

ÉCOLE DOCTORALE SANTE, SCIENCES BIOLOGIQUES ET CHIMIE DU VIVANT

INSTITUT DE CHIMIE ORGANIQUE ET ANALYTIQUE

THÈSE

présentée par :

Audrey COUHERT

Soutenue à huis clos le : **19 Février 2015**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université d'Orléans**

Discipline: Chimie et Physique du Vivant

Conception de Ligands Mixtes Mélatoninergiques et Sérotoninergiques à Structure Azaindolique et Furopyridinique

THÈSE co-dirigée par :

M. Gérard GUILLAUMET
M. Franck SUZENET

Professeur, Université d'Orléans
Professeur, Université d'Orléans

RAPPORTEURS :

Mme. Isabelle CHATAIGNER
M. Marc LE BORGNE

Professeur, Université de Rouen
Professeur, Université de Lyon 1

JURY :

M. Pascal MARCHAND
du Jury
M. Daniel-Henri CAIGNARD
Mme. Isabelle CHATAIGNER
M. Marc LE BORGNE
M. Gérard GUILLAUMET
M. Franck SUZENET

Professeur, Université de Nantes, Président
Chef de projet chimie, Laboratoires Servier
Professeur, Université de Rouen
Professeur, Université de Lyon 1
Professeur, Université d'Orléans
Professeur, Université d'Orléans

Remerciements

Le présent travail a été réalisé au sein de l'Institut de Chimie Organique et Analytique, à l'Université d'Orléans sous la direction du Professeur Gérard Guillaumet et du Professeur Franck Suzenet.

Je tiens à remercier le Professeur Olivier Martin pour m'avoir accueillie dans son Institut, me permettant ainsi d'effectuer ma thèse dans les meilleures conditions.

Je souhaite exprimer une profonde reconnaissance au Professeur Gérard Guillaumet ainsi qu'au Professeur Franck Suzenet pour m'avoir fait confiance pour mener à bien ce projet. Merci pour votre disponibilité, votre soutien et vos conseils précieux au cours de ces trois dernières années.

Je tiens à exprimer ma gratitude au Professeur Isabelle Chataigner et aux Professeurs Marc Le Borgne pour avoir aimablement accepté de juger mon travail et d'honorer de leur présence le jury de ma thèse. Mes remerciements s'adressent également au Professeur Pascal Marchand et au Docteur Daniel-Henri Caignard qui me font l'honneur de siéger parmi les membres de mon jury.

Je souhaite remercier également les laboratoires Servier pour leur soutien financier qui m'a donné l'opportunité de travailler sur ce sujet. Je remercie particulièrement Mr Daniel-Henri Caignard, Mr Philippe Delagrangé, Mme Anne-Marie Chollet, Mr Philippe Gloanec et Mr Bernard Cimetière pour les échanges constructifs et instructifs échangés en réunion ainsi que pour leur soutien dans l'écriture de la thèse et de la publication.

Un grand merci à toutes les personnes de l'ICOA qui m'ont encouragée et soutenue au cours de ces trois années de thèse dans les moments de doute, qui m'ont permis de travailler dans une ambiance fort sympathique et de qui je garderai un excellent souvenir. Un grand merci à ceux qui ont été mes collègues aux labos 2 et 3 : Jérémy (pour m'avoir enseigné la zénitude), Sandrine (pour les débriefs télé et tous tes conseils), Mathieu (les discussions rugby et ta musique sortie de nul part me manquent), Audrey (Mme Jmeplains), Régis, Mohammed et Ali (mes compagnons de paillasse), Magali (la sagesse), Manu, Jabrane, Fanny G., Vincent ; mes collègues du LMBA (les rescapés de l'Alabama) : Guillaume et Elodie (les « petits »), Cécile, Vivien, Baptiste et Felipe. Un grand merci à Nathalie pour sa bonne humeur et à Yann pour sa gentillesse. Merci à Stéphanie, Justine, Zaki, Nico, Flo, Samir, Hélène, Chrystel, Chloé, Mikaël, Aziz, Joseph, Matthieu, Christelle pour les moments passés à papoter au détour d'un couloir, entre deux portes, autour d'un verre ou d'un sandwich. Merci aux personnes avec qui j'ai partagé mon expérience d'enseignante : Isis, Patrice, Marie, Marie-Aude, Pascal et Claudine. Merci à mes stagiaires David, Mickaël et Andreea qui m'ont permis d'avancer le projet. Enfin, un énorme merci à ceux qui sont devenus plus que des collègues, des amis : Max et Doina, Ela, Aleks, Coco et Gilles (qui me manquent), Ben et Cam (ma « cagole » chérie), Nuno, Geo, Laure, Jo et Mimie, Romain.

Je souhaite remercier mes parents qui ont toujours cru en moi et m'ont toujours accompagnée dans mes choix personnels et professionnels. Merci à Pop's et Minouche, petite sœur et petit frère chéris qui m'ont soutenu pendant ces trois années passées loin d'eux.

SOMMAIRE

<i>Introduction</i>	11
I- La dépression	13
I-1) Définition	13
I-2) Causes de la dépression	13
I-2) a – L’hypothèse monoaminergique	14
I-2) b – L’hypothèse corticotrope	14
I-2) c – L’hypothèse liée à la neuroplasticité de l’hippocampe	15
I-2) d – L’hypothèse GABAergique	15
I-2) e – L’hypothèse immunitaire	15
I-2) f – Lien entre dépression et rythmes circadiens	16
I-3) Thérapies contre les états dépressifs	16
I-3) a – Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).....	16
I-3) b – Les antidépresseurs tricycliques ou ipraminiques	17
I-3) c – Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).....	18
I-3) d – Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)	18
I-3) e – Autres antidépresseurs	19
I-3) f – Analogues de la mélatonine	20
II- La mélatonine	20
II-1) Découverte	20
II-2) Biosynthèse	21
II-3) Métabolisme	24
II-4) Rôle physiologique	25
II-4) a – Régulation de l’horloge biologique ‘	25
II-4) b – Propriétés anti-oxydantes	26
II-4) c – Protection cardio-vasculaire	26
II-4) d – Action oncologique	27
II-4) e – Relations avec le système immunitaire	27
II-4) f – Autres propriétés.....	28
II-5) Récepteurs mélatoninergiques	29
II-5) a – Nomenclature et structure des récepteurs membranaires	29
II-5) b – Localisation des récepteurs	31
II-5) c – Transduction des signaux ‘	32

II-5) d – Les autres sites de liaison.....	33
II-6) Relation structure/activité.....	34
II-6) a – Détermination des pharmacophores ‘	34
II-6) b – Modulation des différentes positions du noyau indolique.....	36
II-6) c – Remplacement du noyau indolique	37
II-6) d – Structures tricycliques.....	42
II-7) Ligands sélectifs	43
II-7) a – Ligands sélectifs du récepteur MT ₁	43
II-7) b – Ligands sélectifs du récepteur MT ₂	45
III- La sérotonine.....	47
III-1) Découverte	47
III-2) Biosynthèse	48
III-3) Métabolisme.....	49
III-4) Récepteurs sérotoninergiques	50
III-5) Les récepteurs 5-HT_{2C}.....	51
III-5) a – Nomenclature et structure du récepteur 5-HT _{2C}	51
III-5) b – Localisation et fonctions des récepteurs 5-HT _{2C}	52
III-5) c – Transduction des signaux	53
III-5) d – Physiologie des récepteurs 5-HT _{2C}	54
III-6) Relation structure/activité.....	56
IV- Conclusions.....	58
<i>Objectifs</i>	<i>59</i>
I- Synthèse de ligands mélatoninergiques et sérotoninergiques à structure azaindolique	61
II- Conception de nouveaux ligands mélatoninergiques à structure furopyridinique	61
III- Développement d’une nouvelle voie de synthèse pour l’obtention de furopyridines tricycliques	61
<i>Elaboration de ligands mélatoninergiques et sérotoninergiques tricycliques à structure 7-azaindolique.....</i>	<i>63</i>
I- Origines du projet	65
I-1) Analogues mélatoninergiques tricycliques.....	65
I-2) Ligands sérotoninergiques polycycliques.....	66
II- Historique du laboratoire	67
II-1) Dérivés 4-azaindoliés tricycliques comportant un troisième cycle azoté.....	67
II-2) Conception de ligands en série 7-azaindole	69

III-	Rétrosynthèse envisagée.....	71
IV-	De l'amine aux analogues finaux.....	73
	IV-1) La réaction de Pictet-Spengler	73
	IV-2) Synthèse du composé 14a avec un méthyle en α de l'atome d'azote	76
	IV-3) Synthèse du composé 14b avec un phényle en α de l'atome d'azote	78
	IV-4) Synthèse du composé 14c sans substituant en α de l'atome d'azote	81
	IV-5) Synthèse de l'analogue du composé L83 en série 7-azaindolique	82
V-	Résultats biologiques	83
VI-	Conclusion	84
	<i>Conception de nouveaux ligands mélatoninergiques à structure furopyridinique.....</i>	<i>85</i>
I-	Origines du projet	86
	I-1) Le motif furopyridinique	86
	I-2) Historique du laboratoire	88
	I-3) Différentes voies de synthèse du motif furo[3,2- <i>b</i>]pyridine	90
	I-3) a – Méthodes de synthèse au départ d'un composé pyridinique	90
	I-3) b – Méthodes de synthèse au départ d'un composé furanique	93
	I-3) c – Méthodologie développée par au laboratoire	94
II-	Première voie de synthèse envisagée	95
	II-1) Rétrosynthèse	95
	II-2) Mise en œuvre de la synthèse	96
	II-2) a – Formation du motif dihydrofuro[3,2- <i>b</i>]pyridinique	96
	II-2) b – Rappels sur les règles de cyclisation radicalaire	98
	II-2) c – Obtention du motif furo[3,2- <i>b</i>]pyridinique et construction de la chaîne acétamide....	99
III-	Deuxième voie de synthèse mise en œuvre.....	100
	III-1) Nouvelle rétrosynthèse.....	100
	III-2) Mise en place de la nouvelle voie de synthèse	101
	III-2) a – Réaction de <i>O</i> -alkylation	101
	III-2) b – Formation du dérivé dihydrofuro[3,2- <i>b</i>]pyridinique	104
	III-2) c – Réaromatisation du cycle	106
	III-2) d – Synthèse alternative du motif furo[3,2- <i>b</i>]pyridinique.....	108
	III-2) e – Obtention de la chaîne éthylacétamide et halogénéation en position 2	109
IV-	Synthèse et évaluation des différents synthons envisagés	113
	IV-1) Ligands à haute affinité mélatoninergique.....	113
	IV-2) Ligands sélectifs des récepteurs MT ₂	115
	IV-3) Activité des ligands furo[3,2- <i>b</i>]pyridiniques	116

V- Conclusion	118
<i>Développement d'une nouvelle méthodologie de synthèse pour l'élaboration de ligands mixtes à structure furopyridinique</i>	<i>119</i>
I- Intérêt du projet	121
I-1) Du point de vue de la biologie	121
I-2) Du point de vue de la synthèse chimique.....	121
I-2) a – La synthèse des indoles de Fischer.....	121
I-2) b – Transposition de la méthode de Fischer pour la synthèse des benzofuranes.....	123
II- Synthèse pallado-catalysée de O-pyridyloximes	127
III- Synthèse de structures furo[3,2-<i>b</i>]pyridiniques.....	131
III-1) Cyclisation avec la cyclohexanone	131
III-2) Cyclisation avec des dérivés carbonylés aliphatiques linéaires	134
III-3) Cyclisation avec des cétones cycliques.....	135
III-4) Cyclisation avec des cyclohexanones substituées.....	136
IV- Conclusions.....	137
<i>Conclusion générale</i>	<i>139</i>
<i>Partie expérimentale</i>	<i>144</i>
I- Procédures pour les tests biologiques	146
I-1) Tests sur les récepteurs mélatoninergiques MT₁ et MT₂	146
I-1) a – Mesure des affinités	146
I-1) b – Mesure des activités	146
I-2) Tests sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C}	147
II- Méthodes générales pour les protocoles de synthèse	147
II-1) Solvants et réactifs	147
II-2) Appareillage et outils d'analyses	147
III- Modes opératoires.....	148

Abréviations

3D : 3 dimensions	DNPHA : 2,4-dinitrophénoxyamine
4-P-PDOT : 4-phényl-2-propionamidotétraline	dppf : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
5-HIAA : 5-hydroxyindole acétaldéhyde	Dr. : Docteur
Å : angstrom	E ⁺ : électrophile
AAAD : amino-acide aromatique décarboxylase	EP : éther de pétrole
AA-NAT : sérotonine <i>N</i> -acétyltransférase	éq. : équivalent
AcCoA : acetyl-coenzyme A	etc. : et caetera
ADN : acide désoxyribonucléique	GABA : acide gamma-aminobutyrique
AE : acétate d'éthyle	GMP : guanosine monophosphate
AIBN : azabisobutyronitrile	h : heure
ALDH : aldehyde déhydrogénase	hv : irradiation lumineuse
ALDR : aldehyde réductase	HIOMT : hydroxyindole <i>O</i> -méthyltransférase
AMP : adénosine monophosphate	HOMO : <i>high occupied molecular orbital</i>
Ar : aryle	HPA : axe hypothalamique-hypophysaire-surrénal
ARN : acide ribonucléique	HPLC : <i>high-performance liquid chromatography</i>
ATP : adenosine triphosphate	HRMS : <i>high resolution mass spectroscopy</i>
BDNF : <i>brain-derived neurotrophic factor</i>	ILC : colonne intermédiaire latérale thoracique
BH ₄ : tétrahydrobioptérine	IMAO : inhibiteurs de la monoamine oxydase
Bn : benzyle	IP ₃ : inositol triphosphate
°C : degré Celsius	ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
Cbz : carbamate de benzyle	IRSNA : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
CoMFA : <i>comparative molecular field analysis</i>	K _i : constante d'inhibition
CREB : <i>cAMP response-element binding protein</i>	LC-MS : <i>liquid chromatography-mass spectroscopy</i>
DAG : diacylglycérol	LDA : diisopropylamidure de lithium
DCM : dichlorométhane	LUMO : <i>lowest unoccupied molecular orbital</i>
DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	MAO : monoamine oxydase
DEAD : azodicarboxylate de diéthyle	<i>m</i> -CPBA : acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
DIEA : <i>N,N</i> -diisopropyléthylamine	
DMF : <i>N,N</i> -diméthylformamide	
DMSO : diméthylsulfoxyde	

m-CPP : *m*-chlorophénylpipérazine
min : minutes
MTBE : méthyl *tert*-butyléther
mg/ μ g : milligramme/microgramme
MW : micro-ondes
NBS : *N*-bromosuccinimide
NIS : *N*-iodosuccinimide
nM : nanomolaire
PKA/PKC : protéine kinase A/C
ppm: partie par million
PVT : noyau paraventriculaire
QR2 : quinone réductase 2
® : marque déposée
RCPG : récepteur couplé aux protéines G
RHT : axe rétinohypothalamique
RMN : résonance magnétique nucléaire
RT-PCR : *reverse transcriptase-polymerase chain reaction*

SCN : noyau suprachiasmatique
SCG : ganglion cervical supérieur
S_EAr : substitution électrophile aromatique
S_NAr : substitution nucléophile aromatique
SNC : système nerveux central
SOMO : *singularly occupied molecular orbital*
T3P® : anhydride propylphosphonique
T.A. : température ambiante
TFA : acide trifluoroacétique
TFAA : anhydride trifluoroacétique
THF : tétrahydrofurane
TOC : troubles obsessionnels compulsifs
TPH : tryptophane hydroxylase
TTFA : triflate de trifluoroacétyle
TTMSS : tris(triméthylsilyl)silane
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

I- La dépression

I-1) Définition

La dépression est définie, par l'Organisation Mondiale de la Santé,¹ comme « un trouble mental courant caractérisé par la tristesse, la perte d'intérêt ou de plaisir, des sentiments de culpabilité ou de faible estime de soi, des troubles du sommeil ou de l'appétit, une sensation de fatigue et un manque de concentration ». Un épisode dépressif caractérisé (ou majeur) peut être diagnostiqué lorsqu'un patient présente une tristesse inhabituelle, une perte d'intérêt et de plaisir et au minimum quatre autres symptômes caractéristiques d'un état dépressif de façon quasi permanente sur une période de plus de quinze jours.² Une quinzaine de symptômes sont associés à la dépression : fatigue, ralentissement général, tristesse intense, incapacité à éprouver du plaisir, hypersensibilité émotionnelle, impressions d'abandon, d'inutilité et/ou de solitude, anxiété, ralentissement intellectuel, diminution de l'attention, de la concentration et de l'efficacité de la mémoire, dévalorisation de soi et culpabilité, pensées négatives, pensées autour de la mort, dégradation du sommeil et/ou altération de l'appétit, problèmes sexuels et autres symptômes physiques...

Il existe trois types de dépression. Tout d'abord la dépression unipolaire qui s'exprime au travers d'une humeur morose doublée d'une perte d'intérêt, de plaisir et d'énergie pendant une période d'au moins deux semaines. Le « trouble bipolaire » ou « maladie maniacodépressive » est un autre type de dépression dans lequel alternent des épisodes « maniaques » de surexcitation (état de « dépression inversée ») et des périodes de dépression. Enfin, les dépressions saisonnières qui apparaissent de façon régulière et ce, pour une période de quelques mois.

La dépression est une maladie qui touche plus de 350 millions de personnes dans le monde. En Europe, environ 7% de la population est atteinte de dépression majeure et plus de 25% des Européens souffrent de troubles mentaux tels que l'anxiété et les états dépressifs, qu'ils soient légers ou caractérisés. Chaque année en Europe, c'est environ 10% de la population adulte qui consomme des antidépresseurs. Cependant, plus de la moitié des dépressions majeures ne sont pas traitées comme il se doit à cause du manque de moyens, de soignants qualifiés ou à cause d'une erreur de diagnostic. En France, d'après un rapport de l'INPES de 2005², 8% des Français de 15 à 75 ans ont vécu une dépression au cours des douze mois précédents l'enquête et 19% des Français de 15 à 75 ans ont vécu ou vivront un épisode dépressif au cours de leur vie. Parmi la population, les femmes sont deux fois plus nombreuses à être diagnostiquées que les hommes et les personnes sans emploi présentent un plus grand risque de tomber en dépression que les autres.

I-2) Causes de la dépression

La dépression ne trouve pas son origine dans une seule cause bien définie mais résulte souvent d'une interaction complexe entre facteurs sociaux, psychologiques et biologiques.

¹ « Dépression en Europe » et aide-mémoire n°369 (Octobre 2012), site Internet de l'Organisation Mondiale de la Santé www.euro.who.int (consulté le 14/08/2014).

² Site Internet de l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé www.inpes.sante.fr (consulté le 14/08/2014).

Concernant les facteurs liés à l'environnement social ou familial, une période de stress excessif et permanent ou le déroulement d'un évènement douloureux peuvent amorcer le début d'une période de dépression. Par exemple, une période de deuil, les semaines suivant une rupture affective ou la perte d'un travail sont des périodes propices au développement de sentiments de tristesse, de solitude, de culpabilité, de dévalorisation de soi... L'annonce d'une maladie peut également faire apparaître des sentiments de découragement et de pessimisme, précurseurs d'états dépressifs.

Les facteurs psychologiques sont, quant à eux, liés à l'image que le malade a de lui-même et de ses capacités. Bien souvent, ce sont une mauvaise estime de soi et des croyances négatives telles que « je ne peux pas », « je ne sais pas », « je ne mérite pas » ou « je ne suis pas à la hauteur »... qui conduisent au développement d'une dépression. Ces mécanismes trouvent souvent leur origine dans des évènements marquants de l'enfance du patient, dans des évènements plus actuels vécus comme un échec ou l'effondrement d'une image idéale de soi.

Enfin, les dépressions trouvent aussi leur origine dans des facteurs biologiques. En effet, la modification du cycle de fonctionnement de certains neurotransmetteurs entraîne des perturbations au niveau cérébral. Plusieurs hypothèses ont été formulées jusque-là pour expliquer d'un point de vue biologique les états dépressifs.

I-2) a – L'hypothèse monoaminergique ³

C'est l'explication la plus couramment évoquée pour expliquer la dépression d'un point de vue biologique. Elle est basée sur le déficit en monoamines libres (sérotonine^{4,5}, noradrénaline et dopamine⁶) dans certaines zones du système nerveux central. Cette hypothèse a été formulée après qu'il ait été observé une augmentation des niveaux en monoamines dans le cerveau de patients traités avec des composés améliorant leur état de santé. Cependant, il a été aussi montré que des personnes saines chez qui la production de sérotonine a diminué ne développaient pas de dépression. Autrement dit, l'hypothèse monoaminergique ne permet pas d'expliquer à elle seule le développement d'un état dépressif. De plus, il est impossible de savoir si ce déficit en monoamines est réellement l'origine de la maladie ou l'une de ses conséquences.

I-2) b – L'hypothèse corticotrope ⁷

Cette hypothèse met en avant le dysfonctionnement de l'axe hypothalamique-hypophysaire-surrénal (HPA). Ce système joue un rôle central dans la régulation de la réponse au stress. La première réaction biologique au stress est la sécrétion de glucocorticoïdes, majoritairement du cortisol. Ce dernier est une hormone qui permet notamment l'excitabilité des neurones et dont la sécrétion est soumise, en temps normal, à un rythme circadien. Chez les patients atteints de dépression, l'activité de l'axe HPA n'est plus efficacement régulée par rétrocontrôle ; par conséquent, le taux plasmatique de cortisol est plus important. Cette hyper-cortisolémie génère

³ Albert, P. R. ; Benkalfat, C. ; Descaries, L. *Phil. Trans. R. Soc. B.*, **2012**, 367, 2378-2381.

⁴ Blier, P. *Neuron*, **2014**, 65, 1-2.

⁵ Jacobsen, J. P. R. ; Medvedev, I. O. ; Caron, M. G. *Phil. Trans. R. Soc. B.*, **2012**, 367, 2444-2459.

⁶ Leggio, G. M. ; Salomone, S. ; Bucolo, C. ; Platania, C. ; Micale, V. ; Caraci, F. ; Drago, F. *Eur. J. Pharmacology*, **2013**, 719, 25-33.

⁷ Anacker, C. ; Zunszain, P. A. ; Carvalho, L. A. ; Pariante, C. M. *Psychoneuroendocrinology*, **2011**, 36, 415-425.

une sensation permanente d'impuissance et de perte de contrôle chez les patients. Par ailleurs, l'administration de glucocorticoïdes à des patients sains entraîne le développement des symptômes caractéristiques des états dépressifs.

I-2) c – L'hypothèse liée à la neuroplasticité de l'hippocampe ⁸

Chez à peu près un tiers des patients, une diminution du volume de l'hippocampe a été constatée. Chez d'autres malades, toujours à hauteur de 30% environ, une augmentation du volume des glandes surrénales d'approximativement 60% a été observée. Enfin, un grossissement de l'ordre de 25% du volume de l'hypophyse a été mis en évidence chez environ 30% des patients. L'atrophie de l'hippocampe s'explique par la diminution de la taille des neurones et la perte de cellules gliales entourant ces mêmes neurones. Ce phénomène est dû à la diminution chez les patients dépressifs de la production d'un facteur de croissance nommé BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*). De plus, il a été montré que l'administration de BDNF sur des modèles animaux avait un effet antidépresseur.

I-2) d – L'hypothèse GABAergique ⁹

Certaines études de la littérature mettent en évidence une diminution de l'activité GABAergique chez les personnes atteintes de dépression. L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Il permet de diminuer l'activité de neurones excités. Il agit sur les neurones régulant la libération de neuromédiateurs tels que la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline. Le ralentissement de l'activité GABAergique conduit également à une diminution de la libération de monoamines dans l'organisme. Cette hypothèse vient compléter l'hypothèse monoaminergique présentée au paragraphe I-2) a.

I-2) e – L'hypothèse immunitaire ¹⁰

Les lymphocytes T assurent une fonction de protection des neurones lors de périodes de stress. Les patients dépressifs présentent de plus faibles quantités de lymphocytes T et des taux plus élevés de cytokines (et notamment d'interleukines) que les sujets sains. Les cytokines, des substances sécrétées lors du développement d'une inflammation, influencent le métabolisme des neurotransmetteurs (sérotonine, noradrénaline et dopamine entre autres) et les fonctions endocrines (sécrétion du cortisol). La sécrétion en grosse quantité de cytokines dans les états dépressifs est due à la diminution du nombre de lymphocytes et à leur dysfonctionnement. La quantité de cellules immunitaires décroît à cause de la diminution de la production de tryptophane dans le cerveau, de l'augmentation des taux de glucocorticoïdes qui provoque l'apoptose et de la diminution du nombre de récepteurs β -adrénergiques. Ces modifications biologiques ont déjà été évoquées dans les paragraphes précédents sans pouvoir affirmer de façon certaine si elles sont la cause ou la conséquence du déclenchement de la maladie. Ici, il

⁸ Duman, R. S. ; Li, N. *Phil. Trans. R. Soc. B.*, **2012**, 367, 2475-2484.

⁹ Brambilla, P. ; Perez, J. ; Barale, F. ; Schettini, G. ; Soares, J. C. *Molecular Psychiatry*, **2003**, 8, 721-737.

¹⁰ Miller, A. H. *Brain, Behavior and Immunity*, **2012**, 24, 1-8.

est difficile de savoir si les modifications du système immunitaire sont responsables d'autres perturbations endocriniennes et hormonales ou *vice-versa*.

I-2) f – Lien entre dépression et rythmes circadiens¹¹

Une cinquième hypothèse concernant l'origine biologique de la dépression a été étudiée : il s'agit de l'hypothèse des rythmes circadiens ou de l'horloge biologique. Le système nerveux central, à travers l'horloge biologique, module le rythme veille/sommeil et plusieurs paramètres biologiques et comportementaux tels que la température corporelle, la pression artérielle, la fréquence cardiaque, la réponse immunitaire, les sécrétions hormonales... Ce système influence également le cycle de transcription des gènes, tout en étant lui-même géré par les gènes constituant l'horloge biologique.¹²

La mélatonine est une neurohormone qui régule l'horloge biologique et il a été mis en évidence que son cycle de production était altéré chez les sujets atteints de dépression. Ce dérèglement des rythmes circadiens provoque de nombreux dysfonctionnements biologiques qui contribuent au développement d'un état dépressif.

I-3) Thérapies contre les états dépressifs

A l'heure actuelle, différents types de thérapie sont proposés aux malades dépressifs en fonction de la gravité de leur état. La liste des options thérapeutiques présentée ci-dessous n'est pas exhaustive mais présente trois moyens de soulager la dépression.

Premièrement, la psychothérapie est conseillée aux patients atteints de dépression légère. Souvent, la consultation d'un spécialiste (psychiatre ou psychologue) permet d'atténuer les effets de la dépression.

Dans certains cas, la phytothérapie peut être suggérée. Souvent, c'est l'utilisation de millepertuis ou de rhodiole qui est préconisée. Cependant, l'utilisation de ces plantes peut entraîner des effets indésirables, tels qu'une photosensibilisation ou une augmentation de la nervosité, et doit être encadrée pour éviter les interactions avec d'autres médicaments.

Enfin, dans le cas de troubles mentaux plus sévères, une thérapie médicamenteuse est prescrite aux patients. Plusieurs types d'antidépresseurs sont actuellement disponibles sur le marché.¹³

I-3) a – Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase, enzyme qui catabolise principalement la sérotonine et la noradrénaline au niveau des synapses, permettent ainsi de rétablir un taux normal en monoamines dans le cerveau en stoppant le mécanisme de métabolisation de ces neurotransmetteurs.

¹¹ Lanfumey, L. ; Mongeau, R. ; Hamon, M. *Pharmacology & Therapeutics*, **2013**, *138*, 176-184.

¹² McClung, C. A. *Pharmacology & Therapeutics*, **2007**, *114*, 222-232.

¹³ Blier, P. ; de Montigny, C. *TIPS*, **1994**, *15*, 220-226.

Ces antidépresseurs n'ont pas d'effet sédatif ou anxiolytique sur les patients. En revanche, ils posent des problèmes d'interactions médicamenteuses ou alimentaires avec toute nourriture riche en tyramine. Ils ne sont généralement pas prescrits en première intention mais plutôt dans le cas où le malade ne montre aucune réactivité ou présente une intolérance aux autres traitements proposés.

L'iproniazide **L1** et le moclobémide **L2** sont deux substances aujourd'hui commercialisées pour soulager les états dépressifs (*figure 1*). L'iproniazide, utilisé à l'origine pour traiter les personnes atteintes de tuberculose, s'est révélé améliorer leur humeur.¹⁴ Le moclobémide, quant à lui, est un inhibiteur sélectif de la monoamine oxydase A contrairement à l'iproniazide qui inhibe l'enzyme sous ses formes A et B.

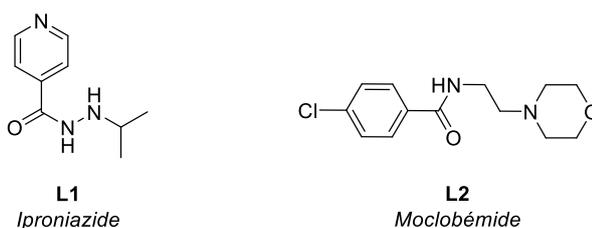


Figure 1

I-3) b – Les antidépresseurs tricycliques ou ipraminiques

Les antidépresseurs de cette famille possèdent une structure chimique tricyclique commune, composée de deux cycles benzéniques accolés à un cycle saturé à sept chaînons. Leur mode d'action consiste en l'inhibition de la recapture de la sérotonine et surtout de la noradrénaline.

Ils sont parmi les plus anciens antidépresseurs prescrits puisqu'ils ont été utilisés dès les années 1950. Ils restent très efficaces mais ne sont donnés qu'en seconde intention à cause des nombreux effets indésirables qu'ils produisent : somnolence, sécheresse buccale, constipation, hypersudation, impuissance, tachycardie... Ils sont également de moins en moins prescrits à cause des risques encourus pour les personnes souffrant d'épilepsie, de problèmes de prostate ou d'antécédents cardiovasculaires.

Parmi les composés actuellement sur le marché, nous pouvons citer l'imipramine **L3**, la clomipramine **L4** et la doxépine **L5** (*figure 2*). L'imipramine est le premier représentant de cette famille, découvert de façon fortuite alors qu'il était employé à l'origine pour traiter la tuberculose.

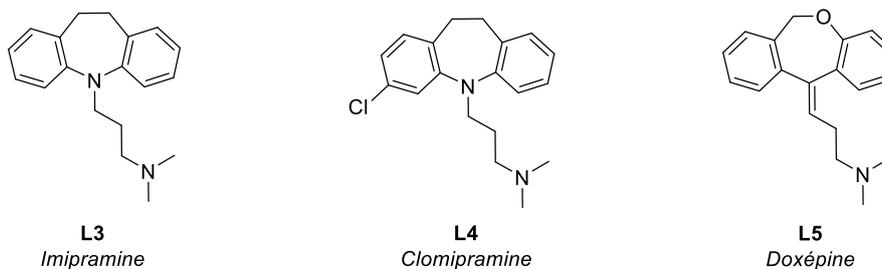


Figure 2

¹⁴ Shulman, K. I. ; Herrmann, N. ; Walker, S. E *CNS Drugs*, **2013**, 27, 789-797.

