés, entraînant une forte augmentation de la population âgée (plus de 60 ans) aussi bien en nombre qu'en proportion. En effet, en 1950, les personnes de plus de 60 ans ne représentaient que 5% de la population mondiale (205 millions), alors qu'en 2004 ce chiffre est passé à 10% (606 millions), et que les prévisions l'estiment à 20% dans 50 ans. De plus, ce vieillissement s'accompagne d'une augmentation permanente du nombre de personnes de plus de 80 ans et de centenaires <sup>[56]</sup>.

Ce phénomène engendre des conséquences économiques et de santé publique : augmentation du nombre des retraites, des dépenses de santé, des pathologies liées à l'âge (athérosclérose, Alzheimer, Parkinson...), du nombre de patients cumulant plusieurs pathologies, s'accompagnant d'un manque de médicaments adaptés à cette population <sup>[54]</sup>.

❖ <sup>[56]</sup> Karasek M., *Experimental Gerontology*, 2004, 39, 1723-1729



**Schéma 16 :** profil circadien de la concentration en mélatonine dans le sérum en fonction de l'âge, en gris la période nocturne (Karasek M., 2004)

La sécrétion de mélatonine diminue avec l'âge (*schéma 16*). Différentes hypothèses ont été émises pour expliquer ce phénomène :

- ✓ Soit une diminution du nombre des récepteurs mélatoninergiques dans l'hypothalamus, l'hippocampe, le cortex pariétal, le cervelet et le striatum.
- ✓ Soit une diminution ou une désensibilisation des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques qui normalement activent la biosynthèse de la mélatonine.
- ✓ Soit une élévation du taux de calcium intracellulaire provoquant une calcification des pinéaloctes et donc une altération de la biosynthèse de la mélatonine.
- ✓ Soit une réduction de la synthèse de la mélatonine due au métabolisme oxydatif croissant de la sérotonine pinéale en acide 5-hydroxy-indole acétique.
- ✓ Soit une métabolisation de la mélatonine en kynurénamine en présence de radicaux libres induits par la lumière.

L'accumulation des dégâts causés par le stress oxydatif augmente très rapidement chez les personnes âgées, et plusieurs études mettraient en cause la chute des taux de mélatonine avec l'âge. Cette accumulation pourrait faire partie des raisons pour lesquelles l'incidence des maladies cardio-vasculaires, et neurodégénératives est plus importante chez les personnes âgées.

#### ✓ Alzheimer

Actuellement la mélatonine est très étudiée dans le contexte de la maladie d'Alzheimer et des démences associées. La maladie d'Alzheimer est caractérisée par une dégénérescence neuronale au niveau du cerveau liée en partie à un stress oxydatif. Les concentrations sanguines en mélatonine seraient diminuées de façon significative chez les patients atteints de cette maladie et, de manière compensatoire, les récepteurs  $MT_1$  localisés au niveau des neurones pyramidaux de leur hippocampe seraient surexprimés. Des études ont montré que la mélatonine pourrait empêcher la mort de ces neurones, et ainsi préserver les patients d'une évolution irrémédiable de la maladie.

Certains pensent que la mélatonine retarderait la progression de la maladie en freinant la phosphorylation de la protéine tau <sup>[57]</sup>. D'autres auraient montré que l'hormone protège *in vitro* ces neurones de façon dose-dépendante des dommages causés par le peptide  $\beta$ -amyloïde 25-35 <sup>[58]</sup>. De plus, elle se fixerait par des interactions hydrophobes sur les peptides  $\beta$ -amyloïdes 1-40 et 1-42, inhibant ainsi la formation des «  $\beta$ -sheet » et/ou des fibrilles amyloïdes.

Par ailleurs, les patients souffrant de cette maladie ont souvent un sommeil discontinu avec des phases agitées la nuit, associées à une somnolence le jour, entraînant une augmentation de la démence et représentant une cause majeure d'institutionnalisation <sup>[59]</sup>. Il a été montré que les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (donepezil®, galantamine®, rivastigmine®), très souvent utilisés dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, peuvent induire des insomnies ou des cauchemars. L'utilisation d'hypnotiques benzodiazépiniques (triazolam®, zolpidem®, zaleplon®, zopiclone®), ou d'antipsychotiques (clozapine®, thioridazine®), entraîne des risques cardiaques considérables chez les patients souffrant déjà d'une maladie cardiaque.

Il n'existe pas à ce jour de médicaments sédatifs ou hypnotiques adaptés aux patients souffrant d'Alzheimer et ayant des troubles du sommeil.

L'utilisation de la mélatonine est quant à elle controversée. Des études ont montré que l'amplitude des rythmes de la mélatonine est réduite chez ces malades, et que le taux de mélatonine dans le fluide cérébrospinal n'est que de 20% par rapport aux personnes du même âge. Cependant les derniers résultats semblent montrer que l'utilisation de mélatonine à 2,5 mg ou 10 mg n'a aucun effet bénéfique sur les malades d'Alzheimer.

Il reste des solutions non pharmacologiques telles que l'exercice physique ou encore la photothérapie qui semblent avoir des effets plutôt bénéfiques et qui sont porteurs d'espoir.

#### ✓ Parkinson

Il a été montré que des cellules gliales de rats exprimeraient les récepteurs MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub> et leur activation augmenterait de façon significative les taux d'ARNm codant pour le facteur neurotrophique GDNF (« glial cell line-derived neurotrophic factor »). Etant donné que celui-ci sert à maintenir l'intégrité du pool en neurones nigrostriés, la mélatonine pourrait constituer un nouvel axe de recherche dans le traitement de la maladie de Parkinson <sup>[60]</sup>.

Des théories actuelles, basées sur les propriétés antioxydantes de la mélatonine, lui donnent également un rôle d'antioxydant naturel capable de combattre notamment le stress oxydatif sous-jacent aux désordres neuropsychiatriques tels que Parkinson. Cependant des études récentes semblent montrer que la mélatonine pourrait, contrairement aux attentes, exacerber certains aspects des troubles moteurs <sup>[61]</sup>.

Il est possible que la mélatonine puisse prévenir le stress oxydatif aux tous premiers stades de la dégénérescence mais elle semble exacerber différents aspects de la dégénérescence dopaminergique aux autres stades de la maladie. L'utilisation d'antagonistes semble par contre en améliorer les étiologies.

De plus en plus d'indices semblent montrer les effets négatifs que provoque la mélatonine à différents stades des maladies neurodégénératives.

❖ <sup>[57]</sup> Liu S.J. et coll., *Acta Pharmacologica Sinica*, 2002, 23, 183-187

❖ <sup>[58]</sup> Shen Y.X. et coll., *Acta Pharmacologica Sinica*, 2002, 23, 71-76

❖ <sup>[59]</sup> Bliwis D.L. et coll., *Clinical Cornerstone – Neurodegenerative Diseases*, 2004, 6(1A), 516-528

❖ <sup>[60]</sup> Armstrong K.J. et coll., *Neuroreport*, 2002, 13, 473-475

❖ <sup>[61]</sup> Willis G.L. et coll., *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2004, 79, 413-429

Il a été montré par des modèles précliniques de la maladie de Parkinson que la mélatonine semble augmenter la sévérité de la maladie tandis que ses antagonistes, l'utilisation d'une lumière constante ou la pinéalectomie permettent une amélioration.

L'utilisation d'antagonistes mélatoninergiques ou de composés capables d'en diminuer son activité semble être une nouvelle voie d'approche dans le traitement de cette maladie.

#### **d - La mélatonine et le système immunitaire**

Une rythmicité circadienne a été observée, aussi bien chez l'homme que l'animal, au niveau de la circulation des cellules, du métabolisme et de la transformation des lymphocytes, de la circulation des hormones ou d'autres fonctions liées au système immunitaire tels que les cytokines par exemple.

La mélatonine agit comme une pendule sur le système immunitaire et semble augmenter l'activité immunitaire chez de nombreuses espèces dont l'homme. En effet, il a été montré qu'elle augmente la production de cytokines tout en ayant une action anti-oxydante et anti-apoptotique.

La mélatonine agit au niveau des cellules immunitaires par l'intermédiaire de récepteurs membranaires. Les récepteurs MT<sub>2</sub> semblent être prédominants. Les lymphocytes possèdent également des récepteurs mélatoninergiques nucléaires qui semblent induire une immunomodulation.

En général, la mélatonine semble favoriser une réponse T helper de type 1. Une rythmicité du ratio Th1/Th2 en fonction de la concentration en mélatonine a été observée. Elle stimule également l'activité des cellules NK et des monocytes, augmente les lymphocytes CD4<sup>+</sup> et diminue les lymphocytes CD8<sup>+</sup>. De plus, il a été montré que la pinéalectomie, ou tout autre effet visant à inhiber la synthèse de mélatonine, induisait un état immunodépressif.

L'effet indésirable de la mélatonine chez les patients souffrant de maladies autoimmunes est donc posé. Par exemple, il a été montré que dans la maladie de Crohn, une maladie auto-immune impliquant le système intestinal, un traitement à base de mélatonine conduisait à une aggravation de la maladie <sup>[62]</sup>. Dans l'arthrite rhumatoïde, maladie auto-immune provoquant la destruction du cartilage, les patients possèdent un taux nocturne élevé en mélatonine, provoquant une production importante d'interleukine 12. Il est possible que la mélatonine joue un rôle de promoteur dans cette maladie. Cela pourrait expliquer par exemple que les malades présentent des symptômes plus importants au petit matin. Cependant des études plus approfondies sont nécessaires.

#### **e - La mélatonine et les cancers**

De nombreuses études, qu'elles soient anciennes ou récentes, laissent penser que la mélatonine a sa place parmi les facteurs oncostatiques naturels de l'organisme. L'hypothèse d'une éventuelle relation entre la glande pinéale et la croissance des tumeurs a été pour la première fois évoquée en 1929. Mais les progrès dans ce domaine n'ont été vraiment réalisés qu'au cours des deux dernières décennies.

L'hypothèse que la mélatonine serait impliquée chez l'homme dans les processus de cancérisation dérive de plusieurs constatations. Tout d'abord, de par son mécanisme d'action, la mélatonine influe directement sur le cycle cellulaire et possède une action antioxydante et immunostimulante. De plus, des taux sanguins anormaux de mélatonine ont été constatés chez les patients atteints de cancers et plus particulièrement en cas de cancers hormonodépendants.

❖ <sup>[62]</sup> Esquifino A.I. et coll., *Clinical and Applied Immunology Review*, 2004, 4, 423-433

Il en est de même pour les cancers de l'utérus, de la prostate, du poumon, de l'estomac et du côlon. Par ailleurs, il a été montré que les femmes ayant souffert de cancers du sein montrent par la suite une sécrétion de mélatonine beaucoup plus faible que la normale. Enfin, les résultats des différents tests en cliniques sont très encourageants.

La mélatonine est le seul facteur régulateur de la croissance cellulaire, à la fois chronobiotique et hormonal, connu. A des concentrations physiologiques, la mélatonine est cytostatique et inhibe la prolifération cellulaire *in vitro* via des effets spécifiques sur le cycle cellulaire. A des concentrations pharmacologiques, la mélatonine a une activité cytotoxique vis-à-vis des cellules cancéreuses<sup>[63]</sup>.

✓ Les effets oncostatiques de la mélatonine in vivo et in vitro

L'action anti-tumorale de la mélatonine dépendrait du cycle circadien.

Des travaux ont été réalisés, toujours chez l'animal, et appliqués à de nombreux types de cancers. Les animaux pinéalectomisés présentent un développement important de tumeurs primaires et de métastases. L'administration de mélatonine exogène chez ces animaux pinéalectomisés stoppe la croissance tumorale.

Chez l'homme, les premiers essais officiels d'une thérapie anticancéreuse avec la mélatonine datent de 1969<sup>[64]</sup> et auraient abouti à la régression de divers sarcomes. Par la suite une autre équipe a mis en évidence l'éventuel bénéfice thérapeutique de la mélatonine dans le traitement d'autres types de cancers tels que des lymphomes, des leucémies, des ostéosarcomes, des cancers de l'estomac et du poumon, mais sans trop de détails<sup>[65]</sup>.

Depuis, l'utilisation de mélatonine dans le traitement des cancers a fait l'objet de nombreuses études. Cependant, la place de la mélatonine parmi les agents oncostatiques naturels n'est pas encore acceptée en médecine clinique. C'est pourquoi elle n'est pas encore utilisée de nos jours dans la thérapeutique anticancéreuse.

✓ Les mécanismes d'action oncostatiques de la mélatonine

De nombreux mécanismes à travers lesquels la mélatonine exercerait une activité oncostatique peuvent être proposés. Ces mécanismes peuvent être de nature directe ou indirecte, en rapport avec ses propriétés antioxydantes et immunostimulantes.

Les mécanismes biochimiques et moléculaires de l'action oncostatique de la mélatonine au niveau de la cellule tumorale pourraient inclure<sup>[65]</sup>:

- une modulation de la voie des oestrogènes, notamment en supprimant la transcription du gène codant pour le récepteur aux oestrogènes (ER-alpha) et en inhibant la transactivation de ce récepteur (ER-alpha).
- des effets directs sur le cycle cellulaire en agissant par exemple comme agent de différenciation.
- diverses influences sur certains facteurs de croissance, sur l'activité de la protéine kinase C, sur le métabolisme et l'équilibre redox intracellulaire, sur les chaînes de transduction du signal induites par les récepteurs mélatoninergiques et sur le transport des acides gras.
- des interactions avec la calmoduline et la tubuline.
- une augmentation des communications intracellulaires par l'intermédiaire des jonctions gap.

❖ <sup>[63]</sup> Blask D. E. et coll., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2002, 2, 113-132

❖ <sup>[64]</sup> Starr K.W. et coll., *Australian and New Zealand Journal of Surgery*, 1969, 39, 142-150

❖ <sup>[65]</sup> DiBella L. et coll., *Progress in Brain Research*, 1979, 52, 475-478



Les œstrogènes sont connus pour jouer un rôle important dans le développement des cancers hormonodépendants. La biosynthèse de ces oestrogènes au niveau périphérique dépend de l'activité d'un complexe enzymatique comprenant la cytochrome P450 aromatasase et la NADPH cytochrome P450 réductase, qui catalysent la conversion des androgènes en œstrogènes. Chez les femmes ménopausées, une forte incidence de ces cancers ainsi qu'une augmentation de l'activité de l'aromatase ont été constatées. Ainsi, une inhibition de cette aromatasase permettrait de moduler la production en œstrogène des cellules cancéreuses.

Une étude récente <sup>[66]</sup> a montré que la mélatonine, à des concentrations physiologiques (1 nM) et pharmacologiques (10 µM), diminuait la synthèse en œstrogènes dans des cellules MCF-7, en inhibant l'activité et l'expression de l'aromatase de ces cellules, d'où son intérêt dans la prévention et le traitement des cancers hormonodépendants.

Par ailleurs, plusieurs études montrent que les propriétés antioxydantes de la mélatonine pourraient jouer des rôles multiples dans la suppression de la prolifération néoplasique. En effet, la mélatonine est maintenant connue pour ses remarquables propriétés antioxydantes dues en grande partie à sa capacité à piéger les radicaux libres (peroxydes et hydroxyles) grâce à sa structure de nature indolique. Par ailleurs, la mélatonine stimule la glutathion peroxydase (GSH-Px), une enzyme qui diminue la formation de radicaux hydroxyles en catalysant l'oxydation du glutathion réduit (GSH) en glutathion oxydé (GSSG) au niveau du cerveau, ainsi que la glutathion réductase, une enzyme qui reconstitue le pool en GSH à partir de GSSG. Or le rôle joué par le GSH dans la protection cellulaire face au stress oxydatif est maintenant très bien connu. De plus, il semblerait que le GSH soit impliqué dans l'effet cytotoxique du Paclitaxel, ou Taxol®, sur des cellules MCF-7 en culture.

La mélatonine pourrait donc empêcher la formation de lésions au niveau de l'ADN par des radicaux libres provenant d'agents chimiques ou de radiations, et donc prévenir la carcinogénèse. La mélatonine exercerait également une inhibition de la NO-synthétase et diminuerait par conséquent les taux de monoxyde d'azote. Or le monoxyde d'azote est synthétisé par les tumeurs et stimule l'angiogénèse qui a pour résultat de faciliter la croissance tumorale.

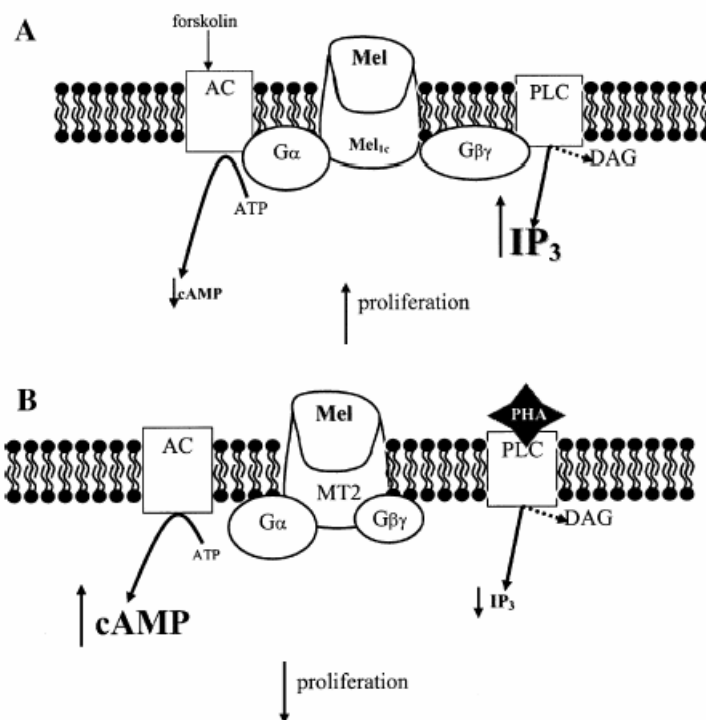
Enfin, une étude récente <sup>[67]</sup> a montré que la stimulation de la prolifération des cellules intervenait par l'intermédiaire des récepteurs Mel<sub>1C</sub> et était associée à des changements de la concentration en seconds messagers intracellulaires, plus précisément à une diminution en AMPc et à une augmentation en IP<sub>3</sub>. L'inhibition de la prolifération induite par la mélatonine intervient quant à elle par l'intermédiaire des récepteurs MT<sub>2</sub> et est associée à une accumulation intracellulaire en AMPc et une diminution en IP<sub>3</sub>.

Il a ainsi été démontré dans les splénocytes de poulet *in vitro* que la stimulation et l'inhibition de la prolifération cellulaire dépendaient de deux sous-types de récepteurs différents (*schéma 17*).

❖ <sup>[66]</sup> Cos S. et coll., *Journal of Pineal Research*, 2005, 38, 136-142

❖ <sup>[67]</sup> Markowska M. et coll., *Journal of Pineal Research*, 2004, 37, 207-212





**Schéma 17 :** mécanisme proposé pour l'action de la mélatonine sur les splénocytes de poulet  
 (A) basal : stimulation de la prolifération par l'intermédiaire du récepteur  $Mel_{1c}$   
 (B) inhibition de la prolifération par l'intermédiaire du récepteur  $MT_2$   
 (Markovska M. et coll., 2004)

Ainsi chez les mammifères, dans des cellules *in vitro*, la mélatonine agit principalement comme un antiapoptotique, un oncostatique et un agent antioxydant, par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques et/ou de « scavenger » de radicaux libres.

Cependant, les mécanismes d'action subcellulaire de la mélatonine sur le système immunitaire restent encore peu connus.

## f - La mélatonine et les troubles du système endocrinien

### ✓ Le système reproducteur

Les études réalisées dans les quarante dernières années ont toutes établi de façon univoque le rôle joué par la mélatonine dans le cycle de reproduction des animaux à caractère saisonnier. Cependant, le mécanisme d'action de la mélatonine sur le système reproducteur n'est pas encore bien connu. D'un point de vue théorique, les sites d'action de la mélatonine pourraient se trouver au niveau de l'hypothalamus, de l'hypophyse, des gonades, des organes sexuels secondaires mâles et des glandes mammaires.

Chez l'homme, des récepteurs mélatoninergiques ont été trouvés dans les testicules, l'épididyme, la prostate, les glandes mammaires et les cellules de la granulosa, ce qui laisse penser que les sites d'action de la mélatonine sur le système reproducteur sont multiples et que l'action de la mélatonine sur ces sites peut générer des effets synergiques ou cumulatifs.

### ✓ La prolactine

La dopamine hypothalamique inhibe la sécrétion de prolactine, hormone déclenchant et maintenant la lactation. La mélatonine stimulerait la sécrétion de prolactine en levant l'effet inhibiteur de la dopamine.

### **g - La mélatonine et les troubles du métabolisme**

L'obésité est une hypertrophie du tissu adipeux engendrant un excès de poids corporel. Par ailleurs, le rythme de sécrétion de la mélatonine est le reflet des changements saisonniers de photopériode ou d'intensité lumineuse moyenne. Chez les animaux qui hibernent, la sécrétion nocturne de mélatonine augmente dès le début de l'automne où les nuits sont plus longues. Cette période correspond à une prise de poids de ces animaux. Par contre, on constate que des animaux pinéalectomisés ne présentent plus cette prise de poids à la même période. L'utilisation d'antagonistes mélatoninergiques pourrait donc éventuellement contribuer à une baisse de poids chez les personnes souffrant d'obésité.

Comme les tissus adipeux blanc et brun exprimeraient chez l'homme les récepteurs mélatoninergiques MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub>, des études *in vitro* suggèrent que la mélatonine régule directement la physiologie des adipocytes du tissu adipeux brun via les récepteurs MT<sub>2</sub><sup>[68]</sup>. De plus, des concentrations physiologiques en mélatonine circulante inhiberaient le processus normal de lipolyse dans des adipocytes par un signal spécifique de transduction via un récepteur mélatoninergique.

Une autre étude montre que la mélatonine augmente de façon significative les taux plasmatiques de leptine en mettant en jeu des mécanismes directs et indirects<sup>[69]</sup>. La leptine est une hormone produite principalement par le tissu adipeux. Un de ses rôles essentiels est d'informer l'organisme sur le niveau de ses réserves lipidiques. La leptine n'a pas un taux sanguin constant au cours de la journée, son rythme tout à fait particulier fut d'ailleurs assez vite mis en évidence. Une équipe française a démontré chez l'homme, que l'augmentation des taux plasmatiques de leptine devenait significative dès la 4<sup>ème</sup> heure qui suit un repas et que cette oscillation circadienne était non pas endogène mais bien due au repas<sup>[70]</sup>.

Cette étude est confirmée par la mise en évidence chez le rat d'une diminution significative des concentrations plasmatiques en ghréline induite par un apport exogène en mélatonine. Or la ghréline antagonise les actions de la leptine en stimulant la sécrétion de l'hormone de croissance, en favorisant la prise de poids et en augmentant la masse grasseuse<sup>[71]</sup>.

L'apport exogène de mélatonine pourrait donc favoriser la prise de poids, tandis que ses antagonistes pourraient jouer un rôle significatif dans la lutte contre le surpoids et l'obésité.

### **h - La mélatonine et l'inflammation**

Il est maintenant bien connu que la réaction inflammatoire est régulée par des mécanismes centraux conduisant à la sécrétion de cytokines comme les interleukines IL-1 et IL-6 et à la libération périphérique de substances pro inflammatoires, responsables de lésions cellulaires, comme les prostaglandines, les leucotriènes et le monoxyde d'azote.

De plus, de nombreuses études cliniques ont montré l'implication des radicaux libres de l'oxygène (radicaux super oxyde et hydroxyle) ainsi que des oxydants de haute énergie (peroxynitrile) dans l'inflammation aiguë et chronique<sup>[72]</sup>.

Au niveau périphérique, la mélatonine disposerait de propriétés anti-inflammatoires puissantes, notamment par sa capacité à empêcher l'expression de la cyclooxygénase-2 (COX-2) et à réduire la production de prostaglandines chez des rats traités à la carragénine.

❖ <sup>[68]</sup> Brydon L. et coll., *Endocrinology*, 2001, 142, 4264-4271

❖ <sup>[69]</sup> Mustonen A.M. et coll., *Zeitschrift für Naturforschung C – A Journal of Biosciences*, 2000, 55, 806-813

❖ <sup>[70]</sup> Dallongeville J. et coll., *International Journal of Obesity*, 1998, 22, 728-733

❖ <sup>[71]</sup> Mustonen A.M. et coll., *Endocrine*, 2001, 16, 43-46

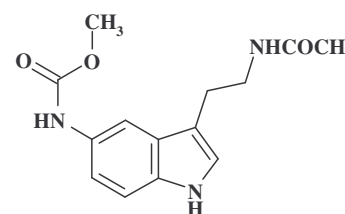
❖ <sup>[72]</sup> Cuzzocrea S. et coll., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2002, 2, 153-165

Les espèces radicalaires sont capables d'initier des cassures au niveau des brins d'ADN, celles-ci conduisant à l'activation de l'enzyme poly (ADP ribose) synthétase et pouvant conduire à une mort de type nécrotique de la cellule. Ces réactions toxiques jouent un rôle dans la physiopathologie de l'inflammation. Il a été montré que la mélatonine, de par ses propriétés antioxydantes, était capable *in vitro* et *in vivo* de diminuer de façon significative l'activité de la poly (ADP ribose) synthétase et de la myéloperoxydase, ainsi que la peroxydation lipidique, provoquant ainsi la réduction de l'œdème de la patte de rat induit par du plasma activé par du zymosan <sup>[72]</sup>.

Au niveau central, la mélatonine agirait sur la sécrétion de IL-1 et IL-6. Les effets de la mélatonine sur IL-6 sont controversés. Des études réalisées *in vitro* ont montré que la mélatonine empêchait la libération de IL-6 par des cultures de monocytes alors que d'autres études réalisées *in vivo* ont montré le contraire. Cela pourrait signifier que la mélatonine modulerait la sécrétion de IL-6 en la diminuant si celle-ci est anormalement élevée. Une étude plus récente a montré que la mélatonine stimule la production de IL-1 et IL-6 par des lymphocytes et des monocytes en culture via un mécanisme faisant intervenir des récepteurs nucléaires.

### **i - La mélatonine et la pression intraoculaire**

Il a été montré récemment qu'un agoniste  $MT_3$ , le 5-MCA-NAT (ou 5-méthoxycarbonylamino-*N*-acétyltryptamine), était capable de réduire la pression intraoculaire dans les yeux de singes <sup>[73]</sup>.



5-MCA-NAT

Les agonistes  $MT_3$  pourraient donc avoir un intérêt clinique dans le traitement du glaucome et la pression intraoculaire.

❖ <sup>[72]</sup> Cuzzocrea S. et coll., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2002, 2, 153-165

❖ <sup>[73]</sup> Serle J. et coll., *Journal of Glaucoma*, 2004, 13(5), 385-388

#### IV . La mélatonine, un modèle à améliorer

Il est maintenant bien établi que la mélatonine intervient dans de nombreux processus physiopathologiques. De plus, par sa structure à la fois simple et originale, la mélatonine constitue un « chef de file » prometteur.

Neurohormone endogène impliquée dans la régulation des rythmes circadiens chez l'homme et chez les mammifères, la mélatonine est garante de l'horloge interne, capable de recalibrer l'horloge biologique régulée normalement par les cycles jours/nuits. Chez l'homme ses perspectives thérapeutiques majeures sont actuellement limitées à la resynchronisation des rythmes biologiques perturbés par un « jet-lag », un travail posté ou des désordres affectifs saisonniers.

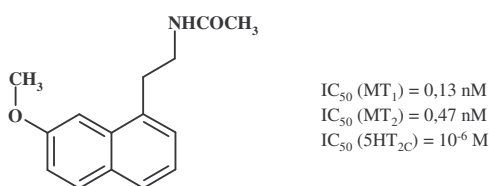
Cependant elle présente des inconvénients majeurs. Tout d'abord son temps de demi-vie très court, de l'ordre de 15 à 20 minutes, dû à un métabolisme important et rapide. De plus la mélatonine possède une faible biodisponibilité par voie orale principalement dû à un premier passage hépatique important. Enfin elle n'a pas de sélectivité.

C'est la raison pour laquelle la recherche d'analogues structuraux mélatoninergiques s'est développée ces dernières années, agonistes ou antagonistes, possédant une meilleure biodisponibilité, métaboliquement plus stables, sélectifs d'un seul sous type récepteuriel, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques mais donnant lieu aussi à des informations supplémentaires sur les récepteurs mélatoninergiques.

#### V . Agonistes mélatoninergiques, candidats médicaments

##### 1) L'agomélatine (S20098), développée par les Laboratoires Servier

De nombreux analogues mélatoninergiques ont été synthétisés pour essayer de palier aux inconvénients de la mélatonine. L'agomélatine (*figure 9*) est le bioisostère naphthalénique de la mélatonine, c'est à dire que le cycle indolique de la mélatonine a été remplacé par un cycle naphthalénique.



**Figure 9 : Agomélatine**

Sa capacité à mimer l'action de la mélatonine en fait un candidat potentiel pour le traitement des désordres caractérisés par un dysfonctionnement des rythmes biologiques (désordres du sommeil, dépression).

En plus de son action au niveau des récepteurs mélatoninergiques comme agoniste, l'agomélatine s'est également révélée être un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2C</sub> et 5-HT<sub>2B</sub>, lui conférant également des propriétés antidépressives.

### **a - L'agomélatine comme chronobiotique**

L'agomélatine se lie spécifiquement et sélectivement aux récepteurs mélatoninergiques MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub>.

La mélatonine agit sur la régulation de la densité en récepteurs MT<sub>1</sub> par liaison spécifique à ses récepteurs au niveau du système nerveux central. Des études chez l'animal ont montré une diminution de la densité en récepteurs MT<sub>1</sub> similaire à celle obtenue par action de la mélatonine suite à l'administration d'agomélatine. Celle-ci agit donc comme « full agoniste » au niveau du sous-type récepteuriel MT<sub>1</sub>.

La classification de l'agomélatine en tant que chronobiotique a été montrée par des études montrant sa capacité à mimer l'action de la mélatonine dans la synchronisation des rythmes circadiens. Les études ont été principalement menées chez des rongeurs, avec des exercices quotidiens d'activité locomotrice, de course dans une roue ou avec des fluctuations de température. Ces études ont montré une altération similaire de ces paramètres aussi bien par la mélatonine que par l'agomélatine<sup>[74]</sup>.

Mais en plus de sa classification en tant qu'agoniste sélectif des récepteurs de la mélatonine, des recherches récentes ont mis en évidence un mode d'action différent que lui confèrent des propriétés d'antagoniste compétitif vis-à-vis des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2C</sub> et 5-HT<sub>2B</sub>.

### **b - L'agomélatine comme nouvel antidépresseur**

La dépression est en général due à un déficit en sérotonine et en noradrénaline. Afin de potentialiser l'activité adrénergique et sérotoninergique, la dépression peut aujourd'hui être traitée par différentes classes de molécules, ainsi que par psychothérapie, seule ou en association. La plupart des médicaments utilisés dans le traitement de la dépression inhibent la recapture de la noradrénaline et/ou de la sérotonine.

Des études menées chez le rat<sup>[74]</sup> ont montré que l'agomélatine était capable d'antagoniser l'érection normalement induite par activation des récepteurs sérotoninergiques. L'administration de mCPP et de Ro-60-0175, agonistes sélectifs des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>, induit une érection chez le rat, qui est diminuée de façon dose - dépendante par l'administration d'agomélatine. L'administration de mélatonine dans ces conditions n'a quant à elle aucun effet. De plus, l'activité sérotoninergique de l'agomélatine n'a été observée qu'à des doses bien supérieures à celles nécessaires pour activer les récepteurs mélatoninergiques.

D'autres études chez le rat ont comparé l'action de l'agomélatine, de la mélatonine, du SB243-213 (un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>), et du clorazépatate (une benzodiazépine), dans des modèles animaux de dépression<sup>[75]</sup>. Ces études ont montré que contrairement à la mélatonine et au composé SB243-213, l'agomélatine est active dans ces modèles animaux de la dépression ; de plus, son mode d'action est différent de celui des benzodiazépines.

Des études de binding *in vitro* sur des cellules CHO ont permis de mieux comprendre ce second mode d'action de l'agomélatine. Celle-ci est un antagoniste compétitif vis-à-vis des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>, et également antagoniste 5-HT<sub>2B</sub>, mais n'a qu'une très faible affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>.

❖ <sup>[74]</sup> Laboratoires Servier ; *Drugs of the future*, 2003, 28(1), 7-13

❖ <sup>[75]</sup> Millan M.J. et coll., *Psychopharmacology*, 2005, 177(4), 448-458

L'intérêt de l'agomélatine pour sa potentielle utilisation comme nouvel agent antidépresseur n'a fait ensuite qu'augmenter, principalement suite à la présentation de nombreuses études animales démontrant sans aucun doute ses propriétés antidépressives sur des modèles animaux de dépression validés.

Ces résultats précliniques très encourageants ont permis la mise en place d'une étude clinique <sup>[74]</sup> avec des patients possédant des troubles dépressifs majeurs. Une étude en double aveugle a d'abord été menée sur 28 patients. Ces patients ont reçu des doses d'agomélatine de 5 ou 100 mg par jour pendant 28 à 56 jours, comparé à un placebo. L'action antidépressive a été mise en évidence aux deux doses, cependant la tolérance semble meilleure pour le groupe ayant reçu la dose de 5 mg/jour.

Une étude clinique sur 711 patients âgés de 18 à 65 ans a permis d'établir <sup>[74]</sup> que 25 mg d'agomélatine par jour sont aussi efficaces que la paroxétine chez les patients souffrant de troubles dépressifs majeurs et de troubles bipolaires. Le taux de rémission, de l'ordre de 30 %, est équivalent à celui de la paroxétine <sup>[76]</sup>. De plus, l'agomélatine présente jusqu'à présent une meilleure tolérance que les antidépresseurs traditionnels de ce groupe.

### **c - Concept MASSA**

L'agomélatine possède donc un profil pharmacologique unique par son activation des récepteurs MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub> au niveau de l'hypothalamus, et son blocage des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>. Son effet antidépresseur est dû à son activité agoniste MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> le soir (effet chronobiotique) et antagoniste 5HT<sub>2C</sub> le matin <sup>[74]</sup>.

Elle a donc nécessité la création d'une nouvelle classe d'antidépresseurs, « MASSA » pour « Melatonin Agonist and Selective Serotonin Antagonist », dont elle est le chef de file.

L'agomélatine présente de grands espoirs comme antidépresseur de par son mode d'action unique, chef de file d'une nouvelle classe d'antidépresseur, MASSA, à délai d'action plus rapide et ayant pour indication toutes les dépressions en particulier les plus sévères à l'exception des dépressions saisonnières.

Elle est actuellement en phase III des essais cliniques, et sera commercialisée en 2005 ou 2006 par les Laboratoires Servier sous le nom de Valdoxan® pour le traitement de l'anxiété et de la dépression.

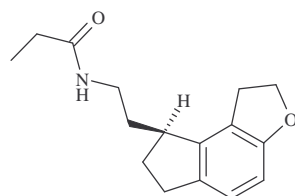
---

❖ <sup>[76]</sup> The University of Birmingham ; *National Horizon Scanning Centre, 2003*, 1-5

❖ <sup>[74]</sup> Laboratoires Servier, *Drugs of the future, 2003, 28(1)*, 7-13

## 2) Le ramelteon (TAK-375), développé par les Laboratoires Takeda

Le ramelteon est un indanofurane (figure 10) qui présente une affinité pour les récepteurs mélatoninergiques MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub> mais une affinité négligeable pour le récepteur mélatoninergique MT<sub>3</sub>.



Ki (MT <sub>1</sub> ) = 14 nM	cellules CHO de hamster
Ki (MT <sub>2</sub> ) = 112 nM	
Ki (MT <sub>3</sub> ) = 2 650 nM	cellules de cerveau de hamster
Ki (MT <sub>3</sub> ) mélat = 24,1 nM	

**Figure 10 : Ramelteon ou**  
(S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide

De plus, il possède un temps de demi-vie plus long que la mélatonine chez l'homme. Il est donc susceptible d'avoir des propriétés plus intéressantes que la mélatonine, notamment comme agent inducteur de sommeil [45].

Le ramelteon ne semble posséder aucune affinité particulière vis-à-vis du grand nombre de récepteurs testés : récepteurs sérotoninergiques, dopaminergiques, opioïdes, canaux ioniques, transporteurs. Il n'affecte pas non plus l'activité de nombreuses enzymes [77].

Le ramelteon a été testé chez l'animal pour l'insomnie. Des études ont montré qu'il induisait le sommeil chez le singe et le chat. Par exemple, une étude chez le singe [78] a montré qu'un traitement de 0,03 mg et 0,3 mg/kg P.O. améliore la durée du sommeil et raccourcit le temps de latence à l'endormissement. La mélatonine, à 0,3 mg et 3 mg/kg P.O., diminue également le temps de latence à l'endormissement mais très faiblement et n'a aucune action sur la durée du sommeil. Enfin le zolpidem, qui se lie aux récepteurs benzodiazépiniques, à 1 – 3 – 10 et 30 mg/kg P.O. n'a aucun effet sur le temps de latence à l'endormissement.

Les benzodiazépines, très couramment utilisées en tant que hypnotiques, ont cependant des effets secondaires importants tels que sédation résiduelle, modification de l'architecture du sommeil, difficulté d'apprentissage, dépendance physique et psychique, myorelaxation. Les nouveaux composés comme le zolpidem, plus sélectifs, ont moins d'effets secondaires que l'ancienne génération (triazolam) mais ceux ci sont toujours présents. Le ramelteon quant à lui ne semble pas avoir d'effet sur l'apprentissage, la mémoire ou la coordination motrice [78]. De plus, rien ne semble indiquer d'effets de dépendance dans les différentes études menées.

Par ailleurs, tout comme l'agomélatine ou la mélatonine, le ramelteon est capable de resynchroniser le rythme veille - sommeil chez le rat.

Actuellement en phase III des essais cliniques, ce composé est testé pour l'insomnie chez les personnes souffrant d'insomnie primaire chronique.

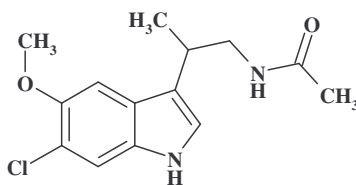
❖ [45] Turek F.N. et coll., *Sleep Medicine*, 2004, 5, 523-532

❖ [77] Kato K. et coll., *Neuropharmacology*, 2005, 48, 301-310

❖ [78] Yukuhiro N. et coll., *Brain Research*, 2004, 1027, 59-66



### 3) LY 121887 et LY 156735, développés par les Laboratoires Eli Lilly



**Figure 11 :** LY 121887 et LY 156735

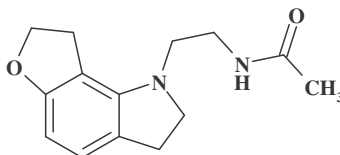
Le composé LY 121887 est un agoniste mélatoninergique qui semble être capable de tuer des cellules cancéreuses avec une efficacité comparable à celle du tamoxifen. Il possède également un temps de demi-vie et une biodisponibilité supérieurs à la mélatonine.

Ce composé pourrait être indiqué dans les cas de troubles du sommeil, de décalages horaires mais également de néoplasme et d'hypertrophie prostatique <sup>[79]</sup>.

Le composé LY 156735 est l'énantiomère actif du composé LY 121887. L'administration matinale de 20 mg par voie orale de LY 156735 augmente le sommeil mais n'a aucune influence sur la température corporelle, alors que l'administration de 5 mg de mélatonine dans les mêmes conditions induit une baisse de la température corporelle sans influencer sur le sommeil. Par contre, le composé LY 156735 semble accélérer la réadaptation du cycle circadien après un déphasage.

Tout comme son racémique, ce composé pourrait donc être indiqué dans les cas de troubles du sommeil, de décalages horaires mais également de néoplasme et d'hypertrophie prostatique <sup>[79]</sup>. Ce composé est aux premiers stades de développement.

### 4) GR 196429, développé par les Laboratoires Glaxo Wellcome



**Figure 12 :** GR 196429

Ce composé indolique tricyclique est un agoniste mélatoninergique possédant une bonne affinité pour les récepteurs mélatoninergiques, sans sélectivité, et une très bonne biodisponibilité (100%).

Il semble également avoir une action au niveau du rythme circadien. Cependant le développement de ce composé a été interrompu avant le commencement de la phase I des essais cliniques <sup>[79]</sup>.

❖ <sup>[79]</sup> Dubocovich M.L., *Emerging Drugs : The Prospect for Improved Medicines*, 1999, chap 7, 153-174

# CONCEPTION

## I . Ligands des récepteurs mélatoninergiques

Les premières études de développement d'analogues mélatoninergiques avaient pour objectif d'étudier les relations structure – activité. Avec la découverte des différents sous-types réceptoriels, il était également important de concevoir et de synthétiser de nouvelles molécules agonistes ou antagonistes, sélectives, afin d'obtenir de nouveaux outils pharmacologiques indispensables à une meilleure compréhension du rôle des différents sous-types réceptoriels, et éventuellement de futurs candidats médicaments.

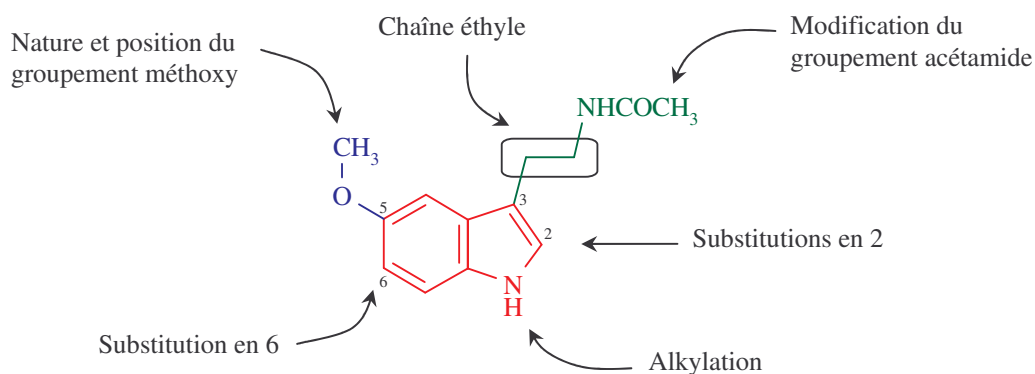
Dans ce cadre, de nombreuses études de relations structure- affinité- activité (RSAA) ont été engagées par différentes équipes et notamment au sein de notre laboratoire.

Dans un premier temps, elles n'ont concerné que les récepteurs à haute affinité d'une part, sans différenciation de sous-types, et les sites à basse affinité d'autre part.

Les  $IC_{50}$  ou  $K_i$  rapportés pour comparer les affinités des différents composés ont été déterminées à l'aide d'études de liaison utilisant comme radioligand la 2-[ $^{125}I$ ]-iodomélatonine sur des membranes cellulaires de *Pars tuberalis* de mouton, ou de cerveau de poulet ou de caille. La plupart des données disponibles dans la littérature à propos de l'affinité des différents ligands étant obtenues sur des préparations tissulaires différentes, l'établissement de relations structure - affinité - activité pour des ligands mélatoninergiques n'est donc pas aisé.

### 1) Les dérivés de la mélatonine à structure indolique

Les premières études de relations structure- affinité- activité (RSAA) concernant la mélatonine et ses analogues ont permis de déterminer, grâce à différentes pharmacomodulations (*figure 13*), les éléments pharmacophores essentiels pour sa reconnaissance avec le récepteur.



**Figure 13 : Pharmacomodulations de la mélatonine**

### a - Rôle de la chaîne acétamidoéthyle

Sugden <sup>[71]</sup> a suggéré l'existence d'une liaison hydrogène entre l'azote du groupement amide et le résidu asparagine de l'hélice IV transmembranaire du récepteur. Cependant aucune donnée expérimentale ne l'a confirmé à ce jour.

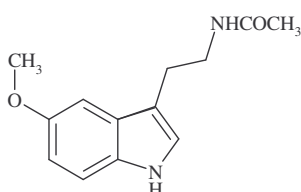
Il a également été montré que la fonction amide était essentielle pour l'activité et l'affinité. En effet, l'hydrolyse de cette fonction en amine conduit à des produits inactifs <sup>[80]</sup>.

De plus, si la longueur du substituant amide est augmentée jusqu'à 3 carbones, on observe une augmentation de l'affinité. En revanche, au delà de cette longueur ou avec des chaînes ramifiées, une diminution significative de l'affinité est observée <sup>[80]</sup> (tableau 1).

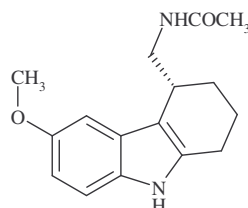
Tableau 1

R	IC <sub>50</sub> [M] <i>mouton</i>
CH <sub>3</sub>	1,6.10 <sup>-10</sup>
c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	5,0.10 <sup>-14</sup>
C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	5,1.10 <sup>-6</sup>

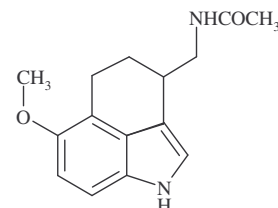
Afin de déterminer la meilleure orientation pour la chaîne acétamidoéthyle, des analogues comportant une restriction conformationnelle, et notamment des dérivés tricycliques, ont été synthétisés. Selon la position de la rigidification, les composés peuvent avoir une bonne ou une mauvaise affinité <sup>[81] [82]</sup>.



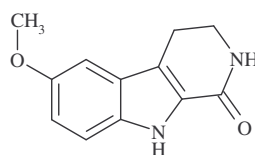
*Ki* mélatonine (poulet) = 0,59 nM,  
*Ki* mélatonine (caille) = 0,61 nM



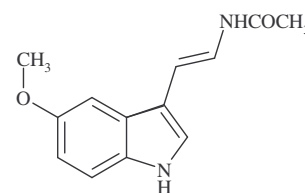
*Ki* (poulet) = 0,97 nM



*Ki* (caille) = 2,7 nM



*Ki* (caille) = 9100 nM



*Ki* (caille) = 8,0 nM

L'orientation de la chaîne latérale constitue donc un facteur important pour l'affinité de la mélatonine. Une étude de modélisation moléculaire 3D-QSAR réalisée au laboratoire a confirmé l'importance de l'orientation relative des groupements pharmacophores <sup>[35]</sup>.

❖ <sup>[80]</sup> Sugden D. et coll., *British Journal of Pharmacology*, **1995**, *114*, 618-623

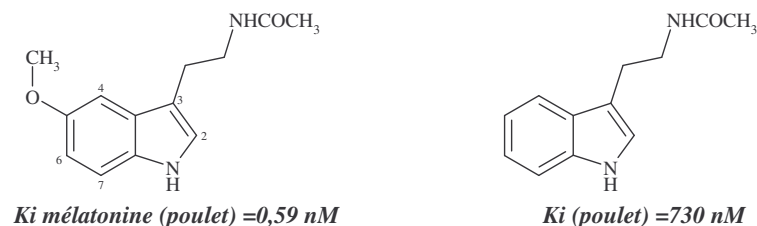
❖ <sup>[81]</sup> Davies D. J. et coll., *Journal of Medicinal Chemistry*, **1998**, *41*, 451-467

❖ <sup>[82]</sup> Spadoni G. et coll., *Journal of Medicinal Chemistry*, **1997**, *40*, 1990-2002

❖ <sup>[35]</sup> Marot C. et coll., *Journal of Medicinal Chemistry*, **1998**, *41*, 4453-4465

### **b - Le groupement méthoxy en position 5**

La première observation fut que la suppression du groupement méthoxy en position 5 conduisait à une baisse importante de l'affinité (1000 fois moins affiné sur cerveau de poulet).



La présence du groupement méthoxy en position 5 contribue fortement à l'affinité en formant une liaison hydrogène essentielle à la reconnaissance du ligand par le récepteur <sup>[83]</sup>.

Le remplacement du méthoxy en position 5 par des groupements hydroxy, méthyle ou benzyloxy entraîne une forte diminution de l'affinité <sup>[84]</sup>.

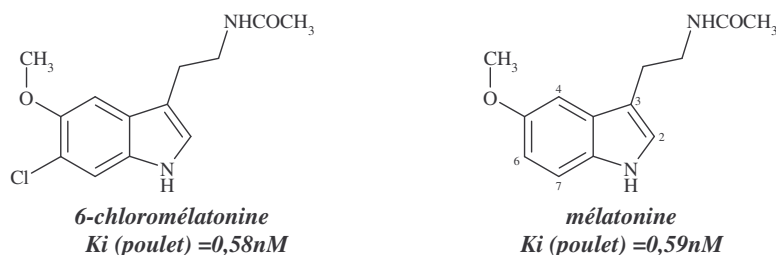
La substitution du méthoxy par un halogène conduit à des composés à haute affinité <sup>[85]</sup>, ce qui prouverait que celui-ci n'est pas indispensable à l'affinité. Par contre, son rôle semble essentiel pour l'activité, en effet le caractère agoniste est généralement défavorisé lorsque le groupement 5-méthoxy est substitué par un halogène. Cependant, cela n'est pas suffisant pour obtenir un profil antagoniste, on observe généralement l'apparition d'un caractère agoniste partiel.

La dibromation en position 2 et 5 de la mélatonine conduit à une affinité supérieure à la mélatonine elle-même pour les récepteurs de haute affinité. De plus ce composé est caractérisé par un profil d'agoniste entier. Ainsi, dans le cas du composé dibromé, le brome peut remplacer favorablement le groupement 5-méthoxy sans perte d'affinité pour les récepteurs mélatoninergiques.

### **c - Substitution en position 2 et 6**

Les positions 2 et 6 de la mélatonine sont des points d'impact métabolique. C'est donc à ce niveau qu'a été réalisée la majeure partie des pharmacomodulations.

Dans la plupart des cas, des substitutions en 2 ou en 6 de la mélatonine conservent voire améliorent l'affinité. L'augmentation d'affinité observée lors de l'introduction d'un halogène en position 6 pourrait s'expliquer par une influence favorable sur la position du groupement méthoxy en 5 pour la liaison au récepteur. Ainsi, la 6-chloromélatonine a une affinité comparable à celle de la mélatonine (sur cerveau de poulet), et la présence du chlore en position 6 permettrait de limiter une métabolisation trop rapide due à la 6-hydroxylation.



❖ <sup>[83]</sup> Garratt P. J. et coll., *Journal of Medicinal Chemistry*, **1995**, *38*, 1132-1139

❖ <sup>[84]</sup> Sugden D. et coll., *Biology of the Cell*, **1997**, *89*, 531-537

❖ <sup>[85]</sup> Mor M. et coll., *Journal of Medicinal Chemistry*, **1998**, *41*, 3831-3844

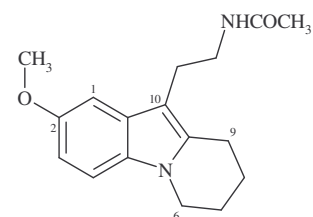
L'introduction en position 2 de la mélatonine d'un méthyle ou d'un phényle augmente l'affinité du ligand pour les récepteurs à haute affinité <sup>[86]</sup>. L'introduction d'un halogène, notamment un iode ou un brome, augmente également l'affinité pour les récepteurs à haute affinité. C'est l'étude de cette position qui a permis le développement du radioligand de référence, la 2-[I<sup>125</sup>]iodomélatonine, aujourd'hui couramment utilisée dans les études de liaisons aux récepteurs MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub>. A l'inverse, l'introduction de groupements isopropyle ou cyclohexyle diminue l'affinité pour les récepteurs à haute affinité.

Ces résultats montrent que la nature des substituants introduits en position 2 de la mélatonine joue un rôle crucial dans l'affinité vis-à-vis du récepteur, soit en influençant la conformation de la chaîne acétamidoéthyle, soit en établissant des liaisons avec des sites complémentaires dans le récepteur. De plus, l'occupation de cette position 2 permet de réduire la dégradation enzymatique par oxydation et ouverture du cycle indolique en *N*-acétyl-5-méthoxykynurénamine.

#### **d - Substitution sur l'azote indolique**

Il a été montré en série indolique que l'introduction d'un méthyle sur l'azote indolique était plutôt bien tolérée. Par contre, l'introduction de groupements plus encombrants tels qu'un phényle ou un benzyle entraîne une chute significative de l'affinité <sup>[86]</sup> <sup>[87]</sup>.

Sugden et coll. ont étudié des composés de structure *N*-[2-(6,7,8,9-tétrahydropyrido-1,2-azindol-10-yl)éthyl]-alkanamides, méthoxylés ou non en position 2. Les composés méthoxylés se sont révélés agonistes entiers (sur *Xenopus laevis*).

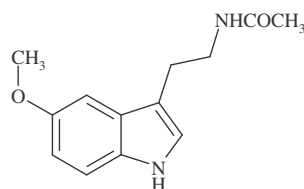


*N*-[2-(6,7,8,9-tétrahydropyrido-1,2-azindol-10-yl)éthyl]-acétamide

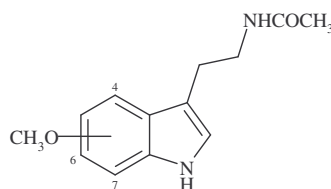
L'azote indolique semble donc jouer un rôle peu important dans l'affinité et l'activité puisqu'il peut être méthylé ou remplacé par un motif C-C sans beaucoup de conséquences.

#### **e - Etude des positions relatives entre les deux groupements éthylamide et méthoxy**

L'importance de la distance relative entre les deux pharmacophores méthoxy et chaîne éthylamide a également été étudiée. Le déplacement du groupe méthoxy en position 4, 6 ou 7 du cycle indolique entraîne une forte chute de l'affinité <sup>[85]</sup>.



*Ki* mélatonine = 0,61 nM



*Ki* (4-OCH<sub>3</sub>) = 190 nM  
*Ki* (6-OCH<sub>3</sub>) = 1180 nM  
*Ki* (7-OCH<sub>3</sub>) = 647 nM

❖ <sup>[86]</sup> Spadoni G. et coll., *Biological Signals and Receptors*, 1999, 8, 15-23

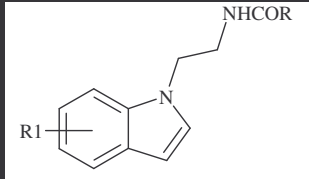
❖ <sup>[86]</sup> Spadoni G. et coll., *Biological Signals and Receptors*, 1999, 8, 15-23

❖ <sup>[87]</sup> Faust R. et coll., *Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, 43, 1050-1061

❖ <sup>[85]</sup> Mor M. et coll., *Journal of Medicinal Chemistry*, 1998, 41, 3831-3844

De même, lorsque la chaîne éthylacétamide n'est plus sur l'azote hétérocyclique ou en C<sub>3</sub>, une chute de l'affinité est observée. La position relative entre ces deux groupements reste donc un facteur important dans la reconnaissance par le récepteur <sup>[88]</sup>.

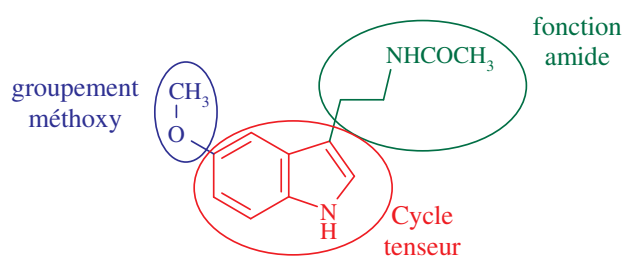
Tableau 2

		
R	R1	Ki [nM]
	mélatonine	0,61
CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	3,4
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	1500

Afin de confirmer le peu d'importance de l'azote indolique de la mélatonine et l'importance des positions relatives des deux groupements méthoxy et chaîne éthylacétamide, une nouvelle série d'analogues indoliques, dans laquelle la chaîne latérale est branchée sur l'azote indolique, a été étudiée <sup>[89]</sup>. Le composé ayant la meilleure affinité dans cette série est le dérivé 1-(2-acétamidoéthyl)-6-méthoxyindole, c'est à dire le composé dont la distance entre les deux groupements méthoxy et chaîne éthylacétamide correspond à celle de la mélatonine, confirmant ainsi l'importance des distances relatives entre ces deux pharmacophores. De plus, ce composé gardant

une bonne affinité pour les récepteurs mélatoninergiques, l'azote indolique de la mélatonine ne semble pas jouer un rôle important dans la reconnaissance par le récepteur (tableau 2).

Ces études de relations structure- affinité- activité (RSAA) sur les dérivés indoliques ont ainsi permis de montrer, que le groupement méthoxy intervenait dans l'activité intrinsèque du ligand et jouait un rôle déterminant dans sa reconnaissance par le récepteur, que la fonction amide était également essentielle pour l'activité et l'affinité, mais aussi que la position relative des deux substituants sur le cycle avait une très grande importance (figure 14).



Mélatonine

Figure 14.: Eléments pharmacophores de la mélatonine

❖ <sup>[88]</sup> Spadoni G. et coll., *Journal of Medicinal Chemistry*, 2001, 44, 2900-2912

❖ <sup>[89]</sup> Tarzia G et coll., *Journal of Medicinal Chemistry*, 1997, 40, 2003-2010



## 2) Ligands non sélectifs des récepteurs mélatoninergiques

Des tests de « binding » utilisant la 2-[<sup>125</sup>I]-iodomélatonine comme radioligand et permettant de mesurer l'affinité des molécules synthétisées pour les récepteurs mélatoninergiques MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub> furent mis au point. Ces tests sont réalisés *in vitro* sur les cellules HEK 293 (cellules embryonnaires humaines de reins qui expriment de façon stable les récepteurs MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub> humains), ou CHO (cellules ovariennes de hamster chinois exprimant de façon stable les récepteurs MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub> humains). Une étude comparative réalisée par les Laboratoires Servier a montré que les affinités trouvées pour les sous-types réceptoriels MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub> sont comparables sur chacune de ces deux lignées cellulaires <sup>[90]</sup>.

Les résultats pharmacologiques désormais rapportés ont été déterminés à l'aide d'études de liaison utilisant comme radioligand la 2-[<sup>125</sup>I]-iodomélatonine sur des cellules HEK 293 ou CHO.

Comme nous l'avons montré dans l'introduction, le noyau indolique de la mélatonine interagirait au niveau du récepteur par des liaisons hydrophobes et/ou électroniques de type  $\pi$ - $\pi$  avec des restes acides aminés du site récepteur. Du fait de son métabolisme intense et rapide, et que l'azote indolique de la mélatonine ne semble pas jouer un rôle important dans la reconnaissance du récepteur, son remplacement par d'autres noyaux hétérocycliques ou carbocycliques a été envisagé aussi bien au sein du laboratoire que par différentes équipes.

Ces modulations ont conduit à différents composés non sélectifs pour les sous-types réceptoriels MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub>.

Ainsi divers travaux réalisés antérieurement au laboratoire ont montré que le cycle indolique de la mélatonine pouvait être remplacé par des cycles naphthalénique, benzofuranique, ou benzothiophénique (*schéma 18*) conduisant à des agonistes mélatoninergiques non sélectifs possédant une affinité très proche de celle du chef de file <sup>[91]</sup> <sup>[92]</sup>.

Ces résultats confirment que l'azote indolique n'est pas indispensable à l'affinité du ligand pour son récepteur.

❖ <sup>[90]</sup> Audinot V. et coll., *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacology*, **2003**, *367*(6), 553-561

❖ <sup>[91]</sup> Depreux P. et coll., *Journal of Medicinal Chemistry*, **1994**, *37*, 3231-3239

❖ <sup>[92]</sup> Yous S. et coll., *Journal of Medicinal Chemistry*, **1992**, *35*, 1484-1485

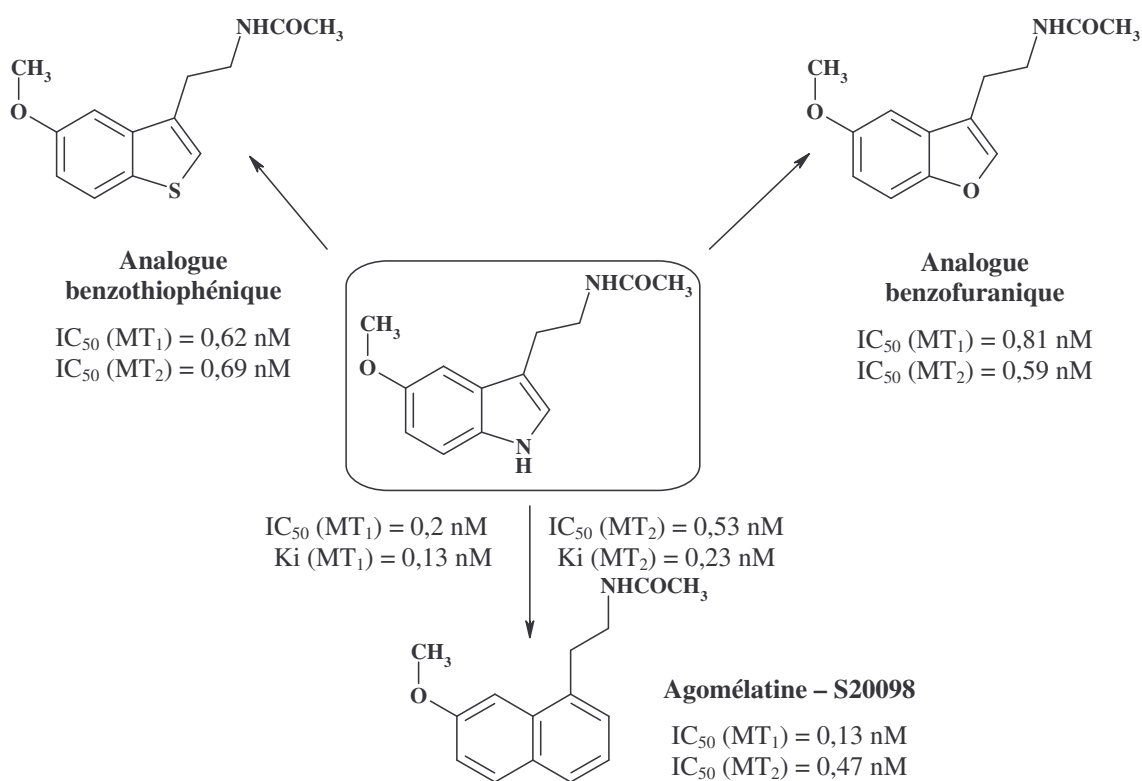


Schéma 18

Cependant, certains hétérocycles ne donnent pas les résultats escomptés. En effet, le remplacement de ce même cycle par des cycles diazotés de type quinazoline, benzimidazoline ou phtalazine entraîne une perte d'affinité pour les sous-types réceptoriels  $MT_1$  et  $MT_2$  (schéma 19).

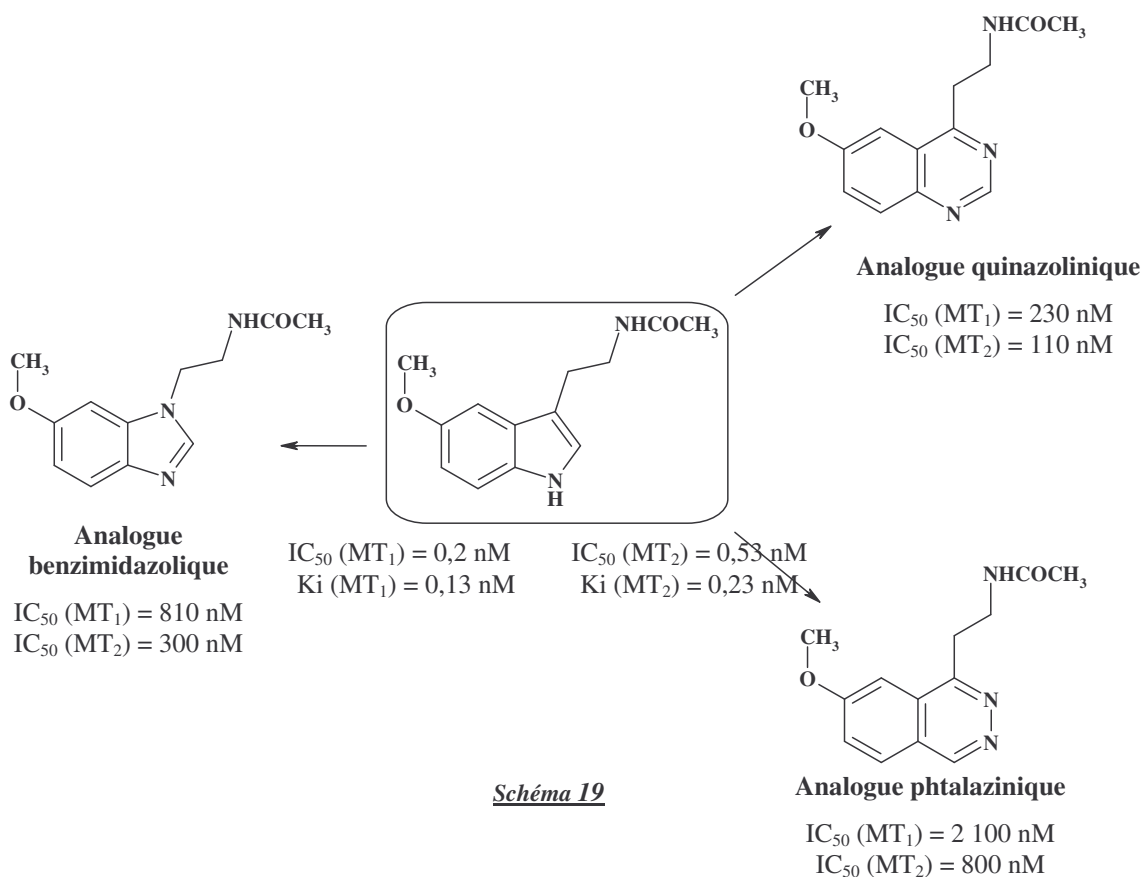


Schéma 19

Par contre, on constate que l'analogue tétrahydronaphtalénique présente d'une manière assez inattendue une affinité et une activité voisines de celle de la mélatonine <sup>[93]</sup>, avec une très légère sélectivité pour le sous-type récepteuriel MT<sub>2</sub>. L'aromaticité du cycle porteur de la chaîne latérale ne semble donc pas essentielle (*schéma 20*).

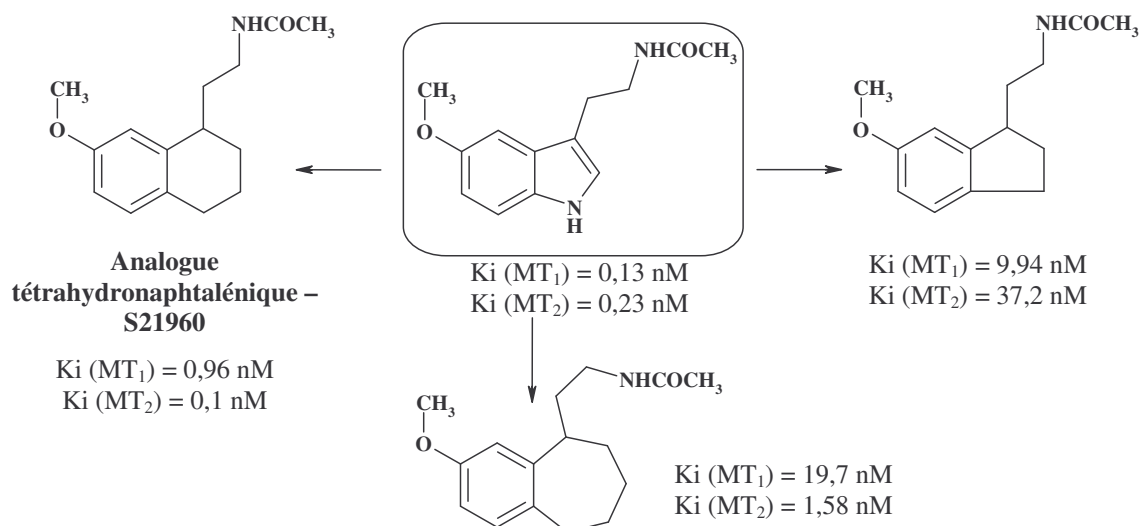
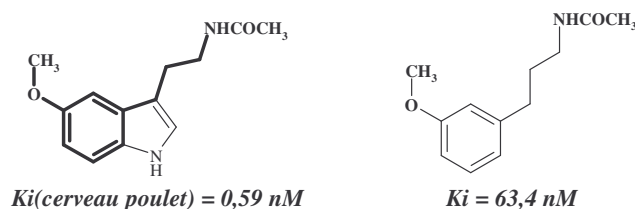


Schéma 20

La série des benzocycloalcanes a été développée au sein du laboratoire ainsi que par l'équipe de Langlois et comporte un cycle aliphatique de taille variable ( $n = 1, 2$  ou  $3$ ). Les dérivés tétraléniques présentent les meilleurs résultats et notamment la tétraline S21960, issue du laboratoire, qui présente une affinité très proche de celle de la mélatonine pour les sous-types récepteuriels MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub>. Il est à noter que l'homologation inférieure ou supérieure du cycle benzocycloalcane entraîne une chute de l'affinité.

Par ailleurs, l'étude des *N*-acyl-2-méthoxyphénylalkylamines et des *N*-acyl-3-méthoxyphényl-alkylamines <sup>[94]</sup> a conduit au plus haut degré de simplification structurale pour les ligands mélatoninergiques. Le propylacétamide, qui correspond à l'analogue strict de la mélatonine sans le cycle indolique, a une affinité 100 fois inférieure à celle-ci mais qui reste remarquable pour une structure aussi simple. La différence d'affinité est probablement due à une trop grande entropie nécessaire au composé propylamide pour adopter la conformation exacte de la mélatonine <sup>[94]</sup>.



D'autres modulations réalisées dans ces différentes séries aromatiques ont par la suite permis d'améliorer les affinités pour les sous-types récepteuriels MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub> (*schéma 21*).

❖ <sup>[93]</sup> Fourmaintraux E. et coll., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **1998**, *6*, 9-13

❖ <sup>[94]</sup> Garratt P. J. et coll., *Journal of Medicinal Chemistry*, **1996**, *39*, 1797-1805

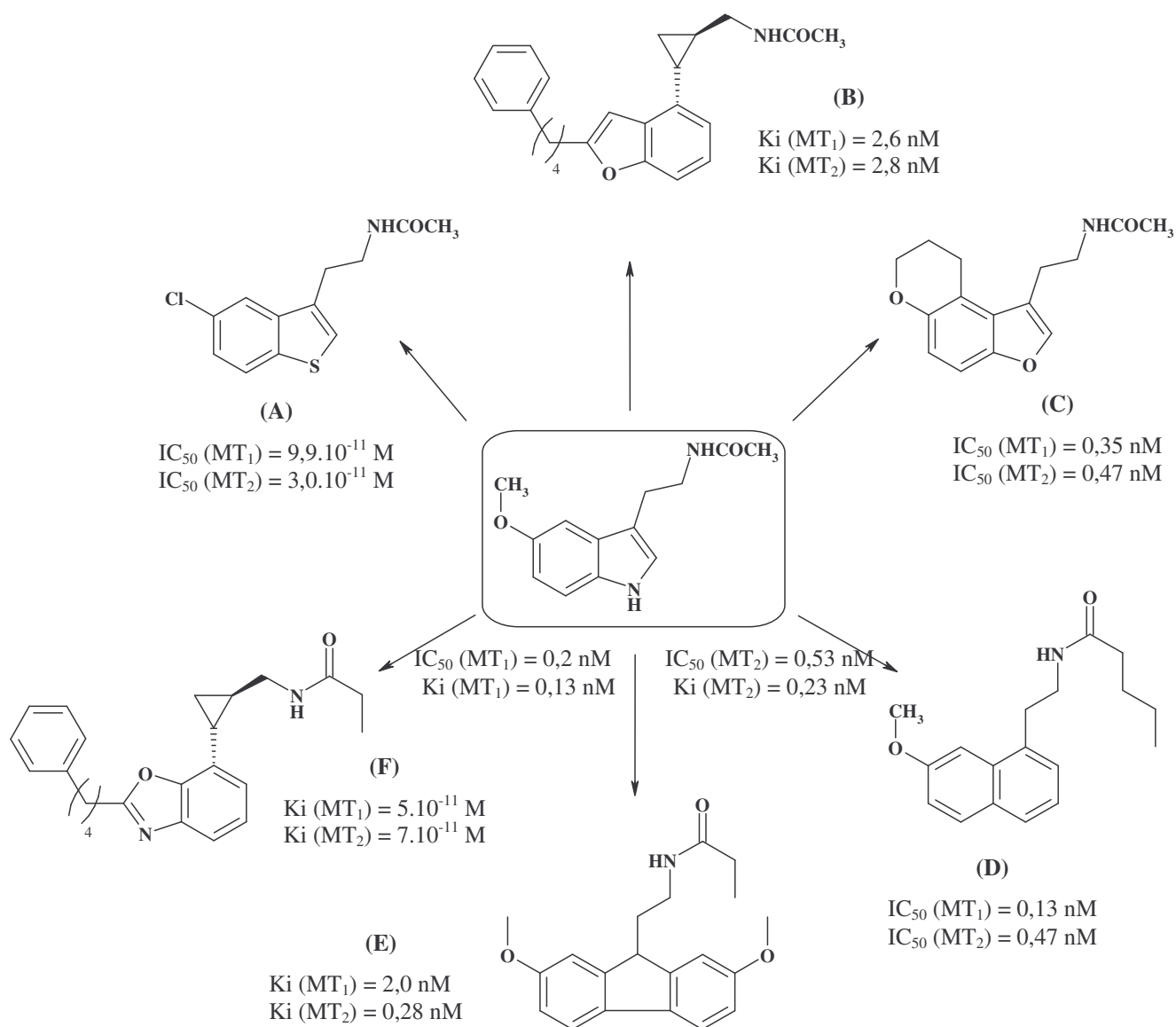


Schéma 21

Des travaux réalisés récemment sur les cycles benzoxazoliques ont montré que ceux-ci pouvaient également être des ligands mélatoninergiques potentiels <sup>[95]</sup>, de plus, le remplacement du motif benzoxazolique (F) par un cycle benzofuranique (B) donne également des ligands mélatoninergiques possédant une bonne affinité pour les deux récepteurs tout en étant full agonistes (schéma 21) <sup>[95]</sup>.

Des composés tricycliques de type fluorénique (E) semblent également apporter une bonne affinité vis-à-vis des sous-types réceptoriels  $MT_1$  et  $MT_2$  <sup>[96]</sup>, tout en étant full agonistes pour les deux récepteurs.

❖ <sup>[95]</sup> Sun L.Q. et coll., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2004, 14, 1197-1200

❖ <sup>[96]</sup> Epperson J.R. et coll., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2004, 12, 4601-4611

### 3) Recherche d'une sélectivité

La recherche de ligands sélectifs pour un sous-type récepteuriel est très importante pour une meilleure compréhension des effets physiologiques de ces différents sous-types.

#### a - Sélectivité MT<sub>1</sub>

La sélectivité MT<sub>1</sub> a été très peu décrite à ce jour, les composés MT<sub>1</sub> sélectifs sont donc très peu nombreux.

Parmi les différentes stratégies employées en « drug design » pour synthétiser des ligands sélectifs d'un sous-type récepteuriel, celle des « ligands bivalents » prend aujourd'hui une place de plus en plus importante. En effet, il est rapporté dans la littérature qu'un dimère peut se révéler bien plus affiné que le monomère correspondant. En outre, la sélectivité pour un sous-type récepteuriel peut-être obtenue en jouant sur la position et la taille du bras espaceur. Ce principe a été appliqué avec succès par exemple à la sérotonine et au sumatriptan <sup>[97]</sup>.

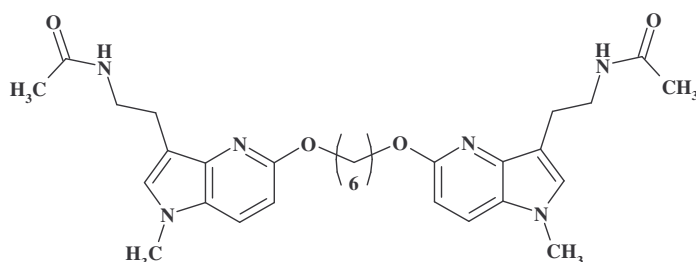
Il a également été appliqué avec l'agomélatine, des dimères comportant un bras espaceur allant de 2 à 10 carbones ont ainsi été synthétisés au sein du laboratoire <sup>[98]</sup>.

Les composés gardent une bonne affinité pour le sous-type récepteuriel MT<sub>1</sub>, et le plus sélectif d'entre eux (n=3) est un antagoniste (*tableau 3*).

**Tableau 3**

n	K <sub>i</sub> [nM]	K <sub>i</sub> [nM]	S (MT <sub>2</sub> / MT <sub>1</sub> )
	MT <sub>1</sub>	MT <sub>2</sub>	
mélatonine	0,14	0,41	3
agomélatine	0,06	0,27	4
<b>3</b>	<b>0,50</b>	<b>112</b>	<b>224</b>
4	0,60	72,7	120

Une étude réalisée à l'université de Tours présente de nouvelles structures de type azaindoliques <sup>[99]</sup>, dimérisées en position 5 par une chaîne bisalkoxyalkyle, comme ligands sélectifs du sous-type récepteuriel MT<sub>1</sub>. Dans cette série, la sélectivité maximale obtenue est de l'ordre de 20, et correspond à un bras espaceur à 6 carbones.



K<sub>i</sub> (MT<sub>1</sub>) = 8,5 nM

K<sub>i</sub> (MT<sub>2</sub>) = 174 nM

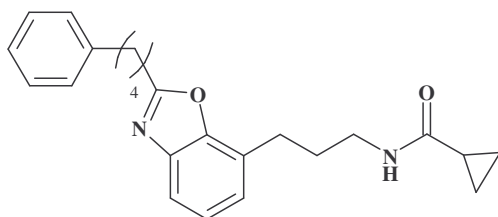
S(MT<sub>2</sub>/MT<sub>1</sub>) = 20

❖ <sup>[97]</sup> Erez M. et coll., *Journal of Medicinal Chemistry*, **1982**, *25*(7), 847-849

❖ <sup>[98]</sup> Descamps-François C. et coll., *Journal of Medicinal Chemistry*, **2003**, *46*, 1127-1129

❖ <sup>[99]</sup> Larraya C. et coll., *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2004**, *39*, 515-526

Par ailleurs, un dérivé benzoxazolique, non dimérisé, a montré un début de sélectivité pour le sous-type récepteuriel MT<sub>1</sub> [100] qui pourrait venir du groupement 4-phenylbutyl en position 2 du cycle benzoxazolique.



Ki (MT<sub>1</sub>) = 0,63 nM

Ki (MT<sub>2</sub>) = 22 nM

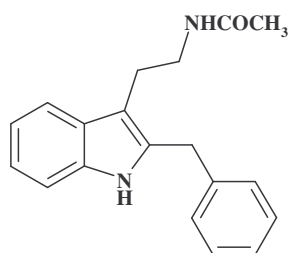
S(MT<sub>2</sub>/MT<sub>1</sub>) = 35

### b - Sélectivité MT<sub>2</sub>

Contrairement aux ligands MT<sub>1</sub> sélectifs, un grand nombre de ligands sélectifs du sous-type MT<sub>2</sub> peuvent être relevés dans la littérature. Ils appartiennent à diverses familles chimiques.

#### ✓ Dérivés indoliques

Le premier ligand MT<sub>2</sub> sélectif décrit dans la littérature est le luzindole, caractérisé par l'absence du groupement méthoxy en position 5 et par la présence d'un groupement benzyle en position 2. Ce composé présente un caractère antagoniste pur [29]. Cependant, ses affinités et sa sélectivité restent relativement faibles.

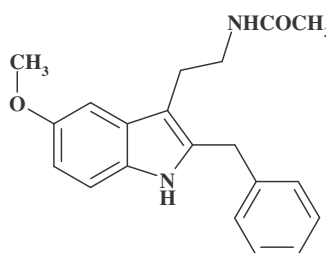


**Luzindole**  
antagoniste

Ki (MT<sub>1</sub>) = 158 nM

Ki (MT<sub>2</sub>) = 10,2 nM

S (MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub>) = 15,5



**5-méthoxyluzindole**  
antagoniste partiel

S (MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub>) = 130

Son analogue méthoxylé en position 5 possède une sélectivité de 130 pour le sous-type récepteuriel MT<sub>2</sub>, ce qui tend à montrer que le groupement benzyle sur cette position 2 est un élément favorable à l'obtention d'une sélectivité MT<sub>2</sub>.

D'autres structures indoliques tétracycliques ont également été développées par Garratt et coll. dans lesquelles la position 2 est incluse dans un cycle à 5, 6 ou 7 atomes pontés avec l'azote de l'indole [87].

❖ [100] Sun L.Q. et coll., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2004, 14, 3799-3802

❖ [29] Dubocovich M. L. et coll., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 1997, 355, 365-375

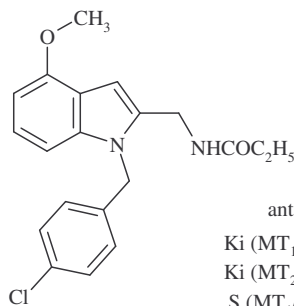
❖ [87] Faust R. et coll., *Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, 43, 1050-1061

Les affinités sont globalement bonnes et une sélectivité pour le sous-type récepteuriel MT<sub>2</sub> se dégage tout particulièrement pour n = 3. La taille du cycle influe également sur l'activité. En effet les composés à 7 chaînons sont antagonistes tandis que ceux à 5 ou 6 chaînons sont agonistes (tableau 4).

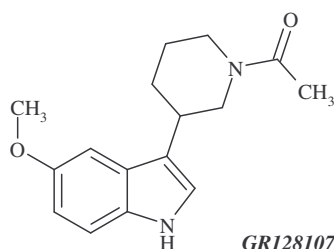
Tableau 4

	n	Ki [nM]		S (MT <sub>1</sub> /MT <sub>2</sub> )	activité
		MT <sub>1</sub>	MT <sub>2</sub>		
mélatonine		0,13	0,23	0,4	agoniste
<b>HK7</b>	1	4,47	0,05	89	agoniste
	2	4,07	0,20	20	agoniste
<b>K185</b>	3	<b>66,1</b>	<b>0,50</b>	<b>132</b>	<b>antagoniste</b>

Différentes modulations en série indolique ont conduit au composé suivant qui s'est révélé être antagoniste MT<sub>2</sub> avec une sélectivité de 148 pour le sous-type récepteuriel MT<sub>2</sub> [88]. On constate en fait que les positions relatives du groupement méthoxy, de la chaîne acétamide et du groupement benzyle ont été conservées.



Par ailleurs, d'autres études ont montré qu'il était également possible d'obtenir une sélectivité MT<sub>2</sub> sans groupements encombrants en position 2. Par exemple, la rigidification de la chaîne éthylacétamide de la mélatonine dans un cycle pipéridine a conduit au composé GR128107 qui présente une bonne sélectivité MT<sub>2</sub> par rapport à MT<sub>1</sub> (de l'ordre de 133) avec une bonne affinité pour le sous-type récepteuriel MT<sub>2</sub>.



Ki (MT<sub>1</sub>) = 90,4 nM  
 Ki (MT<sub>2</sub>) = 0,8 nM  
 S (MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub>) = 133



### ✓ Dérivés benzofuraniques

Des études réalisées antérieurement au sein du laboratoire ont également montré que l'introduction en position 2 de l'hétérocycle benzofuranique d'un groupement benzyle, substitué ou non, apportait une sélectivité pour le sous-type récepteuriel MT<sub>2</sub> <sup>[101]</sup>, notamment le composé substitué en méta du phényle par un groupement méthoxy. Celui-ci présente une excellente sélectivité de 181 pour le sous-type récepteuriel MT<sub>2</sub> (tableau 5).

Le dérivé benzyle non substitué se comporte comme un agoniste partiel vis-à-vis du sous-type récepteuriel MT<sub>1</sub> et comme un antagoniste vis-à-vis du sous-type récepteuriel MT<sub>2</sub>. Les dérivés benzyliques substitués par un groupement méthoxy sont, quant à eux, antagonistes vis-à-vis des deux sous-types récepteuriels.

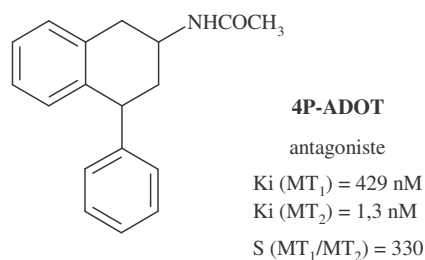
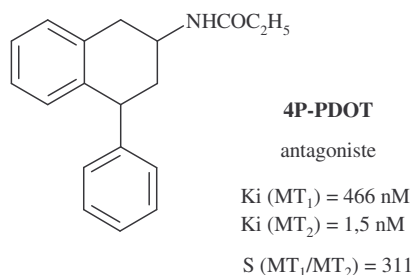
Par ailleurs, l'introduction d'un tel groupement en position 2 n'altère pas l'affinité vis-à-vis du sous-type récepteuriel MT<sub>2</sub> mais fait chuter celle vis-à-vis du sous-type récepteuriel MT<sub>1</sub>. Il existe donc une différence dans les modalités d'interactions entre ces deux sous-types. Le sous-type récepteuriel MT<sub>2</sub> posséderait une poche hydrophobe au niveau de la position 2 de l'hétérocycle susceptible de contenir un groupement de type benzyle.

Tableau 5

R	IC <sub>50</sub> [nM]	IC <sub>50</sub> [nM]	S (MT <sub>1</sub> /MT <sub>2</sub> )
	MT <sub>1</sub>	MT <sub>2</sub>	
mélatonine	0,2	0,53	0,4
H	2,5	0,11	23
OCH <sub>3</sub> (o)	25	6,4	39
<b>OCH<sub>3</sub> (m)</b>	<b>92</b>	<b>0,50</b>	<b>181</b>
OCH <sub>3</sub> (p)	47	1,1	42

### ✓ Dérivés tétraliniques

Les premiers dérivés tétraliniques sélectifs du sous-type récepteuriel MT<sub>2</sub>, la 4P-PDOT (4-phényl-2-propionamidotétraline) et la 4P-ADOT (4-phényl-2-acétamidotétraline) ont été rapportés avec une activité antagoniste et une sélectivité pour le sous-type récepteuriel MT<sub>2</sub> respectivement de 311 et 330 <sup>[29]</sup>.

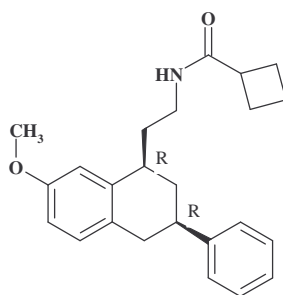


Des travaux réalisés au laboratoire sur l'analogue tétralinique de la mélatonine ont montré que l'introduction en position 3 de la tétraline d'un groupement phényle permettait d'apporter une sélectivité MT<sub>2</sub>. Par la suite, la séparation des 4 diastéréoisomères du *N*-[2-(7-méthoxy-3-phényl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalèn-1-yl)éthyl]-cyclobutylcarboxamide a permis de mettre en évidence l'importance des orientations spatiales relatives du substituant phényle

❖ <sup>[101]</sup> Wallez V. et coll., *Journal of Medicinal Chemistry*, 2002, 45, 2788-2800

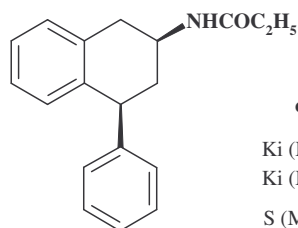
❖ <sup>[29]</sup> Dubocovich M. L. et coll., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 1997, 355, 365-375

et de la chaîne latérale éthylacétamide, conduisant à un ligand très sélectif (S=880) pour le sous-type récepteuriel MT<sub>2</sub> [102].



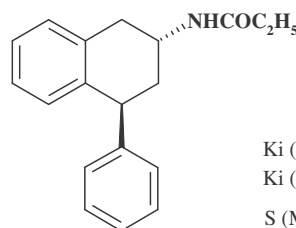
(+)-(R,R)-cis-N-[2-(7-méthoxy-3-phényl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-yl)éthyl]cyclobutyl carboxamide  
*K<sub>i</sub>* (MT<sub>1</sub>) = 797 nM  
*K<sub>i</sub>* (MT<sub>2</sub>) = 0,905 nM  
 S = 880

Récemment, la synthèse stéréosélective des isomères cis et trans du 4-phényl-2-propionamidotétraline (4P-PDOT) a confirmé l'importance des orientations spatiales relatives des substituants [103].



cis 4P-PDOT

*K<sub>i</sub>* (MT<sub>1</sub>) = 105 nM  
*K<sub>i</sub>* (MT<sub>2</sub>) = 0,015 nM  
 S (MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub>) = 7000

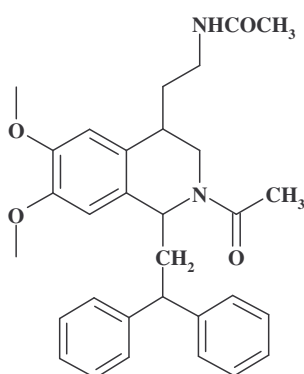


trans 4P-PDOT

*K<sub>i</sub>* (MT<sub>1</sub>) = 240 nM  
*K<sub>i</sub>* (MT<sub>2</sub>) = 3,55 nM  
 S (MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub>) = 68

### ✓ Dérivés tétrahydroisoquinoléiniques

Une étude récente propose de nouvelles structures de type tétrahydroisoquinoléiniques en tant qu'antagonistes sélectifs du sous-type récepteuriel MT<sub>2</sub>. Le composé le plus sélectif possède une sélectivité de l'ordre de 100 [104].



IC<sub>50</sub> (MT<sub>1</sub>) > 1000 nM  
 IC<sub>50</sub> (MT<sub>2</sub>) = 9,7 nM  
 S (MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub>) > 103

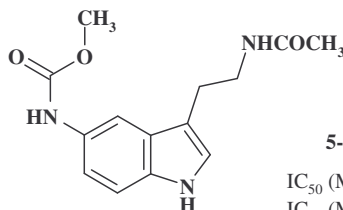
❖ [102] Yous S. et coll., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2003, 11, 753-759

❖ [103] Gatti G. et coll., *Il Farmaco*, 2003, 58, 469-476

❖ [104] Karageorge G.N. et coll., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2004, 14, 5881-5884

### c - Sélectivité $MT_3$

Actuellement la majorité des ligands présentant une affinité pour les sous-types réceptoriels  $MT_1$  et  $MT_2$  ont une faible affinité pour le site  $MT_3$ . Cependant une fonctionnalisation de la position 5 de la mélatonine par un motif carbamate a conduit à la 5-méthoxycarbonylamino-*N*-acétyltryptamine (5-MCA-NAT), un composé affiné et sélectif pour le site  $MT_3$ .



**5-MCA-NAT**

$IC_{50} (MT_1) = 1100 \text{ nM}$

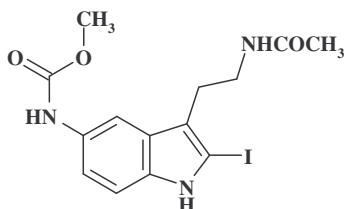
$IC_{50} (MT_2) = 4000 \text{ nM}$

$IC_{50} (MT_3) = 29 \text{ nM}$

$S (MT_1/MT_3) = 17,4$

$S (MT_2/MT_3) = 69,5$

Ce ligand peut être marqué à l'iode 125 en position 2, permettant l'obtention d'un radioligand présentant une très forte sélectivité vis-à-vis du sous-type réceptorielle  $MT_3$ .



**2-I-5-MCA-NAT**

$K_i (MT_3) = 0,3 \text{ nM}$

$S (MT_1/MT_3) = 1900$

$S (MT_2/MT_3) = 3400$

Des travaux réalisés au sein du laboratoire <sup>[105]</sup> ont eu pour objet l'introduction sur la mélatonine d'un groupement nitré en position 4, 6 ou 7 afin d'étudier l'influence d'un groupement électroattracteur sur l'affinité et la sélectivité pour les différents sous-types réceptoriels (tableau 6).

**Tableau 6**

X	R	Y	$K_i$ [nM] $MT_1$	$K_i$ [nM] $MT_2$	$K_i$ [nM] $MT_3$	S ( $MT_1/MT_3$ )	S ( $MT_2/MT_3$ )
mélatonine			0,12	0,31	57	0,002	0,005
4-NO <sub>2</sub>	H	H	1100	820	1,1	964	745
6-NO <sub>2</sub>	H	H	15	5,3	1000	0,014	0,005
7-NO <sub>2</sub>	H	H	49	2,9	1000	0,049	0,029
4-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	<b>8600</b>	<b>190</b>	<b>0,31</b>	<b>27612</b>	<b>625</b>
4-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	I	1900	39	0,13	14462	300

A la lecture des résultats rapportés dans le tableau 6, on constate que les composés nitrés en positions 6 et 7 présentent une mauvaise affinité pour le sous-type réceptorielle  $MT_3$  et conservent une bonne affinité pour les sous-types réceptoriels  $MT_1$  et  $MT_2$ .

❖ <sup>[105]</sup> Leclerc V. et coll., *Journal of Medicinal Chemistry*, 2002, 45, 1853-1859

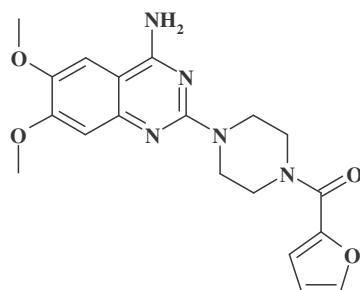
Les résultats les plus intéressants concernent l'isomère 4. Ceux-ci montrent en effet un effondrement de l'affinité pour les sous-types réceptoriels  $MT_1$  et  $MT_2$  tout en gardant une très bonne affinité pour le sous-type réceptorielle  $MT_3$  (60 fois supérieure) ce qui se traduit par une sélectivité très importante. Par conséquent, il semblerait que la présence d'un groupement nitré en position 4 de l'hétérocycle indolique à proximité des deux pharmacophores (groupement méthoxy et chaîne éthylacétamide) soit un élément essentiel dans l'obtention de ligands  $MT_3$  sélectifs présentant une bonne affinité pour ce sous-type (de l'ordre du nanomolaire) et un très haut degré de sélectivité.

Parce que l'isomère 4 constitue l'un des meilleurs composés  $MT_3$  sélectifs, diverses pharmacomodulations ont été réalisées sur ce composé dans le but d'améliorer encore la sélectivité et d'obtenir un nouveau radioligand potentiel.

La *N*-méthylation de la 4-nitromélatonine potentialise ces résultats et fournit un des meilleurs ligands  $MT_3$  sélectifs connu à ce jour. Enfin, le dérivé *N*-méthylé et iodé en position 2 présente toujours une excellente affinité pour le sous-type  $MT_3$ , et même si son affinité pour les sous-types  $MT_1$  et  $MT_2$  diffère, il reste un bon ligand  $MT_3$  sélectif avec des ratios de sélectivité de 14462 et 300. Ainsi, ce ligand peut être radiomarqué à l'iode 125 et servir alors de radioligand sélectif pour la caractérisation des sites de liaison  $MT_3$ .

D'autres familles chimiques ont également été explorées, toujours à la recherche d'une sélectivité  $MT_3$ .

Ainsi, la prazocine, connue comme médicament de la famille des  $\alpha$ -bloquants utilisé pour l'hypertension artérielle ou les insuffisances cardiaques, s'est également révélée être un ligand sélectif vis-à-vis du sous-type réceptorielle  $MT_3$ .



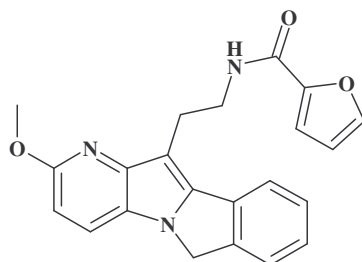
Prazocine

$K_i (MT_3) = 100 \text{ nM}$

$S (MT_1/MT_3) = 13,5$

$S (MT_2/MT_3) = 53$

De même, des travaux réalisés récemment au sein du laboratoire du Professeur Guillaumet ont montré que l'élaboration d'un tétracycle dérivant de la mélatonine permettait l'apparition d'une excellente sélectivité vis-à-vis du sous-type réceptorielle  $MT_3$ .



$K_i (MT_3) = 0,65 \text{ nM}$

$S (MT_1/MT_3) = 4350$

$S (MT_2/MT_3) = 1815$

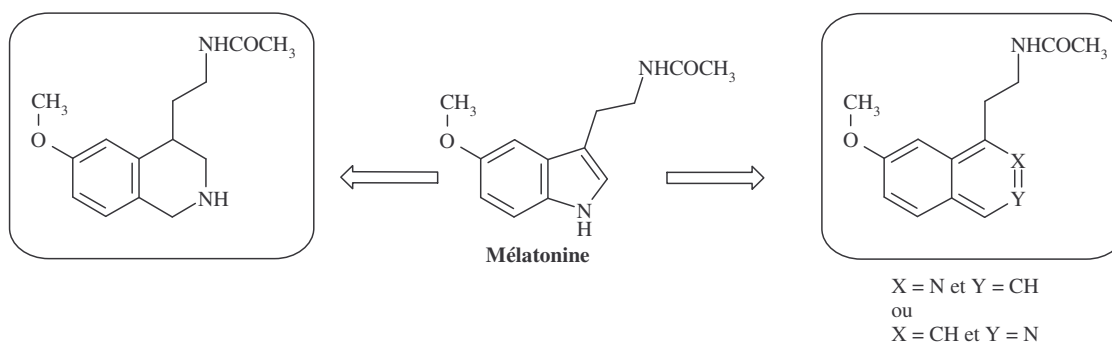
## II . Travaux personnels

Parmi tous les analogues mélatoninergiques préparés au laboratoire, les laboratoires Servier ont choisi de développer l'analogue naphthalénique, l'agomélatine, qui est actuellement en fin de phase III des essais cliniques. Cependant, ses profils pharmacologique et pharmacocinétique très proches de ceux de la mélatonine justifient la recherche de produits de "seconde génération" afin d'améliorer les caractéristiques de sélectivité et/ou de biodisponibilité et de métabolisme. En effet, l'agomélatine n'a, par exemple, qu'une biodisponibilité de 11% chez l'homme.

C'est ainsi que mon travail s'est axé sur la conception et la synthèse de composés de seconde génération, successeurs potentiels de l'agomélatine, agonistes mélatoninergiques non sélectifs et présentant une bonne biodisponibilité par voie orale.

### 1) Série isoquinoléinique et tétrahydroisoquinoléinique

L'hétérocycle isoquinoléinique est susceptible de présenter un intérêt non négligeable grâce à son atome d'azote protonable susceptible d'améliorer les propriétés pharmacocinétiques par rapport à l'agomélatine. Nous avons donc envisagé la synthèse des deux isomères de position en série isoquinoléinique. Par ailleurs, l'analogue tétrahydroisoquinoléinique étant un intermédiaire de synthèse, nous avons jugé opportun de le tester également.



## 2) Pharmacomodulations de la chaîne latérale acétamidoéthyle

### a - Pharmacomodulations au niveau de la fonction acétamide

Il a été montré que la fonction amide de la mélatonine est essentielle pour son activité et son affinité. Un nombre important de modifications au niveau de cette fonction a été réalisé.

Les modulations réalisées antérieurement au sein du laboratoire, ou par d'autres équipes, sur le méthyle de la fonction amide en séries naphthalénique, indolique, benzofuranique et benzothiophénique ont montré que l'augmentation de la longueur de la chaîne entraînait une augmentation de l'affinité pour les sous-types réceptoriels MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub> jusqu'au groupement butanamide, puis que celle-ci chutait avec des chaînes plus longues (supérieures à 3 carbones) <sup>[91] [92]</sup>.

Dans le cas de substituants cycloalkyles, les meilleurs résultats sont obtenus avec les dérivés cyclopropyle et cyclobutyle. Avec un groupement plus encombrant, l'affinité pour le récepteur mélatoninergique s'effondre.

Ces résultats ont été confirmés au laboratoire en série naphthalénique, montrant que les substituants éthyle, propyle, cyclopropyle et cyclobutyle sont les plus intéressants <sup>[92]</sup> (tableau 7).

Compte tenu de ces résultats, nous avons envisagé de remplacer le méthyle de l'acétamide isoquinoléinique par ces différents groupements, mais dans un premier temps uniquement en série 6-méthoxyisoquinoléinique et 6-méthoxytétrahydroisoquinoléinique afin de valider ou non cette relation structure-activité.

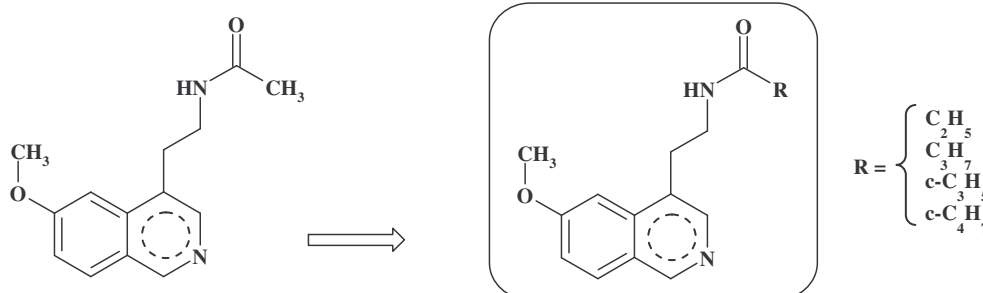


Tableau 7

R	IC <sub>50</sub> [nM]	IC <sub>50</sub> [nM]
	MT <sub>1</sub>	MT <sub>2</sub>
CH <sub>3</sub>	0,13	0,47
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,13	0,53
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	0,125	0,068
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	8,55	3,63
c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	0,76	0,57
c-C <sub>4</sub> H <sub>7</sub>	9,7	8,6

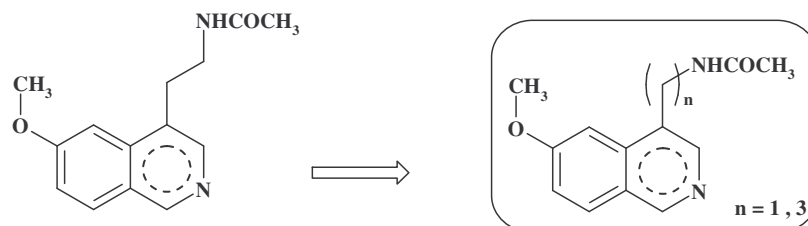
❖ <sup>[91]</sup> Depreux P. et coll., *Journal of Medicinal Chemistry*, **1994**, *37*, 3231-3239

❖ <sup>[92]</sup> Yous S. et coll., *Journal of Medicinal Chemistry*, **1992**, *35*, 1484-1485

### b - Homologies et pharmacomodulations de la chaîne éthyle

Des résultats obtenus au sein du laboratoire, notamment en série tétralinique et naphthalénique, ont montré que l'allongement de la chaîne éthyle permettait d'augmenter la sélectivité pour le sous-type récepteuriel MT<sub>2</sub> d'un facteur 4. En revanche, l'homologation inférieure (méthylamide) entraînait une baisse d'affinité.

Compte tenu de ces résultats, nous avons synthétisé les homologues supérieur et inférieur de notre chef de file en séries 6-méthoxyisoquinoléinique et 6-méthoxytétrahydroisoquinoléinique.

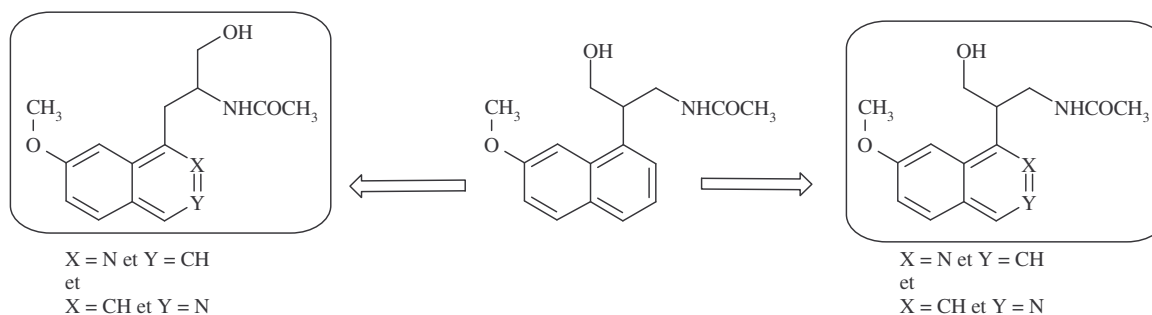


Par ailleurs, il a également été montré en série naphthalénique que l'introduction de groupements hydrophiles permettait en général d'améliorer la biodisponibilité. Ainsi, l'introduction d'un groupement hydroxyméthyle en β de l'amide en série naphthalénique a permis d'apporter une bonne biodisponibilité tout en conservant une bonne affinité vis-à-vis des sous-types réceptoriels MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub>. (tableau 8).

Tableau 8

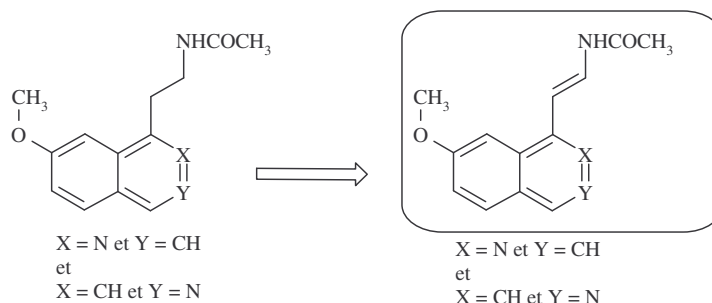
R1	IC <sub>50</sub> [nM]	IC <sub>50</sub> [nM]	Biodisp. (%)
	MT <sub>1</sub>	MT <sub>2</sub>	
H	0,13	0,47	11
CH <sub>2</sub> OH	15	2,7	80

Nous avons donc envisagé en série isoquinoléinique l'introduction d'un groupement hydroxyméthyle en α et β de la fonction amide.



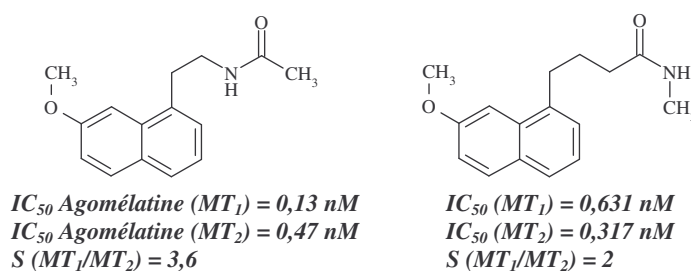


Enfin, afin d'étudier l'importance de la flexibilité de la chaîne acétamidoéthyle dans l'affinité et l'activité du ligand vis-à-vis des sous-types réceptoriels MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub>, nous avons envisagé une rigidification de cette chaîne par introduction d'une liaison éthynique.

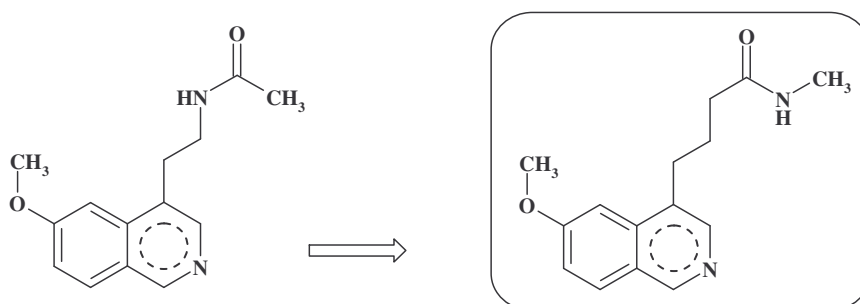


### c - Remplacement de la chaîne éthylacétamide par le rétroamide en C4

Il a été montré au laboratoire <sup>[106]</sup> que l'allongement de la chaîne éthyle, accompagné de l'inversion de l'amide en rétroamide avait une action sur l'affinité et l'activité des ligands. En effet, le rétroamide en C4 en série naphthalénique présente une bonne affinité pour les deux sous-types réceptoriels MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub> mais a une activité antagoniste.



En nous appuyant sur ces résultats, nous avons envisagé la synthèse du rétroamide en C4, dans un premier temps uniquement en série 6-méthoxyisoquinoléinique et 6-méthoxytétrahydroisoquinoléinique.



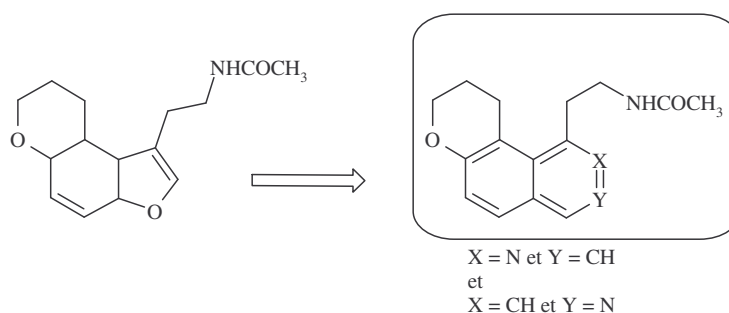
### 3) Pharmacomodulations au niveau du groupement méthoxy

Il a été démontré en série benzofurannique que l'introduction du groupement méthoxy dans un cycle insaturé à 6 carbone entraînait une amélioration de la biodisponibilité tout en gardant de bonnes affinités vis-à-vis des sous-types réceptoriels MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub> (tableau 9).

Tableau 9

	IC <sub>50</sub> [nM] MT <sub>1</sub>	IC <sub>50</sub> [nM] MT <sub>2</sub>	Biodisp. (%)
(A)	0,62	0,69	28
(B)	5,1	1,8	55

En nous appuyant sur ces résultats, nous avons envisagé la synthèse des analogues tricycliques en séries 6-méthoxy et 7-méthoxyisoquinoléinique.

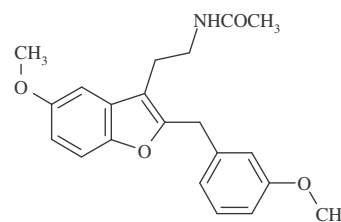


### 4) Substitution de la position 2 du noyau tétrahydroisoquinoléinique

#### a - Sélectivité MT<sub>2</sub>

Nous avons vu précédemment que les substituants introduits en position 2 de la mélatonine jouaient un rôle crucial dans l'affinité et la sélectivité vis-à-vis des sous-types réceptoriels MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub>. Par exemple, l'introduction en position 2 de la mélatonine d'un phényle permet d'augmenter l'affinité du ligand pour les deux sous-types réceptoriels. Par contre, l'introduction d'un groupement benzyle en position 2 s'accompagne d'une augmentation de l'affinité pour le sous-type MT<sub>2</sub> et d'une diminution de l'affinité pour le sous-type MT<sub>1</sub>, conduisant donc à une sélectivité pour le sous-type réceptorielle MT<sub>2</sub> et généralement à des composés de profil agoniste partiel ou antagoniste.

Les résultats ont d'ailleurs été confirmés au laboratoire en séries benzofurannique [101] et benzothiophénique.



IC<sub>50</sub> (MT<sub>1</sub>) = 92 nM  
IC<sub>50</sub> (MT<sub>2</sub>) = 0,506 nM  
S (MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub>) = 181

❖ [101] Wallez V. et coll., *Journal of Medicinal Chemistry*, 2002, 45, 2788-2800

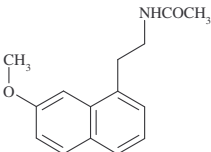
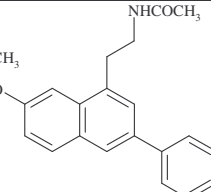
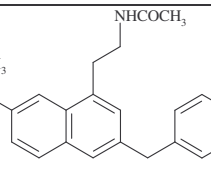
En règle générale, l'introduction en position 2, sur les hétérocycles indolique, benzofuranique ou benzothiophénique d'un groupement benzyle permet donc d'apporter une sélectivité pour le sous-type récepteuriel MT<sub>2</sub>.

En série naphthalénique, des études de modélisation moléculaire réalisées au laboratoire ont montré qu'un phényle en position 3 de l'agomélatine se superposait avec le noyau benzénique du benzyle en position 2 de l'hétérocycle benzofuranique. Ainsi, les composés substitués en 3 du cycle naphthalénique par les groupements phényle et benzyle ont été synthétisés (tableau 10).

Il s'avère que l'introduction d'un groupement benzyle en position 3 de l'agomélatine entraîne une diminution de 2 log de affinité pour le sous-type récepteuriel MT<sub>1</sub> sans modification de l'affinité pour la sous-type récepteuriel MT<sub>2</sub>, ce qui se traduit par une légère sélectivité pour ce sous-type récepteuriel <sup>[107]</sup>.

Par contre, la présence d'un phényle entraîne une diminution d'un facteur 500 de l'affinité pour le sous-type récepteuriel MT<sub>1</sub> ainsi qu'une augmentation d'un facteur 2 de l'affinité pour le sous-type récepteuriel MT<sub>2</sub>, ce qui multiplie par environ 600 la sélectivité pour ce sous-type récepteuriel <sup>[107]</sup>.

Tableau 10

	Ki [nM] MT <sub>1</sub>	Ki [nM] MT <sub>2</sub>	S (MT <sub>1</sub> /MT <sub>2</sub> )
 Agomélatine S20098	0,031	0,26	0,23
 S23950	15	0,11	132
 S21877	2,4	0,15	16

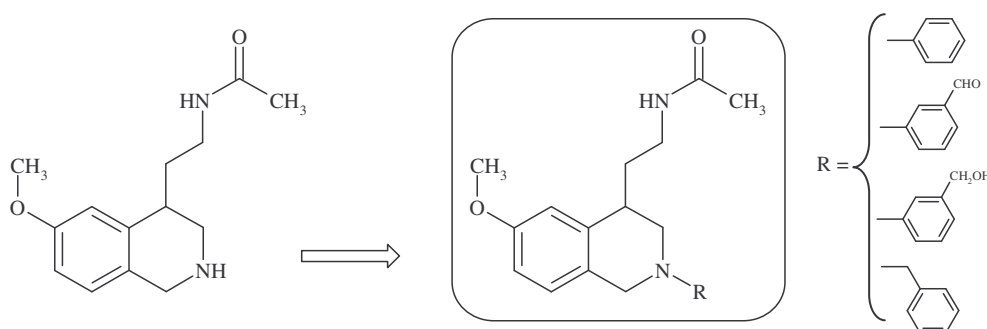
L'introduction en position 3 des cycles à 6 chaînons (cycles naphthalénique ou tétralénique) d'un groupement phényle permet donc d'apporter une sélectivité pour le sous-type récepteuriel MT<sub>2</sub>.

De plus d'autres études effectuées au laboratoire ont montré que l'introduction de groupements à caractère hydrophile sur le phényle en position 3 de l'agomélatine conduisait également à des composés MT<sub>2</sub> sélectifs, parmi ceux-ci, l'hydroxyméthyle et le formyle en position méta se sont avérés encore plus sélectifs<sup>[97]</sup> (tableau 11).

Tableau 11

R	Ki [nM] MT <sub>1</sub>	Ki [nM] MT <sub>2</sub>	S (MT <sub>1</sub> /MT <sub>2</sub> )
H	15	0,11	132
CH <sub>2</sub> OH (o)	5,9	1,9	3
<b>CH<sub>2</sub>OH (m)</b>	<b>2 600</b>	<b>0,36</b>	<b>757</b>
CH <sub>2</sub> OH (p)	3 000	230	13
CHO (m)	1 400	0,42	327

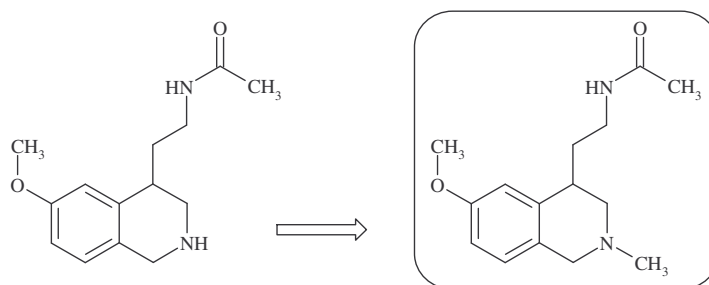
Compte tenu de ces différents résultats, nous avons alors envisagé l'introduction d'un phényle et d'un benzyle en position 2 de la tétrahydroisoquinoléine et nous avons également fonctionnalisé le noyau phényle en méta par des groupements formyle et hydroxyméthyle.



### **b - Importance du NH tétrahydroisoquinoléinique**

Il a été montré en série indolique que l'azote hétérocyclique ne semblait pas jouer un rôle fondamental dans l'affinité puisqu'il pouvait être méthylé.

Pour savoir si l'azote tétrahydroisoquinoléinique joue un rôle dans l'affinité et l'activité vis-à-vis des récepteurs mélatoninergiques, nous l'avons alors substitué par un groupement méthyle.




### c - Concept MASSA

Comme nous l'avons rapporté dans l'introduction, l'agomélatine est capable de mimer l'action de la mélatonine étant un agoniste aussi affin au niveau des récepteurs mélatoninergiques. Mais l'agomélatine s'est également révélée être un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2C</sub>, ce qui lui confère des propriétés antidépressives.

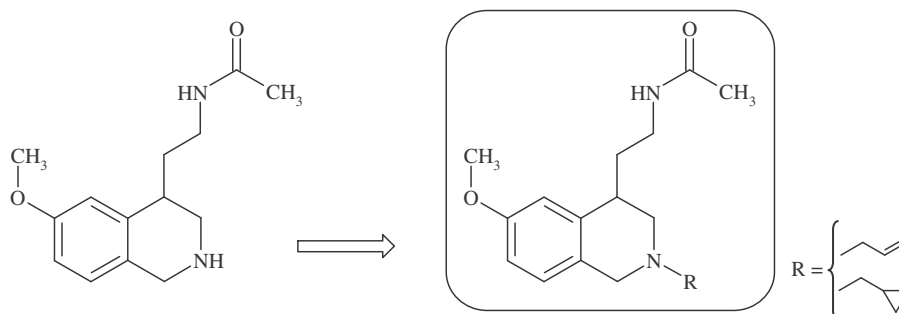
L'agomélatine est donc le chef de file d'une nouvelle classe d'antidépresseurs, MASSA pour « Melatonin Agonist and Selective Serotonin Antagonist », et présente de grands espoirs comme antidépresseur par son mode d'action unique.

De plus, des études réalisées récemment au sein du laboratoire ont montré que l'introduction en position 3 de l'agomélatine d'un groupement allyle permet de renforcer l'affinité pour le sous-type récepteuriel 5HT<sub>2C</sub> sans altérer l'affinité pour les récepteurs mélatoninergiques (tableau 12)<sup>[108]</sup>.

**Tableau 12**

R	Ki (nM)	Ki (nM)	Affinité 5HT <sub>2C</sub>
	MT <sub>1</sub>	MT <sub>2</sub>	(μM)
H	0,13	0,47	0,63
	<b>0,17</b>	<b>0,18</b>	<b>0,14</b>

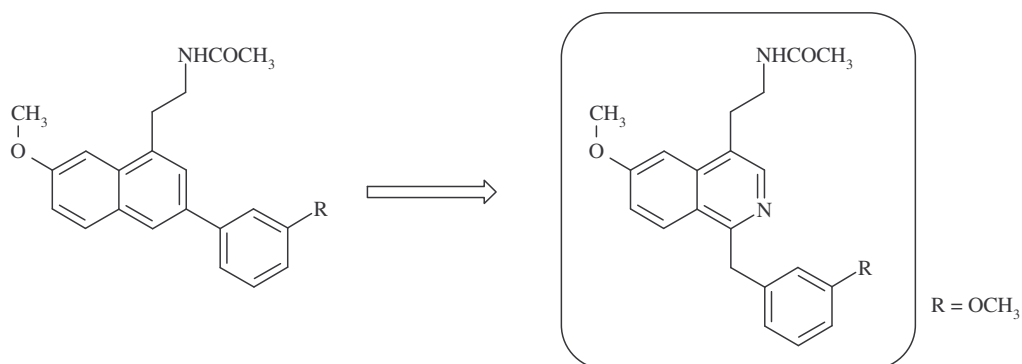
Par analogie, nous avons pensé à introduire le groupement allyle mais également un groupement méthylcyclopropane en position 2 de la tétrahydroisoquinoléine :



### 5) Substitution de la position 1 du noyau isoquinoléinique

Comme nous l'avons vu précédemment, l'introduction en position 3 des cycles à 6 chaînons (cycles naphthalénique ou tétralinique) d'un groupement phényle permet d'apporter une sélectivité pour le sous-type récepteuriel MT<sub>2</sub>.

Cette introduction n'étant pas possible sur l'azote isoquinoléinique, nous avons donc envisagé l'introduction d'un groupement benzyle en  $\alpha$  de l'azote, c'est à dire en position 1 de l'isoquinoléine, afin de préserver l'aromaticité et de voir si une sélectivité MT<sub>2</sub> était obtenue.



# **STRATEGIES DE SYNTHÈSE**



Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, notre objectif est la synthèse de composés isoquinoléiniques et tétrahydroisoquinoléiniques diversément substitués, en série 6 et 7-méthoxyisoquinoléine. Ces divers composés peuvent en principe être obtenus à partir des intermédiaires isoquinoléiniques ou dihydroisoquinoléiniques clés suivant (schéma 22) :

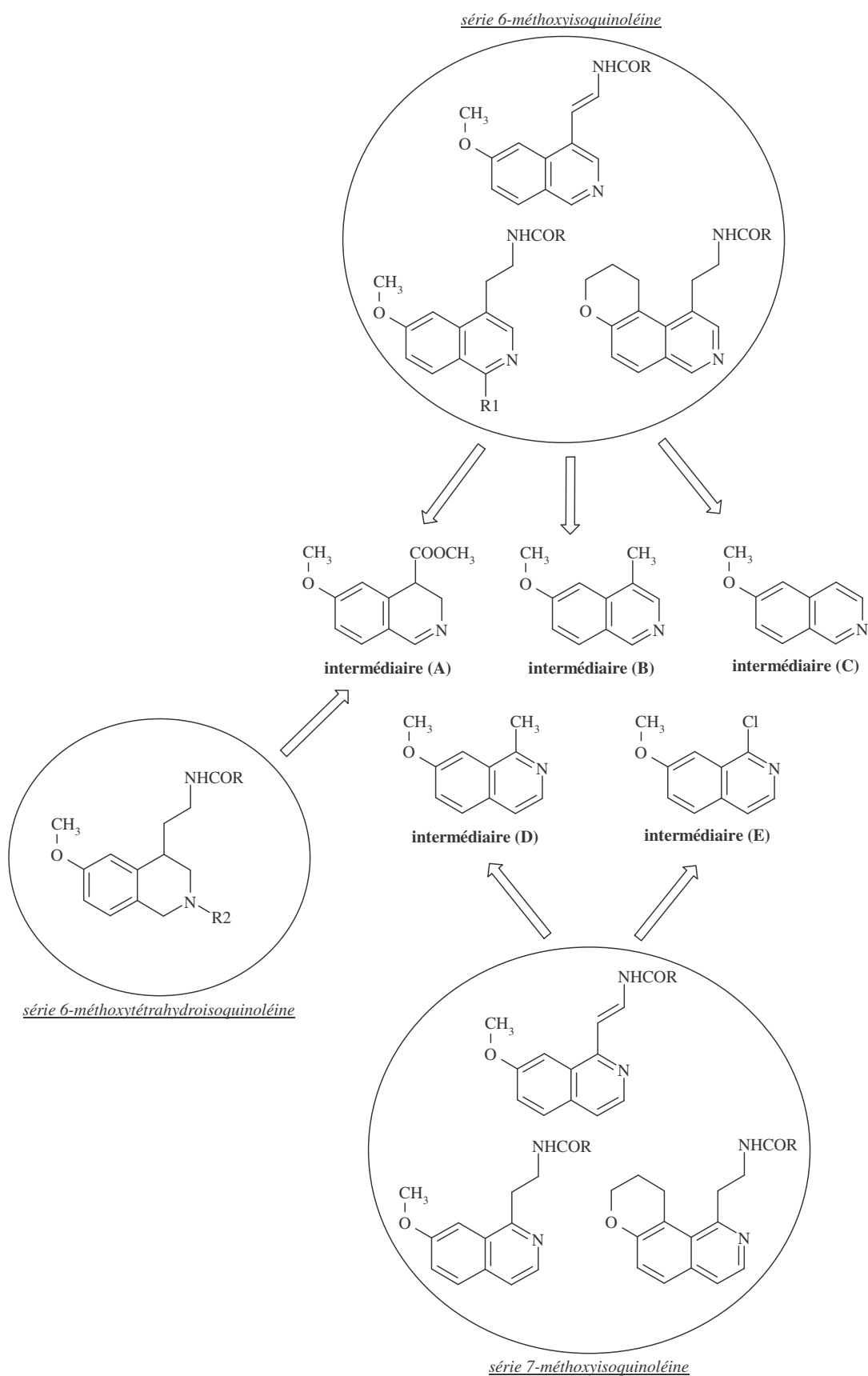
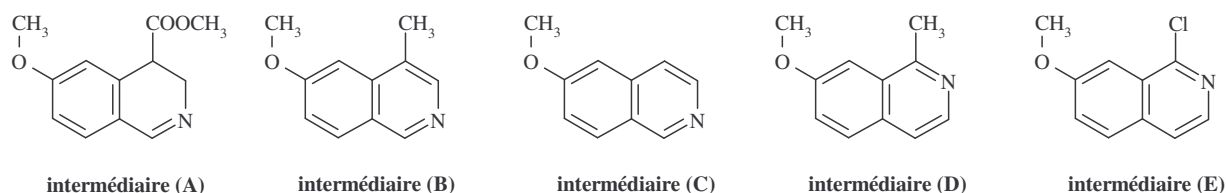


Schéma 22

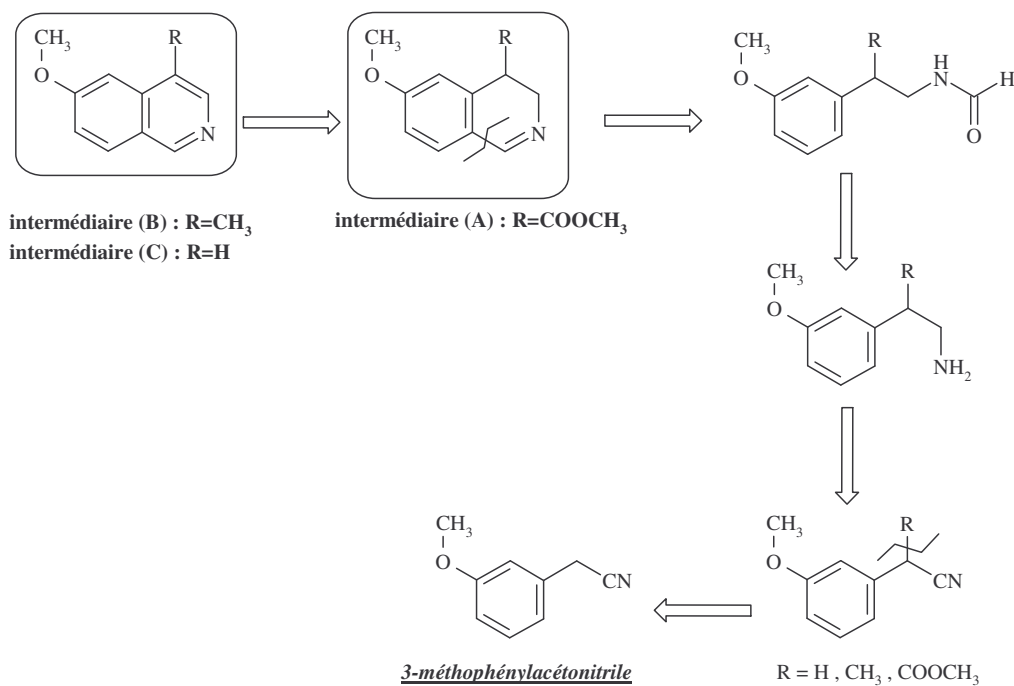
## I. Synthèse des intermédiaires clés

Afin d'accéder aux différents composés isoquinoléiniques envisagés, nous devons donc tout d'abord préparer les intermédiaires clés. Il s'agit des intermédiaires (A), (B), (C), (D) et (E) suivants :



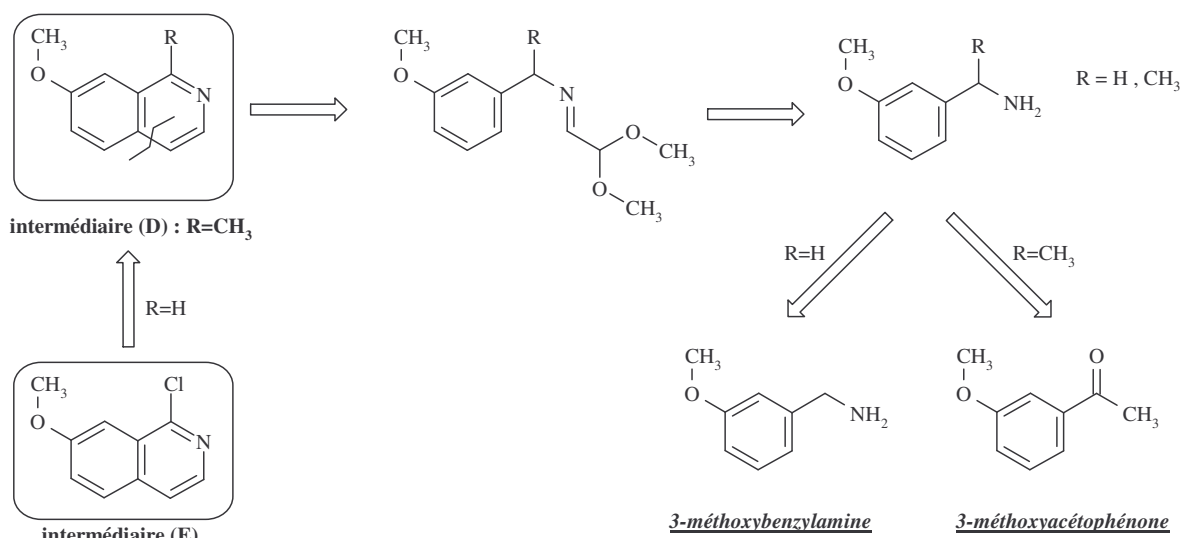
### 1) Analyse rétrosynthétique

Pour cela, les schémas rétrosynthétiques suivants ont été envisagés (schémas 23 et 24) :



**Schéma 23** : schéma rétrosynthétique envisagé, intermédiaires (A), (B) et (C)

En série 6-méthoxyisoquinoléine, les intermédiaires (A), (B) et (C) peuvent être obtenus à partir du 3-méthoxyphénylacétonitrile.

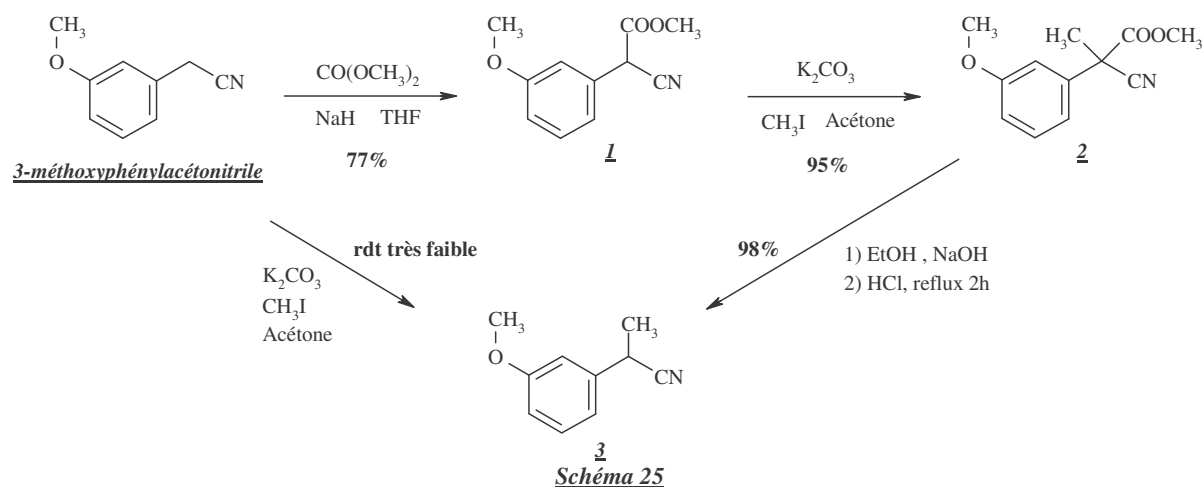


**Schéma 24 :** schéma rétrosynthétique envisagé, intermédiaires (D) et (E)

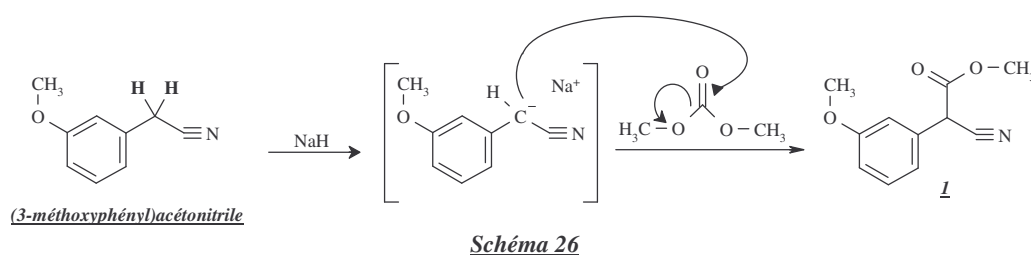
En série 7-méthoxyisoquinoléine, les intermédiaires (D) et (E) peuvent être obtenus à partir de la 3-méthoxybenzylamine ou de la 3-méthoxyacétophénone.

## 2) Synthèse des intermédiaires (A), (B) et (C)

Le schéma réactionnel suivant a été mis en place afin de synthétiser les intermédiaires (A), (B) et (C) (schémas 25 et 27) :

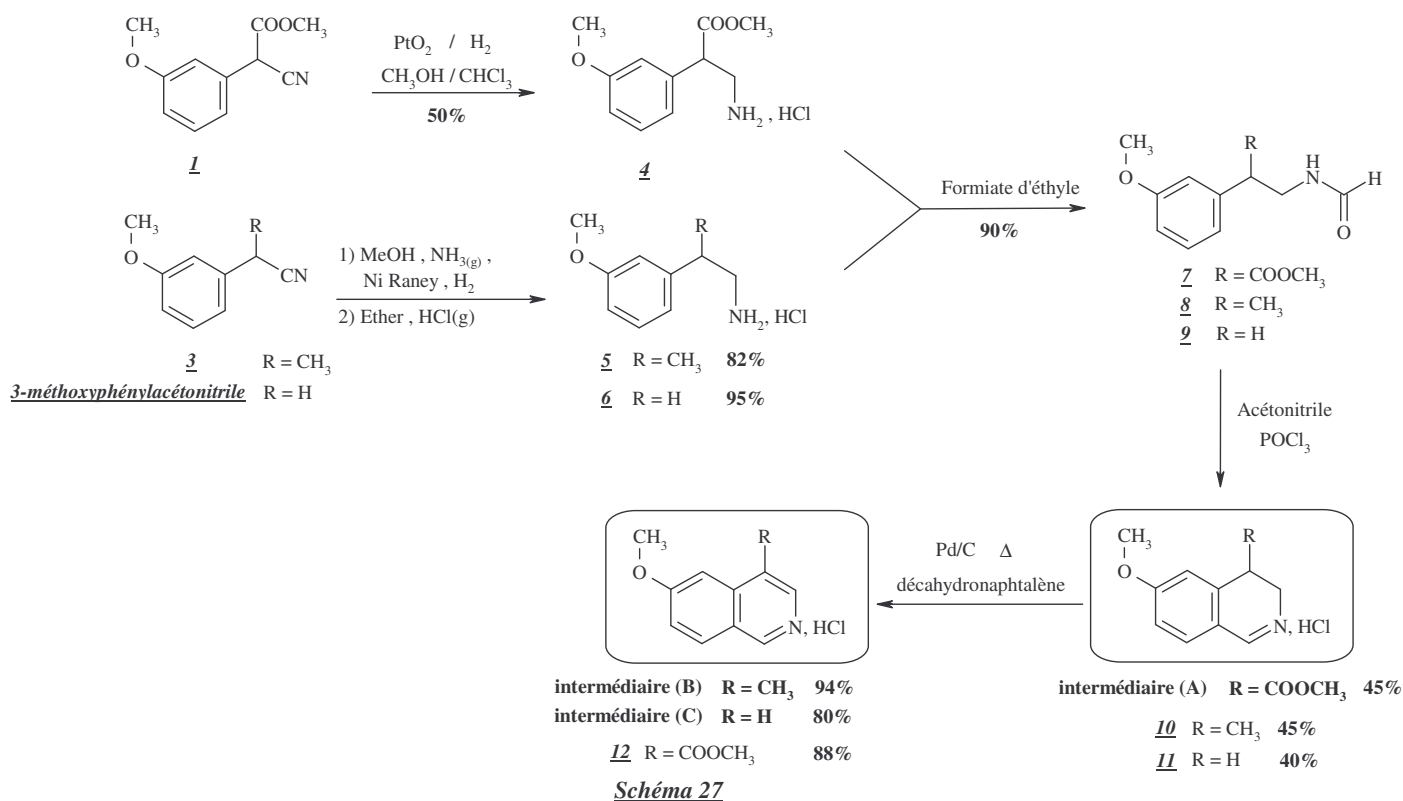


La première étape est une réaction de monométhoxycarbonylation. L'action du carbonate de diméthyle en présence d'hydruide de sodium sur le 3-méthoxyphénylacétonitrile dans le tétrahydrofur anhydre permet d'obtenir le dérivé **1** avec un rendement de 77%. La quantité de carbonate de diméthyle a son importance : l'utilisation de 2,5 équivalents conduit à un rendement d'environ 56% tandis que l'utilisation de 4 équivalents donne un rendement de 77%. Le mécanisme proposé pour cette réaction est le suivant (schéma 26) :



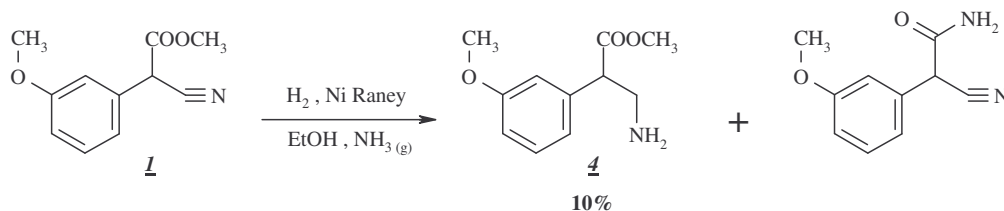
L'action de l'iodométhane sur le 3-méthoxyphenylacétonitrile dans l'acétone ne permet pas d'obtenir le dérivé monométhylé de façon satisfaisante. En effet, il se forme également du dérivé diméthylé, difficilement séparable du dérivé monométhylé. Un essai de monométhylation a également été essayé en présence de carbonate de diméthyle et de carbonate de potassium<sup>[109]</sup>, mais là encore, il se forme plusieurs produits difficilement séparables.

Afin d'accéder au composé **3**, le dérivé **1** est donc méthylé par action de l'iodométhane dans l'acétone à reflux en présence de carbonate de potassium. Le dérivé **2** est isolé avec des rendements de l'ordre de 95%. Le dérivé **3** est ensuite obtenu en deux étapes : dans un premier temps la fonction ester est saponifiée par action de la soude dans l'éthanol, à température ambiante pendant une nuit ; puis dans un deuxième temps, la décarboxylation est réalisée par chauffage à reflux en milieu acide. Le dérivé **3** est alors obtenu avec 90% de rendement.



Pour accéder aux amines **4**, **5** et **6**, différentes méthodes de réduction du nitrile ont été essayées.

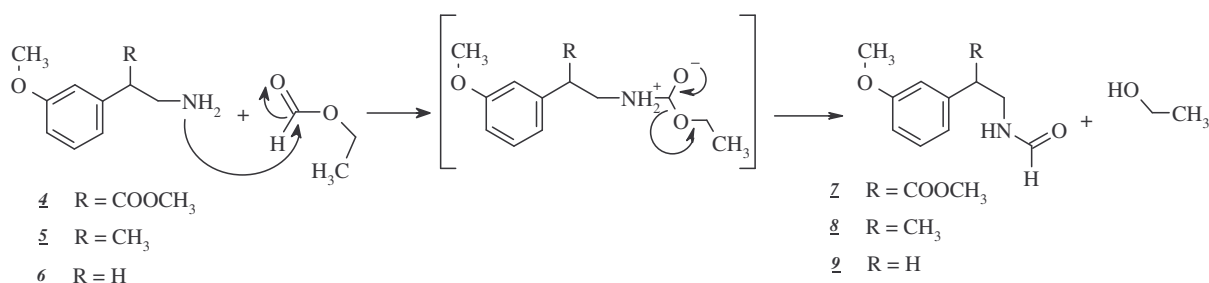
- Dans un premier temps, la réduction du nitrile du dérivé **1** a été réalisée en milieu éthanolique saturé d'ammoniac gaz, en présence de nickel de Raney, sous pression d'hydrogène. Cette méthode donne de faibles rendements dus à la formation de produits secondaires tels que l'amide (schéma 28).



- La réduction a également été tentée par l'hydroborohydrure de sodium en présence de chlorure de cobalt dans le méthanol. Cependant cette réaction nécessite un gros excès d'hydroborohydrure de sodium (10 équivalents), le traitement est lourd et le rendement est limité à 30%.
- La réduction a alors été réalisée en présence d'oxyde de platine, en milieu méthanol/chloroforme sous une pression d'hydrogène de 60 bars et à température ambiante<sup>[110]</sup>. Dans ces conditions, l'amine **4** formée est aussitôt transformée sous forme chlorhydrate. Ceci sert de protection et évite la formation de produits secondaires. De plus, le traitement est simple et pratique car le chlorhydrate de l'amine pure précipite dans l'acétonitrile.
- Les réductions du nitrile **3** et du 3-méthoxyphénylacétonitrile peuvent, elles, être réalisées par action du nickel de Raney, dans le méthanol saturé d'ammoniac gaz et sous pression d'hydrogène à 60°C. Les amines **5** et **6** sont obtenues avec des rendements de 70 à 90%.

Les amines ainsi obtenues sont ensuite formylées. Trois méthodes de formylation de l'amine **4** ont été essayées :

- Dans un premier temps la réaction a été réalisée dans l'acide formique. Cette méthode conduit à des rendements de l'ordre de 50%, l'ajout d'acétate de sodium ne modifiant en rien les rendements. Ces faibles rendements peuvent s'expliquer par la probable hydrolyse de la fonction ester par l'acide formique.
- La réaction a alors été faite en présence de formiate d'ammonium dans l'acétonitrile<sup>[111]</sup>. Cette méthode conduit à la formylation de l'amine avec un rendement de 75%.
- Enfin l'utilisation de formiate d'éthyle seul<sup>[112],[113]</sup> donne quant à elle des rendements de 90%. Le mécanisme d'amidification est proposé ci-dessous<sup>[114]</sup> (schéma 29). C'est cette méthode de formylation qui fut également utilisée pour les amines **5** et **6**.



- ❖ <sup>[110]</sup> Cox R. J. et coll., *Journal of Chemical Society Perkin Trans.*, **1991**, 2537-2540
- ❖ <sup>[111]</sup> Ganapati R. P. et coll., *Tetrahedron Letters*, **2000**, *41*, 9149-9151
- ❖ <sup>[112]</sup> Hashima H. et coll. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2000**, *8*, 1757-1766
- ❖ <sup>[113]</sup> Jon Jacobsen E. et coll., *Journal of Medicinal Chemistry*, **1996**, *39*, 3820-3836
- ❖ <sup>[114]</sup> Trost B. M., *Comprehensive Organic Synthesis*, Ed. Pergamon Press, *6*, 384

L'action de l'oxychlorure de phosphore dans l'acétonitrile sur les amides **7**, **8** et **9** conduit à la cyclisation en dihydroisoquinoléines (**A**), **10** et **11** selon la réaction de *Bischler-Napieralski* <sup>[115],[116]</sup>. En fait, lors de la cyclisation, deux isomères se forment. Le premier isomère majoritaire (50%) correspond à la cyclisation en para du méthoxy, le second isomère est issu de la cyclisation en ortho du méthoxy, il a pu être isolé (environ 10%) et caractérisé pour R=COOCH<sub>3</sub> et R=CH<sub>3</sub> (*schéma 30*).

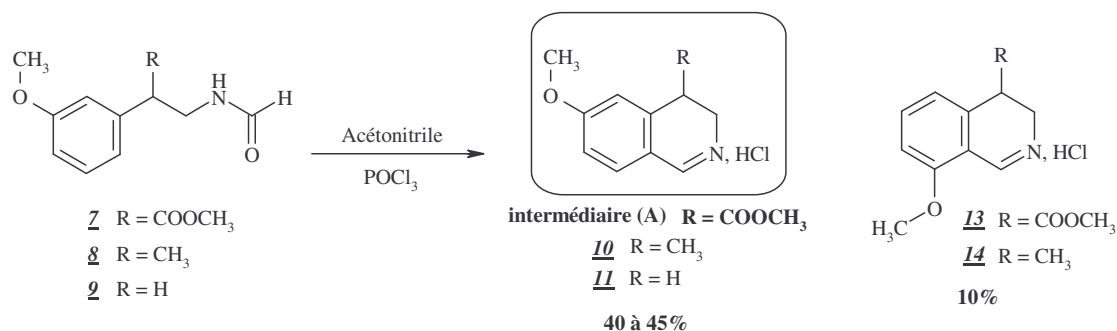


Schéma 30

La réaction de *Bischler-Napieralski* s'effectue dans l'acétonitrile ou le toluène en présence d'un dérivé phosphoré (V) tel que P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, POCl<sub>3</sub> ou PCl<sub>5</sub>. Le mécanisme suivant peut être proposé pour cette réaction de cyclisation (*schéma 31*) <sup>[117]</sup>:

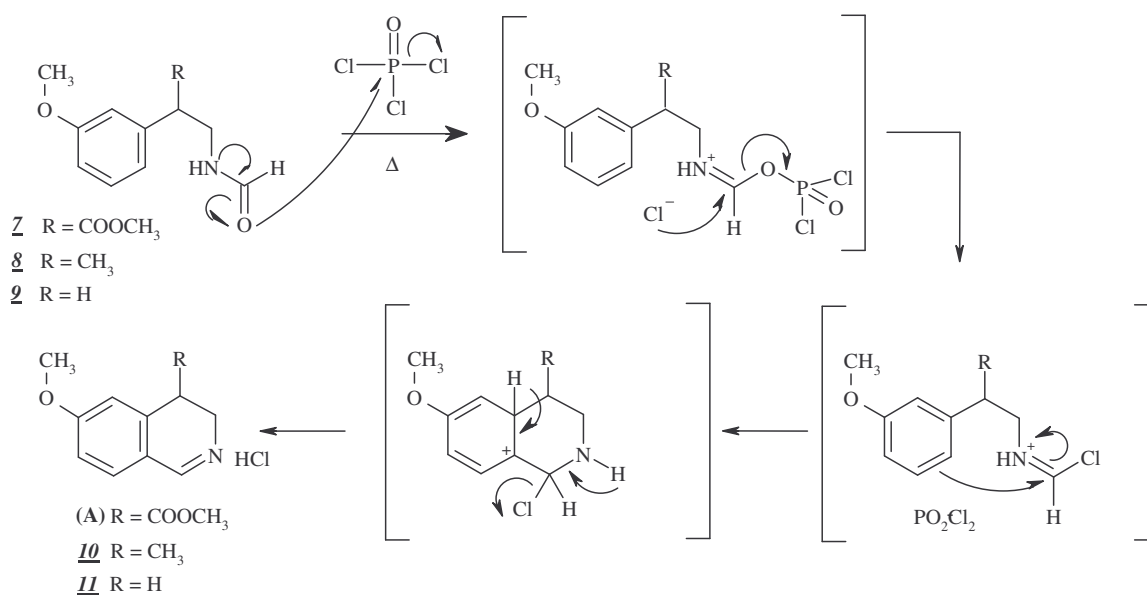


Schéma 31

L'aromatisation de la 3,4-dihydroisoquinoléine (**A**) dans le toluène à reflux en présence de palladium sur charbon conduit à l'isoquinoléine **12** attendue mais la réaction est très lente. Ceci est probablement dû à un trop faible point d'ébullition du toluène (110-111°C). Un autre solvant de température d'ébullition plus élevée a donc été recherché et le décahydronaphtalène, dont la température d'ébullition est de 187°C <sup>[118]</sup>, s'est révélé être le meilleur choix.

❖ <sup>[115]</sup> Adams R. et coll., *Organic Reactions*, 1969, vol. VI, Ed. Wiley, 74-150

❖ <sup>[116]</sup> Bischler A. et coll., *Bericht*, 1893, 26, 1903

❖ <sup>[117]</sup> Wiley J., *The Chemistry of heterocyclic compounds Isoquinolines*, Ed. Guenter Grethe, 1981, vol. 38(1), 149

❖ <sup>[118]</sup> Capilla A. S. et coll., *Tetrahedron*, 2001, 57, 8297-8303

Le chauffage à reflux des dérivés dihydroisoquinoléiniques (**A**), **10** et **11** sous forme base en présence de palladium sur charbon dans le décahydronaphtalène permet donc leur aromatisation et l'obtention de l'isoquinoléine **12** et des intermédiaires (**B**) et (**C**) avec de très bons rendements (80 à 94%) (schéma 27).

### 3) Synthèse des intermédiaires (**D**) et (**E**)

Afin d'accéder à l'intermédiaire (**D**), le schéma réactionnel suivant a été mis au point (schéma 32) :

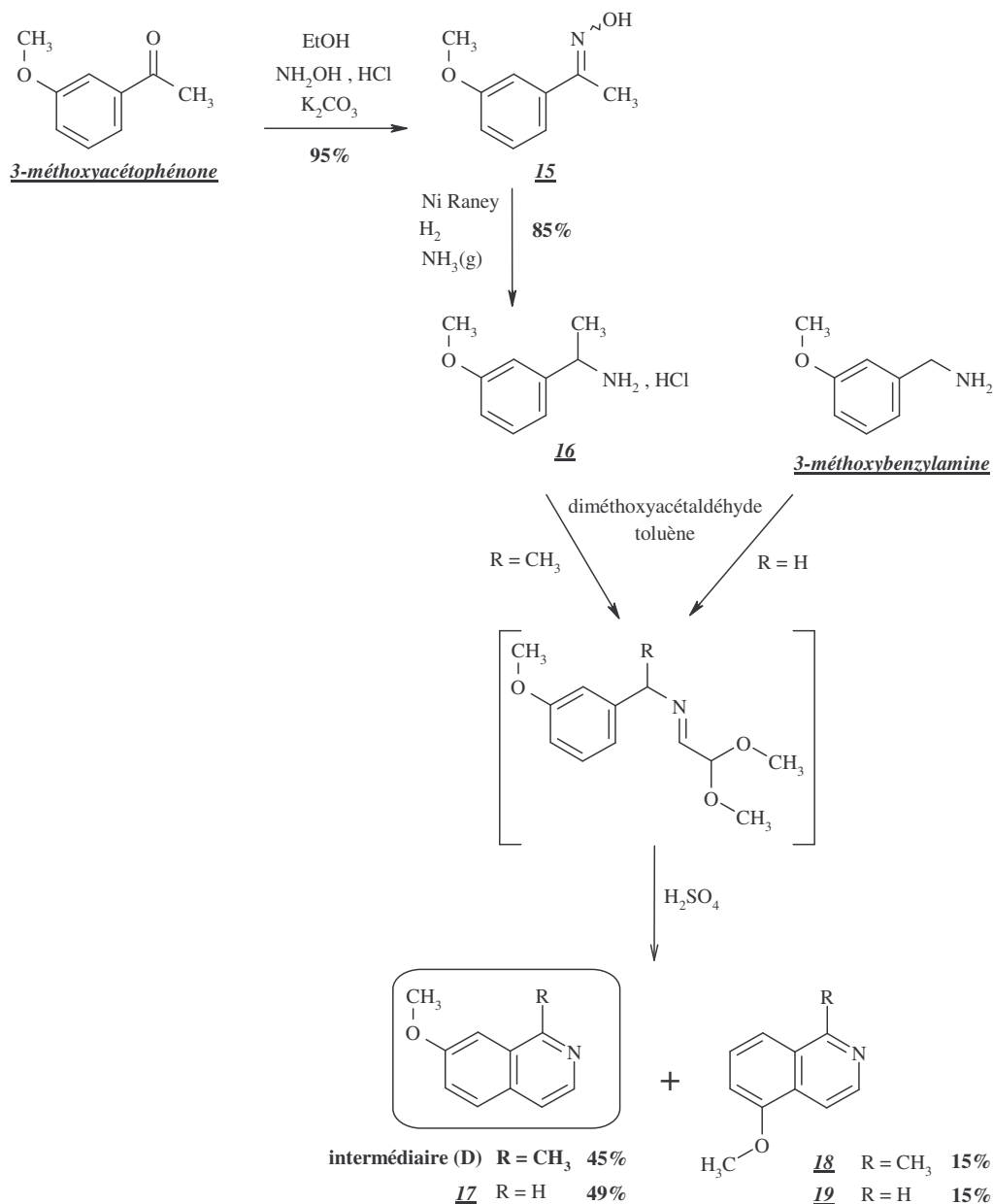


Schéma 32



L'oxime **15** est obtenue par action de l'hydroxylamine sur la 3-méthoxyacétophénone en présence de carbonate de potassium, de façon quasi quantitative <sup>[119]</sup>. La réduction de l'oxime **15** est ensuite réalisée par action du Nickel de Raney, dans le méthanol saturé d'ammoniac gaz et sous pression d'hydrogène <sup>[120]</sup> pour conduire à l'amine **16** avec un rendement de 85%.

La cyclisation est ensuite réalisée en deux étapes. Tout d'abord, l'amine **16** est mise en réaction avec du diméthoxyacétaldéhyde dans le toluène en utilisant un appareil de Dean Stark. Puis l'imine ainsi obtenue conduit aux produits de cyclisation en présence d'acide sulfurique à 80% et à 80°C. Il s'agit d'une cyclisation de type *Pomeranz-Fritsch* <sup>[121]</sup>. Lors de la cyclisation, deux isomères se forment. Le premier isomère, majoritaire (40 à 50%), correspond à la cyclisation en para du méthoxy, le second isomère (10 à 15%) est issu de la cyclisation en ortho du méthoxy.

L'intermédiaire (**E**) est obtenu par monochloration du dérivé **17**. La chloration du composé **17** a tout d'abord été tentée dans l'acide chlorhydrique 12N en présence de chlorure stannique selon la méthode de Koenig <sup>[122]</sup>. Mais aucune réaction n'a été observée. Celle-ci a alors été réalisée par action de l'oxychlorure de phosphore sur le dérivé N-oxyde, obtenu par action de peroxyde d'hydrogène dans de l'acide acétique glacial sur l'isoquinoléine **17** <sup>[123]</sup> <sup>[124]</sup>. L'intermédiaire (**E**) est le produit majoritaire de cette réaction, mais un second produit minoritaire est également formé, il a été isolé et caractérisé et correspond au produit de monochloration en position 3 (*schéma 33*).

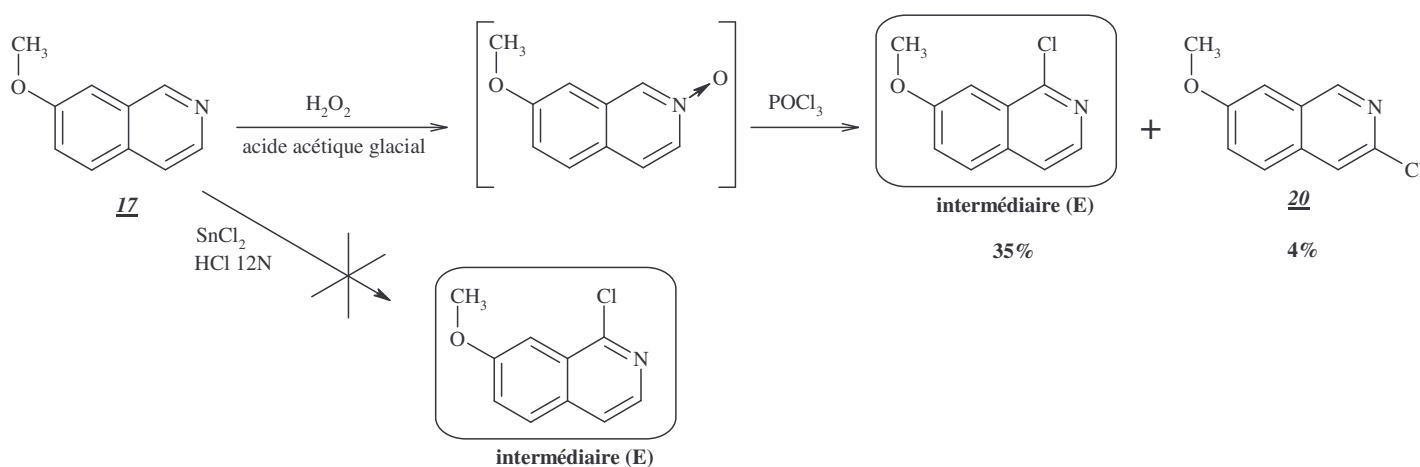


Schéma 33

Les deux produits chlorés ont été séparés sur gel de silice puis identifiés et caractérisés par RMN du proton 300 MHz dans le DMSO-*d*<sub>6</sub> et par LC/MS.

Les deux produits possèdent chacun 5 protons aromatiques alors que l'isoquinoléine **17** en possède 6. De plus, pour l'isoquinoléine **17**, le proton de la position 1 est un singulet tandis que les protons des positions 3 et 4 sont des doublets possédants la même constante de

❖ <sup>[119]</sup> Miko T. et coll., *Journal of Medicinal Chemistry*, **2003**, *46*(8), 1523-1530

❖ <sup>[120]</sup> Borchardt G. et coll., *Journal of American Chemical Chemistry*, **1938**, *60*, 3-5

❖ <sup>[121]</sup> Wiley J., *The Chemistry of heterocyclic compounds Isoquinolines*, Ed. Guenter Grethe, **1981**, vol. *38*(1), p221

❖ <sup>[122]</sup> Houston M. et coll., *Journal of Medicinal Chemistry*, **1985**, *28*(4), 467-471

❖ <sup>[123]</sup> Robinson R.A., *Journal of American Chemical Society*, **1947**, *69*, 1939-1941

❖ <sup>[124]</sup> Okuda S. et coll., *Journal of American Chemical Society*, **1959**, *81*, 740-742

couplage. Le tableau récapitulatif suivant (*tableau 13*) montre bien la disparition du proton de la position 1 pour l'intermédiaire (**E**) et la disparition du proton de la position 3 pour le composé **20**.

Enfin, l'analyse de masse nous donne 194 g/mol (M+1), confirmant bien la présence de l'atome de chlore.

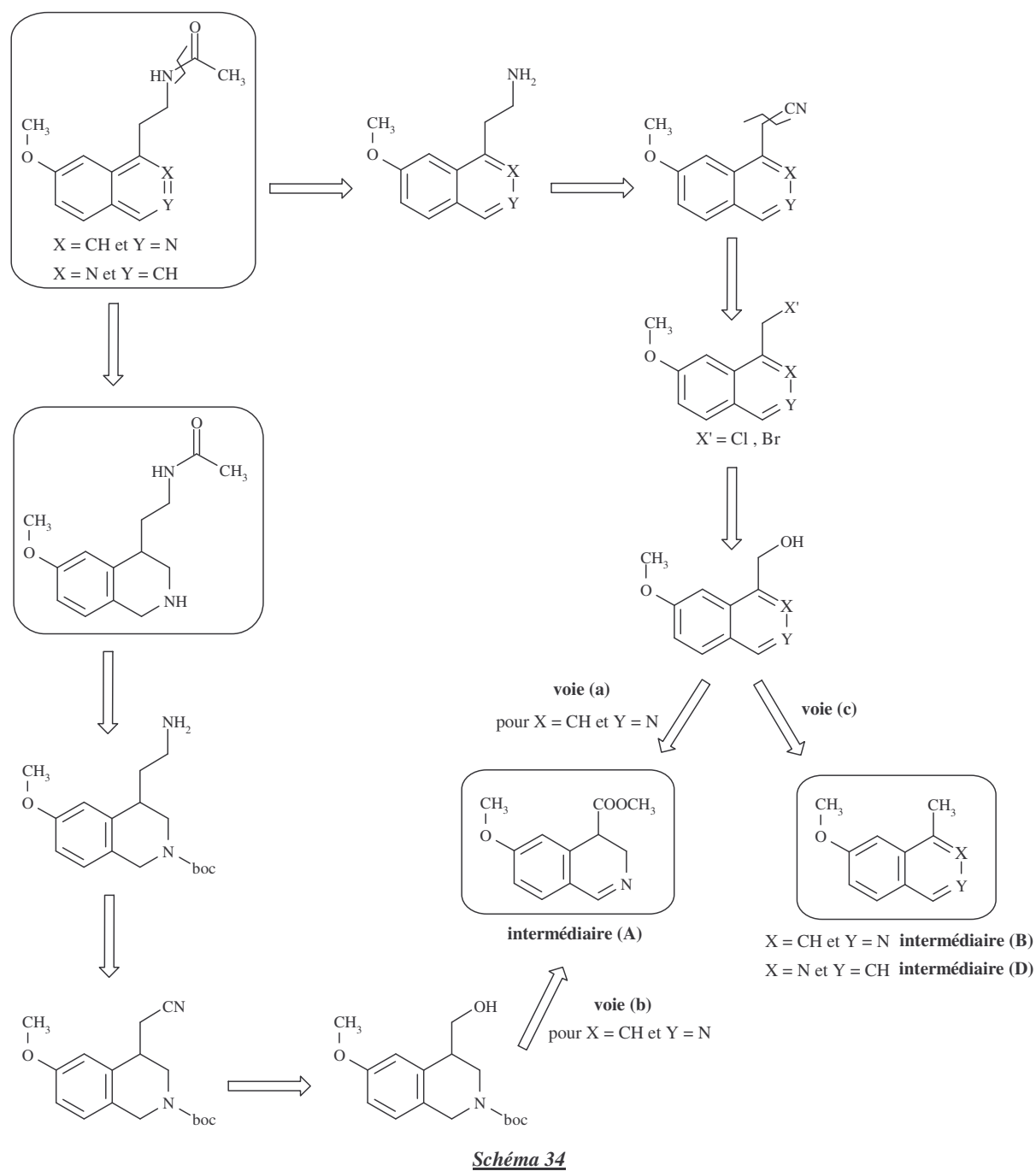
Tableau 13

composés	H <sub>1</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>8</sub>
<b>17</b>	s 9,72 ppm	d 8,57 ppm J = 6,1 Hz	d 8,44 ppm J = 6,1 Hz	d 8,27 ppm J <sub>ortho</sub> = 8,97 Hz	d 7,85 ppm J <sub>ortho</sub> = 8,97 Hz	s 7,94 ppm
<b>(E)</b>	-	d 8,01 ppm J = 5,6 Hz	d 7,83 ppm J = 5,6 Hz	d 7,85 ppm J <sub>ortho</sub> = 8,8 Hz	dd 7,55 ppm J <sub>ortho</sub> = 8,8 Hz J <sub>méta</sub> = 2,3 Hz	s 7,48 ppm
<b>20</b>	s 9,19 ppm	-	s 8,48 ppm	d 8,05 ppm J <sub>ortho</sub> = 9,21 Hz	dd 7,59 ppm J <sub>ortho</sub> = 9,21 Hz J <sub>méta</sub> = 2,63 Hz	d 7,65 ppm J <sub>méta</sub> = 2,63 Hz

## II . Synthèse des analogues stricts isoquinoléiniques de la mélatonine

### 1) Analyse rétrosynthétique

Différentes voies de rétrosynthèses ont été envisagées afin d'accéder aux analogues isoquinoléiniques de la mélatonine (*schémas 34 et 35*) :

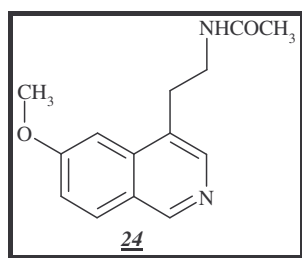


Toutes les voies d'accès ont été essayées. Bien que la voie (b) présente l'avantage de permettre l'accès à la fois aux analogues tétrahydroisoquinoléiniques et isoquinoléiniques de la mélatonine, elle n'est cependant applicable qu'à un seul isomère (schéma 34).



2) Voie (a)

La voie (a) nous permet d'accéder à l'analogue 6-méthoxyisoquinoléinique **24** de la mélatonine.



Pour cela, le schéma de synthèse suivant (schéma 36) a été mis au point à partir du dérivé **12** :

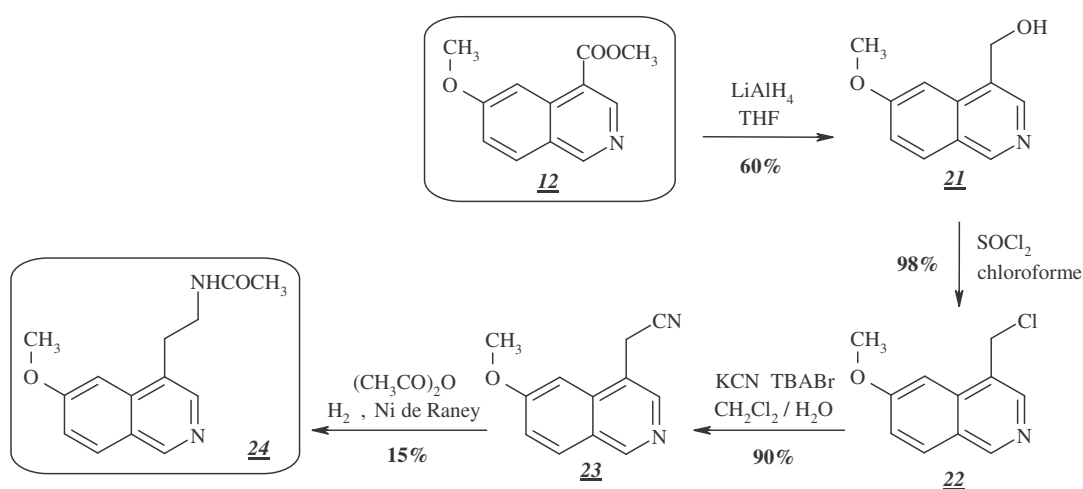


Schéma 36

La réduction de la fonction ester du composé **12** par l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane à température ambiante conduit à la formation systématique d'un produit secondaire. Une séparation sur gel de silice a permis de l'isoler et de le caractériser. Il s'agit de la 4-méthyl-6-méthoxy-isoquinoléine (**B**) (schéma 37).