I-3) c – Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Les composés de cette classe médicamenteuse permettent d'augmenter la quantité de sérotonine dans le cerveau. Ils sont dits « sélectifs » puisqu'ils n'agissent que très peu sur les taux de noradrénaline et de dopamine.

Ces antidépresseurs de deuxième génération ont émergé au début des années 1990 et sont les plus prescrits de nos jours. Du fait de leur sélectivité, ils permettent de diminuer les nombreux effets secondaires et risques d'interaction médicamenteuse qui étaient observés lors de l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques. En effet, ces composés sont mieux tolérés puisqu'ils n'induisent pas d'effets anticholinergiques et ne présentent pas de toxicité cardiaque.

Quelques ISRS sont représentés ci-dessous : fluoxétine **L6**, paroxétine **L7**, citalopram **L8**, fluvoxamine **L9** et sertraline **L10**.

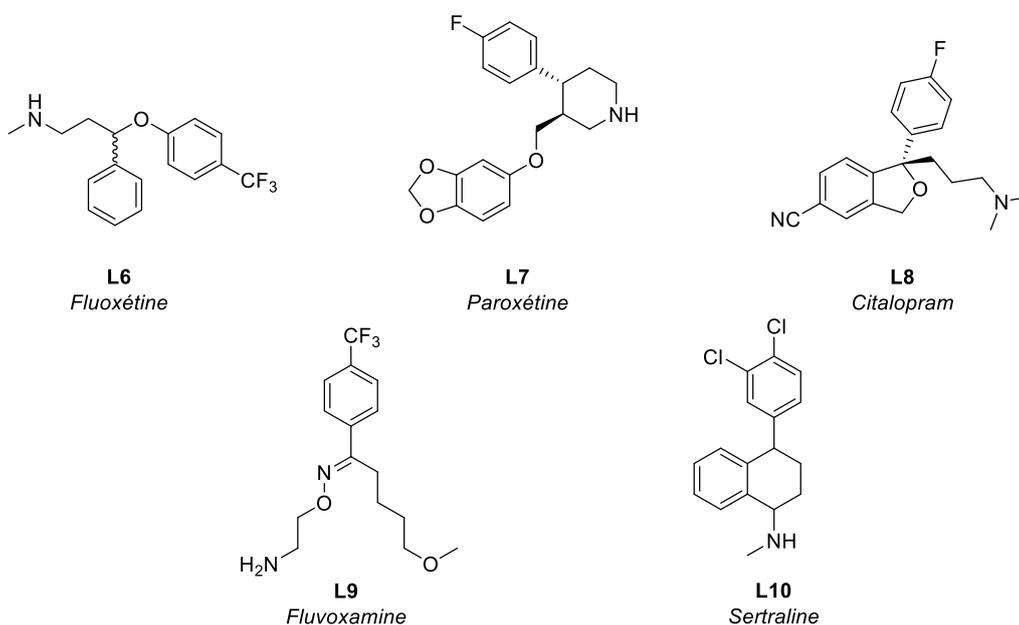


Figure 3

La fluoxétine **L6**, commercialisée sous le nom de Prozac®, est le premier ISRS à avoir été commercialisé. Cette molécule s'avère l'un des antidépresseurs les plus connus et les plus prescrits.¹⁵

I-3) d – Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)

Cette classe d'antidépresseurs est voisine de celle des ISRS présentée au paragraphe précédent. Les IRSNA sont des composés qui empêchent la recapture, dans les fentes synaptiques, de deux neurotransmetteurs, la sérotonine et la noradrénaline. L'augmentation du taux de ces deux neurotransmetteurs dans le cerveau permet d'atténuer et de faire progressivement disparaître les symptômes liés à la dépression.

Comme les ISRS, les IRSNA présentent moins d'effets secondaires. En revanche, ils engendrent plus de risques d'interaction médicamenteuse. Les trois principaux représentants de

¹⁵ Wenthur, C. J. ; Bennett, M. R. ; Lindsley, C. W. *ACS Chem. Neurosci.*, **2014**, 5, 14-23.

cette famille d'antidépresseurs sont la venlafaxine **L11** (qui inhibe également la recapture de dopamine), le minalcipran **L12** et la duloxétine **L13** plus récemment arrivée sur le marché.

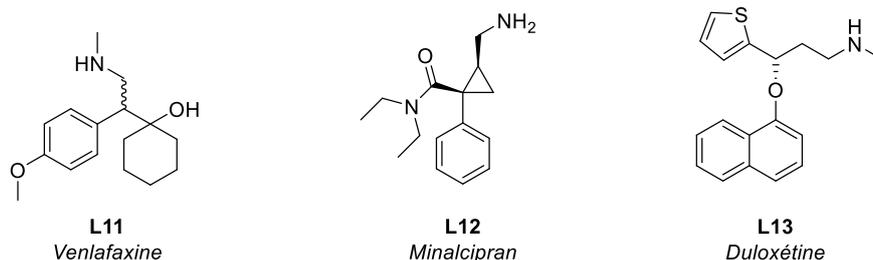


Figure 4

I-3) e – Autres antidépresseurs

Dans ce paragraphe, quelques antidépresseurs ne pouvant être classés dans l'une ou l'autre des familles décrites précédemment sont brièvement présentés.

Tout d'abord, le bupropion **L14** est une molécule qui a été conçue pour répondre à un certain nombre de critères parmi lesquels un mode d'action différent des IMAO et des antidépresseurs tricycliques ainsi que des effets secondaires amoindris et un risque cardiaque diminué. Son mode d'action consiste principalement en l'inhibition de la recapture de la dopamine et, dans une moindre mesure, en l'inhibition de la recapture de la noradrénaline.

Ensuite, la mirtazapine **L15** est un antidépresseur tétracyclique qui stimule la libération de sérotonine et de noradrénaline en bloquant les autorécepteurs associés à ces deux neurotransmetteurs.

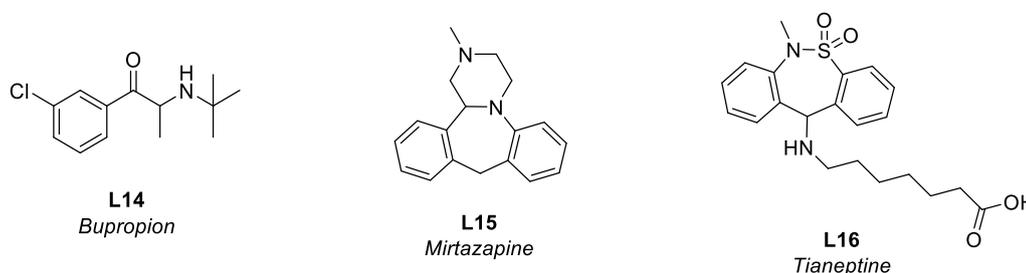


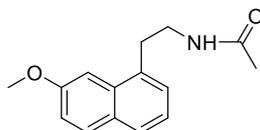
Figure 5

Enfin, la tianeptine **L16** a une structure proche des antidépresseurs tricycliques mais a un fonctionnement pharmacologique totalement différent. Son mode d'action n'a d'ailleurs toujours pas été entièrement élucidé. Certains le considèrent comme un promoteur de la recapture de sérotonine (mécanisme d'action opposé à celui des ISRS évoqué au paragraphe I-4) c) qui permettrait d'augmenter les taux en dopamine dans le cerveau. D'autres études ont montré son implication dans le rétablissement de la neuroplasticité de l'hippocampe.¹⁶

¹⁶ McEwen, B. S. ; Olié, J. P. *Molecular Psychiatry*, **2005**, *10*, 525-537.

I-3) f – Analogues de la mélatonine¹⁷

Il n'existe à l'heure actuelle qu'un représentant de cette famille : l'agomélatine **L17**.



L17
Agomélatine

Figure 6

En effet, ce composé est un analogue de la mélatonine, la neurohormone régulant les rythmes circadiens. Cet antidépresseur a un mode d'action non aminergique, c'est-à-dire qu'il n'influe pas sur les voies de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine. C'est un agoniste des récepteurs associés à la mélatonine et un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C}. Bien que proche structurellement de la neurohormone naturelle, l'agomélatine présente des propriétés pharmacologiques différentes notamment un temps de demi-vie plus important (2,3 h pour l'agomélatine contre 40 min pour la mélatonine).¹⁸ De plus, ce composé est huit fois plus affiné du récepteur MT₁ et trois fois plus affiné du récepteur MT₂ que le ligand endogène (K_i (MT₁) = 0.1 nM ; K_i (MT₂) = 0.12 nM). A noter, toutefois, que son mode d'action ne reste que partiellement expliqué.

L'agomélatine est actuellement disponible sur le marché français du médicament sous le nom de Valdoxan®. Elle est commercialisée depuis février 2009 en France par les laboratoires Servier.

II- La mélatonine

II-1) Découverte

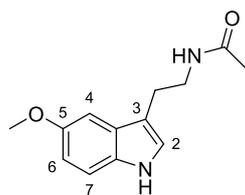
La mélatonine **L18** a été découverte en 1953 par le Dr Aaron B. Lerner, un dermatologue de Yale, qui s'intéressait à la cause du vitiligo (ou leucodermie), une maladie de peau causant des décolorations de la peau. En effet, dans un article scientifique de 1917, il est décrit la décoloration de la peau de têtards qui avaient été mis au contact d'épiphyes (ou glandes pinéales) bovines. Le Dr Lerner décide alors d'isoler la molécule responsable de ce blanchissement de l'épiderme et collecte pour cela 2500 épiphyes bovines desquelles il a pu extraire quelques milligrammes d'un mélange d'hormones.¹⁹ Après chromatographie, il s'aperçoit que le composé qui l'intéresse est synthétisé en très faibles quantités dans la glande pinéale. Bien que les quantités isolées d'hormone se soient avérées trop faibles pour effectuer des analyses structurales permettant d'élucider directement sa structure moléculaire, il a pu, par déductions successives, établir que le produit concerné était la *N*-acétyl-5-méthoxytryptamine.²⁰

¹⁷ De Bodinat, C. ; Guardiola-Lemaitre, B. ; Mocaër, E. ; Renard, P. ; Muñoz, C. ; Millan, M. *J. Nature Reviews-Drug Discovery*, **2010**, 9, 628-642.

¹⁸ San, L. ; Arranz, B. *Eur. Psychiatry*, **2008**, 23, 396-402.

¹⁹ Lerner, A. B. ; Case, J. D. ; Takahashi, Y. ; Lee, T. H. ; Mori, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 2587.

²⁰ Lerner, A. B. ; Case, J. D. ; Heinzelman, R. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 6084-6085.



L18
Mélatonine
Figure 7

Le Dr Lerner nomme la substance « mélatonine », « méla » en référence à la mélanine car elle éclaircit les cellules produisant cette substance, et « tonine » en référence à sa structure proche de celle de la sérotonine.²¹

C'est une structure indolique comportant, en position 3, une chaîne latérale *N*-acétyléthylamine et, en position 5, un groupement méthoxy qui rend la molécule amphiphile.

II-2) Biosynthèse

La mélatonine est principalement synthétisée dans la glande pinéale en période d'obscurité. Des traces de cette hormone sont également retrouvées au niveau de la rétine et dans d'autres tissus tels que la moelle osseuse, les glandes lacrymales, les lymphocytes, les globules rouges... Sa biosynthèse s'effectue en deux étapes enzymatiques, à partir de la sérotonine, elle-même obtenue à partir du L-tryptophane.²² Le schéma suivant récapitule la voie de biosynthèse de la mélatonine :

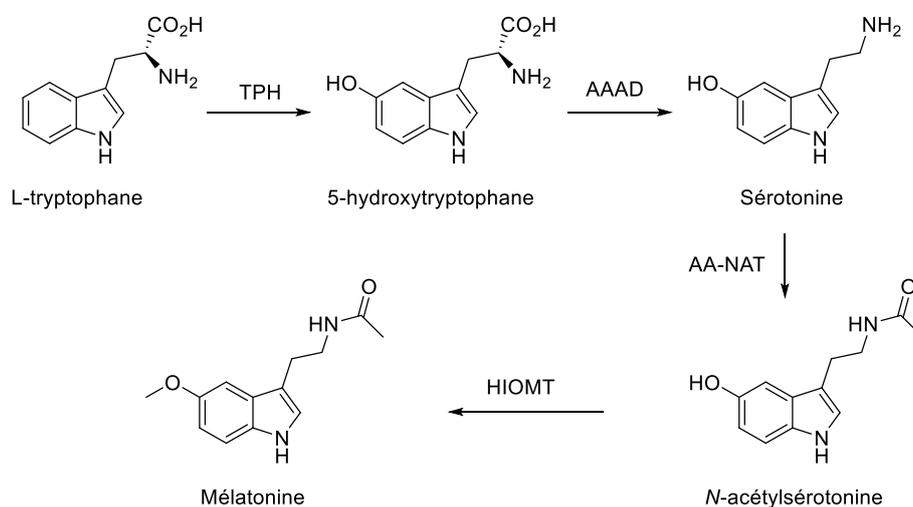


Schéma 1

Le L-tryptophane subit tout d'abord une étape d'hydroxylation en position 5 par la tryptophane hydroxylase (TPH). L'enzyme aminoacide aromatique décarboxylase (AAAD) permet ensuite la conversion du 5-hydroxytryptophane, obtenu précédemment, en sérotonine. Cette dernière

²¹ Macchi, M. M. ; Bruce, J. N. *Frontiers in Neuroendocrinology*, **2004**, 25, 177-195.

²² Boutin, J. A. ; Audinot, V. ; Ferry, G. ; Delagrangé, P. *Trends in Pharmacological Sciences*, **2005**, 26, 412-419.

est transformée en *N*-acétylsérotinine grâce à la sérotinine *N*-acétyltransférase (AA-NAT) et à son cofacteur, l'acétyl-coenzyme A (AcCoA). La mélatonine est obtenue en une étape à partir de cet intermédiaire par action de l'enzyme hydroxyindole *O*-méthyltransférase (HIOMT) qui transfère un groupement méthyle depuis la *S*-adénosylméthionine vers le groupement hydroxy en position 5 du squelette indolique.

L'enzyme AA-NAT est souvent décrite comme le facteur limitant dans la biosynthèse de la mélatonine.^{23,24} En effet, cette enzyme n'est présente que dans les tissus où la mélatonine est synthétisée. De plus, son activation est dépendante de deux processus mettant en jeu d'une part l'adénosine monophosphate (AMP) cyclique et, d'autre part, les ions calcium. Autrement dit, la sécrétion de mélatonine est elle-même liée à ces processus, tout en étant contrôlée par les changements de luminosité.

La *figure 8* permet d'expliquer, plus clairement, la voie biologique qui permet de passer d'un signal lumineux (jour/nuit) à l'activation d'une enzyme (on/off).²⁵

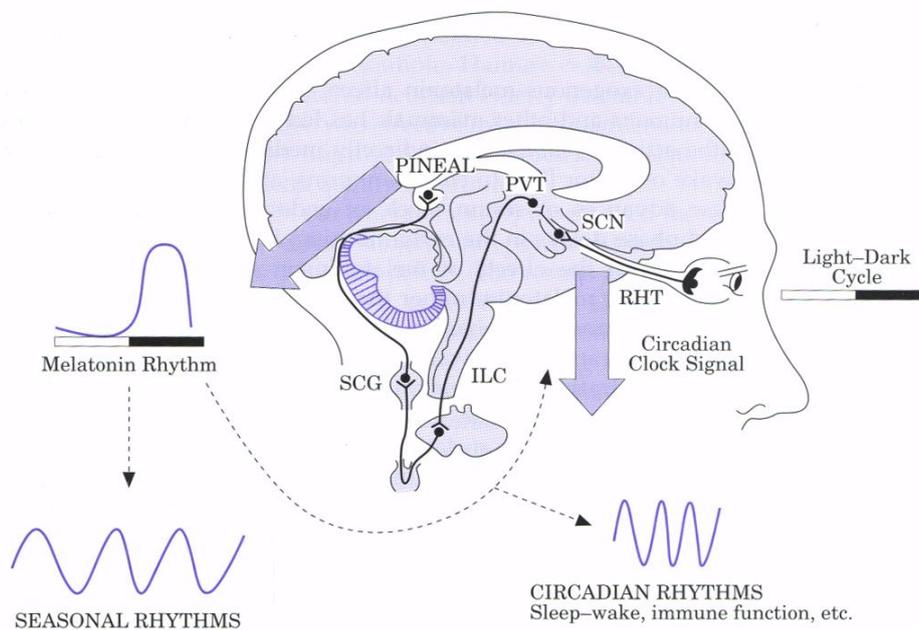


Figure 8: Mécanisme de contrôle de la biosynthèse de la mélatonine. RHT = axe rétinohypothalamique, SCN = noyau suprachiasmatique, PVT = noyau paraventriculaire, ILC = colonne intermédiolatérale thoracique, SCG = ganglion cervical supérieur.²⁵

En absence de lumière, la rétine transmet un message au noyau suprachiasmatique (SCN) *via* l'axe rétinohypothalamique (RHT). Ce *stimuli* est ensuite transféré par le noyau suprachiasmatique au noyau paraventriculaire (PVT) jusqu'à la colonne intermédiolatérale thoracique (ILC), qui poursuit la transmission du message jusqu'au ganglion cervical supérieur (SCG). La stimulation des neurones post-ganglionnaires conduit à la sécrétion de noradrénaline qui est captée par des récepteurs en surface des pinélocytes (cellules exocrines de la glande pinéale). La noradrénaline active alors deux types de récepteurs : β_1 et α_1 . Les récepteurs β -adrénergiques permettent la transformation par l'adénylate cyclase de l'ATP en AMP cyclique, qui va lui-même entraîner la synthèse de protéines conduisant à l'activation de l'enzyme AA-

²³ Nowak, J. Z. ; Zawilska, J. B. *Pharm. World Sci.*, **1998**, 20, 18-27.

²⁴ Claustrat, B. ; Brun, J. ; Chazot, G. *Sleep Med. Rev.*, **2005**, 9, 11-24.

²⁵ Cardinali, D. P. ; Pévet, P. *Sleep Med. Rev.*, **1998**, 2, 175-190.

NAT. Les récepteurs $\alpha 1$ activent la phospholipase C (ou C-kinase), qui aide à la mise en action de l'adénylate cyclase. (figure 9).²⁶ De plus, l'activation de cette kinase engendre une augmentation du taux d'ions calcium qui provoque également la mise en route de l'enzyme AA-NAT.²³

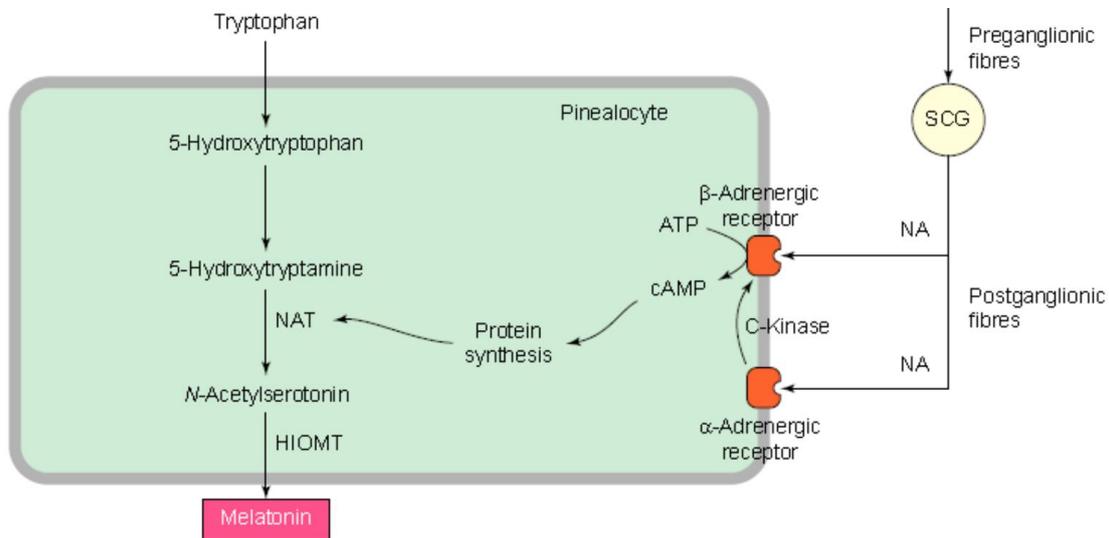


Figure 9: Diagramme expliquant l'activation de AA-NAT au niveau cellulaire.²⁶

L'activité de l'enzyme AA-NAT est 30 à 70 fois supérieure la nuit par rapport au jour. Le profil de la quantité de mélatonine dans le sang en fonction de l'heure est représenté ci-dessous (figure 10-A). Il est à noter qu'aucun stockage de l'hormone ne se fait dans la glande pinéale et que, par conséquent, la quantité de mélatonine dans le sang est similaire à celle présente dans les pinealocytes.

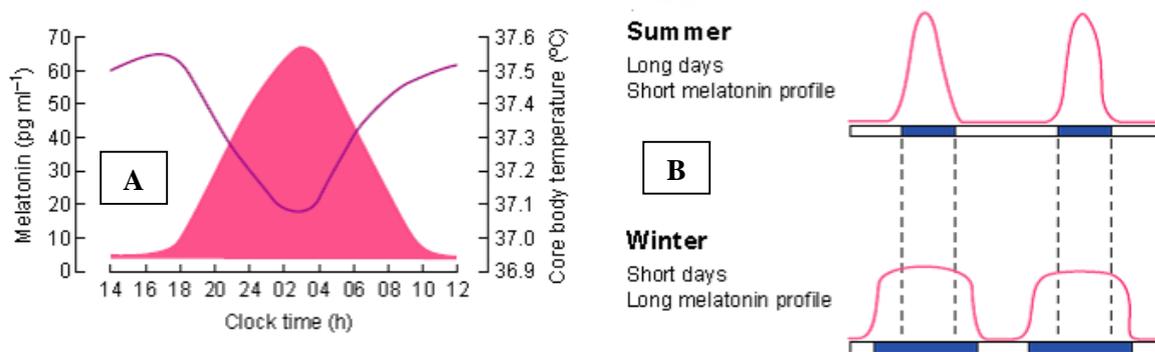


Figure 10: A - Evolution du taux de mélatonine et de la température corporelle dans l'organisme humain en fonction du temps. B - Différences d'amplitudes dans la sécrétion de mélatonine entre été et hiver.

²⁶ Arendt, J. *Rev. Reprod.*, **1998**, 3, 13-22.

La sécrétion de mélatonine commence vers 18h00, atteint son maximum aux alentours de 3h00 et se termine vers 9h00 en moyenne. En période hivernale, les jours étant plus courts, la sécrétion hormonale commence plus tôt et se finit plus tard (*figure 10-B*).

II-3) Métabolisme

La mélatonine diffuse très rapidement de la glande pinéale, où elle est sécrétée, vers la circulation sanguine et ne rencontre aucune difficulté à traverser les membranes cellulaires, du fait de sa grande lipophilie.

Le temps de demi-vie de la mélatonine est de l'ordre de 30 minutes. Le premier passage hépatique est important : le foie élimine de 92% à 97% de l'hormone en la transformant en différents métabolites.²¹ Parmi ces métabolites, la 6-hydroxymélatonine est la substance majoritaire (*schéma 2*).²⁷ Plusieurs familles de cytochromes P450 sont à l'origine de cette oxydation. L'hydroxymélatonine subit ensuite une glucuroconjugaison ou une sulfoconjugaison pour être éliminée de l'organisme par les voies urinaires. Une plus faible quantité de mélatonine est transformée en 5-méthoxycynurénine et ce, en deux étapes. L'hormone peut également subir des réactions de déméthylation ou de déacétylation qui donneront divers métabolites minoritaires.

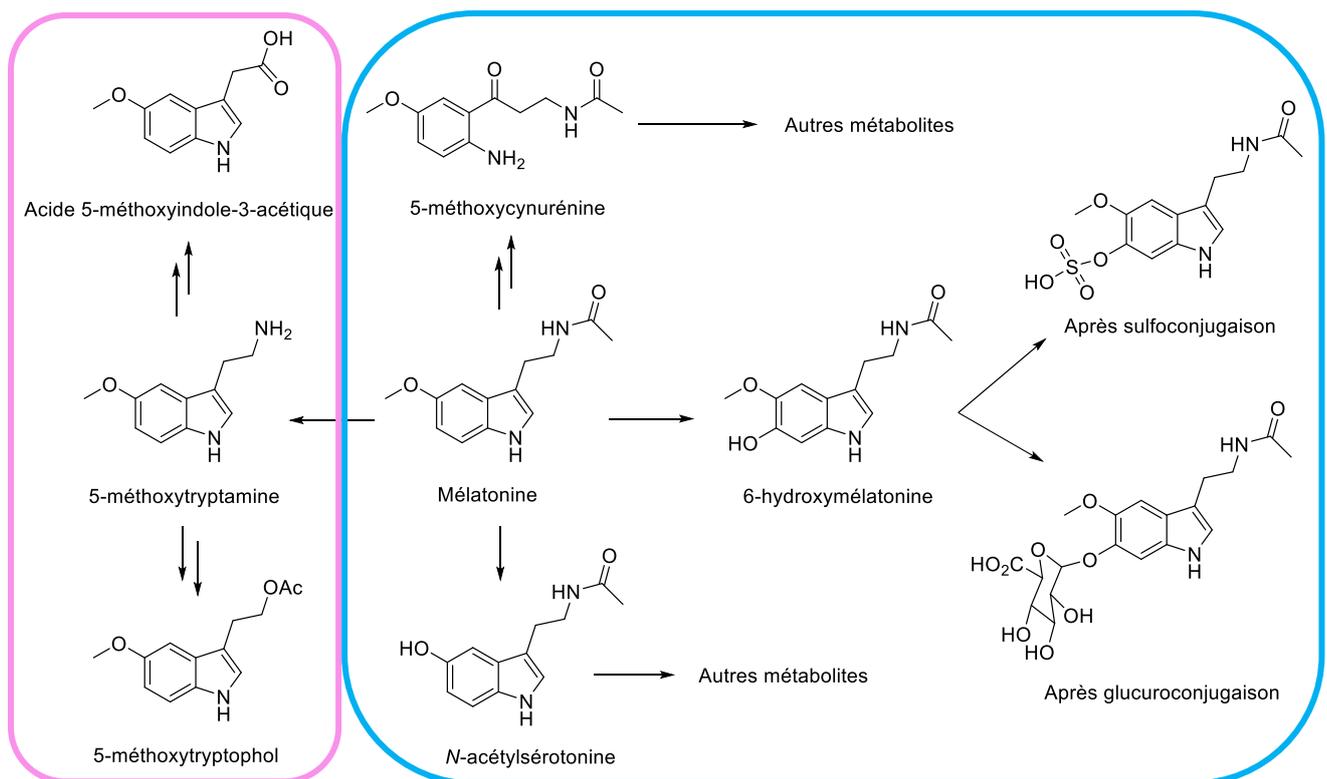


Schéma 2: Métabolisation de la mélatonine au niveau de la rétine (cadre rose) et au niveau du foie (cadre bleu).

²⁷ Hardeland, R. *Cell. Mol. Life Sci.*, **2008**, 65, 2001-2018.

La mélatonine est également synthétisée et métabolisée en plus faibles quantités au niveau de la rétine. Dans ce cas, le principal métabolite est la 5-méthoxytryptamine qui conduit ensuite au 5-méthoxytryptophol et à l'acide 5-méthoxyindole-3-acétique.²⁸

II-4) Rôle physiologique

Ce paragraphe a pour but de présenter de façon non exhaustive les différentes activités biologiques de la mélatonine.

II-4) a – Régulation de l'horloge biologique^{29,30}

La principale activité de la mélatonine s'avère son rôle de régulation de l'horloge biologique, rôle qui est en fait double : elle est capable de décaler les rythmes biologiques (avance ou retard) et de réguler les modifications biologiques liées aux cycles saisonniers.

La mélatonine est couramment utilisée pour ses propriétés chronobiotiques.³¹ Par définition, elle est capable d'avancer ou de retarder les rythmes biologiques. Par exemple, elle est souvent administrée aux gens souffrant de jet-lag (ou syndrome du décalage horaire). En effet, lors d'un long voyage, l'organisme est soumis de façon prolongée à la lumière du jour, ce qui entraîne un décalage dans le cycle de sécrétion de la mélatonine et, par conséquent, entraîne des problèmes de sommeil. Il en va de même pour les personnes travaillant de nuit qui, exposées à la lumière artificielle de leur lieu de travail, voient leur sécrétion de mélatonine décalée dans le temps (jusqu'à 9 heures de décalage). L'administration de mélatonine permet d'améliorer la qualité et l'efficacité du sommeil tout en maintenant une durée de 24 heures pour les rythmes circadiens.

Par ailleurs, la mélatonine est une hormone dépendante des cycles saisonniers.³² En effet, la longueur de la phase de sécrétion hormonale dépend de la longueur des jours, plus courts en hiver qu'en été comme expliqué sur la *figure 10*. Ces modifications périodiques influent sur le métabolisme, le comportement, la reproduction... Des implants de mélatonine, commercialisés sous le nom de Mélovine®, sont d'ailleurs utilisés pour la reproduction des ovins. Par ailleurs, certaines personnes souffrent de désordre affectif saisonnier, autrement dit de dépression légère due à l'allongement de la durée des nuits, ce qui provoque chez ces personnes des perturbations du sommeil, de l'appétit, de la sexualité,... Si, bien souvent, la rémission se fait d'elle-même lorsque les journées plus longues et plus lumineuses de l'été arrivent, l'absorption de la mélatonine peut améliorer l'état dépressif hivernal.

²⁸ Zawilska, J. B. ; Nowak, J. Z. *Neurochem. Int.*, **1992**, 20, 23-36.

²⁹ Claustrat, B. ; Brun, J. ; Chazot, G. *Sleep Med. Rev.*, **2005**, 9, 11-24.

³⁰ Reiter, R. J. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, **2003**, 17, 273-285.

³¹ Arendt, J. ; Skene, D. J. *Sleep Med. Rev.*, **2005**, 9, 25-39.

³² Macchi, M. M. ; Bruce, J. N. *Frontiers in Neuroendocrinology*, **2004**, 25, 177-195.

II-4) b – Propriétés anti-oxydantes

Plusieurs études ont montré que la mélatonine agissait comme un piège à radicaux. En effet, elle peut agir sur les radicaux hydroxyles (HO°), peroxydes (ROO°), nitroso (NO°) mais aussi l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$), l'acide hypochloreux (HClO), les ions peroxytrinitres (ONOO^-)...

De ces réactions sont issus différents métabolites, dont la 5-méthoxycynurénine et la 6-hydroxymélatonine, représentés sur le *schéma 2*. La plupart des métabolites générés sont eux-mêmes des espèces susceptibles de piéger des radicaux. Lors du captage d'un radical par la mélatonine, c'est une véritable cascade de protection anti-oxydante qui se met en route.

Par ailleurs, la sécrétion de mélatonine permet d'activer plusieurs enzymes aux propriétés anti-oxydantes telles que les superoxydes dismutases, certaines catalases et la glutathion peroxydase. Elle entraîne aussi l'inhibition d'autres types d'enzymes, et notamment de la synthase d'acide nitrique qui génère des radicaux nitroso. La mise en route de tout ce système antioxydant a pour but de diminuer les marqueurs de l'inflammation et de protéger les neurones. D'ailleurs, la mélatonine a fait preuve d'une protection anti-oxydante efficace dans certains modèles animaux atteints de la maladie de Parkinson ou d'Alzheimer.

Les différentes études publiées jusque-là sont parfois controversées du fait qu'elles utilisent des doses pharmacologiques de mélatonine (de 1 à 10 mg) très supérieures aux doses physiologiques (de l'ordre de 100 μg) observées dans l'organisme.³³ Cependant, il semblerait que certains tissus produisent une quantité de mélatonine bien supérieure au taux plasmatique mesuré, rendant ainsi sa quantité suffisante pour qu'elle puisse exprimer ses propriétés anti-oxydantes et son rôle de piège à radicaux. Les mitochondries, quant à elles, semblent être des réservoirs à mélatonine, possédant des récepteurs mélatoninergiques à la fois membranaires et nucléaires.³⁴ L'hormone fixée aux récepteurs membranaires permet la stabilisation des parois internes et prévient l'oxydation lipidique des membranes. La mélatonine, interagissant avec les récepteurs présents au niveau des noyaux, protège l'ADN mitochondrial de l'oxydation.

II-4) c – Protection cardio-vasculaire

Il a été démontré que la mélatonine avait une influence sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque, deux paramètres biologiques soumis à des rythmes circadiens.³⁵ Certains voient également un lien entre la fréquence des malaises cardiaques (infarctus, arrêt cardiaque, arythmie ventriculaire, etc.) le matin et la diminution à ce moment-là de la quantité de mélatonine dans l'organisme.

De plus, des récepteurs mélatoninergiques sont retrouvés dans l'aorte, le tissu du ventricule gauche et les artères coronaires. L'activation du récepteur MT_1 génère le mécanisme de vasoconstriction tandis que le récepteur MT_2 est à l'origine d'un phénomène de vasodilatation.

Enfin, la mélatonine intervient dans plusieurs autres processus : la régulation de la production de cholestérol et sa catabolisation en acides biliaires, l'augmentation de l'activité et de la

³³ Hardeland, R. *Endocrine*, **2005**, *27*, 119-130.

³⁴ Leon, J. ; Acuña-Castroviejo, D. ; Sainz, R. M. ; Mayo, J. C. ; Tan, D.-X. ; Reiter, R. J. *Life Sci.*, **2004**, *75*, 765-790.

³⁵ Katsi, V. ; Karagiorgi, I. ; Makris, T. ; Papavasileiou, M. ; Androulakis, A. E. ; Tsioufis, C. ; Tousoulis, D. ; Stefanadis, C. ; Kallikazaros, I. E. *Cardiovascular Endocrinology*, **2012**, *1*, 13-18.

synthèse de lipoprotéines de basse densité... Grâce à son action anti-oxydante, la mélatonine permet de protéger les tissus et les cellules cardiovasculaires (captage des radicaux libres, empêchement de l'oxydation lipidique,...). Elle a également montré des propriétés intéressantes pour empêcher et combattre l'artériosclérose.³⁶

II-4) d – Action oncologique³⁷

Comme il a été évoqué au paragraphe II-4) b, la mélatonine empêche la détérioration de l'ADN due à l'attaque de radicaux. L'apparition de tumeurs est ainsi limitée par cette protection anti-oxydante.

Par ailleurs, comme évoqué précédemment, la mélatonine a un effet protecteur antioxydant vis-à-vis des cellules en empêchant, entre autres, l'oxydation des bicouches lipidiques qui provoquerait l'apoptose de la cellule. Cependant, il semblerait que l'hormone, à effet anti-apoptotique sur les cellules saines, se transforme en facteur pro-apoptotique en présence de cellules tumorales. La mélatonine agit sur différents systèmes permettant de freiner la prolifération cancéreuse : récepteurs à œstrogènes, protéine kinase C, aromatasés et télomérases, métabolisme et transport d'acides gras,... Concernant les acides gras, la mélatonine influence la capture et la métabolisation de l'acide linoléique qui entraîne la libération de facteurs de croissance permettant le développement tumoral.

Par ailleurs, des essais ont été effectués en administrant à des patients un mélange de traitement anticancéreux et de mélatonine.³⁸ Il semblerait que l'hormone ait un effet synergique qui permettrait de diminuer considérablement la dose d'anticancéreux pour un même effet thérapeutique. De surcroît, de par ses propriétés anti-oxydantes, l'administration de mélatonine atténuerait les effets indésirables des traitements.

II-4) e – Relations avec le système immunitaire³⁹

Plusieurs relations entre la mélatonine et le système immunitaire ont été mises en évidence. Pour commencer, lors de pinéalectomie, le poids des principaux organes du système immunitaire est considérablement diminué et la fonctionnalité de ces organes fortement perturbée : le thymus produit moins de lymphocytes T et la pulpe rouge de la rate n'est plus fonctionnelle. De plus, en l'absence de sécrétion de mélatonine, le taux d'interleukines et de cellules NK (de l'anglais '*Natural Killer*', cellules qui participent à la défense de l'organisme) chute, tout comme la capacité de l'organisme à produire des lymphocytes B et donc des anticorps. Le système immunitaire apparaît plus efficace en hiver lors de l'arrivée de jours plus courts et d'une sécrétion prolongée de mélatonine.

Par ailleurs, les lymphocytes sont des sécréteurs de mélatonine qui possèdent également des récepteurs membranaires et nucléaires associés à cette hormone. Comme évoqué précédemment, la mélatonine peut alors réguler l'apoptose de ces cellules immunitaires.

³⁶ Favero, G. ; Rodella, L. F. ; Reiter, R. J. ; Rezzani, R. *Mol. Cell. Endocr.*, **2014**, 382, 926-937.

³⁷ Blask, D. E. *Sleep Med. Rev.*, **2009**, 13, 257-264.

³⁸ Sainz, R. M. ; Mayo, J. C. ; Rodriguez, C. ; Tan, D. X. ; Lopez-Burillo, S. ; Reiter, R. J. *Cell. Mol. Life Sci.*, **2003**, 60, 1407-1426.

³⁹ Carillo-Vico, A. ; Guerrero, J. M. ; Lardone, P. J. ; Reiter, R. J. *Endocrine*, **2005**, 27, 189-200.

La mélatonine a montré de bons effets thérapeutiques contre un certain nombre de virus : encéphalite virale, virus de la forêt de Semliki, virus du Nil occidental,... L'administration de mélatonine retarde le développement de la maladie, évite, dans certains cas, la paralysie et diminue même le taux de mortalité dans quelques études. Grâce à elle, la diminution du nombre de lymphocytes T et B chez les personnes atteintes du sida est limitée. La mélatonine a aussi démontré des effets thérapeutiques contre l'arthrite rhumatoïde ainsi que dans les cas de chocs septiques. A noter, enfin, qu'il a été envisagé d'utiliser la mélatonine comme immunosuppresseur pour les patients ayant recours à une greffe.

II-4) f – Autres propriétés

La mélatonine présente un caractère soporifique qui provoque une augmentation de la fatigue, une diminution du temps d'endormissement, d'un alourdissement de la profondeur du sommeil...²⁸ Ces bienfaits sur le sommeil sont en partie dus à l'action thermorégulatrice de la mélatonine : plus la température corporelle est basse, meilleur est le sommeil. Comme il est montré *figure 10*, la courbe de la température du corps suit une courbe inversement proportionnelle à la quantité d'hormone sécrétée. Le Circadin®, une formulation consistant en la libération prolongée de mélatonine, est ainsi utilisé pour traiter des personnes âgées souffrant de troubles du sommeil et d'épisodes insomniaques. Un analogue de la mélatonine, le ramelteon, commercialisé aux Etats-Unis sous le nom de Rozerem®, est prescrit contre l'insomnie (*figure 11*).

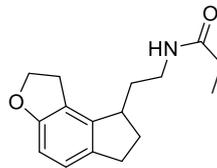


Figure 11: Ramelteon (Rozerem®).

La mélatonine est également impliquée dans la régulation de la reproduction puisqu'il a été montré qu'elle influençait le rythme saisonnier des fonctions reproductives. En effet, la mélatonine gouverne la sécrétion de prolactine ainsi que l'apparition et la durée de la période de reproduction.²⁸ Par ailleurs, il semblerait que l'administration de mélatonine bloque l'ovulation et inhibe la motilité du sperme.⁴⁰ Ces observations rendent l'hormone intéressante pour le développement de nouveaux contraceptifs. Enfin, le déclenchement de la puberté entraîne une diminution de la quantité de mélatonine sécrétée.

De plus, les bienfaits de la mélatonine ont été mis en évidence chez des rats souffrant de diabète de type II.⁴¹ Il apparaît un lien de réciprocité entre les rythmes circadiens et l'homéostasie en glucose. D'une part, chez les diabétiques, le taux de mélatonine est bas puisque le diabète diminue la quantité de noradrénaline libérée dans la glande pinéale et freine donc la sécrétion

⁴⁰ Arendt, J. *Reviews of Reproduction*, **1998**, 3, 13-22.

⁴¹ Frese, T. ; Bach, A. G. ; Mühlbauer, E. ; Pönicke, K. ; Brömme, H.-J. ; Welp, A. ; Peschke, E. *Life Sci.*, **2009**, 85, 526-533.

de la neurohormone. D'autre part, la mélatonine permet de diminuer le taux d'insuline libérée par les cellules β du pancréas.

Enfin, les effets antinociceptifs (*i.e.* capacité à inhiber la sensibilité à la douleur) de la mélatonine ont été démontrés.^{42,43} L'activation de récepteurs liés aux protéines G entraîne une diminution de la production d'AMP cyclique semblable à celle constatée lors de l'administration d'opioïdes. L'augmentation de mélatonine dans l'organisme se traduit par la sécrétion de β -endorphines qui possèdent une grande capacité analgésique et procurent une sensation de bien-être. Des travaux de la littérature ont montré que le récepteur associé à la mélatonine MT₂ serait impliqué dans le mécanisme de régulation de la douleur.⁴⁴

II-5) Récepteurs mélatoninergiques

La mélatonine possède plusieurs sites de liaison, dont les deux principaux sont des récepteurs membranaires. L'étude de ces récepteurs n'est pas évidente puisqu'aucune structure cristallographique n'est encore disponible à ce jour. C'est l'utilisation de radioligands qui a permis la mise en évidence, la localisation et la caractérisation de ces récepteurs à haute affinité associés à la mélatonine notés MT₁ et MT₂. Un autre site de liaison, noté MT₃, découvert chez l'animal, a été identifié chez l'Homme non pas comme un récepteur transmembranaire, mais comme la quinone réductase 2.

II-5) a – Nomenclature et structure des récepteurs membranaires

Les sites de liaison de la mélatonine ont été étudiés grâce à des radioligands. Historiquement c'est tout d'abord l'utilisation de la [³H]-mélatonine qui a permis de mettre en évidence la présence de trois sites de liaison dans l'organisme. Mais ce radioligand ne présentant pas une activité spécifique suffisante pour la caractérisation et la localisation des récepteurs mélatoninergiques, il a été remplacé par un autre composé radiomarqué : la 2-[¹²⁵I]-mélatonine. Ce sont alors dégagés deux types de récepteurs : les récepteurs à haute affinité pour le radioligand, dénommés ML₁ ; et les récepteurs à plus faible affinité notés ML₂.⁴⁵ Les premières études de clonage ont permis la caractérisation de deux récepteurs, au profil pharmacologique de type ML₁ et codant pour le site de liaison de la 2-[¹²⁵I]-mélatonine, qui ont été alors différenciés sous les noms de Mel_{1a} et Mel_{1b}. Ces récepteurs se sont révélés appartenir à la famille des récepteurs couplés aux protéines G. En nomenclature officielle, ils sont désormais désignés par MT₁ et MT₂. Le site de liaison ML₂ est désormais noté MT₃. Comme déjà mentionné, il s'est avéré qu'il ne s'agissait pas d'un récepteur membranaire mais d'une quinone réductase. Un troisième site de liaison membranaire, non présent chez l'Homme, a été isolé et nommé Mel_{1c}. Nous reviendrons sur ces récepteurs dans un paragraphe ultérieur.

⁴² Srinivasan, V. ; Pandi-Perumal, S. R. ; Spence, D. W. ; Moscovitch, A. ; Trakht, I. ; Brown, G. M. ; Cardinali, D. P. *Brain Res. Bull.*, **2010**, *81*, 362-371.

⁴³ Mauriz, J. L. ; Collado, P. S. ; Veneroso, C. ; Reiter, R. J. ; González-Gallado, J. J. *Pineal Res.*, **2013**, *54*, 1-14.

⁴⁴ Ambriz-Tututi, M. ; Rocha-González, H. I. ; Cruz, S. L. ; Granados-Soto, V. *Life Sci.*, **2009**, *84*, 489-498.

⁴⁵ Olcese, J. ; Cardinali, D. P. ; Krause, D. N. ; Sugden, D. Melatonin receptors, introduction. Last modified on 08/05/2009. Accessed on 05/09/2014. IUPHAR database (IUPHAR-DB), <http://www.iuphar-db.org/DATABASE/FamilyIntroductionForward?familyId=39>.

Les deux principaux sites de liaisons de la mélatonine chez l'Homme sont donc les récepteurs MT₁ et MT₂. Ce sont des récepteurs membranaires couplés aux protéines G (RCPG), classés dans la famille A des RCPG qui regroupe les récepteurs homologues de ceux de la rhodopsine. Ils sont constitués de sept hélices α transmembranaires, trois boucles intracellulaires et trois boucles extracellulaires (*figure 12*).⁴⁶

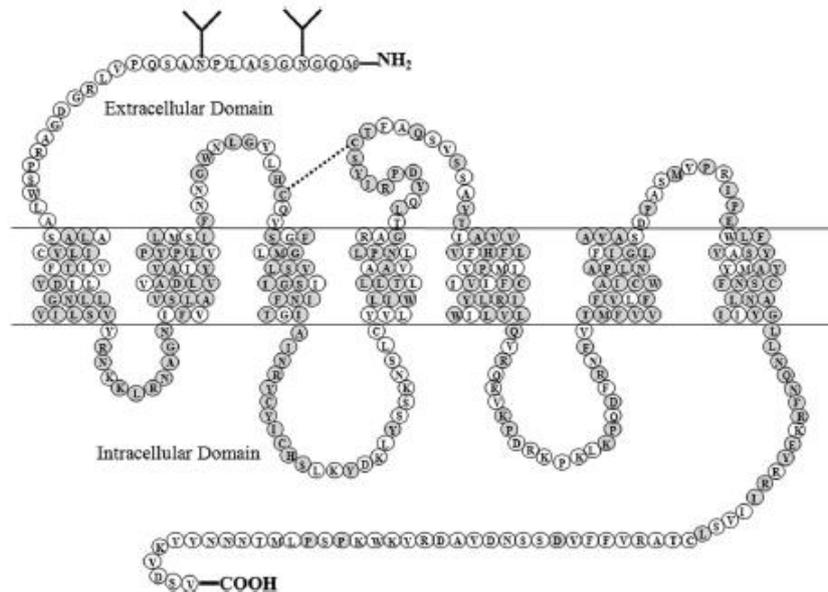


Figure 12: Représentation schématique du récepteur MT₁. En gris, tous les acides aminés communs avec le récepteur MT₂.⁴⁶

Les récepteurs MT₁ et MT₂ sont respectivement composés de 350 et 362 acides aminés et présentent un taux d'homologie d'environ 60%. Ils sont uniques puisqu'ils occupent des localisations chromosomiques distinctes, codés respectivement par les gènes 4q35.1 et 11q21-22n. Ces récepteurs possèdent un ou deux sites de glycosylation sur l'extrémité N-terminale (repérés par des Y sur la *figure 11*) et un pont disulfure entre deux cystéines (Cys100 et Cys177 pour MT₁, Cys113 et Cys190 pour MT₂).

A ce jour, aucune cristallisation des récepteurs MT₁ et MT₂ n'a pu être effectuée mais différents modèles 3D ont vu le jour. Cependant, ces modèles ne sont pas toujours fiables du fait qu'ils sont basés sur l'homologie entre les récepteurs étudiés et d'autres récepteurs de la même famille de RCPG. Le taux de ressemblance entre deux récepteurs est en effet souvent faible.⁴⁷

Malgré tout, l'élaboration de récepteurs mutants et la progression des modèles informatiques ont conduit à des représentations schématiques de l'interaction entre le ligand et les deux récepteurs (*figure 13*).^{48, 49}

⁴⁶ Reppert, S. M. ; Weaver, D. R. *Cell*, **1995**, 83, 1059-1062.

⁴⁷ Pala, D. ; Lodola, A. ; Bedini, A. ; Spadoni, G. ; Rivara, S. *Int. J. Mol. Sci.*, **2013**, 14, 8093-8121.

⁴⁸ Farce, A. ; Chugunov, A. O. ; Logé, C. ; Sabaouni, A. ; Yous, S. ; Dilly, S. ; Renault, N. ; Vergoten, G. ; Efremov, R. G. ; Lesieur, D. ; Chavatte, P. *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, 43, 1926-1944.

⁴⁹ Chugunov, A. O. ; Farce, A. ; Chavatte, P. ; Efremov, R. G. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **2006**, 24, 91-107.

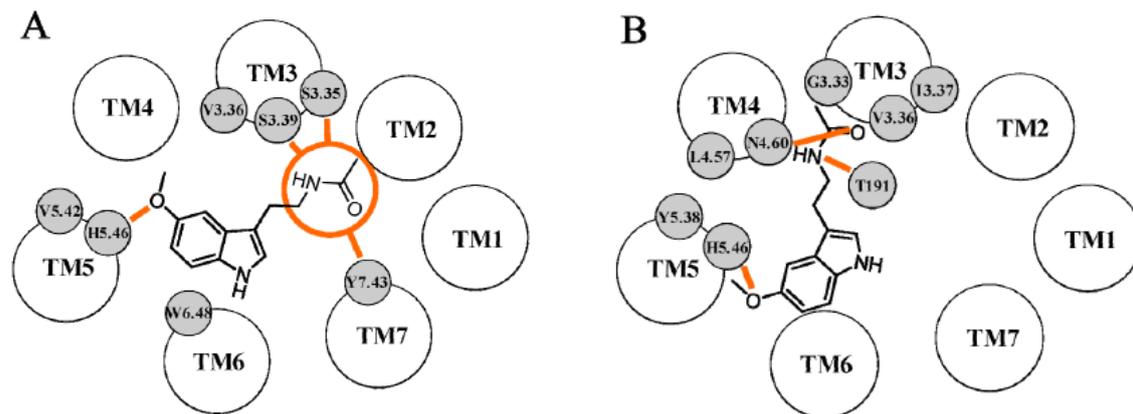


Figure 13: Représentation schématique des interactions ligand/récepteur. En orange sont représentées les liaisons hydrogènes. A- Mélatonine dans MT₁. B- Mélatonine dans MT₂.⁴⁷

Des études ont montré que trois résidus étaient importants pour que le ligand établisse de bonnes interactions avec le récepteur dans le cas de MT₁ : Ser110, Ser114 et His195 (*partie A, figure 13*). Les sérines interagissent avec l'atome d'azote et le groupement carbonyle de la chaîne éthylacétamide tandis que l'histidine établit une liaison hydrogène avec l'oxygène du groupement méthoxy. Dans le cas du second récepteur, MT₂, plusieurs acides aminés semblent importants pour obtenir une bonne affinité entre le récepteur et son ligand : Met120, Gly121, Ser123, Ser127, Asn175, Val204, Asn268, Leu272, Ala275, Val291, Leu295 et Tyr298. La modification de n'importe lequel de ces résidus entraîne une chute de l'affinité de la mélatonine pour le site de liaison. Les sérines 123 et 127, analogues directes des sérines 110 et 114 pour le récepteur MT₁, ont une incidence moins grande pour le récepteur MT₂. L'asparagine 175 est à l'origine d'une interaction avec l'oxygène du motif amide, la valine 204 et la leucine 272 sont deux acides aminés lipophiles qui induisent une interaction de π -stacking avec le noyau indolique, la tyrosine 298 partageant une liaison hydrogène avec l'atome d'oxygène du groupement méthoxy. Cependant, la diversité des résultats obtenus ne permet pas d'établir un seul et unique modèle pour le cas du récepteur MT₂. Pour finir, d'après tous ces travaux, la conformation de la mélatonine, ou en d'autres termes la façon dont la mélatonine se positionne vis-à-vis des différents domaines transmembranaires, n'est pas identique suivant qu'elle se lie au récepteur MT₁ ou au récepteur MT₂.

II-5) b – Localisation des récepteurs

Plusieurs moyens existent pour déterminer la localisation des récepteurs membranaires : ⁵⁰

- La RT-PCR (*Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction*) qui consiste en la localisation d'ARN ;
- L'hybridation *in situ*, où une sonde marquée permet, par complémentarité, de localiser une séquence ADN ou ARN recherchée ;
- L'immunohistochimie qui vise le repérage de protéines grâce à l'utilisation d'anticorps ;

⁵⁰ Zlotos, D. P. ; Jockers, R. ; Cecon, E. ; Rivara, S. ; Witt-Enderby, P. A. *J. Med. Chem.*, **2014**, 57, 3161-3185.

- L'utilisation d'un radioligand basée sur l'affinité ligand/récepteur (c'est l'analyse la plus couramment utilisée).

Ces différentes techniques ont permis la localisation des sites de liaison de la mélatonine dans plusieurs tissus chez l'Homme.

Les récepteurs MT₁ sont exprimés dans le noyau suprachiasmatique et dans d'autres régions du cerveau (hippocampe, cervelet, cortex occipital, cortex frontal, cortex pariétal, thalamus, etc...). Ils ont également été localisés au niveau de tissus périphériques tels que les artères, les tissus adipeux ou la rétine.

Les sites de liaison MT₂, quant à eux, sont également présents dans certaines zones du cerveau comme le cervelet et l'hippocampe et dans les tissus périphériques. Ce type de récepteurs n'est pas exprimé chez le fœtus.

Les deux types de récepteurs sont retrouvés dans les tissus et cellules du système immunitaire (thymus, rate, lymphocytes) mais aussi dans le tractus gastro-intestinal, les reins, le foie, le pancréas, les poumons, etc. A noter que la répartition tissulaire et cellulaire de MT₁ et MT₂ dépend également des espèces étudiées.

II-5) c – Transduction des signaux^{51,52}

L'activation des récepteurs transmembranaires MT₁ ou MT₂ conduit à une cascade de signalisation cellulaire. Le mécanisme de transduction primaire consiste en l'inhibition de l'adénylate cyclase qui transforme l'ATP en AMP cyclique. Ce processus est provoqué par l'interaction entre les récepteurs et la sous-unité α des protéines de la famille des G_i/G_o.

Dans le cas des récepteurs MT₁, l'inhibition de l'adénylate cyclase s'accompagne d'une diminution de l'activité de la protéine kinase A (PKA) et de la phosphorylation de la protéine CREB impliquée dans la régulation de l'expression des gènes (figure 14). La modulation de la PKA permet l'activation des canaux calciques BK_{Ca} et l'augmentation du taux intracellulaire de calcium.

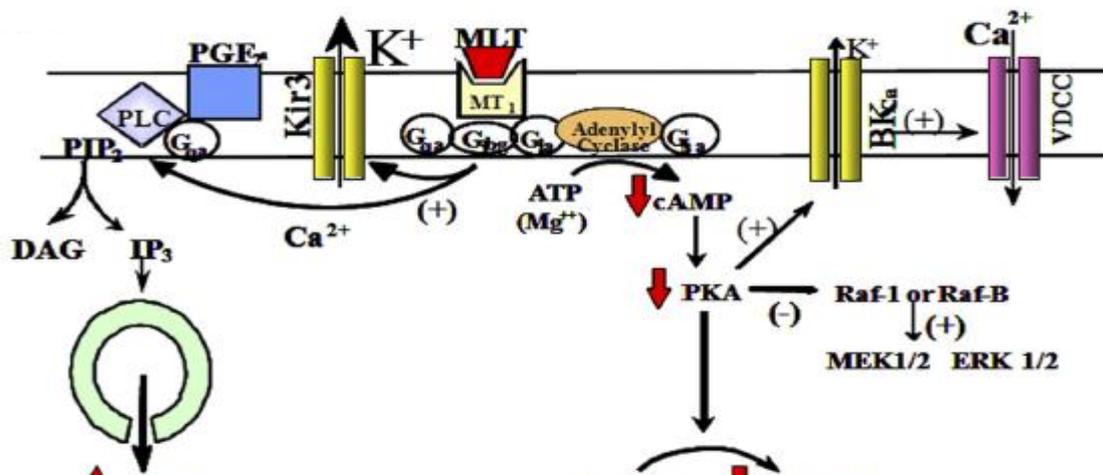


Figure 14 : Transduction des signaux après activation du récepteur MT₁.⁵²

⁵¹ Witt-Enderby, P. A. ; Bennett, J. ; Jarzynka, M. J. ; Firestone, S. ; Melan, M. A. *Life Sci.*, **2003**, 72, 2183-2189.

⁵² Dubocovich, M. L. ; Delagrange, P. ; Krause, D. N. ; Sugden, D. ; Cardinali, D. P. ; Olcese, J. *Pharmacol. Rev.*, **2010**, 62, 343-380.

Par ailleurs, la sous-unité dimérique $\beta\gamma$ active les canaux potassiques Kir3 et la phospholipase C qui, *via* l'hydrolyse du PIP₂ en IP₃, conduit à la hausse de la concentration en calcium à l'intérieur des cellules.

L'activation des récepteurs MT₂ est à l'origine de l'inhibition de la synthèse de l'AMP cyclique *via* la sous-unité α mais également de la synthèse de la guanosine monophosphate (GMP) cyclique de façon indirecte (figure 15). La deuxième sous-unité G $\beta\gamma$ provoque l'augmentation de la concentration intracellulaire en ions calcium au travers de l'activation de la phospholipase C. L'activité de la protéine kinase C (PKC) est aussi accrue entraînant un ensemble de réactions cellulaires.

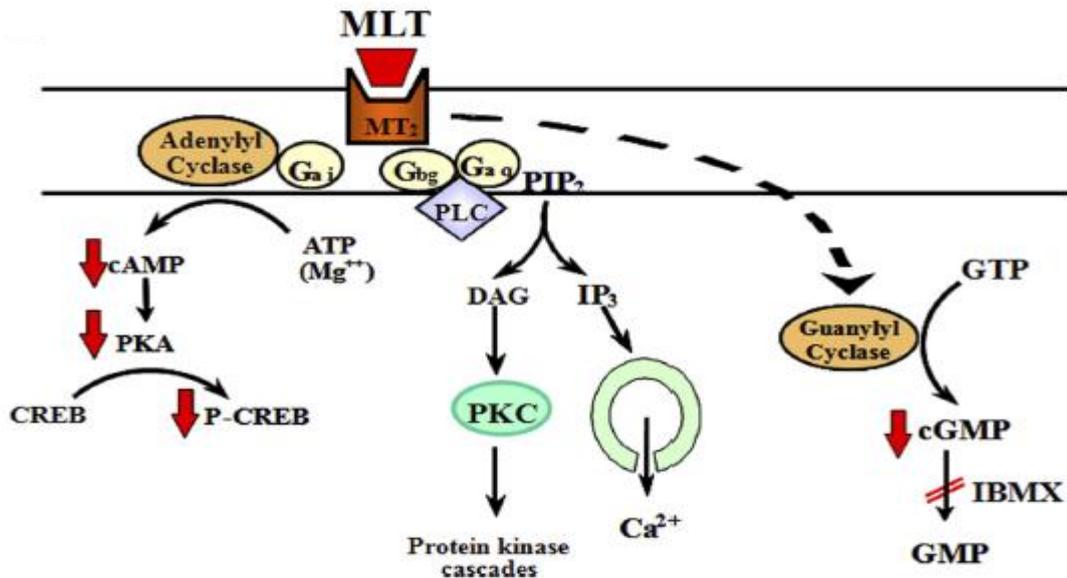


Figure 15 : Transduction des signaux après activation du récepteur MT₂.⁵²

II-5) d – Les autres sites de liaison

Il existe un troisième site de liaison membranaire, noté Mel_{1c}, qui n'a été observé chez aucun mammifère mais qui a été isolé chez les oiseaux et les amphibiens.⁵² Ce récepteur est orthologue du récepteur GPR50 retrouvé chez les mammifères.⁵³ Autrement dit, ces deux récepteurs sont issus d'un même gène ancestral qui, après une étape de spéciation, a conduit à deux séquences génétiques homologues chez des espèces différentes. Cependant, le GPR50 est actuellement classé dans la catégorie des récepteurs orphelins, c'est-à-dire qu'il n'a pas de ligand endogène connu à ce jour et qu'il ne fixe pas la mélatonine. Par contre, il présente une homologie d'environ 45% avec les sites de liaison MT₁ et MT₂.⁵⁴

Par ailleurs, la mélatonine se fixe sur un autre site de liaison appelé MT₃, anciennement ML₂.⁵⁵ Ce site présente des cinétiques d'association et de dissociation rapides par rapport à celles des récepteurs transmembranaires et l'affinité du ligand est moindre par rapport à MT₁ et MT₂. Des études ont montré que la protéine mise en jeu présente 95% d'homologie avec la quinone

⁵³ Dufourny, L. ; Levasseur, A. ; Migaud, M. ; Callebaut, I. ; Pontarotti, P. ; Malpeaux, B. ; Monget, P. *BMC Evolutionary Biology*, **2008**, 8, 105-119.

⁵⁴ Ekmekcioglu, C. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, **2006**, 60, 97-108.

⁵⁵ Jockers, R. ; Maurice, P. ; Boutin, J. A. ; Delagrangé, P. *Br. J. Pharmacol.*, **2008**, 154, 1182-1195.

réductase 2 (QR2).⁵⁶ Cette enzyme est impliquée dans les mécanismes de détoxification : elle réduit les quinones en hydroquinones au travers d'un transfert de deux électrons entre son substrat et son cofacteur (la flavine adénine dinucléotide, FAD). Cependant, elle serait également génératrice de radicaux et l'activité anti-oxydante de la mélatonine pourrait s'expliquer par l'inhibition de la QR2. A signaler qu'il n'a toujours pas été déterminé si le site de liaison de MT₃ correspond exactement au site actif de la QR2, le premier étant *a priori* membranaire et le second cytosolique.

II-6) Relation structure/activité

De nombreuses modulations ont été effectuées sur le squelette de l'hormone naturelle afin de déterminer quels éléments structuraux étaient responsables de l'affinité et de l'activité (agoniste ou antagoniste). Quelques-unes des structures synthétisées sont présentées ci-dessous.

II-6) a – Détermination des pharmacophores^{50, 52}

Parmi les analogues de la mélatonine conçus afin d'étudier l'importance de chaque partie de la molécule, se retrouvent la *N*-acétyltryptamine et la 5-méthoxytryptamine représentées ci-après :

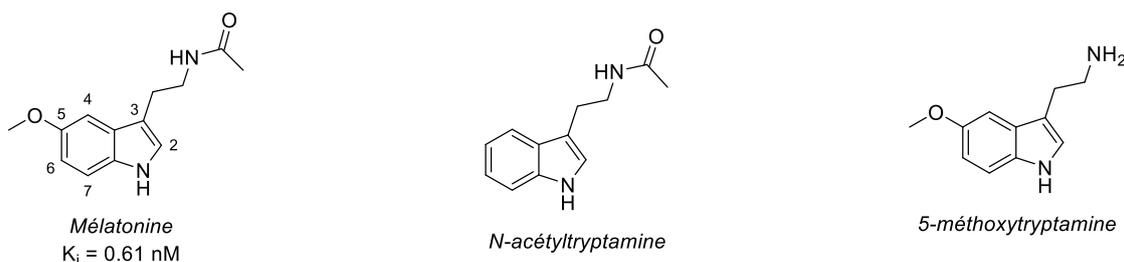


Figure 16

La suppression du groupement méthoxy en position 5 conduit à un composé 1000 fois moins affiné que le ligand d'origine et qui, de surcroît, présente un caractère agoniste partiel. La 5-méthoxytryptamine, dans laquelle une fonction amine remplace la fonction amide, ne possède plus aucune affinité pour chacun des deux récepteurs mélatoninergiques.⁵⁷

Le remplacement du groupement méthoxy par une fonction alcool ou un groupement alcoyle plus gros rend les composés moins affins.⁵⁷ Dans le cas où le groupement méthoxy est remplacé par un halogène (Cl ou Br), les ligands restent des agonistes « *full* » mais sont dix fois moins affins que le ligand endogène.