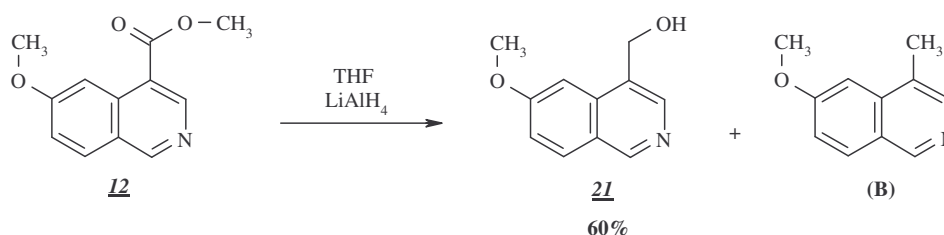


Schéma 37

Afin d'améliorer cette réaction, l'utilisation d'hydroborohydrure de sodium dans le tétrahydrofurane a été envisagée. Malheureusement la fonction ester n'est pas réduite et on observe la formation d'un produit assez instable, qui a pu être isolé et caractérisé par infrarouge et par RMN du proton (300MHz, CDCl<sub>3</sub>).

En infrarouge, il se caractérise par une bande à 1725 cm<sup>-1</sup> caractéristique d'un C=O d'ester et une bande à 2100-2500 cm<sup>-1</sup> caractéristique d'un NH. En RMN du proton, le singulet du H<sub>1</sub> aromatique disparaît pour laisser la place à un singulet intégrant pour deux

protons à 4,5 ppm et à un signal intégrant pour un proton à 4,7 ppm. Il s'agit de la dihydroisoquinoléine **25** (schéma 38).

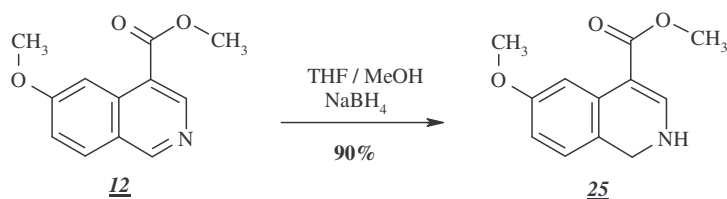


Schéma 38

L'action du chlorure de thionyle sur le dérivé hydroxylé **21** dans le chloroforme à reflux conduit à la formation du dérivé chloré **22** sous forme de chlorhydrate, avec un rendement de 98%.

Afin de réaliser la substitution nucléophile sur le dérivé chloré **22** conduisant au dérivé cyané **23**, plusieurs méthodes ont été essayées. L'action du cyanure de potassium sur le dérivé chloré **22** dans le diméthyle sulfoxyde à température ambiante conduit à la formation du produit désiré avec un rendement faible de 30% dû à la formation de produits secondaires non isolés. La réaction réalisée dans les mêmes conditions mais dans le diméthyle formamide conduit au même résultat. Une méthode de synthèse plus douce a donc été recherchée (schéma 39). Le chlorhydrate du dérivé chloré **22** est mis en milieu biphasique dichlorométhane/eau dans lequel sont ajoutés du carbonate de potassium, du cyanure de potassium et du bromure de tétrabutylammonium (TBABr) qui sert d'agent de transfert de phase <sup>[125]</sup>. La base est ainsi formée *in situ*. Cette réaction est totale et conduit à la formation quasi quantitative du nitrile **23** <sup>[126]</sup>.

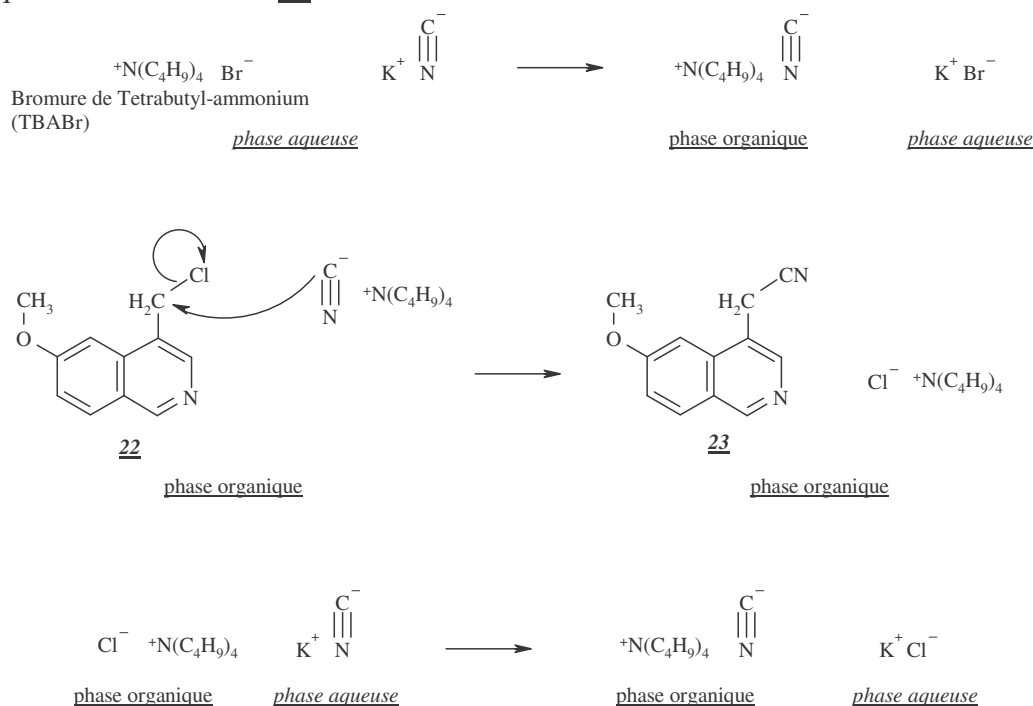


Schéma 39

L'amide **24** est obtenu en une seule étape à partir du nitrile **23** par réduction catalytique en présence de nickel de Raney dans l'anhydride acétique sous une pression d'hydrogène de 50 bars et à 60°C. L'amide **24** est obtenu avec un rendement de 15 % après purification sur gel de silice. En effet, la difficulté vient du cycle isoquinoléinique qui a tendance à se réduire, partiellement ou totalement, avant ou en même temps que la fonction nitrile. L'amide **24** se

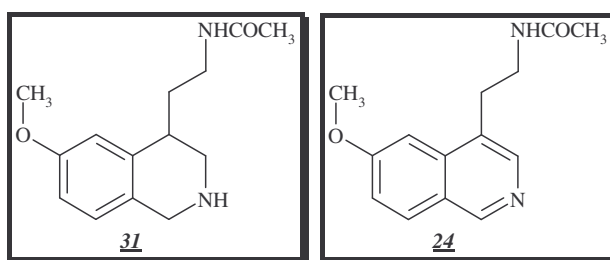
❖ <sup>[125]</sup> Alcalde E. et coll., *Journal of Organic Chemistry*, 2001, 66, 2291-2296

❖ <sup>[126]</sup> Caubère P., *Le transfert de phase et son utilisation en chimie organique*, 1982, Ed. Masson

caractérisé en infrarouge par l'apparition de deux bandes à  $3260\text{ cm}^{-1}$  et  $1670\text{ cm}^{-1}$  correspondant respectivement aux groupements NH et CO.

### 3) Voie (b)

Etant donné les difficultés rencontrées pour réduire le nitrile isoquinoléinique (cf. voie (a)), la voie (b) a été envisagée. Elle nous permet d'accéder à l'analogue isoquinoléinique de la mélatonine **24** mais également à l'intermédiaire tétrahydroisoquinoléinique **31**, lui aussi intéressant à tester :



L'analogue tétrahydroisoquinoléinique **31** est synthétisé selon le schéma réactionnel suivant (schéma 40) à partir de l'intermédiaire (A) :

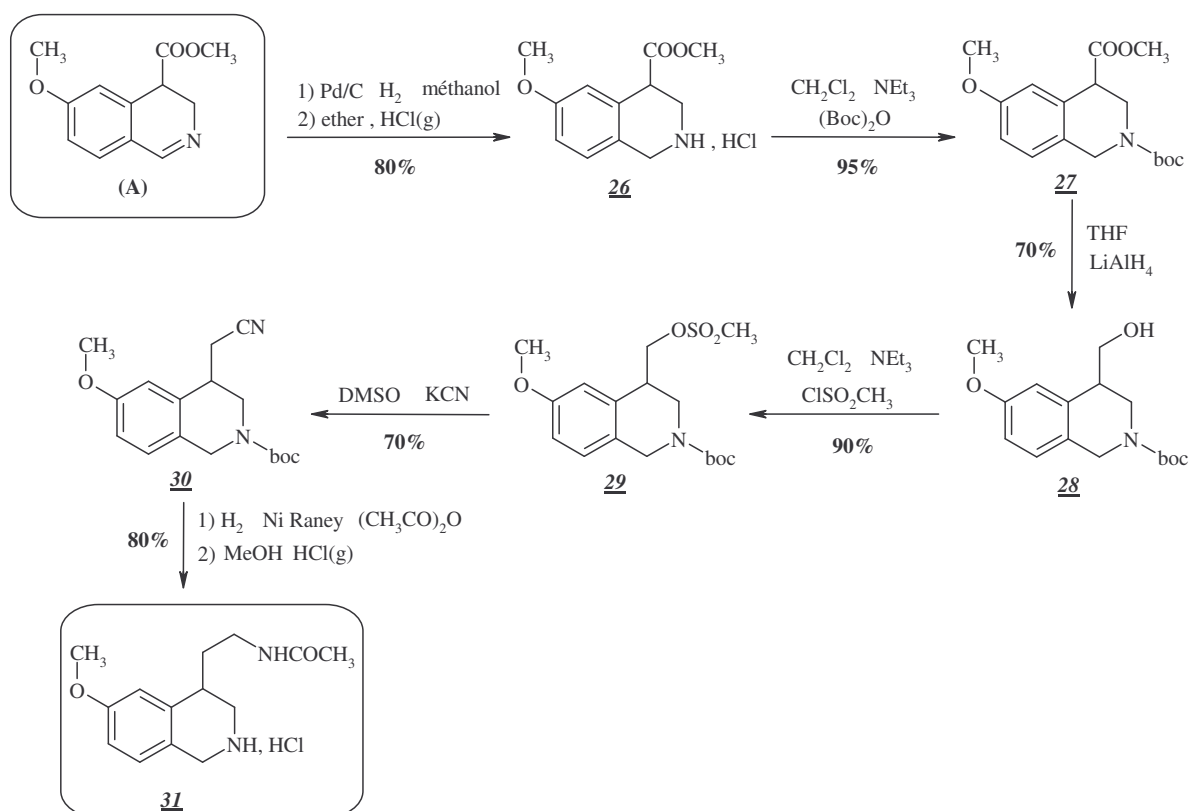


Schéma 40

La réduction de l'intermédiaire (A), en présence de palladium sur charbon, dans le méthanol et sous hydrogène à pression atmosphérique, conduit à la formation de la tétrahydroisoquinoléine **26** avec un rendement de 80%.

Le nitrile **30** a ensuite été obtenu à partir de l'ester **26** avec un rendement global de 40%. L'azote hétérocyclique est tout d'abord protégé sous forme de carbamate par action de



l'anhydride de boc. Pour cela, le chlorhydrate de la tétrahydroisoquinoléine **26** est mis en suspension dans du dichlorométhane, de la triéthylamine est ajoutée à la solution afin de former la base *in situ*, puis de l'anhydride de boc est ajouté à température ambiante (schéma 41).

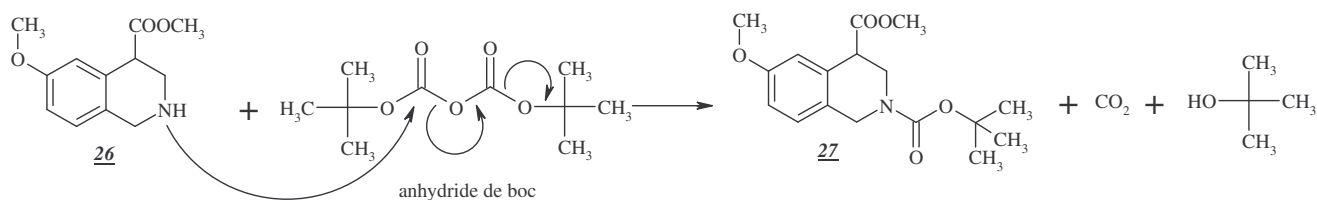


Schéma 41

La réduction de la fonction ester en alcool est réalisée dans le tétrahydrofurane à température ambiante par l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium. L'excès d'hydrure est détruit par ajout d'un minimum d'eau basique, donnant lieu à la formation d'un précipité d'hydroxyde de lithium et d'alumine qui peut être facilement filtré. Le dérivé hydroxylé **28** ainsi obtenu est ensuite activé par action du chlorure de méthane sulfonyle, dans le dichlorométhane, en présence de triéthylamine à 0°C. En effet, contrairement à la série aromatique (cf. voie (a)), l'utilisation de chlorure de thionyle déprotègerait l'amine.

L'action du cyanure de potassium sur le dérivé mésylé **29** dans le DMSO à 80°C conduit d'une part à la formation du dérivé cyané **30** avec un rendement de 70%, et d'autre part à la formation d'un produit secondaire. Les deux produits sont séparés sur gel de silice avant d'être caractérisés par infrarouge et RMN du proton (300MHz). Le produit secondaire se caractérise en infrarouge par l'absence de bande nitrile mais la présence d'une bande à 1694 cm<sup>-1</sup> correspondant au groupement boc. La RMN du proton révèle un multiplet intégrant pour deux protons à 3-3,2 ppm. Il s'agit donc du produit d'élimination **32** (schéma 42). En effet, la substitution nucléophile peut s'accompagner d'une élimination en fonction de la basicité du nucléophile.

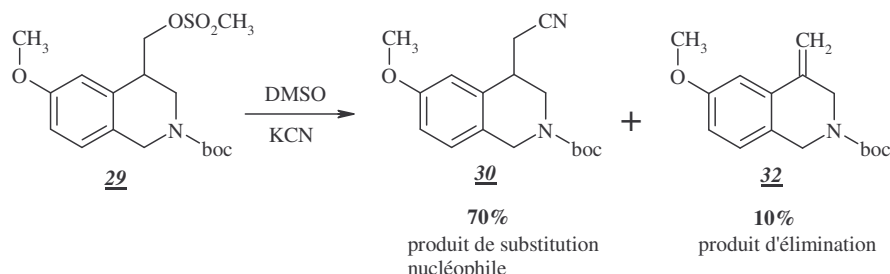
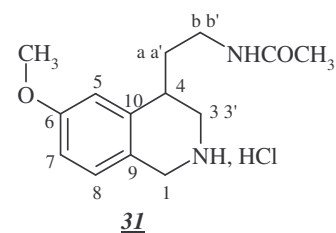


Schéma 42

La réduction catalytique du nitrile **30** en présence de nickel de Raney dans l'anhydride acétique sous une pression d'hydrogène de 50 bars et à 60°C conduit à un intermédiaire acétamide (non isolé) qui, par action de l'acide chlorhydrique gazeux dans le méthanol, conduit à la tétrahydroisoquinoléine **31**. L'analogue tétrahydroisoquinoléinique de la mélatonine **31** est ainsi obtenu directement sous forme de chlorhydrate avec un rendement de 80% après recristallisation dans l'acétonitrile.

Cependant le spectre RMN du proton de l'analogue tétrahydroisoquinoléinique **31** ne permet pas de déterminer sans ambiguïté les différents protons aliphatiques, ceux-ci sortant en effet en massifs superposés. Nous avons donc fait des spectres RMN du carbone et 2D (COSY, HSQC, HMBC) afin de déterminer précisément tous les protons (les spectres sont en annexe).



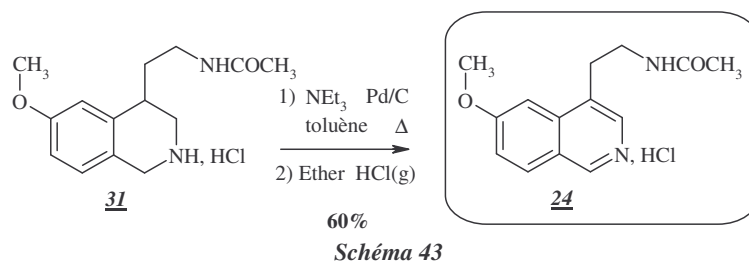
La RMN du carbone ( $J$  Mod  $^{13}\text{C}$ ), nous indique la présence de 8 C /  $\text{CH}_2$ , et 6 CH /  $\text{CH}_3$ . La RMN 2D HSQC nous montre les couplages C/H ( $J_1$ ). Enfin la RMN 2D HMBC montrent les couplages à travers les liaisons ( $J_2$ ,  $J_3$  voir  $J_4$ ) (tableau 14) :

- le carbone à 170 ppm est corrélé au proton méthyle de l'amide. Il s'agit donc du C=O.
- le carbone à 159 ppm est corrélé au proton  $\text{H}_8$  et au méthyle du méthoxy. Il s'agit donc du carbone  $\text{C}_6$ .
- le carbone à 121 ppm est corrélé aux protons  $\text{H}_5$  et  $\text{H}_1$ . Il s'agit donc du carbone  $\text{C}_9$ .

Tableau 14

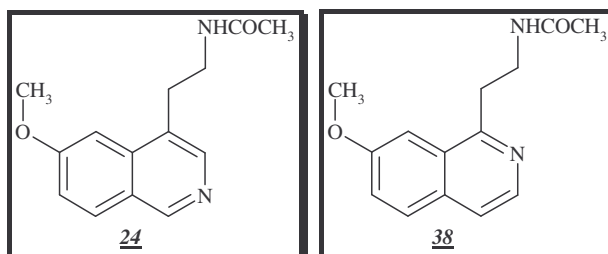
$J$ Mod $^{13}\text{C}$		HSQC		$J$ Mod $^{13}\text{C}$		HSQC	
carbone ppm	type de carbone	H ppm	H type	carbone ppm	type de carbone	H ppm	H type
170	C (C=O)	-	-	56	$\text{CH}_3$	3,75	$\text{OCH}_3$
159	C ( $\text{C}_6$ )	-	-	44	$\text{CH}_2$ ( $\text{C}_3$ )	~ 3,15 et 3,4	$\text{H}_3$ , $\text{H}_3'$
138	C ( $\text{C}_{10}$ )	-	-	43,5	$\text{CH}_2$ ( $\text{C}_1$ )	4,10	$\text{H}_1$
128	CH ( $\text{C}_8$ )	7,15	$\text{H}_8$	36	$\text{CH}_2$ ( $\text{C}_b$ )	~ 3,1 et 3,2	$\text{H}_b$ et $\text{H}_b'$
121	C ( $\text{C}_9$ )	-	-	34	$\text{CH}_2$ ( $\text{C}_a$ )	~ 1,8 et 2	$\text{H}_a$ et $\text{H}_a'$
113,5	CH ( $\text{C}_7$ )	6,80	$\text{H}_7$	32	CH ( $\text{C}_4$ )	~ 3,1	$\text{H}_4$
113	CH ( $\text{C}_5$ )	6,90	$\text{H}_5$	23	$\text{CH}_3$	1,80	$\text{COCH}_3$

Le chauffage à reflux de la tétrahydroisoquinoléine **31** en présence de triéthylamine et de palladium sur charbon dans le toluène permet son aromatisation et l'obtention de l'analogue isoquinoléinique **24** avec un rendement de 60%. (schéma 43).



#### 4) Voie (c)

Cette voie permet d'accéder aux deux isomères isoquinoléiniques **24** et **38**.



Pour cela, le schéma de synthèse suivant (schéma 44) a été mis au point à partir des intermédiaires méthyles (**B**) et (**D**) :

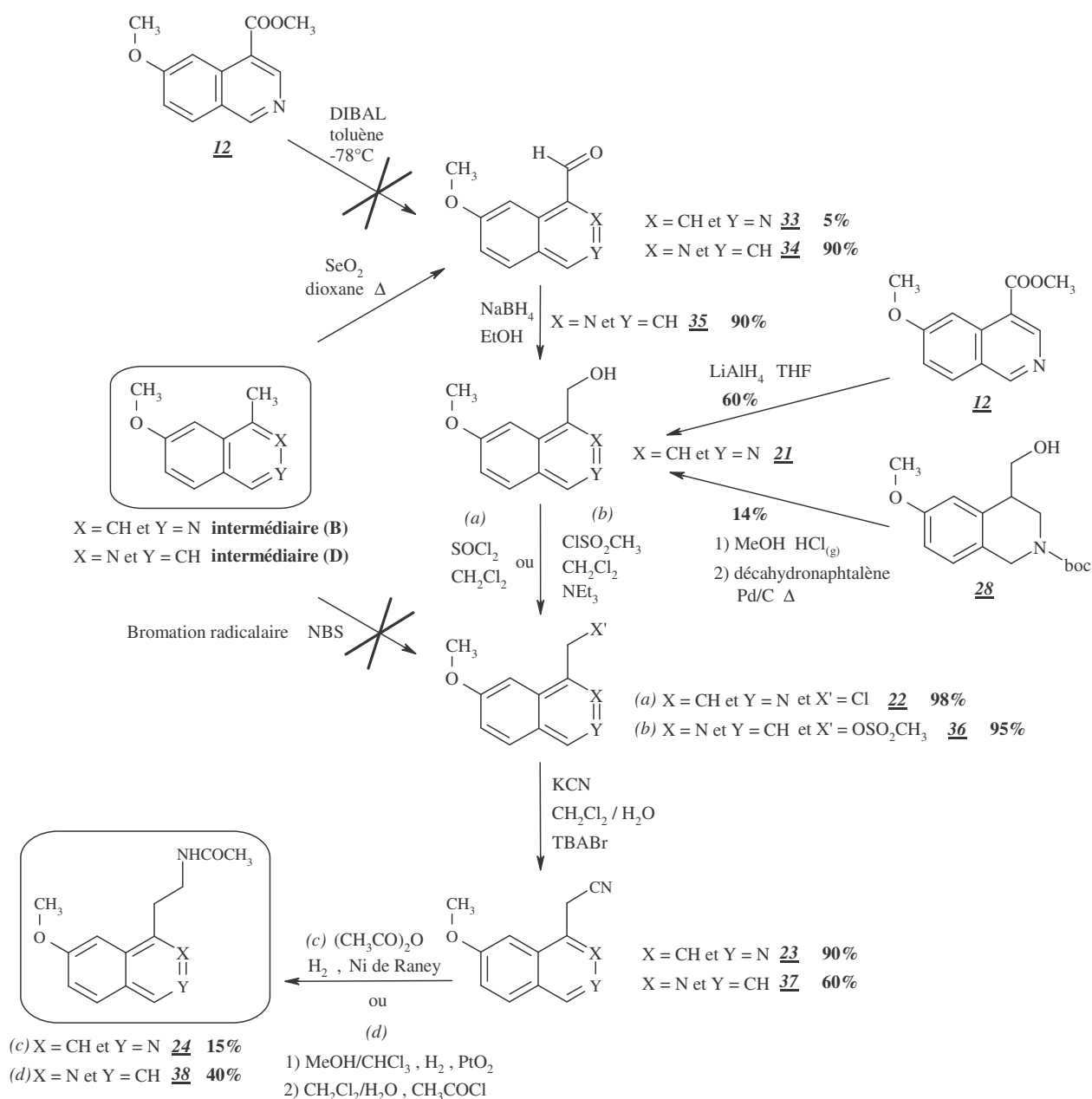


Schéma 44

Les essais de bromation du méthyle des intermédiaires **(B)** et **(D)** n'ont dans un premier temps été réalisés que sur l'intermédiaire **(B)** et n'ont à ce jour pas permis d'obtenir le dérivé bromométhyle correspondant.

Les intermédiaires **(B)** et **(D)** ont alors été oxydés en aldéhyde. L'oxydation de l'intermédiaire **(D)** est réalisée dans le dioxane à reflux en présence d'oxyde de sélénium<sup>[127]</sup><sup>[128]</sup> et permet d'accéder à l'aldéhyde **34** avec de très bons rendements. Par contre, l'oxydation de l'intermédiaire **(B)** dans les mêmes conditions ne permet d'obtenir l'aldéhyde **33** qu'en infime quantité que ce soit à reflux du dioxane, du diméthyle formamide ou du diméthyle sulfoxyde sans amélioration du rendement. La position de l'azote semble donc jouer un rôle non négligeable dans la réactivité des deux isomères.

❖ <sup>[127]</sup> Biot C. et coll., *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2000**, *35*, 707-714

❖ <sup>[128]</sup> Liu M.C. et col., *Journal of Medicinal Chemistry*, **1995**, *38*, 4234-4243

Afin d'accéder à l'aldéhyde **33** avec de meilleurs rendements, nous avons alors envisagé de réduire la fonction ester du composé **12** en aldéhyde. La réduction a été tentée dans du toluène à  $-78^{\circ}\text{C}$  <sup>[129]</sup> en présence d'une solution de DIBAL à 1,5M. Mais la réduction de la fonction ester n'a pas été observée. Celle-ci n'est pas touchée et c'est la dihydroisoquinoléine **25** décrite précédemment qui est formée (schéma 45).

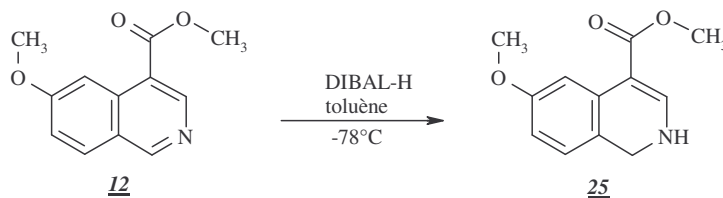


Schéma 45

L'aldéhyde **34** est ensuite réduit en alcool **35** par action de l'hydroborohydrure de sodium dans l'éthanol absolu, de façon quantitative. L'alcool **21** peut être obtenu soit par réduction de l'ester **12** par action de l'hydruire de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane avec un rendement de 60%, soit par aromatisation du dérivé tétrahydroisoquinoléinique **28** après déprotection du groupement boc dans le méthanol en présence d'acide chlorhydrique gaz, avec un rendement total de 14%.

Les alcools **21** et **35** ainsi obtenus sont alors activés, soit par le chlorure de méthane sulfonyle dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine, soit par le chlorure de thionyle dans le dichlorométhane. Les dérivés nitriles **23** et **37** sont alors formés par substitution nucléophile en milieu biphasique dichlorométhane / eau, en présence de cyanure de potassium et d'un agent de transfert de phase, le bromure de tétrabutylammonium (TBABr).

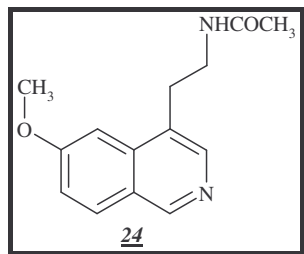
Comme nous l'avons vu dans la voie (a), l'amide **24** peut être obtenu en une seule étape à partir du nitrile correspondant par réduction catalytique en présence de nickel de Raney dans l'anhydride acétique sous une pression d'hydrogène de 50 bars et à  $60^{\circ}\text{C}$ , mais les rendements ne sont pas très bons. Pour l'autre isomère, afin de limiter la réduction du cycle isoquinoléinique, divers essais de réductions catalytiques ont donc été réalisés. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'oxyde de platine, dans des conditions douces, c'est à dire avec une faible pression d'hydrogène (2 – 3 bars) et à température ambiante. De plus, l'ajout de chloroforme et d'un peu d'acide chlorhydrique dans le milieu permet de chlorhydrater *in situ* le cycle isoquinoléinique et donc de limiter sa réduction. Cette méthode conduit à l'amine correspondante (non isolée), l'amide **38** est ensuite formé par action du chlorure d'acétyle en milieu biphasique dichlorométhane / eau.

Du fait du très faible rendement de l'oxydation de l'intermédiaire (B) en aldéhyde, cette voie de synthèse se prête donc assez mal à l'obtention de l'analogue isoquinoléinique **24** pour lequel les voies (a) et (b) sont plus adaptées. Par contre, pour ce qui concerne l'analogue isoquinoléinique **38**, cette voie de synthèse permet un accès assez aisé.

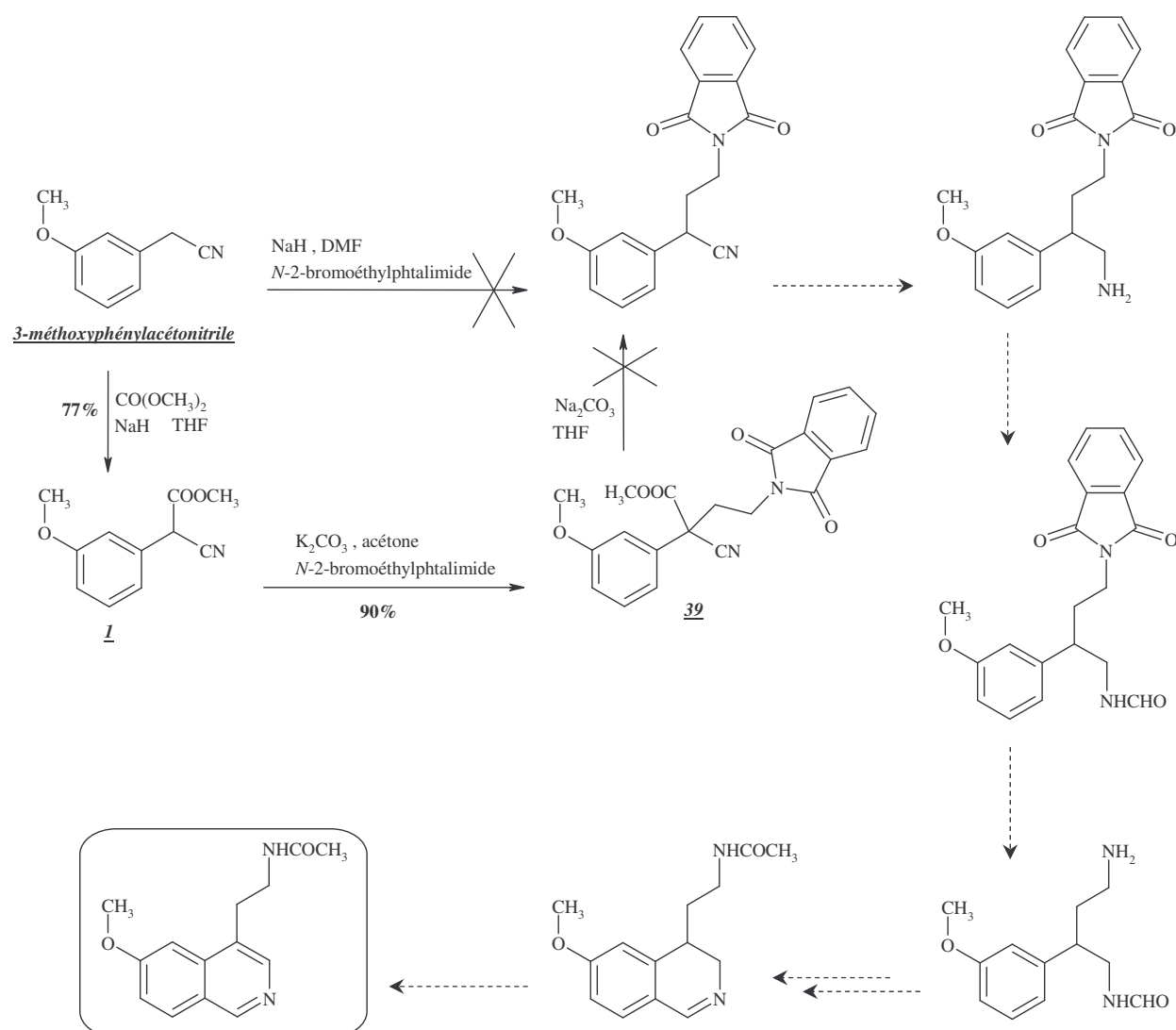
❖ <sup>[129]</sup> Garner P. et coll., *Journal of Organic Chemistry*, 1987, 52, 2361-2364

5) Voie (d)

Les voies précédentes ont un grand nombre d'étapes avec des étapes limitantes. Afin d'obtenir plus rapidement et avec de meilleurs rendements l'analogue isoquinoléinique **24**, la voie (d) a été envisagée.



En effet, elle permettrait une introduction plus rapide de la chaîne acétamidoéthyle en position 4 du noyau isoquinoléinique (*schéma 46*) :



L'action du *N*-2-bromoéthylphthalimide sur le 3-méthoxyphenylacétonitrile dans le diméthylformamide ne permet pas d'obtenir le dérivé éthylphthalimide de façon satisfaisante. En effet, la réaction conduit à la formation de nombreux produits, difficilement séparables.

Afin d'accéder à ce composé, nous avons alors pensé à alkyler le dérivé **1** par action du *N*-2-bromoéthylphthalimide puis à le décarboxyler dans l'acétone à reflux en présence de carbonate de potassium. Le dérivé **39** est isolé avec un rendement de 90%. La décarboxylation et la saponification sont ensuite tentées dans le tétrahydrofurane à reflux en présence de carbonate de sodium. Mais seule la saponification a lieu et c'est l'acide **40** qui est isolé (schéma 47).

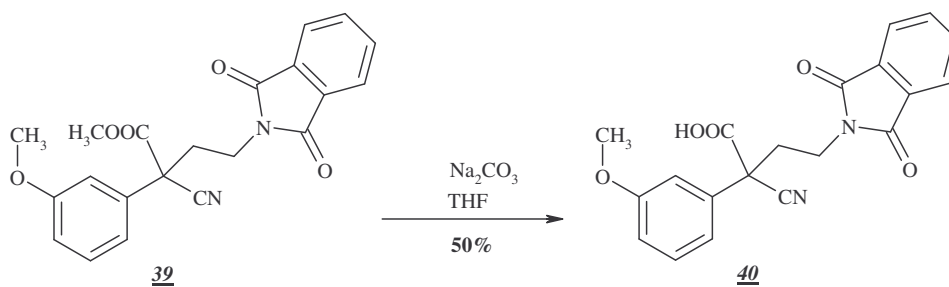


Schéma 47

Malgré différents essais, le produit décarboxylé n'a pu être obtenu, mettant ainsi rapidement un terme à cette voie de synthèse.

### 6) Voie (e)

La voie (e) nous permet d'accéder en théorie à l'analogue isoquinoléinique **24** de la mélatonine. Elle présentait l'avantage d'introduire un groupement en position 4 du noyau isoquinoléinique en même temps que la cyclisation (schéma 48).

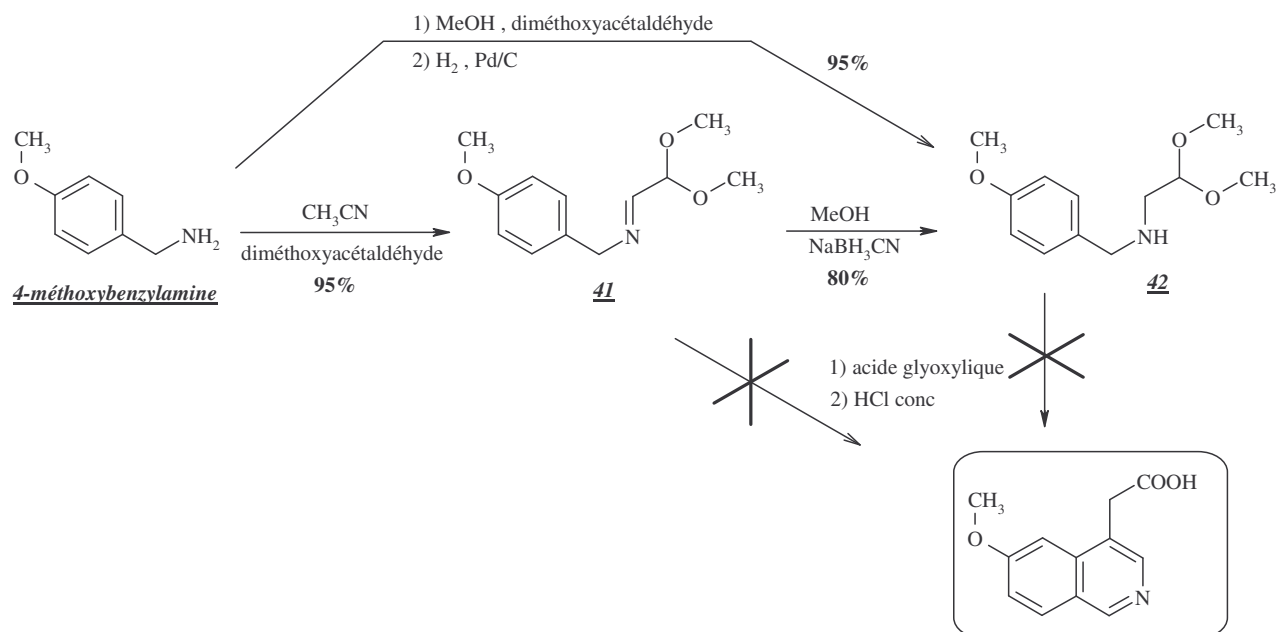
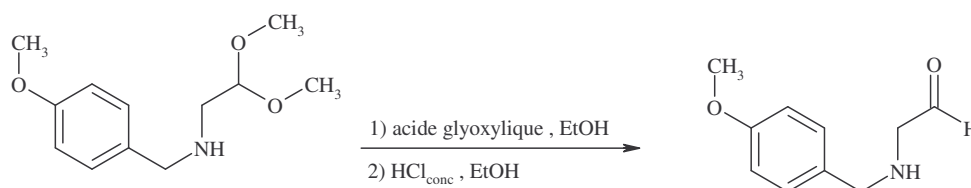


Schéma 48

Tout d'abord, la 4-méthoxybenzylamine est mise en réaction avec le diméthoxyacétaldéhyde afin de former l'imine **41**. Celle-ci est ensuite mise en réaction avec

de l'acide glyoxylique, qui est censé amener la chaîne précurseur intéressante en position 4 lors de la cyclisation, puis de l'acide chlorhydrique concentré est ajouté afin, en théorie, de former le cycle isoquinoléinique. Il s'agit d'une cyclisation de type *Pomeranz-Fritsch* <sup>[121]</sup>. Mais aucune réaction n'a lieu, et c'est de la 4-méthoxybenzylamine qui est récupérée.

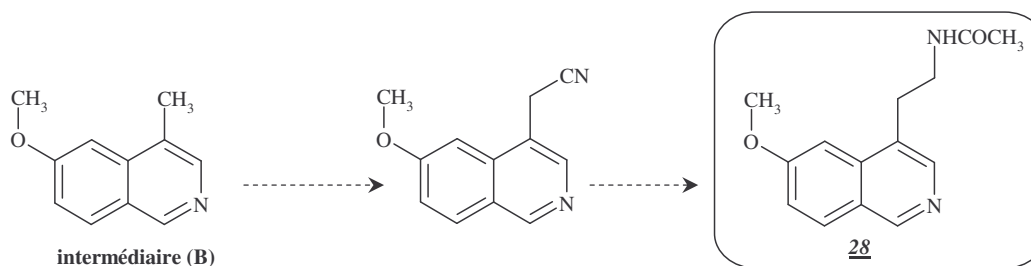
L'imine a alors été réduite (composé **42**) par action du cyanoborohydrure de sodium dans le méthanol avant d'être remise en réaction avec l'acide glyoxylique et l'acide chlorhydrique concentré. Mais là encore, la cyclisation ne se fait pas et seul un produit se caractérisant en infrarouge par une bande à  $1713\text{ cm}^{-1}$  et  $3200\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$  correspondant probablement au produit déprotégé est récupéré (*schéma 49*). Le composé **42** peut par ailleurs être obtenu à partir de la 4-méthoxybenzylamine par réaction avec le diméthoxyacétaldéhyde puis réduction sous hydrogène en présence de palladium sur charbon.

*Schéma 49*

La position du groupement méthoxy, en para, n'était pas favorable à cette cyclisation, ce qui a été confirmé par les différents essais réalisés. La position du groupement méthoxy a donc une grande importance lors de la cyclisation et la position méta semble la plus favorable.

### 7) Voie (f)

La voie (f) nous permet en principe d'accéder à l'analogue isoquinoléinique **24** de la mélatonine à partir de l'intermédiaire (B) par introduction, sur le méthyle en position 4 du cycle isoquinoléinique, d'une chaîne portant un groupement fonctionnel intéressant (*schéma 50*) :

*Schéma 50*

La réaction a, dans un premier temps, été réalisée dans le tétrahydrofur anhydre à  $-78^{\circ}\text{C}$  en présence de *n*-butyllithium <sup>[130]</sup> et de bromoacétonitrile. Le produit qui se forme a été isolé sur gel de silice et caractérisé par infrarouge et RMN du proton (300MHz).

Celui-ci se caractérise en infrarouge par l'absence de bande caractéristique d'un nitrile vers  $2250\text{ cm}^{-1}$  mais la présence de bandes de fortes intensités entre  $2800$  et  $2950\text{ cm}^{-1}$  caractéristiques des liaisons  $-\text{CH}_2$ . La RMN du proton ( $\text{CDCl}_3$ ) nous indique que le méthyle de la position 4 est toujours présent (2,54 ppm ; s ; 3H), mais que le proton  $\text{H}_1$  a disparu. De

❖ <sup>[121]</sup> Wiley J., *The Chemistry of heterocyclic compounds Isoquinolines*, Ed. Guenter Grethe, 1981, vol. 38(1), p221

❖ <sup>[130]</sup> Govoni M. et coll., *Journal of Medicinal Chemistry*, 2003, 46, 5812-5824



plus, le spectre nous informe sur la présence d'un grand nombre de protons aliphatiques : (0,97 ppm ; t ; 3H), (1,42-1,52 ppm ; m ; 2H), (1,75-1,85 ppm ; m ; 2H) et (3,21 ppm ; t ; 2H).

Il ne s'agit donc pas du nitrile attendu mais du composé **43** alkylé en 1 (*schéma 51*), correspondant à une réaction d'addition butyl sur un dérivé imine. La même réaction réalisée en présence diisopropylamidure de lithium <sup>[131]</sup> et de bromoacétonitrile ne conduit à la formation d'aucun produit.

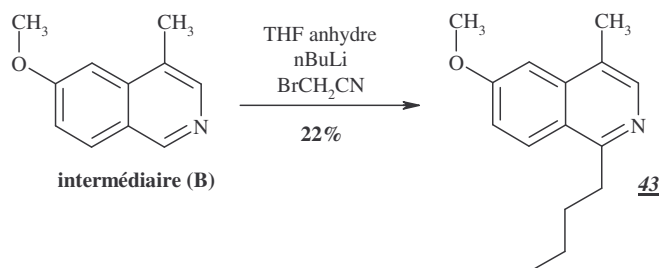
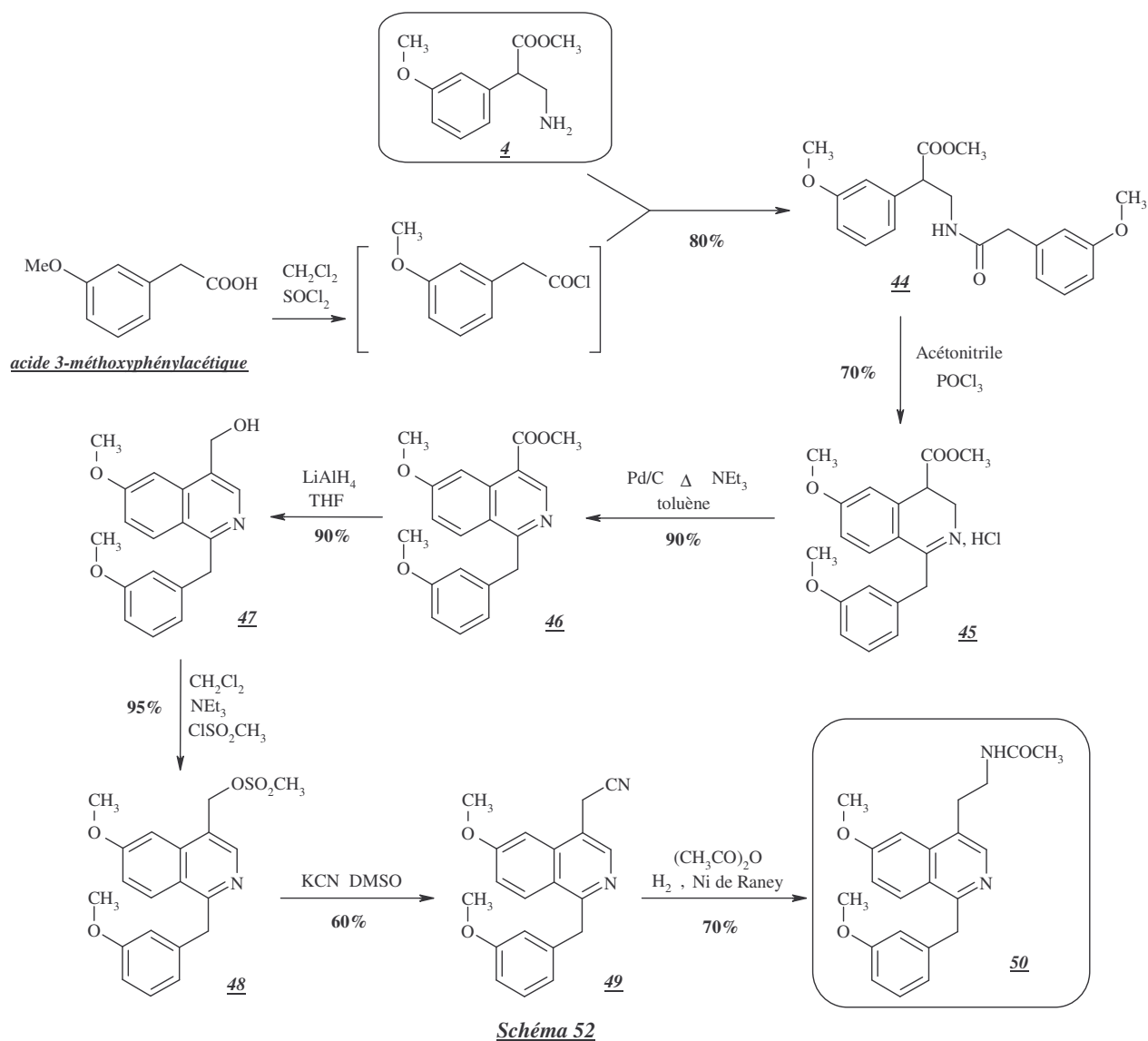


Schéma 51

Le proton de la position 1 semble donc plus labile que ceux du groupement méthyle situé en position 4. Par contre, l'ion ainsi formé n'a pas réagi avec le bromoacétonitrile mais avec le butyl du n-butyllithium.

### III . Introduction d'un groupement benzyle substitué en position 1 du cycle isoquinoléinique

Un groupement benzyle substitué en 3 par un groupement méthoxy a été introduit en position 1 du cycle isoquinoléinique. Afin d'accéder à ce composé, nous nous sommes basés sur la voie de synthèse (a) de l'analogue isoquinoléinique **24** décrit précédemment. Le schéma de synthèse est donc le suivant (*schéma 52*) :



L'acide 3-méthoxyphénylacétique est d'abord transformé en chlorure d'acide par action du chlorure de thionyle dans le dichlorométhane, puis celui-ci est mis directement en réaction avec l'amine **4** afin de former l'amide **44** avec un rendement de 80%.

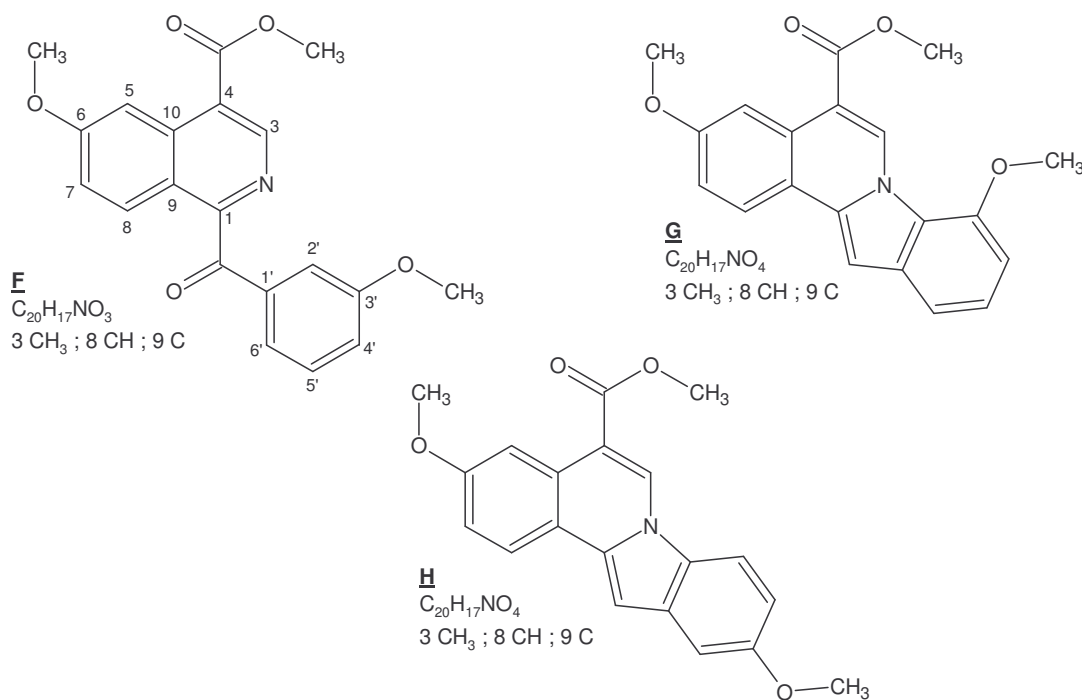
L'action de l'oxychlorure de phosphore dans l'acétonitrile sur l'amide **44** conduit à la cyclisation en dihydroisoquinoléine **45** selon la réaction de *Bischler-Napieralski*. Cette fois-ci, lors de la cyclisation, seul l'isomère correspondant à la cyclisation en para du méthoxy a été isolé, et avec un bon rendement de 70%. La formation de l'isomère issu de la cyclisation en ortho du méthoxy est probablement gênée le groupement benzyle très encombrant.

Le chauffage à reflux de la dihydroisoquinoléine **45** sous forme base en présence de palladium sur charbon dans le toluène permet son aromatisation et l'obtention de l'isoquinoléine **46** avec un très bon rendement de 90%. Par contre, la même réaction réalisée dans le décahydronaphtalène conduit à la formation d'un second produit, non soluble dans le méthanol, qui a été isolé par filtration et caractérisé par infrarouge, RMN du proton (300MHz), RMN du carbone, RMN 2D (COSY, HMBC) et LC/MS.

Tout d'abord celui-ci se caractérise en infrarouge par une bande à  $1720\text{ cm}^{-1}$  caractéristique du C=O de la fonction ester, mais également par une bande à  $1663\text{ cm}^{-1}$  qui indiquerait la présence soit d'un autre C=O, soit d'une double liaison C=C conjuguée. La

RMN du proton (DMSO- $d_6$ ) nous indique que la fonction ester et les deux groupements méthoxy sont toujours présents : (3,82 ppm ; s ; 3H) et (3,98-4,01 ppm ; M ; 6H). De plus, les intégrations nous donnent 8 protons aromatiques. Par contre, ceux-ci étant mal définis (présence de nombreux massifs), il est difficile de les attribuer.

Plusieurs structures ont alors été envisagées :



Le composé **F** pourrait être issu d'une aromatisation suivi d'une oxydation d'une composé **45**. Les composés **G** et **H** seraient quant à eux issus d'une cyclisation au niveau de l'azote hétérocyclique du composé **45** suivi d'une aromatisation. Tous ces composés comportent 17 protons dont 8 aromatiques et 20 carbones dont 3  $CH_3$ , 8 CH et 9 C. Les seules différences se font au niveau du nombre de C=O et au niveau des couplages.

Afin de déterminer sans ambiguïté le composé formé, nous avons donc jugé opportun de réaliser une RMN du carbone ainsi que de la RMN 2D qui nous révélera les interactions carbone/hydrogène et hydrogène/hydrogène (les spectres sont en annexe).

La RMN du carbone (J Mod  $^{13}C$ ), nous indique la présence de 9 C /  $CH_2$ , et 11 CH /  $CH_3$ . La RMN 2D HSQC nous montre les couplages C/H (J1) (tableau 15).

Tableau 15

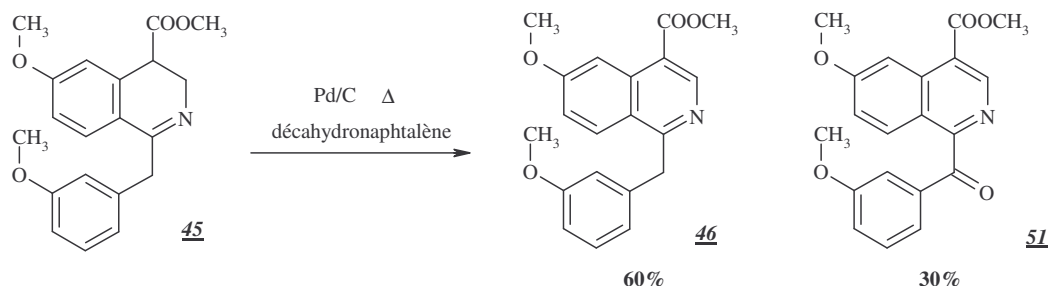
<i>J Mod <sup>13</sup>C</i>		<i>HSQC</i>		<i>J Mod <sup>13</sup>C</i>		<i>HSQC</i>	
carbone ppm	type de carbone	H ppm	H type	carbone ppm	type de carbone	H ppm	H type
178,27	C (CO <sub>cétone</sub> )	-	-	116,50	CH (C <sub>7</sub> )	7 (d)	H <sub>7</sub>
160,57	C (C <sub>6</sub> )	-	-	114,88	CH	6,74 (d)	H <sub>6</sub>
155,41	C (CO <sub>ester</sub> )	-	-	113,77	CH	6,86 (d ?)	H <sub>4</sub> ou H <sub>5</sub>
150,23	C	-	-	113,49	C (C <sub>9</sub> )	-	-
142,00	C (C <sub>1</sub> ou C <sub>10</sub> )	-	-	111,89	C	-	-
132,07	C (C <sub>1</sub> ou C <sub>10</sub> )	-	-	105,72	CH	6,98 (s)	H <sub>2</sub>
125,49	CH (C <sub>3</sub> )	8,54 (s)	H <sub>3</sub>	95,22	CH (C <sub>8</sub> )	8,17 (s)	H <sub>8</sub>
125,39	C	-	-	46,49	CH <sub>3</sub>	3,58 (s)	OCH <sub>3</sub> (iso)
121,40	CH (C <sub>5</sub> )	7,54 (d)	H <sub>5</sub>	45,59	CH <sub>3</sub>	3,34 (s)	OCH <sub>3</sub> (benz)
121,36	CH	6,89 (dd ?)	H <sub>4</sub> ou H <sub>5</sub>	43,94	CH <sub>3</sub>	3,6 (s)	COOCH <sub>3</sub>

Le spectre COSY montre que le proton à 8,17 ppm est couplé avec le proton à 7 ppm et avec celui à 7,54 ppm. Il nous permet ainsi de repérer le proton aromatique H<sub>7</sub>.

Enfin la RMN 2D HMBC montrent les couplages à travers les liaisons (J<sub>2</sub>, J<sub>3</sub> voir J<sub>4</sub>) :

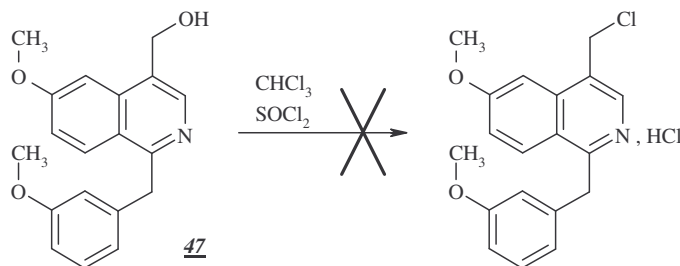
- les protons H<sub>5</sub> et H<sub>7</sub> ont un carbone en commun à 113,49 ppm qui ne peut être que C<sub>9</sub>.
- le carbone à 160,57 ppm est corrélé avec H<sub>5</sub> et H<sub>8</sub> ainsi qu'avec le méthyle à 3,58 ppm. Il s'agit donc du carbone C<sub>6</sub>.
- le méthyle à 3,6 ppm est corrélé avec le carbone à 155,41 ppm, lui-même corrélé avec H<sub>3</sub>. Il s'agit donc du C=O de l'ester.
- H<sub>3</sub> et H<sub>5</sub> sont corrélés tous les deux aux deux carbones à 132,07 et 142,0 ppm. Il s'agit donc des carbones C<sub>1</sub> et C<sub>10</sub>.
- le dernier méthyle (3,34 ppm) voit le carbone à 150,23 ppm, lui-même corrélé aux protons à 121,36 ppm ; 114,88 ppm ; 113,77 ppm et 105,72 ppm.
- le carbone à 178,27 ppm est corrélé aux protons à 6,98 ppm et 6,74 ppm. Il ne peut donc s'agir que du CO de la cétone corrélés aux protons H<sub>4</sub> ou H<sub>5</sub>.

Il s'agit donc du produit d'oxydation **51** (schéma 53).

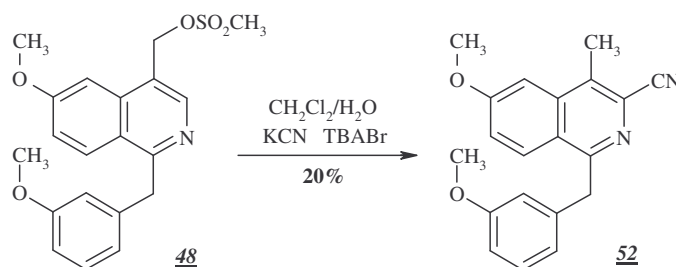


La réduction de la fonction ester du composé **46** par l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofur anhydre à température ambiante donne l'alcool avec un rendement de 90%. Par contre, l'action du chlorure de thionyle sur le dérivé hydroxylé **47** dans le chloroforme à reflux ne permet pas d'obtenir le dérivé chloré correspondant, une

dégradation totale du milieu est observée (*schéma 54*). Le dérivé hydroxylé **47** est alors activé par action du chlorure de méthane sulfonyle, dans le dichlorométhane, en présence de triéthylamine à 0°C.

*Schéma 54*

Le dérivé mésylé **48** est ensuite mis en milieu biphasique dichlorométhane/eau dans lequel sont ajoutés du carbonate de potassium, du cyanure de potassium et du bromure de tétrabutylammonium. Cette réaction conduit à la formation d'un dérivé nitrile, qui a été purifié sur gel de silice, et qui se caractérise en infrarouge par une bande à 2240  $\text{cm}^{-1}$ . Mais il ne s'agit pas du composé **49** attendu. En effet, la RMN du proton (DMSO- $d_6$ ) nous indique la présence d'un méthyle (2,79 ppm ; s ; 3H), et l'absence des protons H<sub>3</sub> et H<sub>4</sub>. Le nitrile est donc en fait sur la position 3 du cycle isoquinoléinique (*schéma 55*). Par contre, l'action du cyanure de potassium sur le dérivé mésylé **48** dans le diméthyle sulfoxyde à température ambiante conduit à la formation du dérivé cyané **49** attendu avec un rendement de 60%.

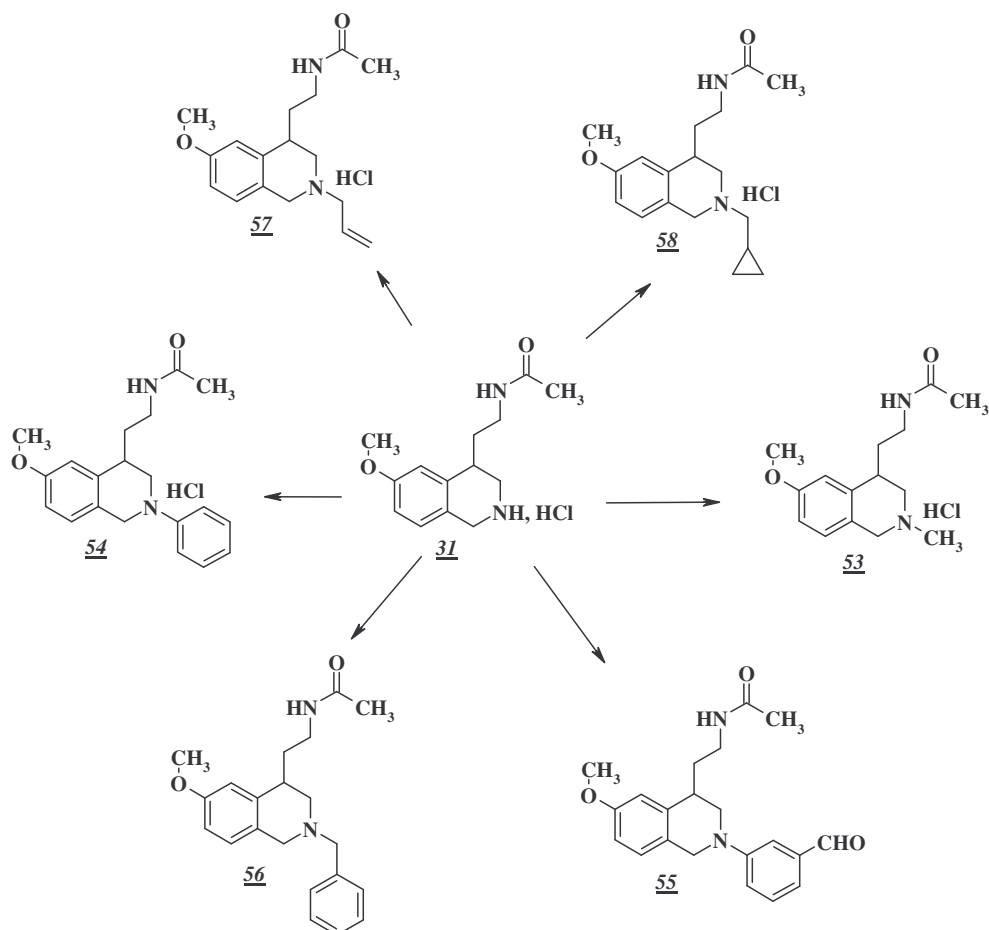
*Schéma 55*

Le bromure de tétrabutylammonium est connu pour être un catalyseur de formation de liaisons C-C. Il semble que dans le cas de la réaction précédente (*schéma 55*), l'hydrogène en position 3 soit plus nucléophile que le groupement mésyle.

Finalement, l'amide **50** est obtenu en une seule étape à partir du nitrile **49** par réduction catalytique en présence de nickel de Raney dans l'anhydride acétique sous une pression d'hydrogène de 10 bars et à température ambiante, avec un rendement de 70% après recristallisation dans le toluène. Dans le cas présent, aucune réduction du cycle n'a été observée, probablement dû à l'encombrement du substituant en position 1 qui empêche un accès aisée aux liaisons du cycle isoquinoléinique, d'où le bon rendement de cette réaction.

#### IV . Introduction de groupements sur l'azote tétrahydroisoquinoléinique

Divers groupements ont été introduits sur l'azote hétérocyclique de l'analogue tétrahydroisoquinoléinique **31**.



### 1) Synthèse du chlorhydrate de *N*-[(2-méthyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléin-4-yl)-éthyl]acétamide (**53**)

La méthylation de l'azote se fait par ajout à 0°C d'acide formique et de formaldéhyde à 37% sur l'amine **31**. Après chauffage à 80°C pendant 24h <sup>[132]</sup>, le composé *N*-méthylé est obtenu avec un rendement de 30% après extraction et purification (schéma 56).

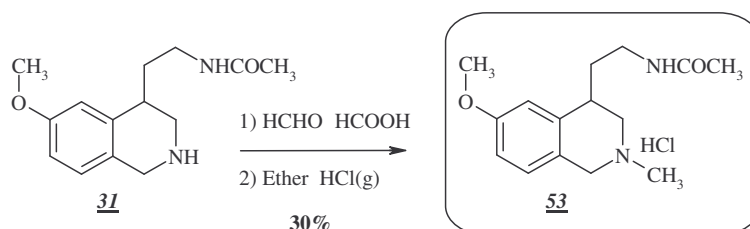


Schéma 56

Il s'agit d'une réaction d'amination réductrice sur une amine secondaire, ou *N*-méthylation d'Eschweiler-Clarke <sup>[133]</sup> (schéma 57) :

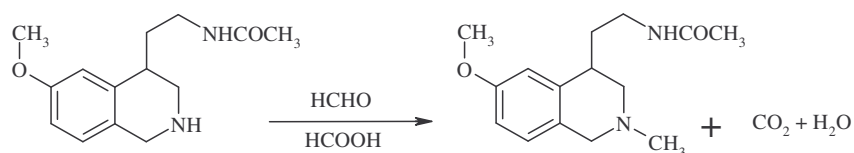


Schéma 57

### 2) Synthèse du chlorhydrate de *N*-[(2-phényl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléin-4-yl)-éthyl]acétamide (**54**)

Des essais de *N*-substitution par un phényle ont dans un premier temps été effectués en présence d'acétate de palladium (II), de BINAP et de tertibutanolate de potassium dans le toluène. Mais cette réaction touchait à l'acétamide (schéma 58).

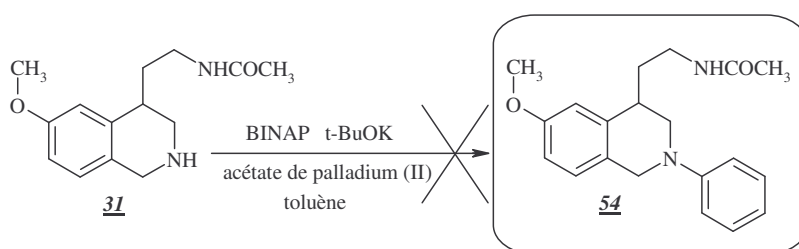
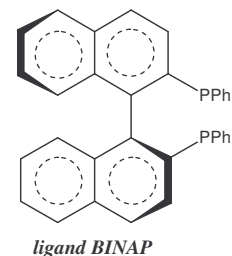


Schéma 58



Par contre, l'action du triphényl bismuth et de l'acétate de cuivre <sup>[134]</sup> sur l'amine **31** en solution dans le dichlorométhane conduit, selon une réaction de *N*-arylation, à la formation du composé *N*-phényl désiré avec un rendement de 75% (schéma 59).

♦ <sup>[132]</sup> Ebden M. R. et coll., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 12923-12952  
 ♦ <sup>[133]</sup> Eschweiler W. et coll., *Chemical Bericht*, **1905**, *38*, 880-882  
 ♦ <sup>[134]</sup> Barton D.H.R. et coll., *Tetrahedron Letters*, **1987**, *28(8)*, 887-890



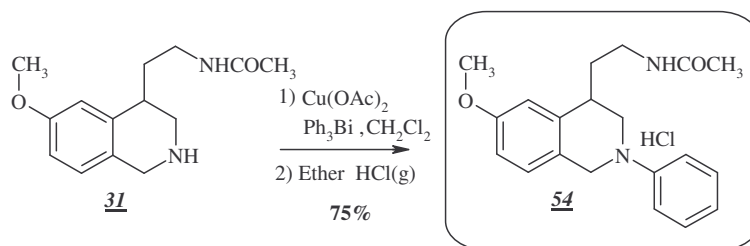
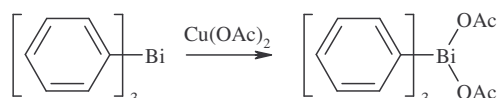


Schéma 59

La réaction passe par un couplage avec un intermédiaire du cuivre (III) résultant de l'addition oxydative de ligands acétate sur le réactif bismuth <sup>[135]</sup>.



### 3) Synthèse du *N*-[2-(3-formylphényl)-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl]-éthylacétamide (55)

Le dérivé **31** et l'acide 3-formylphénylboronique, en présence d'acétate de cuivre et de triéthylamine dans le dichlorométhane, conduisent à la formation du composé *N*-substitué désiré avec un rendement de 12% (schéma 60).

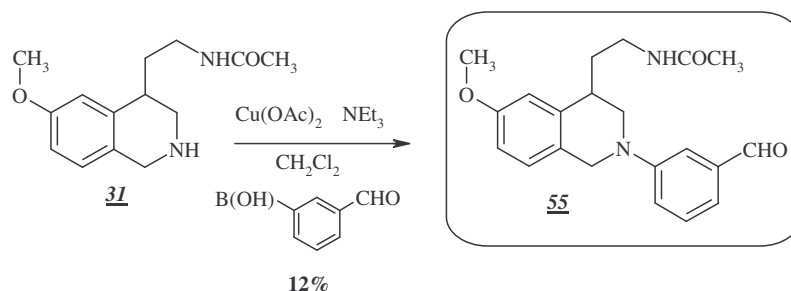


Schéma 60

### 4) Synthèse du *N*-[2-benzyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléin-4-yl]éthylacétamide (56)

Le chlorhydrate du dérivé **31** est mis en suspension dans du diméthylformamide en présence de carbonate de potassium afin de former la base *in situ*. Du bromure de benzyle est ensuite ajouté goutte à goutte conduisant, après chauffage, à la formation du composé *N*-substitué désiré (schéma 61).

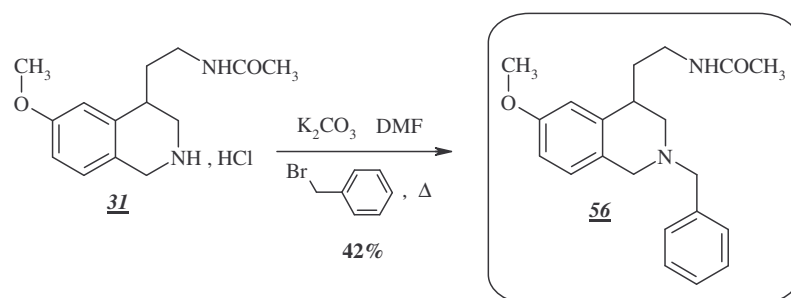


Schéma 61

### 5) Synthèse des composés N-alkyl (57) et (58)

Le chlorhydrate du dérivé **31** est mis en suspension dans de l'acétone en présence de carbonate de potassium afin de former la base *in situ*. Du bromure d'alkyle est ensuite ajouté goutte à goutte conduisant, après agitation pendant 24h à température ambiante, à la formation des composés N substitués désirés avec des rendements de 30% (schéma 62).

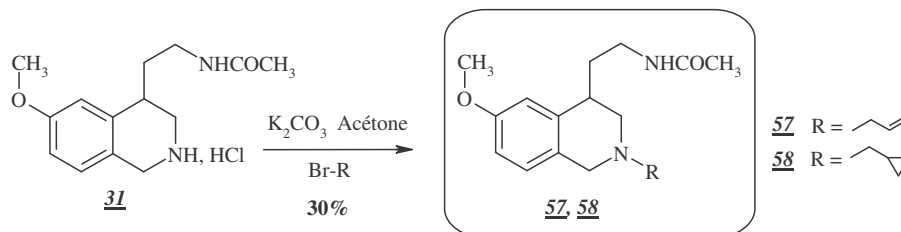


Schéma 62

### 6) Essai de synthèse du N-[2-(6-méthoxy-2-(3-méthoxyphényl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)-éthyl]acétamide

Le dérivé **31** et l'acide 3-méthoxyphénylboronique sont mis en réaction dans le dichlorométhane en présence d'acétate de cuivre et de triéthylamine (schéma 63). Il y a bien formation d'un produit mais celui-ci n'est pas stable et se dégrade lors de sa purification. Il n'a donc pas pu être caractérisé.

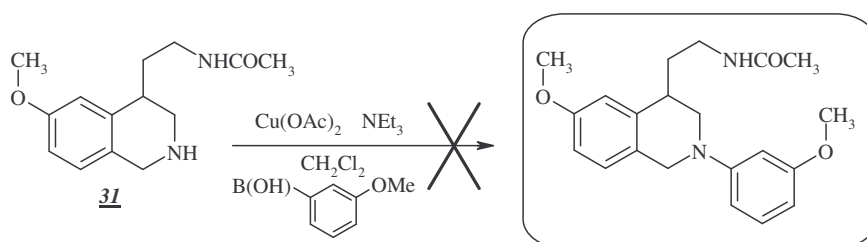


Schéma 63

### 7) Essai de synthèse du N-[2-(6-méthoxy-2-(3-hydroxyméthylphényl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)-éthyl]acétamide

La fonction formyl du composé **55** est réduite dans le méthanol par action du borohydrure de sodium (schéma 64). Il y a bien formation d'un produit mais celui-ci n'est pas stable et se dégrade. Il n'a donc pas pu être caractérisé.

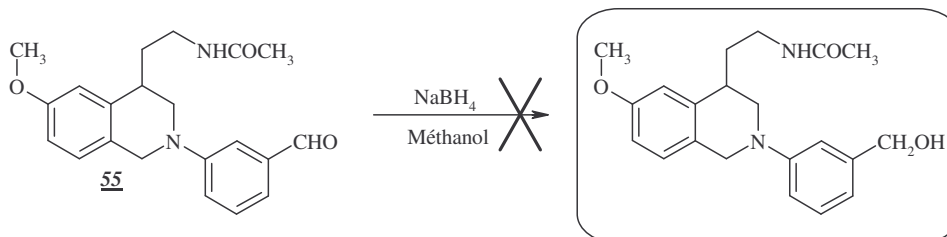


Schéma 64

## V . Homologation de la longueur de la chaîne acétamide

### 1) Synthèse des homologues inférieurs tétrahydroisoquinoléinique et isoquinoléinique (61) et (62)

Le schéma rétrosynthétique suivant décrit une voie d'accès aux analogues tétrahydroisoquinoléinique et isoquinoléinique en C1 à partir de l'intermédiaire mésylé 29 dont la synthèse a été décrite précédemment (schéma 65) :

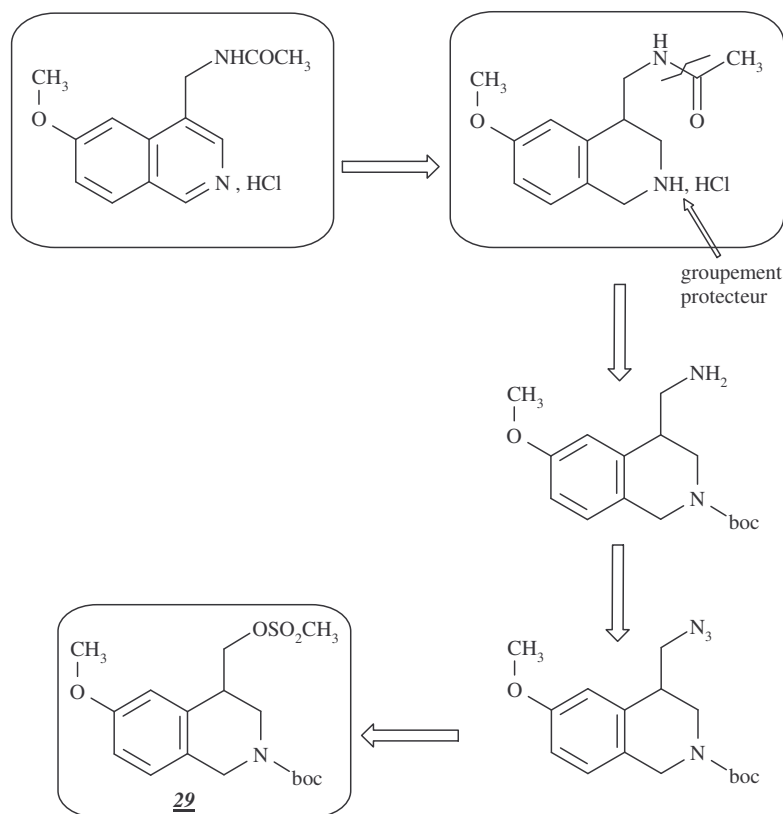
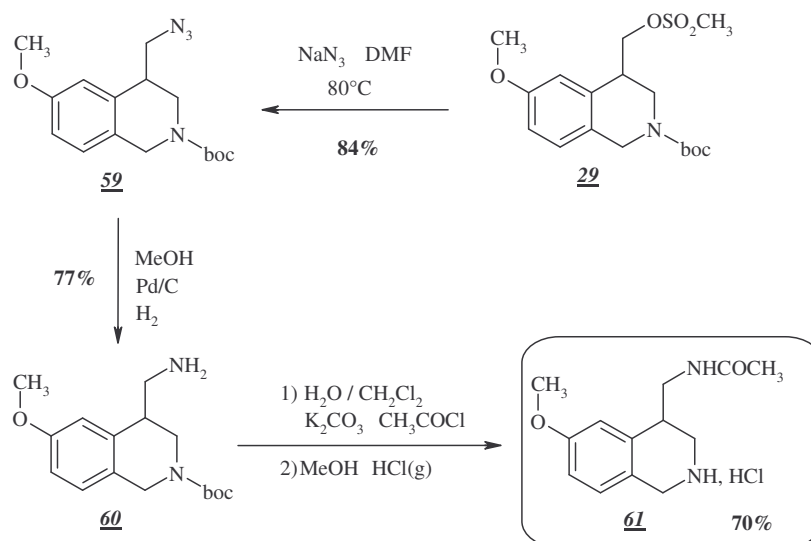


Schéma 65

Afin d'accéder dans un premier temps à l'homologue inférieur tétrahydroisoquinoléinique **61**, le schéma de synthèse suivant (schéma 66) a été mis au point :

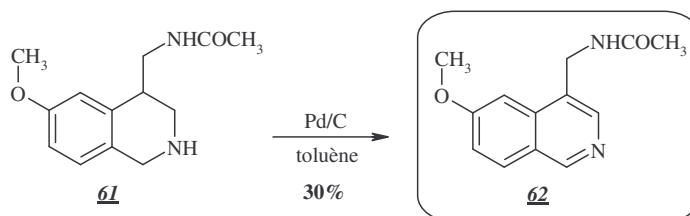


L'action de l'azoture de sodium sur le dérivé mésylé **29** dans le diméthylformamide à 80°C conduit à la formation du dérivé **59** avec un rendement de 84%<sup>[136]</sup>. Contrairement à la substitution nucléophile dans le diméthyle sulfoxyde en présence de cyanure de potassium, cette réaction ne conduit pas à la formation du produit d'élimination.

L'azide **59** est ensuite réduit en présence de palladium sur charbon dans le méthanol sous atmosphère d'hydrogène à température ambiante pour conduire à l'amine **60** avec un rendement de 77%.

L'amine **60** ainsi obtenue est ensuite mise en solution dans un mélange eau/dichlorométhane en présence de carbonate de potassium. Le chlorure d'acétyle est alors ajouté progressivement et le milieu est laissé sous agitation à température ambiante une demi-heure. L'acétamide ainsi obtenu n'est pas isolé et est déprotégé par action d'une solution méthanolique saturée en acide chlorhydrique gaz. L'analogue tétrahydroisoquinoléinique **61** est alors directement obtenu sous forme de chlorhydrate avec un rendement de 70% après recristallisation dans l'acétonitrile.

Enfin, l'aromatisation de l'analogue tétrahydroisoquinoléinique **61** en présence de carbonate de potassium et de palladium sur charbon dans le toluène à reflux, conduit à l'homologue isoquinoléinique en C1 **62** avec un rendement de 30% (schéma 67).



❖ <sup>[136]</sup> Nelson P. H. et coll., *Journal of Medicinal Chemistry*, 1996, 39, 4181-4196

## 2) Synthèse des homologues supérieurs en C3 tétrahydroisoquinolinique et isoquinolinique (64) et (65)

Le schéma rétrosynthétique suivant décrit une voie d'accès possible aux analogues tétrahydroisoquinolinique et isoquinolinique en C3 à partir de l'intermédiaire mésylé **29** dont la synthèse a été décrite précédemment (schéma 68) :

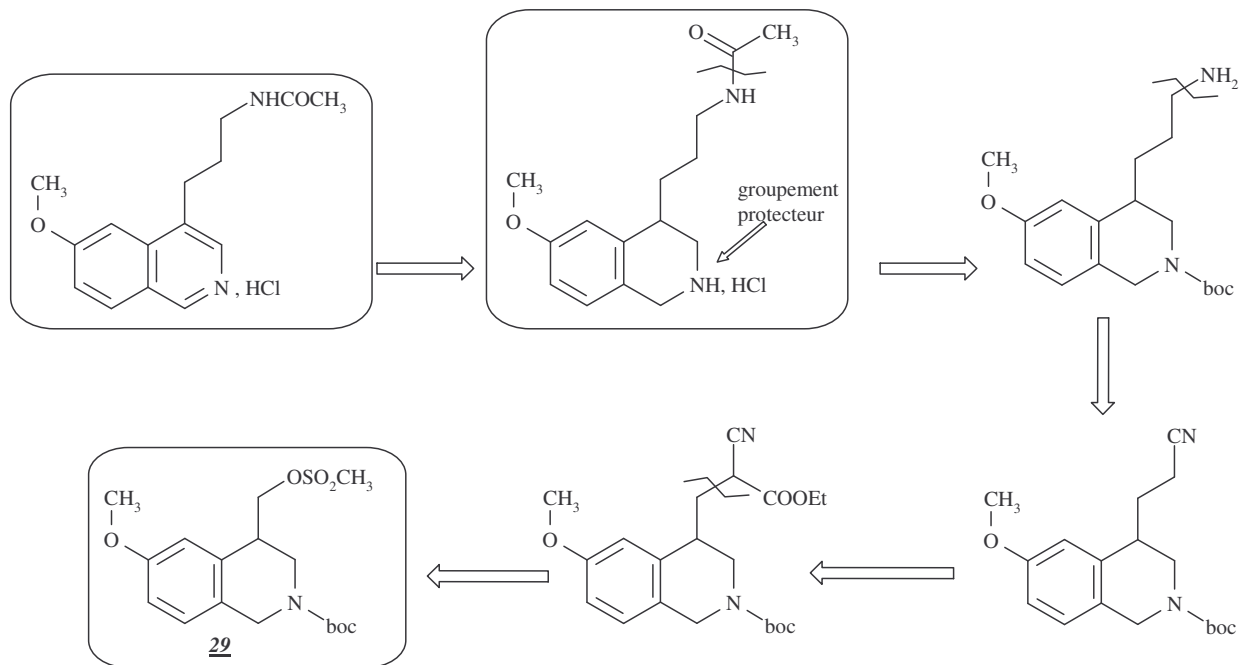


Schéma 68

Afin d'accéder dans un premier temps à l'homologue supérieur tétrahydroisoquinolinique **64**, le schéma de synthèse suivant (schéma 69) a été mis au point :

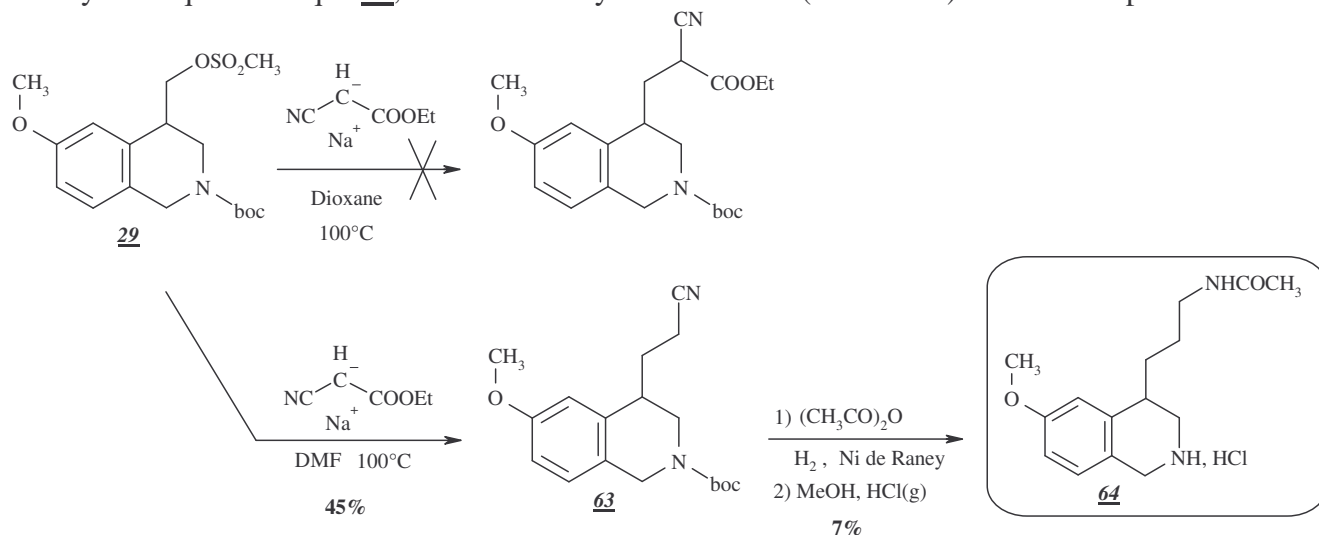


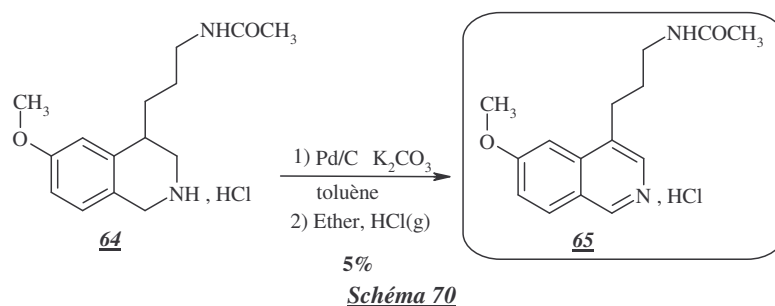
Schéma 69

Le sel est tout d'abord formé par dissolution de sodium dans de l'éthanol absolu. Le cyanoacétate d'éthyle est alors ajouté à la solution à température ambiante. On observe au bout de quelques minutes la formation d'un précipité blanc. Après évaporation, le sel est mis en solution dans du dioxane, la solution est chauffée à 100°C et le dérivé mésylé **29** est ajouté progressivement. Mais aucune réaction n'est observée, même après plusieurs jours à reflux.