Par ailleurs, le passage d'un groupement méthyle à un groupement éthyle ou propyle fixé sur le carbonyle de la fonction amide permet d'accroître l'affinité des composés pour les récepteurs à la mélatonine. Un allongement au-delà de trois carbones de la chaîne alkyle portée par le carbonyle entraîne une perte d'affinité des ligands pour les récepteurs mélatoninergiques. L'introduction d'un motif cyclopropyle ou cyclobutyle dans cette même position peut générer

⁵⁶ Mailliet, F. ; Ferry, G. ; Vella, F. ; Berger, S. ; Cogé, F. ; Chomar, P. ; Mallet, C. ; Guéin, S.-P. Guillaumet, G. ; Viaud-Massu, M.-C. ; Yous, S. ; Delagrè, P. ; Boutin, J. A. *Biochem. Pharmacol.*, **2005**, 71, 74-88.

⁵⁷ Sugden, D. ; Chong, N. W. S. ; Lewis, D. F. V. *Br. J. Pharmacol.*, **1995**, 114, 618-623.

des ligands aux propriétés antagonistes avec de bonnes affinités (**L19**, *figure 17*).⁵⁸ La substitution de la fonction amide par la fonction acide carboxylique entraîne une chute d'affinité aussi bien pour MT₁ que pour MT₂. A l'inverse, l'introduction d'une fonction urée à la place de la fonction amide est bien tolérée (**L20**).⁵⁹ La rigidification de la chaîne éthylacétamide *via* une insaturation de configuration *trans* conduit à une légère baisse d'affinité (**L21**).⁶⁰

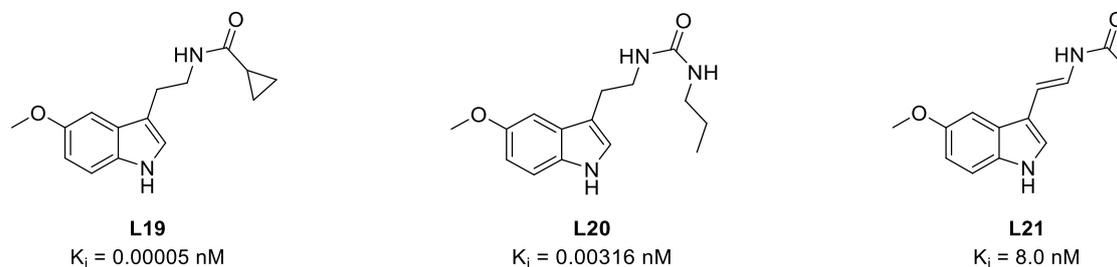


Figure 17

Le déplacement du groupement méthoxy de la position 5 vers les positions 4 (**L22**), 6 ou 7 conduit à une diminution de l'affinité pour les récepteurs MT₁ et MT₂. De façon similaire, le déplacement de la chaîne acétamide sur l'atome d'azote en position 1 entraîne une importante chute d'affinité (**L23**). En revanche, le déplacement simultané de la chaîne éthylacétamide en position 1 et du groupement méthoxy en position 6 permet de conserver une bonne activité mélatoninergique (**L24**).⁶¹

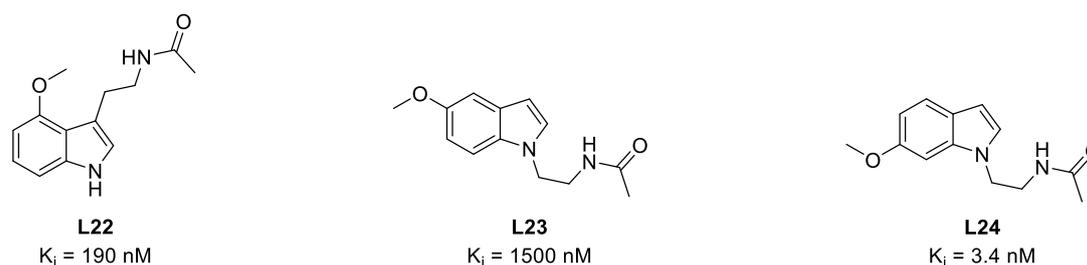


Figure 18

L'ensemble de ces modifications conduisent à la conclusion que le groupement méthoxy en position 5 ainsi que la chaîne latérale *N*-acétylacétamide en position 3 sont fortement impliqués dans l'affinité et le caractère « *full* » agoniste des ligands. A noter que la distance existant entre ces deux entités est également importante. Heward et Hadley ont d'ailleurs découpé la mélatonine en trois parties d'égale importance mais aux rôles différents (*figure 19*) :⁶²

⁵⁸ Depreux, P. ; Lesieur, D. ; Ait Mansour, H. ; Morgan, P. ; Howell, H. E. ; Renard, P. ; Caignard, D.-H. ; Pfeiffer, B. ; Delagrangre, P. ; Guardiola, B. ; Yous, S. ; Demarque, A. ; Adam, G. ; Andrieux, J. *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 3231-3239.

⁵⁹ Leclerc, V. ; Fourmaintraux, E. ; Depreux, P. ; Lesieur, D. ; Morgan, P. ; Howell, H. E. ; Renard, P. ; Caignard, D.-H. ; Pfeiffer, B. ; Delagrangre, P. ; Guardiola-Lemaître, B. ; Andrieux, J. *Bioorg. Med. Chem.*, **1998**, *6*, 1875-1887.

⁶⁰ Spadoni, G. ; Balsamini, C. ; Diamantini, G. ; Di Giacomo, B. ; Tarzia, G. *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 1990-2002.

⁶¹ Tarzia, G. ; Diamantini, G. ; Di Giacomo, B. ; Spadoni, G. *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 2003-2010.

⁶² Heward, C.B., Hadley, M. E. *Life Sci.*, **1975**, *17*, 1167-1178.

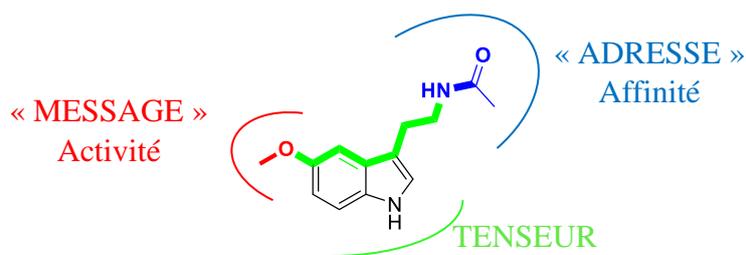


Figure 19

II-6) b – Modulation des différentes positions du noyau indolique

La méthylation de l'atome d'azote en position 1 du motif indolique est plutôt bien tolérée. Par contre, si le groupement alkyle introduit est plus encombrant, l'affinité et l'activité des composés obtenus diminuent considérablement.

L'introduction d'un halogène en position 2 permet d'augmenter à la fois l'affinité et le caractère agoniste des ligands. Par exemple, la 2-iodomélatonine **L25**, utilisée comme radioligand, est un dérivé 50 fois plus affiné que la mélatonine elle-même. Lorsque la position 2 est occupée par un groupement phényle, le ligand résultant **L26** présente une affinité 10 fois supérieure à celle de la mélatonine.⁶³ La substitution de la position C2 par un groupement benzyle engendre un composé (**L27**), certes à haute affinité, mais qui se comporte comme un antagoniste.

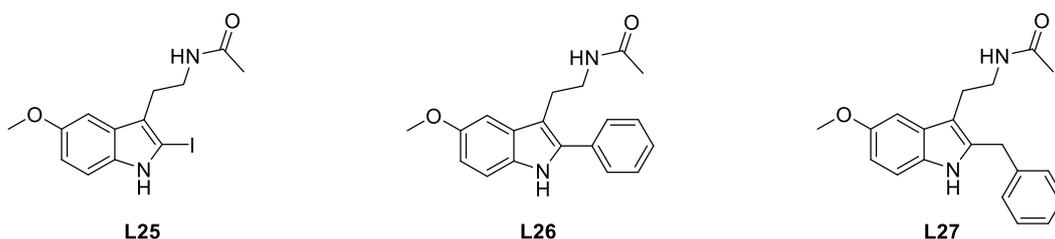


Figure 20

Différents groupements ont été insérés en position 6 de l'hormone naturelle. La 6-chloromélatonine et la 6-fluoromélatonine présentent des affinités similaires à celle du ligand endogène. En revanche, la présence d'un groupement hydroxy ou méthoxy sur le carbone C6 donne des composés de 25 à 100 fois moins affins.⁵⁷

Enfin, les modifications apportées en position 7 ne sont pas favorables à une activité mélatonergique.

⁶³ Spadoni, G. ; Stankov, B. ; Duranti, A. ; Biella, G. ; Lucini, V. ; Salvatori, A. ; Fraschini, F. *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 4069-4074.

II-6) c – Remplacement du noyau indolique⁵⁰

Le squelette indolique a été remplacé par un grand nombre des structures bicycliques. Quelques-unes des modifications réalisées sont présentées dans ce paragraphe.

- Analogues naphthaléniques

Le remplacement du motif indolique par un naphthalène conduit à l'agomélatine **L17**, un ligand aussi affin que la mélatonine possédant un caractère agoniste. De nombreuses modulations ont été effectuées autour de ce noyau naphthalénique et certaines d'entre elles sont représentées *figure 21* :

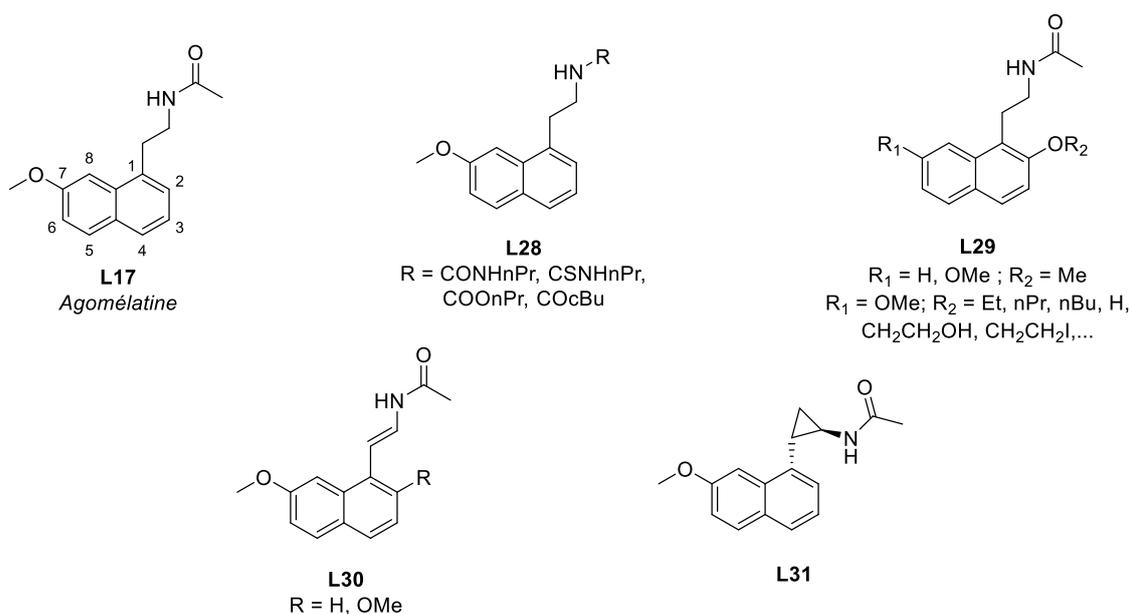


Figure 21

Les composés de structure générale **L28** sont des ligands mélatoninergiques à très haute affinité (de l'ordre du centième de nanomolaire).⁵⁹ Les structures **L29** pour lesquelles R₁ est un hydrogène ou un groupement méthoxy et R₂ représente un groupement méthoxy présentent des affinités intéressantes.⁶⁴ Concernant les ligands **L29** portant un méthoxy en position 7 et différents groupes alkoxy en position 2, l'allongement de la chaîne s'accompagne d'une légère baisse de l'affinité pour les récepteurs MT₁ et MT₂.⁶⁵ Les composés **L30** possèdent des affinités de l'ordre du dixième de nanomolaire et une activité agoniste de 6 à 500 fois plus importante. La molécule **L31** a un profil proche de celui de l'agomélatine en termes d'affinité mais un peu plus faible en termes d'activité agoniste. Pour les dérivés **L30** et **L31**, la stéréochimie, (*E*) et *trans* respectivement, est nécessaire au maintien de l'affinité mélatoninergique.⁶⁶

⁶⁴ Langlois, M. ; Brémont, B. ; Shen, S. ; Poncet, A. ; Andrieux, J. ; Sicsic, S. ; Serraz, I. ; Mathé-Allainmat, M. ; Renard, P. ; Delagrang, P. *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 2050-2060.

⁶⁵ Yous, S. ; Andrieux, J. ; Howell, H. E. ; Morgan, P. J. ; Renard, P. ; Pfeiffer, B. ; Lesieur, D. ; Guardiola-Lemaître, B. *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 1484-1486.

⁶⁶ Morellato, L. ; Lefas-Le Gall, M. ; Langlois, M. ; Caignard, D.-H. ; Renard, P. ; Delagrang, P. ; Mathé-Allainmat, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 23, 430-434.

- Analogues tétrahydronaphtaléniques

Le motif tétraline est un bioisostère du motif naphthalénique présenté précédemment. Différents composés comportant un noyau tétralinique ont donc été synthétisés et testés biologiquement. Quatre structures générales sont représentées ci-dessous :

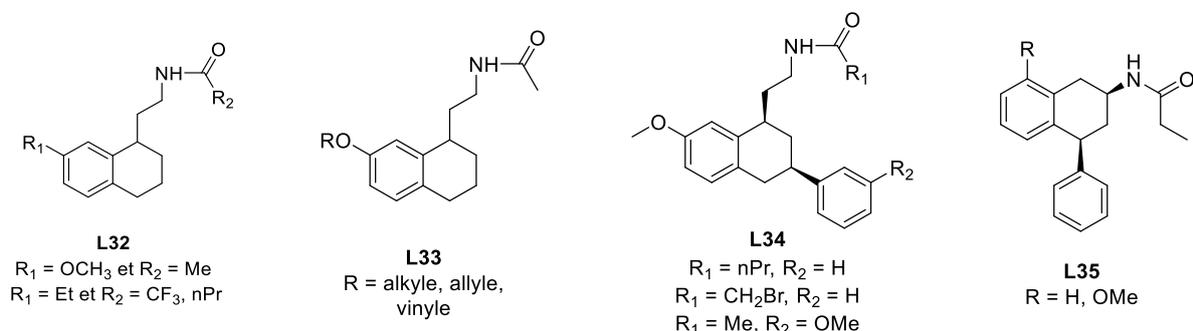


Figure 22

Le composé de type **L32**, avec un méthyle fixé sur le carbonyle et un groupement méthoxy en 7, présente un profil similaire à l'agomélatine : hautes affinités pour chacun des deux récepteurs à la mélatonine et activité agoniste.⁶⁷ En revanche, les composés portant un groupement trifluorométhyle ou *n*-propyle, et une chaîne alkyle à la place du groupement méthoxy, sont dotés d'un comportement antagoniste avec de bonnes affinités. Les structures de forme générale **L33** se comportent comme leurs analogues naphthaléniques. Les ligands **L34** s'avèrent des ligands sélectifs des récepteurs MT₂ dont l'affinité pour les récepteurs MT₁ est fortement réduite.⁶⁸ Les dérivés **L35** sont des analogues des dérivés **L34** sur lesquels tous les substituants ont été déplacés d'une position vers la droite. Ils présentent une différence d'affinité entre MT₁ et MT₂ et sont donc également classés parmi les ligands sélectifs des récepteurs MT₂.⁶⁹

- Analogues benzéniques

Cette série conçue à partir du motif benzénique, très simplifié par rapport au noyau indolique de l'hormone naturelle, comporte plusieurs composés possédant des affinités intéressantes. Le phénylalkylamide **L36**, pour lequel le groupement R est un méthyle, représente la structure minimale nécessaire à la reconnaissance par les récepteurs mélatoninergiques. L'affinité de cet analogue est d'ailleurs 100 fois moins importante que celle du ligand endogène (figure 23).⁷⁰

⁶⁷ Fourmaintraux, E. ; Depreux, P. ; Lesieur, D. ; Guardiola-Lemaître, B. ; Bennejean, C. ; Delagrance, P. ; Howell, H. E. *Bioorg. Med. Chem.*, **1998**, *6*, 9-13.

⁶⁸ Durieux, S. ; Chanu, A. ; Bochu, C. ; Audinot, V. ; Coumailleau, S. ; Boutin, J. A. ; Delagrance, P. ; Caignard, D.-H. ; Bennejean, C. ; Renard, P. ; Lesieur, D. ; Berthelot, P. ; Yous, S. *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 2963-2974.

⁶⁹ Bedini, A. ; Lucarini, S. ; Spadoni, G. ; Tarzia, G. ; Scaglione, F. ; Dugnani, S. ; Pannacci, M. ; Lucini, V. ; Carmi, C. ; Pala, D. ; Rivara, S. ; Mor, M. *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 8362-8372.

⁷⁰ Garratt, P. J. ; Travard, S. ; Vonhoff, S. ; Tsoininis, A. ; Sugden, D. *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 1797-1805.

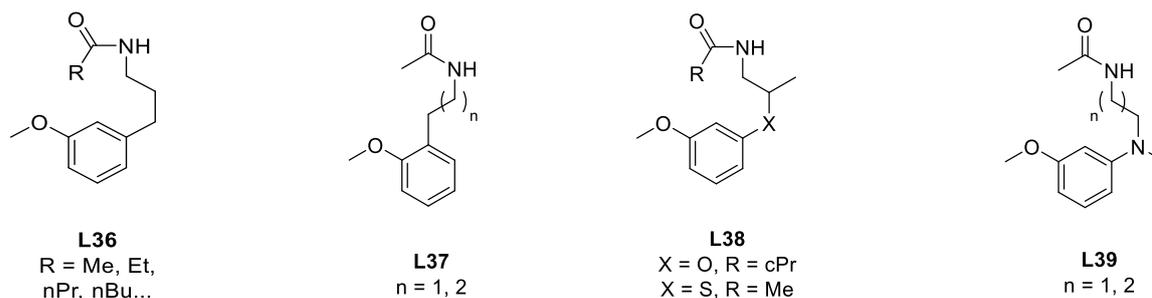


Figure 23

L'allongement de la chaîne alkyle fixée sur le carbonyle de la fonction amide des molécules **L36** favorise l'affinité mais au-delà du motif butanoyle, le groupement devient trop volumineux et l'affinité chute. Les composés **L37** ne présentent pas de très bonnes affinités, ce qui peut s'expliquer par la longueur du tenseur, entre le groupement méthoxy et le motif acétamide, plus court que d'habitude.⁷⁰ Concernant les dérivés de structure générale **L38**, les énantiomères (*S*) sont des ligands mélatoninergiques plus puissants que les énantiomères (*R*), présentant des affinités de l'ordre du nanomolaire pour MT₁ et MT₂.⁷¹ Enfin, les structures **L39** possèdent une activité agoniste et des affinités subnanomolaires.⁷²

- Analogues azaindoliques

L'influence de l'introduction d'un second atome d'azote a été étudiée sur la quasi-totalité des positions du motif indolique. Les composés construits autour d'un noyau benzimidazole ne présentent aucune affinité mélatoninergique. En revanche, les dérivés 4-azaindoliques **L40**⁷³, 6-azaindolique **L41**,⁷⁴ 7-azaindolique **L42**,⁷⁴ 3a-azaindolique **L43**⁷³ (plus souvent nommé imidazo[1,2-*a*]pyridinique) et 7a-azaindolique **L44**⁷⁵ (également appelé pyrazolo[1,5-*a*]pyridine) possèdent tous des affinités, d'intensité plus ou moins importante, pour les récepteurs MT₁ et MT₂ (figure 24).

⁷¹ Carocci, A. ; Catalano, A. ; Lovece, A. ; Lentini, G. ; Duranti, A. ; Lucini, V. ; Pannacci, M. ; Scaglione, F. ; Franchini, C. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 6496-6511.

⁷² Rivara, S. ; Lodola, A. ; Mor, M. ; Bedini, A. ; Spadoni, G. ; Lucini, V. ; Pannacci, M. ; Franchini, F. ; Scaglione, F. ; Ochoa Sanchez, R. ; Gobbi, G. ; Tarzia, G. *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 6618-6626.

⁷³ El Kazzouli, S. ; Griffon du Bellay, A. ; Berteina-Raboin, S. ; Delagrangé, P. ; Caignard, D.-H. ; Guillaumet, G. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 4252-4257.

⁷⁴ Viaud, M.-C. ; Guillaumet, G. ; Mazeas, D. ; Vandepoel, H. ; Renard, P. ; Pfeiffer, B. ; Delagrangé, P.

“Nouveaux composés pyridiniques, leurs procédés de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent” EP0737685A1, **11-04-1996**. Chem. Abst. 125:328699.

⁷⁵ Elsner, J. ; Boeckler, F. ; Davidson, K. ; Sugden, D. ; Gmeina, P. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 1949-1958.

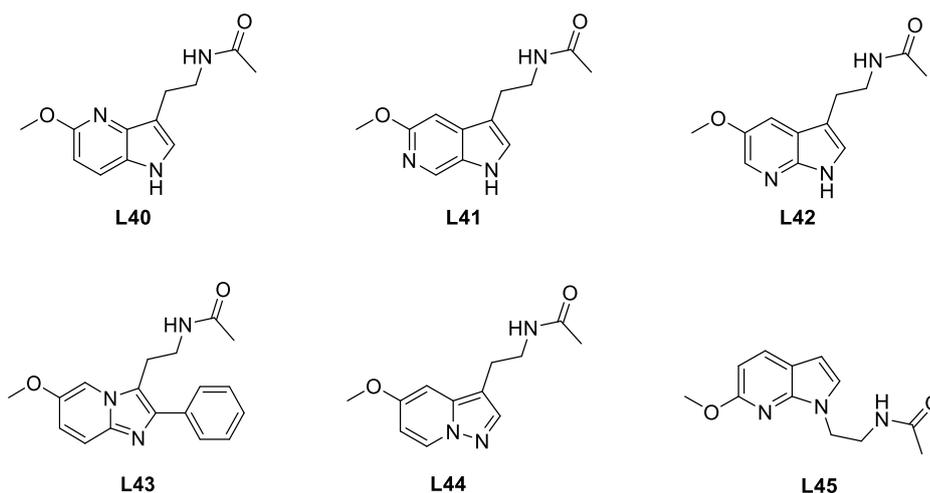


Figure 24

Le 4-azaindole **L40** est le seul bioisostère qui permet le maintien d'une affinité pour MT₁ et MT₂ semblable à celle de la mélatonine. Les dérivés basés sur les noyaux 6-aza- et 7-azaindoliques possèdent des affinités réduites, de l'ordre de la dizaine et de la centaine de nanomolaire respectivement. Les composés **L43** et **L44**, dans lequel le second atome d'azote est placé en tête de pont, présentent des affinités modérément plus faibles vis-à-vis de MT₁ et MT₂. L'analogue **L45** consiste en un motif 7-azaindole sur lequel le groupement méthoxy a été déplacé en position 6 et la chaîne acétamide a été positionnée sur l'azote en position 1.⁷⁶ L'inversion du « motif mélatoninergique » octroie de bonnes affinités mélatoninergiques à la molécule **L45**.

Les nombreuses modulations précédemment effectuées sur les analogues azaindoliques de la mélatonine au sein de notre équipe sont résumées sur la *figure 25*.⁷⁷

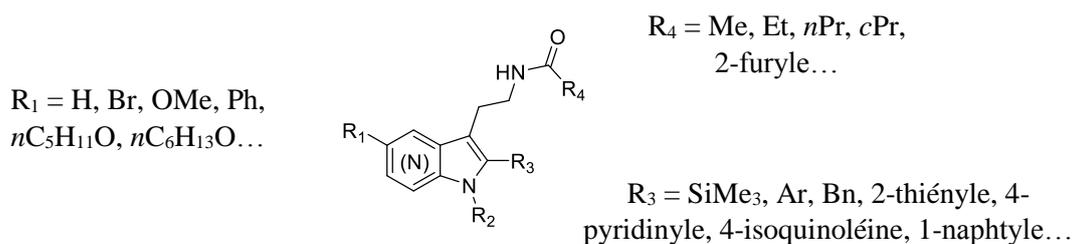


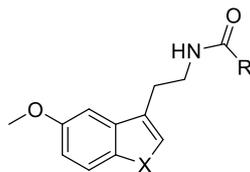
Figure 25

- Analogues hétérocycliques

Parmi les bioisostères de l'indole se trouvent le benzofurane et le benzothiophène qui ont été utilisés pour la synthèse de ligands mélatoninergiques dont la structure générale **L46** est représentée *figure 26*.⁵⁸

⁷⁶ Jeanty, M. ; Suzenet, F. ; Delagrangé, P. ; Nosjean, O. ; Boutin, J. A. ; Caignard, D.-H. ; Guillaumet, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 2316-2319.

⁷⁷ Mazéas, D. « Synthèse de ligands mélatoninergiques en série pyrrolopyridinique », Thèse de Doctorat, **1998**, Université d'Orléans.

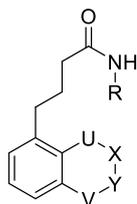


L46
 X = O, S
 R = alkyle, cycloalkyle,
 halogénoalkyle

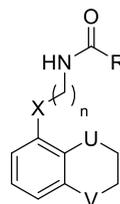
Figure 26

L'affinité des composés **L46** est légèrement inférieure à celle de l'hormone naturelle, mais leur stabilité métabolique est améliorée.⁵⁸

D'autres dérivés hétérocycliques ont été conçus autour du benzodioxane, du chromane ou du chromène.



L47
 U = V = O ou U = S et V = O
 X-Y = CH₂-CH₂ ou X-Y = CH=CH
 R = Me ou nPr



L48
 X = O ou CH₂
 U = V = O ou U = O et V = CH₂
 ou U = S et V = CH₂
 n = 0, 1, 2, 3, 4
 R = Me ou nPr

Figure 27

Les structures de type **L47**, contenant un motif rétro-amide CONHR, conservent de relativement bonnes affinités de l'ordre de la dizaine de nanomoles.^{78, 79} Les composés de formule générale **L48** comportant un atome d'oxygène sur la chaîne latérale perdent leur affinité. Pour les dérivés **L48** possédant une chaîne latérale acétamide carbonée, les activités s'avèrent d'autant plus faibles que le nombre de carbones constituant la chaîne acétamide est petit.⁸⁰

⁷⁸ Charton, I. ; Suzenet, F. ; Boutin, J. A. ; Audinot, V. ; Delagrance, P. ; Bennejean, C. ; Renard, P. ; Guillaumet, G. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **2003**, *18*, 187-193.

⁷⁹ Charton, I. ; Mamai, A. ; Bennejean, C. ; Renard, P. ; Delagrance, P. ; Morgan, J. P. ; Howell, H. E. ; Gourdel-Martin, M. E. ; Viaud, M.-C. ; Guillaumet, G. *Pharm. Pharmacol. Commun.*, **2000**, *6*, 49-60.

⁸⁰ Charton, I. ; Mamai, A. ; Bennejean, C. ; Renard, P. ; Howell, E. H. ; Guardiola-Lemaître, B. ; Delagrance, P. ; Morgan, P. J. ; Viaud, M.-C. ; Guillaumet, G. *Bioorg. Med. Chem.*, **2000**, *8*, 105-114.

II-6) d – Structures tricycliques

Afin d'étudier l'influence de la mobilité de la chaîne *N*-acétylacétamide sur l'affinité vis-à-vis des récepteurs MT₁ et MT₂, des analogues « contraints » ont été élaborés. En parallèle, l'importance du méthyle porté par l'éther en position 5 a également été évaluée *via* la synthèse de structures tricycliques. Quelques exemples de composés « rigidifiés » sont représentés ci-dessous.

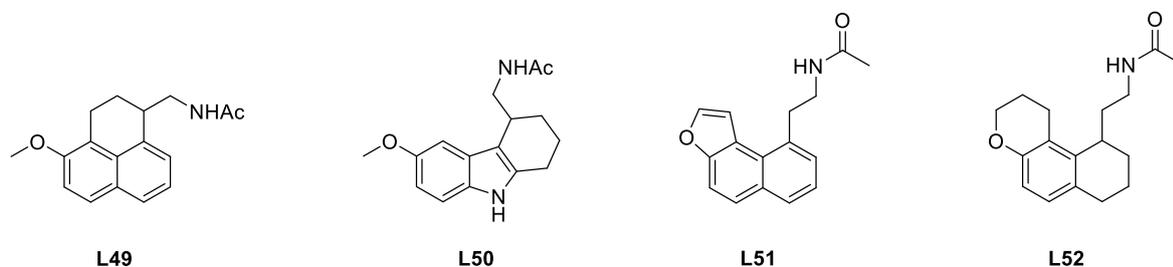


Figure 28

Le composé **L49** présente de très bonnes affinités subnanomolaires⁸¹ tandis que le composé **L50** possède un bon profil mélatoninergique semblable à celui de l'hormone naturelle.⁸² Les ligands **L51** et **L52** pour lesquels le groupement méthoxy a été inclus dans un cycle montrent des affinités pour les récepteurs mélatoninergiques améliorées.⁸³

Toutes les molécules imaginées et synthétisées jusque-là ont permis l'élaboration de modèles informatiques dont le but est d'élaborer un pharmacophore le plus précis possible. Une étude de modélisation utilisant la méthode CoMFA (*Comparative Molecular Field Analysis*) propose un modèle pharmacophorique dans lequel la chaîne latérale est repliée au-dessus du plan du noyau indolique, en direction du groupement méthoxy (voir *figure 29*).⁸⁴

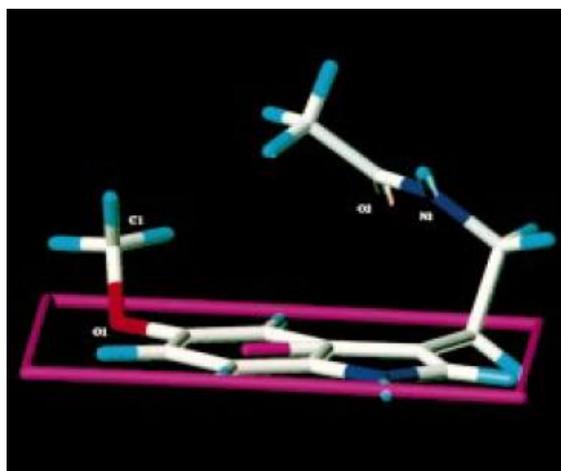


Figure 29: Pharmacophore mélatoninergique obtenu par la méthode CoMFA.

⁸¹ Jellimann, C. ; Mathé-Allainmat, M. ; Andrieux, J. ; Kloubert, S. ; Boutin, J. A. ; Nicolas, J.-P. ; Bennejean, C. ; Delagrangé, P. ; Langlois, M. *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 4051-4062.

⁸² Davies, D. J. ; Garratt, P. J. ; Tocher, D. A. ; Vonhoff, S. ; Davies, J. ; Teh, M.-T. ; Sugden, D. *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 451-467.

⁸³ Leclerc, V. ; Depreux, P. ; Lesieur, D. ; Caignard, D.-H. ; Renard, P. ; Delagrangé, P. ; Guardiola-Lemaitre, B. ; Morgan, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, *6*, 1071-1076.

⁸⁴ Marot, C. ; Chavatte, P. ; Morin-Allory, L. ; Viaud, M.-C. ; Guillaumet, G. ; Renard, P. ; Lesieur, D. ; Michel, A. *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 4453-4465.

La hauteur entre l'atome d'azote de la fonction amide et le plan du noyau indolique est de 2.4 Å, celle entre le carbone du méthoxy et ce même plan est de 1.1 Å ; la distance entre l'azote du NHAc et l'oxygène du OMe est de 5.5 Å et celle entre les deux atomes d'oxygène est de 5.1 Å ; le centre du phényle est à 4.2 Å de l'azote de l'amide et à 3.6 Å du carbone du méthyle. Tous ces paramètres métriques permettent de connaître la position précise de chaque atome vis-à-vis de ses voisins et donc de représenter la conformation active de la mélatonine de façon exacte.

II-7) Ligands sélectifs

Le mode d'action de la mélatonine ne reste, à l'heure actuelle, que partiellement élucidé et l'élaboration de ligands mélatoninergiques agonistes et sélectifs vis-à-vis d'un seul des deux récepteurs reste un challenge. Depuis plusieurs années, différents analogues sélectifs de MT₁ ou de MT₂ ont été synthétisés et les premières études sur le rôle de chacun des récepteurs dans les effets biologiques attribués à la mélatonine ont été publiées. Quelques études de relation structure-activité ont permis de déterminer les modulations à effectuer pour orienter la sélectivité des ligands synthétisés.

II-7) a – Ligands sélectifs du récepteur MT₁

Actuellement, encore peu de ligands mélatoninergiques sélectifs du récepteur MT₁ ont été publiés. Par définition, un ligand doit présenter une affinité ou une activité de 50 à 100 fois plus importante pour un des sous-types de récepteur pour être qualifié de « sélectif ». ⁸⁵ Concernant les récepteurs MT₁, il est assez difficile de concevoir des dérivés présentant un facteur de sélectivité supérieur à 100. Les quelques structures disponibles ont été obtenues en effectuant des modulations du motif méthoxyle en position 5 du squelette original de la mélatonine. En effet, le remplacement du méthoxyle par un groupement alcoxyle plus encombré et plus hydrophobe induit une sélectivité vis-à-vis du récepteur MT₁.

Les premiers analogues mélatoninergiques sélectifs de MT₁ **L53** sont des molécules dans lesquelles le groupement méthoxyle a été remplacé par une chaîne alkyle portant un second motif d'agomélatine **L17**. ⁸⁶

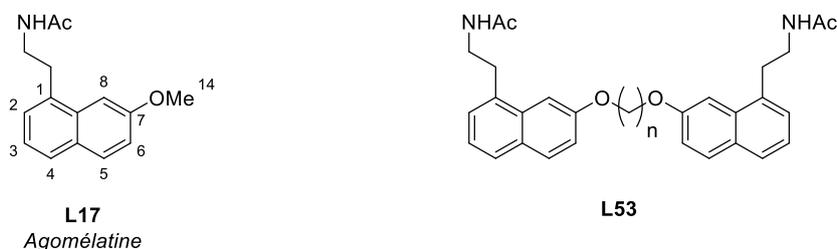


Figure 30

⁸⁵ Dubocovich, M. L. ; Delagrangé, P. ; Krause, D. N. ; Sugden, D. ; Cardinali, D. P. ; Olcese, J. *Pharmacol. Rev.*, **2010**, 62,343-380.

⁸⁶ Descamps-Francois, C. ; Yous, S. ; Chavatte, P. ; Audinot, V. ; Bonnaud, A. ; Boutin, J. A. ; Delagrangé, P. ; Bennejean, C. ; Renard, P. ; Lesieur, D. *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 1127-1129.

Ces composés ont été conçus en s'inspirant de la méthode des « ligands bivalents » développée par Portugese *et al.* pour l'élaboration de ligands des récepteurs opiacés.⁸⁷ Parmi ces structures **L53**, deux présentent une bonne sélectivité vis-à-vis du récepteur MT₁ : ainsi, lorsque n = 4, le dérivé obtenu est 120 fois plus affiné vis-à-vis du récepteur MT₁ par rapport au récepteur MT₂ alors que pour n = 3, le facteur de sélectivité atteint 224.

Sur le même principe, le ligand **L54** a été réalisé en créant une liaison carbone-carbone en position 7 entre deux unités naphtyles.⁸⁸ La conception de dimères à partir de l'hormone endogène ou de certains de ces analogues, a permis d'évaluer biologiquement quelques dizaines de composés.⁸⁹ Les dérivés les plus intéressants sont représentés *figure 31*.

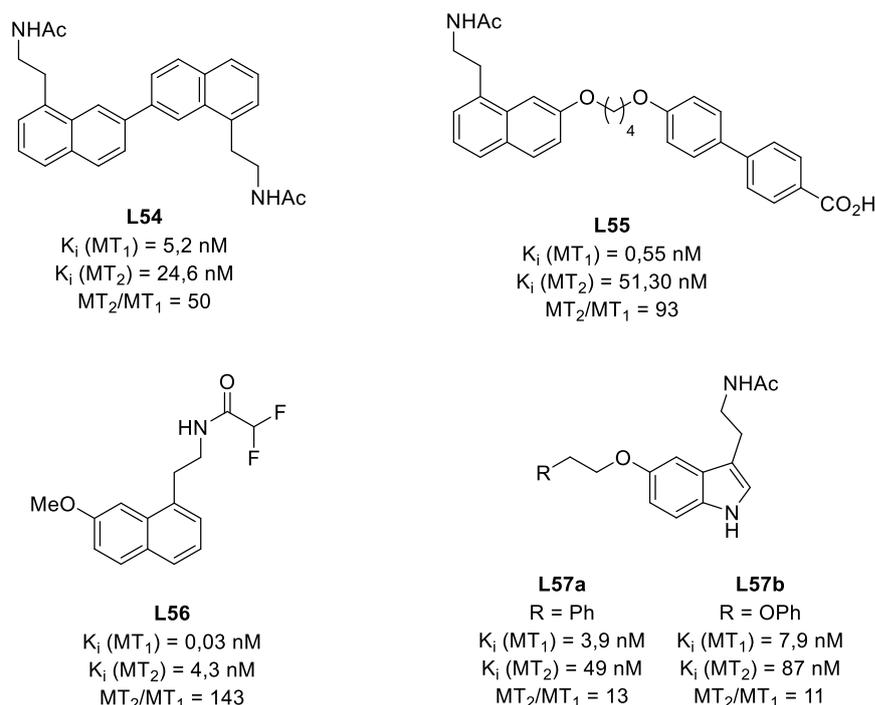


Figure 31

Le composé **L54** est environ 50 fois plus affiné pour le récepteur MT₁ vis-à-vis du récepteur MT₂. De surcroît, il présente une différence d'activité entre ces deux récepteurs puisqu'agoniste des récepteurs MT₁ et antagoniste des récepteurs MT₂. C'est l'un des rares composés à posséder un caractère agoniste pour les récepteurs MT₁. Le dérivé **L55** est un hétérodimère qui présente un facteur de sélectivité de l'ordre de 90.⁹⁰ La molécule **L56** est issue de modulations effectuées

⁸⁷ Portugese, P. S. ; Ronsisvalle, G. ; Larson, D. L. ; Yim, C. B. ; Sayre, L. M. ; Takenori, A. E. *Life Sci.*, **1982**, *31*, 1283-1286.

⁸⁸ Audinot, V. ; Mailliet, F. ; Lahaye-Brasseur, C. ; Bonnaud, A. ; Le Gall, A. ; Amossé, 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. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **2003**, *367*, 553-561.

⁸⁹ Zlotos, D. P. ; Jockers, R. ; Cecon, E. ; Rivara, S. ; Witt-Enderby, P. A. *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 3161-3185.

⁹⁰ Mésangeau, C. ; Pérès, B. ; Descamps-Francois, C. ; Chavatte, P. ; Audinot, V. ; Coumailleau, S. ; Boutin, J. A. ; Delagrangé, P. ; Bennejean, C. ; Renard, P. ; Caignard, D. H. ; Berthelot, P. ; Yous, S. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 3426-3436.

autour de la structure de l'agomélatine.⁹¹ Ici, l'introduction d'un groupement difluoroacétamide au bout de la chaîne latérale induit une affinité 143 fois meilleure pour le récepteur MT₁. Les analogues **L57a** et **L57b** proviennent du remplacement du groupement méthoxy porté en position 5 par un groupement alcoxy plus long portant un phényle en bout de chaîne.⁹² Même si leurs facteurs de sélectivité ne sont que de 10 environ, ces structures illustrent bien le fait que la sélectivité envers le récepteur MT₁ peut être induite par des modulations du groupement méthoxy.

L'efficacité des ligands dimériques pourrait être expliquée par l'encombrement stérique de la position équivalente à celle du méthoxy en position 5 de l'hormone naturelle. La gêne stérique induite permet à l'unité monomère de se placer dans le site de liaison du récepteur MT₁ mais pas dans celui du récepteur MT₂. Il est possible que les deux extrémités de ces ligands soient liées à deux récepteurs MT₁ très proches spatialement (*figure 32A*) ou existant sous forme dimérisée (*figure 32B*).⁸⁶

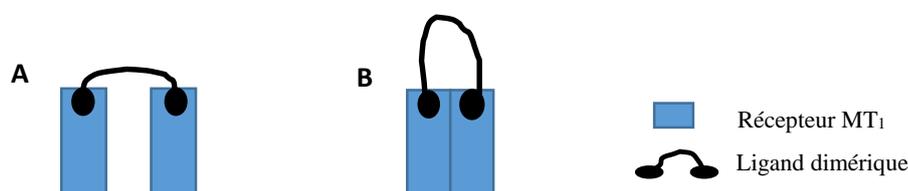


Figure 32 : Schématisation de l'interaction entre ligands sélectifs et récepteurs MT₁.

S'il est plutôt complexe d'élaborer des dérivés sélectifs du récepteur MT₁, il n'en est pas de même pour son homologue, le récepteur MT₂.

II-7) b – Ligands sélectifs du récepteur MT₂

Le luzindole **L58** est considéré comme le premier ligand antagoniste sélectif des récepteurs MT₂, bien qu'ayant un facteur de sélectivité de seulement 15. Son analogue, portant un groupement méthoxy en position 5 est, quant à lui, 130 fois plus affin du récepteur MT₂ que du récepteur MT₁.⁹³ Le 4-P-PDOT **L59** est un autre dérivé sélectif des récepteurs MT₂. Il est, encore aujourd'hui, utilisé comme référence pour certains tests biologiques. Il possède un facteur de sélectivité pour les récepteurs MT₂ supérieur à 300.⁹⁴ Il est décrit comme le « prototype des ligands antagonistes sélectifs des récepteurs MT₂ ». ⁹⁵ De façon étrange, le 4-P-

⁹¹ Ettaoussi, M. ; Sabaouni, A. ; Rami, M. ; Boutin, J. A. ; Delagrangé, P. ; Renard, P. ; Spedding, M. ; Caignard, D.-H. ; Berthelot, P. ; Yous, S. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, *49*, 310-323.

⁹² Markl, C ; Clafshenkel, W. P. ; Attia, M. I. ; Sethi, S. ; Witt-Enderby, P. A. ; Zlotos, D. P. *Arch. Pharm.*, **2011**, *344*, 666-674.

⁹³ Dubocovich, M. L. ; Masana, M. I. ; Iacob, S. ; Sauri, D. M. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **1997**, *355*, 365-375.

⁹⁴ Bedini, A. ; Lucarini, S. ; Spadoni, G. ; Tarzia, G. ; Scaglione, F. ; Dugnani, S. ; Pannacci, M. ; Lucini, V. ; Carmi, C. ; Pala, D. ; Rivara, S. ; Mor, M. *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 8362-8372.

⁹⁵ Mor, M. ; Spadoni, G. ; Di Giacomo, B. ; Diamantini, G. ; Bedini, A. ; Tarzia, G. ; Plazzi, P. V. ; Rivara, S. ; Nonno, R. ; Lucini, V. ; Pannacci, M. ; Fraschini, F. ; Stankov, B. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *9*, 1045-1057.

PDOT présente un profil de ligand antagoniste *in vivo* mais certaines études lui prêtent un caractère agoniste *in vitro*.⁹⁶

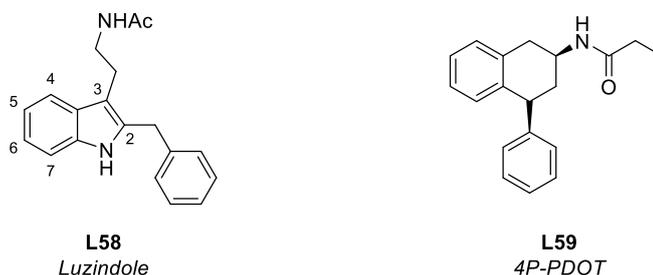


Figure 33

Au niveau des relations entre structure et activité, l'introduction d'un groupement encombré et/ou lipophile en position 1 ou 2 du noyau indolique semble favoriser l'interaction du ligand avec les récepteurs de type MT₂. Cette modulation étant assez simple à réaliser, diverses séries de composés sélectifs du récepteur MT₂ ont été publiées au cours de ces dernières années. Ci-dessous sont représentés quelques composés présentant une affinité préférentielle pour les récepteurs MT₂ (figure 34).

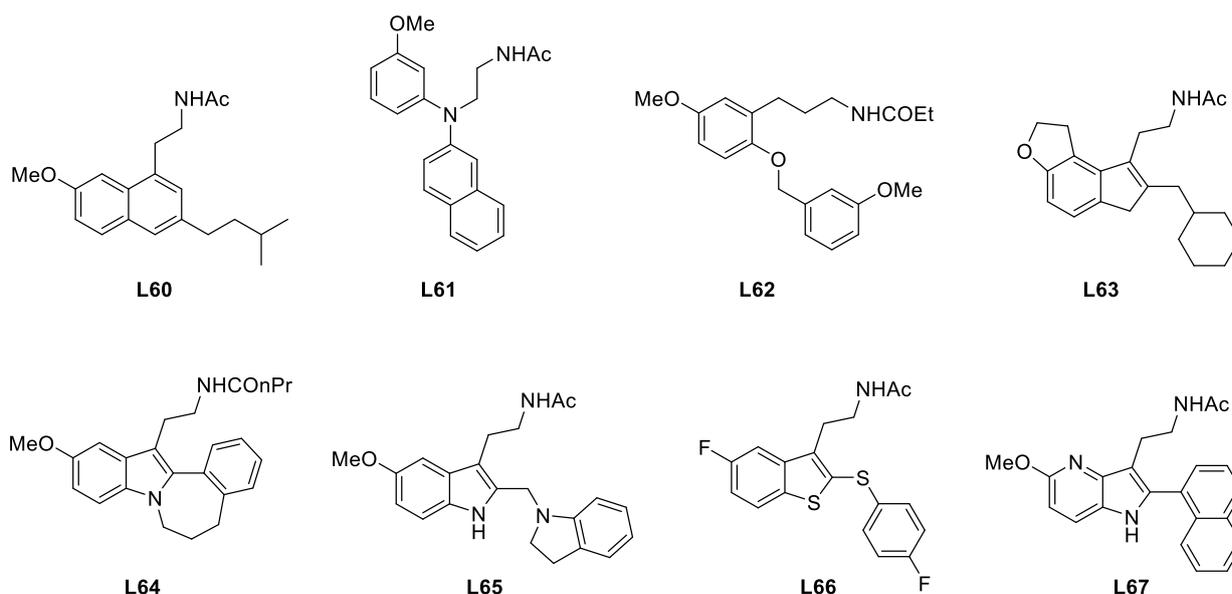


Figure 34

La structure **L60**, issue du motif de l'agomélatine, présente un facteur de sélectivité de 7200 en ce qui concerne l'affinité et de 900 en ce qui concerne l'activité intrinsèque.⁹⁷ Le dérivé monocyclique **L61** est un antagoniste dont l'affinité est 120 fois plus importante pour les

⁹⁶ Nonno, R. ; Pannacci, M. ; Lucini, V. ; Angeloni, D. ; Frascini, F. ; Stankov, B. M. *Br. J. Pharm.*, **1999**, 127, 1288-1294.

⁹⁷ Ettaoussi, M. ; Sabaoui, A. ; Marouan, R. ; Boutin, J. A. ; Delagrance, P. ; Renard, P. ; Spedding, M. ; Caignard, D.-H. ; Berthelot, P. ; Yous, S. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 49, 310-323.

récepteurs MT₂.⁹⁸ Un facteur de sélectivité de l'ordre d'un million de fois avait été attribué au composé **L62**, dont la structure de base est seulement constituée d'un noyau phényle.⁹⁹ Après vérification par la même équipe de recherche, ce ligand est en réalité seulement 417 fois plus affiné pour les récepteurs MT₂ que pour les récepteurs MT₁. Il reste cependant remarquable puisqu'il fait partie des rares composés sélectifs du site de liaison MT₂ à caractère agoniste « full ».¹⁰⁰ L'analogue **L63** s'avère 800 fois plus affiné des récepteurs MT₂ que des récepteurs MT₁ et se comporte, lui aussi, comme un agoniste.¹⁰¹ Le composé **L64**, comportant un cycle à 7 chaînons, possède une activité antagoniste et un facteur de sélectivité de l'ordre de 130.¹⁰² A noter que si le cycle à 7 chaînons est remplacé par un cycle à 5 chaînons, l'activité du ligand bascule d'antagoniste vers agoniste « full ». Le noyau indolique substitué en position 2, **L65**, présente un profil d'antagoniste sélectif avec un facteur de sélectivité de 100 environ.¹⁰³ L'analogue **L66**, dont la structure basée sur un noyau benzothiophène est plus originale, possède une affinité pour les récepteurs MT₂ 65 fois meilleure que pour les récepteurs MT₁. Il a été caractérisé comme un agoniste partiel.¹⁰⁴ Le dérivé **L67** s'avère 400 fois plus affiné des récepteurs MT₂ vis-à-vis des récepteurs MT₁.¹⁰⁵

Les ligands sélectifs des récepteurs MT₂ sont issus d'un très grand nombre de familles chimiques différentes mais partagent un point commun : un groupement lipophile ou encombré en position 2 (ou position équivalente). D'après la modélisation moléculaire, ce groupement vient interagir avec les résidus d'une poche lipophile située à proximité des positions C2 ou N1 de la mélatonine. Dans cette poche hydrophobe, uniquement présente sur le site de liaison de MT₂, les groupements portés en position 2 se placent hors du plan de la molécule et participent à l'orientation de la chaîne éthylacétamide.^{89, 106}

III- La sérotonine

III-1) Découverte

La sérotonine **L68** a en réalité été découverte deux fois.¹⁰⁷ D'une part, à Cleveland, en 1948, les Docteurs Irvine Page, Arda A. Green et Maurice Rapport réussissent à isoler une substance vasoconstrictrice libérée lors de la coagulation sanguine. Le nom de « sérotonine » a été choisi pour illustrer sa provenance, le sérum, et son action 'tonique' sur les vaisseaux sanguins

⁹⁸ Rivara, S. ; Lodola, A. ; Mor, M. ; Bedini, A. ; Spadoni, G. ; Lucini, V. ; Pannacci, M. ; Frascini, F. ; Scaglione, F. ; Ochoa Sanchez, R. ; Gobbi, G. ; Tarzia, G. *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 6618-6626.

⁹⁹ Hu, Y. ; Ho, M. K. C. ; Chan, K. H. ; New, D. C. ; Wong, Y. H. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *20*, 2582-2585.

¹⁰⁰ Hu, Y. ; Zhu, J. ; Chan, K. H. ; Wong, Y. H. *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, *21*, 547-552.

¹⁰¹ Koike, T. ; Hoashi, Y. ; Takai, T. ; Nakayama, M. ; Yukuhiro, N. ; Ishikawa, T. ; Hirai, K. ; Uchikawa, O. *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 3436-3444.

¹⁰² Faust, R. ; Garratt, P. J. ; Jones, R. ; Yeh, L.-K. ; Tsotinis, A. ; Panoussopoulou, M. ; Calogeropoulou, T. ; Teh, M. T. ; Sugden, D. *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 1050-1061.

¹⁰³ Zlotos, D. P. ; Attia, M. I. ; Julius, J. ; Sethi, S. ; Witt-Enderby, P. A. *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 826-833.

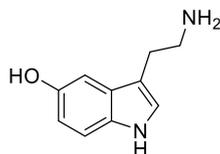
¹⁰⁴ Mésengeau, C. ; Fraise, M. ; Delagrangé, P. ; Caignard, D.-H. ; Boutin, J. A. ; Berthelot, P. ; Yous, S. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 1835-1840.

¹⁰⁵ Travaux de D. Mazéas, non publiés.

¹⁰⁶ Spadoni, G. ; Balsamini, C. ; Diamantini, G. ; Di Giacomo, B. ; Tarzia, G. *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 1990-2002.

¹⁰⁷ Whitacker-Azmitia, P. M. *Neurpsychopharmacology*, **1999**, *21*, 2S-8S.

(vasoconstriction).¹⁰⁸ Par ailleurs, dès 1937, le Professeur Vittorio Espamer en Italie, avait publié ses travaux à propos d'une substance isolée à partir de cellules de l'intestin (appelées cellules entérochromaffines) : l'entéramine. Identifiée comme une amine, cette molécule provoque la contraction des muscles lisses. C'est en 1952 qu'il a été démontré que l'entéramine d'Espamer et la sérotonine de Rapport n'étaient en fait qu'une seule et même substance.¹⁰⁹ Au niveau structure chimique, la sérotonine s'est révélée, après analyses, être la 5-hydroxytryptamine :



L68

Figure 35

Cette substance repérée dans les cellules de l'intestin et dans le sérum sanguin, a finalement été identifiée comme un neurotransmetteur par le Docteur Betty M. Twarog.¹¹⁰

Ce composé est dérivé d'un motif indolique substitué par un groupement hydroxyle en position 5 et par une chaîne éthylamine en position 3. Il appartient à la famille des « monoamines » au même titre que la noradrénaline ou la dopamine par exemple.

III-2) Biosynthèse

La sérotonine est synthétisée à partir du L-tryptophane en deux étapes (schéma 3).

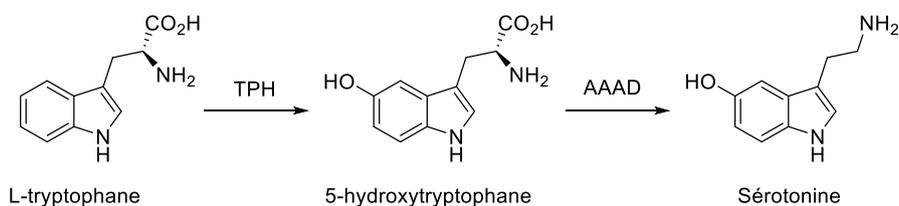


Schéma 3

Dans un premier temps, le tryptophane est hydrolysé par action de la tryptophane hydroxylase (TPH), en présence de fer, d'oxygène et de tétrahydrobioptérine (BH₄).¹¹¹ Cette enzyme existe sous deux isoformes : *Tph1* et *Tph2*. La forme *Tph1* est surtout présente dans les tissus périphériques synthétisant la sérotonine, tandis que son homologue *Tph2* est exclusivement

¹⁰⁸ Rapport, M. M. ; Green, A. A. ; Page, I. H. *Science*, **1948**, 108, 329-330.

¹⁰⁹ Espamer, V. ; Asero, B. *Nature*, **1952**, 169, 800-801.

¹¹⁰ Satchell, D. G. ; Twarog, B. M. *Comp. Biochem. Physiol.*, **1978**, 59C, 81-85.

¹¹¹ Wang, L. ; Erlandsen, H. ; Haavik, J. ; Knappskog, P. M. ; Stevens, R. C. *Biochemistry*, **2002**, 41, 12569-12574.

présente dans le système nerveux central (SNC).¹¹² Chez les mammifères, la TPH, qui n'est pas très abondante dans les tissus, rend la première étape de biosynthèse cinétiquement limitante.¹¹³

Ensuite, le 5-hydroxytryptophane subit une réaction de décarboxylation par l'acide aminé aromatique décarboxylase (AAAD) pour donner la sérotonine.

La sérotonine est synthétisée tant dans le SNC, où elle joue le rôle de neurotransmetteur, que dans les cellules entérochromaffines de l'intestin à partir desquelles elle diffuse dans la circulation sanguine pour agir comme hormone.

III-3) Métabolisme

Une partie de la sérotonine synthétisée est transformée en mélatonine comme il a été évoqué au paragraphe II-2). L'autre voie de catabolisation conduit au 5-hydroxyindole acétaldéhyde (5-HIAA) après oxydation de la sérotonine par la monoamine oxydase (MAO) en présence de dioxygène (schéma 4).¹¹⁴ L'aldéhyde obtenu peut alors subir deux types de réaction : une oxydation par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) pour donner l'acide 5-méthoxyindole acétique ou une réduction par l'aldéhyde réductase (ALDR) qui génère le 5-hydroxytryptophol. La réaction d'oxydation est prépondérante par rapport à la réduction.

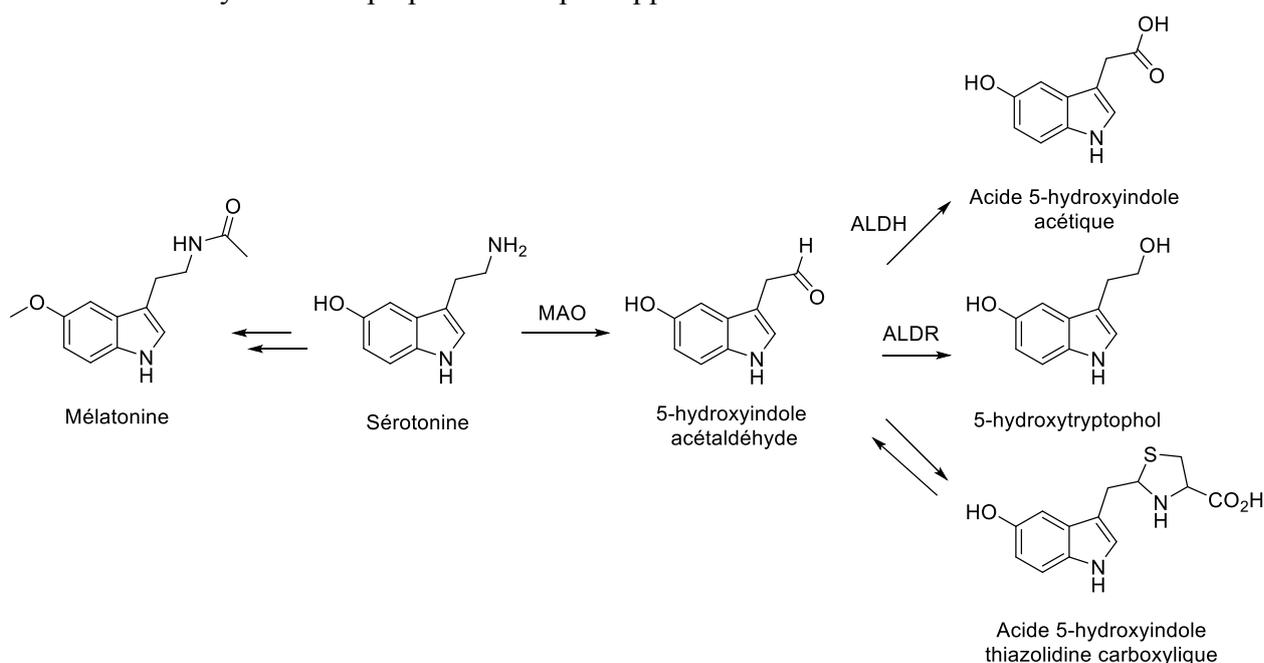


Schéma 4

Par ailleurs, un autre métabolite dérivant du 5-hydroxyindole acétaldéhyde a été observé.¹¹⁵ Il serait issu de la condensation de la fonction aldéhyde sur la cystéine ou l'homocystéine.

¹¹² Mosienko, V. ; Beis, D. ; Pasqualetti, M. ; Waider, J. ; Matthes, S. ; Qadri, F. ; Bader, M. ; Alenina, N. *Behav. Brain Res.*, **2014**,

¹¹³ O'Mahony, S. M. ; Clarke, G. ; Borre, Y. E. ; Dinan, T. G. ; Cryan, J. F. *Behav. Brain Res.*, **2014**,

¹¹⁴ Svensson, S. ; Some, M. ; Lundsjö, A. ; Helander, A. ; Cronholm, T. ; Höög, J.-O. *Eur. J. Biochem.*, **1999**, 262, 324-329.

¹¹⁵ Squires, L. N. ; Jakubowski, J. A. ; Stuart, J. N. ; Rubakhin, S. S. ; Hatcher, N. G. ; Kim, W.-S. ; Chen, K. ; Shih, J. C. ; Seif, I. ; Sweedler, J. V. *J. Biol. Chem.*, **2006**, 281, 13463-13470.

Cependant, ce métabolite n'est pas détecté en grosses quantités puisqu'il est en équilibre avec le 5-hydroxyindole acétaldéhyde. De ce fait, il ne s'accumule pas dans le cerveau.

III-4) Récepteurs sérotoninergiques

La sérotonine interagit avec 14 récepteurs différents, classés en sept familles notées de 5-HT₁ à 5-HT₇ ; certaines de ces familles contenant des sous-familles (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}...). Six de ces groupes de sites de liaison sont des récepteurs couplés aux protéines G. Le septième type de récepteur, 5-HT₃, est un récepteur ionotrope, c'est-à-dire qui ouvre un canal ionique suite à la liaison du neurotransmetteur.

Le *tableau 1* permet de récapituler les localisations et fonctions connues des 14 récepteurs à la sérotonine.^{116, 117, 118, 119, 120, 121} Trois récepteurs (5-ht_{1e}, 5-ht_{5a} et 5-ht_{5b}) sont notés avec des lettres minuscules du fait que leur fonction et la nature de leur couplage aux protéines G ne sont pas établies de façon certaine et définitive.