La même réaction a alors été réalisée dans du diméthylformamide à 100°C pendant une nuit. Un produit est isolé avec 45% de rendement, possédant une bande caractéristique du nitrile en infrarouge mais aucune bande caractéristique de l'ester n'est visible. L'analyse RMN confirme l'absence de l'ester. Le produit formé est en fait le produit décarboxylé **63**.

L'amide **64** est obtenu en une seule étape à partir du nitrile **63** par réduction catalytique en présence de nickel de Raney dans l'anhydride acétique sous une pression d'hydrogène de 50 bars et à 60°C. L'acétamide ainsi obtenu n'est pas isolé et est déprotégé par action d'une solution méthanolique saturée en acide chlorhydrique gazeux. Le composé tétrahydroisoquinoléinique **64** est alors directement obtenu sous forme de chlorhydrate avec un rendement inférieur à 10%.

Enfin, l'aromatisation de la tétrahydroisoquinoléine **64** en présence de carbonate de potassium et de palladium sur charbon dans le toluène à reflux, conduit à l'homologue isoquinoléinique en C3 **65** mais avec un rendement très faible de 5% après recristallisation dans l'acétonitrile (*schéma 70*).



## VI. Modulation de l'amide sur la chaîne acétamidoéthyle

Afin d'accéder aux différents amides isoquinoléiniques, nous avons choisi une voie de synthèse basée sur la voie (b) décrite précédemment pour l'obtention des analogues stricts isoquinoléiniques. Les amides tétrahydroisoquinoléiniques sont donc synthétisés dans un premier temps, puis sont aromatisés pour conduire aux amides isoquinoléiniques désirés.

### 1) Synthèse des amides tétrahydroisoquinoléiniques

Les amides tétrahydroisoquinoléiniques sont obtenus à partir du composé tétrahydroisoquinoléinique nitrile **30** (schéma 71) dont la synthèse a été décrite précédemment :

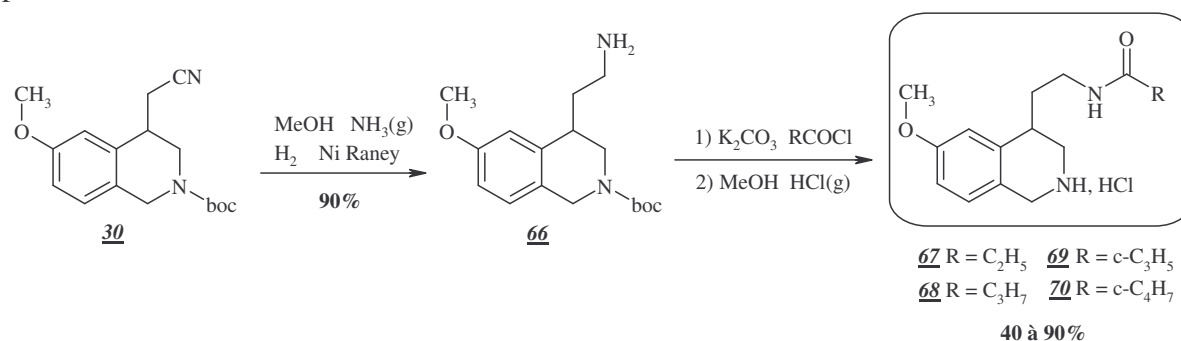
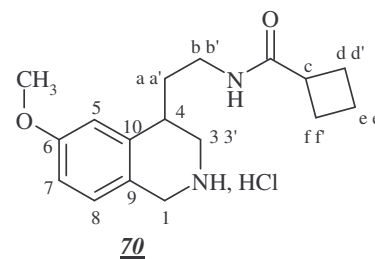


Schéma 71

L'amine **66** est obtenue par réduction du nitrile **30** dans le méthanol saturé en ammoniac gazeux en présence de nickel de Raney, sous une pression d'hydrogène de 50 bars et à 60°C. Elle est ensuite mise en solution dans un mélange acétate d'éthyle/eau (3/2) en présence de carbonate de potassium. L'ajout du chlorure d'acide choisi permet la formation des amides tétrahydroisoquinoléiniques désirés, après déprotection dans une solution de méthanol saturée en acide chlorhydrique gazeux.

Cependant le spectre RMN du proton de l'amide **70** ne permet pas de déterminer sans ambiguïté les différents protons aliphatiques, ceux-ci sortant en effet en massifs superposés. Nous avons donc fait des spectres RMN du carbone et 2D (COSY, HSQC, HMBC) afin de déterminer précisément tous les protons (les spectres sont en annexe).



La RMN du carbone (J Mod <sup>13</sup>C), nous indique la présence de 11 C / CH<sub>2</sub>, et 6 CH / CH<sub>3</sub>. La RMN 2D HSQC nous montre les couplages C/H (J1). Enfin la RMN 2D HMBC montrent les couplages à travers les liaisons (J2, J3 voir J4) (tableau 16) :

- le carbone à 159 ppm est corrélé aux protons H<sub>8</sub>, H<sub>5</sub> et OCH<sub>3</sub>. Il s'agit donc du carbone C<sub>6</sub>.
- le carbone à 138 ppm est corrélé aux protons H<sub>8</sub> et H<sub>1</sub>. Il s'agit donc du carbone C<sub>10</sub>.
- le carbone à 32 ppm (CH) est corrélé au protons H. Il s'agit donc du carbone C<sub>4</sub>.



Tableau 16

<i>J Mod</i> <sup>13</sup> C		<i>HSQC</i>		<i>J Mod</i> <sup>13</sup> C		<i>HSQC</i>	
carbone ppm	type de carbone	H ppm	H type	carbone ppm	type de carbone	H ppm	H type
174	C (C=O)	-	-	44	CH <sub>2</sub> (C <sub>3</sub> )	~ 3,15 et 3,4	H <sub>3</sub> et H <sub>3'</sub>
159	C (C <sub>6</sub> )	-	-	43,5	CH <sub>2</sub> (C <sub>1</sub> )	4,15 (s)	H <sub>1</sub>
138	C (C <sub>10</sub> )	-	-	39	CH (C <sub>c</sub> )	~ 3	H <sub>c</sub>
128	CH (C <sub>8</sub> )	7,14 (d)	H <sub>8</sub>	36	CH <sub>2</sub> (C <sub>b</sub> )	~ 3,1	H <sub>b</sub> et H <sub>b'</sub>
121	C (C <sub>9</sub> )	-	-	33,5	CH <sub>2</sub> (C <sub>a</sub> )	~ 1,7 et 1,8	H <sub>a</sub> et H <sub>a'</sub>
113,5	CH (C <sub>7</sub> )	~ 6,8	H <sub>7</sub>	32	CH (C <sub>4</sub> )	~ 3,05	H <sub>4</sub>
113	CH (C <sub>5</sub> )	~ 6,85	H <sub>5</sub>	25	2*CH <sub>2</sub> (C <sub>d</sub> et C <sub>f</sub> )	~ 2 et 2,1	H <sub>d</sub> , H <sub>f'</sub> et H <sub>d</sub> , H <sub>f'</sub>
56	CH <sub>3</sub>	3,75	OCH <sub>3</sub>	18	CH <sub>2</sub> (C <sub>e</sub> )	~ 1,65 et 1,75	H <sub>e</sub> et H <sub>e'</sub>

## 2) Synthèse des amides isoquinoléiniques

Le chauffage à reflux des amides tétrahydroisoquinoléiniques précédents en présence de triéthylamine et de palladium sur charbon dans le toluène conduit par aromatisation aux amides isoquinoléiniques avec des rendements de 30 à 50 % (schéma 72).

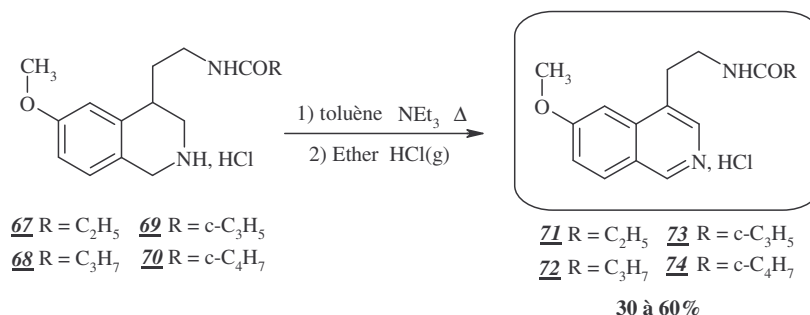


Schéma 72



Afin d'accéder au rétroamide isoquinoléinique en C4, le schéma de synthèse suivant (schéma 74) a donc été mis au point à partir du 3-méthoxyphénylacétonitrile :

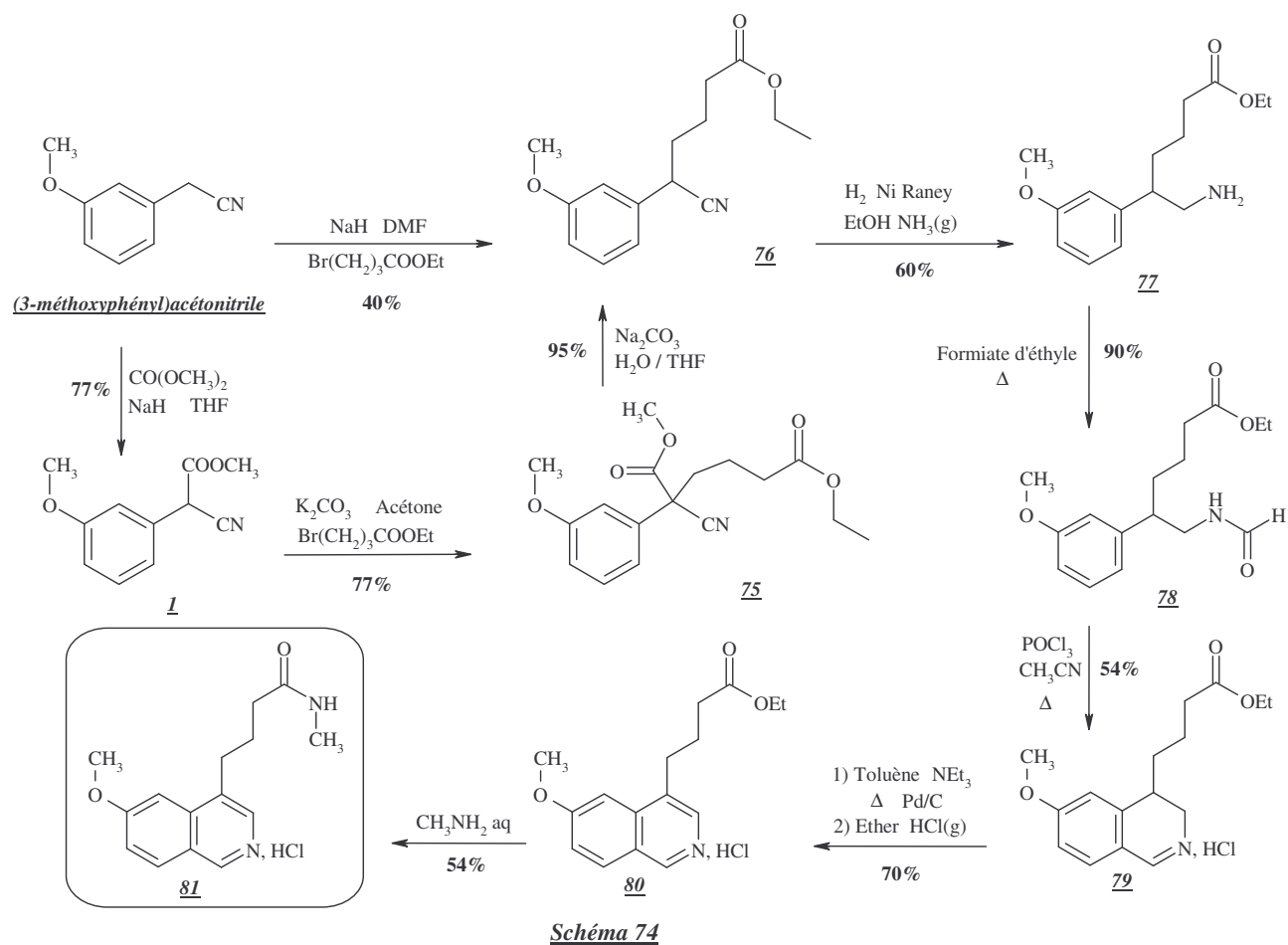


Schéma 74

En fait, l'action du 4-bromobutyrate d'éthyle sur le 3-méthoxyphénylacétonitrile dans l'acétone ne permet pas d'obtenir le dérivé monosubstitué de façon satisfaisante. En effet, il se forme également du dérivé disubstitué, difficilement séparable du dérivé monosubstitué.

La C-alkylation du 3-méthoxyphénylcyanoacétate de méthyle **1** a alors été envisagée. Elle s'effectue à reflux de l'acétone par action du 4-bromobutyrate d'éthyle en présence carbonate de potassium avec un rendement de 77%. La saponification et décarboxylation du composé **75** ainsi obtenu est ensuite réalisée en une seule étape par chauffage à reflux du tétrahydrofurane en présence de carbonate de sodium, sans toucher à l'ester éthylénique. La réaction est quantitative.

L'amine **77** est obtenue avec un rendement de 60% par hydrogénation du dérivé **76** en présence de nickel de Raney dans l'éthanol absolu saturé en ammoniac sous une pression d'hydrogène de 10 bars et à une température de 50°C. La formylation de l'amine **77** sous forme base est réalisée par chauffage à reflux dans le formiate d'éthyle. L'amide **78** est alors obtenu avec un rendement de 90%.

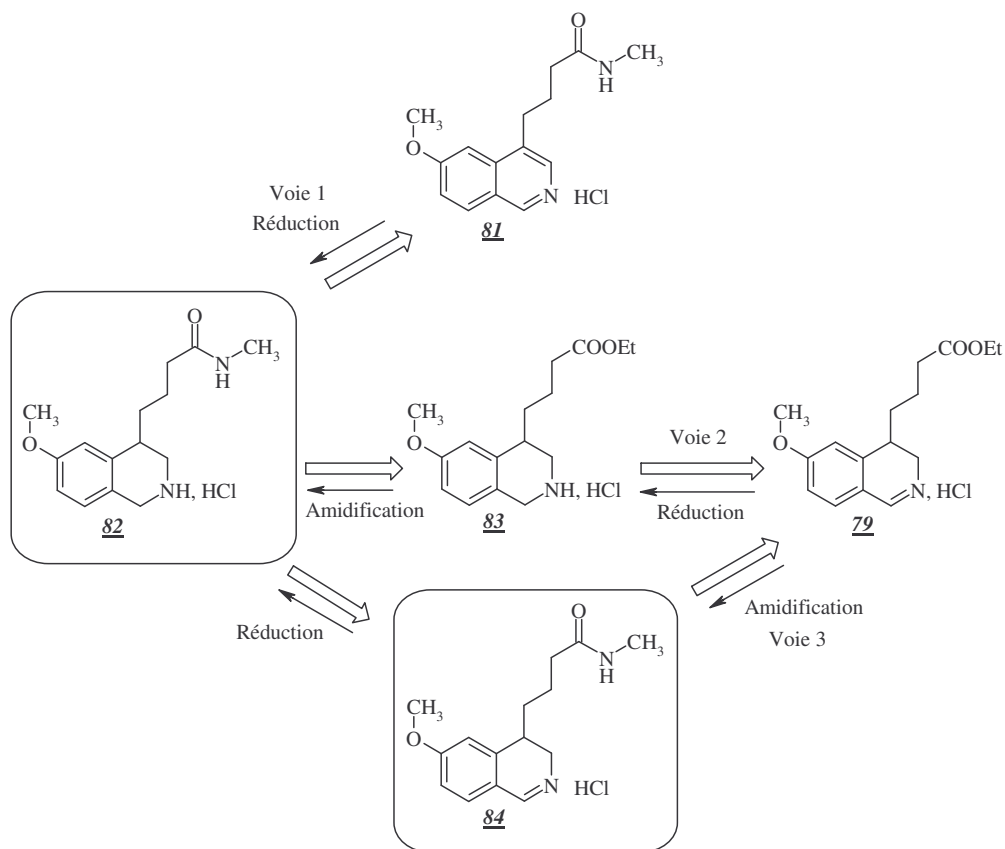
La réaction de cyclisation se fait par action de l'oxychlorure de phosphore sur le formamide **78** à reflux de l'acétonitrile selon la réaction de *Bischler-Napieralski* et conduit à la formation de la dihydroisoquinoléine **79** avec un rendement de 50%.

L'aromatisation est ensuite réalisée par chauffage à reflux dans le toluène en présence de triéthylamine et de palladium sur charbon. L'isoquinoléine **80** est alors obtenue avec un rendement de 70%.

Enfin, l'amidification de l'ester **80** est réalisée par chauffage à reflux dans la méthylamine aqueuse. Le rétroamide isoquinoléinique en C4 **81** désiré est alors obtenu avec un rendement de 50%.

## 2) Synthèse du chlorhydrate de 4-(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléin-4-yl)-N-méthyl-butamide (82)

Trois schémas rétrosynthétiques ont été envisagés afin de synthétiser le rétroamide tétrahydroisoquinoléinique en C4 (*schéma 75*) :

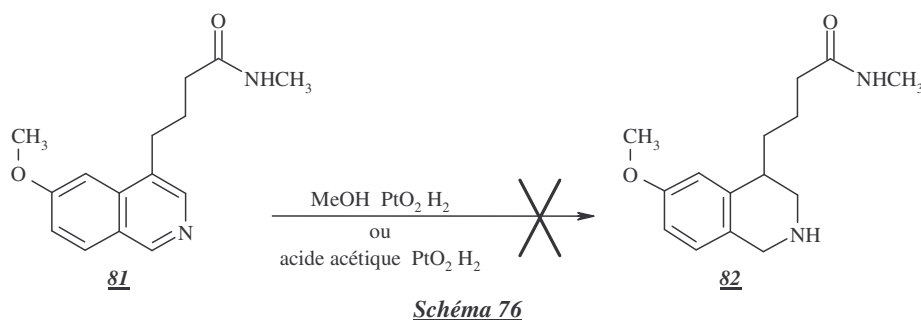


**Schéma 75**

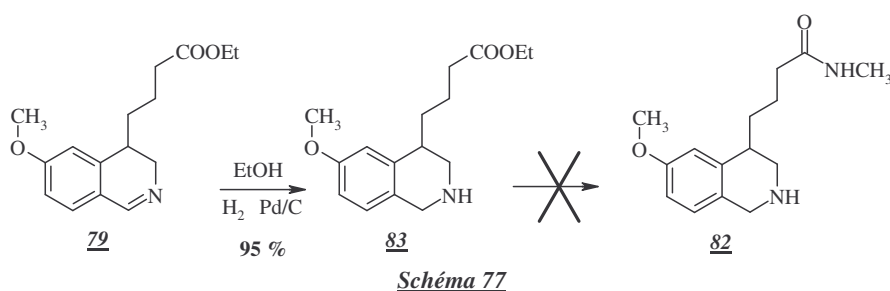
Celui-ci peut en principe être obtenu, soit par réduction du cycle isoquinoléinique du composé **81** décrit précédemment, soit par amidification de l'ester tétrahydroisoquinoléinique correspondant, ou encore par réduction de l'amide dihydroisoquinoléinique correspondant.

**a - Voie 1 : réduction de l'isoquinoléine (81)**

Le rétroamide isoquinoléinique **81** est placé dans un autoclave sous forme base dans du méthanol en présence d'oxyde de platine. Le milieu est laissé sous agitation à température ambiante sous pression d'hydrogène de 50 bars. Mais aucune réduction du cycle isoquinoléinique n'a lieu, même après plusieurs jours. La même réaction a été réalisée dans l'acide acétique sans résultat. Seuls des dégradations de la molécule sont observées (*schéma 76*).

**b - Voie 2 : amidification de la tétrahydroisoquinoléine (83)**

La dihydroisoquinoléine **79** sous forme base, dissoute dans l'éthanol absolu, est réduite en tétrahydroisoquinoléine **83**, sous hydrogène en présence de palladium sur charbon, avec un rendement de 95%. Le dérivé **83** ainsi obtenu est ensuite mis sous forme chlorhydrate avant d'être mis en suspension dans du dichlorométhane. Après ajout de méthylamine aqueuse, le milieu est laissé sous agitation à température ambiante une nuit. Mais aucune réaction n'a lieu. La réaction a été ensuite réalisée à 50°C mais sans résultat. La réaction a également été réalisée dans le tétrahydrofurane, mais toujours sans résultat (*schéma 77*).



### c - Voie 3 : réduction de la dihydroisoquinoléine (84)

L'amidification est alors réalisée sur la dihydroisoquinoléine **79**. Pour cela l'ester est mis en solution sous forme chlorhydrate dans de l'éthanol. Après ajout de méthylamine aqueuse, le milieu est laissé sous agitation à température ambiante. La dihydroisoquinoléine **84** est alors obtenue sous forme base avec un rendement de 96%. La molécule sous forme base est assez instable car elle a tendance à s'aromatiser dans le temps, sous forme chlorhydrate elle est hygroscopique.

La réduction de la dihydroisoquinoléine **84**, dans le méthanol, sous hydrogène en présence de palladium sur charbon, conduit à la tétrahydroisoquinoléine **82** avec un rendement de 60% après recristallisation du chlorhydrate dans l'acétonitrile (*schéma 78*).

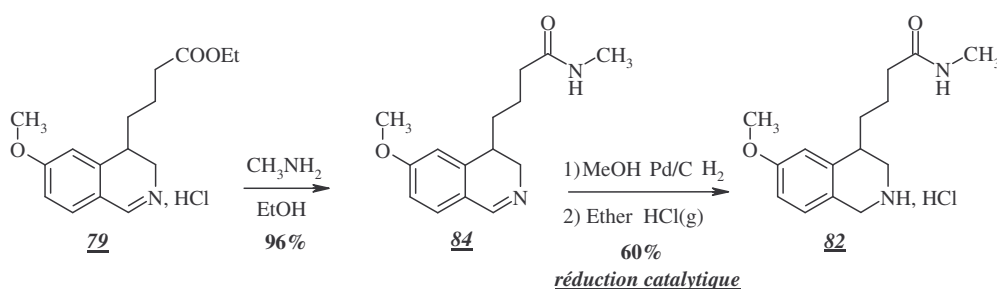


Schéma 78

La réduction a également été réalisée chimiquement en présence de borohydrure de sodium dans le méthanol, ainsi qu'avec le cyanoborohydrure de sodium dans l'acide acétique à température ambiante (*schéma 79*). Ces réductions chimiques conduisent bien à la formation de la tétrahydroisoquinoléine **82** mais n'apportent aucune amélioration dans les rendements par rapport à l'hydrogénation catalytique.

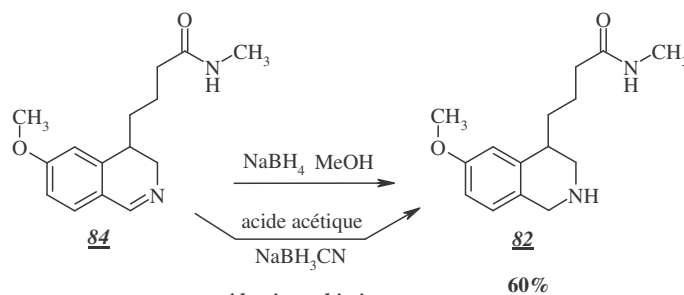
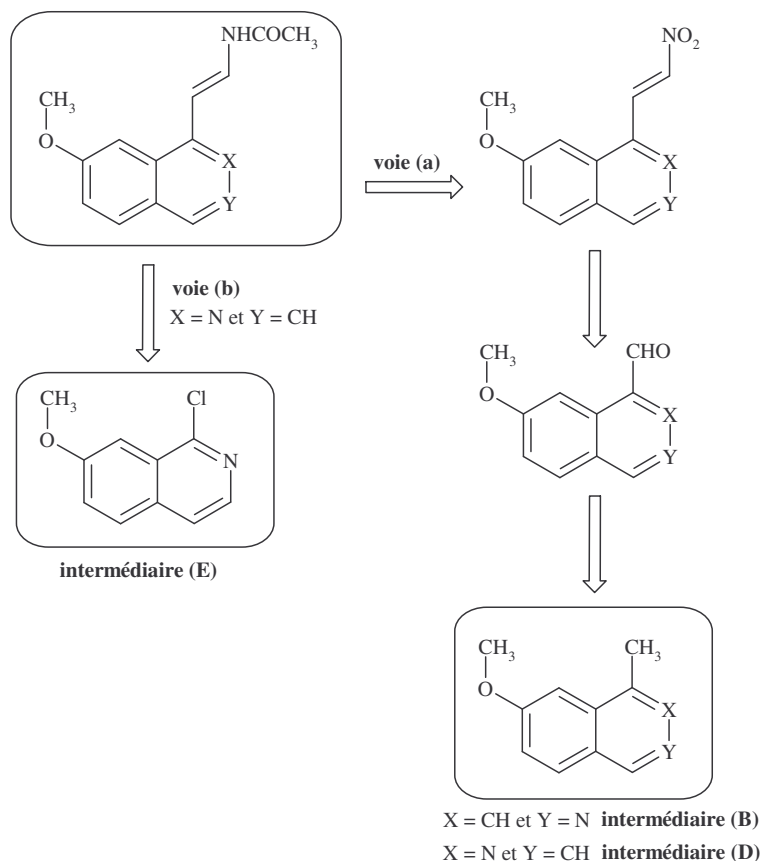


Schéma 79

## VIII . Essais de restriction conformationnelle de la chaîne acétamidoéthyle

### 1) Analyse rétrosynthétique

L'introduction d'une insaturation sur la chaîne acétamidoéthyle a été envisagée afin d'étudier l'influence de la flexibilité de cette chaîne sur l'affinité et l'activité du ligand. Pour accéder à ces composés isoquinoléiniques, le schéma rétrosynthétique suivant (*schéma 80*) a été envisagé :

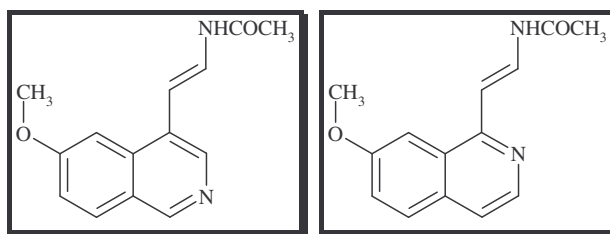


**Schéma 80**

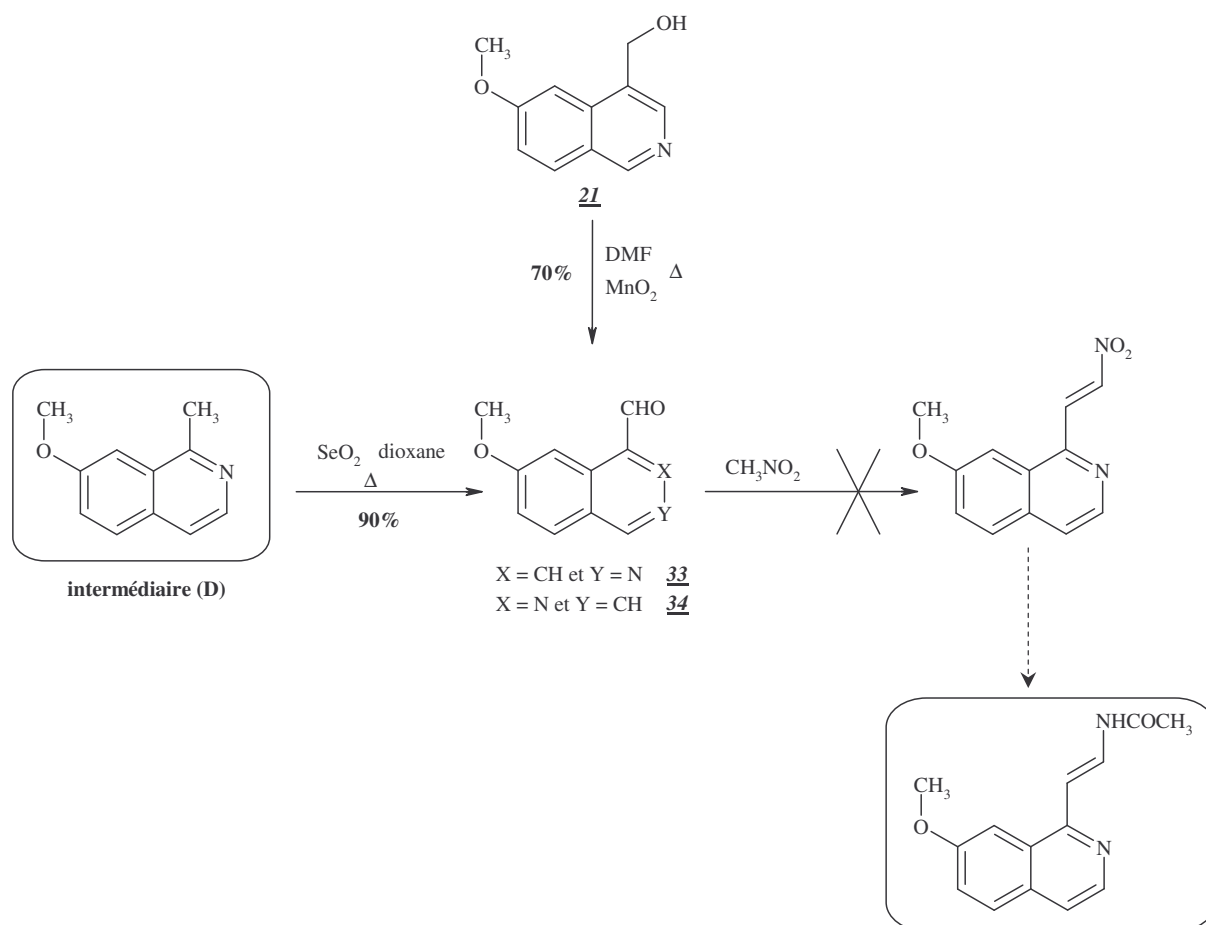
La chaîne acétamidoéthyle insaturée peut être obtenue à partir du groupement nitro correspondant, celui-ci pouvant être introduit par exemple par couplage avec un aldéhyde, qui peut être issu de l'oxydation du méthyle des intermédiaires **(B)** et **(D)**. Une autre voie a également été envisagée pour la série 7-méthoxyisoquinoléine, la chaîne pouvant être introduite par exemple par un couplage de type Heck sur l'intermédiaire **(E)**.

2) Voie (a)

Cette voie de synthèse permettrait en théorie d'accéder aux deux composés suivants :



Le schéma de synthèse (*schéma 81*) a tout d'abord été essayé en série 7-méthoxyisoquinoléine à partir de l'intermédiaire **(D)**, l'intermédiaire aldéhyde **33** étant plus facile à obtenir dans cette série. En série 6-méthoxyisoquinoléine, l'aldéhyde **33** peut être obtenu avec un rendement de 70% par oxydation du dérivé hydroxyméthyle **21** dans le diméthylformamide en présence d'oxyde de manganèse.



*Schéma 81*

L'intermédiaire **(D)** est donc tout d'abord oxydé en aldéhyde **33** dans le dioxane à reflux en présence d'oxyde de sélénium avec 80% de rendement (cf. II voie (c)). Puis différents essais ont été réalisés avec le nitrométhane (*tableau 17*) :



Tableau 17

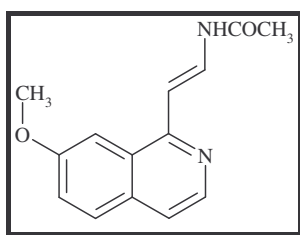
essais	conditions	
	réactifs	T°, durée
1	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> / CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> (1éq) <sup>[137]</sup>	Reflux, 18h
2	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> / CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> (2,5éq)	120°C, 45min
3	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> / CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> (2,5éq)	T° amb., 4h
4	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (2éq) / KF (0,1éq) / alcool isopropylique <sup>[138]</sup>	T° amb., 18h
5	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (2éq) / CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> .HCl / KOH (0,1éq) / EtOH <sub>abs</sub> <sup>[139]</sup>	T° amb., 18h
6	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (2éq) / K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0,1éq) / EtOH <sub>abs</sub>	T° amb., 18h

Dans tous ces essais, on observe une disparition du produit de départ et la formation de plusieurs produits dont une analyse LC/MS nous révèle des masses élevées, entre 400 et 500 g/mol.

Le produit souhaité n'a donc pas été observé, probablement y a-t-il des mécanismes de dimérisation. Cette voie de synthèse a donc été abandonnée.

### 3) Voie (b)

Cette voie de synthèse nous permettrait d'accéder au composé suivant :



Le schéma de synthèse suivant (schéma 82) a donc été envisagé à partir de l'intermédiaire (E) :

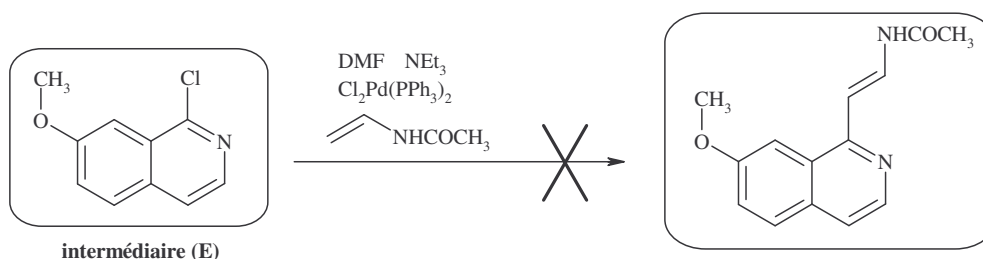
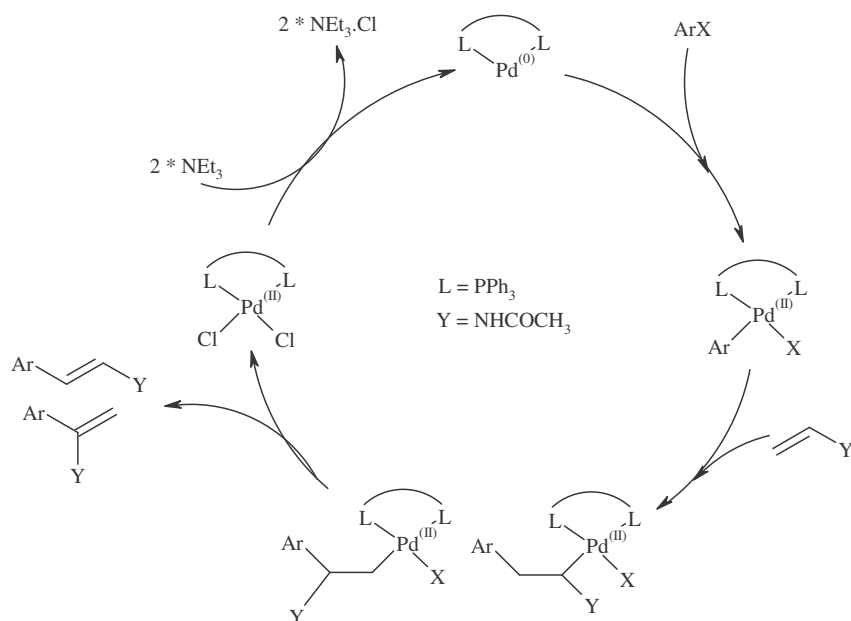


Schéma 82

Il s'agit d'une réaction de Heck dont le mécanisme est le suivant <sup>[140]</sup> (schéma 83) :

- ❖ <sup>[137]</sup> Chu G.H. et coll., *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **2002**, *50*(2), 272-275
- ❖ <sup>[138]</sup> Pandey G. et coll., *Journal of Organic Chemistry*, **1998**, *63*, 760-768
- ❖ <sup>[139]</sup> Hoffman J.M. et coll., *Journal of Medicinal Chemistry*, **1992**, *35*, 3784-3791
- ❖ <sup>[140]</sup> Cabri W. et coll., *Journal of Organic Chemistry*, **1992**, *57*, 3558-3563

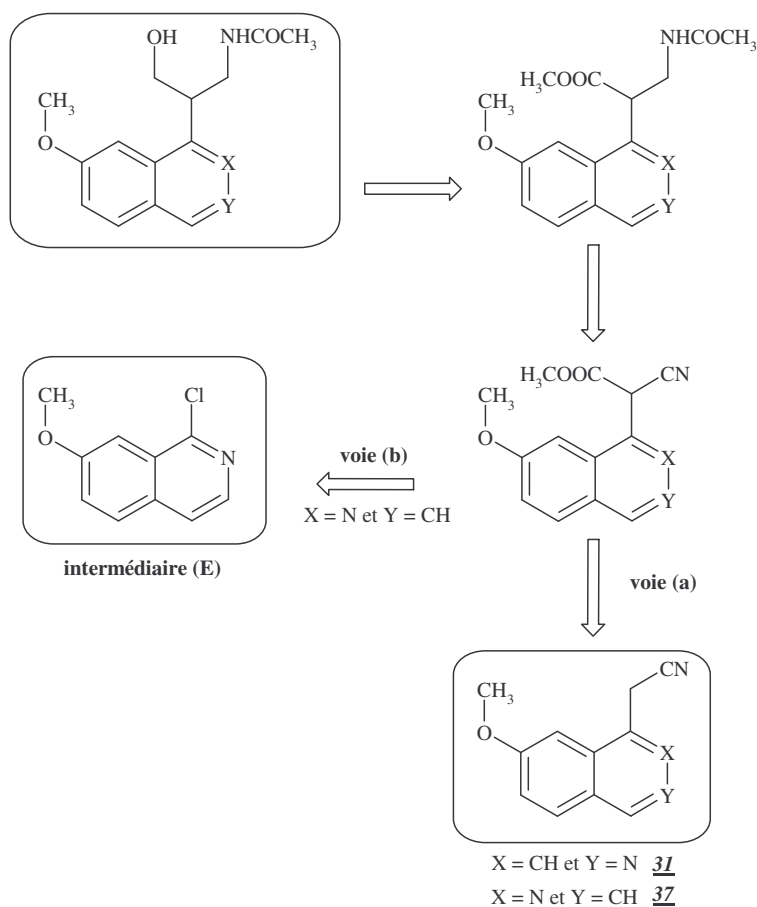
**Schéma 83**

Le dérivé chloré est dissous dans le diméthylformamide en présence de *N*-vinylacétamide et de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium <sup>[141]</sup>. Le milieu est placé sous azote. La formation d'un produit est observé, celui-ci a été isolé par chromatographie sur gel de silice. Sa caractérisation nécessite des analyses complémentaires qui sont en cours, mais il ne s'agit probablement pas du produit attendu, la fonction amide n'étant visible ni en infrarouge ni en RMN du proton.

## IX . Essais de synthèse de composés isoquinoléiniques substitués en $\beta$ de la fonction amide

### 1) Analyse rétrosynthétique

L'introduction d'un groupement hydrophile sur la chaîne acétamidoéthyle a été envisagée afin d'améliorer la biodisponibilité des composés. Le choix s'est porté dans un premier temps sur l'introduction d'un groupement hydroxyméthyle sur la chaîne acétamidoéthyle en  $\beta$  de la fonction amide. Pour cela, le schéma rétrosynthétique suivant (schéma 84) a été envisagé :

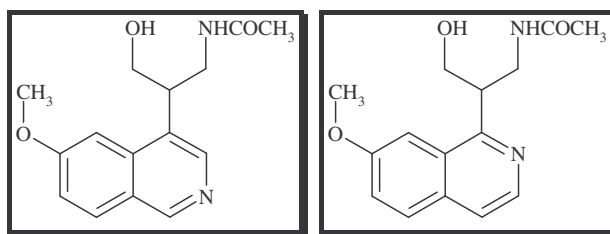


**Schéma 84**

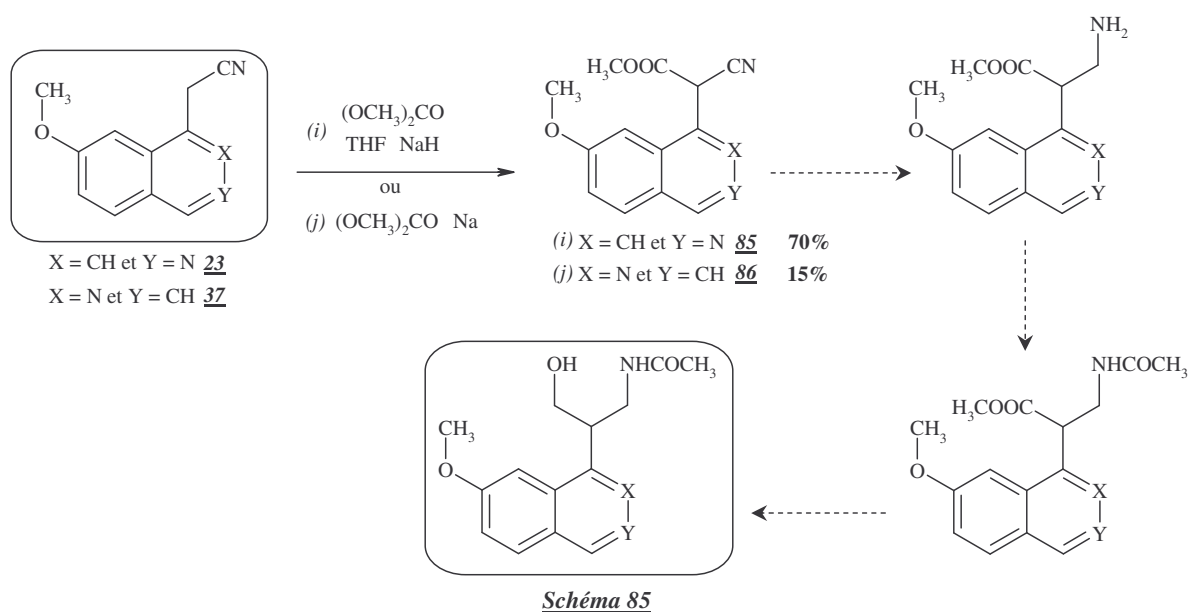
Le groupement hydroxyméthyle peut être obtenu après réduction d'un ester, la fonction amide étant quant à elle issue du nitrile, l'intermédiaire cyanoester pouvant être obtenu par deux voies différentes : soit l'ester est introduit par monoalkylation en  $\alpha$  du nitrile, soit le groupement cyanoester est introduit sur l'intermédiaire (E).

2) Voie (a)

Cette voie de synthèse permet en théorie d'accéder aux deux composés suivants :



Le schéma de synthèse suivant (*schéma 85*) a été envisagé à partir des dérivés nitriles **23** et **37** dont les synthèses ont été décrites auparavant :



L'introduction de la fonction ester en  $\alpha$  du nitrile sur le composé **23** est réalisée dans le tétrahydrofur anhydre, en présence d'hydrure de sodium et de carbonate de diméthyle avant un rendement de 70%. Par contre, la réaction réalisée dans les mêmes conditions sur le nitrile isomère **37** ne permet pas de former le dérivé cyanoester correspondant. La réaction a donc été réalisée avec le carbonate de diméthyle comme solvant et du sodium. Après 2 à 3 jours de reflux, on observe la formation de composé cyanoester, qui peut être isolé par chromatographie sur gel de silice, mais la réaction n'est jamais totale, le rendement est de 15%.

Un grand nombre d'essais de réduction a par la suite été essayé sur le dérivé cyanoester **85**, aussi bien catalytiques que chimiques.

**a - Réductions catalytiques du cyano ester (85)**

Les essais de réductions catalytiques ont été réalisés dans un autoclave, sous différentes pressions d'hydrogène, à différentes températures et en présence de nickel de Raney ou d'oxyde de platine (*tableau 18*).

Tableau 18

essais	conditions				
	<i>catalyseur</i>	<i>solvant</i>	$P_{H_2}$	$T^\circ$	<i>durée</i>
1	PtO <sub>2</sub>	MeOH	7 bars	amb.	18h
2	PtO <sub>2</sub>	MeOH	30 bars	amb.	48h
3	PtO <sub>2</sub>	MeOH / CHCl <sub>3</sub> HCl 10 N	7 bars	amb.	48h
4	Ni Raney	MeOH	30 bars	amb.	24h
5	Ni Raney	MeOH	30 bars	60°C	48h

Pour tous ces essais, les spectres infrarouges montrent les bandes caractéristiques du nitrile et de l'ester, les spectres RMN confirment la présence de l'ester et les spectres de masse nous indiquent que les masses correspondent à des dihydroisoquinoléines.

Nous ne sommes donc pas parvenu à réduire le nitrile et/ou l'ester par l'intermédiaire d'hydrogénations catalytiques. Seul le cycle isoquinoléinique est touché, en subissant une réduction partielle ou totale.

Nous avons donc alors envisagé des réductions chimiques.

**b - Réductions chimiques du cyano ester (85)**

Une première réduction a été réalisée dans le tétrahydrofurane, par action de l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium, à température ambiante. Mais aucun produit formé n'a été observé, seul le produit de départ a été récupéré.

La même réaction a alors été réalisée au reflux du tétrahydrofurane pendant 18h. Un produit a pu être isolé et caractérisé avec un rendement de 20%, il s'agit en fait du produit décarboxylé, c'est à dire le nitrile **23**.

La réduction a donc été réalisée au reflux de l'éther diéthylique en présence d'hydrure mixte de lithium et d'aluminium (2 éq.) et de chlorure d'aluminium (2 éq.), pendant 18h<sup>[142]</sup>. Deux produits se forment qui ont pu être séparés sur gel de silice, isolés et analysés par infrarouge, RMN du proton (300MHz) et LC/MS.

Le premier produit **87** se caractérise en infrarouge par une bande à 1735 cm<sup>-1</sup> caractéristique d'un C=O d'ester, et une large bande entre 3300 et 3600 cm<sup>-1</sup> pouvant correspondre à une liaison NH. Le second produit **88** se caractérise lui en infrarouge par une bande à 1682 cm<sup>-1</sup> pouvant correspondre à un C=O d'ester conjugué, et une large bande entre 3000 et 3800 cm<sup>-1</sup> pouvant correspondre à une liaison NH. Les RMN du proton (CDCl<sub>3</sub>) montrent que les deux produits ont toujours la fonction ester, et comptent 5 protons aromatiques.

❖ <sup>[142]</sup> Efang S.M.N. et coll., *Journal of Medicinal Chemistry*, 1998, 41, 4486-4491

Ces analyses nous permettent ainsi de proposer les structures d'imine **87** et d'amine **88** (schéma 86). Cependant des analyses complémentaires de RMN du carbone et RMN 2D sont envisagées afin de confirmer ces structures mais nécessitent une resynthèse des produits.

Cette réaction a également été réalisée dans le tétrahydrofurane à reflux et conduit aux deux mêmes produits.

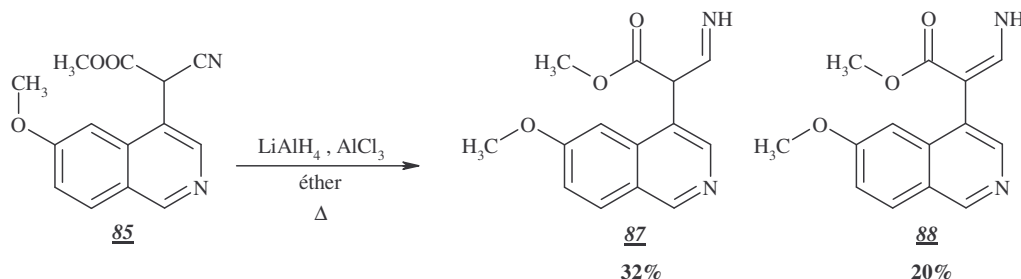


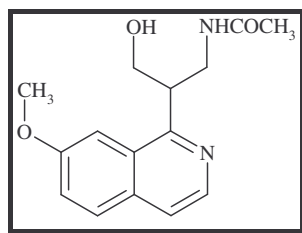
Schéma 86

Ces produits correspondent donc à un début de réduction du nitrile en imine, puis la double liaison de celle-ci se délocalise pour se conjuguer avec l'ester conduisant à l'amine **88**.

Que ce soit par l'intermédiaire des hydrogénations catalytiques ou des réductions chimiques, nous ne sommes donc pas parvenu à réduire le nitrile et/ou l'ester du composé **85**.

### 3) Voie (b)

Cette voie de synthèse ne nous permet d'accéder en théorie qu'au composé suivant :



Le schéma de synthèse suivant (schéma 87) a été envisagé à partir de l'intermédiaire (**E**) dont la synthèse a déjà été décrite :

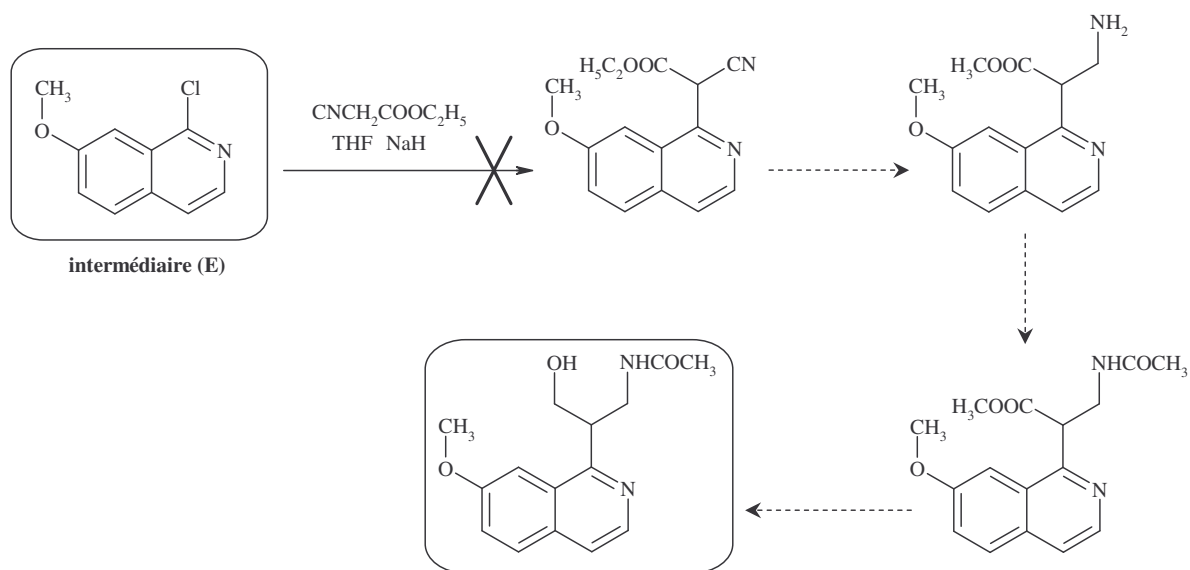


Schéma 87

L'intermédiaire (**E**) a tout d'abord été mis en réaction avec du cyanoacétate d'éthyle en présence d'hydrure de sodium dans du tétrahydrofur anhydre <sup>[143]</sup>. Mais le dérivé chloré ne réagit absolument pas. La réaction a été réalisée dans le diméthylformamide ou le dioxane sans plus de résultat.

De même, la formation du sel avant réaction par action du sodium sur le cyanoacétate d'éthyle dans l'éther ne permet pas la substitution de l'intermédiaire (**E**).

## X. Essais de synthèse d'analogues isoquinoléiniques tricycliques

### 1) Analyse rétrosynthétique

Afin de synthétiser les composés isoquinoléiniques tricycliques, différents schémas rétrosynthétiques ont été envisagés (schéma 88) :

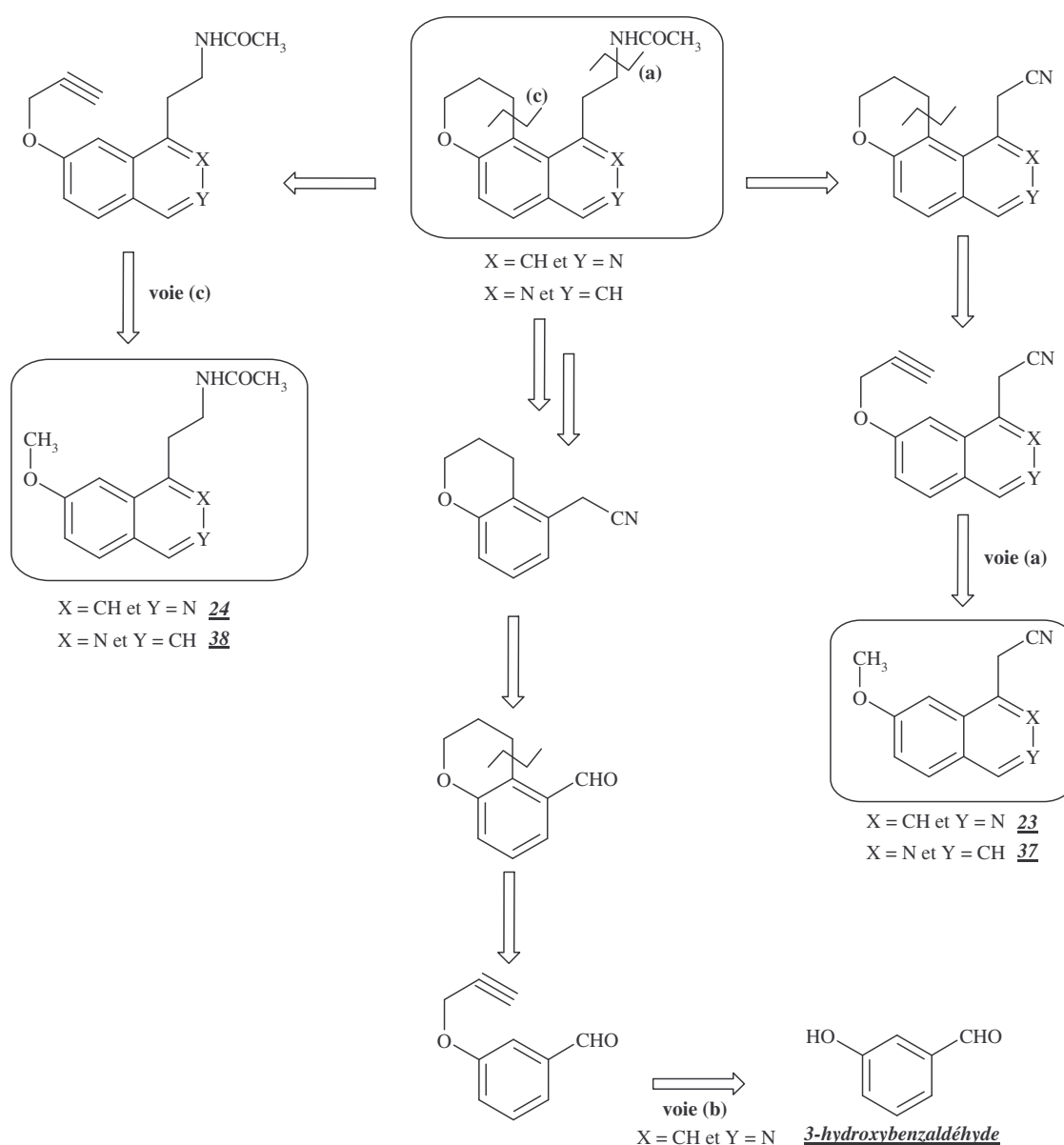


Schéma 88

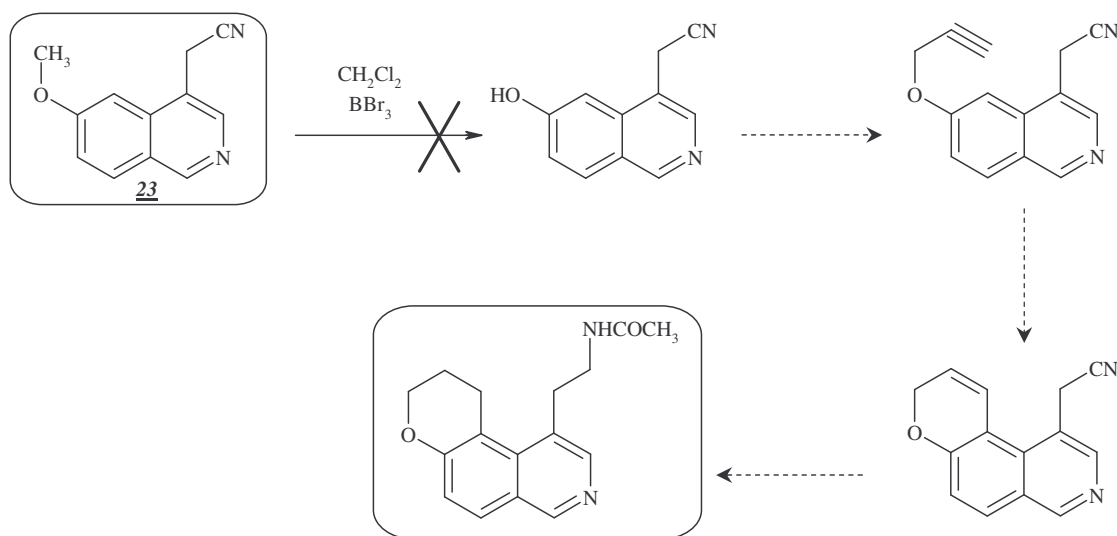
❖ <sup>[143]</sup> Elderfield R.C. et coll., *Journal of Organic Chemistry*, 1951, 16, 1669-1680

Le formation du troisième cycle peut se faire une fois le cycle isoquinoléinique formé, sur les dérivés nitriles **23** et **37** par exemple (voie **(a)**) après avoir réalisé une déméthylation et une alkylation avec la bromure de propargyle. Ou alors, il peut être formé avant de faire le cycle isoquinoléinique (voie **(b)**), sur le 3-hydroxybenzaldéhyde, après avoir alkylé le groupement hydroxy avec le bromure de propargyle. La synthèse étant ensuite poursuivie comme pour l'obtention des analogues stricts isoquinoléiniques. Enfin, celui-ci peut se faire à partir des analogues isoquinoléiniques **24** et **38** (voie **(c)**) après avoir réalisé une déméthylation et une alkylation avec la bromure de propargyle sur ces derniers.

## 2) Voie (a)

### a - Série 6-méthoxyisoquinoléine

Le schéma de synthèse suivant (*schéma 89*) a été envisagé à partir du dérivé nitrile **23** dont la synthèse a été décrite auparavant :



*Schéma 89*

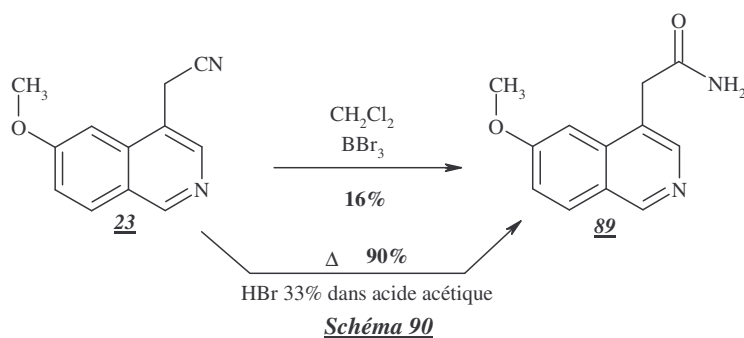
La déméthylation du nitrile **23** a, dans un premier temps, été tentée dans le dichlorométhane à 0°C en présence de tribromure de bore. Le produit formé est purifié sur gel de silice et caractérisé par infrarouge et RMN du proton (300MHz). Tout d'abord, l'infrarouge montre l'absence de bande caractéristique du nitrile vers 2250 cm<sup>-1</sup>, la présence d'une bande à 1677 cm<sup>-1</sup> qui correspond à une liaison C=O, ainsi qu'une large bande entre 3200 et 3500 cm<sup>-1</sup> pouvant correspondre à une amine. La RMN du proton (DMSO-*d*<sub>6</sub>) nous indique que le méthoxy est toujours présent (3,92 ppm ; s ; 3H), que deux protons aliphatiques (3,79 ppm ; s ; 2H) ainsi d'un signal intégrant pour 2 protons (7,26 ppm ; signal ; 2H) sont également présents.

Le méthoxy est donc toujours là et c'est la fonction nitrile qui a été touchée. Le produit isolé est l'amide **89** (*schéma 90*). Il s'agit en fait de l'intermédiaire de la réduction du nitrile en acide. Mais les conditions ne sont pas assez fortes pour aller jusqu'à l'acide.

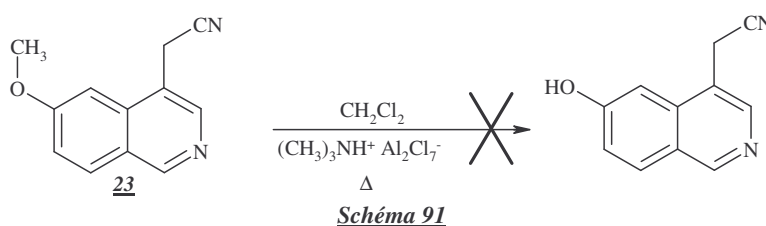
La déméthylation a alors été tentée au reflux de l'acide bromhydrique à 33% dans l'acide acétique. Mais là encore, le méthoxy reste et c'est le composé **89** qui est isolé. Par



contre, la même réaction réalisée dans de l'acide bromhydrique à 47% dans l'eau <sup>[144]</sup> ne donne lieu à aucune réaction.



Le clivage a alors été essayé avec un ion chloro aluminate dans le dichlorométhane <sup>[145]</sup> (schéma 91). Mais là encore, aucune réaction n'a lieu.



Etant donné qu'aucun autre intermédiaire de cette synthèse, antérieur au nitrile, ne se prête à une déméthylation, les voies (b) ou (c) ont été envisagées.

### b - Série 7-méthoxyisoquinoléine

Compte tenu des difficultés rencontrées en série 6-méthoxyisoquinoléine pour déméthiler le nitrile **23**, nous avons choisi de partir d'un autre intermédiaire pour former le cycle chromène, et c'est l'intermédiaire méthylé (**D**) qui a été choisi.

Le schéma de synthèse suivant (schéma 92) a alors été envisagé :

❖ <sup>[144]</sup> Robinson R.A., *American Chemical Society*, **1947**, *69*, 1944-1945

❖ <sup>[145]</sup> Kemperman G.J. et coll., *European Journal of Organic Chemistry*, **2003**, 1681-1686

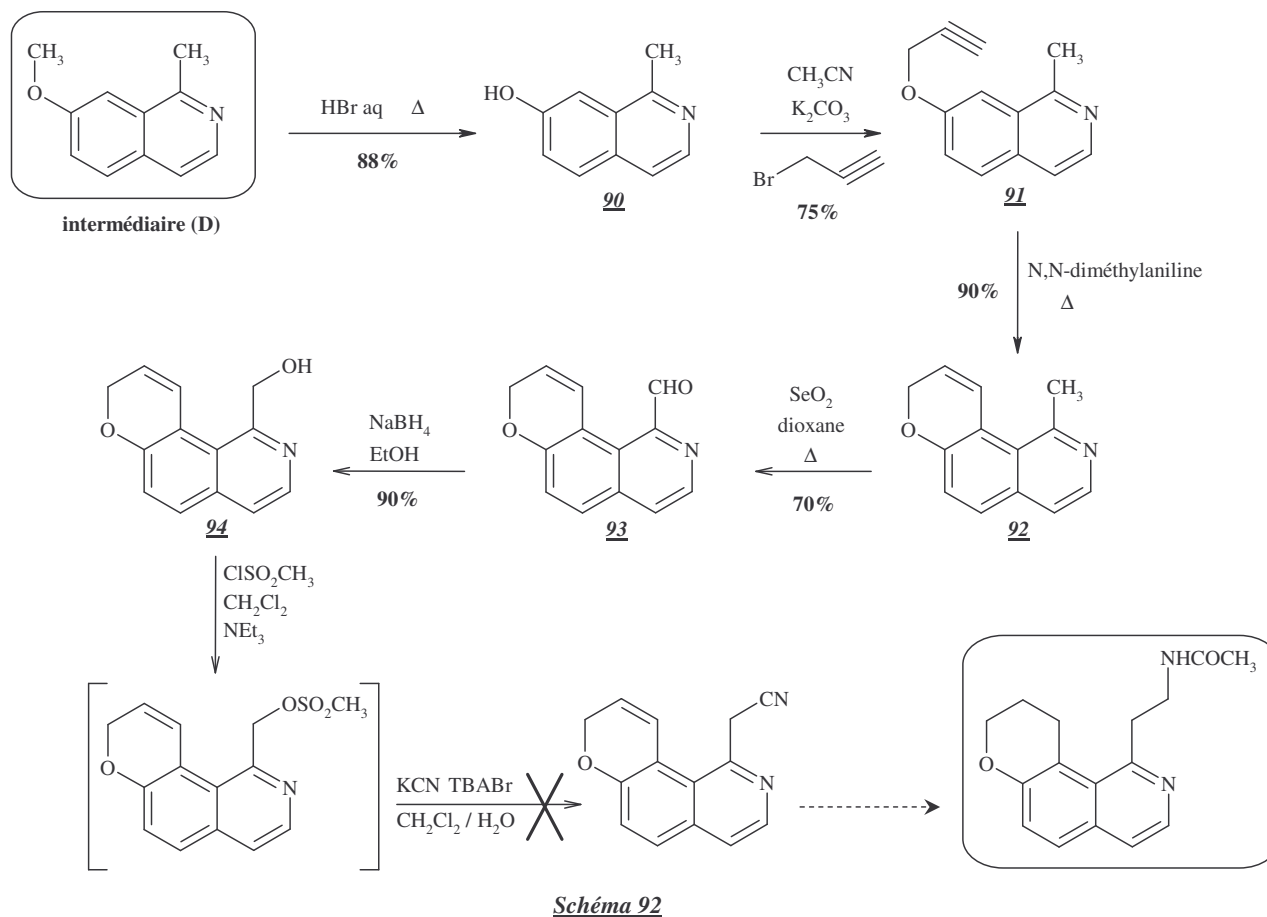


Schéma 92

Contrairement au dérivé nitrile 23, l'intermédiaire (D) est déméthylé sans problème dans l'acide bromhydrique à 47% dans l'eau avec un rendement de 90%. Le produit déméthylé 90 est alors mis en réaction avec du bromure de propargyle dans l'acétonitrile en présence de carbonate de potassium, pour conduire au dérivé 91 avec 75% de rendement.

La cyclisation a dans un premier temps été réalisée au micro-ondes à 300 watts dans du diméthyle sulfoxyde. Mais le produit de cyclisation 95 qui a été isolé à 75% correspond en fait au cycle à 5 (schéma 93). En effet, après avoir purifié le produit sur gel de silice, celui-ci a été caractérisé par infrarouge et RMN du proton (300MHz). Le spectre RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ) nous indique la présence d'un groupement méthyle supplémentaire : (2,6 ppm ; s ; 3H) et (3,05 ppm ; s ; 3H). Par ailleurs, le composé compte 5 protons aromatiques, mais dont l'un d'entre eux n'est pas couplé : (7,28 ppm ; s ; 1H). D'où la structure du produit 95 proposée.

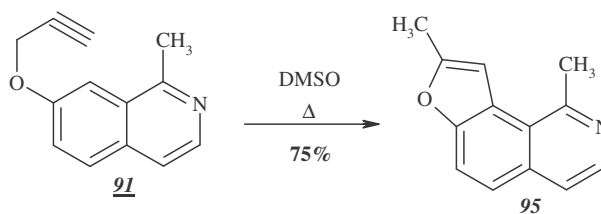
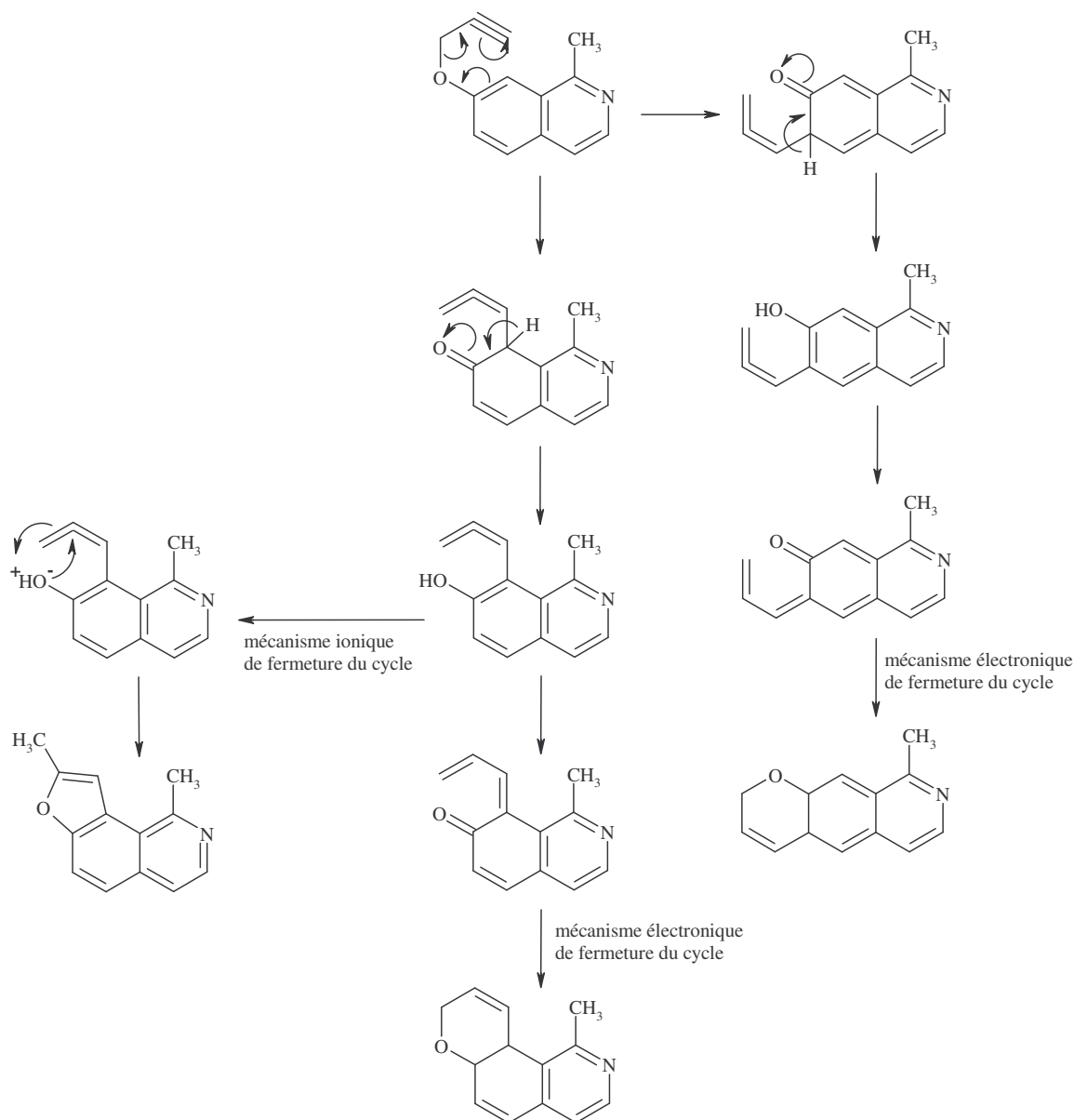


Schéma 93

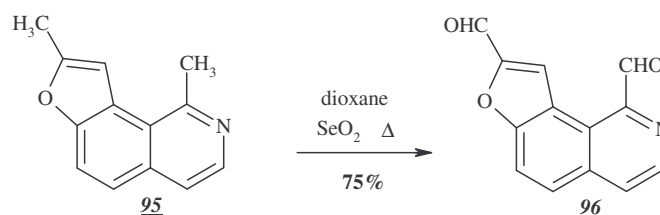
La cyclisation a alors été réalisée, toujours au micro-onde à 300 watts, mais dans de la N,N-diméthylaniline <sup>[146]</sup>. Dans ces conditions, c'est le produit de cyclisation 92 qui est obtenu avec 90% de rendement. L'isomère de cyclisation, correspondant à la cyclisation en position 6 du noyau isoquinoléinique, n'a pas été observé.

❖ <sup>[146]</sup> Rao P. et coll., *Indian Journal of Chemistry*, 1991, 30B, 666-671

Il s'agit en fait d'un réarrangement de Claisen <sup>[136]</sup> d'éthers aryl propargyl qui conduit, par simple réarrangement thermique, à des cycles benzofuranes et/ou benzopyranes. Les cycles obtenus, ainsi que leurs ratios, dépendent de la nature du solvant et de la température. D'après Rao P. et coll. <sup>[136]</sup>, le mécanisme de ce réarrangement est le suivant (schéma 94) :



L'oxydation du produit de cyclisation **92** dans le dioxane à reflux en présence d'oxyde de sélénium permet d'accéder à l'aldéhyde **93** avec 70% de rendement. L'oxydation du composé **95** a également été réalisée dans le dioxane à reflux en présence d'oxyde de sélénium afin de voir si les deux groupements méthyles avaient la même réactivité. Elle conduit au dialdéhyde **96** avec un rendement de 75% (schéma 95).



La réduction en alcool de l'aldéhyde **93** est ensuite réalisée par action de l'hydroborohydrure de sodium dans l'éthanol absolu, de façon quantitative. L'alcool ainsi obtenu est alors activé par le chlorure de méthane sulfonyle dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine. Le dérivé mésylé, qui n'est pas isolé, est ensuite mis en milieu biphasique dichlorométhane / eau, en présence de cyanure de potassium et d'un agent de transfert de phase, le bromure de tétrabutylammonium.

Un dérivé nitrile est formé, caractérisé en infrarouge par une bande à  $2258\text{ cm}^{-1}$ . Mais il ne s'agit pas du composé attendu. En effet, la RMN du proton (300 MHz ; DMSO- $d_6$ ) nous indique la présence d'un groupement méthyle : (2,59 ppm ; s ; 3H). De plus le composé ne compte plus que 5 protons aromatiques, le pic correspondant au proton H<sub>9</sub> ayant disparu et celui correspondant au proton H<sub>10</sub> n'étant plus couplé : (7,28 ppm ; s ; 1H).

Le composé formé correspond donc au dérivé **97** dont la fonction cyano est sur la position 11 au niveau du cycle chromène (*schéma 96*). C'est probablement le même type de réaction que celle rencontrée lors de la synthèse du composé **49** (cf. III). L'hydrogène de la position 11 est plus réactif dans ces conditions que le groupement mésyle.

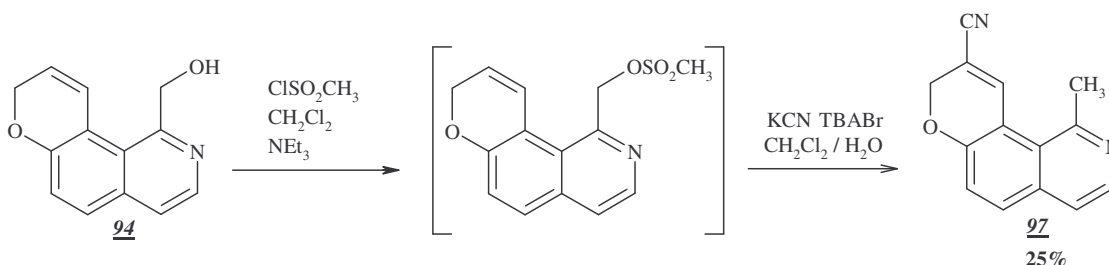


Schéma 96

### 3) Voie (b)

Afin d'accéder au composé tricyclique en série 6-méthoxyisoquinoléine, et compte tenu des difficultés rencontrées par la voie (a), nous avons envisagé de former d'abord le cycle chromène à partir du 3-hydroxybenzaldéhyde, avant de former le cycle isoquinoléinique. Dans un premier temps, le schéma de synthèse suivant (*schéma 97*) a donc été envisagé :

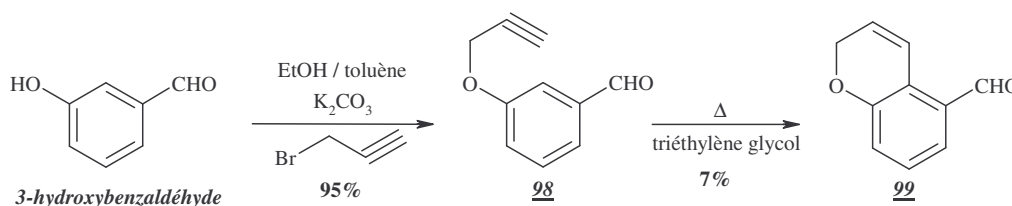


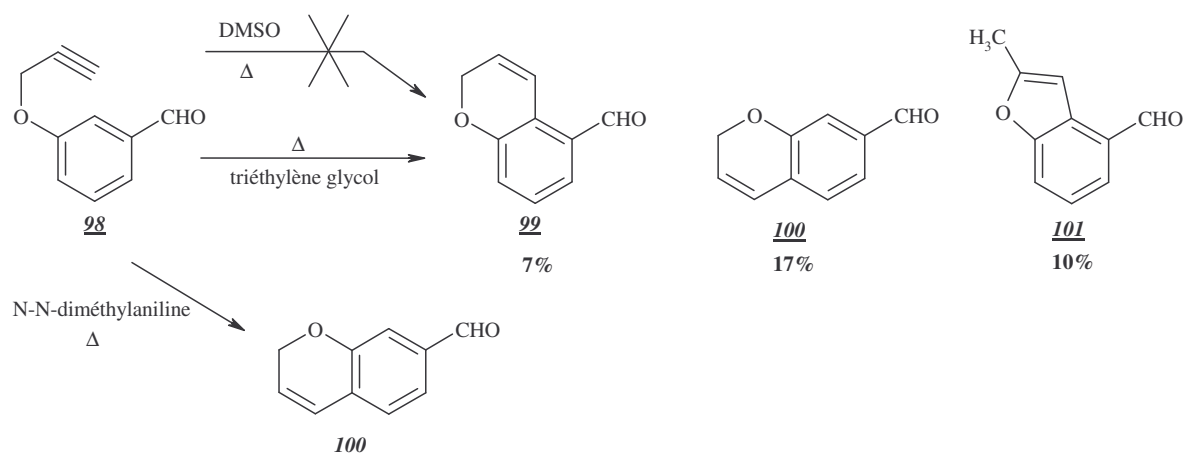
Schéma 97

Le 3-hydroxybenzaldéhyde est mis en réaction avec du bromure de propargyle dans l'acétonitrile en présence de carbonate de potassium, pour conduire au dérivé **98** avec 95% de rendement.

Puis, la cyclisation a dans un premier temps été réalisée au micro-ondes à 200 et 300 watts dans du diméthyle sulfoxyde. Mais aucune cyclisation n'a lieu. Elle a alors été faite au reflux du triéthylène glycol, conduisant à la formation de trois produits. Ceux-ci ont tout d'abord été séparés sur gel de silice puis caractérisés par infrarouge et RMN du proton (300MHz).

Les spectres infrarouges des trois produits révèlent la présence d'une bande vers  $1690\text{ cm}^{-1}$  caractéristique de la liaison C=O de l'aldéhyde. En RMN du proton ( $\text{CDCl}_3$ ), les composés **99** et **100** possèdent chacun 5 protons aromatiques, 2 protons aliphatiques et un proton très déblindé caractéristique du proton de l'aldéhyde. Il s'agit donc des deux isomères de cyclisation à 6 chaînons, la distinction entre les deux se faisant au niveau des couplages des protons aromatiques.

Le spectre RMN du proton du composé **101** révèle quant à lui la présence d'un groupement méthyle ( $2,54\text{ ppm}$  ; s : 3H), de seulement 4 protons aromatiques et d'un proton très déblindé caractéristique du proton de l'aldéhyde. L'étude des couplages des protons aromatiques nous indique qu'il s'agit du produit de cyclisation à 5 chaînons en position 2 du cycle benzaldéhydrique (*schéma 98*).



Par contre, lorsque la cyclisation est réalisée au micro-ondes à 300 watts et  $195^\circ\text{C}$  dans la N-N-diméthylaniline<sup>[147]</sup>, seul le produit de cyclisation **100** se forme (*schéma 98*).

Le groupement aldéhyde oriente donc d'avantage la cyclisation en para, conduisant au composé **100**, plutôt qu'en ortho, amenant au composé **99** qui nous intéresse.