Récepteur	Chromosome	Localisation	Fonctions
5-HT _{1A}	5q11.2-q13	SNC (Hippocampe, Noyaux raphé)	Inhibition neuronale Comportement (sommeil, alimentation, thermorégulation, anxiété) Pression artérielle et fréquence cardiaque
5-HT _{1B}	6q13	SNC (Ganglions de la base) Système vasculaire	Inhibition présynaptique Comportement Vasoconstriction pulmonaire
5-HT _{1D}	1p36.3-p34.3	SNC	Inhibition présynaptique Vasoconstriction cérébrale
5-ht _{1e}	6q14-q15	SNC (Cortex frontal)	?
5-HT _{1F}	3p12	SNC Mésentère Utérus	Migraine Système limbique
« Type 5- HT ₁ »		SNC Système vasculaire	Locomotion Vasoconstriction cérébrale Contraction muscles lisses
5-HT _{2A}	13q14-q21	Plaquettes Muscles lisses SNC (Cortex)	Amplification agrégation plaquettaire Contraction, vasoconstriction/dilatation Excitation neuronale Comportement et apprentissage

Tableau 1

¹¹⁶ Hoyer, D. ; Clarke, D. E. ; Fozard, J. R. ; Hartig, P. R. ; Martin, G. R. ; Mylecharane, E. J. ; Saxena, P. R. ; Humphrey, P. P. A. *Pharmacol. Rev.*, **1994**, *46*, 157-203.

¹¹⁷ 5-Hydroxytryptamine receptors. Accessed on 11/09/2014. IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY, <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=1>.

¹¹⁸ 5-HT₃ receptors. Accessed on 11/09/2014. IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY, <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=68>.

¹¹⁹ Adham, N. ; Borden, L. A. ; Schechter, L. E. ; Gustafson, E. L. ; Cochran, T. L. ; Vaysse, P. J.-J. ; Weinschank, R. L. ; Branchek, T. A. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **1993**, *348*, 566-575.

¹²⁰ Glennon, R. A. *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 2795-2812.

¹²¹ Hedlund, P. B. *Psychopharmacology*, **2009**, *206*, 345-354.

Récepteur	Chromosome	Localisation	Fonctions
5-HT _{2B}	2q36.3-q37.1	Fundus de l'estomac	Contraction
5-HT _{2C}	Xq24	SNC (Plexus choroïdes, ganglions de la base)	Sécrétion liquide cérébro-spinal Comportement (TOC, locomotion, alimentation,...)
5-HT ₃	11q23.1 3q27.1	Système sensoriel Nerfs entériques SNC	Douleur Vomissements, nausées Vasodilatation vaisseaux sanguins Stimulation/inhibition cardiaque et pulmonaire
5-HT ₄	5q31-q33	Neurones myentériques SCN	Motilité gastro-intestinale Comportement
5-ht _{5a}	7q36.1	SNC (Hippocampe)	?
5-ht _{5b}	2q14.1	SNC (Hippocampe)	?
5-HT ₆	1p36-p35	SNC	Trouble bipolaire, schizophrénie Mémoire, fonctions cognitives
5-HT ₇	10q21-q24	SNC (Hippocampe) Vaisseaux sanguins Tractus gastro-intestinal	Migraine (prévention de la crise) Mémoire (antiamnésique) Comportement (TOC, sommeil, anxiété) Douleur Epilepsie

Tableau 1 (suite)

Les récepteurs 5-HT₁ et 5-HT₅ sont couplés négativement à l'adénylate cyclase tandis que les récepteurs 5-HT₄ et 5-HT₇ augmentent la quantité d'AMP cyclique. Les récepteurs de type 5-HT₂ régulent l'inositol triphosphate (IP₃) ainsi que les diacylglycérols (DAG) afin d'augmenter le taux de calcium intracellulaire et d'activer la protéine kinase C. Les sites de liaison 5-HT₃ induisent la dépolarisation des membranes en jouant sur les flux de sodium et de potassium.

Dans la suite de cette discussion, nous nous intéresserons exclusivement au récepteur 5-HT_{2C} qui fait partie de nos cibles biologiques.

III-5) Les récepteurs 5-HT_{2C}

III-5) a – Nomenclature et structure du récepteur 5-HT_{2C}

Jusqu'en 1994, ce récepteur était appelé 5-HT_{1C} et classé parmi les récepteurs 5-HT₁ puisqu'il interagissait avec les ligands spécifiques de cette classe de récepteurs et non avec les ligands spécifiques des récepteurs 5-HT₂. Des études complémentaires ultérieures ont cependant montré qu'il présentait de plus grandes homologies structurales avec le récepteur 5-HT_{2A} qu'avec les récepteurs sérotoninergiques de type 1. Suite à son clonage au début des années 1990, il a rejoint de façon officielle la famille des récepteurs 5-HT₂ et a été renommé 5-HT_{2C}.⁶⁰

Ce récepteur est couplé aux protéines G et appartient à la classe des RCPG de type A, c'est-à-dire de la famille de la rhodopsine. Il est composé de 458 acides aminés répartis en sept domaines transmembranaires, trois boucles intracellulaires et trois boucles extracellulaires. Un pont disulfure existe entre la cystéine 127 du domaine transmembranaire 3 et la cystéine 207 de la boucle extracellulaire 2.

Actuellement, il n'existe pas de structure cristalline du récepteur 5-HT_{2C}. Certaines études de modélisation autour de ce récepteur sont basées sur son analogie avec la structure du récepteur β₂-adrénergique humain.^{122,123} Cependant, l'homologie structurale n'est que de 30% environ. D'autres méthodes utilisent un logiciel pour générer la structure du récepteur à partir de la séquence en acides aminés.¹²⁴ Enfin, la cristallisation du récepteur 5-HT_{2B} a été réalisée récemment permettant l'élaboration de nouveaux modèles informatiques basés sur les 75% d'homologie entre les deux sous-types de récepteurs.¹²⁵

Quels que soient les moyens utilisés pour obtenir le modèle, il semble qu'un certain nombre de résidus soient indispensables à la bonne interaction entre le ligand et le site de liaison. Le carboxylate du résidu aspartate D3.32 forme une liaison hydrogène avec l'amine primaire du ligand, tout comme les fonctions hydroxyles des résidus sérine S3.36 et tyrosine Y7.43. Le tryptophane 324 et la sérine 141 établissent une liaison hydrogène avec le groupement hydroxyle de la sérotonine. Trois résidus phénylalanine (Phe214, Phe327 et Phe328) sont impliqués dans des interactions de π-stacking avec le noyau indolique du neurotransmetteur (*figure 36*).¹²⁶

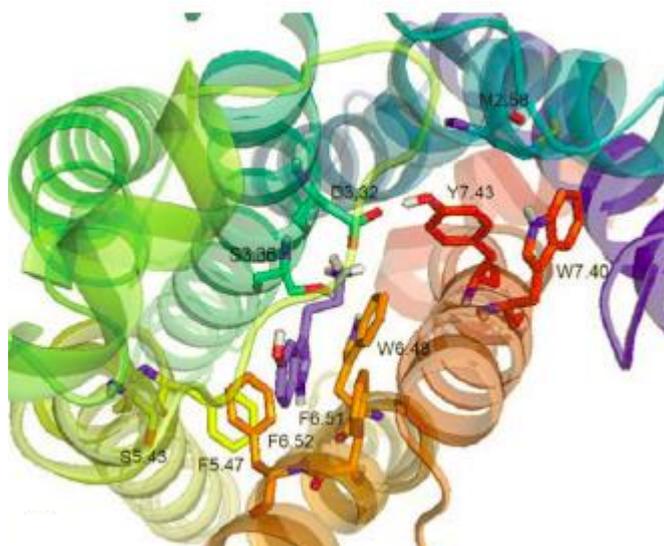


Figure 36

III-5) b – Localisation et fonctions des récepteurs 5-HT_{2C}¹¹⁶

Les récepteurs sérotoninergiques de type 2C sont principalement situés au niveau des plexus choroïdes, de petits organes situés dans le cerveau et sécréteurs du liquide cébrospinal. Ils sont également retrouvés dans le système limbique et dans les régions du cerveau associées au

¹²² Lu, C. ; Jin, F. ; Li, C. ; Li, W. ; Liu, G. ; Tang, Y. *J. Mol. Model.*, **2011**, *17*, 2513-2523.

¹²³ Canal, C. E. ; Cordova-Sintjago, T. C. ; Villa, N. Y. ; Fang, L.-J. ; Booth, R. G. *Eur. J. Pharmacol.*, **2011**, *673*, 1-12.

¹²⁴ Bray, J. K. ; Goddard, W. A. *J. Mol. Graph. Model.*, **2008**, *27*, 66-81.

¹²⁵ Córdoba-Sintjago, T. C. ; Liu, Y. ; Booth, R. G. *Molecular Physics*, **2014**,

¹²⁶ Córdoba-Sintjago, T. C. ; Villa, N. ; Canal, C. ; Booth, R. *Int. J. Quant. Chem.*, **2012**, *112*, 140-149.

comportement moteur, mais en quantité moindre. Les ganglions de la base contiennent aussi une quantité relativement importante de récepteurs 5-HT_{2C}.

Les récepteurs 5-HT_{2C} sont impliqués dans la production du liquide cébrospinal, la gestion de la locomotion, la sécrétion d'hormones, l'expression de troubles alimentaires (obésité, anorexie...), le développement de troubles obsessionnels compulsifs et de l'anxiété. Cependant, les fonctions propres concernant les sous-types de récepteurs sérotoninergiques restent à étudier avec, notamment, le développement de ligands sélectifs des récepteurs 5-HT_{2C} n'activant que très faiblement les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2B}.

III-5) c – Transduction des signaux ¹²⁷

Deux types de réponses sont observés lors de la stimulation des récepteurs 5-HT_{2C} : d'une part, celles engendrées consécutivement au couplage des récepteurs aux protéines G, et, d'autre part, celles qui proviennent d'une interaction avec d'autres protéines.

Le couplage des récepteurs aux protéines G_q entraîne l'activation de la phospholipase C qui produit un surplus d'inositol phosphate, conduisant ainsi à une augmentation de la quantité de calcium intracellulaire. Par ailleurs, ce couplage entre récepteurs 5-HT_{2C} et protéines G_q provoque une augmentation de la synthèse d'acide arachidonique *via* l'activation de la phospholipase A₂ (figure 37).

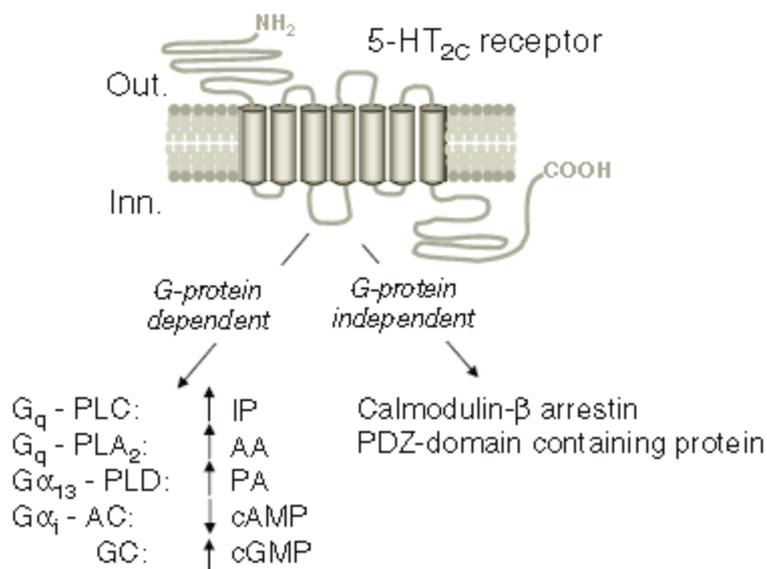


Figure 37

De plus, les récepteurs transmembranaires sont couplés négativement au cycle de l'AMP cyclique et positivement au cycle de la GMP cyclique. L'interaction des récepteurs avec des protéines G de type α_i se traduit donc par une diminution de l'activité de l'adénylate cyclase et par une augmentation de l'activité de la guanylate cyclase.

¹²⁷ De Deurwaerdère, P. ; Lagièrre, M. ; Bosc, M. ; Navailles, S. *Exp. Brain Res.*, **2013**, 230, 477-511.

Enfin, les récepteurs sérotoninergiques s'associent à d'autres protéines, dites « protéines à domaine PDZ », ou forment des complexes tripartites avec la calmoduline et les β -arrestines. Ces complexes sont responsables du déclenchement de certaines voies de signalisation, ce qui provoque la désensibilisation et l'internalisation des récepteurs.

III-5) d – Physiologie des récepteurs 5-HT_{2C}

Les récepteurs 5-HT_{2C} sont impliqués dans plusieurs phénomènes physiologiques. Leurs différents rôles sont peu à peu élucidés avec la conception de ligands affins et sélectifs. En effet, le fort taux d'homologie entre les récepteurs 5-HT_{2C} et les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2B} ne rend pas facile l'élucidation de l'implication biologique de chaque type de récepteurs. De plus, il existe différentes formes de récepteurs 5-HT_{2C} dû soit à l'expression de deux allèles différents soit à des modifications post-transcriptionnelles des ARN messagers à l'origine de ces récepteurs. Du fait de la multiplicité des isoformes du récepteur 5-HT_{2C}, ce dernier est impliqué dans plusieurs types de pathologies dont quelques-unes seront détaillées dans la suite de ce paragraphe.

Dépression et anxiété

Depuis que l'utilisation de la *m*-chlorophénylpipérazine (mCPP), un agoniste des récepteurs 5-HT_{2B} et 5-HT_{2C}, a produit des comportements similaires à des états d'anxiété, les récepteurs sérotoninergiques ont été considérés comme une cible de choix pour le développement de nouveaux agents anxiolytiques.¹²⁸ Ce résultat est corrélé à la présence des récepteurs 5-HT_{2C} dans le cortex préfrontal ainsi que dans certaines zones du cerveau appartenant au système limbique et impliquées dans les troubles de l'humeur et l'anxiété. Plusieurs antagonistes des récepteurs 5-HT_{2C} ont montré des propriétés anxiolytiques intéressantes,¹²⁹ ainsi qu'une certaine capacité à améliorer l'efficacité antidépressive des ISRS.¹³⁰ Le traitement chronique des états dépressifs par les ISRS induit la désensibilisation progressive des récepteurs 5-HT_{2C}, ce qui contribue à l'augmentation de l'efficacité du traitement.

Rythmicité corporelle

Le système sérotoninergique influe sur l'horloge biologique au même titre que la lumière : l'emploi de ligands agonistes des récepteurs 5-HT_{2C} équivaut à l'exposition à des pulses de lumière pendant la période nocturne. Autrement dit, l'inhibition des récepteurs 5-HT_{2C} a pour conséquence un décalage temporel de la sécrétion de mélatonine et de la courbe de température corporelle. Le mécanisme biologique par lequel s'effectue la modulation des rythmes circadiens n'est pas encore élucidé mais deux hypothèses sont évoquées. La première consiste en une complémentarité entre le tractus rétino-hypothalamique et le système sérotoninergique : l'arrivée d'un message photique se traduit par une sécrétion de sérotonine dans le noyau suprachiasmatique (SCN) à l'origine de la modification des rythmes biologiques. La seconde possibilité envisagée présente la modulation de l'horloge biologique par la sérotonine comme

¹²⁸ Bromidge, S. M. ; Dabbs, S. ; Davies, D. T. ; Davies, S. ; Duckworth, D. M. ; Forbes, I. T. ; Gaster, L. M. ; Ham, P. ; Jones, G. E. ; King, F. D. ; Mulholland, K. R. ; Saunders, D. V. ; Wyman, P. A. ; Blaney, F. E. ; Clarke, S. E. ; Blackburn, T. P. ; Holland, V. ; Kennett, G. A. ; Lightowler, S. ; Middlemiss, D N. ; Trail, B. ; Riley, G. J. ; Wood, M. D. *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 1123-1134.

¹²⁹ Martin, J. R. ; Ballard, T. M. ; Higgins, G. A. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **2002**, *71*, 615-625.

¹³⁰ Giorgetti, M. ; Tecott, L. H. *Eur. J. Pharmacol.*, **2004**, *488*, 1-9.

un processus alternatif au mécanisme biologique communément décrit, et dans lequel le système sérotoninergique n'est pas influencé par la lumière.

Obésité^{130, 131,132,133}

Des souris mutantes n'exprimant pas les récepteurs 5-HT_{2C} deviennent rapidement en surpoids, voire obèses avec une forte augmentation de leur masse adipeuse blanche. Elles souffrent d'hyperphagie, d'hyperinsulinémie et d'hyperleptinémie conduisant, dans certains cas, à des diabètes de type II. La structuration de leurs repas est différente par rapport à celle des souris natives : les repas durent plus longtemps et sont pris plus souvent. L'activation des récepteurs 5-HT_{2C} conduit à une diminution de l'appétit et des quantités de nourriture ingérées en augmentant la sensation de satiété pendant les repas. Quelques ligands agonistes des récepteurs 5-HT_{2C} se sont révélés être de bons agents anorexigènes, générant une perte de poids, une chute du taux de triglycérides dans le sang et une diminution de la masse grasseuse.

Autres

Les récepteurs 5-HT_{2C} sont impliqués dans d'autres pathologies, notamment les troubles obsessionnels compulsifs (TOC).¹³⁴ Chez les personnes atteintes de TOC, une élévation du taux de 5-hydroxyindole acétaldéhyde (5-HIAA), métabolite issu de la sérotonine, a été observée. Certains traitements utilisés pour lutter contre les TOC consistent en la diminution de la quantité de 5-HIAA dans les plaquettes sanguines. De plus, des souris mutantes n'exprimant pas les récepteurs 5HT_{2C} développent un comportement compulsif : elles mâchent plus souvent et plus méthodiquement la claie que leurs homologues non génétiquement modifiées. Ces souris pourraient devenir un nouveau modèle animal pour l'étude des TOC.

Par ailleurs, les récepteurs 5-HT_{2C} interviennent dans le phénomène d'addiction. En effet, chez les souris, modifiées pour ne pas exprimer les récepteurs 5-HT_{2C}, les effets de la cocaïne sont renforcés : l'hyperactivité, la réceptivité à la nouveauté et les fonctions locomotrices sont accrues.¹³⁵ Autrement dit, les récepteurs 5-HT_{2C} jouent un rôle prédominant dans l'atténuation des effets de la drogue et dans l'apparition d'une dépendance. Le développement de nouveaux ligands agonistes des récepteurs 5-HT_{2C} constitue une nouvelle approche pour le traitement des addictions.

L'activation des récepteurs 5-HT_{2C} conduit à l'inhibition du réflexe de miction au travers de la contraction du sphincter externe et de l'urètre.¹³⁶ De nouveaux traitements contre l'incontinence urinaire pourraient être issus de cette piste sérotoninergique.

Enfin, l'implication des récepteurs 5-HT_{2C} dans la régulation des érections péniennes chez le rat a été démontrée.¹³⁷ Un modèle pour la découverte et la caractérisation de nouveaux ligands sélectifs des récepteurs 5-HT_{2C} est basé sur l'apparition d'érections péniennes chez le rat.

¹³¹ Nilsson, B. M. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 4023-4034.

¹³² Kennett, G. A. ; Clifton, P.G. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **2010**, *97*, 63-83.

¹³³ Miller, K. J. *Mol. Interventions*, **2005**, *5*, 282-291.

¹³⁴ Chou-Green, J. M. ; Holscher, T. D. ; Dallman, M. F. ; Akana, S. F. *Physiology & Behaviour*, **2003**, *78*, 641-649.

¹³⁵ Rocha, B. A. ; Goulcing, E. H. ; O'Dell, L. E. ; Mead, A. N. ; Coufal, N. G. ; Parsons, L. H. ; Tecott, L. H. *J. Neurosci.*, **2002**, *22*, 10039-10045.

¹³⁶ Mbaki, Y. ; Ramage, A. G. *Br. J. Pharmacol.*, **2008**, *155*, 343-356.

¹³⁷ Millan, M. J. ; Peglion, J.-L. ; Lavielle, G. ; Perrin-Monneyron, S. *Eur. J. Pharmacol.*, **1997**, *355*, 9-12.

III-6) Relation structure/activité

Comme évoqué précédemment, les récepteurs 5-HT_{2C} sont de plus en plus considérés comme une cible d'intérêt pour le traitement de diverses pathologies : anxiété, dépression, obésité... Depuis une vingtaine d'années, de nombreuses études visent à élaborer de nouveaux ligands sélectifs de ce sous-type de récepteurs sérotoninergiques.^{138,139,140} En fonction de la pathologie à combattre, le caractère agoniste ou antagoniste des ligands va être recherché. En ce qui nous concerne, les dérivés synthétisés devront présenter un caractère antagoniste ; c'est pourquoi la suite de cette discussion portera sur l'élucidation du pharmacophore des antagonistes.

En 1997, le premier ligand antagoniste et sélectif des récepteurs 5-HT_{2C} est publié sous le nom de RS-102221 (**L69**), initiant les études sur les effets physiologiques spécifiques aux récepteurs 5-HT_{2C}.¹⁴¹ Depuis, d'autres dérivés antagonistes ont été synthétisés, avec des squelettes très différents les uns des autres : imidazolidinones bisarylées (**L70**),¹⁴² motifs hétérotricycliques (**L71**),¹⁴³ dérivés de l'oxépine (**L72**),¹⁴⁴ indolines tétracycliques (**L73**),^{145, 146} etc (*figure 38*).

¹³⁸ Sabb, A. L. ; Vogel, R. L. ; Welmaker, G. S. ; Sabalski, J. E. ; Coupet, J. ; Dunlop, J. ; Rosenzweig-Lipson, S. ; Harrison, B. *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *14*, 2603-2607.

¹³⁹ Allerton, C. M. N. ; Andrews, M. D. ; Blagg, J. ; Ellis, D. ; Evrard, E. ; Green, M. P. ; Liu, K. K.-C. ; McMurray, G. ; Ralph, M. ; Sanderson, V. ; Ward, R. ; Watson, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 5791-5795.

¹⁴⁰ Cho, S. J. ; Jensen, N.H. ; Kurome, T. ; Kadari, S. ; Manzano, M. L. ; Malberg, J. E. ; Caldarone, B. ; Roth, B. L. ; Kozikowski, A. P. *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 1885-1902.

¹⁴¹ Bonhaus, D. W. ; Weinardt, K. K. ; Taylor, M. ; Desouza, A. ; McNeeley, P. M. ; Szczepanski, K. ; Fontana, D. J. ; Trinh, J. ; Rocha, C. L. ; Dawson, M. W. ; Flippin, L. A. ; Eglen, E. M. *Neuropharmacology*, **1997**, *36*, 621-629.

¹⁴² Goodacre, C. J. ; Bromidge, S. M. ; Clapham, D. ; King, F. D. ; Lovell, P. J. ; Allen, M. ; Campbell, L. P. ; Holland, V. ; Riley, G. J. ; Starr, K. R. ; Trail, B. K. ; Wood, M. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 4989-4993.

¹⁴³ Hamprecht, D. ; Micheli, F. ; Tedesco, G. ; Donati, D. ; Petrone, M. ; Terreni, S. ; Wood, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 424-427.

¹⁴⁴ Trabanco, A. A. ; Alonso, J. M. ; Andrés, J. I. ; Cid, J. M. ; Fernández, J. ; Iturrino, L. ; Megens, A. *Chem. Pharm. Bull.*, **2004**, *52*, 262-265.

¹⁴⁵ Wacker, D. A. ; Varnes, J.G. ; Malmstrom, S. E. ; Cao, X. ; Hung, C.-P. ; Ung, T. ; Wu, G. ; Zhang, G. ; Zuvich, E. ; Thomas, M. A. ; Keim, W. J. ; Cullen, M. J. ; Rohrbach, K. W. ; Qu, Q. ; Narayanan, R. ; Rossi, K. ; Janovitz, E. ; Lehman-McKeeman, L. ; Malley, M. F. ; Devenny, J. ; Pelleymounter, M. A. ; Miller, K. J. ; Robl, J. A. *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 1365.

¹⁴⁶ Huck, B. R. ; Llamas, L. ; Robarge, M. J. ; Dent, T. C. ; Song, J. ; Hodnik, W. F. ; Crumrine, C. ; Stricker-Krongrad, A. ; Harrington, J. ; Brunden, K. R. ; Bennami, Y. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 4130-4134.

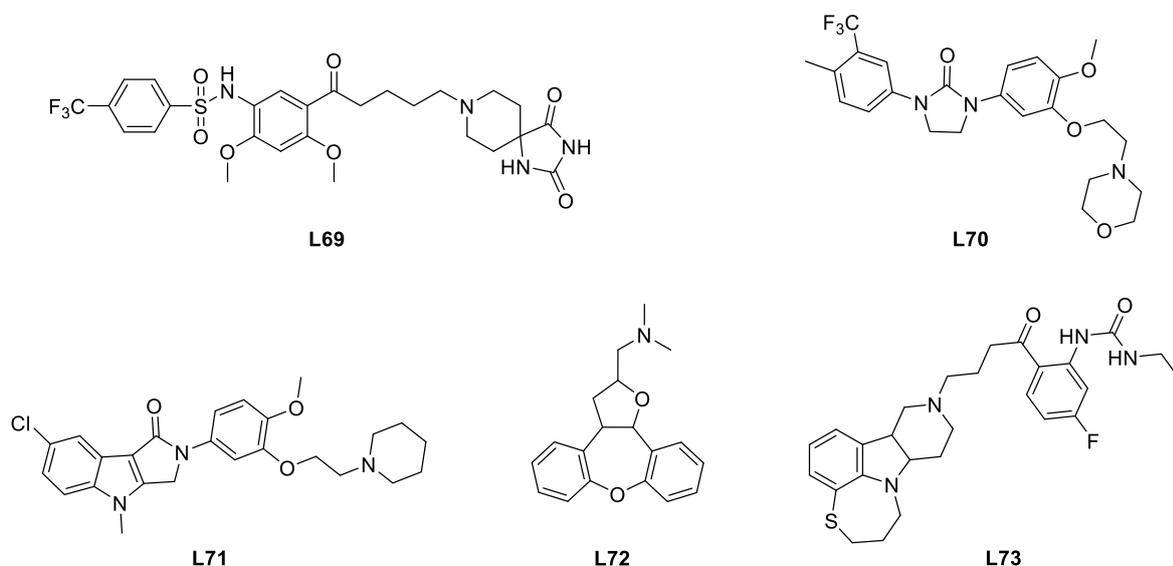


Figure 38: Différents ligands antagonistes et sélectifs des récepteurs 5-HT_{2c}.

Les nombreuses structures publiées et répertoriées jusqu'à présent servent de base de données pour la conception de modèles pharmacophoriques comme celui qui est représenté figure 39.¹²²

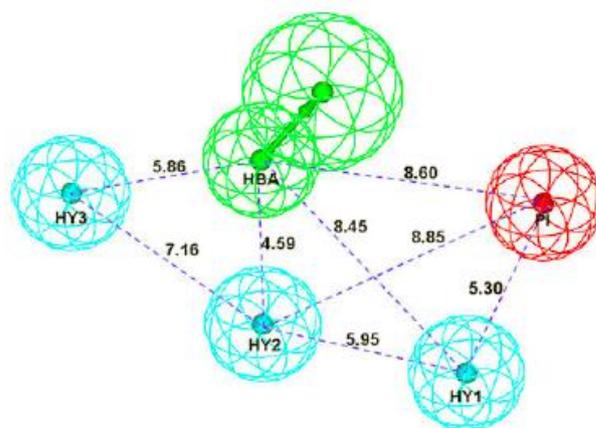


Figure 39: Modèle de pharmacophore pour un ligand antagoniste des récepteurs 5-HT_{2c}. Les distances sont exprimées en Å, les sphères vertes représentent un groupement accepteur de liaison hydrogène, la sphère rouge représente un groupement ionisable positivement, les sphères bleues représentent des groupements hydrophobes.

Deux des trois zones hydrophobes correspondent aux endroits où se positionne le squelette de la molécule, souvent bi- ou tri-cyclique. La troisième poche « lipophile » peut être comblée par un groupement aryle ou une entité trifluorométhyle. La position ionisable positivement est souvent occupée par un atome d'azote (pipéridine, pipérazine, morpholine, chaîne alkyle portant une amine, un amide ou une urée...). Enfin, la présence d'un groupement accepteur de liaisons hydrogènes est illustrée par la présence d'une fonction carbonyle.

IV- Conclusions

La mélatonine et la sérotonine sont deux hormones impliquées dans les troubles de l'humeur, et, plus particulièrement, la dépression. Les récepteurs MT₁, MT₂ et 5-HT_{2C} qui leur sont associés sont des cibles potentielles pour le développement de nouveaux traitements antidépresseurs. L'agomélatine, commercialisée depuis 2009 sous le nom de Valdoxan®, a prouvé son efficacité, ce qui constitue un exemple encourageant pour la suite des recherches.

Objectifs

Les objectifs au cours de ces trois années de thèse ont été multiples, du développement de nouveaux ligands mélatoninergiques et sérotoninergiques, à la mise au point de nouvelles voies de synthèse, en passant par l'évaluation du potentiel biologique d'un nouveau squelette.

I- Synthèse de ligands mélatoninergiques et sérotoninergiques à structure azaindolique

Toutes les molécules à visée thérapeutique ont été conçues pour répondre au cahier des charges suivant :

- Le ligand doit être agoniste des récepteurs MT₁ et MT₂ avec des affinités inférieures à 10 nM.
- Le composé doit avoir un profil antagoniste sur les récepteurs 5-HT_{2C} avec une affinité inférieure à 500 nM.
- Le dérivé doit être sélectif des trois récepteurs évoqués précédemment.
- La molécule doit présenter une stabilité sur hépatocytes supérieure à 30%.

Les voies de synthèse mises en œuvre dans ce projet sont inspirées de travaux réalisés précédemment au laboratoire et s'inscrivent dans le cadre de la recherche d'un successeur à l'agomélatine. Obtenir une bonne composante sérotoninergique avec un bon profil antagoniste constitue le challenge de ce chapitre.

II- Conception de nouveaux ligands mélatoninergiques à structure furopyridinique

Le but est de synthétiser des ligands mélatoninergiques comportant un squelette de base nouveau : le motif furo[3,2-*b*]pyridinique. Une voie de synthèse originale, permettant d'introduire une diversité moléculaire en fin de séquence, a été mise en œuvre et publiée. Les affinités et les activités des différents analogues obtenus ont été étudiées.

III- Développement d'une nouvelle voie de synthèse pour l'obtention de furopyridines tricycliques

Ce chapitre est consacré à l'optimisation d'une voie de synthèse en deux étapes permettant l'obtention de motifs furopyridiniques tricycliques diversement substitués. Le schéma réactionnel mis en place comprend une étape de couplage pallado-catalysé suivie d'une cyclisation en milieu acide.

Partie 1

Elaboration de ligands mélatoninergiques et sérotoninergiques tricycliques à structure 7-azaindolique

I- Origines du projet

I-1) Analogues mélatoninergiques tricycliques

Comme il a été évoqué en introduction, plusieurs analogues de la mélatonine ont été synthétisés afin d'étudier l'importance de la mobilité de la chaîne latérale acétamide sur l'affinité de ces composés vis-à-vis des récepteurs mélatoninergiques. Pour ce faire, un troisième cycle carboné a été ajouté, ce qui permet d'accéder à différents dérivés dont les formules sont représentées ci-dessous :^{147,148}

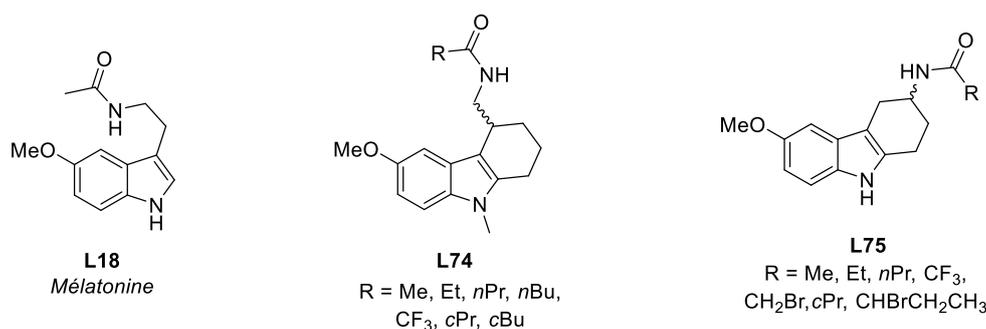


Figure 40 : Mélatonine et exemples de ligands mélatoninergiques tricycliques.

Dans un cas, la chaîne éthylacétamide possède un seul de ses carbones inclus dans le cycle tandis que, dans l'autre cas, les deux carbones de cette chaîne sont inclus dans le troisième cycle. La rigidification de la chaîne éthylacétamide dans le cas des dérivés **L75** est moins bien tolérée que la rigidification opérée dans le cas des dérivés de type **L74** (tableau 2) puisqu'en effet, seul l'analogue de structure générale **L75**, portant un groupement bromométhyle sur la fonction amide, présente une affinité inférieure à 10 nM. Par contre, les composés tricycliques de type **L74** possèdent de meilleurs profils mélatoninergiques. Par exemple, les affinités des dérivés pour lesquels la fonction amide porte un groupement méthyle, trifluorométhyle ou *n*-propyle sont de l'ordre du nanomolaire voire subnanomolaire.

Composé	R	K _i (nM)
L18	-	0,59
L74a	<i>n</i> -Pr	0,376
L74b	Me	0,97
L74c	Et	1,44
L74d	CF ₃	1,98
L75a	CH ₂ Br	8,3
L75b	Et	41

Tableau 2

¹⁴⁷ Sugden, D. ; Davies, D. J. ; Garratt, P. J. ; Jones, R. ; Vonhoff, S. *Eur. J. Pharmacol.*, **1995**, 287, 239-243.

¹⁴⁸ Garratt, P. J. ; Vonhoff, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1994**, 4, 1559-1564.

Les résultats obtenus ne sont pas surprenants étant donné la supposée conformation de la mélatonine dans les récepteurs. Pour rappel, dans la représentation du pharmacophore obtenu par la méthode CoMFA, la chaîne latérale éthylacétamide est repliée au-dessus du noyau indolique en direction du groupement méthoxy (*figure 29*). Conformément à ce prérequis structural, la flexibilité accordée à la chaîne latérale éthylacétamide dans les composés **L74** reste suffisante pour orienter le groupement acétamide en direction du groupement méthoxy et préserver ainsi de bonnes affinités mélatoninergiques. En revanche, dans le cas des entités **L75**, l'inclusion des deux carbones de la chaîne acétamide dans le troisième cycle oriente le groupement acétamide à l'opposé du groupement méthoxy ce qui n'est absolument pas favorable à l'affinité sur MT₁ et MT₂.

I-2) Ligands sérotoninergiques polycycliques

Le but de ce chapitre est de concevoir des ligands mixtes avec de bonnes affinités mélatoninergiques mais également de bonnes affinités pour les récepteurs 5-HT_{2C}. Dans la littérature, plusieurs ligands sérotoninergiques possèdent une structure polycyclique comportant un cycle à six chaînons intégrant un atome d'azote. Quelques-uns de ces composés sont représentés ci-dessous :

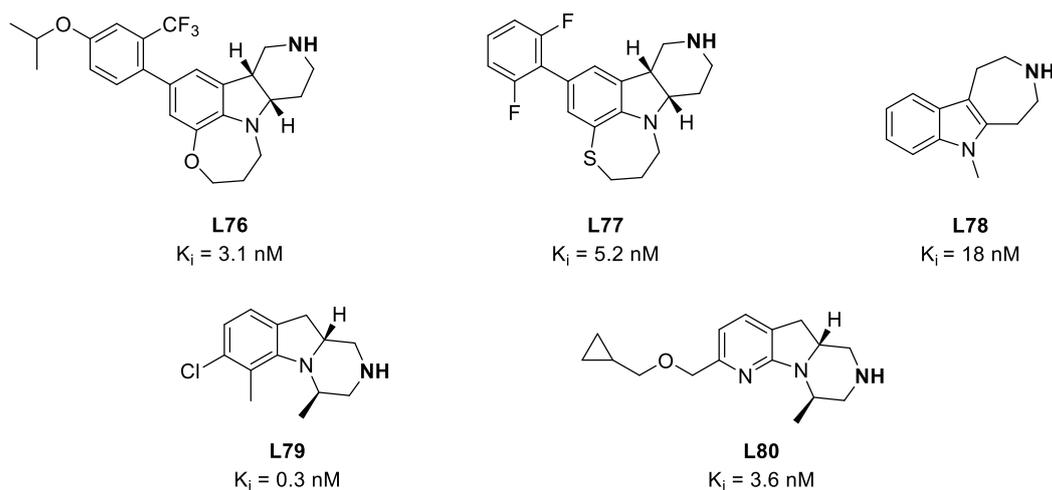


Figure 41 : Quelques exemples de ligands sérotoninergiques polycycliques.

Les dérivés **L76**¹⁴⁹ et **L77**¹⁵⁰ sont conçus de façon similaire : une structure tétracyclique construite à partir d'une indoline, sur laquelle sont greffés un cycle azoté à six chaînons et un cycle à sept chaînons contenant un hétéroatome et incluant l'azote de l'indoline. Ces deux composés ont été décrits comme de bons agonistes sélectifs des récepteurs 5-HT_{2C}. Le ligand **L78** s'avère être, quant à lui, un ligand non sélectif des récepteurs 5-HT_{2C} qui présente également de bonnes affinités pour les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2B}.¹⁵¹ Il s'agit d'un composé

¹⁴⁹ Wacker, D. A. ; Varnes, J. G. ; Malmstrom, S. E. ; Cao, X. ; Hung, C.-P. ; Ung, T. ; Wu, G. ; Zhang, G. ; Zuvich, E. ; Thomas, M. A. ; Keim, W. J. ; Cullen, M. J. ; Rohrbach, K. W. ; Qu, Q. ; Narayanan, R. ; Rossi, K. ; Janovitz, E. ; Lehman-McKeeman, L. ; Malley, M. F. ; Devenny, J. ; Pelleymounter, M. A. ; Miller, K.J. ; Robl, J. A. *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 1365-1379.

¹⁵⁰ Huck, B. R. ; Llamas, L. ; Robarge, M. J. ; Dent, T. C. ; Song, J. ; Hodnick, W. F. ; Crumrine, C. ; Stricker-Krongrad, A. ; Harrington, J. ; Brunden, K. R. ; Bennami, Y. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 4130-4134.

¹⁵¹ Nilsson, B. M. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 4023-4034.

tricyclique dérivé d'un squelette indolique auquel a été ajouté un cycle azoté à sept chaînons. Les structures des composés **L79**¹⁵² et **L80**¹⁵³ sont semblables, avec pour structure de base un motif tricyclique polyazoté. Le dérivé **L79** possède des affinités subnanomolaires pour les récepteurs 5-HT_{2C} et de très bonnes affinités pour les deux autres récepteurs sérotoninergiques de type 2. L'analogue **L80** présente une légère sélectivité pour les récepteurs 5-HT_{2C} vis-à-vis des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2B} avec des affinités 20 et 50 fois moindres respectivement.

Une structure tri- ou tétracyclique comportant au moins deux atomes d'azote, dont un plus basique inclus dans un cycle saturé, constitue le point commun de tous ces ligands affins des récepteurs 5-HT_{2C}. Ces éléments qui semblent fortement impliqués dans l'affinité sérotoninergique seront exploités dans l'élaboration de nos ligands mixtes.

II- Historique du laboratoire

II-1) Dérivés 4-azaindoliques tricycliques comportant un troisième cycle azoté

Au vu des résultats exposés et commentés au paragraphe précédent, nous avons décidé de concevoir des ligands mélatoninergiques et sérotoninergiques basées sur des structures tricycliques incluant un cycle saturé azoté.

Les premiers ligands mélatoninergiques tricycliques ont été élaborés au laboratoire, à partir d'un noyau 4-azaindole ayant déjà montré de bonnes affinités pour les récepteurs MT₁ et MT₂.¹⁵⁴ Plusieurs analogues 4-azaindoliques tricycliques ont donc été synthétisés avec principalement deux objectifs :

- étudier l'influence sur l'activité mélatoninergique de l'ajout d'un troisième cycle carboné saturé ainsi que de la rigidification de la chaîne latérale;
- mesurer l'efficacité de l'introduction d'un troisième cycle azoté saturé sur l'affinité vis-à-vis des récepteurs 5-HT_{2C}.

Pour ce faire, deux composés ont été synthétisés et évalués biologiquement (*figure 42*). Le composé 4-azaindolique **L81** auquel un troisième cycle carboné a été ajouté, entraînant une réduction de la flexibilité de la chaîne latérale éthylacétamide, conserve de très bonnes affinités mélatoninergiques puisque subnanomolaires. En revanche, mais sans surprise, cette structure ne possède pas d'affinité sérotoninergique.

¹⁵² Bentley, J. M. ; Hebeisen, P. ; Muller, M. ; Richter, H. ; Roever, S. ; Mattei, P. ; Taylor, S. "Piperazine derivatives" WO210169A1. **07-02-2002**. Chem. Abst. 136:167392.

¹⁵³ Richter, H. G. F. ; Adams, D. R. ; Benardeau, A. ; Bickerdike, M. J. ; Bentley, J. M. ; Blench, T. J. ; Cliffe, I. A. ; Dourish, C. ; Hebeisen, P. ; Kennett, G. A. ; Knight, A. R. ; Malcolm, C. S. ; Mattei, P. ; Misra, A. ; Mizrahi, J. ; Monck, J. T. ; Plancher, J.-M. ; Roever, S. ; Roffey, J. R. A. ; Taylora, S. ; Vickers, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 1207-1211.

¹⁵⁴ Jeanty, M. « Conception de ligands mélatoninergiques et sérotoninergiques à structure naphthalénique et azaindolique », Thèse de Doctorat, **2008**, Université d'Orléans.

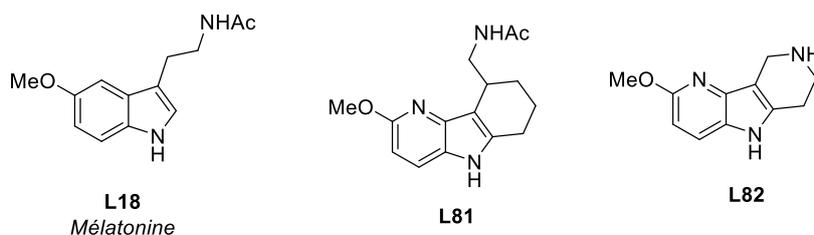


Figure 42

Composé	MT ₁ (Ki)	MT ₂ (Ki)	5-HT _{2C} (Ki)
Mélatonine	0,79 nM	0,39 nM	-
L81	0,9 nM	0,1 nM	> 10000 nM
L82	> 10000 nM	> 10000 nM	80 nM

Tableau 3

En ce qui concerne l'analogue **L82**, la construction d'un troisième cycle azoté saturé permet d'introduire une composante sérotoninergique très satisfaisante et encourageante. En revanche, la suppression du motif acétamidoéthyle entraîne une chute drastique de l'activité mélatoninergique.

Au vu de ces résultats prometteurs, un troisième analogue comportant un atome d'azote et un motif acétamide dans le troisième cycle a été synthétisé pour voir s'il était possible d'obtenir un ligand mixte mélatoninergique et sérotoninergique. La structure résultante ainsi que les résultats biologiques associés sont présentés sur la *figure 43* et le *tableau 4* :

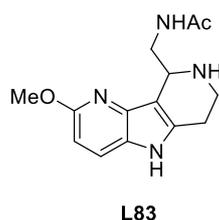


Figure 43

Composé	MT ₁ (Ki)	MT ₂ (Ki)	5-HT _{2C} (Ki)
L83	92 nM	25 nM	75 nM

Tableau 4

Les résultats biologiques montrent que l'insertion d'un atome d'azote dans le troisième cycle améliore significativement l'affinité pour les récepteurs 5-HT_{2C}. A noter toutefois que la présence de l'azote dans le cycle insaturé affaiblit sensiblement l'affinité mélatoninergique. Malgré tout, le composé **L83** est le premier ligand à structure tricyclique présentant des affinités de quelques dizaines de nanomolaires sur les trois récepteurs d'intérêt MT₁, MT₂ et 5-HT_{2C}.

La fonction amine libre introduite dans le troisième cycle peut être impliquée dans le caractère agoniste mis en évidence pour ce ligand. Cependant, l'objectif fixé dans le cahier des charges consiste en la conception de ligands sérotoninergiques antagonistes. Une technique employée en pharmacologie pour modifier l'activité de ligands agonistes consiste à introduire sur la molécule un groupement encombré qui change la façon dont le composé se lie au récepteur. Nous avons donc essayé de concevoir des ligands antagonistes des récepteurs 5-HT_{2C} en encombrant la position en α de l'azote. Cependant, l'obtention de composés substitués en

position α de l'azote en série 4-azaindolique n'est pas évidente d'un point de vue synthétique. Par conséquent, une autre série de dérivés a été envisagée.

II-2) Conception de ligands en série 7-azaindole

Dans le but de faciliter l'accès à des structures substituées en α de l'azote du troisième cycle saturé, la solution adoptée consiste au décalage d'une position de l'azote en question. Ainsi, l'encombrement de la position en α de l'atome d'azote pourra s'opérer facilement *via* une réaction cyclisante de type Pictet-Spengler. Afin de conserver le motif considéré comme nécessaire aux bonnes affinités mélatoninergiques et sérotoninergique et représenté en gras sur le schéma 5, le déplacement de l'atome d'azote s'accompagne de trois autres modifications à savoir le passage en série 7-azaindole, le décalage du groupement méthoxy de la position 5 vers la position 6 et, enfin, le déplacement de la chaîne éthylacétamide de la position 3 vers l'azote 1 du motif indolique :

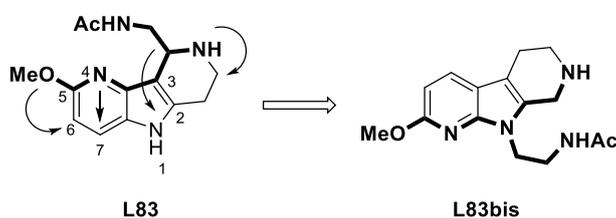


Schéma 5

La conception de ces composés s'appuie sur des travaux antérieurs. En effet, le premier ligand synthétisé en série 7-azaindole est le composé **L42**, directement dérivé du squelette de la mélatonine mais comportant un atome d'azote en position 7. Ce dérivé ne présente pas de très bonnes affinités mélatoninergiques (tableau 5). C'est pourquoi un nouvel analogue a été conçu, en s'inspirant du motif de la « mélatonine inversée » **L24**¹⁵⁵ (figure 44) ; c'est-à-dire en déplaçant la chaîne éthylacétamide sur l'azote en position 1 et en basculant le méthoxy de la position 5 vers la position 6.¹⁵⁶ Cette modification conduit au ligand **L45** qui possède de bonnes affinités vis-à-vis des récepteurs MT₁ et MT₂.

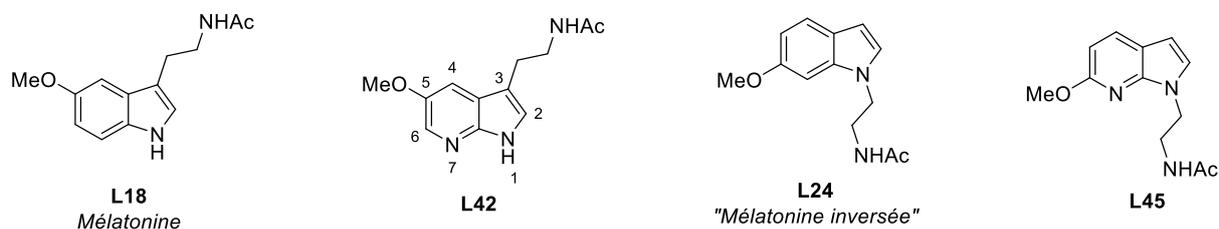


Figure 44

¹⁵⁵ Radogna, F. ; Paternoster, L. ; De Nicola, M. ; Cerella, C. ; Ammendola, S. ; Bedini, A. ; Tarzia, G. ; Aquilano, K. ; Ciriolo, M. ; Ghibelli, L. *Toxicol. Appl. Pharm.*, **2009**, 239, 37-45.

¹⁵⁶ Jeanty, M. ; Suzenet, F. ; Delagrangue, P. ; Nosjean, O. ; Boutin, J. A. ; Caignard, D.-H. ; Guillaumet, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 2316-2319.

Composé	MT ₁ (Ki)	MT ₂ (Ki)
Mélatonine	0,79 nM	0,39 nM
L42	40 nM	117 nM
L24	1,6 nM	0,6 nM
L45	1,4 nM	0,6 nM

Tableau 5

Concernant les dérivés visés, l'étude a commencé par la conception d'un ligand tricyclique en série 7-azaindole d'où la synthèse du dérivé **L84** qui a été testé biologiquement :

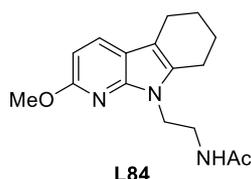


Figure 45

Composé	MT ₁ (Ki)	MT ₂ (Ki)	5-HT _{2C} (Ki)
L84	9,0 nM	0,68 nM	> 10000 nM

Tableau 6

Le basculement du méthoxy et de la chaîne latérale permet encore une fois de garder une très bonne activité mélatoninergique (tableau 6). En revanche, comme constaté au paragraphe précédent, l'introduction du troisième cycle non azoté n'apporte pas de composante sérotoninergique.

Nous avons donc décidé de synthétiser quelques dérivés tricycliques en série 7-azaindole afin de discuter l'importance sur l'affinité sérotoninergique de l'introduction d'un atome d'azote dans le troisième cycle. Nous avons également proposé la fixation de différents groupements en α de l'atome d'azote dans le troisième cycle et ce, dans le but de donner aux ligands élaborés un caractère antagoniste vis-à-vis des récepteurs 5-HT_{2C}. A noter que cette fonctionnalisation pourrait également être susceptible d'améliorer l'affinité des ligands pour les récepteurs mélatoninergiques et sérotoninergiques, ainsi que leur stabilité métabolique. Les composés envisagés possèdent une structure générale représentée sur la figure 46 :

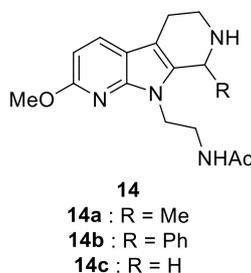


Figure 46

Les groupements R pourront être introduits facilement par une réaction de Pictet-Spengler, cette étape de cyclisation conduisant à l'obtention d'un mélange de deux énantiomères. Malgré cette

limite, nous travaillerons exclusivement sur le mélange racémique. Si les résultats biologiques obtenus pour le mélange racémique sont vraiment très intéressants, soit les deux énantiomères seront séparés sur colonne chirale, soit la voie de synthèse sera revue et adaptée en version asymétrique.

III- Rétrosynthèse envisagée

La synthèse envisagée comporte 13 étapes à partir du 7-azaindole commercial **1**. Le schéma rétrosynthétique proposé est présenté ci-dessous :

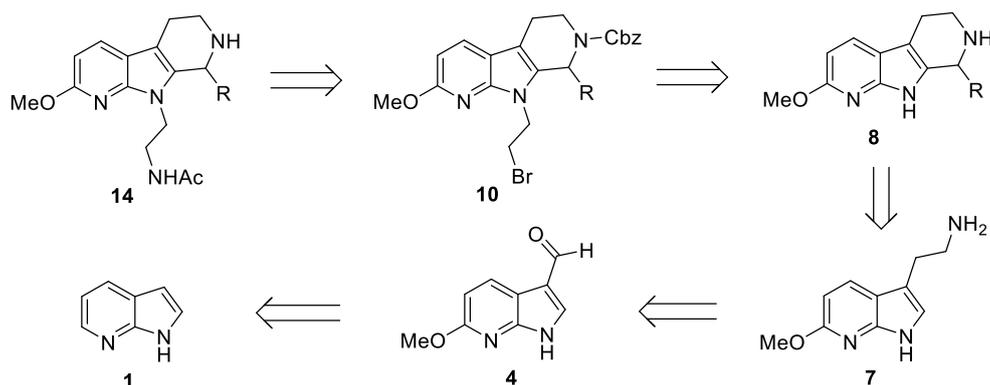


Schéma 6 : Rétrosynthèse envisagée pour la synthèse de ligands 7-azaindoliques tricycliques.

Dans cette voie rétrosynthétique, les composés finaux **14a-14c** sont obtenus à partir des composés **10a-10c** en quatre étapes : substitution de l'atome de brome par un groupement N₃, réduction du groupement azoture dans les conditions de Staudinger, acétylation de l'amine obtenue et déprotection de l'azote du troisième cycle. Les dérivés **10a-10c** sont eux issus des dérivés tricycliques **8a-8c** en deux étapes : tout d'abord une protection de l'azote du troisième cycle par un carbamate de benzyle, suivie de l'alkylation de l'azote du motif pyrrole par une chaîne bromoéthyle. Les motifs tricycliques **8a-8c** sont tous synthétisés en une étape à partir du même composé aminé **7** via une réaction de Pictet-Spengler. L'intermédiaire de synthèse **7** est formé en trois étapes à partir du dérivé formylé **4** qui subit successivement une nitrovinyle de type Henry, puis une réduction de la double liaison et du groupement nitro. Le composé **4** est obtenu à partir du 7-azaindole **1** commercial par un enchainement de trois réactions : N-oxydation, introduction du groupement méthoxy en position 6 puis formylation de Vilsmeier-Haack.

IV- Mise en place de la synthèse jusqu'à l'amine 7

L'introduction du groupement méthoxy en position 6 du 7-azaindole se fait en deux étapes à partir du dérivé commercial **1** (schéma 7).

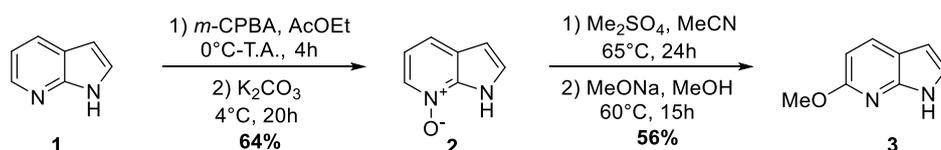


Schéma 7

Le 7-azaindole **1** subit une étape d'oxydation en présence d'acide 4-chloroperbenzoïque, cette séquence conduisant au composé **2** qui est isolé avec un rendement de 64%.¹⁵⁷ Cet intermédiaire possédant une fonction *N*-oxyde permet l'introduction en position 6 du groupement méthoxy.¹⁵⁶ Le mécanisme se déroule en deux temps : premièrement une méthylation de l'oxygène par réaction avec le sulfate de diméthyle, suivie, dans un second temps, par le greffage du groupement méthoxy en α de l'azote sous l'action du méthanolate de sodium (schéma 8).

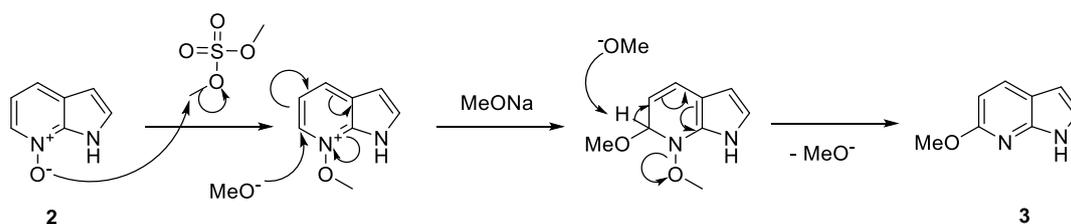


Schéma 8 : Mécanisme d'introduction du groupement méthoxy en position 6.

Une fois le groupement méthoxy introduit en position 6, le composé **3** subit une formylation de Vilsmeier-Haack en présence d'oxychlorure de phosphore et de *N,N*-diméthylformamide.¹⁵⁸

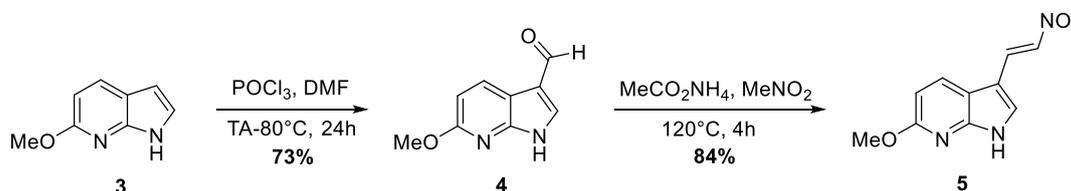


Schéma 9

Cette étape permet l'insertion en position 3 de la fonction aldéhyde avec un rendement satisfaisant de 73%. La réactivité de l'aldéhyde est exploitée dans l'étape de nitrovinylation de type Henry, réaction qui permet à la fois d'homologuer d'un carbone le motif en position 3 et d'introduire le groupement NO₂, précurseur de l'amine souhaitée. Le composé **5** est isolé avec un bon rendement de 84%.

Une autre méthode, efficace en série indolique, pour l'introduction directe du motif nitrovinyle sur le noyau 6-méthoxy-7-azaindole a été explorée, sans succès (schéma 10).¹⁵⁹

¹⁵⁷ Pillard, C. ; Ekambomé Bassène, C. ; Suzenet, F. ; Guillaumet, G. *Synthesis*, **2008**, *13*, 2049-2054.

¹⁵⁸ Mazéas, D. ; Guillaumet, G. ; Viaud, M.-C. *Heterocycles*, **1999**, *50*, 1065-1080.

¹⁵⁹ Santos, L. S. ; Pilli, R. A. ; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 1283-1289.

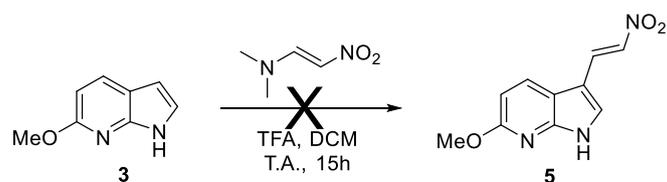


Schéma 10

Afin d'obtenir la chaîne éthylamine nécessaire à la formation du troisième cycle azoté, le motif nitrovinyle précédemment introduit doit être réduit. Des travaux réalisés précédemment au laboratoire ont montré que les réductions de la double liaison et du groupement nitro étaient plus efficaces si elles étaient réalisées successivement plutôt que simultanément. C'est pourquoi la première séquence réactionnelle adoptée a été celle proposée sur le schéma suivant :

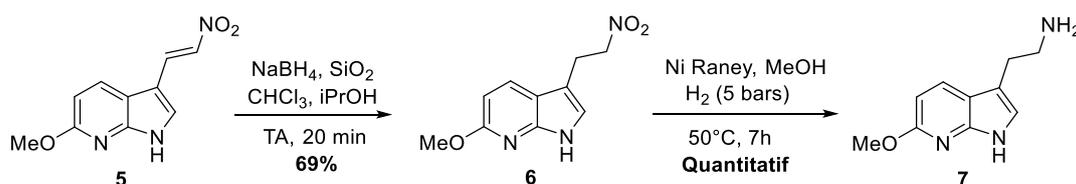


Schéma 11

Dans un premier temps, l'insaturation du dérivé **5** est réduite au moyen de NaBH_4 , en présence de silice, ce qui se traduit par l'obtention du composé **6** avec un rendement moyen de 69%.¹⁶⁰ Ce dérivé est ensuite engagé dans une étape d'hydrogénation afin d'accéder au composé aminé **7** qui est isolé de façon quantitative.

La molécule **7** est un intermédiaire clé de la séquence réactionnelle proposée puisqu'il va permettre de produire les précurseurs des trois composés finaux désirés *via* une réaction de Pictet-Spengler.

IV- De l'amine aux analogues finaux

IV-1) La réaction de Pictet-Spengler

Cette réaction a été découverte par Amé Pictet et Theodor Spengler à l'Université de Genève en 1911. Historiquement, la condensation du formaldéhyde diméthylacétal sur la β -phényléthylamine, à chaud et en présence d'acide chlorhydrique, a permis l'obtention de la 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (schéma 12) :¹⁶¹

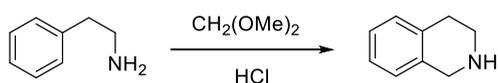


Schéma 12

¹⁶⁰ Sinhababu, A. K. ; Borchardt, R. T. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 227-230.

¹⁶¹ Pictet, A. ; Spengler, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1911**, 44, 2030-2036.

Le mécanisme de cette réaction se déroule en deux temps : d'abord la formation d'un ion iminium par condensation d'une amine sur un aldéhyde, suivie de la cyclisation de type S_EAr permettant la création d'une liaison C-C et la formation d'un cycle supplémentaire azoté.

Depuis sa découverte, plusieurs études ont été faites et ce, dans le but d'évaluer l'étendue des possibilités pour le choix de l'aldéhyde et de son partenaire aminé.¹⁶² Afin d'améliorer la réactivité de certains aryles non activés par la présence de groupements hydroxy ou méthoxy, des méthodes générant les sels de *N*-acyliminium ou de *N*-sulfonyliminium correspondant ont été publiées.¹⁶³ Par ailleurs, le dérivé portant la fonction aldéhyde peut être remplacé par des fonctions équivalentes comme un acétal, un éther d'énol, un thio-ortho-ester, une azalactone, une oxétanone¹⁶⁴... Enfin, diverses conditions opératoires ont été mises en œuvre pour mener à bien la réaction de Pictet-Spengler à partir d'arylamines ou d'amines liées à des noyaux hétérocycliques.¹⁶⁵ Trois exemples extraits de la littérature illustrent les propos précédents dans le schéma 13 :

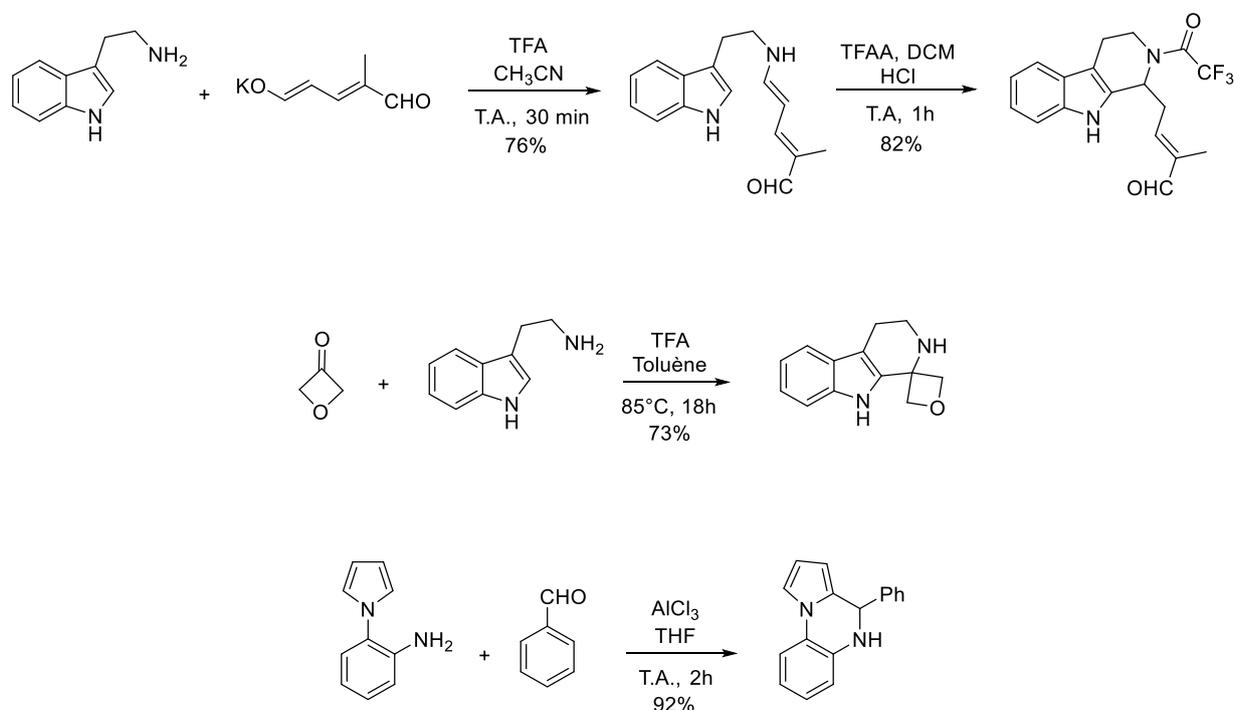


Schéma 13 : Quelques exemples de l'extension de la réaction de Pictet-Spengler.