Il semble donc nécessaire de former le cycle isoquinoléinique avant le cycle chromène.

#### 4) Voie (c)

Le cycle isoquinoléinique devant être formé avant le cycle chromène (cf. voie **(b)**) et compte tenu des difficultés à démétayer le nitrile **23** (cf. voie **(a)**), il reste la déméthylation des analogues **24** et **38** qui permettrait d'accéder aux composés tricycliques en série 6- et 7-méthoxyisoquinoléine.

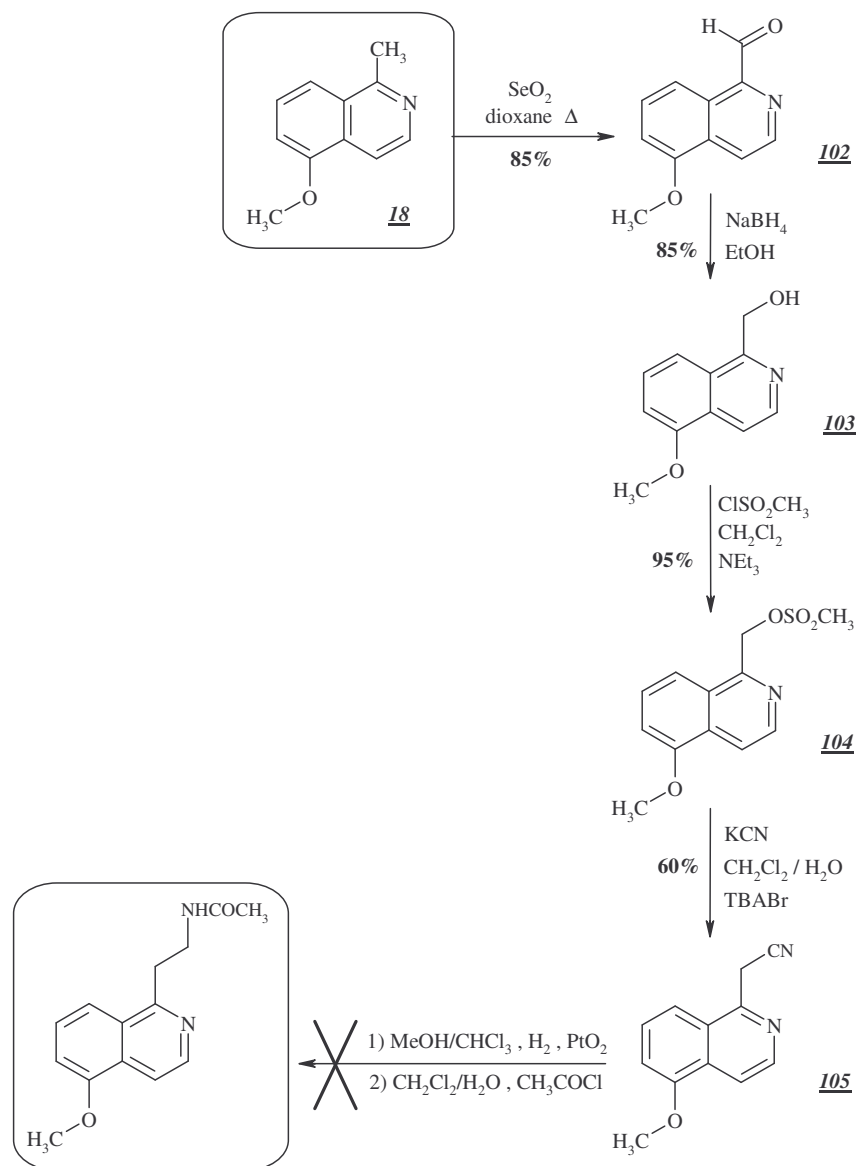
Cette voie n'a pas encore été étudiée, et reste donc à explorer.

❖ <sup>[147]</sup> Yamaguchi S. et coll., *Tetrahedron Letters*, 2001, 42, 1091-1093

## XI . Modification des positions relatives des groupements méthoxy et acétamidoéthyle

Lors de la synthèse de l'intermédiaire (**D**), un second isomère de cyclisation, le composé **18**, est formé avec un rendement de 10 à 15%.

En se basant sur la synthèse de l'analogue isoquinoléinique **38**, nous avons envisagé la synthèse de l'analogue 5-méthoxyisoquinoléinique à partir du composé **18** (schéma 99).



L'oxydation de l'intermédiaire **18** dans le dioxane à reflux en présence d'oxyde de sélénium permet d'accéder à l'aldéhyde **102** avec de très bons rendements. L'aldéhyde est ensuite réduit en alcool par action de l'hydroborohydrure de sodium dans l'éthanol absolu, de façon quantitative. L'alcool ainsi obtenu est alors activé par le chlorure de méthane sulfonyle dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine. Le nitrile **105** est alors formé par substitution nucléophile en milieu biphasique dichlorométhane / eau, en présence de cyanure de potassium et d'un agent de transfert de phase, le bromure de tétrabutylammonium.

Comme nous l'avons déjà vu, l'amide peut en théorie être obtenu en une seule étape à partir du nitrile correspondant par réduction catalytique en présence de nickel de Raney dans l'anhydride acétique sous une pression d'hydrogène de 50 bars et à 60°C. Cependant, en série 6-méthoxyisoquinoléinique, le cycle isoquinoléinique a tendance à se réduire, partiellement ou totalement, avant ou en même temps que la fonction nitrile, d'où de mauvais rendements. La réduction a donc été tentée dans les mêmes conditions qu'en série 6-méthoxyisoquinoléinique, c'est à dire en rajoutant du chloroforme et un peu d'acide chlorhydrique dans le milieu afin de chlorhydrater *in situ* le cycle isoquinoléinique et donc de limiter sa réduction. Le milieu a ensuite été mis en réaction avec du chlorure d'acétyle en milieu biphasique dichlorométhane / eau afin de former l'amide. Mais aucun produit n'a pu être isolé. D'autres essais de réduction doivent donc être menés sur le nitrile 105.

# **PARTIE EXPERIMENTALE**



## I . Appareillages et techniques utilisés

Les points de fusion ont été réalisés à l'aide d'un appareil BUCHI SMP-20 et n'ont pas été corrigés.

La pureté des produits a été vérifiée par chromatographie sur couche mince :

- Support : gel de silice 60F 254 d'épaisseur 0,2 mm (référence 5735 MERCK)
- Révélation sous lampe UV,  $\lambda=254$  et 366 nm, à l'iode ou à la ninhydrine

Les spectres infrarouge ont été réalisés sur un appareil à transformée de Fourier (FT) BRUKER Vector 22 à l'aide de pastilles de bromure de potassium.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton ont été réalisés au sein du service commun de résonance magnétique nucléaire de l'Université de Lille 2, le LARMN, sur un appareil BRUKER AC300, la référence interne est le tétraméthylsilane (TMS).

La vérification de la pureté et de la masse des produits est réalisée au Centre Universitaire de Mesure et d'Analyse (CUMA) par chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse (LC/MS) sur un appareil Surveyor Thermo Finnigan avec une colonne C18 phase inverse, une source APCI+ et un gradient eau/acétonitrile/acide formique.

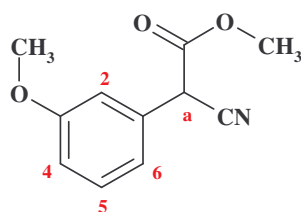
Les analyses élémentaires ont été effectuées par le service central d'analyses du CNRS de Solaise Vernaison. Une marge d'erreur de +/- 0,4% est tolérée.

Abréviations utilisées lors de l'interprétation des spectres de résonance magnétique nucléaire :

s : singulet	d : doublet	dd : doublet dédoublé
t : triplet	m : multiplet	M : massif
$J_{vic}$ : constante de couplage vicinale		
$J_{gem}$ : constante de couplage géminale		

## II . Protocoles chimiques

### 3-Méthoxyphénylacétoacétate de méthyle (1)



$$M=205,21 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$$

#### **Mode opératoire:**

Le 3-méthoxyphénylacétonitrile (25 g ; 0,17 mol) est dissous dans 200 ml de tétrahydrofurane anhydre. L'hydrure de sodium à 60% (8,88 g ; 0,37 mol) est ajouté à la solution et le milieu réactionnel est chauffé à reflux sous agitation pendant 30 minutes. Le carbonate de diméthyle (58 ml ; 0,68 mol) est alors ajouté goutte à goutte sur une demi-heure puis le milieu réactionnel est chauffé à reflux sous agitation pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est versé dans de l'eau froide et légèrement acide. La phase aqueuse est extraite à l'éther, puis la phase étherée est lavée à l'eau avant d'être évaporée.

Une solution aqueuse de carbonate de potassium (47,15 g ; 0,34 mol) est ajoutée à l'huile obtenue précédemment. Après agitation, le milieu est lavé à l'éther. La phase étherée obtenue est relavée avec une solution aqueuse de carbonate potassium (12,02 g ; 0,08 mol). Les deux phases aqueuses sont rassemblées, acidifiées aussitôt et extraites à l'éther. La phase organique ainsi obtenue est lavée avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 10%, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite.

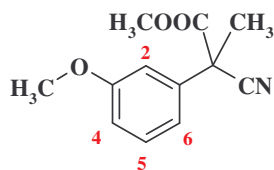
#### **Caractéristiques:**

<i>Aspect:</i>	huile jaune orangé
<i>Rendement:</i>	77 %
<i>CCM:</i>	acétate d'éthyle/cyclohexane : 2/8 ; Rf = 0,42

**Infrarouge ( $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ ):** 2253 ( $-\text{C}\equiv\text{N}$ )      1750 ( $-\text{C}=\text{O}$ )

**$^1\text{H}$  RMN (300MHz):**  $\text{CDCl}_3$

3,82 ppm	(s ; 3H): $-\text{COOCH}_3$
3,84 ppm	(s ; 3H): $-\text{O}-\text{CH}_3$
4,72 ppm	(s ; 1H): $H_a$
6,92-7,08 ppm	(M ; 3H): $H_2, H_6, H_4$
7,34 ppm	(t ; 1H ; $J_{\text{ortho}}=7,98 \text{ Hz}$ ): $H_5$

2-Cyano-2-(3-méthoxyphényl)propanoate de méthyle (2)

$$M = 219,23 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$$

**Mode opératoire:**

Le 3-méthoxyphénylcianoacétate de méthyle **1** (28,67 g ; 139,7 mmol) est dissous dans 100 ml d'acétone. Le carbonate de potassium est ajouté à la solution (38,6 g ; 279 mmol) et le milieu réactionnel est chauffé à reflux 30 minutes. L'iodure de méthyle (11,3 ml ; 182 mmol) est alors ajouté à la solution et le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 heures. La solution est essorée et évaporée, puis le résidu obtenu est repris par 25 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite à l'éther, puis la phase étherée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium avant d'être évaporée. Le produit est purifié sur gel de silice.

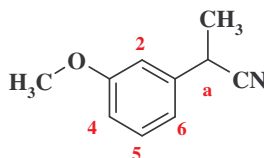
**Caractéristiques:**

Aspect :	huile jaune
Rendement :	95 %
CCM :	acétate d'éthyle/cyclohexane 3/7 ; Rf= 0,60

**Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) :** 2246 (-CN)      1748 (-C=O)

 **$^1\text{H RMN}$  (300MHz):  $\text{CDCl}_3$** 

1,95 ppm	(s ; 3H): $-\text{CH}_3$
3,80 ppm	(s ; 3H): $-\text{COOCH}_3$
3,83 ppm	(s ; 3H): $-\text{OCH}_3$
6,89 ppm	(m ; 1H): $H_6$
7,05-7,18 ppm	(M ; 2H): $H_2, H_4$
7,34 ppm	(t ; 1H ; $J_{\text{ortho}}=7,84 \text{ Hz}$ ): $H_5$

2-(3-Méthoxyphényl)propionitrile (3)

$$M = 161,20 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$$

**Mode opératoire:**

Le 2-cyano-2-(3-méthoxyphényl)propanoate de méthyle **2** (29,24 g ; 133,3 mmol) est dissous dans 50 ml d'éthanol. Des cristaux de soude (6,40 g ; 160 mmol), préalablement dissous dans 50 ml d'eau, sont ajoutés à la solution. Le milieu réactionnel est alors laissé sous agitation pendant 20 heures à température ambiante. De l'acide chlorhydrique concentré (14,35 ml ; 173,3 mmol) est ajouté à la solution puis le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 heures.

L'éthanol est évaporé et le résidu est repris par de l'eau. La phase aqueuse est extraite à l'éther, puis la phase étherée est lavée à l'eau basique (NaOH 10%), séchée sur sulfate de magnésium avant d'être évaporée. Le produit est purifié sur gel de silice.

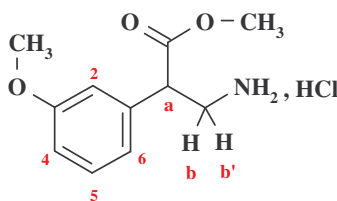
**Caractéristiques:**

Aspect :	huile jaune
Rendement :	98 %
CCM :	acétate d'éthyle/cyclohexane 3/7 ; Rf= 0,67

Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 2242 (-CN)

 **$^1\text{H RMN}$  (300MHz):  $\text{CDCl}_3$** 

1,64 ppm	(d ; 3H; J = 7,22 Hz): $-\text{CH}_3$
3,60-3,84 ppm	(M ; 4H): $-\text{OCH}_3$ , $H_a$
6,90 ppm	(dd ; 1H; $J_{\text{ortho}} = 8,01 \text{ Hz}$ ; $J_{\text{méta}} = 2,46 \text{ Hz}$ ): $H_6$
6,97 ppm	(m ; 1H): $H_2$
7,00 ppm	(m ; 1H): $H_4$
7,29 ppm	(t ; 1H ; $J_{\text{ortho}}=8,01 \text{ Hz}$ ): $H_5$

**Chlorhydrate du 3-amino-2-(3-méthoxyphényl)propanoate de méthyle (4)**

M=245,71  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3\cdot\text{HCl}$

**Mode opératoire:**

Le (3-méthoxyphényl)cianoacétate de méthyle **1** (34,32 g ; 0,16 mol) est dissous dans 150 ml de méthanol. La solution est versée dans un autoclave puis 50 ml de chloroforme et l'oxyde de platine (10% en masse) sont ajoutés à la solution. L'autoclave est mis sous pression d'hydrogène (60 bars) à température ambiante et laissé sous agitation magnétique pendant 24 heures.

Après filtration du catalyseur, la solution est évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est reprise par de l'éther. Le précipité formé est essoré et recristallisé dans l'acétonitrile.

**Caractéristiques:**

Aspect:	solide blanc
Point de fusion :	$T_f = 170-172 \text{ }^\circ\text{C}$
Rendement:	50 %
CCM:	dichlorométhane/méthanol : 9/1 ; Rf = 0,32

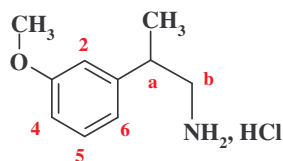
Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ): 2500-3500 ( $-\text{NH}_3^+$ , Cl) 1727 ( $-\text{C}=\text{O}$ )

 **$^1\text{H RMN}$  (300MHz):  $\text{DMSO}-d_6$** 

3,00 ppm	(dd ; 1H ; $J_{\text{gem}}=12,7 \text{ Hz}$ ; $J_{\text{vic1}}=6,2 \text{ Hz}$ ): $H_b$
3,45 ppm	(dd ; 1H ; $J_{\text{gem}}=12,7 \text{ Hz}$ ; $J_{\text{vic2}}=8,5 \text{ Hz}$ ): $H_{b'}$
3,64 ppm	(s ; 3H): $-\text{COOCH}_3$

3,76 ppm	(s ; 3H): $-OCH_3$
4,00 ppm	(m ; 1H): $H_a$
6,83-6,88 ppm	(M ; 2H): $H_2, H_6$
6,93 ppm	(d ; 1H ; $J_{ortho}=8,2$ Hz): $H_4$
7,31 ppm	(t ; 1H ; $J_{ortho}=8,2$ Hz): $H_5$
8,00-8,25 ppm	(signal ; 3H): $-NH_3^+, Cl$

### Chlorhydrate de la 2-(3-méthoxyphényl)propylamine (5)



$$M = 201,69 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$C_{10}H_{15}NO, HCl$$

#### **Mode opératoire:**

Le 2-(3-méthoxyphényl)propionitrile **3** (21,81 g ; 134,6 mmol), préalablement dissous dans 150 ml de méthanol, est versé dans un autoclave, puis le nickel de Raney est ajouté (en quantité catalytique). Le milieu est ensuite saturé en ammoniac avant d'être mis sous pression d'hydrogène (60 bars) et chauffé sous agitation à 60°C pendant 6 heures.

Après filtration du nickel de Raney, la phase organique est évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par du méthanol et évaporé sous pression réduite. Le résidu est ensuite repris par de l'éther saturé en acide chlorhydrique gaz. Le précipité obtenu est essoré et recristallisé dans l'acétone.

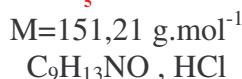
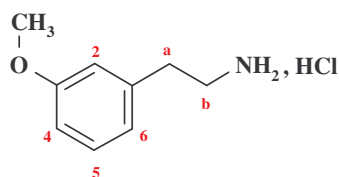
#### **Caractéristiques:**

Aspect :	solide blanc
Point de fusion :	$T_f = 128-130^\circ\text{C}$
Rendement :	82 %
CCM :	acétate d'éthyle/cyclohexane 5/5 ; $R_f = 0,30$

**Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) :** 2500-3500 ( $-NH_3^+, Cl$ )

**$^1\text{H RMN}$  (300MHz): DMSO- $d_6$**

1,25 ppm	(d ; 3H; $J = 6,76$ Hz): $-CH_3$
2,88-3,20 ppm	(M ; 3H): $H_a ; H_b ; H_b'$
3,75 ppm	(s ; 3H): $-OCH_3$
6,78-7,00 ppm	(M ; 3H): $H_2 ; H_4 ; H_6$
7,25 ppm	(t ; 1H ; $J_{ortho} = 7,80$ Hz): $H_5$
8,05 ppm	(signal ; 3H) : $-NH_3^+, Cl$

Chlorhydrate de la 2-(3-méthoxyphényl)éthylamine (6)**Mode opératoire:**

Mode opératoire identique au composé 5 en utilisant le 3-méthoxyphénylacétonitrile (25 g ; 170 mmol) comme produit de départ. De plus, la réduction dans l'autoclave se fait pendant une nuit.

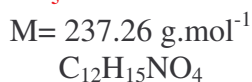
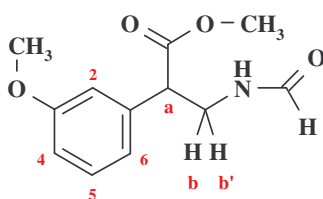
**Caractéristiques:**

Aspect:	solide blanc
Point de fusion :	$T_f = 128-130 \text{ }^\circ\text{C}$
Rendement:	95 %
CCM:	dichlorométhane/méthanol : 9/1 ; $R_f = 0,32$

**Infrarouge ( $\nu\text{cm}^{-1}$ ):** 2500-3300 ( $-\text{NH}_3^+, \text{Cl}^-$ )

 **$^1\text{H RMN}$  (300MHz): DMSO- $d_6$** 

2,84-3,04 ppm	(M ; 4H): $H_a ; H_b$
3,75 ppm	(s ; 3H): $-\text{OCH}_3$
6,81-6,84 ppm	(M ; 3H): $H_2 ; H_6 ; H_4$
7,24 ppm	(t ; 1H ; $J_{\text{ortho}} = 7,8 \text{ Hz}$ ): $H_5$
8,15 ppm	(signal ; 3H): $-\text{NH}_3^+, \text{Cl}^-$

3-(Formylamino)-2-(3-méthoxyphényl)propanoate de méthyle (7)**Mode opératoire:**

Le 3-amino-2-(3-méthoxyphényl)propanoate de méthyle 4 (20,25 g ; 0,08 mol) est dissous dans 130 ml de formiate d'éthyle (1,81 mol). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 6 heures puis évaporé sous pression réduite.

L'huile obtenue est reprise par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau acide (HCl 1N) puis basique ( $\text{NaHCO}_3$ ), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée.

**Caractéristiques:**

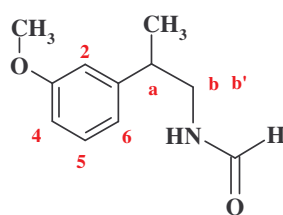
Aspect:	huile jaune
Rendement:	90 %
CCM:	dichlorométhane/méthanol: 9/1 ; $R_f = 0,53$

**Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ):** 3200-3500 ( $-\text{NH}$ )      1732 ( $-\text{C}=\text{O}_{\text{ester}}$ )      1670 ( $-\text{C}=\text{O}_{\text{aldéhyde}}$ )

**$^1\text{H RMN}$  (300MHz):  $\text{DMSO-}d_6$**

3,44 ppm	(dd ; 1H ; $J_{\text{gem}}=13,3$ Hz ; $J_{\text{vic}}=6,05$ Hz): $H_b$
3,54-3,65 ppm	(M ; 4H): $H_{b'}$ , $-\text{COOCH}_3$
3,75 ppm	(s ; 3H): $-\text{OCH}_3$
3,85 ppm	(t ; 1H ; $J_{\text{vic}}=6,05$ Hz): $H_a$
6,80-6,91 ppm	(M ; 3H): $H_2$ , $H_6$ , $H_4$
7,27 ppm	(t ; 1H ; $J_{\text{ortho}}=7,85$ Hz): $H_5$
7,96 ppm	(s ; 1H): $-\text{CHO}$
8,18 ppm	(signal ; 1H): $-\text{NH}-$

### 2-(3-Méthoxyphényl)propylformamide (8)



$M = 193,24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$

#### **Mode opératoire:**

Mode opératoire identique au composé 7 en utilisant la 2-(3-méthoxyphényl)propylamine 5 (18,35 g ; 11 mmol) comme produit de départ.

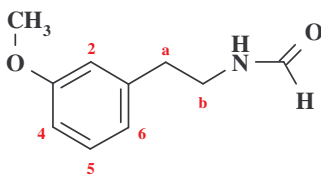
#### **Caractéristiques:**

<i>Aspect :</i>	huile jaune
<i>Rendement :</i>	92 %
<i>CCM :</i>	acétate d'éthyle ; $R_f = 0,38$

**Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ):** 3200-3400 ( $-\text{NH}-$ )      1664 ( $-\text{C}=\text{O}$ )

**$^1\text{H RMN}$  (300MHz):  $\text{CDCl}_3$**

1,23 ppm	(d ; 3H): $-\text{CH}_3$
2,91 ppm	(m ; 1H): $H_b$
3,25 ppm	(m ; 1H): $H_{b'}$
3,66 ppm	(m ; 1H): $H_a$
3,76 ppm	(s ; 3H): $-\text{OCH}_3$
5,82 ppm	(signal ; 1H): $-\text{NH}$
6,70-6,81 ppm	(M ; 3H): $H_2$ ; $H_4$ ; $H_6$
7,23 ppm	(t ; 1H ; $J_{\text{ortho}}=7,72$ Hz): $H_5$
8,00 ppm	(s ; 1H): $-\text{CHO}$

**N-[2-(3-Méthoxyphényl)éthyl]formamide (9)**

$$M = 179,22 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$$

**Mode opératoire:**

Mode opératoire identique au composé **7** en utilisant la 2-(3-méthoxyphényl)éthylamine **6** (11 g ; 72 mmol) comme produit de départ.

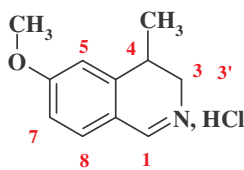
**Caractéristiques:**

<i>Aspect:</i>	huile jaune
<i>Rendement:</i>	90 %
<i>CCM:</i>	dichlorométhane/méthanol: 9/1 ; R <sub>f</sub> =0,46

**Infrarouge (ν<sub>cm<sup>-1</sup></sub>):** 3100-3300 (-NH)                      1659 (-C=O<sub>aldéhyde</sub>)

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): CDCl<sub>3</sub>**

2,82 ppm	(t ; 2H ; J = 6,88 Hz): H <sub>a</sub>
3,55-3,61 ppm	(m ; 2H): H <sub>b</sub>
3,80 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
5,62 ppm	(signal ; 1H): -NH
6,75-6,81 ppm	(M ; 3H): H <sub>2</sub> ; H <sub>6</sub> ; H <sub>4</sub>
7,24 ppm	(t ; 1H ; J <sub>ortho</sub> = 8,04 Hz): H <sub>5</sub>
8,13 ppm	(s ; 1H): -CHO

**Chlorhydrate de la 6-méthoxy-4-méthyl-3,4-dihydroisoquinoléine (10)**

$$M = 211,68 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}, \text{HCl}$$

**Mode opératoire:**

Le 2-(3-méthoxyphényl)propylformamide **8** (19,62 g ; 101,5 mmol) est dissous dans 150 ml d'acétonitrile, puis le milieu réactionnel est chauffé à 60°C. L'oxychlorure de phosphore (40 ml ; 435 mmol) est ajouté à la solution, celle-ci est placée sous agitation et chauffée à reflux pendant 6 heures, puis évaporée sous pression réduite.

Le résidu obtenu est repris deux fois par du méthanol et évaporé sous pression réduite, puis repris par de l'acétone à chaud. Le précipité obtenu est essoré et recristallisé dans l'acétone.

**Caractéristiques:**

<i>Aspect :</i>	solide blanc
-----------------	--------------



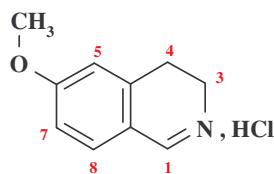
Point de fusion :  $T_f = 116-118^\circ\text{C}$   
 Rendement : 45 %  
 CCM : acétate d'éthyle ; Rf = 0,17

Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 2400-2700 ( $=\text{NH}^+$ , Cl)

$^1\text{H RMN}$  (300MHz): DMSO- $d_6$

1,26 ppm (d ; 3H; J = 6,58 Hz):  $-\text{CH}_3$   
 3,31 ppm (dd ; 1H;  $J_{\text{gem}}=14,65$  Hz;  $J_{\text{vic1}}=6,96$  Hz):  $H_3$   
 3,65 ppm (dd ; 1H;  $J_{\text{gem}}=14,65$  Hz;  $J_{\text{vic2}}=7,76$  Hz):  $H_3'$   
 3,69-3,94 ppm (M ; 4H):  $H_4$ ,  $-\text{OCH}_3$   
 7,10-7,14 ppm (M ; 2H):  $H_5$ ,  $H_7$   
 7,93 ppm (d ; 1H;  $J_{\text{ortho}}= 8,97$  Hz):  $H_8$   
 9,07 ppm (s ; 1H):  $H_1$   
 13,44 ppm (signal ; 1H):  $-\text{NH}^+$ , Cl

### Chlorhydrate de la 6-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine (11)



$M=197,67 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$ , HCl

#### Mode opératoire:

Mode opératoire identique au composé **10** en utilisant le N-[2-(3-méthoxyphényl)éthyl]formamide **2** (8,5 g ; 47 mmol) comme produit de départ.

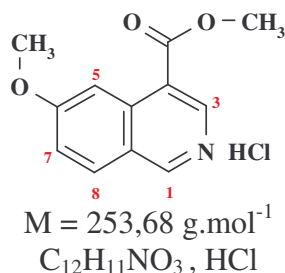
#### Caractéristiques:

Aspect: solide blanc  
 Point de fusion :  $T_f = 208-210^\circ\text{C}$   
 Rendement: 40 %  
 CCM: acétate d'éthyle ; Rf = 0,15

Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ): 2200-2800 ( $=\text{NH}^+$ , Cl)

$^1\text{H RMN}$  (300MHz): DMSO- $d_6$

3,12 ppm (t ; 2H ; J = 8,16):  $H_3$   
 3,86 ppm (t ; 2H ; J = 8,16):  $H_4$   
 3,92 ppm (s ; 3H):  $-\text{OCH}_3$   
 7,08-7,11 ppm (M ; 2H):  $H_5$ ;  $H_7$   
 7,88 ppm (d ; 1H ;  $J_{\text{ortho}} = 9,03$  Hz):  $H_8$   
 9,04 ppm (s ; 1H):  $H_1$   
 13,05 ppm (signal ; 1H):  $=\text{NH}^+$ , Cl

Chlorhydrate du 6-méthoxyisoquinoléine-4-carboxylate de méthyle (12)**Mode opératoire:**

Le 6-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine-4-carboxylate de méthyle (*intermédiaire (A)*) (1,56 g ; 6 mmol) est dissous dans 10 ml de décahydronaphtalène puis le palladium activé sur charbon (160 mg) est ajouté. Le milieu réactionnel est chauffé à 130 °C sous agitation pendant 24 heures.

Le catalyseur est filtré à chaud et lavé au méthanol. Après concentration sous pression réduite, l'huile obtenue est reprise par une solution étherée saturée en acide chlorhydrique gaz. Le précipité formé est essoré et recristallisé dans l'acétonitrile.

**Caractéristiques:**

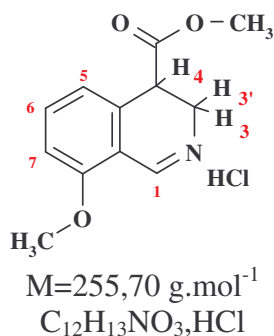
Aspect:	Solide blanc
Point de fusion :	T <sub>f</sub> = 178-180°C
Rendement:	88 %
CCM:	acétate d'éthyle ; R <sub>f</sub> = 0,56

**Infrarouge (ν<sub>cm<sup>-1</sup></sub>):** 2300-2500 (=NH<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) 1724 (-C=O)

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): DMSO-d<sub>6</sub>**

4,01 ppm	(s ; 3H): -COOCH <sub>3</sub>
4,04 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
7,64 ppm	(dd ; 1H ; J <sub>ortho</sub> =9,11 Hz ; J <sub>méta</sub> =2,31 Hz): H <sub>7</sub>
8,33 ppm	(d ; 1H ; J <sub>méta</sub> =2,31 Hz) : H <sub>5</sub>
8,44 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho</sub> =9,11 Hz): H <sub>8</sub>
9,06 ppm	(s ; 1H) : H <sub>3</sub>
9,70 ppm	(s ; 1H) : H <sub>1</sub>

remarque : le signal correspondant à NH<sup>+</sup>,Cl<sup>-</sup> n'est pas visible sur le spectre

Chlorhydrate du 8-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine-4-carboxylate de méthyle (13)

**Mode opératoire:**

Le filtrat récupéré après avoir essoré l'intermédiaire (**A**) est lavé à l'éther, alcalinisé avec une solution de carbonate de potassium, puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est alors purifié sur gel de silice. L'huile obtenue est reprise par de l'éther saturé en acide chlorhydrique gazeux. Le précipité formé est essoré et recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

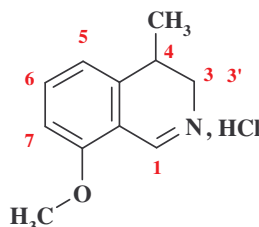
**Caractéristiques:**

Aspect:	solide blanc	
Point de fusion :	$T_f = 212-214^\circ\text{C}$	
Rendement:	10 %	
CCM:	acétate d'éthyle/cyclohexane : 3/7 ; $R_f = 0,32$	

**Infrarouge ( $\nu\text{cm}^{-1}$ ):** 2200-2700 ( $=\text{NH}^+$ , Cl) 1731 ( $-\text{C}=\text{O}$ )

 **$^1\text{H}$  RMN (300MHz): DMSO- $d_6$** 

3,62 ppm	(s ; 3H): $-\text{COOCH}_3$
3,76-3,80 ppm	(M ; 4H): $-\text{OCH}_3$ , $H_4$
4,10 ppm	(m ; 1H): $H_3$
4,90 ppm	(m ; 1H): $H_{3'}$
6,79 ppm	(m ; 1H): $H_6$
6,88-7,06 ppm	(M ; 2H): $H_5$ , $H_7$
7,35 ppm	(s ; 1H): $H_1$
12,45 ppm	(signal ; 1H) : $\text{NH}^+$ , Cl

**Chlorhydrate de la 8-méthoxy-4-méthyl-3,4-dihydroisoquinoléine (14)**

$M = 211,68 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$ , HCl

**Mode opératoire:**

Mode opératoire identique au composé **13** en utilisant le filtrat récupéré après avoir essoré le composé **10**. Le solvant de recristallisation est également l'acétate d'éthyle.

**Caractéristiques:**

Aspect :	solide blanc	
Point de fusion :	$T_f = 116-118^\circ\text{C}$	
Rendement :	10 %	
CCM :	acétate d'éthyle ; $R_f = 0,27$	

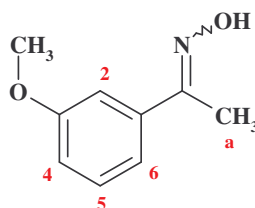
**Infrarouge ( $\nu\text{cm}^{-1}$ ):** 2400-2700 ( $=\text{NH}^+$ , Cl)

 **$^1\text{H}$  RMN (300MHz): DMSO- $d_6$** 

1,20 ppm	(d ; 3H; $J = 6,8 \text{ Hz}$ ): $-\text{CH}_3$
----------	---

3,28 ppm	(dd ; 1H; $J_{\text{gem}}=14,6$ Hz; $J_{\text{vic1}}=6,84$ Hz): $H_3$
3,67 ppm	(dd ; 1H; $J_{\text{gem}}=14,6$ Hz; $J_{\text{vic2}}=7,1$ Hz): $H_3'$
3,87-3,96 ppm	(M ; 4H): $H_4$ , $-OCH_3$
7,08-7,20 ppm	(M ; 2H): $H_5$ , $H_7$
7,82 ppm	(t ; 1H; $J_{\text{ortho}}=8,1$ Hz): $H_6$
9,09 ppm	(s ; 1H): $H_1$
13,63 ppm	(signal ; 1H): $-NH^+$ , $Cl^-$

### Oxime de la 3-méthoxyacétophénone (15)



$$M = 165,19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$$

#### Mode opératoire :

La 3-méthoxyacétophénone (20 g ; 133 mmol) est dissoute dans 100 ml d'éthanol absolu. Puis l'hydroxylamine (18,5 g ; 266 mmol) et le carbonate de potassium (46 g ; 332 mmol) sont ajoutés à la solution. Le milieu est ensuite chauffé à reflux sous agitation pendant 3 heures, puis laissé refroidir. Après filtration, la phase organique est évaporée sous pression réduite.

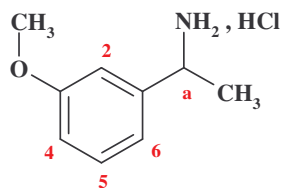
#### Caractéristiques:

Aspect :	huile jaune
Rendement :	95 %
CCM :	acétate d'éthyle/éther de pétrole : 2/8 ; Rf = 0,46

Infrarouge ( $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ ) : 3000-3300 (-OH)

$^1\text{H}$  RMN (300MHz):  $\text{CDCl}_3$ ,

2,30 ppm	(s ; 3H): $-CH_3$
3,85 ppm	(s ; 3H): $-OCH_3$
6,94 ppm	(m ; 1H): $H_6$
7,20 ppm	(m ; 1H): $H_4$
7,22 ppm	(s ; 1H): $H_2$
7,33 ppm	(m ; 1H): $H_5$
9,16 ppm	(signal ; 1H): $-OH$

**Chlorhydrate de la 1-(3-méthoxyphényl)éthylamine (16)**

$$M = 187,67 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}, \text{HCl}$$

**Mode opératoire :**

L'oxime de la 3-méthoxyacétophénone **15** (11,5 g ; 70 mmol), préalablement dissoute dans 150 ml de méthanol, est versée dans un autoclave, puis le nickel de Raney est ajouté (quantité catalytique). Le milieu est ensuite saturé en ammoniac avant d'être mis sous une pression d'hydrogène (20 bars) et sous agitation à température ambiante pendant 3 jours.

Après filtration du nickel de Raney, la phase organique est évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par de l'éther saturé en acide chlorhydrique gaz. Le précipité obtenu est ensuite essoré et recristallisé dans l'acétone.

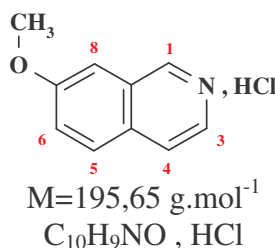
**Caractéristiques:**

Aspect :	solide blanc
Point de fusion :	$T_f = 164\text{-}166^\circ\text{C}$
Rendement :	85 %
CCM :	acétate d'éthyle ; $R_f = 0,2$

**Infrarouge ( $\nu\text{cm}^{-1}$ ) :** 2600-3200 ( $-\text{NH}_3^+, \text{Cl}^-$ )

**$^1\text{H}$  RMN (300MHz): DMSO- $d_6$ ,**

1,50 ppm	(d ; 3H ; $J = 6,77 \text{ Hz}$ ): $-\text{CH}_3$
3,78 ppm	(s ; 3H): $-\text{OCH}_3$
4,35 ppm	(d ; 1H ; $J = 6,77 \text{ Hz}$ ): $H_a$
6,94 ppm	(m ; 1H): $H_6$
7,06 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}} = 7,81 \text{ Hz}$ ): $H_4$
7,15 ppm	(s ; 1H): $H_2$
7,34 ppm	(m ; 1H): $H_5$
8,51 ppm	(signal ; 3H): $-\text{NH}_3^+, \text{Cl}^-$

**Chorhydrate de la 7-méthoxyisoquinoléine (17)****Mode opératoire :**

La 3-méthoxybenzylamine (1 g ; 7 mmol) est mise en solution dans 50 ml de toluène. Le diméthoxyacétaldéhyde à 60% dans l'eau (1 ml ; 11 mmol) est ajouté à la solution, puis le milieu réactionnel est chauffé à reflux dans un Dean Stark pendant 12 heures.

La solution est évaporée sous pression réduite. Puis 15 ml d'une solution d'acide sulfurique à 80% et à 80°C sont ajoutés très progressivement et sous vive agitation. Le milieu est laissé revenir à température ambiante sous agitation. Il est alcalinisé par une solution de soude à 30% tout en veillant à bien refroidir le milieu. La solution est ensuite extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est alors décolorée sur charbon végétal, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite.

Les deux produits de cyclisation formés sont alors séparés sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane 3/7). Le premier produit à sortir de colonne correspond à la 5-méthoxyisoquinoléine **19**, le second étant la 7-méthoxyisoquinoléine **17**. Les fractions pures sont rassemblées, et évaporées sous pression réduite. Les huiles obtenues sont reprises par de l'éther saturé en acide chlorhydrique gaz. Les précipités obtenus sont essorés et recristallisés dans l'acétate d'éthyle.

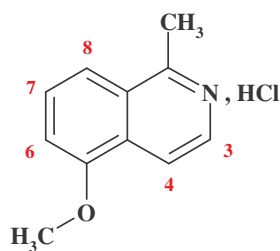
**Caractéristiques:**

Aspect:	solide blanc
Point de fusion :	T <sub>f</sub> = 184-186°C
Rendement:	49 %
CCM:	acétate d'éthyle ; R <sub>f</sub> = 0,58

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): DMSO-d<sub>6</sub>**

3,98 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
7,85 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho1</sub> = 8,97 Hz): H <sub>6</sub>
7,94 ppm	(s ; 1H): H <sub>8</sub>
8,27 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho1</sub> = 8,97 Hz): H <sub>5</sub>
8,44 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho2</sub> = 6,10 Hz): H <sub>4</sub>
8,57 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho2</sub> = 6,10 Hz): H <sub>3</sub>
9,72 ppm	(s ; 1H): H <sub>1</sub>

remarque : le signal correspondant à NH<sup>+</sup>,Cl<sup>-</sup> n'est pas visible sur le spectre

Chlorhydrate de la 5-méthoxy-1-méthylisoquinoléine (18)

$$M = 209,68 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}, \text{HCl}$$

**Mode opératoire :**

Voir composé (D).

**Caractéristiques:**

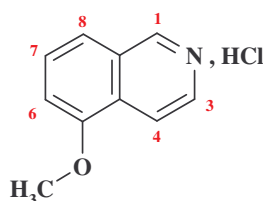
Aspect :	solide blanc
Point de fusion :	$T_f = 198\text{-}200^\circ\text{C}$
Rendement :	15 %
CCM :	acétate d'éthyle ; $R_f = 0,5$

**Infrarouge ( $\text{vcm}^{-1}$ ) :** 2400-2800

 **$^1\text{H}$  RMN (300MHz): DMSO- $d_6$ ,**

3,21 ppm	(s ; 3H): $-\text{CH}_3$
4,08 ppm	(s ; 3H): $-\text{OCH}_3$
7,64 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}1} = 7,76 \text{ Hz}$ ): $H_8$
7,95 ppm	(m ; 1H): $H_7$
8,09 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}2} = 8,49 \text{ Hz}$ ): $H_6$
8,34 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}3} = 6,68 \text{ Hz}$ ): $H_4$
8,45 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}3} = 6,68 \text{ Hz}$ ): $H_3$

remarque : le signal correspond à  $=\text{NH}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  n'est pas visible sur le spectre

Chlorhydrate de la 5-méthoxyisoquinoléine (19)

$$M = 195,65 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}, \text{HCl}$$

**Mode opératoire :**

Voir composé 17.

**Caractéristiques:**

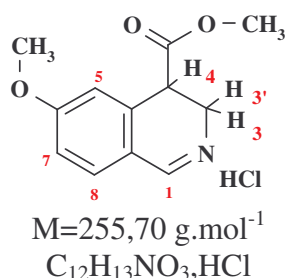
Aspect:	solide blanc
Point de fusion :	$T_f = 182\text{-}184^\circ\text{C}$
Rendement:	15 %
CCM:	acétate d'éthyle ; $R_f = 0,64$

**$^1\text{H}$  RMN (300MHz): DMSO- $d_6$** 

4,08 ppm	(s ; 3H): $-\text{OCH}_3$
7,64 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho1}} = 8,11$ Hz): $H_8$
7,94 ppm	(t ; 1H ; $J_{\text{ortho1}} = 8,11$ Hz): $H_7$
8,05 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho1}} = 8,11$ Hz): $H_6$
8,46 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho2}} = 6,62$ Hz): $H_4$
8,65 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho2}} = 6,62$ Hz): $H_3$
9,85 ppm	(s ; 1H): $H_1$

remarque : le signal correspondant à  $\text{NH}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  n'est pas visible sur le spectre

**Chlorhydrate du 6-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine-4-carboxylate de méthyle (intermédiaire (A))**

**Mode opératoire:**

Mode opératoire identique au composé **10** en utilisant le 3-(formylamino)-2-(3-méthoxyphényl)propanoate de méthyle **7** (8,03 g ; 0,03 mol) comme produit de départ.

**Caractéristiques:**

Aspect:	solide blanc
Point de fusion :	T <sub>f</sub> = 212-215°C
Rendement:	45 %
CCM:	acétate d'éthyle ; R <sub>f</sub> = 0,4

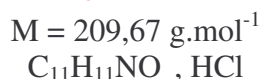
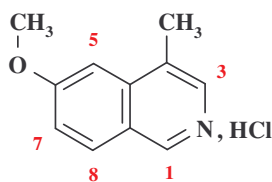
**Infrarouge (vcm<sup>-1</sup>):** 2250-2700 (=NH<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) 1721 (-C=O<sub>ester</sub>)

 **$^1\text{H}$  RMN (300MHz): DMSO- $d_6$** 

3,64 ppm	(s ; 3H): $-\text{COOCH}_3$
3,95 ppm	(s ; 3H): $-\text{OCH}_3$
4,05 ppm	(ddd ; 1H ; $J_{\text{gem}}=15,90$ Hz ; $J_{\text{vic1}}=6,61$ Hz ; $J_{\alpha\text{-NH}}=2,28$ Hz): $H_3$
4,30 ppm	(dd ; 1H ; $J_{\text{gem}}=15,90$ Hz ; $J_{\text{vic2}}=2,56$ Hz): $H_{3'}$
4,38 ppm	(dd ; 1H ; $J_{\text{vic1}}=6,61$ Hz ; $J_{\text{vic2}}=2,56$ Hz): $H_4$
7,20 ppm	(m ; 1H): $H_7$
7,23 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{méta}}=2,28$ Hz): $H_5$
7,95 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}}=8,52$ Hz): $H_8$
9,10 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{H1-NH}}=1,98$ Hz): $H_1$

remarque : le signal correspondant à  $\text{NH}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  n'est pas visible sur le spectre



Chlorhydrate de la 6-méthoxy-4-méthylisoquinoléine (intermédiaire (B))**Mode opératoire :**

La 6-méthoxy-4-méthyl-3,4-dihydroisoquinoléine **10** (5 g ; 28 mmol) est dissoute dans 10 ml de décahydronaphtalène. Le palladium sur charbon (500 mg) est alors ajouté et le milieu réactionnel est chauffé à reflux sur bain de sable pendant 5 minutes.

Après filtration du catalyseur, celui-ci est rincé au méthanol puis la solution est concentrée sous pression réduite. L'huile ainsi obtenue est reprise par de l'éther saturé en acide chlorhydrique gazeux. Le précipité formé est recristallisé dans le méthanol.

**Caractéristiques:**

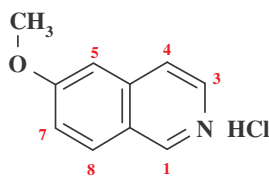
Aspect :	solide blanc
Point de fusion :	$T_f = >250^\circ\text{C}$
Rendement :	94%
CCM :	acétate d'éthyle ; $R_f = 0,39$

Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 2400-2700 ( $=\text{NH}^+, \text{Cl}^-$ )

 **$^1\text{H}$  RMN (300MHz): DMSO- $d_6$** 

2,72 ppm	(s ; 3H): $-\text{CH}_3$
4,10 ppm	(s ; 3H): $-\text{OCH}_3$
7,53 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{méta}} = 2,28 \text{ Hz}$ ): $H_5$
7,66 ppm	(dd ; 1H ; $J_{\text{méta}} = 2,28 \text{ Hz}$ ; $J_{\text{ortho}} = 9,13 \text{ Hz}$ ): $H_7$
8,45 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}} = 9,13 \text{ Hz}$ ): $H_8$
8,49 ppm	(s ; 1H): $H_3$
9,60 ppm	(s ; 1H): $H_1$

remarque : le signal correspondant à  $\text{NH}^+, \text{Cl}^-$  n'est pas visible sur le spectre

Chlorhydrate de la 6-méthoxyisoquinoléine (intermédiaire (C))**Mode opératoire:**

Mode opératoire identique au composé **12** en utilisant la 6-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine **11** (2,7 g ; 17 mmol) comme produit de départ.

Le produit est recristallisé dans l'acétone.

**Caractéristiques:**

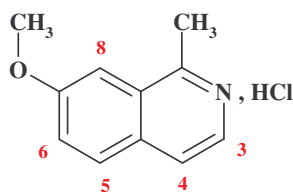
Aspect:	Solide blanc
Point de fusion :	$T_f = 200-202^\circ\text{C}$
Rendement:	80 %
CCM:	acétate d'éthyle ; $R_f = 0,36$

Infrarouge ( $\nu\text{cm}^{-1}$ ): 2300-2500 ( $=\text{NH}^+, \text{Cl}^-$ )

 **$^1\text{H}$  RMN (300MHz): DMSO- $d_6$** 

4,04 ppm	(s ; 3H): $-\text{O}-\text{CH}_3$
7,64 ppm	(dd ; 1H ; $J_{\text{ortho}1} = 9,06 \text{ Hz}$ ; $J_{\text{méta}} = 2,42 \text{ Hz}$ ): $H_7$
7,74 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{méta}} = 2,42 \text{ Hz}$ ): $H_5$
8,29 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}2} = 6,5 \text{ Hz}$ ): $H_4$
8,43 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}1} = 9,06 \text{ Hz}$ ): $H_8$
8,57 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}2} = 6,5 \text{ Hz}$ ): $H_3$
9,68 ppm	(s ; 1H ): $H_1$

remarque : le signal correspondant à  $\text{NH}^+, \text{Cl}^-$  n'est pas visible sur le spectre

**Chlorhydrate de la 7-méthoxy-1-méthylisoquinoléine (intermédiaire (D))**

$M = 209,68 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}, \text{HCl}$

**Mode opératoire :**

Mode opératoire identique au composé **17** en utilisant la 1-(3-méthoxyphényl)éthylamine **16** (2,25 g ; 12 mmol) comme produit de départ.

Le premier produit à sortir de colonne correspond à la 5-méthoxy-1-méthylisoquinoléine **18**, le second étant la 7-méthoxy-1-méthylisoquinoléine (**D**). Les fractions pures sont rassemblées, et évaporées sous pression réduite. Les huiles obtenues sont reprises par de l'éther saturé en acide chlorhydrique gaz. Les précipités obtenus sont essorés et recristallisés dans l'acétone.

**Caractéristiques:**

Aspect :	solide blanc
Point de fusion :	$T_f = 196-198^\circ\text{C}$
Rendement :	45 %
CCM :	acétate d'éthyle ; $R_f = 0,36$

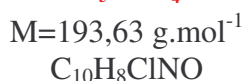
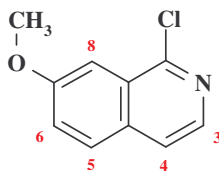
Infrarouge ( $\nu\text{cm}^{-1}$ ) : 2200-2600 ( $=\text{NH}^+, \text{Cl}^-$ )

 **$^1\text{H}$  RMN (300MHz): DMSO- $d_6$** 

3,21 ppm	(s ; 3H): $-\text{CH}_3$
4,04 ppm	(s ; 3H): $-\text{OCH}_3$
7,76 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{méta}} = 2,42 \text{ Hz}$ ): $H_8$
7,84 ppm	(dd ; 1H ; $J_{\text{ortho}1} = 9,07 \text{ Hz}$ ; $J_{\text{méta}} = 2,42 \text{ Hz}$ ): $H_6$
8,26 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}1} = 9,07 \text{ Hz}$ ): $H_5$

8,29 ppm	(d ; 1H ; $J_{ortho2} = 6,5$ Hz): $H_4$
8,39 ppm	(d ; 1H ; $J_{ortho2} = 6,5$ Hz): $H_3$
16,4 ppm	(signal ; 1H): $=NH^+, Cl$

**1-Chloro-7-méthoxyisoquinoléine (intermédiaire (E))**



**Mode opératoire :**

La 7-méthoxyisoquinoléine **17** (11 mmol) est dissoute dans 20 ml d'acide acétique glacial. La solution de peroxyde d'hydrogène à 30% (3 ml) est alors ajoutée à la solution précédente, puis le milieu est chauffé à reflux pendant 24 heures.

La solution est concentrée par évaporation sous pression réduite. Le résidu obtenu est utilisé sans purification ni caractérisation. L'oxychlorure de phosphore (10 ml) est ajouté au résidu précédent. Le milieu est ensuite placé sous vive agitation et chauffé à reflux pendant 2 heures, puis évaporé sous pression réduite.

Le résidu obtenu est repris deux fois par du méthanol et évaporé sous pression réduite. Le résidu est ensuite repris par de l'eau et lavé à l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est alcalinisée avec du carbonate de potassium et extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est alors purifié sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane 3/7). Deux produits sont isolés : le premier produit à sortir de colonne correspond à la 1-chloro-7-méthoxyisoquinoléine (**E**), tandis que le second correspond à la 3-chloro-7-méthoxyisoquinoléine **20**.

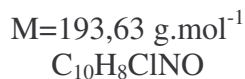
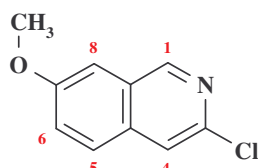
**Caractéristiques:**

Aspect:	solide jaune
Point de fusion :	$T_f = 74-76^\circ\text{C}$
Rendement:	35 %
CCM:	acétate d'éthyle/cyclohexane 5/5 ; $R_f = 0,74$

**LC/MS :**  $m = 193,9$   $RT = 3,43 \text{ min}$

**$^1\text{H RMN (300MHz): DMSO-}d_6$**

3,96 ppm	(s ; 3H): $-OCH_3$
7,48 ppm	(s ; 1H): $H_8$
7,55 ppm	(dd ; 1H ; $J_{ortho1} = 8,8$ Hz ; $J_{méta} = 2,3$ Hz): $H_6$
7,83 ppm	(d ; 1H ; $J_{ortho2} = 5,6$ Hz): $H_4$
7,85 ppm	(d ; 1H ; $J_{ortho1} = 8,8$ Hz): $H_5$
8,01 ppm	(d ; 1H ; $J_{ortho2} = 5,6$ Hz): $H_3$

**3-Chloro-7-méthoxyisoquinoléine (20)****Mode opératoire :**

Voir composé (**E**).

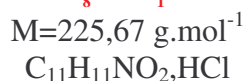
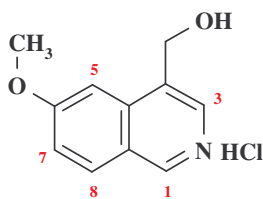
**Caractéristiques:**

Aspect: solide blanc  
 Point de fusion :  $T_f= 68-70^\circ\text{C}$   
 Rendement: 4 %  
 CCM: acétate d'éthyle/cyclohexane 5/5 ; Rf= 0,4

LC/MS : m = 194,2 RT = 3,33 min

 **$^1\text{H RMN}$  (300MHz): DMSO- $d_6$** 

3,95 ppm (s ; 3H):  $-\text{OCH}_3$   
 7,59 ppm (dd ; 1H ;  $J_{\text{ortho}} = 9,21 \text{ Hz}$  ;  $J_{\text{méta}} = 2,63 \text{ Hz}$ ):  $H_6$   
 7,65 ppm (d ; 1H ;  $J_{\text{méta}}=2,63 \text{ Hz}$ ) :  $H_8$   
 8,05 ppm (d ; 1H ;  $J_{\text{ortho}} = 9,21 \text{ Hz}$ ):  $H_5$   
 8,48 ppm (s ; 1H):  $H_4$   
 9,19 ppm (s ; 1H):  $H_1$

**Chlorhydrate de la 4-hydroxyméthyl-6-méthoxyisoquinoléine (21)****Mode opératoire 1:**

Le 6-méthoxyisoquinoléine-4-carboxylate de méthyle **12** (0,395 g ; 0,0015 mol) est dissous dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre. La solution est ajoutée goutte à goutte à une suspension d'hydrure mixte de lithium et d'aluminium (0,14 g ; 0,004 mol) dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre à froid. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant deux heures.

Un minimum de soude 30% (quelques gouttes) est ajouté au milieu réactionnel afin de former les précipités d'hydroxyde de lithium et d'aluminium. Ceux-ci sont ensuite filtrés et lavés à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice. L'huile purifiée est reprise par de l'éther saturé en acide chlorhydrique gaz. Le précipité formé est essoré et recristallisé dans l'acétonitrile.

**Mode opératoire 2:**

Le 2-*tert*-butoxycarbonyl-4-hydroxyméthyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine **28** (6 g ; 20 mmol) est solubilisé dans 20 ml de méthanol, qui est saturé en acide chlorhydrique gaz. Le milieu est laissé sous agitation à température ambiante pendant 18 heures, puis concentré par évaporation sous pression réduite et repris dans un minimum d'acétonitrile à chaud. Après refroidissement, le précipité est essoré.

Le précipité est repris par une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 10% puis la solution est extraite au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est dissoute dans 10 ml de décahydronaphtalène. Le palladium sur charbon (200 mg) est alors ajouté et le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 30 minutes.

Après filtration du catalyseur, celui-ci est rincé au méthanol puis la solution est concentrée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle puis acétone). L'huile purifiée est reprise par de l'éther saturé en acide chlorhydrique gaz. Le précipité formé est essoré et recristallisé dans l'acétonitrile.

**Caractéristiques:**

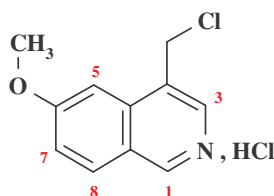
Aspect:	solide blanc	
Point de fusion :	T <sub>f</sub> = 250-252°C	
Rendement voie 1:	60 %	
Rendement voie 2:	14 %	
CCM:	acétate d'éthyle ; R <sub>f</sub> = 0,24	

**Infrarouge (ν<sub>cm<sup>-1</sup></sub>):** 2500-2750 (=NH<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) 3200-3600 (-OH)

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): DMSO-d<sub>6</sub>**

4,06 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
5,04 ppm	(s ; 2H): -CH <sub>2</sub> -OH
5,85 ppm	(signal ; 1H): -OH
7,52 ppm	(d ; 1H ; J <sub>méta</sub> = 2,31 Hz): H <sub>5</sub>
7,62 ppm	(dd ; 1H ; J <sub>méta</sub> = 2,31Hz ; J <sub>ortho</sub> = 9,27 Hz): H <sub>7</sub>
8,42 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho</sub> = 9,27 Hz): H <sub>8</sub>
8,47 ppm	(s ; 1H): H <sub>3</sub>
9,56 ppm	(s ; 1H): H <sub>1</sub>

remarque : le signal correspondant à NH<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> n'est pas visible sur le spectre

**Chlorhydrate de la 4-chlorométhyl-6-méthoxyisoquinoléine (22)**

M=244,12 g.mol<sup>-1</sup>  
C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>NOCl, HCl

**Mode opératoire:**

Le chlorhydrate de la 4-hydroxyméthyl-6-méthoxyisoquinoléine **21** (1,09 g ; 0,005 mol) est mis en suspension dans 50 ml de chloroforme. Le chlorure de thionyle (2,80 ml ; 0,04

mol) est ajouté puis le milieu réactionnel est chauffé à reflux sous agitation pendant 24 heures.

Après évaporation sous pression réduite, le résidu obtenu est repris par de l'éther éthylique. Le précipité formé est essoré et recristallisé dans l'acétonitrile.

**Caractéristiques:**

Aspect:	solide blanc
Point de fusion :	$T_f = 256-257\text{ }^\circ\text{C}$
Rendement:	98 %
CCM:	acétate d'éthyle ; Rf=0,64

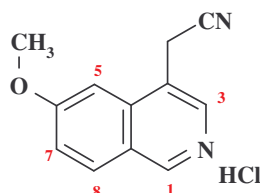
**Infrarouge ( $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ ):** 2300-2800 ( $=\text{NH}^+, \text{Cl}^-$ )

**$^1\text{H RMN}$  (300MHz): DMSO- $d_6$**

4,10 ppm	(s ; 3H): $-\text{O}-\text{CH}_3$
5,41 ppm	(s ; 2H) : $-\text{CH}_2-\text{Cl}$
7,65-7,75 ppm	(M ; 2H): $H_7, H_5$
8,48 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}} = 8,58\text{ Hz}$ ): $H_8$
8,75 ppm	(s ; 1H): $H_3$
9,65 ppm	(s ; 1H): $H_1$

remarque : le signal correspondant à  $\text{NH}^+, \text{Cl}^-$  n'est pas visible sur le spectre

**Chlorhydrate de la 4-cyanométhyl-6-méthoxyisoquinoléine (23)**



$M = 234,68\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}, \text{HCl}$

**Mode opératoire:**

Le chlorhydrate de la 4-chlorométhyl-6-méthoxyisoquinoléine **22** (0,60 g ; 2,4 mmol) est mis en solution dans 10 ml d'une solution aqueuse saturé en carbonate de potassium et 40 ml de dichlorométhane. Le bromure de tétrabutylammonium (2 g ; 0,006 mol) et le cyanure de potassium (0,80 g ; 12 mmol) sont alors ajoutés à la solution précédente. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 24 heures.

La solution est extraite au dichlorométhane, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. L'huile obtenue est reprise par de l'acétone et de l'éther saturé en acide chlorhydrique gaz. Le précipité formé est essoré et recristallisé dans le toluène/cyclohexane 5/5.

**Caractéristiques:**

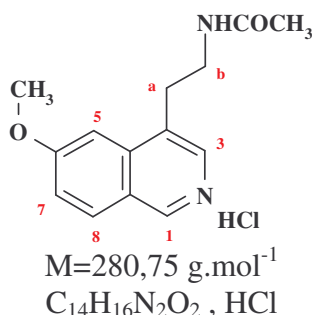
Aspect:	solide jaune
Point de fusion :	$T_f = 114-115\text{ }^\circ\text{C}$
Rendement:	90 %
CCM:	acétate d'éthyle ; Rf= 0,4

**Infrarouge ( $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ ):** 2300-2750 ( $=\text{NH}^+, \text{Cl}^-$ )      2246 (CN)

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): DMSO-d<sub>6</sub>**

4,11 ppm	(s ; 3H): -O-CH <sub>3</sub>
4,69 ppm	(s ; 2H): -CH <sub>2</sub> -CN
7,09 ppm	(d ; 1H ; J <sub>mé</sub> ta= 2,52 Hz): H <sub>5</sub>
7,33 ppm	(dd ; 1H ; J <sub>mé</sub> ta= 2,52 Hz ; J <sub>ortho</sub> = 9,09 Hz): H <sub>7</sub>
7,95 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho</sub> = 9,09 Hz): H <sub>8</sub>
8,49 ppm	(s ; 1H ): H <sub>3</sub>
9,13 ppm	(s ; 1H ): H <sub>1</sub>

remarque : le signal correspondant à NH<sup>+</sup>,Cl<sup>-</sup> n'est pas visible sur le spectre

**Chlorhydrate du N-[2-(6-méthoxy-isoquinoléin-4-yl)éthyl]acétamide (24)****Mode opératoire 1:**

La 4-cyanométhyl-6-méthoxyisoquinoléine **23** (0,30 g ; 1,5 mmol) préalablement dissoute dans 10 ml d'anhydride acétique, est versée dans un autoclave, puis le nickel de Raney est ajouté (quantité catalytique). Le milieu est ensuite mis sous pression d'hydrogène (60 bars) et chauffé sous agitation à 60°C pendant 6 heures.

Après filtration du nickel de Raney, la phase organique est reprise par de la soude à 10% à température ambiante et laissée sous agitation magnétique pendant 15 minutes. La solution est extraite à l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée à la saumure, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée sur colonne (éluant dichlorométhane avec ajout progressif de méthanol jusqu'aux proportions 9/1). L'huile purifiée est reprise par de l'éther saturé en acide chlorhydrique gaz. Le précipité formé est essoré et recristallisé dans l'éthanol.

**Mode opératoire 2:**

Le N-[2-(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)éthyl]acétamide **31** (1 g ; 3,5 mmol) est dissous dans 2 ml de méthanol à chaud puis la solution est diluée dans 20 ml de toluène. La triéthylamine (0,7 ml) est alors ajoutée et le milieu réactionnel est chauffé à reflux sous agitation en présence de palladium sur charbon (100 mg) pendant 3 heures.

Après filtration du catalyseur, la solution est évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 9/1). L'huile ainsi purifiée est reprise par de l'éther saturé en acide chlorhydrique gaz et laissée sous agitation jusqu'à obtention d'un précipité. Le précipité formé est essoré et recristallisé dans l'éthanol.

**Caractéristiques:**

Aspect :	solide blanc
Rendement voie 1 :	15 %
Rendement voie 2 :	60 %

Point de fusion :  $T_f = 212-214^\circ\text{C}$   
 CCM : dichlorométhane/méthanol : 9/1 ;  $R_f = 0,4$

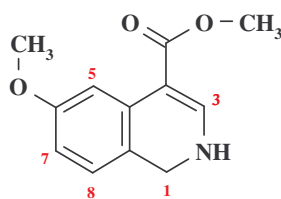
Infrarouge ( $\nu\text{cm}^{-1}$ ): 3260 (NH) 2400-2900 ( $=\text{NH}^+, \text{Cl}^-$ ) 1670 (C=O)

$^1\text{H RMN}$  (300MHz): DMSO- $d_6$

1,79 ppm (s ; 3H):  $-\text{COCH}_3$   
 3,26 ppm (m; 2H):  $H_a$   
 3,42 ppm (m ; 2H):  $H_b$   
 4,13 ppm (s ; 3H):  $-\text{OCH}_3$   
 7,66 ppm (dd ; 1H ;  $J_{\text{ortho}} = 9,12 \text{ Hz}$  ;  $J_{\text{méta}} = 2,34 \text{ Hz}$ ):  $H_7$   
 7,89 ppm (d; 1H ;  $J_{\text{méta}} = 2,34 \text{ Hz}$ ):  $H_5$   
 8,22 ppm (signal ; 1H ) :  $-\text{NH}-\text{CO}$   
 8,45 ppm (d ; 1H ;  $J_{\text{ortho}} = 9,12 \text{ Hz}$ ):  $H_8$   
 8,48 ppm (s; 1H ) :  $H_3$   
 9,62 ppm (s ; 1H ) :  $H_1$

remarque : le signal correspondant à  $\text{NH}^+, \text{Cl}^-$  n'est pas visible sur le spectre

### 6-Méthoxy-1,2-dihydroisoquinoléine-4-carboxylate de méthyle (25)



$M = 219,24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$

#### Mode opératoire:

Le 6-méthoxyisoquinoléine-4-carboxylate de méthyle **12** (1 g ; 4,6 mmol) est dissous dans 50 ml de tétrahydrofurane et 1 ml de méthanol. L'hydroborohydrure de sodium (0,7 g ; 18,4 mmol) est ajouté à la solution, et celle-ci est laissée sous agitation à température ambiante pendant 30 minutes.

La solution est ensuite acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 6N, alcalinisée avec du carbonate de potassium, et extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est alors séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit n'est ni recristallisé, ni purifié sur gel de silice car il s'aromatise facilement à température ambiante.

#### Caractéristiques:

Aspect: solide jaune  
 Rendement: 90 %  
 CCM: acétate d'éthyle ;  $R_f = 0,76$

Infrarouge ( $\nu\text{cm}^{-1}$ ): 2100-2500 ( $-\text{NH}$ ) 1725 ( $-\text{C}=\text{O}$ )

SM (electrospray-ionspray) :  $m/z = 220,10$  (M+1)

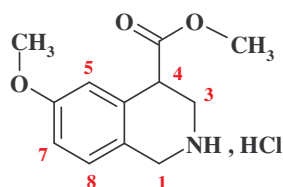
$^1\text{H RMN}$  (300MHz):  $\text{CDCl}_3$

3,77 ppm (s ; 3H):  $-\text{COOCH}_3$   
 3,83 ppm (s ; 3H):  $-\text{OCH}_3$   
 4,54 ppm (s ; 2H):  $H_1$   
 4,76 ppm (signal ; 1H):  $-\text{NH}$



6,64 ppm	(dd ; 1H ; $J_{ortho}=8,42$ Hz ; $J_{méta}=2,37$ Hz): $H_7$
6,83 ppm	(d ; 1H ; $J_{ortho}=8,42$ Hz): $H_8$
7,21 ppm	(d ; 1H ; $J_{H_3-NH}=7,1$ Hz): $H_3$
7,96 ppm	(d ; 1H ; $J_{méta}=2,37$ Hz): $H_5$

**Chlorhydrate du 6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-4-carboxylate de méthyle (26)**



$$M = 257,72 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$C_{12}H_{15}NO_3, HCl$$

**Mode opératoire:**

Le 6-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine-4-carboxylate de méthyle (*intermédiaire (A)*) (9,21g ; 36 mmol) est dissous dans 150 ml de méthanol puis le palladium sur charbon (900 mg) est ajouté à la solution. Le milieu réactionnel est placé sous agitation, à température ambiante et sous hydrogène pendant 4 heures.

Après filtration du palladium sur charbon, la phase organique est évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est reprise par de l'éther saturé en acide chlorhydrique gaz. Le précipité formé est essoré puis recristallisé dans l'acétonitrile.

**Caractéristiques:**

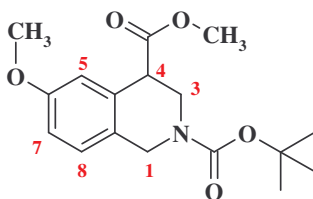
Aspect :	solide blanc
Point de fusion :	$T_f = 191-193^\circ\text{C}$
Rendement :	80%
CCM :	dichlorométhane/méthanol : 9/1 ; $R_f=0,55$

**Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) :** 2200–2750 ( $-NH_2^+, Cl^-$ ) 1730 ( $-C=O$ )

**$^1\text{H RMN}$  (300MHz): DMSO- $d_6$**

3,60 ppm	(dd ; 2H ; $J_{vic}=5,5$ Hz, $J_{gem}=12,8$ Hz): $H_3$
3,70 ppm	(s ; 3H): $-COOCH_3$
3,75 ppm	(s ; 3H): $-OCH_3$
4,20 ppm	(s ; 2H): $H_1$
4,25 ppm	(t ; 1H ; $J_{vic}=5,5$ Hz): $H_4$
6,90 ppm	(d ; 1H ; $J_{méta}=2,5$ Hz): $H_5$
6,95 ppm	(dd ; 1H ; $J_{ortho}=8,7$ Hz ; $J_{méta}=2,5$ Hz): $H_7$
7,20 ppm	(d ; 1H ; $J_{ortho}=8,7$ Hz): $H_8$
9,26 ppm	(signal ; 2H): $-NH_2^+, Cl^-$

**2-tert-Butoxycarbonyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-4-carboxylate de méthyle (27)**



$$M = 321,38 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$C_{17}H_{23}NO_5$$

**Mode opératoire:**

Le chlorhydrate du 6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-4-carboxylate de méthyle **26** (4,02 g ; 15 mmol) est mis en suspension dans 100 ml de dichlorométhane puis la triéthylamine (6,6 ml) est ajoutée à la solution. Après dissolution complète, l'anhydride de boc (4 g ; 18 mmol) est ajouté et le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 30 minutes.

La solution est versée dans 100 ml d'eau et la phase aqueuse est ensuite extraite au dichlorométhane, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice pour caractérisation.

**Caractéristiques:**

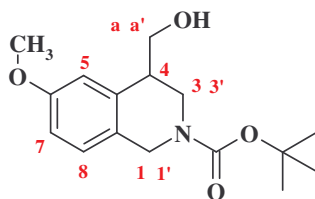
Aspect :	huile incolore
Rendement :	95 %
CCM :	dichlorométhane/méthanol : 9/1 ; Rf=0,94

**Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) :** 1730 ( $-C=O_{\text{ester}}$ )                      1670 ( $-C=O$ )

**$^1\text{H RMN}$  (300MHz): DMSO- $d_6$ ,**

1,40 ppm	(s ; 9H): $-C(CH_3)_3$
3,35 ppm	(s ; 3H): $-COOCH_3$
3,60-3,65 ppm	(M ; 2H): $H_3$
3,70 ppm	(s ; 3H): $-OCH_3$
4,20-4,30 ppm	(M ; 2H): $H_1$
4,65 ppm	(m ; 1H): $H_4$
6,75 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{méta}}=2,5 \text{ Hz}$ ): $H_5$
6,85 ppm	(dd ; 1H ; $J_{\text{ortho}}=8,5 \text{ Hz}$ ; $J_{\text{méta}}=2,5 \text{ Hz}$ ): $H_7$
8,50 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}}=8,5 \text{ Hz}$ ): $H_8$

**2-tert-Butoxycarbonyl-4-hydroxyméthyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (28)**



$$M = 293,37 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4$$

**Mode opératoire:**

L'hydrure mixte de lithium et d'aluminium (5,62 g ; 148 mmol) est mis en suspension dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre. Le 2-tert-butoxycarbonyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-4-carboxylate de méthyle **27** (11,9 g ; 37 mmol) préalablement dissous dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre est ensuite ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est alors laissé sous agitation à température ambiante pendant 2 heures.

De la soude à 30% (10 ml) est ajoutée au milieu réactionnel afin de former les précipités d'hydroxyde de lithium et d'aluminium. Ceux-ci sont ensuite filtrés et lavés à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice.

**Caractéristiques:**

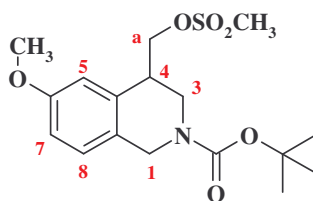
Aspect :	huile jaune claire
Rendement :	70%
CCM :	dichlorométhane/méthanol : 9/1 ; R <sub>f</sub> = 0,71

**Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) :** 3560–3200 (-OH)                      1665 (-C=O)

**$^1\text{H}$  RMN (300MHz): DMSO- $d_6$ ,**

1,24 ppm	(s ; 9H): -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
2,83 ppm	(m ; 1H): H <sub>3</sub>
3,20 ppm	(dd ; 1H ; J <sub>vic</sub> =3,7 Hz ; J <sub>gem</sub> =12,7 Hz): H <sub>3</sub> '
3,35 ppm	(m ; 1H): H <sub>a</sub>
3,55 ppm	(q ; 1H ; J=5,0 Hz): H <sub>a</sub> '
3,70 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
4,00 ppm	(m ; 1H): H <sub>4</sub>
4,22 ppm	(m ; 1H): H <sub>1</sub>
4,62 ppm	(m ; 1H): H <sub>1</sub> '
4,75 ppm	(signal ; 1H): -OH
6,75-6,80 ppm	(M ; 2H): H <sub>5</sub> , H <sub>7</sub>
7,05 ppm	(d ; 1H; J <sub>ortho</sub> =8,0 Hz): H <sub>8</sub>

**Mésylate de la 2-tert-Butoxycarbonyl-4-hydroxyméthyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (29)**



$$M = 371,46 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$C_{17}H_{25}NO_6S$$

**Mode opératoire:**

La 2-tert-butoxycarbonyl-4-hydroxyméthyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine **28** (10,5 g ; 36 mmol) est solubilisée dans 150 ml de dichlorométhane puis la triéthylamine (8,5 ml) est ajoutée. La solution est refroidie à 0°C et le chlorure de méthane sulfonyle (4,8 ml ; 62 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 2 heures, puis versé dans 150 ml d'eau. La solution est extraite au dichlorométhane, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice.

**Caractéristiques:**

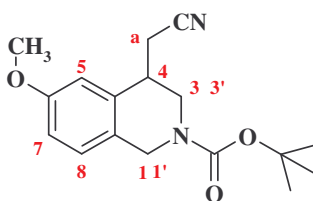
Aspect :	huile jaune
Rendement :	90 %
CCM :	dichlorométhane/méthanol : 9/1 ; R <sub>f</sub> = 0,87

**Infrarouge** ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 1680 (-C=O)

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): DMSO-d<sub>6</sub>**

1,45 ppm	(s ; 9H): -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
3,20-3,25 ppm	(M ; 5H): -SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ; H <sub>3</sub>
3,75 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
4,10-4,30 ppm	(M ; 4H): H <sub>1</sub> ; H <sub>a</sub>
4,72 ppm	(m ; 1H ; J <sub>vic</sub> =5,0 Hz): H <sub>4</sub>
6,85 ppm	(dd ; 1H ; J <sub>ortho</sub> =8,5 Hz ; J <sub>méta</sub> =2,2 Hz): H <sub>7</sub>
6,95 ppm	(m ; 1H): H <sub>5</sub>
7,15 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho</sub> =8,5 Hz): H <sub>8</sub>

**2-tert-Butoxycarbonyl-4-cyanométhyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (30)**



$$M = 302,38 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$C_{17}H_{22}N_2O_3$$

**Mode opératoire:**

Le cyanure de potassium (5,52 g ; 85 mmol) est mis en suspension dans 50 ml de diméthylsulfoxyde et la solution est chauffée à 80°C. Le mésylate de la 2-*tert*-butoxycarbonyl-4-hydroxyméthyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine **29** (6,3 g ; 17 mmol), préalablement dissous dans 50 ml de diméthylsulfoxyde, est ajouté progressivement à la solution précédente, puis le milieu réactionnel est chauffé pendant 30 minutes à 80°C.

La solution est versée dans 150 ml d'eau, extraite trois fois au dichlorométhane. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. L'huile rouge foncée obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane avec ajout progressif d'acétate d'éthyle jusqu'aux proportions 8/2). Deux produits sont isolés : le premier produit à sortir de colonne correspond à la 2-*tert*-butoxycarbonyl-6-méthoxy-4-méthylène-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine **32**, le second correspond à la 2-*tert*-butoxycarbonyl-4-cyanométhyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine **30**. Le composé **32** est une huile tandis que le composé **30**, un solide blanc, est recristallisé dans le cyclohexane.

**Caractéristiques:**

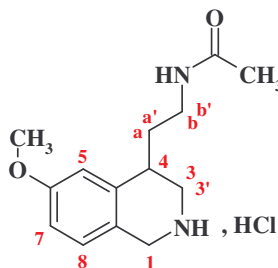
Aspect :	solide blanc	
Rendement :	70 %	
Point de fusion :	T <sub>f</sub> = 75-77°C	
CCM :	acétate d'éthyle/cyclohexane : 5/5 ; R <sub>f</sub> = 0,69	

Infrarouge ( $\nu$  cm<sup>-1</sup>) : 2247 (-CN) 1685 (-C=O)

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): DMSO-d<sub>6</sub>**

1,40 ppm	(s ; 9H): -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
2,77 ppm	(m ; 2H): H <sub>a</sub>
3,16 ppm	(m ; 1H): H <sub>3</sub>
3,37 ppm	(m ; 1H): H <sub>3</sub> '
3,75 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
3,97 ppm	(m ; 1H): H <sub>4</sub>
4,18 ppm	(m ; 1H): H <sub>1</sub>
4,73 ppm	(m ; 1H): H <sub>1</sub> '
6,85 ppm	(dd ; 1H ; J <sub>ortho</sub> =8,5 Hz ; J <sub>mé</sub> ta=2,3 Hz): H <sub>7</sub>
6,95 ppm	(d ; 1H ; J <sub>mé</sub> ta=2,3 Hz): H <sub>5</sub>
7,15 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho</sub> =8,5 Hz): H <sub>8</sub>

**Chlorhydrate du N-[2-(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)éthyl]acétamide (31)**



M = 284,79 g.mol<sup>-1</sup>  
C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, HCl

**Mode opératoire:**

La 2-*tert*-butoxycarbonyl-4-cyanométhyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine **30** (6 g ; 20 mmol) est solubilisée dans 100 ml d'anhydride acétique puis la solution est versée dans un autoclave. Le nickel de Raney (quantité catalytique) est alors ajouté à la solution et le milieu réactionnel est placé sous agitation à 60°C et sous pression d'hydrogène de 50 bars pendant 6 heures. Après filtration du catalyseur, la solution est évaporée sous pression réduite.

Le résidu orange obtenu est repris par une solution de soude à 10% et laissé sous agitation pendant 15 minutes, puis extrait à l'acétate d'éthyle (3 fois). La phase organique est lavée une fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite.

L'huile obtenue est reprise par 50 ml de méthanol. De l'acide chlorhydrique gaz est mis à barboter dans la solution puis celle-ci est laissée sous agitation avec une garde à CaCl<sub>2</sub> pendant 24 heures, le temps de la déprotection. La solution est évaporée sous pression réduite et le précipité ainsi obtenu est recristallisé dans l'acétonitrile.

**Caractéristiques:**

Aspect :	solide blanc
Rendement :	80 %
Point de fusion :	T <sub>f</sub> = 162-164°C
CCM :	dichlorométhane/méthanol : 9/1 ; R <sub>f</sub> = 0,09

**Infrarouge (ν cm<sup>-1</sup>) :** 3000-2300 (-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) 1685 (-C=O)

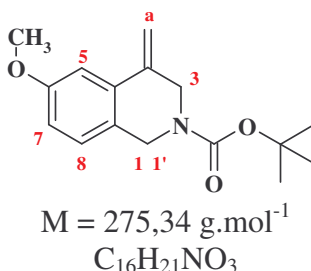
**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): DMSO-d<sub>6</sub>,**

1,80 ppm	(s ; 3H): -COCH <sub>3</sub>
1,85-1,95 ppm	(M ; 2H): H <sub>a</sub> ; H <sub>a'</sub>
3,10-3,20 ppm	(M ; 4H): H <sub>3'</sub> ; H <sub>b</sub> ; H <sub>b'</sub> ; H <sub>4</sub>
3,32 ppm	(m ; 1H): H <sub>3</sub>
3,75 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
4,10 ppm	(s ; 2H): H <sub>1</sub>
6,80 ppm	(dd ; 1H ; J <sub>ortho</sub> =8,4 Hz ; J <sub>mé</sub> =2,3 Hz): H <sub>7</sub>
6,90 ppm	(s ; 1H): H <sub>5</sub>
7,15 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho</sub> =8,4 Hz): H <sub>8</sub>
8,15 ppm	(s ; 1H): -NHCO
9,75 ppm	(signal ; 2H): -NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup>

**RMN 2D:**

Spectres en annexes

**2-tert-Butoxycarbonyl-6-méthoxy-4-méthylène-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (32)**



**Mode opératoire:**

Voir composé 30.

**Caractéristiques:**

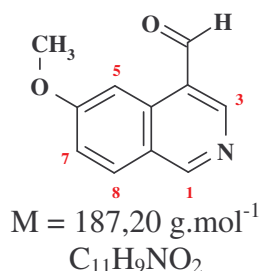
Aspect : huile incolore  
Rendement : 10 %  
CCM : acétate d'éthyle/cyclohexane : 3/7 ; R<sub>f</sub> = 0,81

**Infrarouge (ν cm<sup>-1</sup>):** 1694 (-C=O)

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): CDCl<sub>3</sub>,**

1,52 ppm	(s ; 9H): -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
3,00-3,20 ppm	(m ; 2H): H <sub>1'</sub> , H <sub>1</sub>
3,50-3,65 ppm	(m ; 2H): H <sub>3</sub>
3,80 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
4,18 ppm	(m ; 1H): H <sub>a</sub>
4,55 ppm	(m ; 1H): H <sub>a'</sub>
6,72 ppm	(s ; 1H): H <sub>5</sub>
6,82 ppm	(dd ; 1H ; J <sub>ortho</sub> =8,6 Hz ; J <sub>mé</sub> ta=2,5 Hz): H <sub>7</sub>
7,04 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho</sub> =8,6 Hz): H <sub>8</sub>

**4-Formyl-6-méthoxyisoquinoléine (33)**



**Mode opératoire 1:**

La 6-méthoxy-4-méthylisoquinoléine (*intermédiaire (B)*) (0,35 g ; 2 mmol) est dissoute dans 10 ml de dioxane. L'oxyde de sélénium (0,33 g ; 3 mmol) est ajouté à la solution. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux sous agitation pendant 3 jours, puis concentré par évaporation sous pression réduite.

Le résidu est repris par de l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est

purifié sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane 7/3). Le précipité obtenu est recristallisé dans le cyclohexane.

### Mode opératoire 2:

La 4-hydroxyméthyl-6-méthoxyisoquinoléine **21** (1 g ; 4,4 mmol) est solubilisée dans 40 ml de diméthylsulfoxyde. L'oxyde de manganèse MnO<sub>2</sub> (200 mg) est ajouté à la solution. Le milieu réactionnel est chauffé à 150°C sous agitation pendant 48 heures.

Le milieu est hydrolysé avec 50 ml d'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane 7/3). Le précipité obtenu est recristallisé dans le cyclohexane.

### Caractéristiques:

Aspect:	solide jaune
Point de fusion :	T <sub>f</sub> = 120-122°C
Rendement voie 1:	5 %
Rendement voie 2:	70 %
CCM:	acétate d'éthyle ; R <sub>f</sub> = 0,52

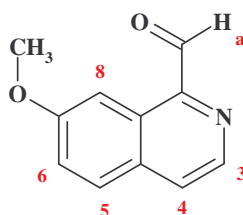
Infrarouge (v<sub>cm</sub><sup>-1</sup>): 1690 (CHO)

LC/MS: m = 188,2 (M+1) RT = 2,39 min

<sup>1</sup>H RMN (300MHz): CDCl<sub>3</sub>

4,04 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
7,35 ppm	(dd; 1H ; J <sub>ortho</sub> = 9 Hz ; J <sub>méta</sub> = 2,5 Hz): H <sub>7</sub>
7,95 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho</sub> = 9 Hz): H <sub>8</sub>
8,62 ppm	(d ; 1H ; J <sub>méta</sub> = 2,5 Hz ;): H <sub>5</sub>
8,88 ppm	(s ; 1H): H <sub>3</sub>
9,27 ppm	(s ; 1H): H <sub>1</sub>
10,34 ppm	(s ; 1H): -CHO

### 1-Formyl-7-méthoxyisoquinoléine (34)



M = 187,20 g.mol<sup>-1</sup>  
C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>

### Mode opératoire :

Mode opératoire identique au mode opératoire 1 du composé **33** en utilisant la 7-méthoxy-1-méthylisoquinoléine (*intermédiaire (D)*) (2 g ; 12 mmol) comme produit de départ.

### Caractéristiques:

Aspect :	solide orange
Point de fusion :	T <sub>f</sub> = 118-120°C



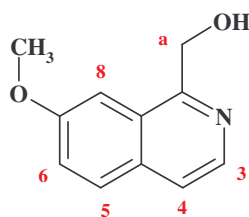
Rendement : 90 %  
CCM : acétate d'éthyle ; Rf = 0,84

Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 1697 (-CHO)

$^1\text{H RMN}$  (300MHz): DMSO- $d_6$

3,96 ppm (s ; 3H):  $-\text{OCH}_3$   
7,56 ppm (dd ; 1H ;  $J_{\text{ortho1}} = 9,03 \text{ Hz}$  ;  $J_{\text{méta}} = 2,5 \text{ Hz}$ ):  $H_6$   
8,10 ppm (d ; 1H ;  $J_{\text{ortho1}} = 9,03 \text{ Hz}$ ):  $H_5$   
8,15 ppm (d ; 1H ;  $J_{\text{ortho2}} = 5,5 \text{ Hz}$ ):  $H_4$   
8,60 ppm (d ; 1H ;  $J_{\text{méta}} = 2,5 \text{ Hz}$ ):  $H_8$   
8,71 ppm (d ; 1H ;  $J_{\text{ortho2}} = 5,5 \text{ Hz}$ ):  $H_3$   
10,28 ppm (s ; 1H):  $-\text{CHO}$

### 1-Hydroxyméthyl-7-méthoxyisoquinoléine (35)



$M = 189,22 \text{ g.mol}^{-1}$   
 $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$

#### Mode opératoire :

La 1-formyl-7-méthoxyisoquinoléine **34** (1,9 g ; 10 mmol) est dissoute dans 25 ml d'éthanol absolu. Le borohydrure de sodium (0,95 g ; 25 mmol) est ajouté progressivement à la solution, le milieu réactionnel est alors laissé sous agitation à température ambiante pendant 2 heures, puis acidifié doucement avec de l'acide acétique.

La solution est ensuite concentrée par évaporation sous pression réduite, reprise par de l'eau, alcalinisée avec du carbonate de potassium et extraite au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite.

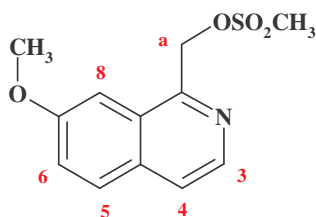
#### Caractéristiques:

Aspect : huile jaune  
Rendement : 90 %  
CCM : acétate d'éthyle ; Rf = 0,58

Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 3000–3300 (-OH)

$^1\text{H RMN}$  (300MHz): DMSO- $d_6$

3,98 ppm (s ; 3H):  $-\text{OCH}_3$   
5,02 ppm (s ; 2H):  $H_a$   
5,42 ppm (signal ; 1H):  $-\text{OH}$   
7,47 ppm (dd ; 1H ;  $J_{\text{ortho1}} = 9,01 \text{ Hz}$  ;  $J_{\text{méta}} = 2,43 \text{ Hz}$ ):  $H_6$   
7,58 ppm (d ; 1H ;  $J_{\text{méta}} = 2,43 \text{ Hz}$ ):  $H_8$   
7,81 ppm (d ; 1H ;  $J_{\text{ortho2}} = 5,88 \text{ Hz}$ ):  $H_4$   
8,04 ppm (d ; 1H ;  $J_{\text{ortho1}} = 9,01 \text{ Hz}$ ):  $H_5$   
8,42 ppm (d ; 1H ;  $J_{\text{ortho2}} = 5,88 \text{ Hz}$ ):  $H_3$

Mésylate de la 1-hydroxyméthyl-7-méthoxyisoquinoléine (36)

$$M = 267,31 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$$

**Mode opératoire :**

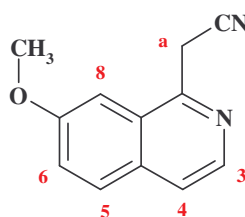
Mode opératoire identique au composé 29 en utilisant la 1-hydroxyméthyl-7-méthoxyisoquinoléine 35 (1,9 g ; 10 mmol) comme produit de départ.

**Caractéristiques:**

Aspect :	huile incolore
Rendement :	95 %
CCM :	acétate d'éthyle ; R <sub>f</sub> = 0,67

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): DMSO-d<sub>6</sub>**

3,28 ppm	(s ; 3H): -OSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
3,98 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
5,77 ppm	(s ; 2H): H <sub>a</sub>
7,50 ppm	(dd ; 1H ; J <sub>ortho1</sub> = 8,98 Hz ; J <sub>méta</sub> = 2,33 Hz): H <sub>6</sub>
7,62 ppm	(d ; 1H ; J <sub>méta</sub> = 2,33 Hz): H <sub>8</sub>
7,83 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho2</sub> = 5,8 Hz): H <sub>4</sub>
8,07 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho1</sub> = 8,98 Hz): H <sub>5</sub>
8,48 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho2</sub> = 5,8 Hz): H <sub>3</sub>

1-Cyanométhyl-7-méthoxyisoquinoléine (37)

$$M = 198,23 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$$

**Mode opératoire :**

Mode opératoire identique au composé 23 en utilisant le mésylate de la 1-hydroxyméthyl-7-méthoxyisoquinoléine 36 (2,6 g ; 10 mmol) comme produit de départ.

**Caractéristiques:**

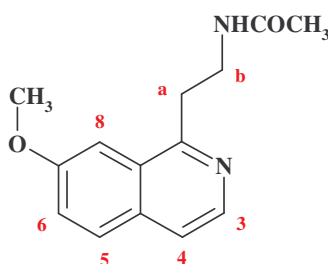
Aspect :	solide blanc
Point de fusion :	T <sub>f</sub> = 98-100°C
Rendement :	60 %
CCM :	acétate d'éthyle ; R <sub>f</sub> = 0,77

Infrarouge ( $\nu_{cm^{-1}}$ ) : 2252 (-CN)

$^1H$  RMN (300MHz): DMSO- $d_6$ ,

3,96 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
4,78 ppm	(s ; 2H): H <sub>a</sub>
7,44 ppm	(d ; 1H ; J <sub>mé debate</sub> = 2,35 Hz): H <sub>8</sub>
7,49 ppm	(dd ; 1H ; J <sub>ortho1</sub> = 9,1 Hz ; J <sub>mé debate</sub> = 2,35 Hz): H <sub>6</sub>
7,78 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho2</sub> = 5,58 Hz): H <sub>4</sub>
7,97 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho1</sub> = 9,1 Hz): H <sub>5</sub>
8,35 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho2</sub> = 5,58 Hz): H <sub>3</sub>

**N-[2-(7-Méthoxyisoquinoléin-1-yl)éthyl]acétamide (38)**



M = 244,30 g.mol<sup>-1</sup>

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

**Mode opératoire :**

La 1-cyanométhyl-7-méthoxyisoquinoléine **37** (1,4 g ; 7 mmol) est dissoute dans 50 ml de méthanol. La solution est versée dans un autoclave puis 2,5 ml d'acide chlorhydrique 10 M , 25 ml de chloroforme et 300 mg d'oxyde de platine sont ajoutés. Le milieu est placé sous 3 bars d'hydrogène et laissé sous agitation magnétique à température ambiante pendant 24 heures.

Le catalyseur est filtré, lavé au méthanol puis la solution est évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par de l'éther et le précipité formé est essoré.

Le précipité est dissous dans un mélange toluène/méthanol 75 ml/30 ml, puis 1,5 ml de triéthylamine et 200 mg de palladium sur charbon sont ajoutés à la solution. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux sous agitation pendant 18 heures. Après refroidissement, le catalyseur est filtré et la solution est évaporée sous pression réduite.

Le résidu obtenu est dissous dans un mélange dichlorométhane/eau 50 ml/ 50 ml. Le carbonate de potassium (3,3 g ; 24 mmol) est ajouté à la solution puis le chlorure d'acétyle (0,9 ml ; 12 mmol) est ajouté goutte à goutte à la solution. Le milieu réactionnel est laissé sous vive agitation magnétique à température ambiante pendant 30 minutes. Le milieu est extrait au dichlorométhane, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le précipité obtenu est recristallisé dans l'éther isopropylique.

**Caractéristiques:**

Aspect :	solide blanc
Point de fusion :	T <sub>f</sub> = 120-122°C
Rendement :	40 %
CCM :	dichlorométhane/méthanol : 9/1 ; R <sub>f</sub> = 0,7

**Infrarouge ( $\nu_{cm^{-1}}$ ) :** 3100-3300 (-NH) 1647 (-C=O)

**Analyse élémentaire :**

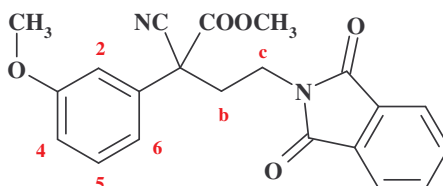
	C%	H%	O%	N%
Calculé	68,83	6,60	13,10	11,47
Trouvé	68,33	6,78	13,63	11,28

**$^1H$  RMN (300MHz): DMSO- $d_6$ ,**

1,81 ppm	(s ; 3H): -COCH <sub>3</sub>
3,34 ppm	(m ; 2H): H <sub>b</sub>
3,50 ppm	(m ; 2H): H <sub>a</sub>
3,96 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
7,42 ppm	(m ; 1H): H <sub>5</sub>
7,64 ppm	(s ; 1H): H <sub>8</sub>
7,88 ppm	(m ; 1H): H <sub>6</sub>
8,09 ppm	(s ; 1H): H <sub>4</sub>
8,28 ppm	(s ; 1H): H <sub>3</sub>

remarque : le signal correspond à NHCO n'est pas visible sur le spectre

**2-Cyano-4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-2-(3-méthoxyphényl)butanoate de méthyle (39)**



$$M = 378,39 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$C_{21}H_{18}N_2O_5$$

**Mode opératoire :**

Le (3-méthoxyphényl)cyanoacétate de méthyle **1** (3,5 g ; 17 mmol) est solubilisé dans 100 ml d'acétone. Le carbonate de potassium (4,7 g ; 34 mmol) et le *N*-2-bromoéthylphthalimide (4,1 g ; 17 mmol) sont ajoutés à la solution. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux sous agitation pendant 18 heures.

Le milieu est repris par 50 ml d'eau et extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite.

**Caractéristiques:**

Aspect :	huile
Rendement :	90 %
CCM :	acétate d'éthyle ; R <sub>f</sub> = 0,87

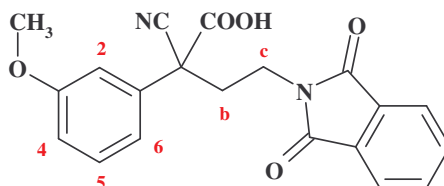
**Infrarouge ( $\nu_{cm^{-1}}$ ) :** 2251 (-CN) 1750 (-C=O<sub>ester</sub>) 1713 (-C=O<sub>phtalimide</sub>)

**$^1H$  RMN (300MHz): CDCl<sub>3</sub>**

2,25-2,28 ppm	(m ; 2H): H <sub>b</sub> ; H <sub>b</sub> '
3,49-3,56 ppm	(m ; 2H): H <sub>c</sub> ; H <sub>c</sub> '

3,81 ppm	(s ; 3H): $-OCH_3$
3,84 ppm	(s ; 3H): $-COOCH_3$
6,77-6,96 ppm	(M ; 3H): $H_2 ; H_4 ; H_6$
7,21 ppm	(1H ; $J_{ortho} = 7,62$ Hz): $H_5$
7,33-7,46 ppm	(M ; 4H): $H_{phthalimide}$

**Acide 2-cyano-4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-2-(3-méthoxyphényl)butanoïque (40)**



$$M = 364,36 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$C_{20}H_{16}N_2O_5$$

**Mode opératoire :**

Le 2-cyano-4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-2-(3-méthoxyphényl)butanoate de méthyle **39** (0,5 g ; 17 mmol) est dissous dans 50 ml de tétrahydrofurane. Le carbonate de sodium (0,4 g ; 35 mmol), préalablement dissout dans 10 ml d'eau, est ajouté à la solution précédente. Le milieu réactionnel est placé sous agitation et chauffé à reflux pendant 24 heures, puis concentré sous pression réduite.

La phase aqueuse est lavée à l'éther, acidifiée puis extraite à l'éther. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite.

**Caractéristiques:**

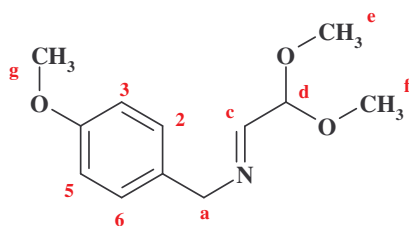
Aspect :	huile
Rendement :	50 %
CCM :	acétate d'éthyle ; Rf = 0,58

**Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) :** 3000-3300 ( $-COOH$ )      2241 ( $-CN$ )      1750 ( $-C=O_{phthalimide}$ )

**$^1H$  RMN (300MHz):  $CDCl_3$**

2,12-2,16 ppm	(m ; 2H): $H_b$
3,40-3,52 ppm	(m ; 2H): $H_c$
3,74 ppm	(s ; 3H): $-OCH_3$
6,77-6,99 ppm	(M ; 3H): $H_2 ; H_4 ; H_6$
7,21 ppm	(t ; 1H ; $J_{ortho} = 7,62$ Hz): $H_5$
7,33-7,38 ppm	(M ; 4H): $H_{phthalimide}$

remarque : le signal correspondant à  $COOH$  n'est pas visible sur le spectre

*N*-(2,2-diméthoxyéthylidène)-*N*-(4-méthoxybenzyl)amine (41)

$$M = 223,27 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$$

**Mode opératoire :**

La 4-méthoxybenzylamine (1 g ; 7,5 mmol) est mise en solution dans 40 ml d'acétonitrile. Le diméthoxyacétaldéhyde à 60% dans l'eau (0,8 ml ; 9 mmol) est ajouté à la solution, puis le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 heures.

La solution est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite.

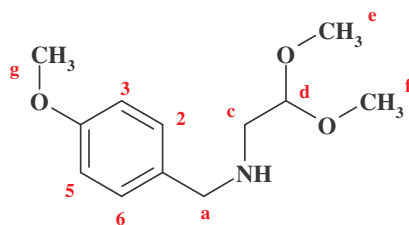
**Caractéristiques:**

Aspect :	huile jaune
Rendement :	95 %
CCM :	dichlorométhane/méthanol 9/1 ; R <sub>f</sub> = 0,2

**Infrarouge (ν<sub>cm<sup>-1</sup></sub>) :** disparition de la bande -NH<sub>2</sub>      1674 (C=N)

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): CDCl<sub>3</sub>,**

3,42 ppm	(s ; 6H): H <sub>e</sub> ; H <sub>f</sub>
3,80 ppm	(s ; 3H): H <sub>g</sub>
4,61 ppm	(s ; 2H): H <sub>a</sub> , H <sub>a'</sub>
4,74 ppm	(d ; 1H ; J = 4,34 Hz): H <sub>d</sub>
6,87 ppm	(m ; 2H): H <sub>2</sub> , H <sub>6</sub>
7,20 ppm	(m ; 2H): H <sub>3</sub> , H <sub>5</sub>
7,58 ppm	(m ; 1H): H <sub>c</sub>

*N*-(2,2-diméthoxyéthyl)-*N*-(4-méthoxybenzyl)amine (42)

$$M = 225,29 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3$$

**Mode opératoire 1 :**

La *N*-(2,2-diméthoxyéthylidène)-*N*-(4-méthoxybenzyl)amine **41** (1,3 g ; 6 mmol) est mise en solution dans 50 ml de méthanol. Le cyanoborohydrure de sodium (0,4 g ; 6 mmol)

est ajouté progressivement à la solution, puis le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 1 heure.

La solution est ensuite concentrée par évaporation sous pression réduite, reprise par de l'eau et extraite au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice.

#### Mode opératoire 2 :

La 4-méthoxybenzylamine (2 g ; 14 mmol) est mise en solution dans 50 ml de méthanol. Le diméthoxyacétaldéhyde à 60% dans l'eau (1,5 ml ; 17 mmol) est ajouté à la solution, puis le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 heures.

Le palladium sur charbon (400 mg) est ajouté au milieu réactionnel refroidi, puis celui-ci est placé sous hydrogène à pression atmosphérique et sous agitation à température ambiante pendant 2 heures. Le catalyseur est filtré, lavé au méthanol, puis la solution est évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice.

#### Caractéristiques :

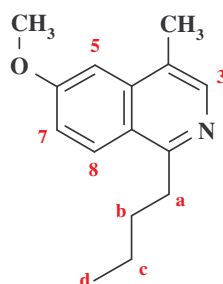
Aspect :	huile
Rendement voie 1 :	80 %
Rendement voie 2 :	95 %
CCM :	dichlorométhane/méthanol 9/1 ; R <sub>f</sub> = 0,45

Infrarouge ( $\nu_{cm^{-1}}$ ) : 3200-3600 (-NH)

#### $^1H$ RMN (300MHz): DMSO- $d_6$

1,80 ppm	(signal ; 1H): -NH
2,54 ppm	(d ; 2H ; J = 5,54 Hz): $H_c$
3,24 ppm	(s ; 6H): $H_e$ ; $H_f$
3,63 ppm	(s ; 2H): $H_a$
3,73 ppm	(s ; 3H): $H_g$
4,39 ppm	(t ; 1H ; J = 5,54 Hz): $H_d$
6,86 ppm	(d ; 2H ; J <sub>ortho</sub> = 8,56 Hz): $H_2$ , $H_6$
7,21 ppm	(d ; 2H ; J <sub>ortho</sub> = 8,56 Hz): $H_3$ , $H_5$

#### 1-Butyl-6-méthoxy-4-méthylisoquinoléine (43)



$$M = 229,32 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$C_{15}H_{19}NO$$

#### Mode opératoire :

4,2 ml (6,6 mmol) d'une solution de n-butyllithium à 1,6 M dans l'hexane sont ajoutés à 5 ml de tétrahydrofurane anhydre à -50°C. La 6-méthoxy-4-méthylisoquinoléine

(*intermédiaire (B)*) (1 g ; 6 mmol) est solubilisée dans 5 ml de tétrahydrofurane anhydre et ajoutée à la solution précédente. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à  $-50^{\circ}\text{C}$  pendant 10 min.

Le bromoacétonitrile (0,5 ml ; 7,2 mmol) est solubilisé dans 5 ml de tétrahydrofurane anhydre et est ajouté à la solution précédente. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 30 min, puis hydrolysé, acidifié et lavé à l'éther.

La phase aqueuse est ensuite alcalinisée et extraite à l'éther. La phase organique est décolorée sur charbon végétal, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur gel de silice.

#### Caractéristiques:

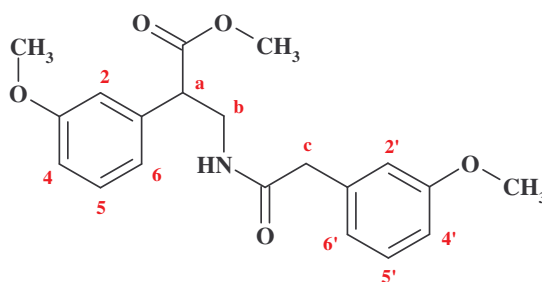
Aspect :	huile jaune
Rendement :	22 %
CCM :	acétate d'éthyle ; Rf= 0,54

Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 2800-2950 ( $-\text{CH}_2$ )

$^1\text{H RMN}$  (300MHz):  $\text{CDCl}_3$

0,97 ppm	(t ; 3H , J = 7,35 Hz): $H_d$
1,42-1,52 ppm	(m ; 2H): $H_c$
1,75-1,85 ppm	(m ; 2H): $H_b$
2,54 ppm	(s ; 3H): $-\text{CH}_3$
3,21 ppm	(t ; 2H ; J = 7,90 Hz): $H_a$
3,98 ppm	(s ; 3H): $-\text{OCH}_3$
7,12 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{méta}} = 1,99 \text{ Hz}$ ): $H_5$
7,22 ppm	(dd ; 1H ; $J_{\text{méta}} = 1,99 \text{ Hz}$ ; $J_{\text{ortho}} = 8,99 \text{ Hz}$ ): $H_7$
8,07 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}} = 8,99 \text{ Hz}$ ): $H_8$
8,21 ppm	(s ; 1H): $H_3$

### 2-(3-Méthoxyphényl)-3-[(3-méthoxyphénylacétyl)amino]propanoate de méthyle (44)



$$M = 357,41 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5$$

#### Mode opératoire :

L'acide 3-méthoxyphénylacétique (18,4 g ; 114 mmol) est solubilisé dans 100 ml de dichlorométhane. Le chlorure de thionyle (20 ml ; 274 mmol) est ajouté à la solution, le milieu réactionnel est placé sous agitation à température ambiante pendant 18 heures, puis évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par un minimum de dichlorométhane.



Le 3-amino-2-(3-méthoxyphényl)propanoate de méthyle **4** (14 g ; 57 mmol) et le carbonate de potassium (15,7 g ; 114 mmol) sont dissous dans 50 ml d'eau et 50 ml de dichlorométhane. Le chlorure d'acide obtenu précédemment est alors ajouté goutte à goutte à la solution. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 4 heures.

Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées et lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées.

**Caractéristiques:**

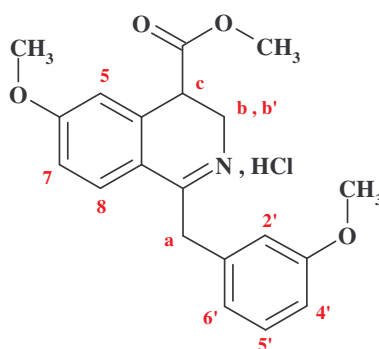
Aspect :	huile
Rendement :	80 %
CCM :	dichlorométhane/méthanol : 9/1 ; Rf = 0,92

**Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ):** 3000-3500 (-NH) 1732 (-C=O<sub>ester</sub>) 1651 (-C=O<sub>amide</sub>)

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): CDCl<sub>3</sub>**

3,50 ppm	(s ; 2H): H <sub>c</sub>
3,60-3,65 ppm	(M ; 5H): COOCH <sub>3</sub> ; H <sub>b</sub>
3,78 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
3,80-3,87 ppm	(M ; 4H): -OCH <sub>3</sub> ; H <sub>a</sub>
5,77 ppm	(signal ; 1H): -CONH
6,71-6,76 ppm	(M ; 4H): H <sub>4</sub> ; H <sub>6</sub> ; H <sub>4'</sub> ; H <sub>6'</sub>
6,79-6,84 ppm	(M ; 2H): H <sub>2</sub> ; H <sub>2'</sub>
7,18-7,24 ppm	(M ; 2H): H <sub>5</sub> ; H <sub>5'</sub>

**Chlorhydrate du 6-méthoxy-1-(3-méthoxybenzyl)-3,4-dihydroisoquinoléine-4-carboxylate de méthyle (45)**



M = 375,85 g.mol<sup>-1</sup>  
C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>, HCl

**Mode opératoire :**

Mode opératoire identique au composé **10** en utilisant le 2-(3-méthoxyphényl)-3-[(3-méthoxyphénylacétyl)amino]propanoate de méthyle **44** (16,8 g ; 47 mmol) comme produit de départ.

**Caractéristiques:**

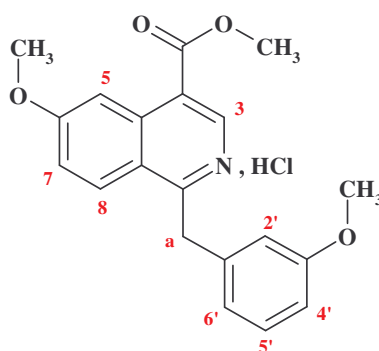
Aspect :	solide blanc
Point de fusion :	T <sub>f</sub> = 196-198°C
Rendement :	70 %

CCM : dichlorométhane/méthanol : 9/1 ; Rf = 0,52  
 Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 2100-3000 ( $=\text{NH}^+, \text{Cl}^-$ ) 1721 ( $-\text{C}=\text{O}$ )

$^1\text{H RMN}$  (300MHz): DMSO- $d_6$

3,54 ppm (s ; 3H) :  $\text{COOCH}_3$   
 3,71 ppm (s ; 3H) :  $-\text{OCH}_3$   
 3,89 ppm (s ; 3H) :  $-\text{OCH}_3$   
 4,04 ppm (m ; 1H) :  $H_c$   
 4,30-4,35 ppm (M ; 3H) :  $H_b; H_a$   
 4,71 ppm (m ; 1H) :  $H_b'$   
 6,81-6,89 ppm (M ; 3H) :  $H_5; H_4'; H_6'$   
 7,10-7,16 ppm (M ; 2H) :  $H_7; H_2'$   
 7,24 ppm (t ; 1H ; J = 8,01 Hz) :  $H_5'$   
 8,16 ppm (d ; 1H ; J = 8,76 Hz) :  $H_8$   
 13,70 ppm (signal ; 1H) :  $=\text{NH}^+, \text{Cl}^-$

**Chlorhydrate du 6-méthoxy-1-(3-méthoxybenzyl)isoquinoléine-4-carboxylate de méthyle (46)**



M = 373,84 g.mol $^{-1}$   
 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ , HCl

**Mode opératoire :**

Le 6-méthoxy-1-(3-méthoxybenzyl)-3,4-dihydroisoquinoléine-4-carboxylate de méthyle **45** (2 g ; 6 mmol) est dissous dans 25 ml de toluène. Le palladium sur charbon (200 mg) est alors ajouté et le milieu réactionnel est chauffé à reflux sous agitation pendant 18 heures.

Après filtration du catalyseur, celui-ci est lavé au méthanol, puis la solution est évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est reprise par de l'éther saturé en acide chlorhydrique gaz et laissée sous agitation jusqu'à obtention d'un précipité. Le précipité formé est essoré et recristallisé dans l'acétone.

**Caractéristiques:**

Aspect : solide jaune  
 Point de fusion :  $T_f = 148-150^\circ\text{C}$   
 Rendement : 90 %  
 CCM : acétate d'éthyle ; Rf = 0,73

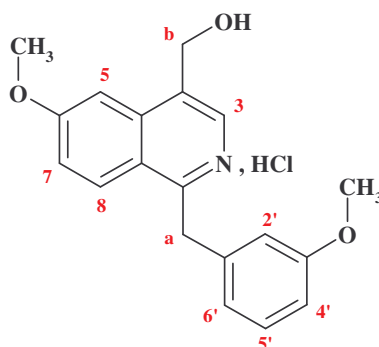
Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 3100-3500 ( $=\text{NH}^+, \text{Cl}^-$ ) 1727 ( $-\text{C}=\text{O}$ )

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): DMSO-d<sub>6</sub>**

3,70 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
4,00 ppm	(s ; 6H): -OCH <sub>3</sub> ; COOCH <sub>3</sub>
4,85 ppm	(s ; 2H): H <sub>a</sub>
6,77-6,96 ppm	(M ; 2H): H <sub>4'</sub> ' ; H <sub>6'</sub> '
7,14 ppm	(s ; 1H): H <sub>2'</sub> '
7,22 ppm	(t ; 1H ; J <sub>ortho2</sub> = 8,01 Hz): H <sub>5'</sub> '
7,58 ppm	(dd ; 1H ; J <sub>ortho1</sub> = 9,5 Hz ; J <sub>métab</sub> = 2,6 Hz): H <sub>7</sub>
8,35 ppm	(d ; 1H ; J <sub>métab</sub> = 2,6 Hz): H <sub>5</sub>
8,64 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho1</sub> = 9,5 Hz): H <sub>8</sub>
8,95 ppm	(s ; 1H): H <sub>3</sub>

remarque : le signal correspondant à NH<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> n'est pas visible sur le spectre

**Chlorhydrate de la 4-hydroxyméthyl-6-méthoxy-1-(3-méthoxybenzyl)isoquinoléine (47)**



$$M = 345,83 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3, \text{HCl}$$

**Mode opératoire :**

Mode opératoire identique au composé **28** en utilisant le 6-méthoxy-1-(3-méthoxybenzyl)isoquinoléine-4-carboxylate de méthyle **46** (1 g ; 3 mmol) comme produit de départ.

**Caractéristiques:**

Aspect :	solide blanc
Point de fusion :	T <sub>f</sub> = 170-172°C
Rendement :	90 %
CCM :	acétate d'éthyle ; R <sub>f</sub> = 0,47

**Infrarouge (ν cm<sup>-1</sup>) :** 3200-3400 (-OH) 2100-2800 (=NH<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>)

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): DMSO-d<sub>6</sub>**

3,71 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
4,05 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
4,88 ppm	(s ; 2H): H <sub>a</sub>
5,03 ppm	(s ; 2H): H <sub>b</sub>
6,79-6,91 ppm	(M ; 2H): H <sub>4'</sub> ' ; H <sub>6'</sub> '
7,05 ppm	(s ; 1H): H <sub>2'</sub> '
7,21 ppm	(t ; 1H ; J <sub>ortho2</sub> = 7,9 Hz): H <sub>5'</sub> '
7,51 ppm	(d ; 1H ; J <sub>métab</sub> = 2,18 Hz): H <sub>5</sub>

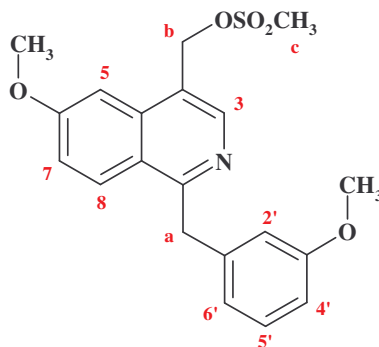
7,60 ppm (dd ; 1H ;  $J_{ortho1} = 9,26$  Hz ;  $J_{méta1} = 2,18$  Hz):  $H_7$

8,39 ppm (s ; 1H):  $H_3$

8,65 ppm (d ; 1H ;  $J_{ortho1} = 9,26$  Hz):  $H_8$

remarque : les signaux correspondant à  $NH^+$ ,  $Cl^-$  et OH ne sont pas visibles sur le spectre

### Mésylate de la 4-hydroxyméthyl-6-méthoxy-1-(3-méthoxybenzyl)isoquinoléine (48)



$M = 387,46$  g.mol<sup>-1</sup>  
C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>S

#### Mode opératoire :

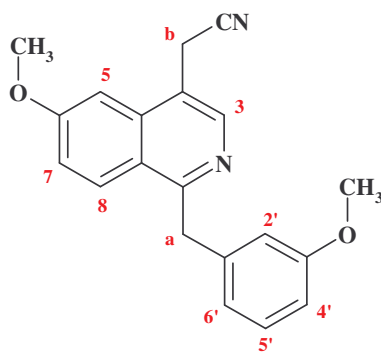
Mode opératoire identique au composé **29** en utilisant la 4-hydroxyméthyl-6-méthoxy-1-(3-méthoxybenzyl)isoquinoléine **47** (1 g ; 3 mmol) comme produit de départ.

#### Caractéristiques:

Aspect : huile jaune  
Rendement : 95 %  
CCM : acétate d'éthyle ; R<sub>f</sub> = 0,64

#### <sup>1</sup>H RMN (300MHz): DMSO-d<sub>6</sub>

2,71 ppm (s ; 3H): -OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
3,78 ppm (s ; 3H): -OCH<sub>3</sub>  
4,09 ppm (s ; 3H): -OCH<sub>3</sub>  
4,88 ppm (s ; 2H):  $H_a$   
4,98 ppm (s ; 2H):  $H_b$   
6,75-6,90 ppm (M ; 2H):  $H_4'$ ;  $H_6'$   
6,95 ppm (s ; 1H):  $H_2'$   
7,21 ppm (t ; 1H ;  $J_{ortho2} = 8,04$  Hz):  $H_5'$   
7,47-7,51 ppm (M ; 2H):  $H_5$ ;  $H_7$   
8,40 ppm (d ; 1H ;  $J_{ortho1} = 9,00$  Hz):  $H_8$   
8,64 ppm (s ; 1H):  $H_3$

**4-Cyanométhyl-6-méthoxy-1-(3-méthoxybenzyl)isoquinoléine (49)**

$$M = 318,38 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$$

**Mode opératoire :**

Le cyanure de potassium (2,5 g ; 39 mmol) est mis en suspension dans 25 ml de diméthylsulfoxyde. Le mésylate de la 4-hydroxyméthyl-6-méthoxy-1-(3-méthoxybenzyl)isoquinoléine **48** (3 g ; 9,7 mmol), préalablement dissous dans un minimum de diméthylsulfoxyde, est ajouté progressivement à la solution précédente, puis le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 1 heure.

La solution est versée dans 100 ml d'eau et extraite par trois fois au dichlorométhane. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. L'huile rouge foncée obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane avec ajout progressif d'acétate d'éthyle jusqu'aux proportions 5 : 5).

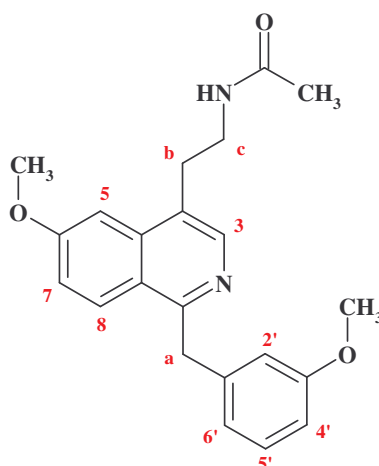
**Caractéristiques:**

Aspect :	solide blanc
Point de fusion :	$T_f = 148\text{-}150^\circ\text{C}$
Rendement :	60 %
CCM :	acétate d'éthyle/cyclohexane 5/5 ; $R_f = 0,3$

**Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) :** 2244 (-CN)

 **$^1\text{H RMN}$  (300MHz): DMSO- $d_6$** 

3,68 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
3,95 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
4,41 ppm	(s ; 2H): $H_b$
4,54 ppm	(s ; 2H): $H_a$
6,71-6,81 ppm	(M ; 2H): $H_{4'}$ ; $H_{6'}$
6,86 ppm	(s ; 1H): $H_{2'}$
7,15 ppm	(t ; 1H ; $J_{\text{ortho}2} = 8,03 \text{ Hz}$ ): $H_{5'}$
7,33-7,35 ppm	(M ; 2H): $H_5$ ; $H_7$
8,30 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}1} = 9,9 \text{ Hz}$ ): $H_8$
8,32 ppm	(s ; 1H): $H_3$

*N*-[2-[(6-Méthoxy-1-(3-méthoxybenzyl)isoquinoléin-4-yl)]éthyl]acétamide (50)

$$M = 364,45 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$$

**Mode opératoire :**

La 4-cyanométhyl-6-méthoxy-1-(3-méthoxybenzyl)isoquinoléine **49** (0,2 g ; 0,6 mmol) est solubilisée dans 25 ml d'anhydride acétique puis la solution est versée dans un autoclave. Le nickel de Raney (25 mg) est alors ajouté à la solution et le milieu réactionnel est placé sous agitation à température ambiante et sous pression d'hydrogène de 10 bars pendant une nuit. Après filtration du catalyseur, la solution est évaporée sous pression réduite.

Le résidu obtenu est repris par une solution de soude à 10% et laissé sous agitation pendant 15 minutes, puis extrait à l'acétate d'éthyle (3 fois). La phase organique est lavée une fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le précipité ainsi obtenu est recristallisé dans le toluène.

**Caractéristiques:**

Aspect :	solide blanc
Point de fusion :	$T_f = 118-120^\circ\text{C}$
Rendement :	70 %
CCM :	dichlorométhane/méthanol : 9/1 ; $R_f = 0,44$

**Infrarouge** ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 3200–3400 (-NH) 1674 (-C=O)

**SM (electrospray-ionspray)** :  $m = 265,1$  (M+1)

**Analyse élémentaire :**

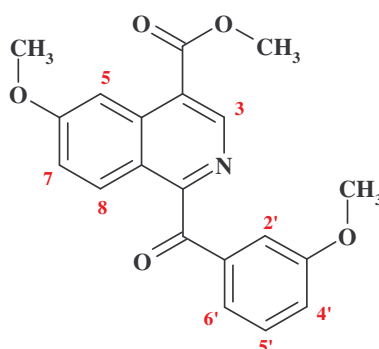
	C%	O%	N%
Calculé	72,51	13,17	7,69
Trouvé	72,4	13,3	7,5

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): DMSO-d<sub>6</sub>**

1,82 ppm	(s ; 3H): -COCH <sub>3</sub>
3,05 ppm	(m ; 2H): H <sub>b</sub>
3,31 ppm	(m ; 2H): H <sub>c</sub>
3,67 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
3,97 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
4,49 ppm	(s ; 2H): H <sub>a</sub>

6,72 ppm	(m ; 1H): $H_4'$ ou $H_6'$
6,81 ppm	(d ; 1H ; $J_{ortho1} = 7,7$ Hz): $H_4'$ ou $H_6'$
6,85 ppm	(s ; 1H): $H_2'$
7,14 ppm	(t ; 1H ; $J_{ortho2} = 7,7$ Hz): $H_5'$
7,25 ppm	(d ; 1H ; $J_{ortho1} = 9,9$ Hz): $H_7$
7,61 ppm	(s ; 1H): $H_5$
8,14 ppm	(signal ; 1H): -NHCO
8,22 ppm	(M ; 2H): $H_3$ ; $H_8$

### 6-Méthoxy-1-(3-méthoxybenzoyl)isoquinoléine-4-carboxylate de méthyle (51)



$$M = 351,36 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$C_{20}H_{17}NO_5$$

#### Mode opératoire :

Mode opératoire identique au composé **(B)** en utilisant le 6-méthoxy-1-(3-méthoxybenzyl)-3,4-dihydroisoquinoléine-4-carboxylate de méthyle **45** (5 g ; 15 mmol) comme produit de départ.

L'huile obtenue après filtration du catalyseur est reprise par de l'éther. Le précipité formé est essoré et recristallisé dans le méthanol.

#### Caractéristiques:

Aspect :	solide blanc
Point de fusion :	$T_f = 160-162^\circ\text{C}$
Rendement :	30 %
CCM :	acétate d'éthyle/cyclohexane 5/5 ; $R_f = 0,61$

Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 1720 (-C=O<sub>ester</sub>) 1663 (-C=O<sub>cétone</sub>)

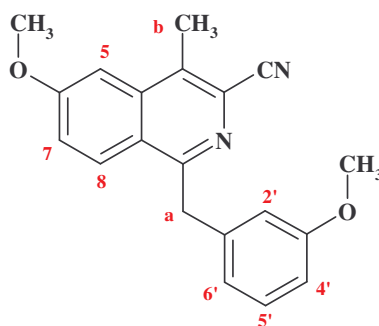
SM (electrospray-ionspray) :  $m = 352,0$  (M+1)

<sup>1</sup>H RMN (300MHz): DMSO-d<sub>6</sub>

3,82 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
3,99 ppm	(s ; 6H): COOCH <sub>3</sub> ; -OCH <sub>3</sub>
7,25-7,34 ppm	(M ; 2H): $H_4'$ ou $H_5'$ ; $H_6'$
7,42-7,48 ppm	(M ; 3H): $H_2'$ ; $H_4'$ ou $H_5'$ ; $H_7$
7,95 ppm	(d ; 1H ; $J_{ortho1} = 9,11$ Hz): $H_5$
8,34 ppm	(s ; 1H): $H_8$
9,08 ppm	(s ; 1H): $H_3$

#### RMN 2D:

Spectres en annexes

3-Carbonitrile-6-méthoxy-1-(3-méthoxybenzyl)-4-méthylisoquinoléine (52)

$$M = 318,38 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$$

**Mode opératoire :**

Mode opératoire identique au composé 23 en utilisant le mésylate de la 4-hydroxyméthyl-6-méthoxy-1-(3-méthoxybenzyl)isoquinoléine 48 (1 g ; 3 mmol) comme produit de départ. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

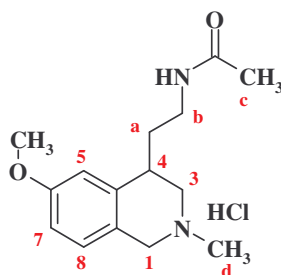
**Caractéristiques:**

Aspect :	huile incolore
Rendement :	20 %
CCM :	acétate d'éthyle ; R <sub>f</sub> = 0,86

Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 2240(-CN)

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): DMSO-d<sub>6</sub>,**

2,79 ppm	(s ; 3H): -CH <sub>3</sub>
3,69 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
3,98 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
4,54 ppm	(s ; 2H): H <sub>a</sub>
6,72-6,79 ppm	(M ; 2H): H <sub>4'</sub> ; H <sub>6'</sub>
6,86 ppm	(s ; 1H): H <sub>2'</sub>
7,16 ppm	(t ; 1H ; J <sub>ortho2</sub> = 8,03 Hz): H <sub>5'</sub>
7,44-7,48 ppm	(M ; 2H): H <sub>5</sub> ; H <sub>7</sub>
8,33 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho1</sub> = 8,74 Hz): H <sub>8</sub>

Chlorhydrate du N-[2-(2-méthyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)éthyl]acétamide (53)

$$M = 298,81 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2, \text{HCl}$$



**Mode opératoire :**

L'acide formique (0,55 ml) et la solution de formaldéhyde à 37% (0,6 ml) sont ajoutés à 0°C au *N*-[2-(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)éthyl]acétamide **31** (1,8 g ; 7,2 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé à 80°C sous agitation pendant 24 heures. Après avoir refroidi le milieu réactionnel à 0°C, 10 ml d'acide chlorhydrique 6N sont alors ajoutés. Le milieu est ensuite lavé par de l'éther, alcalinisé par une solution de soude 2N et extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. L'huile jaune ainsi obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane avec ajout progressif de méthanol jusqu'aux proportions 9/1).

L'huile purifiée est reprise par de l'éther saturé en acide chlorhydrique gaz et laissée sous agitation jusqu'à obtention d'un précipité qui est alors essoré et placé sous vide dans un dessiccateur.

**Caractéristiques:**

Aspect :	solide blanc hygroscopique
Point de fusion :	T <sub>f</sub> = 59-61°C
Rendement :	30 %

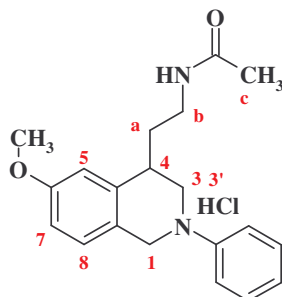
**Infrarouge** ( $\nu$  cm<sup>-1</sup>) : 3300-3500 (-NH<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>)      1658 (-C=O)

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): DMSO-d<sub>6</sub>**

1,76-2,08 ppm	(M ; 5H): H <sub>a</sub> ; H <sub>c</sub>
2,88 ppm	(s ; 3H): H <sub>d</sub>
2,89-3,19 ppm	(M ; 3H): H <sub>3</sub> ; H <sub>4</sub>
3,36 ppm	(m ; 2H): H <sub>b</sub>
4,16 ppm	(m ; 2H): H <sub>1</sub>
3,77 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
6,85-6,95 ppm	(M ; 2H): H <sub>5</sub> , H <sub>7</sub>
7,11 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho</sub> =8,5 Hz): H <sub>8</sub>
8,02 ppm	(signal ; 1H): -NH

remarque : le signal correspondant à NH<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> n'est pas visible sur le spectre

**Chlorhydrate du *N*-[2-(2-phényl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)éthyl]acétamide (54)**



M = 360,89 g.mol<sup>-1</sup>  
C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> , HCl

**Mode opératoire :**

Le *N*-[2-(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)éthyl]acétamide **31** (460 mg ; 1,8 mmol) est mis en suspension dans 30 ml de dichlorométhane. Le triphénylbismuth (900

mg ; 2 mmol) et l'acétate de cuivre II (190 mg ; 0,95 mmol) sont alors ajoutés à la solution. Le milieu réactionnel est placé sous argon et laissé sous agitation magnétique à température ambiante pendant 18 heures.

Le milieu est filtré, repris par de l'eau et extrait par l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant acétate d'éthyle/cyclohexane 2/8). L'huile purifiée est reprise par de l'éther saturé en acide chlorhydrique gazeux et laissée sous agitation jusqu'à obtention d'un précipité, qui est alors essoré et placé sous vide dans un dessiccateur.

### Caractéristiques:

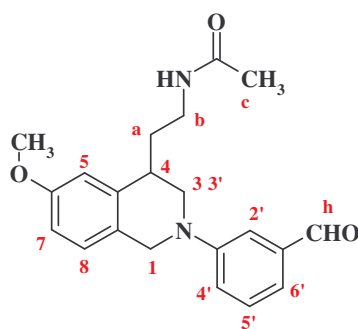
Aspect :	solide blanc
Point de fusion :	$T_f = 83-85^\circ\text{C}$
Rendement :	75 %

### $^1\text{H}$ RMN (300MHz): DMSO- $d_6$

1,76-1,97 ppm	(M ; 5H): $H_a, H_c$
3,12-3,22 ppm	(M ; 3H): $H_b, H_4$
3,58 ppm	(m ; 1H): $H_3$
3,73 ppm	(m ; 1H): $H_{3'}$
3,76 ppm	(s ; 3H): $-\text{OCH}_3$
4,48 ppm	(m ; 2H): $H_1$
6,82-6,89 ppm	(M ; 2H): $H_5, H_7$
7,16 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}}=8,5$ Hz): $H_8$
7,37-7,42 ppm	(M ; 5H): $H_{\text{phényle}}$
8,01 ppm	(signal ; 1H): $-\text{NH}$

remarque : le signal correspondant à  $\text{NH}^+, \text{Cl}^-$  n'est pas visible sur le spectre

### *N*-[2-[2-(3-formyl)phényl]-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl]éthyl]acétamide (55)



$$M = 352,44 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$$

### Mode opératoire :

L'acétate de cuivre II (960 mg ; 5 mmol) et la triéthylamine (1,5 ml ; 10,5 mmol) sont mis en suspension dans 60 ml de dichlorométhane. Le *N*-[2-(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)éthyl]acétamide **31** (1 g ; 3,5 mmol), l'acide 3-formylphényl boronique (1,05 g ; 7 mmol) et du tamis moléculaire sont alors ajoutés successivement et progressivement à la solution. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 2 heures.

Le milieu est filtré, lavé à l'eau, séché sur sulfate de magnésium, filtré et évaporé sous pression réduite. L'huile jaune ainsi obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane avec ajout progressif de méthanol jusqu'aux proportions 9/1).

**Caractéristiques:**

Aspect : huile jaune

remarque : le composé sous forme chlorhydrate est très hygroscopique, très instable.

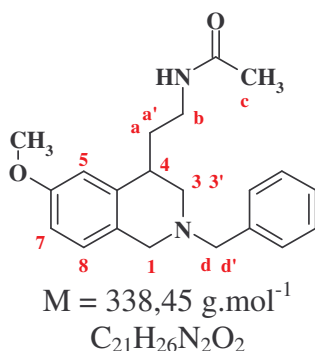
Rendement : 12 %

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): DMSO-d<sub>6</sub>,**

1,71-1,81 ppm	(M ; 5H): <i>H<sub>a</sub></i> , <i>H<sub>c</sub></i>
2,95 ppm	(m ; 1H): <i>H<sub>4</sub></i>
3,19 ppm	(m ; 2H): <i>H<sub>b</sub></i>
3,32 ppm	(m ; 1H): <i>H<sub>3</sub></i>
3,73-3,76 ppm	(M ; 4H): -OCH <sub>3</sub> , <i>H<sub>3'</sub></i>
4,21-4,55 ppm	(M ; 2H): <i>H<sub>1</sub></i>
6,80-6,83 ppm	(M ; 2H): <i>H<sub>5</sub></i> , <i>H<sub>7</sub></i>
7,19 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho</sub> =8,4 Hz): <i>H<sub>8</sub></i>
7,26-7,49 ppm	(M ; 4H): <i>H<sub>2'</sub></i> ; <i>H<sub>4'</sub></i> ; <i>H<sub>5'</sub></i> ; <i>H<sub>6'</sub></i>
7,92 ppm	(signal ; 1H): -NH
9,97 ppm	(s ; 1H): -CHO

remarque : le signal correspondant à NH<sup>+</sup>,Cl<sup>-</sup> n'est pas visible sur le spectre

**N-[2-(2-benzyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)éthyl]acétamide (56)**



**Mode opératoire :**

Le chlorhydrate du N-[2-(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)éthyl]acétamide **31** (740 mg ; 2,5 mmol) et le carbonate de potassium (720 mg ; 5 mmol) sont mis en suspension dans 20 ml de diméthylformamide, puis le bromure de benzyle (0,37 ml ; 3 mmol) est ajouté à la solution. Le milieu réactionnel est chauffé à 125°C sous agitation pendant 4 heures.

La solution est versée dans 50 ml d'eau, acidifiée par une solution d'acide chlorhydrique 6N et lavée à l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ensuite alcalinisée par du carbonate de potassium et extraite par du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane avec ajout progressif de méthanol jusqu'aux proportions 9/1). L'huile purifiée précipite. Le précipité ainsi formé est recristallisé dans le mélange toluène/cyclohexane 7/3.

**Caractéristiques:**

Aspect :	solide blanc
Point de fusion :	$T_f = 123-125^\circ\text{C}$
Rendement :	42 %

**Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ):** 3100-3500 ( $-\text{NH}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ )      1642 ( $-\text{C}=\text{O}$ )

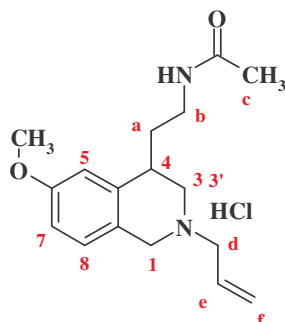
**SM (electrospray-ionspray) :**  $m/z = 338,10$  (M)

**$^1\text{H RMN}$  (300MHz): DMSO- $d_6$ ,**

1,82-1,90 ppm	(M ; 4H): $H_{a'}$ , $H_c$
2,04 ppm	(m ; 1H ; $J=7,15 \text{ Hz}$ ): $H_a$
2,59 ppm	(dd ; 1H ; $J_{\text{vic}}=4,5 \text{ Hz}$ ; $J_{\text{gem}}=11,7 \text{ Hz}$ ): $H_3$
2,80 ppm	(m ; 1H): $H_{3'}$
2,91 ppm	(m ; 1H): $H_4$
3,21 ppm	(m ; 2H): $H_b$
3,37 ppm	(m ; 1H): $H_d$
3,67-3,74 ppm	(M ; 3H): $H_1$ , $H_{d'}$
3,78 ppm	(s ; 3H): $-\text{OCH}_3$
6,02 ppm	(signal ; 1H): $-\text{NH}$
6,67-6,72 ppm	(M ; 2H): $H_5$ , $H_7$
6,92 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}}=8,9 \text{ Hz}$ ): $H_8$
7,27-7,35 ppm	(M ; 5H): $H_{\text{phényle}}$

remarque : le signal correspondant à  $\text{NH}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  n'est pas visible sur le spectre

**Chlorhydrate du N-[2-(2-allyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)éthyl]acétamide (57)**



$M = 324,85 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2, \text{HCl}$

**Mode opératoire :**

Le chlorhydrate du N-[2-(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)éthyl]acétamide **31** (1,03 g ; 3,6 mmol) et le carbonate de potassium (1,75 g ; 12,6 mmol) sont mis en suspension dans 50 ml d'acétone. La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 10 minutes, puis le bromure d'allyle (0,48 ml ; 5,4 mmol) est ajouté. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 12 heures.

Le carbonate de potassium est filtré et le filtrat est concentré. Le résidu est repris par de l'eau et la phase aqueuse est extraite par de l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. L'huile ainsi obtenue est purifiée par

chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane avec ajout progressif de méthanol jusqu'aux proportions 9/1).

L'huile purifiée est reprise par de l'éther saturé en acide chlorhydrique gaz et laissée sous agitation jusqu'à obtention d'un précipité qui est alors essoré et placé sous vide dans un dessiccateur.

**Caractéristiques:**

Aspect : solide jaune clair, hygroscopique  
 Point de fusion :  $T_f = 48 - 50^\circ\text{C}$   
 Rendement : 30 %

Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 3300-3500 ( $-\text{NH}^+, \text{Cl}^-$ )      1614 ( $-\text{C}=\text{O}$ )

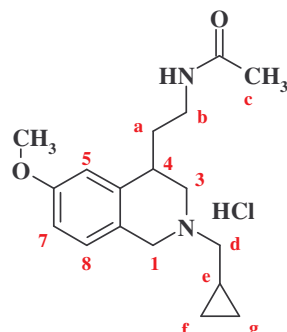
SM (electrospray-ionspray) :  $m/z = 289,2$  (M)

$^1\text{H RMN}$  (300MHz):  $\text{DMSO-}d_6$

1,75 ppm	(m ; 2H): $H_a$
1,81 ppm	(s ; 3H): $H_c$
2,45 ppm	(m ; 1H): $H_3$
2,65 ppm	(m ; 1H): $H_{3'}$
2,95-3,16 ppm	(M ; 4H): $H_b, H_d$
3,33 ppm	(m ; 2H): $H_l$
3,60 ppm	(m ; 1H): $H_4$
3,71 ppm	(s ; 3H): $-\text{OCH}_3$
5,21 ppm	(m ; 2H): $H_f$
5,88 ppm	(m ; 1H): $H_e$
6,68 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{méta}} = 2,5 \text{ Hz}$ ): $H_5$
6,72 ppm	(m ; 1H): $H_7$
6,94 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}} = 8,3 \text{ Hz}$ ): $H_8$
7,87 ppm	(signal ; 1H): $-\text{NHCO}$

remarque : le signal correspondant à  $\text{NH}^+, \text{Cl}^-$  n'est pas visible sur le spectre

**Chlorhydrate du N-[2-(2-méthylcyclopropyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)éthyl]acétamide (58)**



$M = 338,88 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2, \text{HCl}$

**Mode opératoire :**

Mode opératoire identique au composé 57 en utilisant le bromure de méthylcyclopropane (0,36 ml ; 4 mmol) comme réactif.

**Caractéristiques:**

Aspect :	solide blanc, hygroscopique
Point de fusion :	$T_f < 50^\circ\text{C}$
Rendement :	30 %

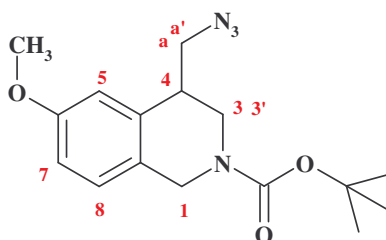
Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 3300-3500 ( $-\text{NH}^+, \text{Cl}^-$ )      1614 ( $-\text{C}=\text{O}$ )

SM (electrospray-ionspray) :  $m/z = 303,2$  (M)

$^1\text{H RMN}$  (300MHz):  $\text{DMSO-}d_6$ ,

0,44-0,68 ppm	(M ; 4H): $H_f ; H_g$
1,07 ppm	(m ; 1H): $H_e$
1,70-2,10 ppm	(M ; 5H): $H_c ; H_a$
2,90-3,36 ppm	(M ; 4H): $H_b ; H_3$
3,77-3,78 ppm	(M ; 4H): $-\text{OCH}_3, H_4$
4,25 ppm	(m ; 2H): $H_1$
4,46 ppm	(m ; 2H): $H_d$
6,86-6,96 ppm	(M ; 2H): $H_7, H_5$
7,17 ppm	(dd ; 1H ; $J_{\text{ortho}} = 8,5 \text{ Hz}$ ): $H_8$
7,99 ppm	(signal ; 1H): $-\text{NHCO}$
10,4 ppm	(signal ; 1H): $\text{NH}^+, \text{Cl}^-$

**4-Azidométhyl-2-tert-butoxycarbonyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (59)**



$$M = 318,37 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$$

**Mode opératoire :**

L'azoture de sodium (1,12 g ; 17,3 mmol) est mis en suspension dans 40 ml de diméthylformamide et la solution est chauffée à  $80^\circ\text{C}$ . Le mésylate de la 2-tert-butoxycarbonyl-4-hydroxyméthyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine **29** (1,6 g ; 4,3 mmol), préalablement dissous dans 10 ml de diméthylformamide, est ajouté progressivement à la solution précédente, puis le milieu réactionnel est chauffé pendant 3 heures à  $80^\circ\text{C}$ .

La solution est versée dans 150 ml d'eau, extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane avec ajout progressif d'acétate d'éthyle jusqu'aux proportions 5/5).

**Caractéristiques:**

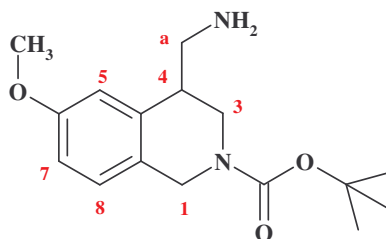
Aspect :	huile incolore
Rendement :	84 %

CCM : acétate d'éthyle/cyclohexane : 5/5 ; Rf=0,85  
 Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 2100 ( $-N_3$ ) 1693 ( $-C=O$ )

$^1\text{H RMN}$  (300MHz):  $\text{CDCl}_3$

1,52 ppm	(s ; 9H): $-C(\text{CH}_3)_3$
2,90 ppm	(m ; 1H): $H_3$
3,18 ppm	(dd ; 1H ; $J_{\text{gem}} = 13,41 \text{ Hz}$ ; $J_{\text{vic}} = 3,57 \text{ Hz}$ ): $H_a$
3,34-3,50 ppm	(M ; 3H): $H_{a'}$ , $H_{3'}$ , $H_4$
3,80 ppm	(s ; 3H): $-O\text{CH}_3$
4,31 ppm	(m ; 2H): $H_1$
6,71 ppm	(m ; 1H): $H_5$
6,81 ppm	(dd ; 1H ; $J_{\text{ortho}} = 8,62 \text{ Hz}$ ; $J_{\text{méta}} = 2,70 \text{ Hz}$ ): $H_7$
7,45 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}} = 8,62 \text{ Hz}$ ): $H_8$

**2-tert-Butoxycarbonyl-6-méthoxy-4-méthylamine-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (60)**



$M = 292,37 \text{ g.mol}^{-1}$   
 $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$

**Mode opératoire :**

La 4-azidométhyl-2-tert-butoxycarbonyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine **59** (1,14 g ; 3,5 mmol) est dissoute dans 100 ml de méthanol puis le palladium sur charbon (120 mg) est ajouté à la solution. Le milieu réactionnel est placé sous agitation, à température ambiante et sous hydrogène pendant 3 heures.

Après filtration du catalyseur, la phase organique est évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane avec ajout progressif d'acétate d'éthyle jusqu'aux proportions 5/5).

**Caractéristiques:**

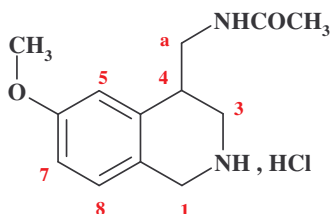
Aspect : huile incolore  
 Rendement : 77%  
 CCM : acétate d'éthyle/cyclohexane : 5/5 ; Rf=0,1

Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 3300-3500 ( $-NH_2$ ) 1689 ( $-C=O$ )

$^1\text{H RMN}$  (300MHz):  $\text{CDCl}_3$

1,50 ppm	(s ; 9H): $-C(\text{CH}_3)_3$
2,72-2,86 ppm	(M ; 4H): $H_3$ , $H_a$
3,12 ppm	(m ; 1H): $H_4$
3,79 ppm	(s ; 3H): $-O\text{CH}_3$
4,30 ppm	(m ; 2H): $H_1$
6,70 ppm	(m ; 1H; $J_{\text{méta}} = 2,63 \text{ Hz}$ ): $H_5$
6,78 ppm	(dd ; 1H ; $J_{\text{ortho}} = 8,35 \text{ Hz}$ ; $J_{\text{méta}} = 2,63 \text{ Hz}$ ): $H_7$

7,04 ppm

(d ; 1H ;  $J_{ortho} = 8,35$  Hz):  $H_8$ remarque : le signal correspondant à  $NH_2$  n'est pas visible sur le spectre**Chlorhydrate du N-[(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)méthyl]acétamide (61)** $M = 270,75 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  $C_{13}H_{18}N_2O_2, HCl$ **Mode opératoire :**

La 2-*tert*-butoxycarbonyl-6-méthoxy-4-méthylamine-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine **60** (0,77 g ; 2,6 mmol) et le carbonate de potassium (1,8 g ; 13 mmol) sont dissous dans 50 ml d'un mélange dichlorométhane/eau 1/1. Le chlorure d'acétyle (0,47 ml ; 6,5 mmol) est alors additionné goutte à goutte à la solution. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 2 heures.

Après séparation des phases, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est reprise par du méthanol. De l'acide chlorhydrique gazeux est mis à barboter dans la solution puis celle-ci est laissée sous agitation avec une garde à  $CaCl_2$  pendant 24 heures. La solution est évaporée sous pression réduite et le précipité obtenu est recristallisé dans l'acétonitrile.

**Caractéristiques :**

Aspect :	solide blanc
Point de fusion :	$T_f = 246-248^\circ\text{C}$
Rendement :	70 %
CCM :	dichlorométhane/méthanol : 9/1 ; $R_f=0,02$

**Infrarouge** ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 3300-3500 ( $-NH_2^+, Cl^-$ )      1645 ( $-C=O$ )

**SM (electrospray-ionspray)** :  $m/z = 235,10$  (M)

**Analyse élémentaire :**

	C%	H%	N%	Cl%
Calculé	57,67	7,07	10,35	13,02
Trouvé	55,16	6,89	9,87	12,41

Remarque : analyse élémentaire qui correspondrait en fait à la composition suivante :  $C_{13}H_{18}N_2O_2, HCl, 0,5H_2O$

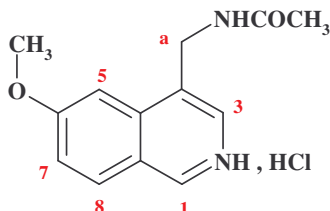
 **$^1H$  RMN (300MHz): DMSO- $d_6$** 

1,86 ppm	(s ; 3H): $-COCH_3$
3,16-3,52 ppm	(M ; 5H): $H_3, H_a, H_4$
3,76 ppm	(s ; 3H): $-OCH_3$
4,15 ppm	(s ; 2H): $H_1$



6,86-6,89 ppm	(M ; 2H): $H_5, H_7$
7,14-7,18 ppm	(d ; 1H ; $J_{ortho} = 9,26$ Hz): $H_8$
8,24 ppm	(signal ; 1H): -NHCO
9,18 et 9,67 ppm	(signaux ; 2H): $-NH_2^+, Cl^-$

### Chlorhydrate du N-[(6-méthoxy-isoquinoléin-4-yl)méthyl]acétamide (62)



$$M = 266,72 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$C_{13}H_{14}N_2O_2, HCl$$

#### Mode opératoire :

Le chlorhydrate du N-[(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)méthyl]acétamide **61** (0,665 g ; 2,4 mmol) et le carbonate de potassium (0,407 g ; 2,9 mmol) sont mis en suspension dans 20 ml de toluène. Le palladium sur charbon (70 mg) est alors ajouté et le milieu réactionnel est chauffé à reflux sous agitation pendant 48 heures.

Après filtration du catalyseur, la solution est évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 9/1) puis reprise par de l'éther saturé en acide chlorhydrique gaz et laissée sous agitation jusqu'à obtention d'un précipité. Le précipité formé est recristallisé dans le toluène.

#### Caractéristiques:

Aspect :	solide blanc
Point de fusion :	$T_f = 202-204^\circ\text{C}$
Rendement :	30 %
CCM :	dichlorométhane/méthanol : 9/1 ; $R_f=0,55$

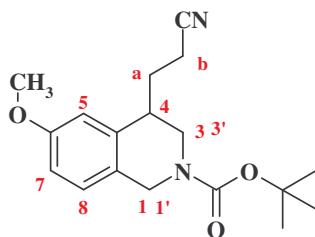
**Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) :** 3300-3500 (NH) 2400-2800 ( $=NH^+, Cl^-$ ) 1654 (C=O)

#### $^1\text{H RMN}$ (300MHz): DMSO- $d_6$

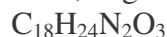
1,91 ppm	(s ; 3H): $-COCH_3$
4,05 ppm	(s ; 3H): $-OCH_3$
4,76 ppm	(m ; 2H): $H_a$
7,55-7,71 ppm	(M ; 2H): $H_7 ; H_5$
8,35-8,43 ppm	(M ; 2H): $H_8 ; H_3$
8,63 ppm	(signal ; 1H): -NHCO
9,53 ppm	(s ; 1H): $H_1$

remarque : le signal correspond à  $NH^+, Cl^-$  n'est pas visible sur le spectre

**2-tert-Butoxycarbonyl-4-cyanoéthyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (63)**



$$M = 316,40 \text{ g.mol}^{-1}$$



**Mode opératoire:**

Le sodium (0,225 g ; 9,8 at/g) est solubilisé dans 50 ml d'éthanol. Le cyanoacétate d'éthyle (1,3 ml ; 12 mmol) est alors ajouté goutte à goutte puis la solution est laissée sous agitation à température ambiante 30 minutes. La solution est ensuite évaporée sous pression réduite. Le précipité blanc formé est repris dans 50 ml de diméthylformamide et la solution est chauffée à 100°C.

Le mésylate du 2-tert-butoxycarbonyl-4-hydroxyméthyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine **29** (3,04 g ; 8,2 mmol), préalablement dissous dans un minimum de diméthylformamide, est ajouté progressivement à la solution précédente, puis le milieu réactionnel est chauffé une nuit à 100°C.

La solution est versée dans 150 ml d'eau, extraite par trois fois à l'éther. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane avec ajout progressif d'acétate d'éthyle jusqu'aux proportions 8/2).

**Caractéristiques:**

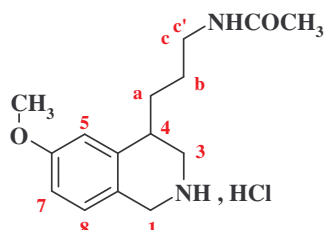
Aspect :	huile incolore
Rendement :	45 %
CCM :	acétate d'éthyle/cyclohexane : 5/5 ; Rf = 0,74

**Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) :** 2246 (-CN)                      1694 (-C=O)

**$^1\text{H RMN}$  (300MHz): DMSO- $d_6$ ,**

1,45 ppm	(s ; 9H): $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
2,75-2,95 ppm	(m ; 2H): $H_b$
3,10-3,25 ppm	(m ; 1H): $H_3$
3,35-3,55 ppm	(m ; 3H): $H_a, H_3'$
3,72-3,74 ppm	(M ; 4H): $-\text{OCH}_3, H_4$
4,10-4,30 ppm	(m ; 1H): $H_1$
4,60-4,80 ppm	(m ; 1H): $H_1'$
6,85 ppm	(dd ; 1H ; $J_{\text{ortho}}=8,4 \text{ Hz}$ ; $J_{\text{méta}}=2,7 \text{ Hz}$ ): $H_7$
6,95 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{méta}}=2,7 \text{ Hz}$ ): $H_5$
7,15 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}}=8,4 \text{ Hz}$ ): $H_8$

**Chlorhydrate du N-[3-(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)propyl]acétamide (64)**



$$M = 298,81 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2, \text{HCl}$$

**Mode opératoire:**

Mode opératoire identique au composé **31** en utilisant le 2-*tert*-butoxycarbonyl-4-cyanoéthyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine **63** (1,69 g ; 5,3 mmol) comme produit de départ.

**Caractéristiques:**

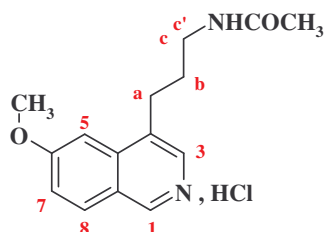
Aspect :	solide blanc
Point de fusion :	$T_f < 50^\circ\text{C}$
Rendement :	7 %
CCM :	dichlorométhane/méthanol : 9/1 ; $R_f = 0,20$

**Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) :** 3300-3500 ( $-\text{NH}_2^+, \text{Cl}^-$ )      1614 ( $-\text{C}=\text{O}$ )

**$^1\text{H}$  RMN (300MHz): DMSO- $d_6$ ,**

1,82 ppm	(s ; 3H): $-\text{COCH}_3$
3,05-3,20 ppm	(M ; 5H): $H_3, H_b, H_{c'}$
3,35 ppm	(m ; 2H): $H_a$
3,74-3,76 ppm	(M ; 5H): $-\text{OCH}_3, H_4, H_c$
4,14 ppm	(s ; 2H): $H_1$
6,82-6,93 ppm	(M ; 2H): $H_5, H_7$
7,12 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}} = 8,46 \text{ Hz}$ ): $H_8$
8,02 ppm	(signal ; 1H): $-\text{NHCO}$
9,36 et 9,53 ppm	(signaux ; 2H): $-\text{NH}_2^+, \text{Cl}^-$

**Chlorhydrate du N-[3-(6-méthoxy-isoquinoléin-4-yl)propyl]acétamide (65)**



$$M = 294,77 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2, \text{HCl}$$

**Mode opératoire:**

Mode opératoire identique au mode opératoire 2 du composé **24** en utilisant le N-[3-(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)propyl]acétamide **64** (0,750 g ; 2,5 mmol) comme produit de départ. Le précipité formé est essoré et recristallisé dans l'acétonitrile.

**Caractéristiques:**

Aspect :	solide blanc
Rendement :	5 %
CCM :	dichlorométhane/méthanol : 9/1 ; Rf = 0,45

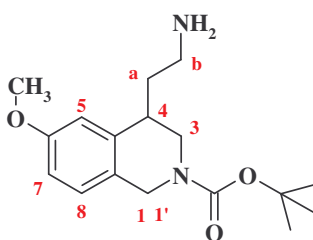
**Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) :** 3300-3500 (NH)    2400-2800 (=NH<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>)    1654 (C=O<sub>amide</sub>)

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): DMSO-d<sub>6</sub>,**

1,79 ppm	(s ; 3H): -COCH <sub>3</sub>
3,05-3,20 ppm	(m ; 1H): H <sub>c</sub>
3,30 ppm	(m ; 2H): H <sub>b</sub>
3,43 ppm	(m ; 2H): H <sub>a</sub>
3,74-3,76 ppm	(M ; 4H): -OCH <sub>3</sub> , H <sub>c</sub>
7,55 ppm	(m ; 1H): H <sub>5</sub>
7,66 ppm	(m ; 1H): H <sub>7</sub>
7,89 ppm	(m ; 1H): H <sub>8</sub>
8,22 ppm	(signal ; 1H): -NHCO
9,62 ppm	(s ; 1H): H <sub>3</sub>
9,65 ppm	(s ; 1H): H <sub>1</sub>

remarque : le signal correspond à NH<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> n'est pas visible sur le spectre

**2-tert-Butoxycarbonyl-4-éthylamine-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (66)**



M = 306,38 g.mol<sup>-1</sup>  
C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**Mode opératoire:**

La 2-tert-butoxycarbonyl-4-cyanométhyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine **30** (6,3 g ; 21 mmol) est dissoute dans 150 ml de méthanol saturé en ammoniac. La solution est versée dans un autoclave et le nickel de Raney (quantité catalytique) est ajouté. Le milieu réactionnel est alors placé sous agitation à 60°C et sous une pression d'hydrogène de 50 bars pendant 6 heures. Après filtration du catalyseur, la solution est évaporée sous pression réduite. Le produit est suffisamment propre pour être caractérisé et utilisé telle quelle.

**Caractéristiques:**

Aspect :	huile incolore
Rendement :	90 %
CCM :	dichlorométhane/méthanol : 9/1 ; Rf = 0,25

**Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) :** 3300-3600 (-NH<sub>2</sub>)    1670 (-C=O)

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): DMSO-d<sub>6</sub>,**

1,40-1,50 ppm	(M ; 11H): -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ; H <sub>a</sub>
2,64 ppm	(m; 2H): H <sub>b</sub>

3,15 ppm	(m ; 2H): $H_3$
3,72 ppm	(s ; 3H): $-OCH_3$
3,87 ppm	(m ; 1H): $H_4$
4,13 ppm	(m ; 1H): $H_1$
4,67 ppm	(m ; 1H): $H_1'$
6,70-6,80 ppm	(M ; 2H): $H_5, H_7$
7,05 ppm	(d ; 1H ; $J_{ortho}=8,4$ Hz): $H_8$

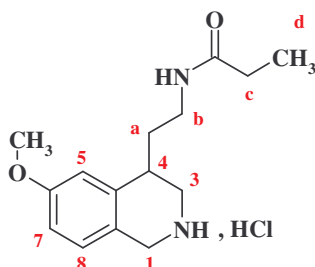
remarque : le signal correspondant à  $NH_2$  n'est pas visible sur le spectre

### Mode opératoire général pour la synthèse des amides tétrahydroisoquinoléiniques :

La 2-*tert*-butoxycarbonyl-4-éthylamine-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine **66** et 2 équivalents de carbonate de potassium sont dissous dans un mélange acétate d'éthyle/eau 3/2. Le chlorure d'acide choisi (2 équivalents) est alors additionné goutte à goutte à la solution. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant une heure.

Après séparation des phases, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/cyclohexane 5/5) puis est reprise par du méthanol. De l'acide chlorhydrique gaz est mis à barboter dans la solution qui est laissée sous agitation avec une garde à  $CaCl_2$  pendant 24 heures, le temps de la déprotection. La solution est évaporée sous pression réduite et le précipité ainsi obtenu est placé sous vide dans un dessiccateur.

### Chlorhydrate du N-[2-(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)éthyl]propionamide (67)



$$M = 298,81 \text{ g.mol}^{-1}$$



#### **Caractéristiques:**

Aspect :	solide blanc
Point de fusion :	$T_f = 161-163^\circ C$
Rendement :	90 %

**Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) :** 3200-3300 ( $-NH_2^+, Cl^-$ )      1644 ( $-C=O$ )

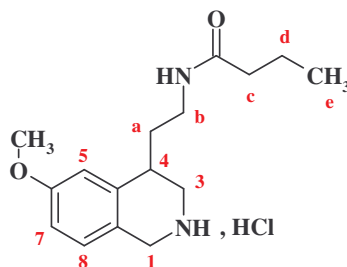
**SM (electrospray-ionspray) :**  $m/z = 262,20$  (M base)

**$^1H$  RMN (300MHz): DMSO- $d_6$ ,**

1,00 ppm	(t ; 3H ; $J=7,5$ Hz): $H_d$
1,85 ppm	(m ; 2H): $H_a$
2,10 ppm	(q ; 2H ; $J=7,5$ Hz): $H_c$
3,00-3,20 ppm	(M ; 4H): $H_3 ; H_b$

3,37 ppm	(m ; 1H): $H_4$
3,75 ppm	(s ; 3H): $-OCH_3$
4,12 ppm	(s ; 2H): $H_1$
6,85-6,90 ppm	(M ; 2H): $H_5, H_7$
7,15 ppm	(d ; 1H ; $J_{ortho}=8,4$ Hz): $H_8$
8,00 ppm	(s ; 1H): $-NHCO$
9,40-9,60 ppm	(signaux ; 2H): $-NH_2^+, Cl^-$

**Chlorhydrate du N-[2-(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)éthyl]butyramide (68)**



$M = 312,84 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 $C_{16}H_{24}N_2O_2, HCl$

**Caractéristiques:**

Aspect :	solide blanc
Point de fusion :	$T_f < 50^\circ\text{C}$
Rendement :	60%

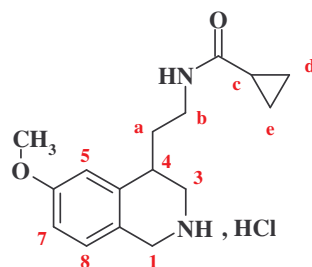
**Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ):** 3200-3600 ( $-NH_2^+, Cl^-$ )      1641 ( $-C=O$ )

**SM (electrospray-ionspray) :**  $m/z = 276,19$  (M base)

**$^1H$  RMN (300MHz): DMSO- $d_6$ ,**

0,86 ppm	(t ; 3H ; $J=7,4$ Hz): $H_e$
1,55 ppm	(m ; 2H): $H_d$
1,88 ppm	(m ; 2H): $H_a$
2,06 ppm	(t ; 2H ; $J=7,4$ Hz): $H_c$
3,00-3,25 ppm	(M ; 4H): $H_3 ; H_b$
3,37 ppm	(m ; 1H): $H_4$
3,75 ppm	(s ; 3H): $-OCH_3$
4,13 ppm	(s ; 2H): $H_1$
6,80-6,90 ppm	(M ; 2H): $H_5, H_7$
7,14 ppm	(d ; 1H ; $J_{ortho}=8,4$ Hz): $H_8$
8,02 ppm	(s ; 1H): $-NHCO$
9,45-9,75 ppm	(signaux ; 2H): $-NH_2^+, Cl^-$

**Chlorhydrate du N-[2-(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)éthyl]cyclopropanamide (69)**



M = 310,83 g.mol<sup>-1</sup>  
C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, HCl

**Caractéristiques:**

Aspect : solide blanc  
Point de fusion : T<sub>f</sub> = 215-217°C  
Rendement : 40 %

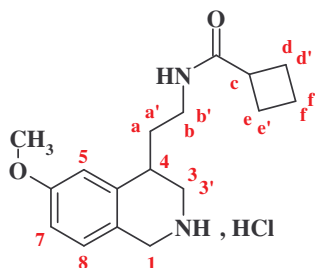
Infrarouge (ν cm<sup>-1</sup>) : 3300-3400 (-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>)      1641 (-C=O)

SM (electrospray-ionspray) : m/z = 274,17 (M base)

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): DMSO-d<sub>6</sub>,**

0,60-0,70 ppm	(M ; 4H): H <sub>d</sub> ; H <sub>e</sub>
1,57 ppm	(m ; 1H): H <sub>c</sub>
1,88 ppm	(m ; 2H): H <sub>a</sub>
3,05-3,25 ppm	(M ; 4H ; J=7,4 Hz): H <sub>3</sub> ; H <sub>b</sub>
3,40 ppm	(m ; 1H): H <sub>4</sub>
3,75 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
4,14 ppm	(s ; 2H): H <sub>1</sub>
6,85 ppm	(dd ; 1H ; J <sub>ortho</sub> =8,2 Hz ; J <sub>mé</sub> ta=2,7 Hz): H <sub>7</sub>
6,89 ppm	(d ; 1H ; J <sub>mé</sub> ta=2,7 Hz): H <sub>5</sub>
7,14 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho</sub> =8,2 Hz): H <sub>8</sub>
8,27 ppm	(s ; 1H): -NHCO
9,35-9,65 ppm	(M ; 2H): -NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup>

**Chlorhydrate du N-[2-(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)éthyl]cyclobutanamide (70)**



M = 324,85 g.mol<sup>-1</sup>  
C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, HCl

**Caractéristiques:**

Aspect : solide blanc  
Point de fusion : T<sub>f</sub> = 208-210°C  
Rendement : 55 %

**Infrarouge** ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 3000-2800 ( $-\text{NH}_2^+, \text{Cl}$ ) 1643 ( $-\text{C}=\text{O}$ )

**LC/MS** : m = 289,2 (M+1 base) RT = 2,46 min

**Analyse élémentaire** :

	C%	O%	N%	Cl%
Calculé	62,79	9,85	8,62	10,91
Trouvé	62,10	10,58	8,40	11,05

**$^1\text{H RMN}$  (300MHz): DMSO- $d_6$**

1,70-2,20 ppm	(M ; 8H): $H_d ; H_f ; H_e ; H_{e'} ; H_d ; H_f ; H_a ; H_a'$
3,00-3,30 ppm	(M ; 5H): $H_4 ; H_{3'} ; H_b ; H_{b'} ; H_c$
3,42 ppm	(m ; 1H): $H_3$
3,75 ppm	(s ; 3H): $-\text{OCH}_3$
4,15 ppm	(s ; 2H): $H_1$
6,80-6,90 ppm	(M ; 2H): $H_5 ; H_7$
7,14 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}}=9,0 \text{ Hz}$ ): $H_8$
7,81 ppm	(s ; 1H): $-\text{NHCO}$
9,20-9,45 ppm	(M ; 2H): $-\text{NH}_2^+, \text{Cl}$

**RMN 2D:**

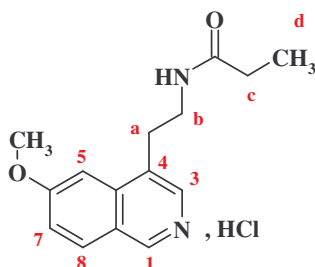
Spectres en annexes

**Mode opératoire général pour la synthèse des amides isoquinoléiniques :**

Le chlorhydrate de l'amide tétrahydroisoquinoléinique est solubilisé dans un minimum de méthanol à chaud puis dilué dans du toluène. 1,5 équivalents de triéthylamine sont alors ajoutés à la solution puis le milieu réactionnel est chauffé à reflux en présence de palladium sur charbon (10% en masse) pendant 3 heures.

Après filtration du catalyseur, la solution est évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 9/1) puis reprise par de l'éther saturé en acide chlorhydrique gaz et laissée sous agitation jusqu'à obtention d'un précipité. Le précipité ainsi formé est essoré et placé sous vide dans un dessiccateur.

**Chlorhydrate du N-[2-(6-méthoxyisoquinoléin-4-yl)éthyl]propionamide (71)**



M = 294,78 g.mol<sup>-1</sup>  
C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> , HCl

**Caractéristiques:**

Aspect :	solide blanc
Point de fusion :	T <sub>f</sub> = 233-235°C
Rendement :	55%



**Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ):** 3269 (-NH) 2200-2700 (=NH<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) 1649 (-C=O)

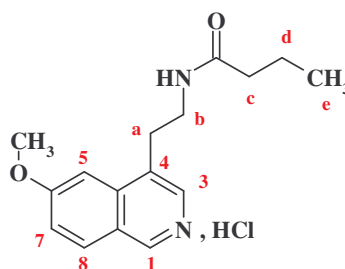
**SM (electrospray-ionspray):** m/z = 258,10 (M base)

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): DMSO-d<sub>6</sub>**

0,95 ppm	(t ; 3H ; J=7,5 Hz): H <sub>d</sub>
2,05 ppm	(q ; 2H ; J=7,5 Hz): H <sub>c</sub>
3,25 ppm	(t ; 2H ; J=6,6 Hz): H <sub>a</sub>
3,42 ppm	(m ; 2H): H <sub>b</sub>
4,15 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
7,65 ppm	(dd ; 1H ; J <sub>ortho</sub> =9,4 Hz ; J <sub>mé</sub> ta=1,9 Hz): H <sub>7</sub>
7,85 ppm	(d ; 1H ; J <sub>mé</sub> ta=1,9 Hz): H <sub>5</sub>
8,10 ppm	(s ; 1H): -NHCO
8,45-8,50 ppm	(M ; 2H): H <sub>3</sub> , H <sub>8</sub>
9,60 ppm	(s ; 1H): H <sub>1</sub>

remarque : le signal correspondant à NH<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> n'est pas visible sur le spectre

### Chlorhydrate du N-[2-(6-méthoxyisoquinoléin-4-yl)éthyl]butyramide (72)



M = 308,81 g.mol<sup>-1</sup>

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> , HCl

#### **Caractéristiques:**

Aspect :	solide blanc
Rendement :	35 %
Point de fusion :	T <sub>f</sub> = 195-197°C

**Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ):** 3247 (-NH) 2300-2700 (=NH<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) 1656 (-C=O)

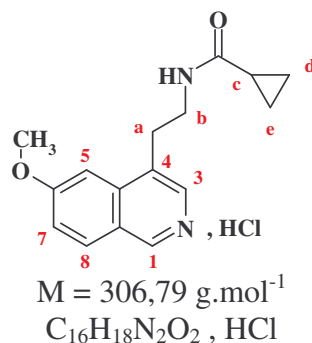
**SM (electrospray-ionspray):** m/z = 272,12 (M base)

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): DMSO-d<sub>6</sub>**

0,77 ppm	(t ; 3H ; J=7,3 Hz): H <sub>e</sub>
1,45 ppm	(m ; 2H): H <sub>d</sub>
2,00 ppm	(t ; 2H; J=7,3 Hz): H <sub>c</sub>
3,27 ppm	(t ; 2H ; J=6,8 Hz): H <sub>a</sub>
3,40 ppm	(m ; 2H): H <sub>b</sub>
4,13 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
7,66 ppm	(dd ; 1H ; J <sub>ortho</sub> =9,0 Hz ; J <sub>mé</sub> ta=1,9 Hz): H <sub>7</sub>
7,86 ppm	(d ; 1H; J <sub>mé</sub> ta=1,9 Hz): H <sub>5</sub>
8,18 ppm	(s ; 1H): -NHCO
8,45-8,50 ppm	(M ; 2H): H <sub>8</sub> , H <sub>3</sub>
9,63 ppm	(s ; 1H): H <sub>1</sub>

remarque : le signal correspondant à NH<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> n'est pas visible sur le spectre

**Chlorhydrate du N-[2-(6-méthoxyisoquinoléin-4-yl)-éthyl]cyclopropanamide (73)**

**Caractéristiques:**

Aspect :	solide blanc
Point de fusion :	T <sub>f</sub> = 226-228°C
Rendement :	30 %

**Infrarouge (ν cm<sup>-1</sup>):** 3407 (-NH-)      2200-2700 (=NH<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>)      1641 (-C=O)

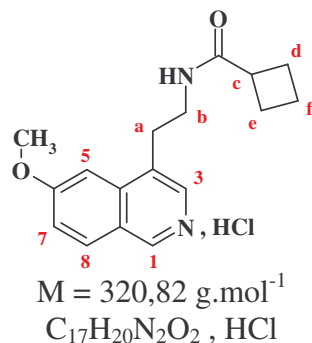
**SM (electrospray-ionspray) :** m/z = 270,11 (M base)

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): DMSO-d<sub>6</sub>**

0,55-0,65 ppm	(M ; 4H): H <sub>d</sub> ; H <sub>e</sub>
1,45 ppm	(m ; 1H): H <sub>c</sub>
3,26 ppm	(t ; 2H ; J=6,7 Hz): H <sub>a</sub>
3,44 ppm	(m ; 2H): H <sub>b</sub>
4,09 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
7,64 ppm	(dd ; 1H ; J <sub>ortho</sub> =9,3 Hz ; J <sub>méta</sub> =2,1 Hz): H <sub>7</sub>
7,77 ppm	(d ; 1H ; J <sub>méta</sub> =2,1 Hz): H <sub>5</sub>
8,40-8,55 ppm	(M ; 3H): -NHCO , H <sub>8</sub> , H <sub>3</sub>
9,54 ppm	(s ; 1H): H <sub>1</sub>

remarque : le signal correspondant à NH<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> n'est pas visible sur le spectre

**Chlorhydrate du N-[2-(6-méthoxyisoquinoléin-4-yl)-éthyl]cyclobutanamide (74)**

**Caractéristiques:**

Aspect :	solide blanc
Point de fusion :	T <sub>f</sub> = 204-206°C
Rendement :	50 %

**Infrarouge (ν cm<sup>-1</sup>):** 3300-3400 (-NH-)      2100-2800 (=NH<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>)      1643 (-C=O)

LC/MS : m = 285,2 (M+1 base) RT = 2,47 min

Analyse élémentaire :

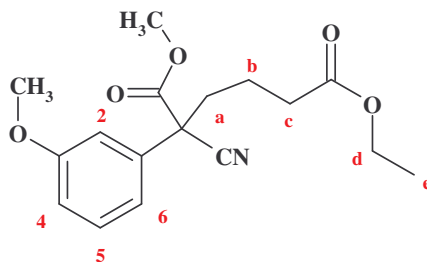
	C%	O%	N%	Cl%
Calculé	63,58	9,97	8,72	10,05
Trouvé	63,07	10,01	8,60	10,68

$^1\text{H RMN}$  (300MHz): DMSO- $d_6$ ,

1,60-2,10 ppm	(M ; 6H): $H_d$ ; $H_e$ ; $H_f$
2,80-3,00 ppm	(m ; 1H): $H_c$
3,20-3,45 ppm	(M ; 4H): $H_a$ ; $H_b$
4,12 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
7,64 ppm	(dd ; 1H ; $J_{ortho}=9,06$ Hz ; $J_{méta}=2,33$ Hz): $H_7$
7,81 ppm	(d ; 1H ; $J_{méta}=2,33$ Hz): $H_5$
7,92 ppm	(signal ; 1H): -NHCO
8,40-8,45 ppm	(M ; 2H): $H_3$ ; $H_8$
9,56 ppm	(s ; 1H): $H_1$

remarque : le signal correspondant à  $\text{NH}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  n'est pas visible sur le spectre

### 5-Cyano-5-méthoxycarbonyl-5-(3-méthoxyphényl)pentanoate d'éthyle (75)



$$M = 319,36 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5$$

**Mode opératoire :**

Le 3-méthoxyphénylcianoacétate de méthyle **1** (9,5 g ; 46 mmol) est dissous dans 100 ml d'acétone. Le carbonate de potassium (12,8 g ; 92 mmol) est ajouté à la solution précédente. Le milieu réactionnel est placé sous agitation à température ambiante pendant 30 minutes. Le 4-bromobutyrate d'éthyle (6,67 ml) est ajouté au milieu réactionnel qui est alors laissé sous agitation à reflux pendant 24 heures.

Le milieu réactionnel est repris par 50 ml d'eau et évaporé sous pression réduite. La phase organique est ensuite extraite à l'éther, lavée avec une solution de soude 1N, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est utilisée brute dans la réaction suivante.

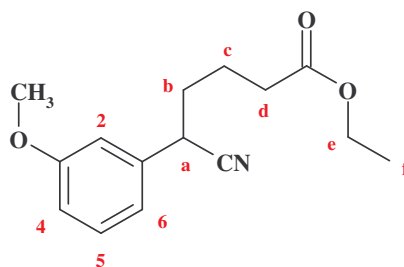
**Caractéristiques:**

Aspect :	huile jaune
CCM :	éther/cyclohexane : 5/5 ; Rf=0,33
Rendement :	77 %

**Infrarouge** ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 2246 (-CN) 1732 (-C=O)

**$^1\text{H}$  RMN (300MHz):  $\text{CDCl}_3$** 

1,25 ppm	(t ; 3H ; J = 6,97 Hz): $H_e$
1,75 ppm	(m ; 2H): $H_a$
2,22 ppm	(m ; 2H): $H_b$
2,35 ppm	(m ; 2H): $H_c$
3,79 ppm	(s ; 3H): $-\text{COOCH}_3$
3,83 ppm	(s ; 3H): $-\text{OCH}_3$
4,12 ppm	(q ; 2H ; J = 6,97 Hz): $H_d$
6,91 ppm	(m ; 1H): $H_4$ ou $H_6$
7,07 ppm	(t ; 1H ; $J_{\text{méta}} = 2,43$ Hz): $H_2$
7,12 ppm	(m ; 1H): $H_4$ ou $H_6$
7,33 ppm	(t ; 1H ; $J_{\text{ortho}} = 8,01$ Hz): $H_5$

**5-Cyano-5-(3-méthoxyphényl)pentanoate d'éthyle (76)**

$$M = 261,32 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$$

**Voie 1 :**

Le 3-méthoxyphénylacétonitrile (2 g ; 13 mmol) et le 4-bromobutyrate d'éthyle (1,5 ml) sont dissous dans 50 ml de diméthylformamide à 0°C. L'hydrure de sodium à 60% (600 mg ; 15 mmol) est ajouté progressivement à la solution. Le milieu réactionnel est placé sous agitation à température ambiante pendant 4 heures.

Il est repris par 100 ml d'eau acide et extrait à l'éther. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée sur colonne (éluant : éther/cyclohexane 4/6).

**Voie 2 :**

Le 5-cyano-5-méthoxycarbonyl-5-(3-méthoxyphényl)pentanoate d'éthyle **75** (15 g ; 47 mmol) est dissous dans 150 ml de tétrahydrofurane. Le carbonate de sodium (14,9 g ; 140 mmol), préalablement dissous dans 100 ml d'eau, est ajouté à la solution précédente. Le milieu réactionnel est placé sous agitation et chauffé à reflux pendant 72 heures, puis évaporé sous pression réduite.

La phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite.

**Caractéristiques:**

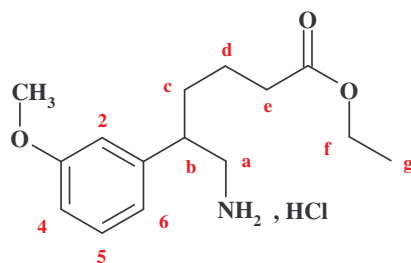
Aspect :	huile jaune
Rendement voie 1:	40%
Rendement voie 2:	95%
CCM :	Ether/cyclohexane : 4/6 ; Rf=0,29

**Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ):** 2240 (-CN) 1732 (-C=O)

**$^1\text{H RMN}$  (300MHz):  $\text{CDCl}_3$**

1,25 ppm	(t ; 3H ; J = 7,23 Hz): $H_f$
1,78 ppm	(m ; 2H): $H_b$
1,86 ppm	(m ; 2H): $H_c$
2,35 ppm	(t ; 2H ; J = 7,01 Hz): $H_d$
3,78 ppm	(t ; 1H ; J = 7,05 Hz): $H_a$
3,82 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
4,12 ppm	(q ; 2H ; J = 7,23 Hz): $H_e$
6,80-6,95 ppm	(M ; 3H): $H_2, H_4, H_6$
7,31 ppm	(t ; 1H ; J <sub>ortho</sub> = 8,01 Hz): $H_5$

**Chlorhydrate du 6-amino-5-(3-méthoxyphényl)hexanoate d'éthyle (77)**



M = 301,82 g.mol<sup>-1</sup>  
C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> , HCl

**Mode opératoire :**

Mode opératoire identique au composé 5 en utilisant le 5-cyano-5-(3-méthoxyphényl)pentanoate d'éthyle 76 (11,2 g ; 43 mmol) comme produit de départ mais avec une pression d'hydrogène 10 bars.

Le précipité obtenu est ensuite essoré et recristallisé dans le toluène.

**Caractéristiques:**

Aspect :	solide blanc
Point de fusion :	T <sub>f</sub> = 104-106°C
Rendement :	60 %
CCM :	dichlorométhane/méthanol : 9/1 ; R <sub>f</sub> =0,44

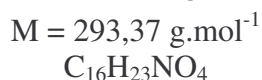
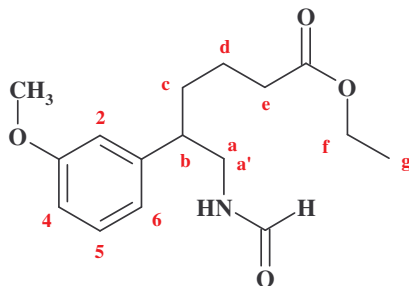
**Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ):** 2900–3100 (-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) 1725 (-C=O)

**$^1\text{H RMN}$  (300MHz):  $\text{DMSO}-d_6$**

1,15 ppm	(t ; 3H ; J = 7,30 Hz): $H_g$
1,32 ppm	(m ; 2H): $H_c$
1,60 ppm	(m ; 2H): $H_d$
2,23 ppm	(t ; 2H ; J = 7,56 Hz): $H_e$
2,83 ppm	(m ; 1H): $H_b$
3,01 ppm	(m ; 2H): $H_a$
3,76 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
4,01 ppm	(q ; 2H ; J = 7,30 Hz): $H_f$
6,82-6,88 ppm	(M ; 3H): $H_2, H_4, H_6$
7,28 ppm	(t ; 1H ; J <sub>ortho</sub> = 7,31 Hz): $H_5$

remarque : le signal correspondant à  $\text{NH}_3^+, \text{Cl}^-$  n'est pas visible sur le spectre

**6-Formylamino-5-(3-méthoxyphényl)hexanoate d'éthyle (78)**



**Mode opératoire :**

Mode opératoire identique au composé **7** en utilisant le 6-amino-5-(3-méthoxyphényl)hexanoate d'éthyle **77** (6,4 g ; 27 mmol) comme produit de départ.

**Caractéristiques :**

Aspect : huile jaune

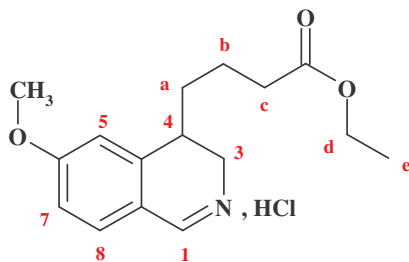
Rendement : 90%

CCM : dichlorométhane/méthanol : 9/1 ; Rf=0,70

**Infrarouge** ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 3304 (-NH)      1730 (-C=O<sub>amide</sub>)      1666 (-C=O<sub>aldéhyde</sub>)

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): DMSO-d<sub>6</sub>,**

1,24 ppm	(t ; 3H ; J = 8,19 Hz): H <sub>g</sub>
1,51 ppm	(m ; 2H): H <sub>c</sub>
1,62 ppm	(m ; 2H): H <sub>d</sub>
2,27 ppm	(m ; 2H): H <sub>e</sub>
2,77 ppm	(m ; 1H): H <sub>b</sub>
3,20 ppm	(m ; 1H): H <sub>a</sub>
3,76-3,84 ppm	(M ; 4H): -OCH <sub>3</sub> , H <sub>a'</sub>
4,08 ppm	(q ; 2H ; J = 8,19 Hz): H <sub>f</sub>
5,38 ppm	(signal ; 1H): -NH
6,70-6,82 ppm	(M ; 3H): H <sub>2</sub> , H <sub>4</sub> , H <sub>6</sub>
7,26 ppm	(t ; 1H ; J <sub>ortho</sub> = 7,87 Hz): H <sub>5</sub>
8,07 ppm	(s ; 1H): -CHO

**Chlorhydrate du 6-méthoxy-3,4 dihydroisoquinoléine-4-butanoate d'éthyle (79)**

$$M = 311,81 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3, \text{HCl}$$

**Mode opératoire :**

Le début du mode opératoire est identique au composé **10** en utilisant le 6-formylamino-5-(3-méthoxyphényl)hexanoate d'éthyle **78** (6,8 g ; 23 mmol) comme produit de départ.

Puis, le résidu obtenu est repris par deux fois par de l'éthanol et évaporé sous pression réduite, puis repris par de l'eau. La phase aqueuse est lavée au dichlorométhane, puis alcalinisée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extraite au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est reprise par de l'éther saturé en acide chlorhydrique gaz puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est repris dans du toluène à chaud et laissé sous agitation jusqu'à précipitation. Le précipité obtenu est ensuite essoré.

**Caractéristiques:**

Aspect :	solide blanc
Point de fusion :	$T_f = 97-99^\circ\text{C}$
Rendement :	54%
CCM :	dichlorométhane/méthanol : $R_f=0,60$

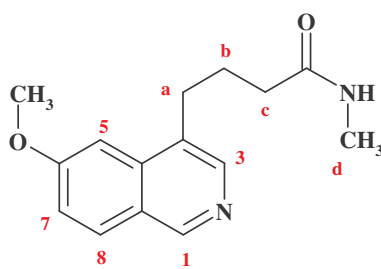
Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 2400–2700 ( $=\text{NH}^+, \text{Cl}^-$ ) 1726 ( $-\text{C}=\text{O}$ )

 **$^1\text{H}$  RMN (300MHz): DMSO- $d_6$ ,**

1,15 ppm	(t ; 3H ; $J = 7,06 \text{ Hz}$ ): $H_e$
1,41 ppm	(m ; 2H): $H_b$
1,52 ppm	(m ; 2H): $H_a$
2,30 ppm	(m ; 2H): $H_c$
3,16 ppm	(m ; 1H): $H_4$
3,86 ppm	(m ; 2H): $H_3$
3,92 ppm	(s ; 3H): $-\text{OCH}_3$
4,01 ppm	(q ; 2H ; $J = 7,06 \text{ Hz}$ ): $H_d$
7,10-7,15 ppm	(M ; 2H): $H_5, H_7$
7,94 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}} = 8,34 \text{ Hz}$ ): $H_8$
9,08 ppm	(s ; 1H): $H_1$
13,59 ppm	(s ; 1H): $-\text{NH}^+, \text{Cl}^-$





4-(6-Méthoxyisoquinoléin-4-yl)-N-méthyl-butanamide (81)

$$M = 258,32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$$

**Mode opératoire :**

Le 6-méthoxyisoquinoléine-4-butanoate d'éthyle **80** (2,2 g ; 7 mmol) est mis en solution dans 30 ml de méthylamine (40% dans l'eau). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux sous agitation pendant 3 heures puis repris par 50 ml d'eau et extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane avec ajout progressif de méthanol) puis est évaporée sous pression réduite et précipite. Le précipité obtenu est recristallisé dans le toluène.

**Caractéristiques :**

Aspect :	solide blanc
Point de fusion :	$T_f = 117-119^\circ\text{C}$
Rendement :	54%
CCM :	dichlorométhane/méthanol : 9/1 ; $R_f=0,72$

**Infrarouge** ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 3250 (-NH)                      1669 (-C=O)

**SM (electrospray-ionspray)** :  $m/z = 258,28$  (M)

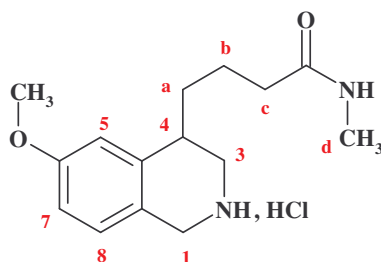
**Analyse élémentaire :**

	C%	H%	N%
Calculé	69,74	7,02	10,84
Trouvé	69,64	7,22	10,83

 **$^1\text{H}$  RMN (300MHz): DMSO- $d_6$ ,**

1,89 ppm	(m ; 2H): $H_b$
2,18 ppm	(t ; 2H ; $J = 6,97 \text{ Hz}$ ): $H_c$
2,59 ppm	(d ; 3H ; $J = 4,89 \text{ Hz}$ ): $H_d$
2,92 ppm	(t ; 2H ; $J = 7,71 \text{ Hz}$ ): $H_a$
3,97 ppm	(s ; 3H): $-\text{OCH}_3$
7,30 ppm	(dd ; 1H ; $J_{\text{ortho}} = 9,03 \text{ Hz}$ ; $J_{\text{méta}} = 2,25 \text{ Hz}$ ): $H_7$
7,42 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{méta}} = 2,25 \text{ Hz}$ ): $H_5$
7,81 ppm	(signal ; 1H): $-\text{NH}$
8,02 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}} = 9,03 \text{ Hz}$ ): $H_8$
8,25 ppm	(s ; 1H): $H_3$
9,01 ppm	(s ; 1H): $H_1$

**Chlorhydrate du 4-(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl)-N-méthylbutanamide (82)**



$$M = 298,81 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2, \text{HCl}$$

**Mode opératoire :**

Mode opératoire identique au composé **26** en utilisant le 4-(6-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléin-4-yl)-N-méthylbutanamide **84** (1,42 g ; 5,4 mmol) comme produit de départ.

Le précipité formé est essoré et recristallisé dans l'acétonitrile.

**Caractéristiques:**

Aspect : solide blanc  
 Point de fusion :  $T_f = 138-140^\circ\text{C}$   
 Rendement : 60 %  
 CCM : dichlorométhane/méthanol/ $\text{NH}_3$  : 9/1/1 goutte ;  $R_f=0,25$

Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 3300–3600 ( $-\text{NH}_2^+, \text{Cl}^-$ )    3318 ( $-\text{NH}$ )    1668 ( $-\text{C}=\text{O}$ )

LC/MS : m = 263,10 (M+1)    RT = 2,25 min

**Analyse élémentaire :**

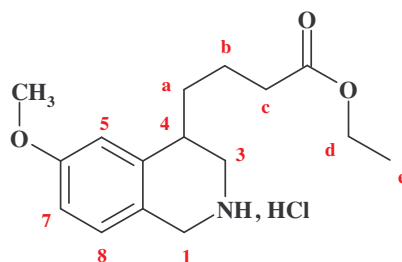
	C%	O%	Cl%	N%
Calculé	60,2	10,7	11,9	9,5
Trouvé	58,4	12,5	10,4	9,2

**Remarque :** analyse élémentaire qui correspondrait en fait à la composition suivante :  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2, \text{HCl}, 0,5 \text{ H}_2\text{O}$

**$^1\text{H RMN}$  (300MHz):  $\text{DMSO-d}_6$ ,**

1,53-1,73 ppm (M ; 4H):  $H_a$  ;  $H_b$   
 2,11 ppm (m ; 2H):  $H_c$   
 2,56 ppm (d ; 3H ;  $J = 4,23 \text{ Hz}$ ):  $H_d$   
 3,12 ppm (m ; 2H):  $H_1$   
 3,35 ppm (m ; 1H):  $H_4$   
 3,75 ppm (s ; 3H):  $-\text{OCH}_3$   
 4,14 ppm (s ; 2H):  $H_3$   
 6,82 ppm (d ; 1H ;  $J_{\text{méta}} = 2,42 \text{ Hz}$ ):  $H_5$   
 6,86 ppm (m ; 1H):  $H_7$   
 7,14 ppm (d ; 1H ;  $J_{\text{ortho}} = 7,99 \text{ Hz}$ ):  $H_8$   
 7,81 ppm (signal ; 1H;  $J = 4,23 \text{ Hz}$ ):  $-\text{CONH}$   
 9,28 ppm (signal ; 2H):  $-\text{NH}_2^+, \text{Cl}^-$

**Chlorhydrate du 6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-4-butanoate d'éthyle (83)**



$$M = 313,83 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3, \text{HCl}$$

**Mode opératoire :**

Mode opératoire identique au composé **26** en utilisant le 6-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine-4-butanoate d'éthyle **79** (3,9 g ; 12 mmol) comme produit de départ, et en utilisant l'éthanol à la place du méthanol.

Le précipité formé est essoré et recristallisé dans l'éther anhydre.

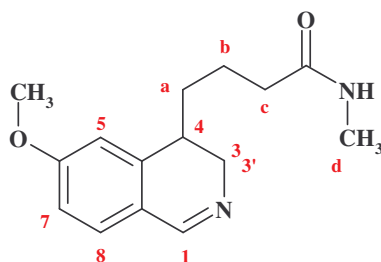
**Caractéristiques:**

Aspect :	solide blanc, hygroscopique
Point de fusion :	$T_f = 108-110^\circ\text{C}$
Rendement :	95%
CCM :	dichlorométhane/méthanol : 9/1 ; $R_f=0,39$

**Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) :** 2800–3000 ( $-\text{NH}_2^+, \text{Cl}^-$ ) 1733 ( $-\text{C}=\text{O}$ )

**$^1\text{H}$  RMN (300MHz): DMSO- $d_6$ ,**

1,19 ppm	(t ; 3H ; $J = 7,03 \text{ Hz}$ ): $H_e$
1,54-1,76 ppm	(M ; 4H): $H_a$ ; $H_b$
2,35 ppm	(m ; 2H): $H_c$
3,09 ppm	(m ; 2H): $H_1$
3,36 ppm	(m ; 1H): $H_4$
3,75 ppm	(s ; 3H): $-\text{OCH}_3$
4,06 ppm	(q ; 2H ; $J = 7,03 \text{ Hz}$ ): $H_d$
4,14 ppm	(s ; 2H): $H_3$
6,83 ppm	(s ; 1H): $H_5$
6,87 ppm	(m ; 1H): $H_7$
7,14 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}} = 8,22 \text{ Hz}$ ): $H_8$
9,50 ppm	(signal ; 2H): $-\text{NH}_2^+, \text{Cl}^-$

**4-(6-Méthoxy-3,4 dihydroisoquinoléin-4-yl)-N-méthyl-butanamide (84)**

$$M = 260,34 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$$

**Mode opératoire :**

Le chlorhydrate du 6-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine-4-butanoate d'éthyle **79** (1,56 g ; 5,6 mmol) est mis en solution dans 20 ml d'éthanol. 70 ml de méthylamine (40% dans l'eau) sont ajoutés à la solution et le milieu réactionnel est laissé à température ambiante sous agitation pendant 12 heures.

Le milieu réactionnel est repris par 50 ml d'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane avec ajout progressif de méthanol).

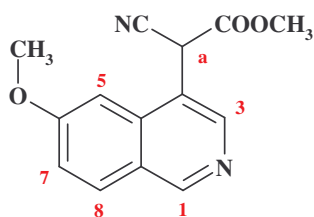
**Caractéristiques:**

Aspect :	huile jaune clair
Rendement :	96 %
CCM :	dichlorométhane/méthanol : 9/1 ; R <sub>f</sub> = 0,39

**Infrarouge ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) :** 3200–3500 (-NH) 1644 (-C=O)

 **$^1\text{H}$  RMN (300MHz): DMSO- $d_6$ ,**

1,35-1,56 ppm	(M ; 4H): $H_a$ ; $H_b$
2,02 ppm	(m ; 2H): $H_c$
2,53 ppm	(d ; 3H ; J = 4,55 Hz): $H_d$
2,64 ppm	(m ; 1H): $H_4$
3,48 ppm	(m ; 1H): $H_3$
3,75 ppm	(m ; 1H): $H_{3'}$
3,80 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
6,80 ppm	(d ; 1H ; J <sub>mé</sub> = 2,46 Hz): $H_5$
6,88 ppm	(dd ; 1H ; J <sub>ortho</sub> = 8,34 Hz ; J <sub>mé</sub> = 2,46 Hz): $H_7$
7,33 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho</sub> = 8,34 Hz): $H_8$
7,71 ppm	(signal ; 1H): -CONH
8,23 ppm	(s ; 1H): $H_1$

2-(6-Méthoxyisoquinoléin-4-yl)cyanoacétate de méthyle (85)

$$M = 256,26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$$

**Mode opératoire :**

La 4-cyanométhyl-6-méthoxyisoquinoléine **23** (1 g ; 5 mmol) est dissoute dans 30 ml de tétrahydrofurane anhydre. L'hydrure de sodium à 60% (0,28 g ; 11 mmol) est ajouté à la solution et le milieu réactionnel est chauffé à reflux sous agitation pendant 30 minutes. Le carbonate de diméthyle (1,9 ml ; 11 mmol) est alors ajouté goutte à goutte puis le milieu réactionnel est chauffé à reflux sous agitation pendant 2 heures.

Le milieu réactionnel est refroidi puis hydrolysé et acidifié avec de l'acide acétique. La phase aqueuse est extraite à l'éther, puis la phase étherée est lavée avec une solution d'hydrogencarbonate de sodium à 10%, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le précipité obtenu est recristallisé dans un mélange toluène/cyclohexane 5/5.

**Caractéristiques:**

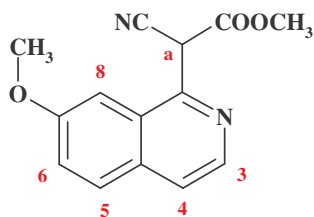
Aspect :	solide jaune
Point de fusion :	$T_f = 120\text{-}122^\circ\text{C}$
Rendement :	70 %
CCM :	acétate d'éthyle ; $R_f = 0,6$

Infrarouge ( $\text{vcm}^{-1}$ ) : 1737 (-C=O)

LC/MS : m = 257,1 (M+1) RT = 2,5 min

$^1\text{H RMN}$  (300MHz):  $\text{CDCl}_3$ ,

3,82 ppm	(s ; 3H): -COOCH <sub>3</sub>
4,01 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
5,20 ppm	(s ; 1H): H <sub>a</sub>
7,31-7,35 ppm	(M ; 2H): H <sub>5</sub> , H <sub>7</sub>
7,95 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho</sub> = 8,46 Hz): H <sub>8</sub>
8,56 ppm	(s ; 1H): H <sub>3</sub>
9,16 ppm	(s ; 1H): H <sub>1</sub>

2-(7-Méthoxyisoquinoléin-4-yl)cyanoacétate de méthyle (86)

$$M = 256,26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$$

**Mode opératoire :**

La 4-cyanométhyl-7-méthoxyisoquinoléine **37** (1,8 g ; 9 mmol) est dissoute dans 100 ml de carbonate de diméthyle. Le milieu est chauffé à reflux avec une petite colonne de distillation. Après passage de la tête de distillation, le sodium (0,25 g ; 10,8 mmol) est ajouté très progressivement dans le milieu réactionnel. Une fois l'ajout terminé, la distillation est arrêtée et le milieu est placé à reflux sous agitation pendant 48 heures.

Le milieu réactionnel est concentré par évaporation sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'eau, acidifié avec de l'acide acétique. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 10%, puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit est purifié sur gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane 2/8).

**Caractéristiques:**

Aspect :	solide jaune
Point de fusion :	$T_f = 214\text{-}216^\circ\text{C}$
Rendement :	15 %
CCM :	acétate d'éthyle/cyclohexane : 5/5 ; $R_f = 0,62$

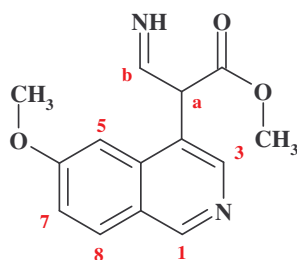
**Infrarouge ( $\nu\text{cm}^{-1}$ ) :** 2191 (-CN) 1735 (-C=O)

**LC/MS :** m = 257,1 (M+1) RT = 3,31 min

**$^1\text{H RMN}$  (300MHz): DMSO- $d_6$ ,**

3,34 ppm	(s ; 1H): $H_a$
3,77 ppm	(s ; 3H): $-\text{COOCH}_3$
3,88 ppm	(s ; 3H): $-\text{OCH}_3$
7,23 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}2} = 6,58 \text{ Hz}$ ): $H_4$
7,56 ppm	(dd ; 1H ; $J_{\text{ortho}1} = 8,92 \text{ Hz}$ ; $J_{\text{méta}} = 2,48 \text{ Hz}$ ): $H_6$
7,79-7,87 ppm	(M ; 2H): $H_5$ , $H_3$
8,76 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{méta}} = 2,48 \text{ Hz}$ ): $H_8$

**Ester méthylique de l'acide 3-imino-2-(6-méthoxyisoquinoléin-4-yl)propionique (87)**



$$M = 258,28 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$C_{14}H_{14}N_2O_3$$

**Mode opératoire :**

L'hydrure mixte de lithium et d'aluminium (0,24 g ; 2éq) est mis en suspension dans 10 ml d'éther anhydre. Le chlorure d'aluminium (0,83 g ; 2éq) est mis en suspension dans 10 ml d'éther anhydre, puis est ajouté à la solution précédente. Le milieu est laissé sous agitation à température ambiante pendant 5 minutes. La 2-(6-méthoxyisoquinoléin-4-yl)cianoacétate de méthyle **85** (0,8 g) est solubilisée dans un mélange de 30 ml d'éther anhydre et de 10 ml de tétrahydrofurane anhydre, puis est ajouté goutte à goutte à la solution précédente. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux sous agitation pendant 20 heures.

Le milieu est hydrolysé avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 10%, et extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : gradient 2/8 progressif vers acétate d'éthyle seul, puis méthanol). Le premier produit à sortir de colonne correspond à l'ester méthylique de l'acide 3-imino-2-(6-méthoxyisoquinoléin-4-yl)propionique **87** tandis que le second produit correspond à l'ester méthylique de l'acide 3-amino-2-(6-méthoxyisoquinoléin-4-yl)propionique **88**.

**Caractéristiques:**

Aspect :	huile jaune
Rendement :	32 %
CCM :	acétate d'éthyle ; Rf = 0,4

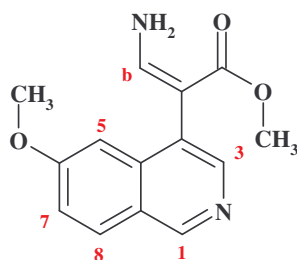
**Infrarouge ( $\nu_{cm^{-1}}$ ) :** 3300-3600 (NH)      1735 (-C=O)      1674 (=NH)

**LC/MS :** m = 259,1 (M+1)      RT = 2,32 min

**$^1H$  RMN (300MHz):  $CDCl_3$ ,**

3,62 ppm	(s ; 3H): -COOCH <sub>3</sub>
3,90 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
5,15 ppm	(s ; 1H): H <sub>a</sub>
6,93-7,02 ppm	(M ; 2H): H <sub>5</sub> , H <sub>b</sub>
7,21 ppm	(dd ; 1H ; J <sub>ortho</sub> = 8,91 Hz ; J <sub>méta</sub> = 2,5 Hz): H <sub>7</sub>
7,88 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho</sub> = 8,91 Hz): H <sub>8</sub>
8,05 ppm	(signal ; 1H): =NH
8,28 ppm	(s ; 1H): H <sub>3</sub>
9,04 ppm	(s ; 1H): H <sub>1</sub>

**Ester méthylique de l'acide 3-amino-2-(6-méthoxyisoquinoléin-4-yl)propionique (88)**



$$M = 258,28 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$C_{14}H_{14}N_2O_3$$

**Mode opératoire :**

Voir composé 87.

**Caractéristiques:**

Aspect : huile jaune  
 Rendement : 20%  
 CCM : acétate d'éthyle ; Rf = 0,2

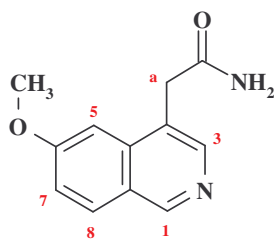
**Infrarouge ( $\nu_{cm^{-1}}$ ) :** 3000-3800 (-NH<sub>2</sub>) 1682 (-C=O)

**LC/MS :** m = 259,1 (M+1) RT = 2,27 min

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): CDCl<sub>3</sub>,**

3,65 ppm (s ; 3H): -COOCH<sub>3</sub>  
 3,90 ppm (s ; 3H): -OCH<sub>3</sub>  
 4,38 ppm (d ; 2H ; J = 11,1 Hz): -NH<sub>2</sub>  
 6,98 ppm (s ; 1H): H<sub>5</sub>  
 7,25 ppm (dd ; 1H ; J<sub>ortho</sub> = 8,9 Hz ; J<sub>méta</sub> = 2,5 Hz): H<sub>7</sub>  
 7,90 ppm (d ; 1H ; J<sub>ortho</sub> = 8,9 Hz): H<sub>8</sub>  
 7,98 ppm (t ; 1H ; J = 11,1 Hz): H<sub>b</sub>  
 8,34 ppm (s ; 1H): H<sub>3</sub>  
 9,06 ppm (s ; 1H): H<sub>1</sub>

**2-(6-Méthoxyisoquinoléin-4-yl)acétamide (89)**



$$M=216,24 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$C_{12}H_{12}N_2O_2$$

**Mode opératoire 1:**

La 4-cyanométhyl-6-méthoxyisoquinoléine 23 (2 g ; 8,5 mmol) est dissoute dans 80 ml de dichlorométhane à 0°C. Le tribromure de bore (4 ml) est ajouté à la solution précédente



sous atmosphère argon puis le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 24 heures.

Le milieu est hydrolysé sur de la glace, alcalinisé avec une solution aqueuse d'hydrogencarbonate de sodium à 10% puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle puis méthanol).

#### Mode opératoire 2:

La 4-cyanométhyl-6-méthoxyisoquinoléine **23** (1 g ; 4,25 mmol) est dissous dans 30 ml d'acide bromhydrique à 38% dans l'acide acétique. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux sous agitation pendant 2 heures.

Le milieu est concentré par évaporation sous pression réduite, le précipité obtenu est recristallisé dans l'éthanol absolu.

#### Caractéristiques:

Aspect:	solide blanc	
Rendement voie 1:	16 %	
Rendement voie 2:	90 %	
CCM:	dichlorométhane/méthanol 9/1 ; Rf= 0,25	

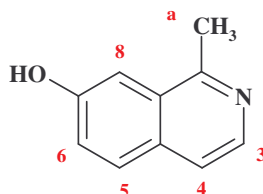
Infrarouge ( $\nu_{cm^{-1}}$ ): 3200-3500 ( $-NH_2$ ) 1677 ( $-C=O$ )

LC/MS : m = 217 (M+1) RT = 0,21 min

#### $^1H$ RMN (300MHz): DMSO- $d_6$

3,79 ppm	(s ; 2H): $H_a$
3,92 ppm	(s ; 3H): $-OCH_3$
7,26 ppm	(signal ; 2H): $-NH_2$
7,31 ppm	(dd ; 1H ; $J_{méta} = 1,86$ Hz ; $J_{ortho} = 8,9$ Hz): $H_7$
7,38 ppm	(s ; 1H): $H_5$
8,04 ppm	(d ; 1H ; $J_{ortho} = 8,9$ Hz): $H_8$
8,31 ppm	(s ; 1H): $H_3$
9,06 ppm	(s ; 1H): $H_1$

### 7-Hydroxy-1-méthylisoquinoléine (90)



M = 159,19 g.mol<sup>-1</sup>  
C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO

#### Mode opératoire :

La 7-méthoxy-1-méthylisoquinoléine (*intermédiaire (D)*) (1,5 g ; 9 mmol) est mise en solution dans 50 ml d'acide bromhydrique à 47% dans l'eau. Le milieu est chauffé à reflux sous agitation pendant 4 heures, puis concentré par évaporation sous pression réduite. Le résidu est alcalinisé avec du carbonate de potassium et extrait au dichlorométhane. La phase

organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est recristallisé dans le toluène

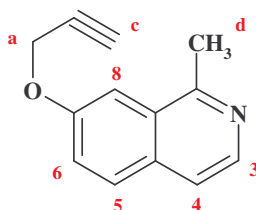
**Caractéristiques:**

Aspect :	solide blanc
Point de fusion :	$T_f = > 250^\circ\text{C}$
Rendement :	88 %
CCM :	acétate d'éthyle ; Rf = 0,47

**Infrarouge ( $\nu\text{cm}^{-1}$ ) :** 3200-3600 (-OH)

**$^1\text{H}$  RMN (300MHz): DMSO- $d_6$ ,**

2,77 ppm	(s ; 3H): $H_a$
3,35 ppm	(signal ; 1H): -OH
7,29-7,34 ppm	(M ; 2H): $H_8$ , $H_6$
7,53 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}2} = 5,71$ Hz): $H_4$
7,81 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}1} = 8,76$ Hz): $H_5$
8,13 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}2} = 5,71$ Hz): $H_3$

**1-Méthyl-7-prop-2-ynyloxy-isoquinoléine (91)**

$M = 197,24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}$

**Mode opératoire :**

La 7-hydroxy-1-méthylisoquinoléine **90** (3 g ; 19 mmol) est solubilisé dans 50 ml d'acétone. Le carbonate de potassium (3,2 g ; 23 mmol) et le bromure de propargyle (2 ml ; 23 mmol) sont ajoutés à la solution. Le milieu est chauffé à reflux sous agitation pendant 6 heures.

Après filtration, la phase organique est évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane 4/6).

**Caractéristiques:**

Aspect :	huile orange
Rendement :	75 %
CCM :	acétate d'éthyle ; Rf = 0,41

**Infrarouge ( $\nu\text{cm}^{-1}$ ) :** 2119 (-C $\equiv$ CH)

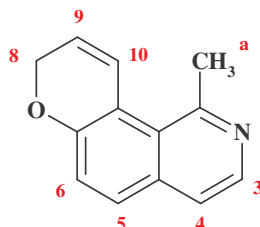
**LC/MS:** m = 198,1 (M+1) RT = 2,36 min

**$^1\text{H}$  RMN (300MHz): DMSO- $d_6$ ,**

2,85 ppm	(s ; 3H): $H_d$
3,66 ppm	(m ; 1H): $H_c$
5,02 ppm	(d ; 2H ; $J = 2,25$ Hz): $H_a$
7,44 ppm	(dd ; 1H ; $J_{\text{ortho}1} = 8,99$ Hz ; $J_{\text{méta}} = 2,09$ Hz): $H_6$

7,56 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{méta}} = 2,09$ Hz): $H_8$
7,59 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho2}} = 5,70$ Hz): $H_4$
7,90 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho1}} = 8,99$ Hz): $H_5$
8,26 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho2}} = 5,70$ Hz): $H_3$

### 1-Méthyl-8H-pyrano[2,3-h]isoquinoléine (92)



$$M = 197,24 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}$$

#### Mode opératoire :

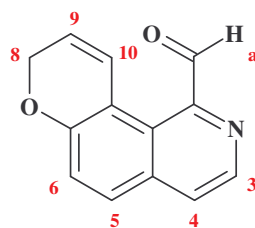
La 1-méthyl-7-prop-2-ynyloxy-isoquinoléine **91** (2 g ; 10 mmol) est dissoute dans 2 ml de *N,N*-diméthylaniline. La solution est placée dans un micro-onde à 300 watts, à 195°C pendant 1 heure, puis refroidie à température ambiante. Le produit est purifié sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane 5/5).

#### Caractéristiques:

Aspect :	huile jaune
Rendement :	90 %
CCM :	acétate d'éthyle ; Rf = 0,52

#### <sup>1</sup>H RMN (300MHz): DMSO-d<sub>6</sub>

2,94 ppm	(s ; 3H): $H_a$
4,72 ppm	(dd ; 2H ; $J_{\text{gem}} = 4,32$ Hz ; $J_{\text{vic}} = 0,86$ Hz): $H_8$
5,99 ppm	(m ; 1H): $H_9$
7,31-7,36 ppm	(M ; 2H): $H_6$ , $H_{10}$
7,57 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho2}} = 5,30$ Hz): $H_4$
7,79 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho1}} = 8,78$ Hz): $H_5$
8,23 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho2}} = 5,30$ Hz): $H_3$

1-Formyl-8H-pyrano[2,3-h]isoquinoléine (93)

$$M = 211,22 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_2$$

**Mode opératoire :**

Mode opératoire identique au mode opératoire 1 du composé **33** en utilisant la 1-méthyl-8H-pyrano[2,3-h]isoquinoléine **92** (1 g ; 5 mmol) comme produit de départ.

**Caractéristiques:**

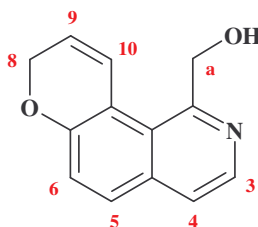
Aspect :	solide jaune
Point de fusion :	$T_f < 50^\circ\text{C}$
Rendement :	70 %
CCM :	acétate d'éthyle ; $R_f = 0,75$

Infrarouge ( $\nu\text{cm}^{-1}$ ) : 1702 (-CHO)

LC/MS: m = 211,9 (M+1) RT = 2,54 min

 **$^1\text{H}$  RMN (300MHz): DMSO- $d_6$** 

4,80 ppm	(s ; 2H): $H_8$
5,79 ppm	(m ; 1H): $H_9$
6,75 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{vic}} = 9,79 \text{ Hz}$ ): $H_{10}$
7,41 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho1}} = 8,69 \text{ Hz}$ ): $H_6$
7,93 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho1}} = 8,69 \text{ Hz}$ ): $H_5$
7,98 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho2}} = 5,26 \text{ Hz}$ ): $H_4$
8,53 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho2}} = 5,26 \text{ Hz}$ ): $H_3$
10,19 ppm	(s ; 1H): -CHO

1-Hydroxyméthyl-8H-pyrano[2,3-h]isoquinoléine (94)

$$M = 213,24 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2$$

**Mode opératoire :**

Mode opératoire identique au composé **35** en utilisant la 1-formyl-8H-pyrano[2,3-h]isoquinoléine **93** (0,6 g ; 3 mmol) comme produit de départ.

**Caractéristiques:**

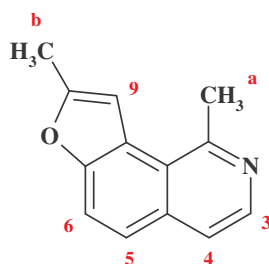
Aspect :	solide orange
Point de fusion :	$T_f = 110-112^\circ\text{C}$
Rendement :	90 %
CCM :	acétate d'éthyle ; $R_f = 0,43$

Infrarouge ( $\text{vcm}^{-1}$ ) : 3000-3800 (-OH)

$^1\text{H RMN}$  (300MHz): DMSO- $d_6$ ,

4,74 ppm	(m ; 2H): $H_8$
4,90 ppm	(s ; 2H): $H_a$
6,03 ppm	(m ; 1H): $H_9$
7,37 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{vic}} = 8,77$ Hz): $H_{10}$
7,50 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho1}} = 9,20$ Hz): $H_6$
7,70 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho2}} = 5,62$ Hz): $H_4$
7,84 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho1}} = 9,20$ Hz): $H_5$
8,34 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho2}} = 5,62$ Hz): $H_3$

remarque : le signal correspond à OH n'est pas visible sur le spectre

**1,8-Diméthyl-furano[2,3-h]isoquinoléine (95)**

$M = 197,24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}$

**Mode opératoire :**

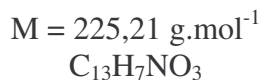
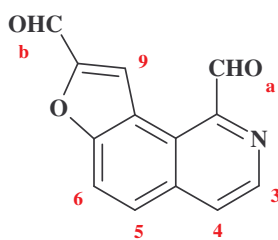
La 1-méthyl-7-prop-2-ynyloxy-isoquinoléine **91** (1 g ; 5 mmol) est dissoute dans 2 ml de diméthylsulfoxyde. La solution est placée dans un micro-onde à 300 watts, à  $195^\circ\text{C}$  pendant 30 minutes, puis refroidie à température ambiante. La solution est ensuite hydrolysée et extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite, puis le produit est purifié sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane 5/5).

**Caractéristiques:**

Aspect :	huile jaune
Rendement :	75 %
CCM :	acétate d'éthyle ; $R_f = 0,35$

$^1\text{H RMN}$  (300MHz): DMSO- $d_6$ ,

2,60 ppm	(s ; 3H): $H_a$
3,05 ppm	(s ; 3H): $H_b$
7,28 ppm	(s ; 1H): $H_9$
7,76-7,80 ppm	(M ; 2H): $H_6, H_4$
8,01 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho1}} = 8,8$ Hz): $H_5$
8,36 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho2}} = 5,87$ Hz): $H_3$

1,8-Bisformyl-furano[2,3-*h*]isoquinoléine (96)**Mode opératoire :**

Mode opératoire identique au mode opératoire 1 du composé **33** en utilisant la 1,8-diméthyl-furano[2,3-*h*]isoquinoléine **95** (1 g ; 5 mmol) comme produit de départ.

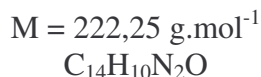
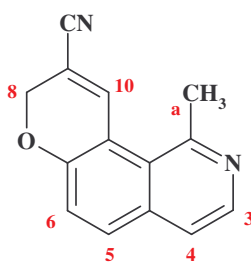
**Caractéristiques:**

Aspect :	solide jaune
Point de fusion :	$T_f = 204\text{-}206^\circ\text{C}$
Rendement :	75 %
CCM :	acétate d'éthyle ; $R_f = 0,77$

Infrarouge ( $\text{vcm}^{-1}$ ) : 1694 (-CHO)

 **$^1\text{H}$  RMN (300MHz): DMSO- $d_6$ ,**

7,44 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}1} = 9,09 \text{ Hz}$ ): $H_6$
8,02 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}1} = 9,09 \text{ Hz}$ ): $H_5$
8,07 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}2} = 5,28 \text{ Hz}$ ): $H_4$
8,54 ppm	(s ; 1H): $H_9$
8,61 ppm	(d ; 1H ; $J_{\text{ortho}2} = 5,28 \text{ Hz}$ ): $H_3$
10,23 ppm	(s ; 1H): -CHO ( <i>a</i> )
10,62 ppm	(s ; 1H): -CHO ( <i>b</i> )

9-Cyano-1-méthyl-8H-pyrano[2,3-*h*]isoquinoléine (97)**Mode opératoire :**

La 1-hydroxyméthyl-8H-pyrano[2,3-*h*]isoquinoléine **94** (1 g ; 4,6 mmol) est solubilisée dans 25 ml de dichlorométhane puis la triéthylamine (1 ml ; 7 mmol) est ajoutée. La solution est refroidie à  $0^\circ\text{C}$  et le chlorure de méthane sulfonyle (0,55 ml ; 7 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 2 heures, puis versé dans 25 ml d'eau. La solution est extraite au dichlorométhane, séchée sur

sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est utilisée brute pour les réactions suivantes.

L'huile précédente est mise en solution dans 20 ml d'une solution aqueuse saturée en carbonate de potassium et 40 ml de dichlorométhane. Le bromure de tétrabutylammonium (3,5 g ; 11 mmol) et le cyanure de potassium (1,5 g ; 23 mmol) sont alors ajoutés à la solution précédente. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 24 heures.

La solution est extraite au dichlorométhane, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane 5/5).

**Caractéristiques:**

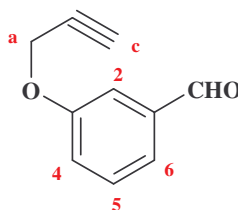
Aspect :	huile
Rendement :	25 %
CCM :	acétate d'éthyle ; Rf = 0,48

Infrarouge ( $\nu_{cm^{-1}}$ ) : 2258 (-CN)

$^1H$  RMN (300MHz): DMSO- $d_6$ ,

2,59 ppm	(s ; 3H): $H_a$
4,90 ppm	(s ; 2H): $H_8$
7,28 ppm	(s ; 1H): $H_{10}$
7,86 ppm	(d ; 1H ; $J_{ortho1} = 8,92$ Hz): $H_6$
7,94 ppm	(d ; 1H ; $J_{ortho2} = 5,56$ Hz): $H_4$
8,09 ppm	(d ; 1H ; $J_{ortho1} = 8,92$ Hz): $H_5$
8,48 ppm	(d ; 1H ; $J_{ortho2} = 5,56$ Hz): $H_3$

**3-Prop-2-ynoxybenzaldéhyde (98)**



$$M = 160,17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$C_{10}H_8O_2$$

**Mode opératoire :**

Le 3-hydroxybenzaldéhyde (2 g ; 16 mmol) est mis en solution dans un mélange éthanol/toluène 30 ml/20 ml. Le carbonate de potassium (4,4 g ; 32 mmol) et le bromure de propargyle (2,8 ml ; 32 mmol) sont ajoutés à la solution qui est chauffée à reflux sous agitation pendant 4 heures.

Après filtration, la phase organique est évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane 2/8).

**Caractéristiques:**

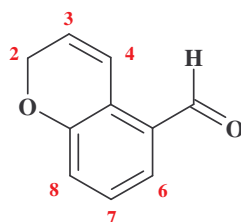
Aspect :	huile orange
Rendement :	95 %
CCM :	acétate d'éthyle/cyclohexane 5/5 ; Rf = 0,77

**Infrarouge ( $\nu\text{cm}^{-1}$ ) :** 1701 (-CHO) 2121 (-C $\equiv$ CH)

**$^1\text{H}$  RMN (300MHz): DMSO- $d_6$**

2,53 ppm	(s ; 1H): $H_c$
4,90 ppm	(s ; 2H): $H_a$
7,33 ppm	(m ; 1H): $H_5$
7,49 ppm	(s ; 1H): $H_2$
7,55-7,57 ppm	(M ; 2H): $H_4$ , $H_6$
9,98 ppm	(s ; 1H): -CHO

**5-Formyl-2-H-chromène (99)**



M = 160,17 g.mol $^{-1}$   
C $_{10}$ H $_8$ O $_2$

**Mode opératoire :**

Voir composé 101.

**Caractéristiques:**

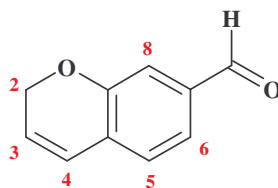
Aspect :	huile jaune
Rendement :	7 %
CCM :	acétate d'éthyle/cyclohexane 1/9 ; R $_f$ = 0,53

**Infrarouge ( $\nu\text{cm}^{-1}$ ) :** 1692 (-CHO)

**$^1\text{H}$  RMN (300MHz): CDCl $_3$ ,**

4,84 ppm	(m ; 2H): $H_2$
6,01 ppm	(m ; 1H): $H_3$
7,50 ppm	(d ; 1H ; J $_{\text{ortho}2}$ = 7,05 Hz): $H_4$
7,25-7,36 ppm	(M ; 2H): $H_7$ , $H_8$
7,50 ppm	(d ; 1H ; J $_{\text{ortho}1}$ = 9,9 Hz): $H_6$
10,14 ppm	(s ; 1H): -CHO



**7-Formyl-2-H-chromène (100)**

$$M = 160,17 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_2$$

**Mode opératoire :**

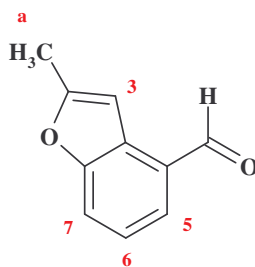
Voir composé **101**.

**Caractéristiques:**

Aspect :	huile jaune
Rendement :	17 %
CCM :	acétate d'éthyle/cyclohexane 1/9 ; Rf = 0,4

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): CDCl<sub>3</sub>,**

4,92 ppm	(m ; 2H): H <sub>2</sub>
5,95 ppm	(m ; 1H): H <sub>3</sub>
6,47 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho2</sub> = 9,9 Hz): H <sub>4</sub>
7,09 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho1</sub> = 7,62 Hz): H <sub>5</sub>
7,28 ppm	(s ; 1H): H <sub>8</sub>
7,48 ppm	(m ; 1H): H <sub>6</sub>
9,88 ppm	(s ; 1H): -CHO

**4-Formyl-2-méthylbenzofurane (101)**

$$M = 160,17 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_2$$

**Mode opératoire :**

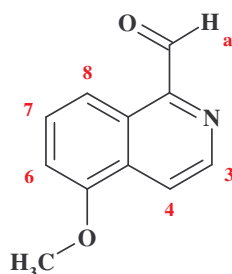
Le 3-prop-2-ynyloxybenzaldéhyde **98** (1 g ; 6 mmol) est dissous dans 10 ml de triéthylène glycol. La solution est chauffée à reflux sous agitation pendant 5 minutes puis hydrolysée et extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane 1/9). Trois produits sont séparés : le premier à sortir de colonne correspond au 4-formyl-2-méthylbenzofurane **101**, le second est le 5-formyl-2-H-chromène **99** et le troisième est le 7-formyl-2-H-chromène **100**.

**Caractéristiques:**

Aspect :	huile jaune
Rendement :	10 %
CCM :	acétate d'éthyle/cyclohexane 1/9 ; Rf = 0,57

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): CDCl<sub>3</sub>,**

2,54 ppm	(s ; 3H): H <sub>a</sub>
7,16 ppm	(s ; 1H): H <sub>3</sub>
7,36 ppm	(t ; 1H ; J <sub>ortho1</sub> = 7,92 Hz): H <sub>6</sub>
7,64-7,70 ppm	(M ; 2H): H <sub>5</sub> , H <sub>7</sub>
10,18 ppm	(s ; 1H): -CHO

**1-Formyl-5-méthoxyisoquinoléine (102)**

$$M = 187,20 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_2$$

**Mode opératoire :**

Mode opératoire identique au mode opératoire 1 du composé **33** en utilisant la 5-méthoxy-1-méthylisoquinoléine **18** (2 g ; 12 mmol) comme produit de départ.

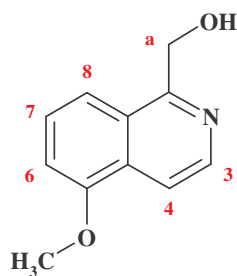
**Caractéristiques:**

Aspect :	solide jaune
Point de fusion :	T <sub>f</sub> = 118-120°C
Rendement :	85 %
CCM :	acétate d'éthyle ; Rf = 0,84

**Infrarouge (νcm<sup>-1</sup>) :** 1704 (-CHO)

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): DMSO-d<sub>6</sub>,**

4,02 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
7,34 ppm	(m ; 1H): H <sub>8</sub>
7,79 ppm	(m ; 1H): H <sub>7</sub>
8,33 ppm	(m ; 1H): H <sub>6</sub>
8,72-8,81 ppm	(M ; 2H): H <sub>3</sub> , H <sub>4</sub>
10,26 ppm	(s ; 1H): -CHO

1-Hydroxyméthyl-5-méthoxyisoquinoléine (103)

$$M = 189,22 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$$

**Mode opératoire :**

Mode opératoire identique au composé **35** en utilisant la 1-formyl-5-méthoxyisoquinoléine **102** (1,9 g ; 10 mmol) comme produit de départ.

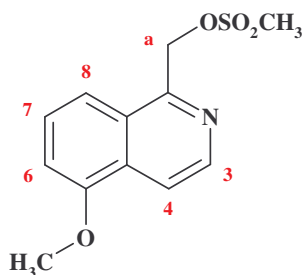
**Caractéristiques:**

Aspect :	solide jaune
Point de fusion :	$T_f = 96-98^\circ\text{C}$
Rendement :	85 %
CCM :	acétate d'éthyle ; $R_f = 0,8$

Infrarouge ( $\text{vcm}^{-1}$ ) : 3100-3300 (-OH)

 **$^1\text{H}$  RMN (300MHz): DMSO- $d_6$ ,**

3,99 ppm	(s ; 3H): $-\text{OCH}_3$
5,01 ppm	(s ; 2H): $H_a$
5,38 ppm	(signal ; 1H): $-\text{OH}$
7,25 ppm	(m ; 1H): $H_8$
7,60 ppm	(m ; 1H): $H_7$
7,85-7,91 ppm	(M ; 2H): $H_4, H_6$
8,42 ppm	(s ; 1H): $H_3$

Mésylate de la 1-hydroxyméthyl-5-méthoxyisoquinoléine (104)

$$M = 267,31 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$$

**Mode opératoire :**

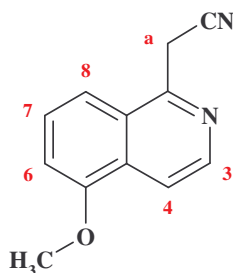
Mode opératoire identique au composé **29** en utilisant la 1-hydroxyméthyl-5-méthoxyisoquinoléine **103** (1,9 g ; 10 mmol) comme produit de départ.

**Caractéristiques:**

Aspect :	huile rouge
Rendement :	95 %
CCM :	acétate d'éthyle ; Rf = 0,71

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): DMSO-d<sub>6</sub>**

3,32 ppm	(s ; 3H): -OSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4,01 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
5,79 ppm	(s ; 2H): H <sub>a</sub>
7,29 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho1</sub> = 7,74 Hz): H <sub>8</sub>
7,70 ppm	(m ; 1H): H <sub>7</sub>
7,82 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho2</sub> = 8,47 Hz): H <sub>6</sub>
8,06 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho3</sub> = 5,77 Hz): H <sub>4</sub>
8,53 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho3</sub> = 5,77 Hz): H <sub>3</sub>

**1-Cyanométhyl-5-méthoxyisoquinoléine (105)**

$$M = 198,23 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$$

**Mode opératoire :**

Mode opératoire identique au composé **23** en utilisant le mésylate de la 1-hydroxyméthyl-5-méthoxyisoquinoléine **104** (2,6 g ; 10 mmol) comme produit de départ.

**Caractéristiques:**

Aspect :	solide
Point de fusion :	T <sub>f</sub> = 104-106°C
Rendement :	60 %
CCM :	acétate d'éthyle ; Rf = 0,74

**Infrarouge (ν<sub>cm<sup>-1</sup></sub>) :** 2250 (-CN)

**<sup>1</sup>H RMN (300MHz): DMSO-d<sub>6</sub>**

4,01 ppm	(s ; 3H): -OCH <sub>3</sub>
4,78 ppm	(s ; 2H): H <sub>a</sub>
7,29 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho1</sub> = 6,95 Hz) : H <sub>8</sub>
7,64-7,70 ppm	(M ; 2H): H <sub>6</sub> , H <sub>7</sub>
7,97 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho2</sub> = 5,92 Hz) : H <sub>4</sub>
8,46 ppm	(d ; 1H ; J <sub>ortho2</sub> = 5,92 Hz) : H <sub>3</sub>

# **RESULTATS PHARMACOLOGIQUES**

### 1) Tests pharmacologiques

Tous les tests pharmacologiques sont réalisés par les Laboratoires Servier. Ils nous ont fourni les protocoles suivants.

#### a - Evaluation de l'affinité (études de liaison) et de la sélectivité

Les tests de « binding » permettent de mesurer l'affinité des molécules synthétisées pour les récepteurs mélatoninergiques MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub>. 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 MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub> humains et utilisent la 2-[<sup>125</sup>I]-iodomélatonine comme radioligand (agoniste de haute affinité, K<sub>i</sub> ≈ 0,05 nM).

Ces cellules sont cultivées sur milieu DMEM supplémenté de 10% en sérum fœtal de veau, de 2 mM de glutamine, de 100 IU/ml de pénicilline et de 100 µg/ml de streptomycine. Après culture à 37°C (95% O<sub>2</sub> / 5% CO<sub>2</sub>), les cellules sont recueillies sur PBS contenant 2 mM d'EDTA puis centrifugées à 1000 g pendant 5 minutes (4°C). Le mélange obtenu est mis en suspension dans un tampon TRIS à 5 mM (pH 7,5) contenant 2 mM d'EDTA puis homogénéisé en utilisant un polytron Kinematica. L'homogénéisat est ensuite centrifugé (95000 g, 30 min, 4°C) et le mélange obtenu est mis en suspension dans un tampon TRIS à 75 mM (pH 7,5) supplémenté de 12,5 mM de MgCl<sub>2</sub> et 2 mM d'EDTA. Les préparations membranaires aliquotes sont conservées à -80°C jusqu'à utilisation.

La 2-[<sup>125</sup>I]-iodomélatonine, radioligand de référence, est incubée (aux concentrations respectives de 0,025 et 0,2 nM pour les récepteurs MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub>) pendant deux heures à 37°C en présence des préparations membranaires diluées (40 µg/ml) dans un tampon contenant 50 mM de Tris/HCl à pH 7,4 et 5 mM de MgCl<sub>2</sub>. La liaison non spécifique est mesurée en présence de 1 µg 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 polyéthyléminine. Les filtres sont lavés trois fois avec 1 ml de tampon Tris/HCl à 50 mM (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 utilisées 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 Software Inc., San Diego, CA).

Les affinités mesurées sur les cellules HEK 293 s'expriment en IC<sub>50</sub>, c'est à dire en concentration de ligand compétitif inhibant 50% de la liaison spécifique de la 2-iodomélatonine avec le site (*schéma 100*), puis ces valeurs d'IC<sub>50</sub> sont converties en K<sub>i</sub>. Les affinités mesurées sur les cellules CHO s'expriment directement en K<sub>i</sub>.

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{K_D}}$$

[L] = concentration en radioligand utilisée pendant l'essai  
 K<sub>d</sub> = constante de dissociation du radioligand caractéristique de la préparation membranaire.



On mesure B (= L\*R), plus la concentration de I augmente, plus la dissociation de L\*R est favorisée.

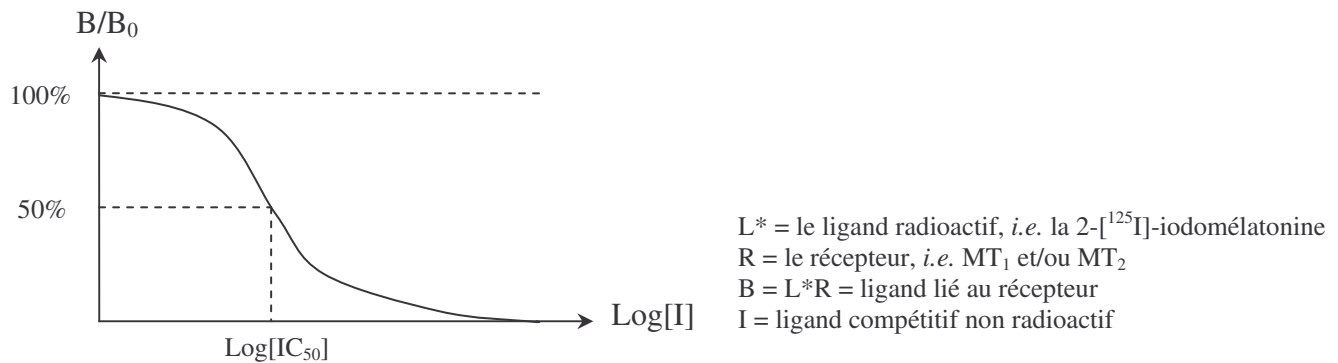


Schéma 100

La sélectivité (S) des différents ligands est déterminée par le rapport des K<sub>i</sub>. Si S > 1, le ligand possède une sélectivité pour le sous-type récepteuriel MT<sub>2</sub>. Si S < 1, le ligand possède une sélectivité pour le sous-type récepteuriel MT<sub>1</sub>.

$$S(MT_1/MT_2) = K_i(MT_1) / K_i(MT_2)$$

### **b - Evaluation de l'activité (tests fonctionnels)**

L'activité des composés les plus intéressants est évaluée par la liaison de la [<sup>35</sup>S]guanosine-5'-O-(3-thiotriphosphate) ou ([<sup>35</sup>S]GTPγS) dans des cellules CHO, cellules ovariennes de hamster chinois exprimant de façon stable les récepteurs MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub> humains. En effet, lorsqu'un agoniste se lie à un récepteur mélatoninergique, l'un des premiers événements est un échange de nucléotides de type GDP/GTP. L'utilisation de GTP marqué sous forme [<sup>35</sup>S]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 [<sup>35</sup>S]GTPγS et cette stimulation est proportionnelle à l'activité intrinsèque de la molécule.

Les cellules CHO sont diluées dans un tampon à 20 mM HEPES, à pH 7,4, à 100 mM de NaCl, à 3 μM de GDP, à 3 mM de MgCl<sub>2</sub> et à 20 μg/ml de saporine. L'incubation démarre au moment de l'ajout de 0,2 nM de [<sup>35</sup>S]GTPγS dans un milieu contenant cette préparation cellulaire à la concentration de 20 μg/ml et les composés à étudier. Après une heure 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 10 μM de GTPγS froid. Pour les composés à activité antagoniste MT<sub>2</sub>, les membranes sont pré-incubées pendant les 30 minutes qui précèdent l'addition du [<sup>35</sup>S]GTPγS avec de la mélatonine 3 nM 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 [<sup>35</sup>S]GTPγS et cette stimulation est proportionnelle à l'efficacité et à l'activité intrinsèque de la molécule. L'importance de la liaison du [<sup>35</sup>S]GTPγS (exprimée en dpm) sur les membranes CHO-MT<sub>1</sub> et CHO-MT<sub>2</sub> s'élève

respectivement à 1000 et 2000 dpm en activité basale, à 4800 et 8000 dpm en présence de mélatonine 1 µM, et à 160 et 180 dpm 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 EC<sub>50</sub> (concentration efficace 50%) et en E<sub>max</sub> (effet maximal) pour les composés agonistes. Par convention le ligand naturel, *i.e.* la mélatonine, a une activité de 100% (E<sub>max</sub>). Les full agonistes stimulent [<sup>35</sup>S]GTPγS avec un maximum d'efficacité proche de celle de la mélatonine elle-même. Si E<sub>max</sub> est compris entre 30% et 70%, le composé est considéré comme agoniste partiel. Et si E<sub>max</sub> est inférieur à 30%, le composé est considéré comme antagoniste. Le potentiel antagoniste des composés ayant une activité antagoniste est exprimé en K<sub>B</sub>.

$$K_B = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[Ago]}{EC_{50}ago}}$$

IC<sub>50</sub> = concentration inhibitrice de l'antagoniste provoquant une inhibition de 50% de la liaison du [<sup>35</sup>S]GTPγS en présence d'une concentration fixe de mélatonine ([Ago]).  
 EC<sub>50ago</sub> = EC<sub>50</sub> de la molécule lorsque celle-ci est testée seule.

Un agoniste possède donc en plus de son affinité pour le récepteur une propriété appelée réponse intrinsèque qui est responsable de la réponse biologique consécutive à sa liaison au récepteur (*schéma 101*).

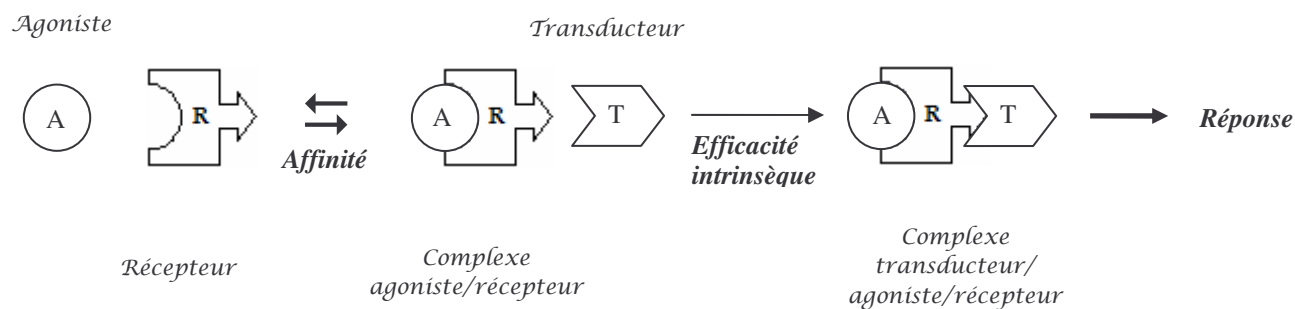


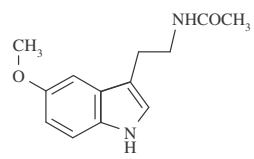
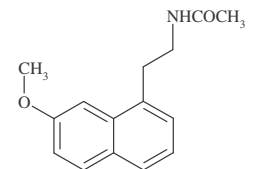
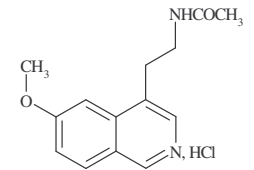
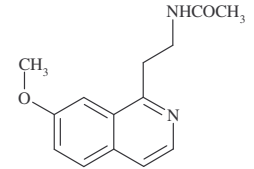
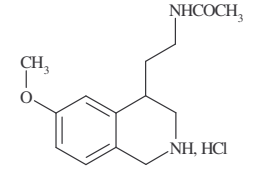
Schéma 101



## 2) Résultats

Nous ne rapportons ci-après que les résultats dont nous disposons au moment de la rédaction de ce mémoire.

Tableau 19

composé	K <sub>i</sub> [M] MT <sub>1</sub>	K <sub>i</sub> [M] MT <sub>2</sub>	S MT <sub>1</sub> / MT <sub>2</sub>	K <sub>i</sub> [M] 5HT <sub>2C</sub>	Activité [ <sup>35</sup> S]GTPγS	Biodisponibilité (homme)
	2,0.10 <sup>-10</sup>	5,3.10 <sup>-10</sup>	0,4	-	Ag MT <sub>1</sub> Ag MT <sub>2</sub>	33%
	1,3.10 <sup>-10</sup>	4,7.10 <sup>-10</sup>	0,3	10 <sup>-6</sup>	Ag MT <sub>1</sub> Ag MT <sub>2</sub>	11%
	<u>(24)</u> 9,1.10 <sup>-9</sup>	2,2.10 <sup>-9</sup>	4,2	> 10 <sup>-5</sup>	Ag MT <sub>1</sub> Ag MT <sub>2</sub>	61%
	<u>(38)</u> 30.10 <sup>-9</sup>	6,69.10 <sup>-9</sup>	4,5	> 10 <sup>-5</sup>	Ag part MT <sub>1</sub> Ag MT <sub>2</sub>	18%
	<u>(31)</u> > 10 <sup>-5</sup>	1,03.10 <sup>-6</sup>	nd	nd	nd	nd

L'analogue isoquinoléinique 24 de la mélatonine est un ligand agoniste, qui possède une affinité de l'ordre de 10 nanomolaire vis-à-vis du sous-type récepteuriel MT<sub>1</sub> et de l'ordre du nanomolaire vis-à-vis du sous-type récepteuriel MT<sub>2</sub>. Contrairement aux autres bioisostères synthétisés jusqu'à ce jour qui restent non sélectifs, ce bioisostère présente donc un début de sélectivité vis-à-vis du sous-type récepteuriel MT<sub>2</sub>. De plus, il possède une bien meilleure biodisponibilité que l'agomélatine. En effet, celle-ci est passée de 11% à 61% chez l'homme.

L'analogue isoquinoléinique 38 de la mélatonine quant à lui est un ligand agoniste, qui possède une affinité de l'ordre de 30 nanomolaire vis-à-vis du sous-type récepteuriel MT<sub>1</sub> et de l'ordre de 5 nanomolaire vis-à-vis du sous-type récepteuriel MT<sub>2</sub>. Il présente donc également un début de sélectivité vis-à-vis du sous-type récepteuriel MT<sub>2</sub>. Sa biodisponibilité reste, elle, équivalente à celle de l'agomélatine.

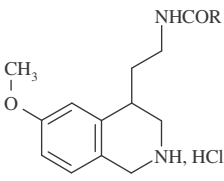
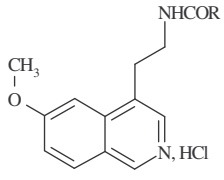
La position de l'azote hétérocyclique entre les deux isomères isoquinoléiniques 24 et 38 semble donc avoir de l'importance, et joue un rôle aussi bien au niveau de l'affinité que de la biodisponibilité.

Contrairement aux résultats obtenus en série tétrahydronaphtalénique, le composé tétrahydroisoquinoléinique 31 présente de manière assez inattendue une perte d'affinité vis-à-

vis des sous-types réceptoriels MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub>. Cette série semble donc a priori un peu moins intéressante.

**a - Homologation ou cyclisation de la fonction acétamide**

*Tableau 20*

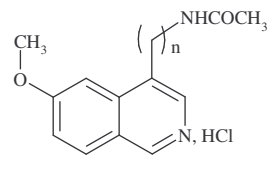
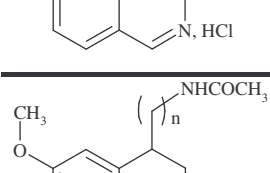
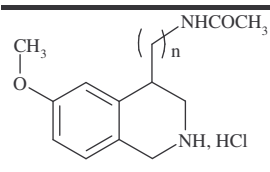
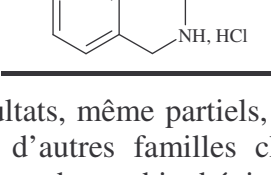
Composé	R	Ki [M] MT <sub>1</sub>	Ki [M] MT <sub>2</sub>	S MT <sub>1</sub> /MT <sub>2</sub>	
	(31)	CH <sub>3</sub>	> 10 <sup>-5</sup>	1,03.10 <sup>-6</sup>	nd
	(67)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1,43.10 <sup>-6</sup>	7,04.10 <sup>-7</sup>	2
	(68)	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	> 10 <sup>-5</sup>	1,32.10 <sup>-7</sup>	nd
	(69)	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	1,74.10 <sup>-6</sup>	1,6.10 <sup>-6</sup>	1,1
	(70)	c-C <sub>4</sub> H <sub>7</sub>	> 10 <sup>-5</sup>	8,2.10 <sup>-6</sup>	>1,2
	(24)	CH <sub>3</sub>	9,1.10 <sup>-9</sup>	2,2.10 <sup>-9</sup>	4,2
	(71)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4,3.10 <sup>-9</sup>	1,1.10 <sup>-9</sup>	3,74
	(72)	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1,23.10 <sup>-8</sup>	9.10 <sup>-10</sup>	14
	(73)	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	2,35.10 <sup>-8</sup>	3,26.10 <sup>-8</sup>	0,7
	(74)	c-C <sub>4</sub> H <sub>7</sub>	-	-	-

L'homologation ou la cyclisation de la chaîne acyle confirme les résultats obtenus dans d'autres familles chimiques, à savoir une amélioration de l'affinité. Par ailleurs, dans le cas particulier de cette série hétérocyclique, le début de sélectivité vis-à-vis du sous-type réceptoriel MT<sub>2</sub> est confirmé.

L'homologation ou la cyclisation de la chaîne acyle en série tétrahydroisoquinoléinique confirme les résultats obtenus pour le dérivé acétyle **31**, à savoir une quasi absence d'affinité vis-à-vis des deux sous-types réceptoriels MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub>.

**b - Modification de la longueur de la chaîne acétamidoéthyle**

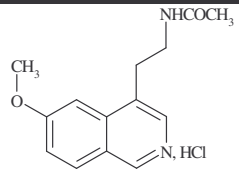
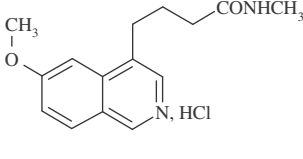
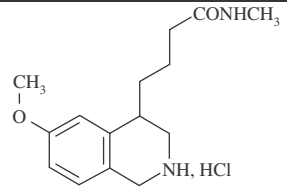
Tableau 21

Composé	n	K <sub>i</sub> [M] MT <sub>1</sub>	K <sub>i</sub> [M] MT <sub>2</sub>	
	(62)	1	> 10.10 <sup>-6</sup>	> 10.10 <sup>-6</sup>
	(24)	2	9,1.10 <sup>-9</sup>	2,2.10 <sup>-9</sup>
	(61)	1	nd	nd
	(31)	2	> 10 <sup>-5</sup>	1,03.10 <sup>-6</sup>

Ces résultats, même partiels, confirment la chute d'affinité pour l'homologue inférieur observé dans d'autres familles chimiques. En effet, en séries naphthalénique, indolique, benzofuranique et benzothiophénique l'augmentation de la longueur de la chaîne entraîne une augmentation de l'affinité pour les sous-types réceptoriels MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub> jusqu'au groupement butanamide, puis celle-ci chute avec des chaînes plus longues.

**c - Remplacement de la fonction acétamide par un rétroamide en C4**

Tableau 22

Composé	K <sub>i</sub> [M] MT <sub>1</sub>	K <sub>i</sub> [M] MT <sub>2</sub>	K <sub>i</sub> [M] 5HT <sub>2C</sub>	Activité [ <sup>35</sup> S]GTPγS	Biodisponibilité (homme)	
	(24)	9,1.10 <sup>-9</sup>	2,2.10 <sup>-9</sup>	> 10 <sup>-5</sup>	Ag MT <sub>1</sub> Ag MT <sub>2</sub>	61%
	(81)	4.10 <sup>-9</sup>	1,5.10 <sup>-9</sup>	> 10 <sup>-5</sup>	Ag part MT <sub>1</sub> Ag MT <sub>2</sub>	8%
	(82)	IC <sub>50</sub> > 1.10 <sup>-5</sup>	IC <sub>50</sub> 5,6.10 <sup>-6</sup>	nd	nd	nd

Le composé **81** est un agoniste partiel vis-à-vis du sous-type réceptoriel MT<sub>1</sub> et agoniste vis-à-vis du sous-type réceptoriel MT<sub>2</sub>. De plus, il confirme l'excellente affinité observée pour cette série des butyramides.






Par contre sa biodisponibilité chez l'homme est plutôt mauvaise, de l'ordre de 8%. L'effondrement de la biodisponibilité par rapport au composé **24** constitue un facteur défavorable à la poursuite des travaux dans cette série.

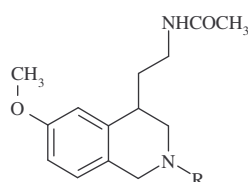
De plus, contrairement à ce qui avait été observé en série tétralinique, l'analogie tétrahydroisoquinoléinique possède une mauvaise affinité vis-à-vis des sous-types récepteuriel MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub>.

En série isoquinoléinique, l'aromaticité du cycle semble donc indispensable.

**d - Introduction de groupements en position 2 du noyau tétrahydroisoquinoléinique**

Tableau 23

Composé	R	Ki (M) MT <sub>1</sub>	Ki (M) MT <sub>2</sub>	S MT <sub>1</sub> / MT <sub>2</sub>
(31)	H	> 10 <sup>-5</sup>	1,03.10 <sup>-6</sup>	nd
(53)	CH <sub>3</sub>	1.10 <sup>-6</sup>	1,3.10 <sup>-7</sup>	1,3
(54)		1,56.10 <sup>-7</sup>	3,5.10 <sup>-9</sup>	44,6
(56)		2,48.10 <sup>-7</sup>	1,96.10 <sup>-8</sup>	13
(55)		-	-	-
(57)		-	-	-
(58)		-	-	-



La substitution de l'azote tétrahydroisoquinoléinique par un groupement phényle se traduit par une augmentation de l'affinité vis-à-vis du sous-type récepteuriel MT<sub>1</sub> (facteur 10) et surtout de l'affinité vis-à-vis du sous-type récepteuriel MT<sub>2</sub> qui devient nanomolaire, se traduisant par une sélectivité MT<sub>2</sub> non négligeable (45).

Comme les études réalisées antérieurement au laboratoire l'avaient montré, l'introduction en position 2 du cycle isoquinoléinique d'un phényle apporte donc une sélectivité MT<sub>2</sub>. Sans surprise le groupement benzyle se révèle effectivement moins intéressant.

**CONCLUSION  
ET PERSPECTIVES**

L'objectif principal de ce travail résidait dans un premier temps dans la conception et la synthèse des bioisostères isoquinoléiniques de la mélatonine. Celui de la série 6-méthoxyisoquinoléine présente une bien meilleure biodisponibilité que l'agomélatine chez l'homme, tout en conservant une bonne affinité pour les récepteurs mélatoninergiques MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub>. De plus, il est 5 fois plus actif que l'agomélatine et possède un début de sélectivité vis-à-vis du sous-type récepteuriel MT<sub>2</sub>. Cependant, contrairement à l'agomélatine, ce bioisostère isoquinoléinique ne présente aucune affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2C</sub>. Le bioisostère isoquinoléinique **24** présente donc une piste intéressante pour le développement de ligands MT<sub>2</sub> sélectifs. Par ailleurs, d'autres modulations pourraient permettre de lui apporter une affinité 5-HT<sub>2C</sub>.

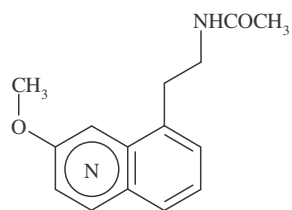
En série 7-méthoxyisoquinoléine, le bioisostère **38** possède des affinités et une biodisponibilité équivalentes à l'agomélatine. De plus, tout comme l'autre bioisostère isoquinoléinique, il possède un début de sélectivité vis-à-vis du sous-type récepteuriel MT<sub>2</sub>. Il peut donc avoir un intérêt dans la recherche de nouveaux ligands MT<sub>2</sub> sélectifs.

Par ailleurs, les pharmacomodulations au niveau de l'amide n'ont été réalisées qu'en série 6-méthoxyisoquinoléine, il pourrait donc être intéressant de les réaliser également en série 7-méthoxyisoquinoléine afin de confirmer ou non le début de sélectivité MT<sub>2</sub>.

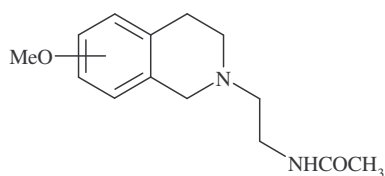
En série tétrahydroisoquinoléinique, alors que l'analogue strict de la mélatonine (composé **31**) présente de manière assez inattendue une perte d'affinité vis-à-vis des sous-types réceptoriels MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub>, l'introduction d'un groupement phényle sur l'azote hétérocyclique (composé **54**) a permis d'apporter une affinité nanomolaire et une sélectivité MT<sub>2</sub> intéressante (de l'ordre de 45). Cette série peut donc être intéressante dans le développement de ligands MT<sub>2</sub> sélectifs.

Par contre, le rétroamide isoquinoléinique en C4 ne s'est révélé quant à lui guère intéressant. En effet, bien que son affinité pour les récepteurs mélatoninergiques soit de l'ordre du nanomolaire, il possède une mauvaise biodisponibilité (8%).

L'importance qu'a révélé la présence de l'azote hétérocycle justifierai la synthèse d'autres isomères et en particulier les dérivés quinoléiniques inversés :



Enfin, malgré l'absence inattendue d'affinité du bioisostère **31** de la série tétrahydroisoquinoléinique, elle mériterait d'être un peu plus approfondie notamment en synthétisant les dérivés portant la chaîne acétamidoéthyle sur l'azote hétérocyclique :



## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**



- 
- [1] **Lerner A.B., Case D.J., Heinzelman R.V.**  
"Structure of melatonin"  
*Journal of the American Chemical Society*, **1959**, 81, 6084-6085
- [2] **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
- [3] **Lerner A.B., Caes J.D., Takahashi Y., Lee T.H., Mori W.**  
"Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes"  
*Journal of the American Chemical Society*, **1958**, 80, 2587
- [4] **Rosengarten H., Meller E., Friedhoff A.J.**  
"In vitro enzymatic formation of melatonin by human erythrocytes"  
*Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, **1972**, 4, 457-465
- [5] **Nowak J. Z., Zawilka J. B.**  
"Melatonin and its physiological and therapeutic properties"  
*Pharmacology World Science*, **1998**, 20, 18-27
- [6] **Coon S.L., Roseboom P.H., Baler R.**  
"Pineal serotonin N-acetyltransferase: expression cloning and molecular analysis"  
*Science*, **1995**, 270, 1681-1683
- [7] **Donohue S.J., Roseboom P.H., Illnerova H., Weller J.L., Klein D.C.**  
"Human hydroxyindole-O-methyl transferase: presence of line-1 fragment in a cDNA clone and pineal mRNA"  
*DNA and Cell Biology*, **1993**, 12, 715-727
- [8] **Liebmann P.M., Wölfler A., Felsner P., Hofer D., Schauenstein K.**  
"Melatonin and the immune system"  
*International Archives of Allergy and Immunology*, **1997**, 112, 203-211
- [9] **Arendt J., Skene D.J.**  
"Melatonin as a chronobiotic"  
*Sleep Medicine Reviews*, **2005**, 9, 25-39
- [10] **Claustrat B., Brun J., Chazot G.**  
"The basic physiology and pathophysiology of melatonin"  
*Sleep Medicine Reviews*, **2005**, 9, 11-24
- [11] **Waldhauser F., Steger H., 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
- [12] **Hernández-Ruiz J., Cano A., Arnao M.B.**  
"Melatonin: a growth-stimulating compound present in Lupin tissues"  
*Planta*, **2004**, 220(1), 140-144
- [13] **Takahashi J.S.**  
"ICER is nicer at night (sir!)"  
*Current of Biology*, **1994**, 4(2), 165-168
- [14] **Ganguly S., Weller J.L., Ho A., Chemineau P., Malpoux B., Klein D.C.**  
"Melatonin synthesis: 14-3-3-dependent activation and inhibition of arylalkylamine N-acetyltransferase mediated by phosphoserine 205"  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2005**, 102, 1222-1227
- [15] **Rollag M. D., Morgan R. J., Niswender G. D.**  
"Route of melatonin secretion in sheep"  
*Endocrinology*, **1978**, 102(1), 1-8
- [16] **El-Sherif Y., Witt-Enderby P., Li P.K., Tesoriero J., Hogan M.V., Wieraszko A.**  
"The actions of a charged melatonin-receptor ligand, TMEPI and an irreversible MT<sub>2</sub> receptor agonist, BMNEP, on mouse hippocampal evoked potentials *in vitro*"  
*Life Sciences*, **2004**, 75, 3147-3156
-

- [17] **Di W. L., Kadva A., Johnston A., Silman R.**  
"Variable Bioavailability of Oral Melatonin"  
*The New England Journal of Medicine*, **1997**, 336, 1028-1029
- [18] **Skene D. J., Papagiannidou E., Hashemi E., Snelling J., Lewis D. F., Fernandez M., 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
- [19] **Ma X., Idle J.R., Krauz K.W., Gonzalez F.J.**  
"Metabolism of melatonin by human cytochromes P450"  
*Drug Metabolism and Disposition*, **2005**, 33(4), 489-494
- [20] **Vakkuri O., Lamsa E., Rahkamaa E., Ruotsalainen H., Leppaluoto J.**  
"Iodinated melatonin: preparation and characterization of molecular structure by mass or <sup>1</sup>H NMR spectroscopy"  
*Analytical Biochemistry*, **1984**, 142, 284-289
- [21] **Vakkuri O., Leppaluoto J., Vuolteenaho O.**  
"Development and validation of melatonin radioimmunoassay using radioiodinated melatonin tracer"  
*Acta Endocrinologica*, **1984**, 106, 152-157
- [22] **Dubocovich M.L.**  
"Melatonin receptors: are there multiple subtypes?"  
*Trends in Pharmacological Sciences*, **1995**, 16, 50-56
- [23] **Morgan P.J., Lawson W., Davidson G., Howell H.E.**  
"Guanine nucleotides regulate the affinity of melatonin receptors on the ovine *pars tuberalis*"  
*Neuroendocrinology*, **1989**, 50, 359-362
- [24] **Reppert S. M., Weaver D. R., Ebisawa T.**  
"Cloning and characterization of mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses"  
*Neuron*, **1994**, 13, 1177-1185
- [25] **Reppert S. M., Godson C., Mahle C.D., Weaver D.R.**  
"Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel<sub>1b</sub> melatonin receptor"  
*Neurobiology*, **1995**, 92, 8734-8738
- [26] **Reppert S. M., Weaver D.R., Cassone V.M.**  
"Melatonin receptors are for the birds: molecular analysis of two receptor subtypes differentially expressed in chick brain"  
*Neuron*, **1995**, 15, 1003-1015
- [27] **Barrett P., Conway S., Morgan P. J.**  
"Dipping deep – structure – function relationships in the melatonin receptor family"  
*Journal of Pineal Research*, **2003**, 35, 221-230
- [28] **Masana M.I., Dubocovich M. L.**  
"Melatonin receptor signaling: finding the path through the dark"  
*Science's stke*, **2001**, 107, PE39
- [29] **Dubocovich M. L., Masana M. I., Iacob S., Sauri D. M.**  
"Melatonin receptor antagonists that differentiate between the human Mel<sub>1a</sub> and Mel<sub>1b</sub> recombinant subtypes are used to assess the pharmacological profile of the rabbit retina ML<sub>1</sub> presynaptic heteroreceptor"  
*Naunyn-Schmiedeberg's Archive of Pharmacology*, **1997**, 355, 365-375
- [30] **Reppert S.M., Weaver D.R., Ebisawa T., Mahle C.D., Kolakowski L.F.Jr**  
"Cloning of a melatonin-related receptor from human pituitary "  
*Federation of the European Biochemical Societies Letters*, **1996**, 386, 219-224
- [31] **Nosjean O., Ferro M., Cogé F., Beauverger P., Henlin J. M., Lefoulon F., Fauchère J. L., Delagrèze P., Canet E., Boutin J. A.**  
"Identification of melatonin-binding site MT<sub>3</sub> as the quinone reductase 2"  
*Journal of Biological Chemistry*, **2000**, 275, 31311-31317

- [32] **Maillet F., Ferry G., Vella F., Thiam K., Delagrance P., Boutin J.A.**  
"Organs from mice deleted for NRH:quinone oxidoreductase 2 are deprived of the melatonin binding site *MT<sub>3</sub>*"  
*FEBS Letters*, **2004**, 578, 116-120
- [33] **Naji L., Carrillo-Vico A., Guerrero J.M., Calvo J.R.**  
"Expression of membrane and nuclear melatonin receptors in mouse peripheral organs"  
*Life Science*, **2004**, 74, 2227-2236
- [34] **Grol C.J., Jansen J.M.**  
"The high affinity melatonin binding site probed with conformationally restricted ligands – II. Homology modeling of the receptor"  
*Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **1996**, 4(8), 1333-1339
- [35] **Marot C., Chavatte P., Morin-Allory L., Viaud M.C., Guillaumet G., Renard P., Lesieur D., 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
- [36] **Mazna P., Obsilova V., Jelinkova I., Balik A., Berka K., Sovova Z., Ettrich R., Svoboda P., Obsil T., Teisinger J.**  
"Molecular modeling of human *MT<sub>2</sub>* melatonin receptor: the role of Val204, Leu272, and Tyr298 in ligand binding"  
*Journal of Neurochemistry*, **2004**, 91, 836-842
- [37] **Delagrance P., Perret L., Guardiola-Lemaître B.**  
"Mélatonine, récepteurs mélatoninergiques et perspectives thérapeutiques"  
*La lettre du pharmacologue*, **1998**, 12(7), 145-150
- [38] **Gauer F., Masson-Pevet M., Skene D.J., Vivien-Roels B., Pevet P.**  
"Daily rhythms of melatonin binding sites in the rat pars tuberalis and suprachiasmatic nuclei; evidence for a regulation of melatonin receptors by itself"  
*Neuroendocrinology*, **1993**, 57, 120-126
- [39] **Barrett P., Maclean A., Davidson G., Morgan P.J.**  
"Regulation of Mel<sub>1a</sub> melatonin receptor mRNA and protein levels in the ovine *pars tuberalis*: evidence for cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-independent Mel<sub>1a</sub> receptor coupling and an autoregulation mechanism of expression"  
*Molecular Endocrinology*, **1996**, 10, 892-902
- [40] **Bayarri M.J., Iigo M., Munoz-Cueto J.A., Isorna E., Delgado M.J., Madrid J.A., Sanchez-Vozquez F.J., Alonso-Gomez A.L.**  
"Binding characteristics and daily rhythms of melatonin receptors are distinct in the retina and the brain areas of the European sea bass retina (*Dicentrarchus labrax*)"  
*Brain Research*, **2004**, 1029, 241-250
- [41] **Laitinen J.T., Viswanathan M., Vakkuri O., Saavedra J.M.**  
"Differential regulation of the melatonin receptors: selective age-associated decline and lack of melatonin-induced changes"  
*Endocrinology*, **1992**, 130, 2139-2144
- [42] [www.DHEAUSA.com](http://www.DHEAUSA.com)
- [43] **Starkey S.J., Walker M.P., Beresford I.J.M., Hagan R.M.**  
"Modulation of the rat suprachiasmatic circadian clock by melatonin *in vitro*"  
*Neuroreport*, **1995**, 6, 1947-1951
- [44] **Delagrance P., Guardiola B., Mason R.**  
"The effects of the new melatonin receptor agonist S20098 on rat suprachiasmatic nucleus circadian clock neurones *in vitro*"  
*Sleep Research*, **1993**, 22, 614
- [45] **Turek F.W., Gillette M.**  
"Melatonin, sleep and circadian rhythms: rationale for development of specific melatonin agonists"  
*Sleep Medicine*, **2004**, 5, 523-532
- [46] **Sun L.Q., Takaki K., Chen J., Iben L., Knipe J.O., Pajor L., Mahle C.D., Ryan E., Xu C.**  
"N-[2-[2-(4-phenylbutyl)benzofuran-4-yl]cyclopropylmethyl]acetamide: an orally bioavailable melatonin

- receptor”  
*Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2004**, *14*, 5157-5160
- [47] **Lewy A. J., Bauer V. K., Hasler B. P., Kendall A. R., Pires M. L., Sack R. L.**  
"Capturing the circadian rhythms of free-running blind people with 0,5 mg melatonin"  
*Brain Research*, **2001**, *918*, 96-100
- [48] **Li M.X., Beau J., Delagrangé P., Mocaer E., Levi F.,**  
"Circadian rhythm entrainment with melatonin, melatonin receptor antagonist S22153 or their combination in mice exposed to constant light"  
*Journal of Pineal Research*, **2004**, *37*, 176-184
- [49] **Rosenthal N. E., Sack D. A., Gillin D. C., Lewy A. J., Goddwin F. K., Downport Y., Mueller P. S., Newson D. A., Wehr T. A.**  
"Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy"  
*Archives of General Psychiatry*, **1984**, *41*, 72-80
- [50] **Tan D. X., Chen L. D., Poeggeler B., Manchester L. C., Reiter R. J.**  
"Melatonin: a potent endogenous hydroxyl radical scavenger"  
*Endocrine Journal*, **1993**, *1*, 57-60
- [51] **Tan D.X., Reiter R.J., Manchester L.C., Yan M.T., El-Sawi M., Sainz R.M., Mayo J.C., Kohen R., Allegra M., Hardeland R.**  
"Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger"  
*Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2002**, *2*, 181-197
- [52] **Silva S.O., Rodrigues M.R., Carvalho S.R.Q., Catalani L.H., Campa A., Ximenes V.F.**  
"Oxidation of melatonin and its catabolites, *N*<sup>1</sup>-acetyl-*N*<sup>2</sup>-formyl-5-methoxykynuramine and *N*<sup>1</sup>-acetyl-5-methoxykynuramine, by activated leucocytes"  
*Journal of pineal research*, **2004**, *37*, 171-175
- [53] **Gupta M., Kumar-Gupta Y., Agarwal S., Aneja S., Kohli K.,**  
"A randomized, double-blind, placebo controlled trial of melatonin add-on therapy in epileptic children on Valproate monotherapy: effect on glutathione peroxydase and glutathione reductase enzymes"  
*British Journal of Clinical Pharmacology*, **2004**, *58(5)*, 542-547
- [54] **Ahmed H.H., Mannaa F., Elmegeed G.A., Doss S.H.**  
"Cardioprotective activity of melatonin and its novel synthesized derivatives on doxorubicin-induced cardiotoxicity"  
*Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2005**, *13*, 1847-1857
- [55] **Reiter R.J., Tan D.X., Leon J., Kilic U., Kilic E.**  
"When melatonin gets on your nerves: its beneficial actions in experimental models of stroke"  
*Experimental Biology and Medicine*, **2005**, *230*, 104-117
- [56] **Karasek M.,**  
"Melatonin, human aging, and age-related dideases"  
*Experimental Gerontology*, **2004**, *39*, 1723-1729
- [57] **Liu S.J., Wang J.Z.**  
"Alzheimer-like tau phosphorylation induced by wortmannin *in vivo* and its attenuation by melatonin"  
*Acta Pharmacologica Sinica*, **2002**, *23*, 183-187
- [58] **Shen Y.X., Wei W., Xu S.Y.**  
"Protective effects of melatonin on cortico-hippocampal neurotoxicity induced by amyloid beta-peptide 25-35"  
*Acta Pharmacologica Sinica*, **2002**, *23*, 71-76
- [59] **Bliwise D.L.,**  
"Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementias"  
*Clinical Cornerstone – Neurodegenerative Diseases*, **2004**, *6(1A)*, 516-528
- [60] **Armstrong K.J., Niles L.P.**  
"Induction of GDNF mRNA expression by melatonin in rat C6 glioma cells"  
*Neuroreport*, **2002**, *13*, 473-475
- [61] **Willis G.L., Robertson A.D.**  
"Recovery of experimental Parkinson's disease with the melatonin analogues ML23 and S20928 in chronic,

- bilateral 6-OHDA model: a new mechanism involving antagonism of the melatonin receptor"  
*Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **2004**, 79, 413-429
- [62] **Esquifino A.I., Pandi-Perumal S.R., Cardinali D.P.**,  
"Circadian organization of the immune response: a role for melatonin"  
*Clinical and Applied Immunology Review*, **2004**, 4, 423-433
- [63] **Blask D. E., Sauer L. A., Dauchy R. T.**  
"Melatonin as chronobiotic / anticancer agent: cellular, biochemical and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy"  
*Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2002**, 2, 113-132
- [64] **Starr K.W.**,  
"Hormonal imbalance and the sarcomata"  
*Australian and New Zealand Journal of Surgery*, **1969**, 39, 142-150
- [65] **DiBella L., Rossi M.T., Scalera G.**  
"Perspectives in pineal functions"  
*Progress in Brain Research*, **1979**, 52, 475-478
- [66] **Cos S., Martinez-Campa C., Mediavilla M.D., Sanchez-Barcelo E.J.**  
"Melatonin modulates aromatase activity in MCF-7 human breast cancer cells"  
*Journal of Pineal Research*, **2005**, 38, 136-142
- [67] **Markowska M., Mrozkowiak A., Pawlak J., Skwarlo-Sonta K.**  
"Intracellular second messengers involved in melatonin signal transduction in chicken splénocytes *in vitro*"  
*Journal of Pineal Research*, **2004**, 37, 207-212
- [68] **Brydon L., Petit L., Delagrangé P., Strosberg A.D., Jockers R.**  
"Functionnal expression of MT<sub>2</sub> (Mel1b) melatonin receptors in human PAZ6 adipocytes"  
*Endocrinology*, **2001**, 142, 4264-4271
- [69] **Mustonen A.M., Nieminen P., Hyvarinen H., Asikainen J.**  
"Exogenous melatonin elevates the plasma leptin and thyroxine concentrations of the mink (*Mustela vison*)"  
*Zeitschrift für Naturforschung C – A Journal of Biosciences*, **2000**, 55, 806-813
- [70] **Dallongeville J., Hecquet B., Lebel P., Edmé J.L.**  
"Short term response of circulating leptin to feeding and fasting in man: influence of circadian cycle"  
*International Journal of Obesity*, **1998**, 22, 728-733
- [71] **Mustonen A.M., Nieminen P., Hyvarinen H.**  
"Preliminary evidence that pharmacologic melatonin treatment decreases rat ghréline levels"  
*Endocrine*, **2001**, 16, 43-46
- [72] **Cuzzocrea S., Reiter R. J.**  
"Pharmacological Actions of Melatonin in Acute and Chronic Inflammation"  
*Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2002**, 2, 153-165
- [73] **Serle J., Wang R.F., Peterson W., Plourde R., Yerxa B.**,  
"Effect of 5-MCA-NAT, a putative melatonin MT<sub>3</sub> receptor agonist, on intraocular pressure in glaucomatous Monkey eyes"  
*Journal of Glaucoma*, **2004**, 13(5), 385-388
- [74] **Laboratoires Servier**  
"Agomelatine, antidepressant, treatment of bipolar disorder, melatonin agonist/5-HT<sub>2C</sub> antagonist"  
*Drugs of the future*, **2003**, 28(1), 7-13
- [75] **Millan M.J., Brocco M., Gobert A., Dekeyne A.**  
"Anxiolytic properties of agomelatine, an antidepressant with melatonergic and serotonergic properties: role of 5-HT<sub>2C</sub> receptor blockade"  
*Psychopharmacology*, **2005**, 177(4), 448-458
- [76] **The University of Birmingham**  
"New and Emerging Technology Briefing – Agomelatine (Valdoxan) for depression"  
*National Horizon Scanning Centre*, **2003**, 1-5
- [77] **Kato K., Hirai K., Nishiyama K., Uchikawa O., Fukatsu K., Ohkawa S., Kawanata Y., Hinuma S., Miyamoto M.**



- "Neurochemical properties of Ramelteon (TAK-375), a selective MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> receptor agonist"  
*Neuropharmacology*, **2005**, 48, 301-310
- [78] **Yukuhiro N., Kimura H., Nishikawa H., Ohkawa S., Yschikubo S., Miyamoto M;**  
"Effects of Ramelteon (TAK-375) on nocturnal sleep in freely moving monkeys"  
*Brain Research*, **2004**, 1027, 59-66
- [79] **Dubocovich M.L.,**  
"Therapeutic potential of melatonin receptor agonists and antagonists"  
*Emerging Drugs : The Prospect for Improved Medicines*, **1999**, *chap 7*, 153-174
- [80] **Sugden D., Chong N.W.S., Lewis D.F.V.**  
"Structural Requirements at the Melatonin Receptor"  
*British Journal of Pharmacology*, **1995**, 114, 618-623
- [81] **Davies D.J., Garratt P.J., Tocher D.A., Vonhoff S.**  
"Mapping the Melatonin Receptor. 5. Melatonin Agonists and Antagonists Derived from Tetrahydrocyclopent[b]indoles, Tetrahydrocarbazoles and Hexahydrocyclohept[b]indoles"  
*Journal of Medicinal Chemistry*, **1998**, 41, 451-467
- [82] **Spadoni G., Balsamini C., Diamantini G., Di Giacomo B., Tarzia G.**  
"Conformationally Restrained Melatonin Analogues: Synthesis, Binding Affinity for the Melatonin Receptor, Evaluation of the Biological Activity, and Molecular Modeling Study"  
*Journal of Medicinal Chemistry*, **1997**, 40, 1990-2002
- [83] **Garratt P.J., Jones R., Tocher D.A.**  
"Mapping the melatonin receptor. 3. Design and Synthesis of Melatonin Agonists and Antagonists Derived from 2-phenyltryptamine"  
*Journal of Medicinal Chemistry*, **1995**, 38, 1132-1139
- [84] **Sugden D., Pickering H., Teh M.T., Garratt P.J.,**  
"Melatonin receptor pharmacology: toward subtype specificity"  
*Biology of the Cell*, **1997**, 89, 531-537
- [85] **Mor M., Rivara S., Silva C., Bordi F., Plazzi P.V.**  
"Melatonin Receptor Ligands: Synthesis of new Melatonin Derivatives and Comprehensive Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA) Study"  
*Journal of Medicinal Chemistry*, **1998**, 41, 3831-3844
- [86] **Spadoni G., Mor M., Tarzia G.**  
"Structure-Affinity relationships of indole-based Melatonin Analogues"  
*Biological Signals and Receptors*, **1999**, 8, 15-23
- [87] **Faust R., Garratt P. J., Jones R., Yeh L. K.**  
"Mapping the Melatonin Receptor. 6. Melatonin Agonists and Antagonists Derived from 6*H*-Isoindolo[2,1-*a*]indoles, 5,6-Dihydroindolo[2,1-*a*]isoquinolines and 6,7-Dihydro-5*H*-benzo[*c*]azepino[2,1-*a*]indoles "  
*Journal of Medicinal Chemistry*, **2000**, 43, 1050-1061
- [88] **Spadoni G., Balsamini C., Diamantini G., Tontini A., Tarzia G.**  
"2-*N*-Acylaminoalkylindoles: Design and Quantitative Structure-Activity Relationship Studies Leading to MT<sub>2</sub> Selective Melatonin Antagonists"  
*Journal of Medicinal Chemistry*, **2001**, 44, 2900-2912
- [89] **Tarzia G., Diamantini G., Di Giacomo B., Spadoni G**  
"1-(2-Alkanamidoethyl)-6-methoxyindole Derivatives: A new Class of Potent Indole Melatonin Analogues"  
*Journal of Medicinal Chemistry*, **1997**, 40, 2003-2010
- [90] **Audinot V., Maillet F., Lahaye-Brasseur C., Bonnaud A., Le Gall A., Amosse C., Dromaint S., Rodriguez M., Nagel N., Galizzi J.P., Malpoux B., Guillaumet G., Lesieur D., Lefoulon F., Renard P., Delagrangé P., Boutin J.A.**  
"New selective ligands of human cloned melatonin MT<sub>1</sub> and MT<sub>2</sub> receptors"  
*Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **2003**, 367(6), 553-561
- [91] **Depreux P., Lesieur D., Ait Mansour H., Morgan P., Howell H.E., Renard P., Caignard D.H., Pfeiffer B., Delagrangé P., Guadiola B., Yous S., Demarque A., Adam G., 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

- [92] **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, 1484-1485
- [93] **Fourmaintraux E., Depreux P., Lesieur D., Guardiola-Lemaître B., Bennejean C., Delagrangé P., Howell H.E.**  
"Tetrahydronaphthalenic derivatives as new agonist and antagonist ligands for melatonin receptors"  
*Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **1998**, 6, 9-13
- [94] **Garratt P.J., Travard S., Vonhoff S.**  
"Mapping the melatonin receptor. 4. Comparison of the Binding Affinities of a Series of Substituted Phenylalkyl Amides"  
*Journal of Medicinal Chemistry*, **1996**, 39, 1797-1805
- [95] **Sun L.Q., Chen J., Takaki K., Johnson G., Iben L., Mahle C.D., Ryan E., Xu C.**  
"Design and synthesis of benzoxazole derivatives as novel melatonergic ligands"  
*Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2004**, 14, 1197-1200
- [96] **Epperson J.R., Bruce M.A., Catt J.D., Deskus J.A., Hodges D.B., Karageorge G.N., Keavy D.J., Mahle C.D., Mattson R.J., Ortiz A.A., Parker M.F., Takaki K.S., Watson B.T., Yevich J.P.**  
"Chronobiotic activity of N-[2-(2,7-dimethoxyfluoren-9-yl)ethyl]-propanamide. Synthesis and melatonergic pharmacology of fluoren-9-ylethyl amides"  
*Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2004**, 12, 4601-4611
- [97] **Erez M., Takemori A. E., Portoghese P. S.**  
"Narcotic antagonistic potency of bivalent ligands which contain beta-naltrexamine. Evidence for bridging between proximal recognition sites"  
*Journal of Medicinal Chemistry*, **1982**, 25(7), 847-849
- [98] **Descamps-François C., Yous S., Chavatte P., Audinot V., Bonnaud A., Boutin J. A., Delagrangé P., Bennejean C., Renard P., Lesieur D.**  
"Design and Synthesis of Naphthalenic Dimers as Selective MT<sub>1</sub> Melatonergic Ligands"  
*Journal of Medicinal Chemistry*, **2003**, 46, 1127-1129
- [99] **Larraya C., Guillard J., Renard P., Audinot V., Boutin J.A., Delagrangé P., Bennejean C., Viaud-Massuard M.C.**  
"Preparation of 4-azaindole and 7-azaindole dimers with a bisalkoxyalkyl spacer in order to preferentially target melatonin MT<sub>1</sub> receptors over melatonin MT<sub>2</sub> receptors"  
*European Journal of Medicinal Chemistry*, **2004**, 39, 515-526
- [100] **Sun L.Q., Chen J., Bruce M., Deskus J.A., Epperson J.R., Takaki K., Johnson G., Iben L., Mahle C.D., Ryan E., Xu C.**  
"Synthesis and structure-activity relationship of novel benzoxazole derivatives as melatonin receptor agonists"  
*Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2004**, 14, 3799-3802
- [101] **Wallez V., Durieux-Poissonnier S., Chavatte P., Boutin J.A., Audinot V., Nicolas J.P., Bennejean C., Delagrangé P., Renard P., Lesieur D.**  
"Synthesis and Structure-Affinity-Activity Relationships of Novel Benzofuran Derivatives as MT<sub>2</sub> Melatonin Receptor Selective Ligands"  
*Journal of Medicinal Chemistry*, **2002**, 45, 2788-2800
- [102] **Yous S., Durieux-Poissonnier S., Lipka-Belloli E., Guelzim H., Bochu C., Audinot V., Boutin J.A., Delagrangé P., Bennejean C., Renard P., Lesieur D.**  
"Design and Synthesis of 3-phenyl Tetrahydronaphthalenic Derivatives as New Selective MT<sub>2</sub> Melatonergic Ligands"  
*Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2003**, 11, 753-759
- [103] **Gatti G., Piersanti G., Spadoni G.**  
"Conformation by NMR of two tetralin-based receptor ligands"  
*Il Farmaco*, **2003**, 58, 469-476
- [104] **Karageorge G.N., Bertenshaw S., Iben L., Xu C., Sarbin N., Gentile A., Dubowchik G.M.**  
"Tetrahydroisoquinoline derivatives as melatonin MT<sub>2</sub> receptor antagonists"  
*Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2004**, 14, 5881-5884

- [105] **Leclerc V., Yous S., Delagrance P., Boutin J. A., Renard P., Lesieur D.**  
"Synthesis of Nitroindole Derivatives with High Affinity and Selectivity for Melatonergic Binding Sites  $MT_3$ "  
*Journal of Medicinal Chemistry*, **2002**, 45, 1853-1859
- [106] **Leclerc V., Fourmaintraux E., Depreux P., Lesieur D., Morgan P., Howell H.E., Renard P., Caignard D.H., Pfeiffer B., Delagrance P., Guardiola-Lemaître B., Andrieux J.**  
"Synthesis and Structure-Activity Relationships of Novel Naphthalenic and Bioisosteric Related Amidic Derivatives as Melatonin Receptor Ligands"  
*Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **1998**, 6, 1875-1887
- [107] **Poissonnier-Durieux S.,**  
"Conception et synthèse de ligands naphthaléniques et tétrahydronaphthaléniques sélectifs du sous-type récepteuriel  $MT_2$  de la mélatonine"  
*Thèse de Chimie Organique et Macromoléculaire, spécialité Pharmacochimie – Lille2*, **2002**
- [108] **Peres B.,**  
"Conception et synthèse d'un éventuel successeur du Valdoxan®"  
*Maîtrise en Drug Design – Lille2*, **2005**, 100pp
- [109] **Ornstein P.L., Zimmerman D.M., Arnold M.B., Bleisch T.J., Cantrell B., Simon R., Zarrinmayeh H., Baker S.R., Gates M., Tizzano J.P., Bleakman D.**  
"Biarylpropylsulfonamides as novel, potent potentiators of 2-amino-3-(5-methyl-3-hydroxyisoxazol-4-yl)-propanoic acid (AMPA) receptors"  
*Journal of Medicinal Chemistry*, **2000**, 43, 4354-4358
- [110] **Cox R. J., O'Hagan D.**  
"Synthesis of Isotopically Labelled 3-Amino-2-phenylpropionic Acid and Its Role as a Precursor in the Biosynthesis of Tenellin and Tropic Acid"  
*Journal of Chemical Society Perkin Trans.*, **1991**, 2537-2540
- [111] **Ganapati Reddy P., Kishore Kumar G.D., Baskaran S.**  
"A convenient method for the N-formylation of secondary amines and anilines using ammonium formate"  
*Tetrahedron Letters*, **2000**, 41, 9149-9151
- [112] **Hashima H., Hayashi M., Kamano Y.**  
"Synthesis and biological activities of the marine bryozoan alkaloids Convolutamines A, C and F, and Lutamides A and C"  
*Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2000**, 8, 1757-1766
- [113] **Jon Jacobsen E., Stelzer L.S., Belonga K.L.**  
"3-Phenyl-substituted Imidazo[1,5- $\alpha$ ]quinoxalin-4-ones and Imidazo[1,5- $\alpha$ ]quinoxaline ureas that have high affinity at the GABA<sub>A</sub> benzodiazepine receptor complex"  
*Journal of Medicinal Chemistry*, **1996**, 39, 3820-3836
- [114] **Trost B. M.,**  
*Comprehensive Organic Synthesis*, Ed. Pergamon Press, 6, 384
- [115] **Adams R., Adkins H., Blatt A.H.**  
"The preparation of 3,4-dihydroisoquinoleines and related compounds by the Bischler-Napieralski reaction"  
*Organic Reactions*, **1969**, vol. VI, Ed. Wiley, 74-150
- [116] **Bischler A., Napieralski B.,**  
*Bericht*, **1893**, 26, 1903
- [117] **Wiley John & sons, Inc**  
*The Chemistry of heterocyclic compounds Isoquinolines*, Ed. Guenter Grethe, **1981**, vol. 38(1), 149
- [118] **Capilla A.S., Romero M., Pujol M.D.**  
"Synthesis of isoquinolines and tetrahydroisoquinolines as potential antitumour agents"  
*Tetrahedron*, **2001**, 57, 8297-8303
- [119] **Miko T., Ligneau X., Pertz H.H., Ganellin R., Arrang J-M, Schwartz J-C, Schunack W., Stark H.**  
"Novel nonimidazole Histamine H<sub>3</sub> receptor antagonists: 1-(4-(phenoxy)methyl)benzylpiperidines and related compounds"  
*Journal of Medicinal Chemistry*, **2003**, 46(8), 1523-1530



- [120] **Borcherdt G., Adkins H.,**  
"Tautomerization of an optically active azomethine"  
*Journal of American Chemical Chemistry*, **1938**, 60, 3-5
- [121] **Wiley John & sons, Inc**  
*The Chemistry of heterocyclic compounds Isoquinolines*, Ed. Guenter Grethe, **1981**, vol. 38(1), p221
- [122] **Houston M., Dolence E.K., Keller B.T., Patel-Thombre U., Borchardt R.T.,**  
"Potential inhibitors of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferase. 8. Molecular dissections of carbocyclic 3-deazaadenosine as inhibitors of S-adenosylhomocysteine hydrolase"  
*Journal of Medicinal Chemistry*, **1985**, 28(4), 467-471
- [123] **Robinson R.A.,**  
"1-Dialkylaminoalkylaminoisoquinolines"  
*Journal of the American Chemical Society*, **1947**, 69, 1939-1941
- [124] **Okuda S., Robison M.,**  
"7-Azaindole. V. Investigations of alternative syntheses of ring system"  
*Journal of the American Chemical Society*, **1959**, 81, 740-742
- [125] **Alcalde E., Ayala C., Dinarès I.**  
"Polynucleating open-chain systems with imidazole and proton-ionizable 1,2,4-triazole structure motifs"  
*Journal of Organic Chemistry*, **2001**, 66, 2291-2296
- [126] **Caubère P.,**  
*Le transfert de phase et son utilisation en chimie organique*, **1982**, Ed. Masson
- [127] **Biot C., Delhaes L., Maciejewski L.A., Mortuaire M., Camus D., Dive D., Brocard J.S.,**  
"Synthetic ferronic mefloquine and quinine analogues as potential antimalarial agents"  
*European Journal of Medicinal Chemistry*, **2000**, 35, 707-714
- [128] **Liu M.C., Lin T.S., Penketh P., Sartorelli A.C.,**  
"Synthesis and antitumor activity of 4- and 5-substituted derivatives of isoquinoléine-1-carboxaldehyde thiosemicarbazone"  
*Journal of Medicinal Chemistry*, **1995**, 38, 4234-4243
- [129] **Garner P., Park J.M.,**  
"The synthesis and configurational stability of differentially protected  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -amino aldehydes"  
*Journal of Organic Chemistry*, **1987**, 52, 2361-2364
- [130] **Govoni M., Bakker R.A., Van de Wetering I., Smit M.J., Menge W., Timmerman H., Elz S., Schunack W., Leurs R.,**  
"Synthesis and pharmacological identification of neutral histamine H1-receptor antagonists"  
*Journal of Medicinal Chemistry*, **2003**, 46, 5812-5824
- [131] **Goundry W.R.F., Lee V., Baldwin J.E.,**  
"Total synthesis of cytotoxic sponge alkaloids hachijodines F and G"  
*Tetrahedron Letters*, **2002**, 43, 2745-2747
- [132] **Ebden M. R.,**  
"Metallation of Benzylic Amines via Amine-Borane Complexes"  
*Tetrahedron*; **1998** ; 54, 12923-12952
- [133] **Eschweiler W.,**  
"Ersatz von an Stickstoff gebundenen Wasserstoffatomen durch die Methylgruppe mit Hilfe von Formaldehyd"  
*Chemical Berichtung*, **1905**, 38, 880-882
- [134] **Barton D.H.R., Finet J.P., Khamsi J.**  
"Copper salts catalysis of N-phenylation of amines by trivalent organobismuth compounds"  
*Tetrahedron Letters*, **1987**, 28(8), 887-890
- [135] **Combes S., Finet J. P.**  
"On the Exclusion of Radical Species in the Ligand Coupling Reactions with Pentavalent Triarylbi-muth Derivatives"  
*Tetrahedron*, **1999**, 55, 3377-3386
- [136] **Nelson P. H., Carr S. F., Devens B. H., Eugui E. M., Franco F., Gonzalez C.**  
"Structure – Activity Relationships for Inhibition of Inosine Monophosphate Dehydrogenase by Nuclear

- Variants of Mycophenolic Acid."  
*Journal of Medicinal Chemistry*, **1996**, 39, 4181-4196
- [137] **Chu G.H., Witt-Enderby P.A., Jones M., Li P.K.**,  
"Synthesis and pharmacological analysis of high affinity melatonin receptor ligands"  
*Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **2002**, 50(2), 272-275
- [138] **Pandey G., Bagul T.D., Sahoo A.K.**,  
"[3+2] cycloaddition of nonstabilized azomethine ylides. 7 stereoselective synthesis of epibatidine and analogues"  
*Journal of Organic Chemistry*, **1998**, 63, 760-768
- [139] **Hoffman J.M., Wai J.S., Thomas C.M., Levin R.B., O'Brien J.A., Goldman M.E.**,  
"Synthesis and evaluation of 2-pyridinone derivatives as HIV-1 specific reverse transcriptase inhibitors. 1. Phthalimidoalkyl and -alkylamino analogues."  
*Journal of Medicinal Chemistry*, **1992**, 35, 3784-3791
- [140] **Cabri W., Candiani I., Bedeschi A.**,  
"Palladium-catalysed arylation of unsymmetrical olefins. Bidentate phosphine ligand controlled regioselectivity"  
*Journal of Organic Chemistry*, **1992**, 57, 3558-3563
- [141] **Spadoni G., Balsamini C., Diamantini G., Di Giacomo B., Tarzia G.**,  
"Conformationally restrained melatonin analogues: synthesis, binding affinity for the melatonin receptor, evaluation of the biological activity, and molecular modelling studies"  
*Journal of Medicinal Chemistry*, **1997**, 40, 1990-2002
- [142] **Efange S.M.N., Mash D.C., Khare A.B., Ouyang Q.**,  
"Modified Ibogaine fragments: Synthesis and preliminary pharmacological characterization of 3-ethyl-5-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroazepino[4,5-b]benzothiophenes"  
*Journal of Medicinal Chemistry*, **1998**, 41, 4486-4491
- [143] **Elderfield R.C., Serlin I.**,  
"The acid catalysed cleavage of 4-quinazolylmalonic ester and related compounds to 4-quinazolone"  
*Journal of Organic Chemistry*, **1951**, 16, 1669-1680
- [144] **Robinson R.A.**,  
"7-( $\gamma$ -diethylaminopropylamino)-isoquinoline"  
*American Chemical Society*, **1947**, 69, 1944-1945
- [145] **Kemperman G.J., Roeters T., Hilberink P.W.**,  
"Cleavage of aromatic methyl ethers by chloroaluminate ionic liquid reagents"  
*European Journal of Organic Chemistry*, **2003**, 1681-1686
- [146] **Rao P., Krupadanam G.L.D., Srimannarayana G.**,  
"Claisen rearrangement of 7-propargyloxycoumarins: Formation of pyrano and furanocoumarins"  
*Indian Journal of Chemistry*, **1991**, 30B, 666-671
- [147] **Yamaguchi S., Ishibashi M., Akasaka K., Yokoyama H., Miyazywa M., Hirai Y.**,  
"Regioselective cyclization of m-acrylyl 1,1-dimethylpropargyl ethers giving 5-acyl-2,2-dimethyl-2Hchromenes"  
*Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 1091-1093

# ANNEXES

## I. Abréviations utilisées

<b>A.C.</b>	adénylate cyclase
<b>ADN</b>	acide désoxyribonucléique
<b>AMPc</b>	adénosine monophosphate cyclique
<b>ARNm</b>	acide ribonucléique messenger
<b>ATP</b>	adénosine triphosphate
<b>BK</b>	bradykinine
<b>CHO</b>	<i>chinese hamster ovarian</i> ou ovaires de hamster chinois
<b>CRE</b>	<i>cAMP responsive element</i>
<b>CREB</b>	<i>cAMP responsive element-binding protein</i>
<b>COX-2</b>	cyclooxygénase 2
<b>DAG</b>	diacylglycérol
<b>DSPS</b>	<i>delayed sleep phase syndrome</i> ou syndrome de retard de la phase d'endormissement
<b>FP</b>	<i>receptor for prostaglandin F</i> ou récepteurs de la prostaglandines F
<b>GMP</b>	guanosine monophosphate
<b>cGMP</b>	guanosine monophosphate cyclique
<b>GSH</b>	glutathion réduit
<b>GSH-Px</b>	glutathion peroxydase
<b>GSSG</b>	glutathion oxydé
<b>GTP</b>	guanosine triphosphate
<b>HEK</b>	<i>human embryonic kidney</i> ou rein d'embryon humains
<b>H.I.O.M.T</b>	hydroxy-indole- <i>O</i> -méthyl-transférase
<b>hMT<sub>2</sub></b>	sous-type récepteuriel MT <sub>2</sub> humain
<b>I.C.E.R.</b>	<i>inducible cAMP early repressor</i>
<b>IL-1</b>	interleukine 1
<b>IL-6</b>	interleukine 6
<b>IMAOs</b>	inhibiteurs de la monoamine oxydase
<b>IP<sub>3</sub></b>	inositol triphosphate
<b>IRMA</b>	inhibiteur réversible de la monoamine oxydase de type A
<b>ISRSs</b>	inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine
<b>LP</b>	libération prolongée
<b>MAO</b>	monoamine oxydase de type A
<b>MASSA</b>	<i>Melatonin Agonist and Selective Serotonin Antagonist</i> ou agoniste mélatoninergique et antagoniste sélectif sérotoninergique
<b>MLT</b>	mélatonine
<b>MPO</b>	myloperoxydase

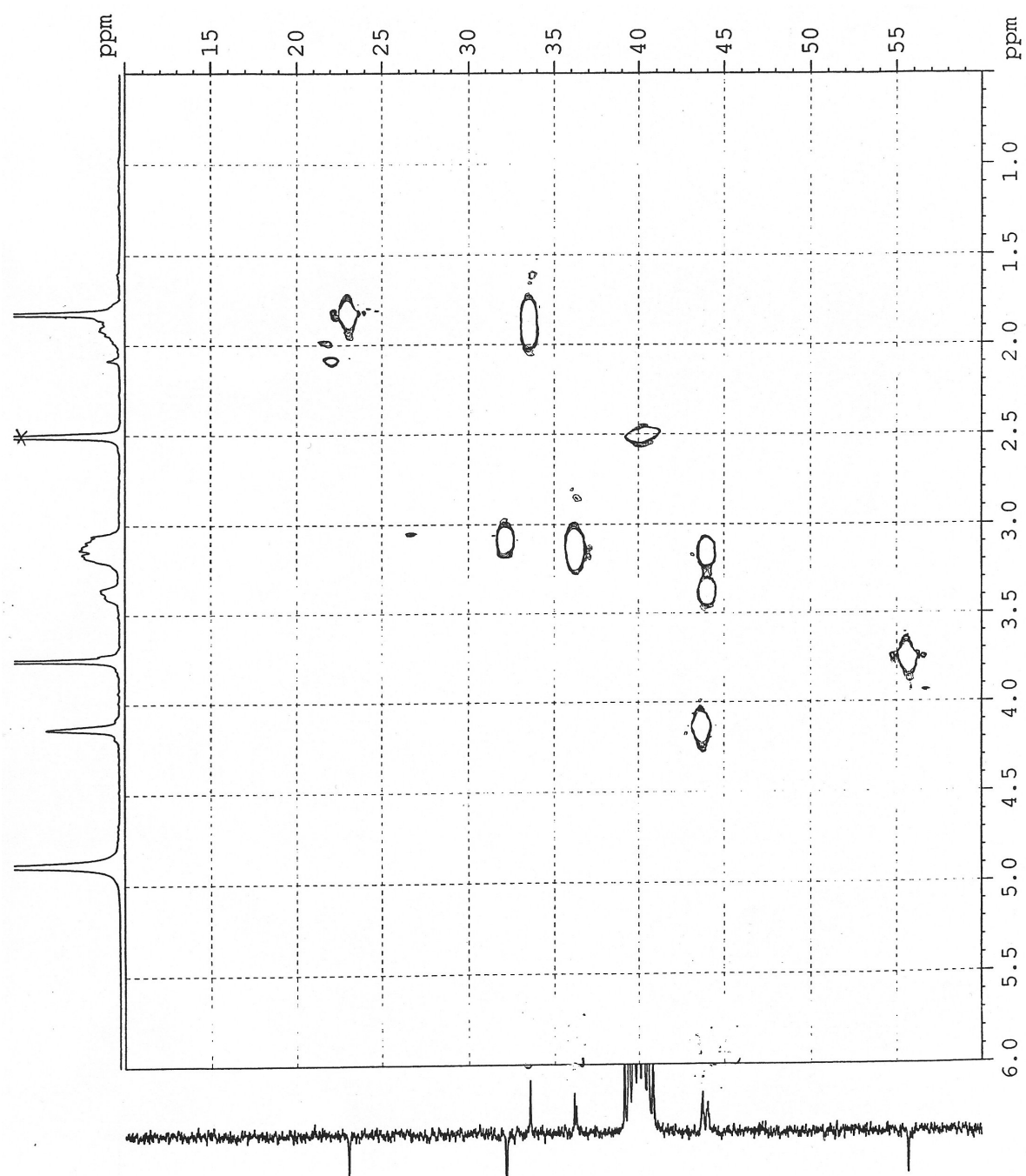
<b>N.A.</b>	noradrénaline
<b>N.A.T</b>	<i>N</i> -acétyl-transférase
<b>N.O.S</b>	<i>nitric oxide synthase</i> ou oxyde nitrique synthétase
<b>NQO2,NRH</b>	quinone oxidoréductase 2
<b>NRH</b>	dihydronicotinamide riboside
<b>PIP<sub>2</sub></b>	phosphatidylinositol-4,5-diphosphate
<b>PKA</b>	protéine kinase A
<b>PKC</b>	protéine kinase C
<b>PLC</b>	phospholipase C
<b>P.V.N ou P.V.T</b>	noyaux paraventriculaires
<b>QR1</b>	quinone réductase 1
<b>QR2</b>	quinone réductase 2
<b>R.H.T</b>	tractus rétinohypothalamique
<b>R.N.S</b>	<i>reactive nitrogen species</i> ou espèces réactives de l'azote
<b>R.O.S</b>	<i>reactive oxygen species</i> ou espèces réactives de l'oxygène
<b>SAD</b>	<i>seasonal affective disorder</i> ou désordres affectifs saisonniers
<b>S.C.G.</b>	ganglion cervical supérieur
<b>S.C.N</b>	noyaux suprachiasmatiques
<b>S.O.D</b>	<i>superoxide dismutase</i> ou superoxyde dismutase
<b>SSRIs</b>	inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine
<b>TBABr</b>	bromure de tétrabutylammonium
<b>TBARS</b>	<i>thiobarbituric acid reactive substances</i> ou espèces réactives de l'acide thiobarbiturique (produits de la peroxydation lipidique)
<b>T.M.</b>	domaine transmembranaire
<b>VDCC</b>	<i>voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> channel</i> ou canal calcique voltage dépendant
<b>X.O</b>	xanthine oxydase

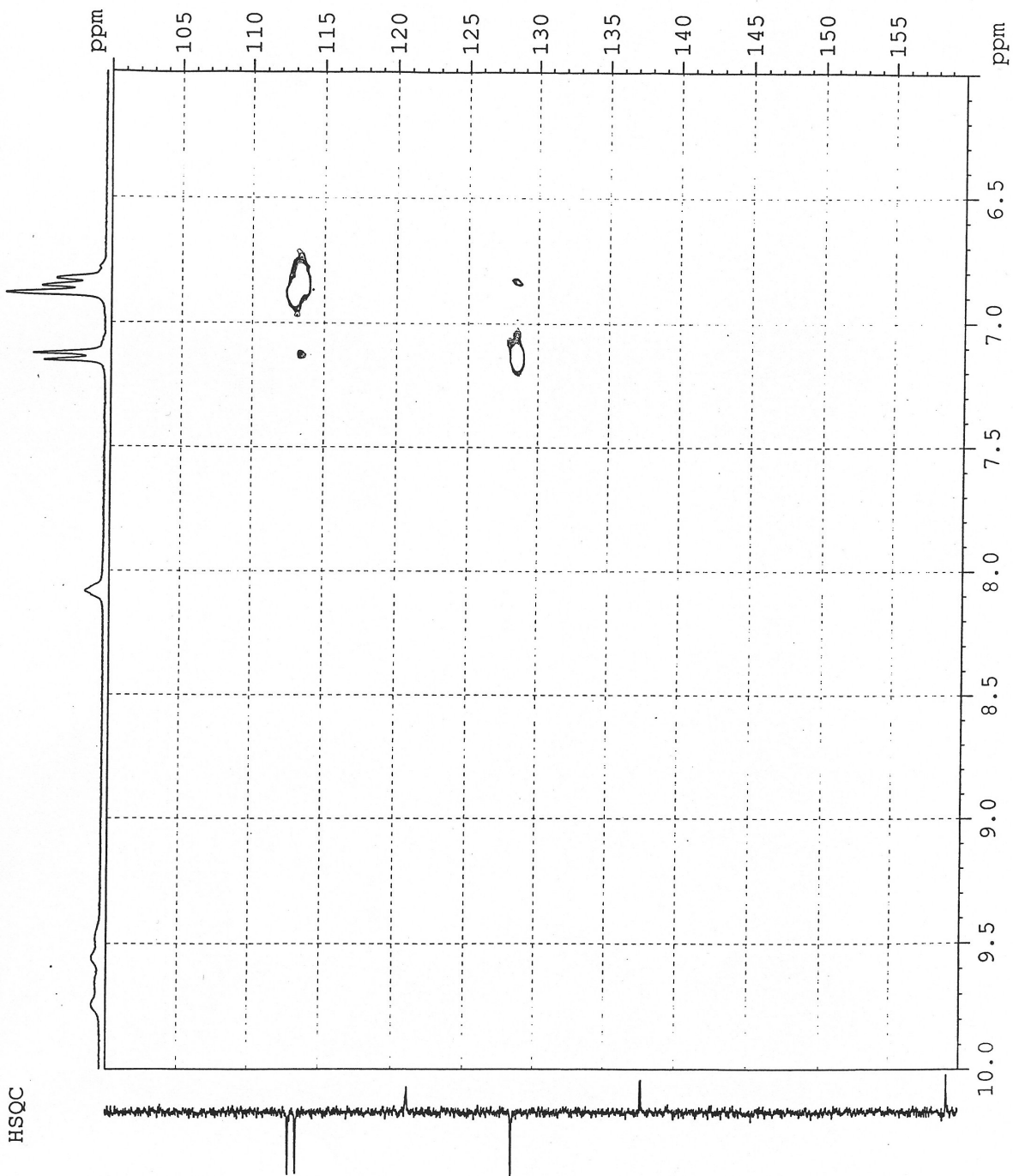
## II . Acides aminés

<b>Ala (A)</b>	alanine	<b>Lys (K)</b>	lysine
<b>Arg (R)</b>	arginine	<b>Met (M)</b>	méthionine
<b>Asn (N)</b>	asparagine	<b>Phe (F)</b>	phénylalanine
<b>Cys (C)</b>	cystéine	<b>Pro (P)</b>	proline
<b>Gln (Q)</b>	glutamine	<b>Ser (S)</b>	sérine
<b>Gly (G)</b>	glycine	<b>Thr (T)</b>	thréonine
<b>His (H)</b>	histidine	<b>Trp (W)</b>	tryptophane
<b>Ile (I)</b>	isoleucine	<b>Tyr (Y)</b>	tyrosine
<b>Leu (L)</b>	leucine	<b>Val (V)</b>	valine

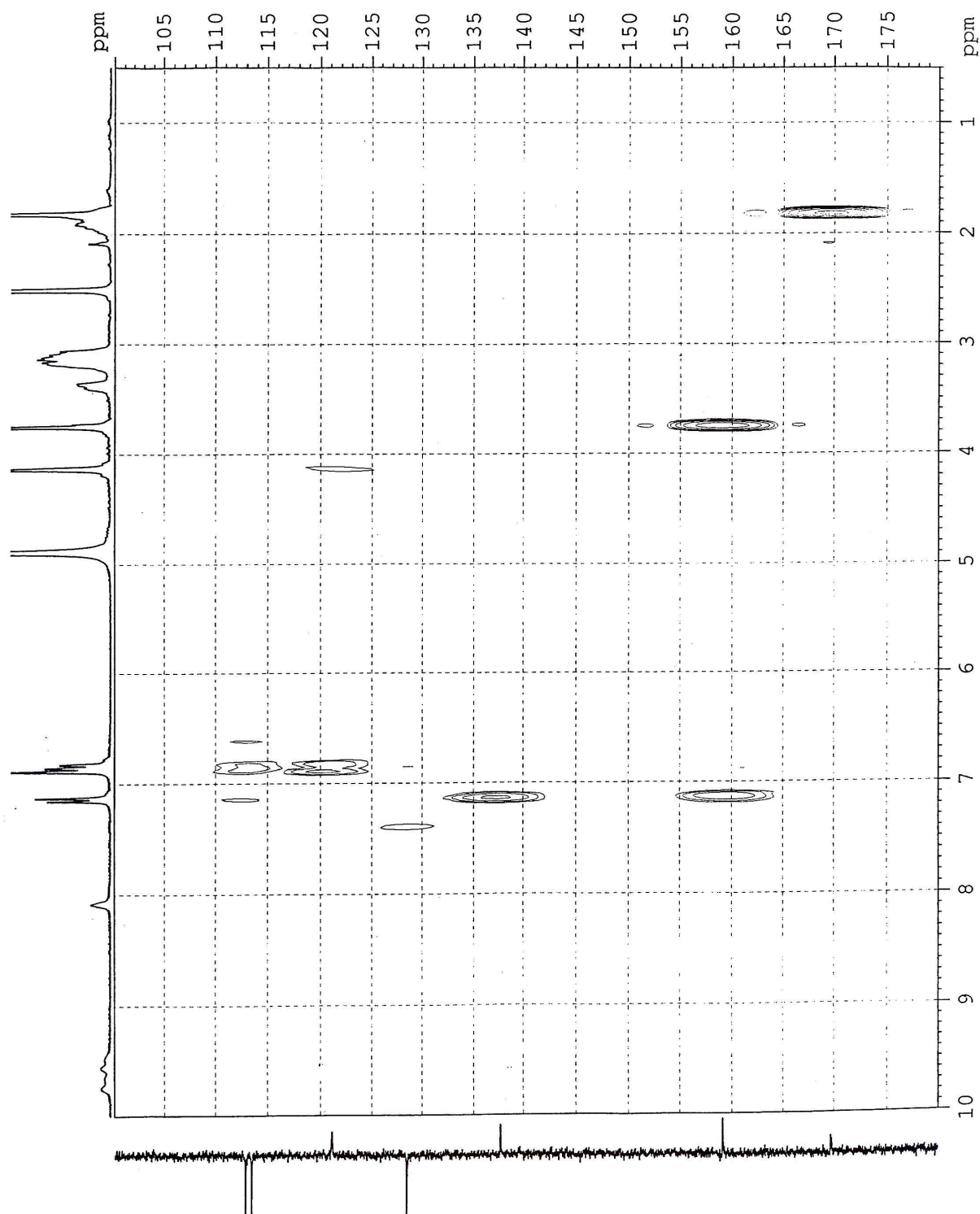
### III . Spectres RMN 2D du compose 31

#### 1) Spectre HSQC

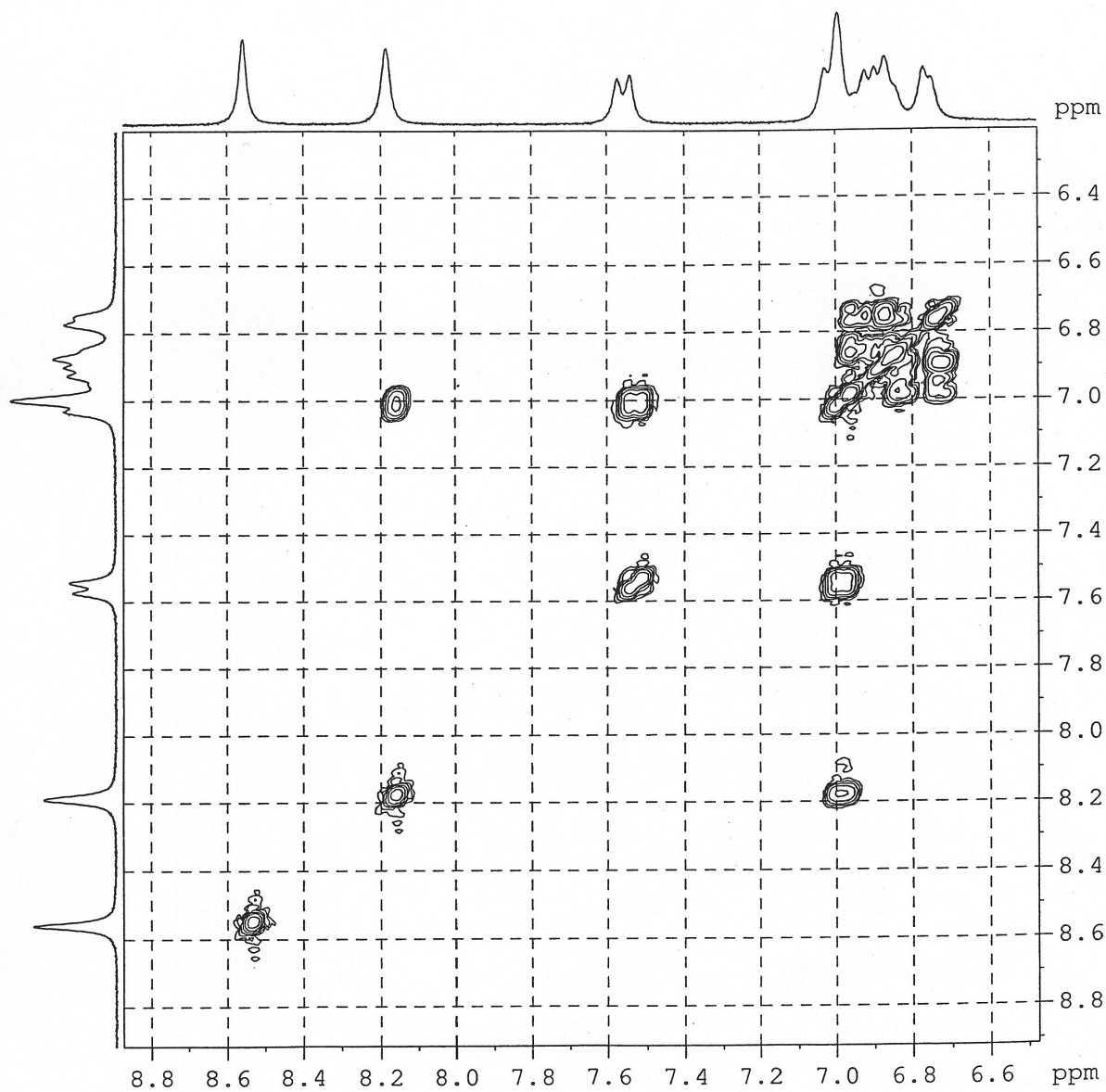


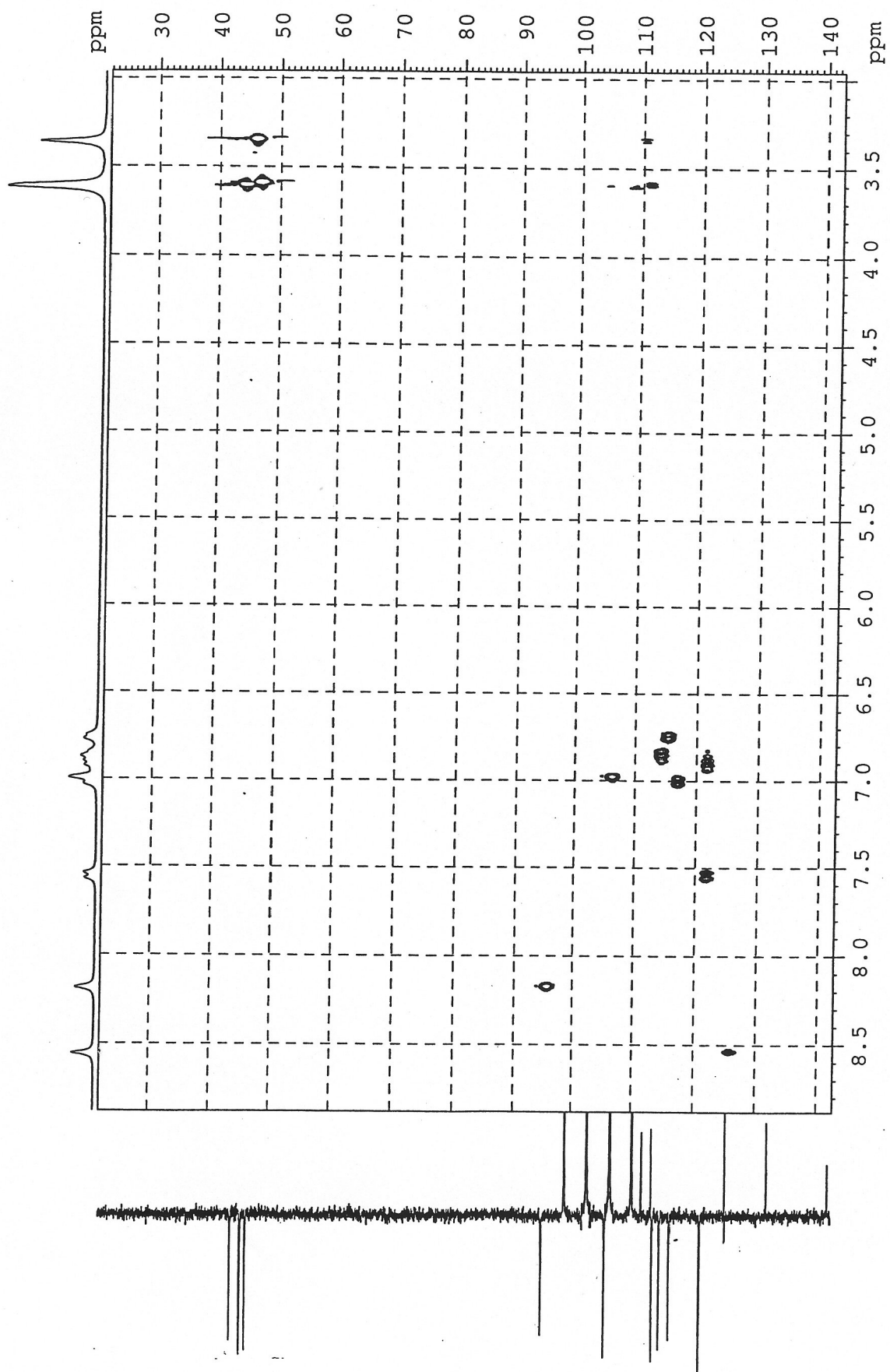


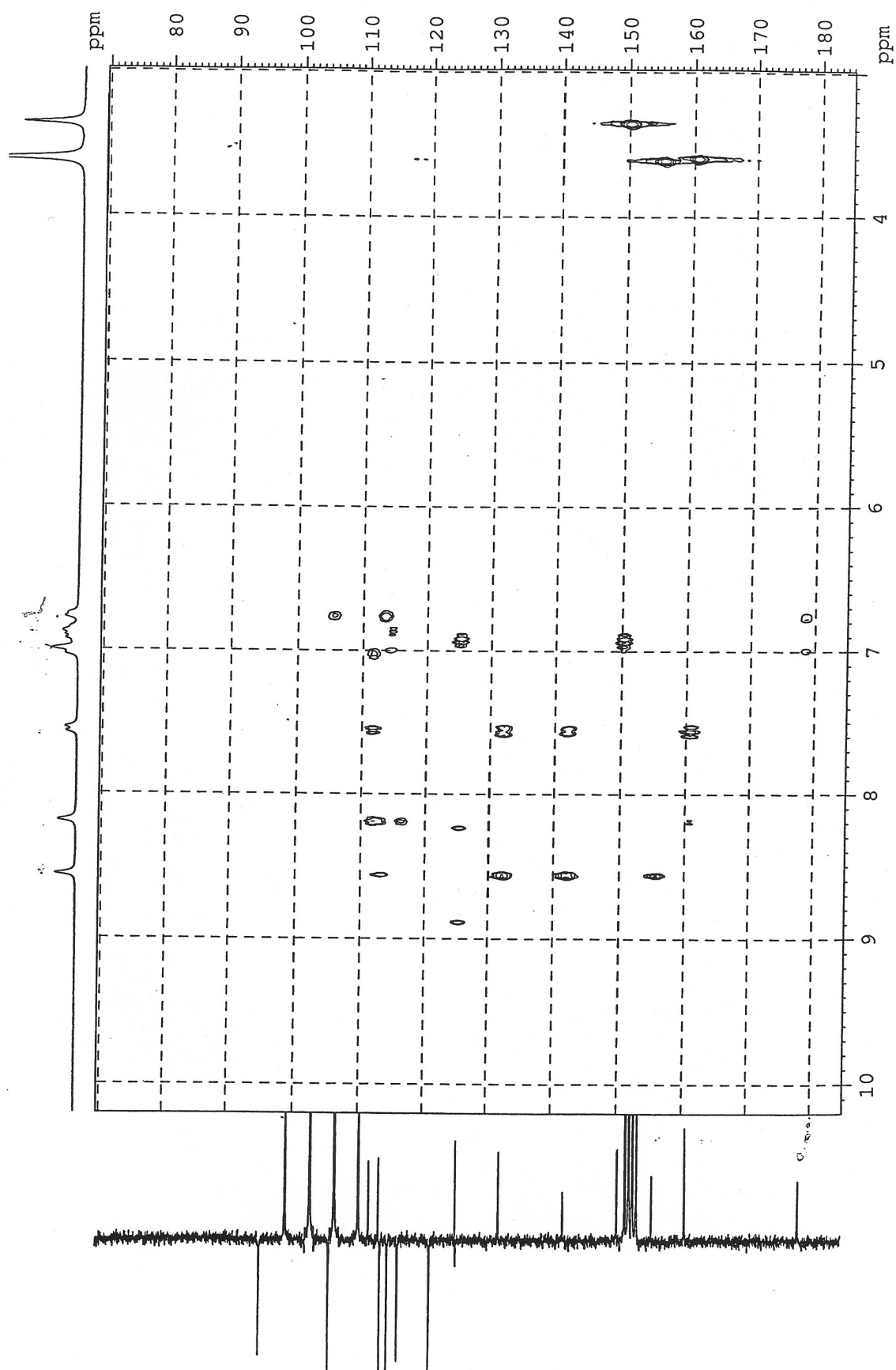
2) Spectre HMBC



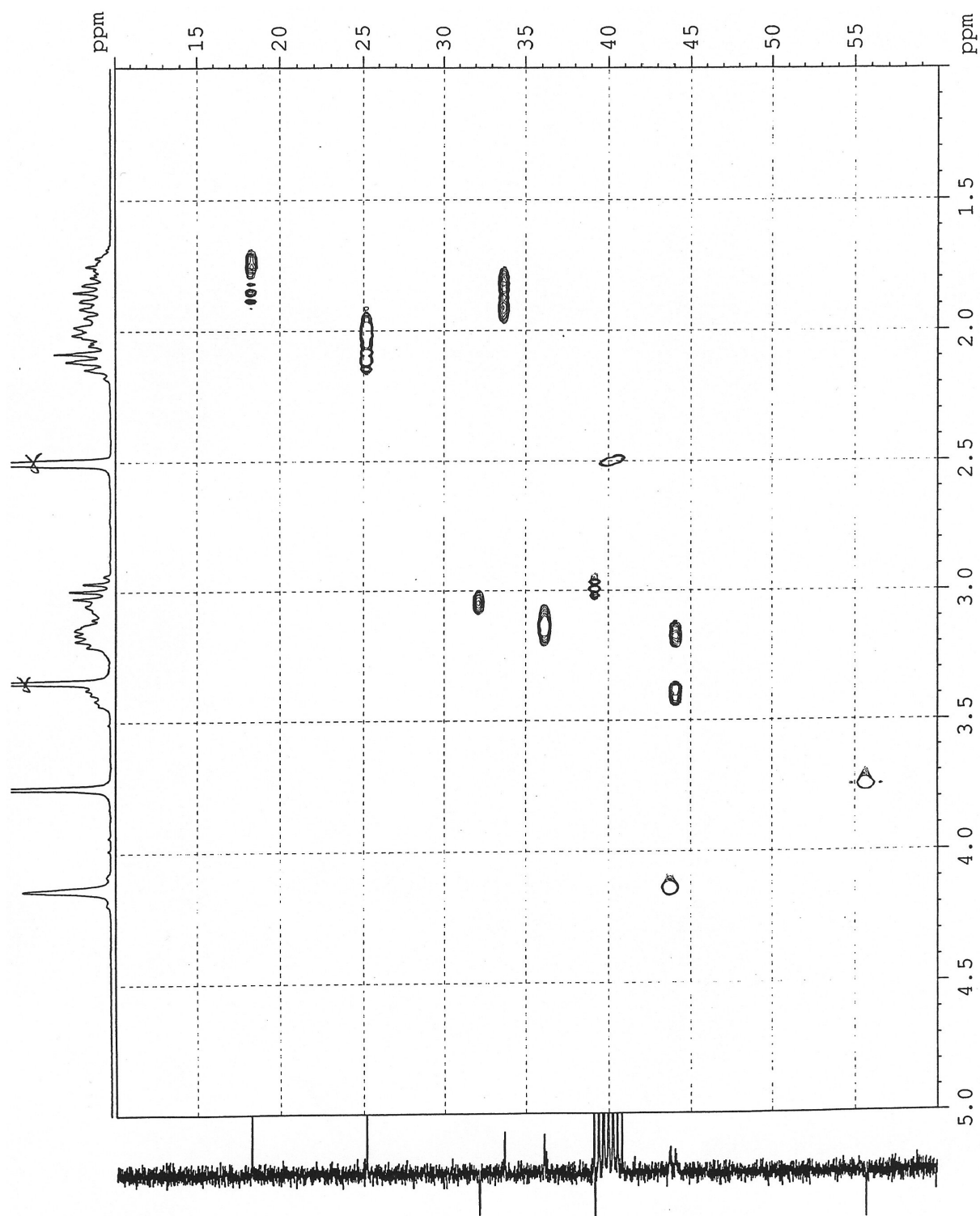


**IV . Spectres RMN 2D du compose 51****1) spectre COSY 45**

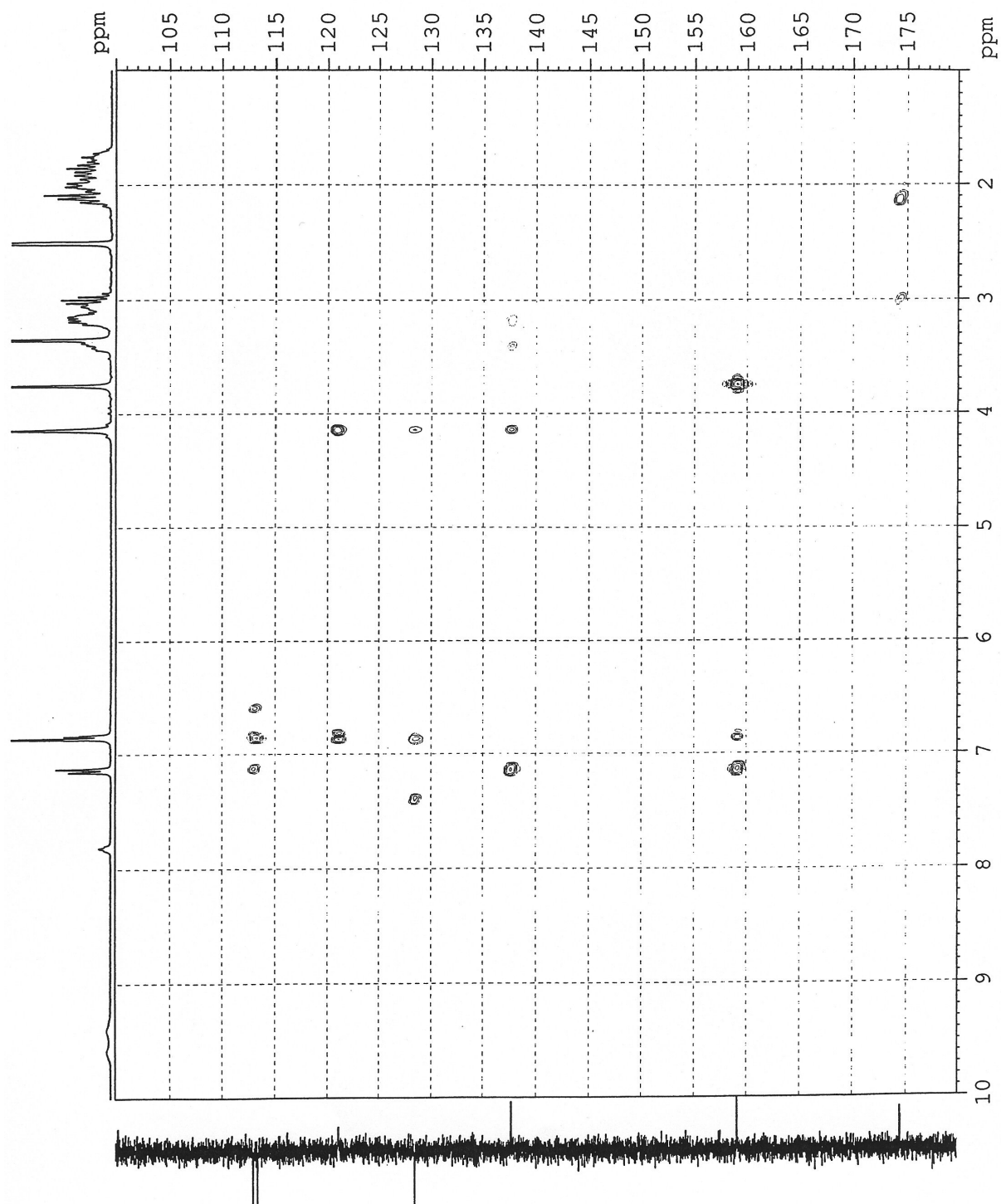
2) Spectre HSQC

3) Spectre HMBC

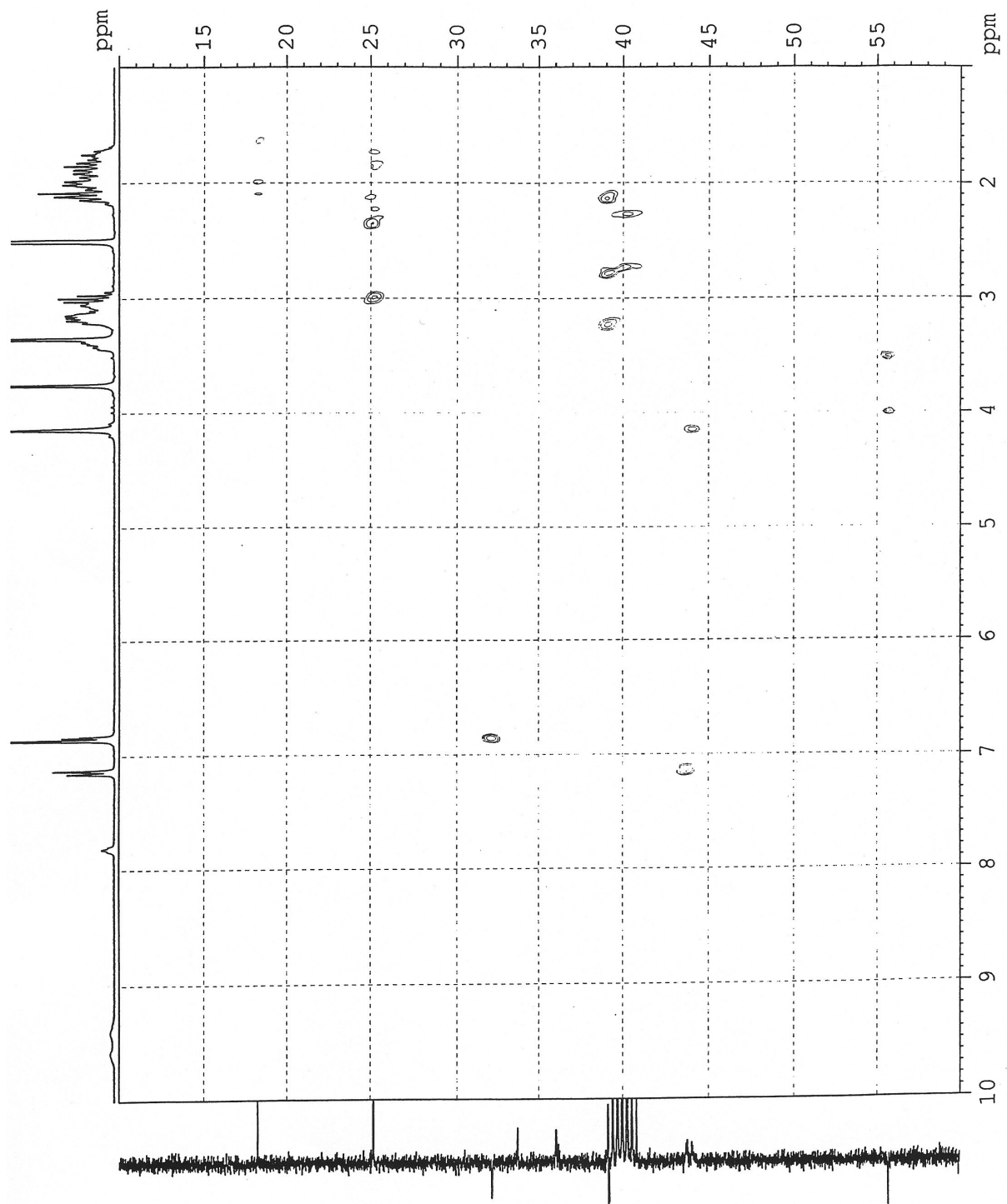
## V . Spectres RMN 2D du compose 70

1) Spectre HSQC

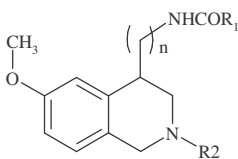





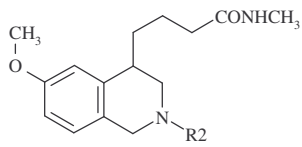
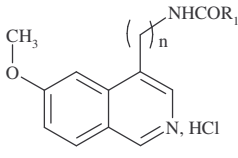
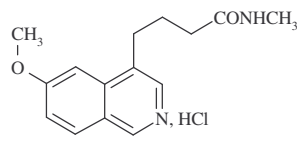
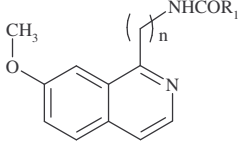
2) Spectre HMBC







## VI. Tableau récapitulatif des produits finaux

	Composés	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n
	(61)	CH <sub>3</sub>	H, HCl	1
	(31)	CH <sub>3</sub>	H, HCl	2
	(53)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2
	(54)	CH <sub>3</sub>		2
	(56)	CH <sub>3</sub>		2
	(55)	CH <sub>3</sub>		2
	(57)	CH <sub>3</sub>		2
	(58)	CH <sub>3</sub>		2
	(67)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H, HCl	2
	(68)	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H, HCl	2
(69)	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H, HCl	2	
(70)	c-C <sub>4</sub> H <sub>7</sub>	H, HCl	2	
	(82)	-	H, HCl	-
	(62)	CH <sub>3</sub>	-	1
	(24)	CH <sub>3</sub>	-	2
	(71)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-	2
	(72)	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-	2
	(73)	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	-	2
(74)	c-C <sub>4</sub> H <sub>7</sub>	-	2	
	(81)	-	-	-
	(38)	CH <sub>3</sub>	-	2

# Conception, Synthèse et Evaluation pharmacologique d'analogues tétrahydroisoquinoléiniques et isoquinoléiniques de la mélatonine

---

## RESUME

La mélatonine, ou *N*-acétyl-5-méthoxytryptamine, est une hormone principalement synthétisée la nuit par la glande pinéale (épiphyse). Elle a fait l'objet d'intenses recherches qui ont permis de mettre en évidence son implication dans de nombreux phénomènes physiopathologiques ainsi que dans le contrôle du rythme circadien. Cependant l'intérêt thérapeutique de la mélatonine se trouve aujourd'hui limité par un certain nombre d'inconvénients tels que son temps de demi-vie très court et sa mauvaise biodisponibilité. L'objectif de ce travail réside dans la conception et la synthèse d'analogues structuraux de la mélatonine métaboliquement plus stables et possédant une bonne biodisponibilité par voie orale.

En remplaçant le noyau indolique de la mélatonine par un cycle isoquinoléinique et tétrahydroisoquinoléinique et en utilisant les relations structure-affinité-activité déjà établies dans d'autres séries, nous avons conçu et synthétisé différents ligands mélatoninergiques.

Certains de ces composés ont fait, ou font encore, l'objet d'études pharmacologiques réalisées par les Laboratoires Servier, pour évaluer leur affinité, leur sélectivité, leur activité ainsi que leur biodisponibilité.

---

## ABSTRACT

Melatonin, or *N*-acetyl-5-methoxytryptamine, is a hormone mainly secreted during the night by the pineal gland (epiphyse). A lot of researches were led to determinate its physiopathologic roles and indicated especially its implication in the circadian sleep-wake cycle. However the therapeutic interest of melatonin is limited by a short half-life and its bad biodisponibility. The aim of this work was to design and synthesize melatonin ligands more stable and owning a good oral bioavailability.

Replacing the indole moiety of melatonin by isoquinoline and tetrahydroisoquinoline moiety, and applying some structure-affinity-activity rules, we designed and synthesized some melatonin ligands.

All these derivatives were, or still make, the subject of pharmacological studies, by the Servier group in order to evaluate their affinity, selectivity, activity and bioavailability.

---

## MOTS CLES

Mélatonine

Agomélatine

Récepteurs mélatoninergiques

Ligands isoquinoléiniques

Ligands tétrahydroisoquinoléiniques

---

Laboratoire de Chimie Thérapeutique EA1043  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse – B.P. 83 – 59006 LILLE Cedex