La réaction de Pictet-Spengler est, de façon générale, décrite en présence d'un acide de Brønsted. Cependant, des travaux ont démontré la possibilité d'effectuer cette réaction en

¹⁶² Youn, S. W. *Org. Prep. Proced. Int.*, **2006**, 38, 505-591.

¹⁶³ Nuhant, P. ; Raikar, S. B. ; Wypych, J.-C. ; Delpech, B. ; Marazano, C. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 9413-9421.

¹⁶⁴ Beasley, B. O. ; Alli-Balogun, A. ; Clarkson, G. J. ; Shipman, M. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 541-543.

¹⁶⁵ Verma, A. K. ; Jha, R. R. ; Sankar, V. K. ; Aggarwal, T. ; Singh, R. P. ; Chandra, R. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 6998-7010.

présence d'acide de Lewis (triflate de triméthylsilyle¹⁶⁶ ou dérivés calciques¹⁶⁷ par exemple), dans un solvant aprotique sans acide,¹⁶⁸ sur support solide (pour la chimie combinatoire par exemple¹⁶⁹) ou encore dans un milieu biologique.¹⁷⁰ De plus, l'emploi de micro-ondes pour améliorer l'efficacité de la réaction a été étudié et a montré de bons résultats.¹⁷¹ Enfin, cette réaction peut être réalisée de façon énantiosélective en utilisant par exemple soit des catalyseurs asymétriques, tels que des dérivés d'acides carboxyliques,¹⁷² soit des enzymes capables de catalyser la réaction de Pictet-Spengler, telle que la norcoclaurine synthase.¹⁷³

Quelques exemples de réaction de Pictet-Spengler effectuées sur un motif 7-azaindole ont été trouvés dans la littérature. Dans le premier cas, la condensation et la cyclisation sont menées au reflux du benzène en 48 heures :¹⁷⁴

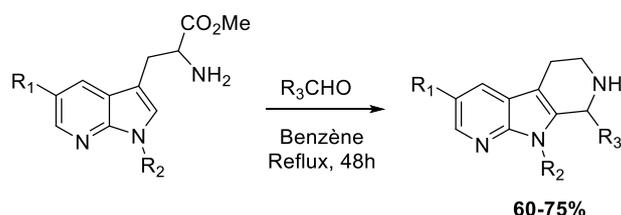


Schéma 14

Le second exemple est plus particulier puisqu'il s'agit d'une réaction effectuée *via* une catalyse enzymatique :¹⁷⁵

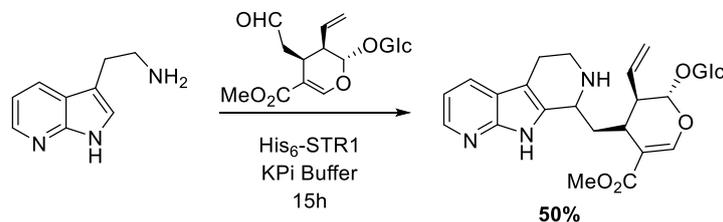


Schéma 15

En conclusion, la réaction de Pictet-Spengler peut être étendue à un vaste choix de substrats (amines et aldéhydes), tout en restant compatible avec différents types de conditions opératoires. C'est pourquoi elle est régulièrement utilisée pour la synthèse de composés hétérocycliques, notamment des alcaloïdes, des dérivés d'indole ou d'isoquinoléine.¹⁶² C'est

¹⁶⁶ Zhang, Z. ; Liu, T.-X. ; Liu, Q. ; Zhang, Z. ; Zhang, G. *Tetrahedron Asymmetry*, **2013**, 24, 1591-1597.

¹⁶⁷ Vanden Eynden, M. J. ; Kunchithapatham, K. ; Stambuli, J. P. *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 8542-8549.

¹⁶⁸ Cox, E. D. ; Cook, J. M. *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 1797-1842.

¹⁶⁹ Mayer, J. P. ; Bankaitis-Davis, D. ; Zhang, J. ; Beaton, G. ; Bjergarde, K. ; Andersen, C. M. ; Goodman, B. A. ; Herrera, C. J. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5633-5636.

¹⁷⁰ Manini, P. ; d'Ischia, M. ; Lanzetta, R. ; Parrilli, M. ; Prota, G. *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, 7, 2525-2530.

¹⁷¹ Eagon, S. ; Anderson, M. O. *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 2014, 1653-1665.

¹⁷² Mittal, N. ; Sun, D. X. ; Seidel, D. *Org. Lett.*, **2014**, 16, 1012-1015.

¹⁷³ Bonamore, A. ; Barba, M. ; Botta, B. ; Boffi, M. ; Maccone, A. *Molecules*, **2010**, 15, 2070-2075.

¹⁷⁴ Bahekar, R. H. ; Jain, M. R. ; Jadav, P. A. ; Goel, A. ; Patel, D. N. ; Prajapati, V. M. ; Gupta, A. A. ; Modi, H. ; Patel, P. R. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 5950-5964.

¹⁷⁵ Yang, L. ; Zou, H. ; Zhu, H. ; Ruppert, M. ; Gong, J. ; Stöckigt, J. *Chem. Biodiversity*, **2010**, 7, 860-870.

également pour cette raison que nous avons choisi de l'employer pour la formation du troisième cycle azoté présent dans les structures azaindoliqes visées.

IV-2) Synthèse du composé **14a** avec un méthyle en α de l'atome d'azote

L'intermédiaire tricyclique portant un méthyle en α de l'atome d'azote dans le troisième cycle est obtenu par cyclisation entre le composé aminé **7** et l'acétaldéhyde. Dans un premier temps, la réaction est réalisée en présence de deux équivalents d'acide trifluoroacétique au sein de l'acétate d'éthyle.¹⁷⁶ Plusieurs conditions de température et de temps ont été testées ; les résultats sont consignés dans le *tableau 7* :

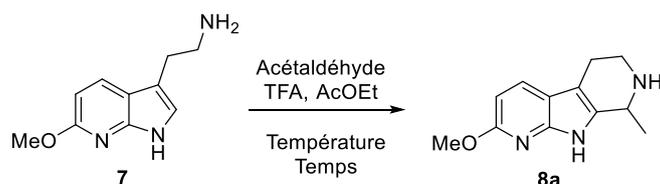


Schéma 16

Température	Temps	Rendement
0°C-T.A.	4h	55 %
0°C-T.A.	15h	80 %
0°C-80°C	5h	57 %

Tableau 7

En 4 heures à température ambiante, l'ensemble du produit de départ est consommé mais seulement 55% du produit souhaité sont isolés. En portant le milieu à 80°C pendant 5 heures, aucune amélioration du rendement n'est observée malgré une conversion totale de l'amine **7**. L'agitation du mélange réactionnel pendant 15 heures à température ambiante fournit le meilleur résultat puisqu'avec cette méthode le composé attendu **8a** est obtenu avec un rendement de 80%.

La réaction de Pictet-Spengler a été tentée dans d'autres conditions mettant en présence le composé aminé **7** et l'acétaldéhyde, adsorbés sur silice, dans l'acide acétique et sous irradiations micro-ondes :¹⁷⁷

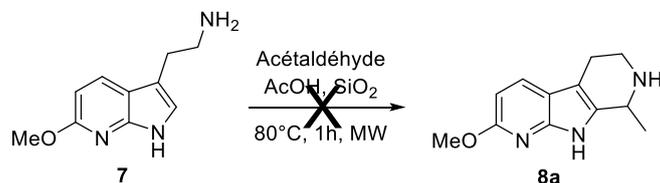


Schéma 17

Malheureusement, ni le produit de départ, ni le produit souhaité n'ont pu être récupérés en fin de réaction.

¹⁷⁶ Zhang, Q. ; Dong, J. ; Shi, X.-X. ; Lu, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3317-3325.

¹⁷⁷ Gellis, A. ; Dumètre, A. ; Lanzada, G. ; Hutter, S. ; Ollivier, E. ; Vanelle, P. ; Azas, N. *Biomed. Pharmacother.*, **2012**, 66, 339-347.

Une fois le composé **8a** isolé, l'atome d'azote du troisième cycle est protégé sélectivement au moyen d'un carbamate de benzyle (*schéma 18*).

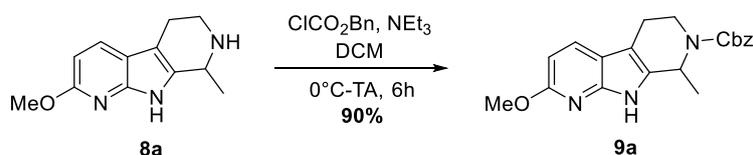


Schéma 18

Seul l'atome d'azote du cycle additionnel, plus nucléophile, est protégé, permettant ainsi de s'assurer de l'absence de réactivité de celui-ci dans les étapes à venir.

Afin de construire la chaîne acétamide indispensable à l'activité mélatoninergique, le composé **9a** est engagé dans une étape de *N*-alkylation en présence de 1,2-dibromoéthane.

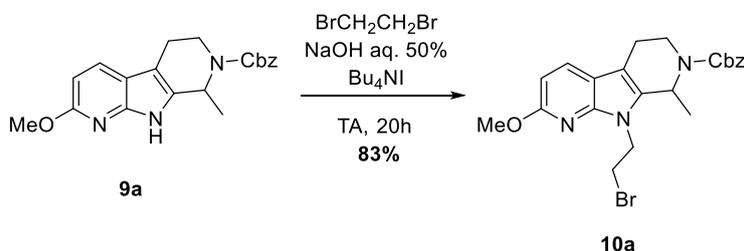


Schéma 19

La réaction d'alkylation conduit au dérivé **10a** isolé avec un rendement satisfaisant de 83%.

Le brome en position terminale de la chaîne alkyle est ensuite substitué par un groupement N_3 provenant de l'azoture de sodium. La réaction, effectuée dans le DMF en présence d'azoture de sodium, conduit au dérivé **11a** avec un rendement satisfaisant de 86% ¹⁷⁸.

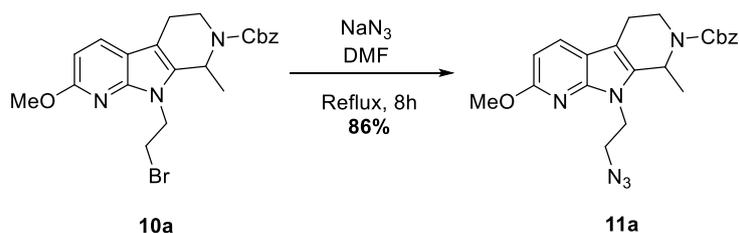


Schéma 20

L'intermédiaire **11a** subit alors une réaction de Staudinger pour fournir l'amine **12a** (*schéma 21*). Le rendement de la réduction en présence de triphénylphosphine n'est guère satisfaisant et n'a pu être amélioré même en utilisant de la triphénylphosphine supportée. Une fois la fonction amine obtenue, une acétylation du dérivé **12a** est effectuée avec un rendement moyen de 57%.

¹⁷⁸ Hédou, D. ; Deau, E. ; Dubouilh-Benard, C. ; Sanselme, M. ; Martinet, A ; Chosson, E. ; Levacher, V. ; Besson, T. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 7533-7545.

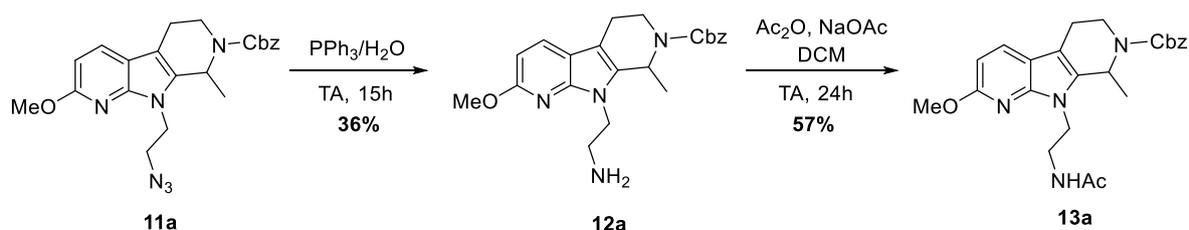


Schéma 21

L'atome d'azote du composé **13a** est enfin déprotégé en présence de palladium sur charbon sous atmosphère de dihydrogène pour fournir le composé final **14a** :

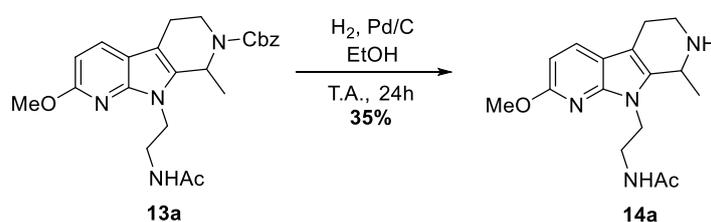


Schéma 22

Cette étape d'hydrogénolyse n'est pas très efficace. Bien que non encore optimisée, elle a tout de même permis d'obtenir le produit souhaité **13a** avec un rendement de 35%.

Le composé **14a** a donc été préparé en 13 étapes à partir du 7-azaindole commercial avec un rendement global de l'ordre de 0,4%. La cyclisation de Pictet-Spengler, la réduction de Staudinger et l'étape finale de déprotection ont des rendements de l'ordre de seulement 30%, ce qui pénalise l'efficacité de la synthèse.

IV-3) Synthèse du composé **14b** avec un phényle en α de l'atome d'azote

Le ligand tricyclique **8b** comportant un phényle sur la position en α de l'atome d'azote du troisième cycle a également été obtenu par une réaction de Pictet-Spengler. Dans un premier temps, les conditions optimisées pour obtenir le dérivé **8a** possédant un méthyle ont été utilisées:¹⁷⁶

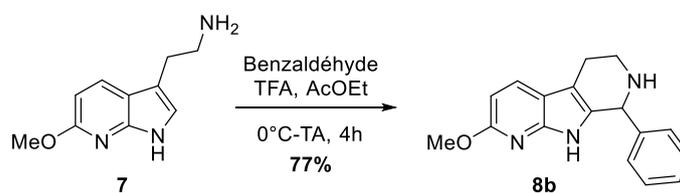


Schéma 23

La réactivité du benzaldéhyde est semblable à celle de l'acétaldéhyde puisque le composé **8b** est obtenu avec un bon rendement de 77%.

Une autre méthode a été testée pour essayer d'améliorer encore l'efficacité de la synthèse. L'irradiation sous micro-ondes et l'utilisation d'anhydride propylphosphonique (T3P®) constituent les deux principales caractéristiques du protocole :¹⁷⁹

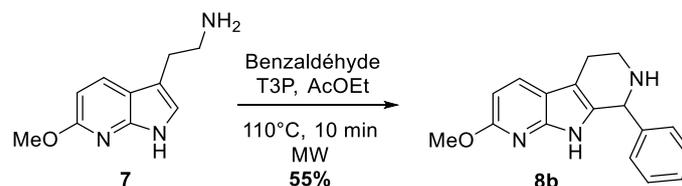


Schéma 24

Le mécanisme proposé pour cette réaction de Pictet-Spengler en présence de T3P® est représenté sur le schéma suivant :¹⁸⁰

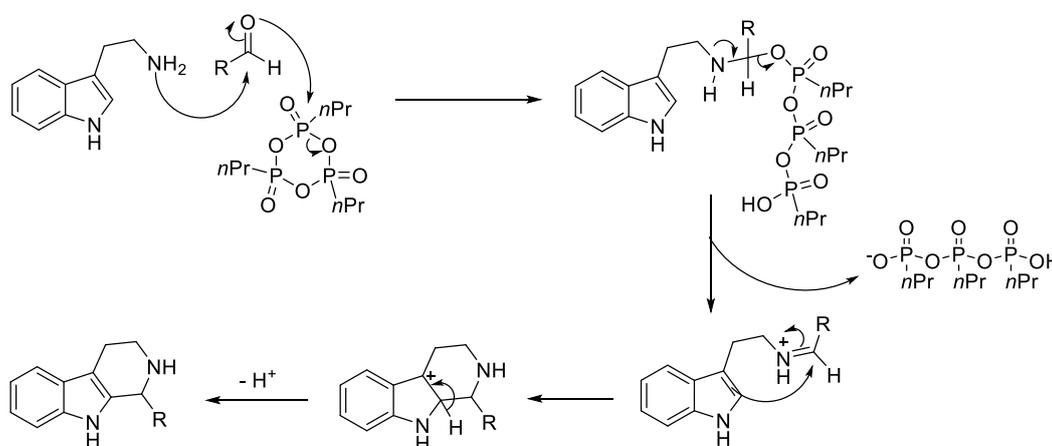


Schéma 25

L'anhydride phosphorique cyclique active la fonction carbonyle, facilitant ainsi la formation de l'ion iminium.

Cependant, cette méthode s'est avérée moins efficace que celle testée précédemment. Nous avons choisi d'essayer d'autres conditions de réaction, toujours sous irradiation micro-ondes mais dans l'acide acétique cette fois-ci :¹⁷⁷

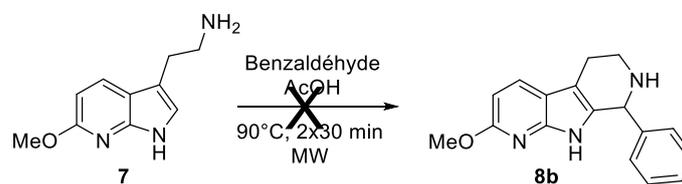


Schéma 26

¹⁷⁹ Desroses, M. ; Koolmeister, T. ; Jacques, S. ; Llona-Mínguez, S. ; Jacques-Cordonnier, M.-C. ; Cázares-Körner, A. ; Helleday, T. ; Scobie, M. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 3554-3557.

¹⁸⁰ Augustine, J. K. ; Bombrun, A. ; Alagarsamy, P. ; Jothi, A. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 6280-6287.

Encore une fois, le milieu semble se dégrader : ni le produit de départ ni le produit d'arrivée ne sont récupérés. Les premières conditions opératoires sont donc celles qui fournissent le meilleur résultat.

Comme pour le dérivé **8a**, le dérivé tricyclique **8b** obtenu est engagé dans une étape de protection en présence de chloroformate de benzyle pour donner le composé **9b** avec un rendement de 61%.

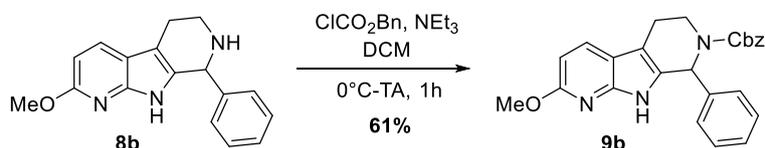


Schéma 27

Une fois l'atome d'azote du troisième cycle protégé, une étape de *N*-alkylation est effectuée sur le motif tricyclique :

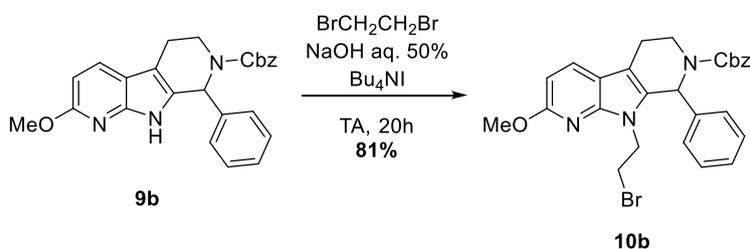


Schéma 28

Le dérivé **10b** est isolé avec un bon rendement de 81%. La construction de la chaîne acétamide se poursuit ensuite *via* la substitution de l'atome de brome par un groupement azote. Les conditions opératoires mises en œuvre sont les mêmes que celles utilisées dans le cas du dérivé méthyle exposé au paragraphe précédent :

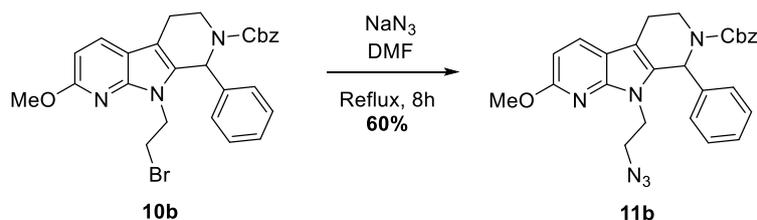


Schéma 29

Dans le cas du dérivé **10b**, la réaction de substitution mène au composé **11b** avec un rendement convenable de 60%.

Le composé **11b** est ensuite mis dans les conditions de réduction de Staudinger en présence de triphénylphosphine supportée pour donner le composé **12b** avec un rendement moyen de 56% (schéma 30).

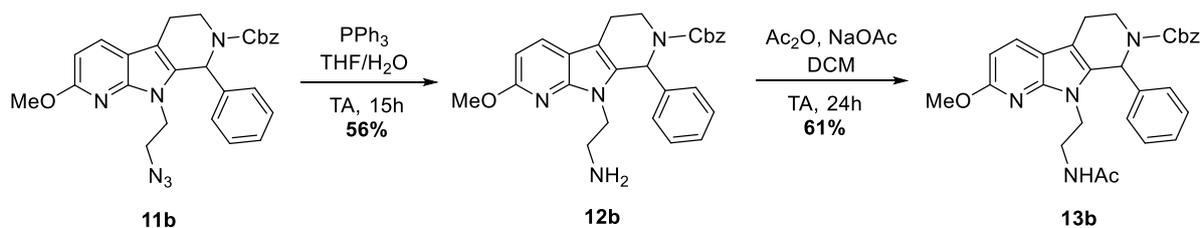


Schéma 30

Une réaction d'acétylation achève la fonctionnalisation de la chaîne alkyle, puis une dernière étape de déprotection de l'atome d'azote conduit à la structure finale souhaitée **14b**.

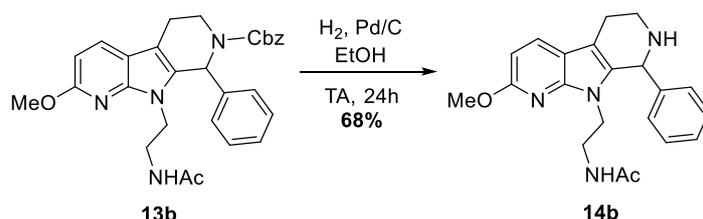


Schéma 31

Le ligand tricyclique **14b** a été synthétisé en 13 étapes à partir du 7-azaindole commercial avec un rendement global de 0,8%, la réduction de Staudinger et l'acétylation restant des étapes délicates dans la synthèse. De plus, ce composé final n'a pu être obtenu qu'avec une pureté de 80%. En effet, en fin de synthèse, le ligand **14b** s'est trouvé en mélange avec le dérivé **14d** (figure 47) que nous n'avons pas pu isoler pour le caractériser par RMN, mais qui a été détecté par LC-MS et HRMS. En fonction des premiers résultats biologiques, il pourra être envisagé une resynthèse du produit final sous forme plus pure.

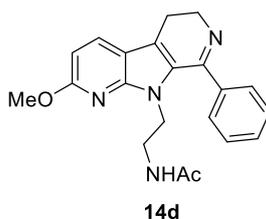


Figure 47

IV-4) Synthèse du composé **14c** sans substituant en α de l'atome d'azote

Un troisième dérivé final **14c** a été envisagé, à savoir le composé ne possédant pas de substituant en α de l'hétéroatome présent au sein du troisième cycle azoté. L'étape de cyclisation de Pictet-Spengler a donc été réalisée en mettant en réaction le dérivé aminé **7** et du formaldéhyde, dans l'acétate d'éthyle en présence d'acide trifluoroacétique (schéma 32).

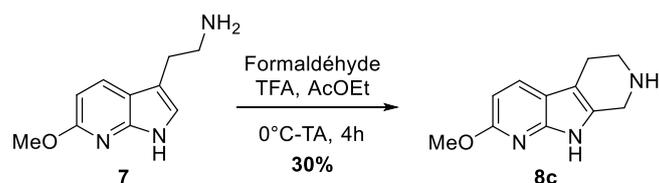


Schéma 32

Le rendement de cette réaction est de l'ordre de 30%. Etant donné les difficultés rencontrées lors de la synthèse des dérivés **14a** et **14b**, nous avons choisi de ne pas aller au bout de la synthèse du dérivé **14c**. Et malheureusement, le composé **8c** n'a pas pu être envoyé en tests biologiques afin d'être comparé aux dérivés **8a** et **8b** ainsi qu'aux dérivés synthétisés en série 4-azaindole en raison de la faible quantité et du faible taux de pureté du produit **8c** obtenu.

IV-5) Synthèse de l'analogue du composé L83 en série 7-azaindolique

Au vu des difficultés rencontrées pour synthétiser les analogues tricycliques envisagés, nous avons décidé d'élaborer un analogue supplémentaire, facilement accessible par la méthode de Pictet-Spengler. Le composé **15** envisagé s'avère l'analogue « symétrique » du composé **L83** présenté au début de ce chapitre (figure 48). Toutefois, ce ligand ne devrait pas *a priori* s'avérer un bon ligand mélatoninergique puisque, possédant la chaîne acétamide en α de l'azote présent au sein du cycle saturé, le nombre de liaisons entre l'oxygène du groupement méthoxy et l'azote de la fonction acétamide s'élève à 8, contre 7 dans le modèle pharmacophorique.

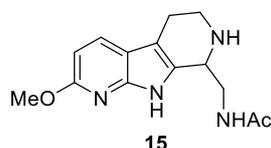


Figure 48

Cet analogue peut être obtenu en une seule étape à partir du composé **7** en mettant en œuvre, une fois encore, une cyclisation de type Pictet-Spengler (schéma 33). L'acétal employé pour cette réaction est synthétisé en une étape à partir de l'acétal diméthylrique du 2-aminoacétaldéhyde commercial **16** :

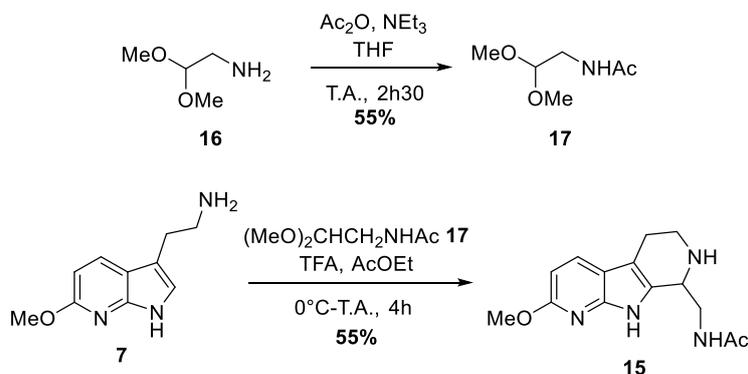
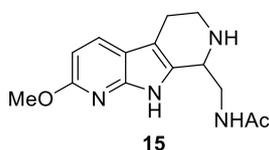


Schéma 33

Le composé final envisagé **15** a pu alors être isolé avec un rendement moyen de 55% et envoyé en tests biologiques (*tableau 8*). Cet analogue comportant la chaîne acétamide non pas sur l'atome d'azote du motif pyrrole mais incluse dans le troisième cycle azoté ne présente, comme attendu, aucune activité mélatoninergique. En revanche, il est à noter que, dans ce cas, la présence d'un troisième cycle azoté n'est pas suffisante pour induire une affinité vis-à-vis des récepteurs sérotoninergiques.



Composé	MT ₁ (Ki)	MT ₂ (Ki)	5-HT _{2C} (Ki)
15	> 10000 nM	> 10000 nM	> 10000 nM

Tableau 8

V- Résultats biologiques

Deux ligands tricycliques comportant la chaîne acétamidoéthyle, sur les trois initialement prévus, ont été synthétisés afin de tester leurs activités sur les récepteurs associés à la mélatonine et sur les récepteurs à la sérotonine 5-HT_{2C}. Par ailleurs, la composante sérotoninergique et l'affinité mélatoninergique des dérivés intermédiaires obtenus après l'étape de Pictet-Spengler seront également évaluées. Les structures évoquées précédemment sont toutes représentées sur la *figure 49* :

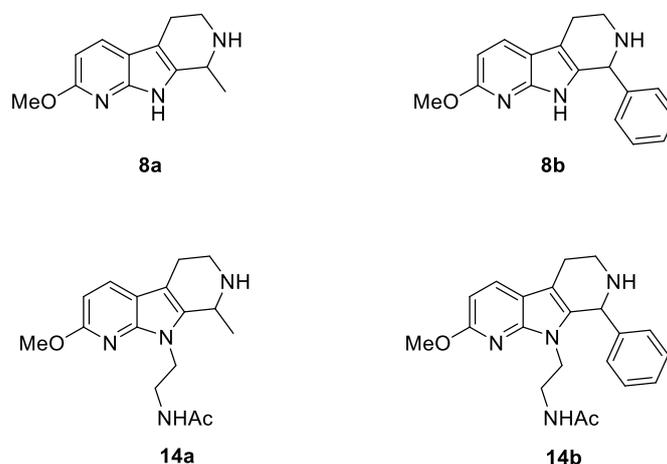


Figure 49

Les résultats des évaluations biologiques sur les différents récepteurs pour les quatre structures représentées ci-dessus sont représentés dans le *tableau 9* suivant :

Composé	MT₁ (Ki)	MT₂ (Ki)	5-HT_{2C} (Ki)
8a	> 10000 nM	> 10000 nM	> 10000 nM
8b	> 10000 nM	> 10000 nM	> 10000 nM
14a	> 10000 nM	> 10000 nM	> 10000 nM
14b	600 nM	110 nM	> 10000 nM

Tableau 9

Les résultats obtenus sont décevants puisque les quatre composés évalués ne présentent pas le profil de ligand mixte escompté. Les dérivés intermédiaires **8a** et **8b** comportant le motif tricyclique azoté ne possèdent pas la composante sérotoninergique que nous souhaitons introduire. L'introduction de la chaîne latérale acétamidoéthyle sur ces structures ne permet pas d'établir des affinités mélatoninergiques pour le ligand méthylé **14a** et ne conduit qu'à de faibles affinités sur les récepteurs MT₁ et MT₂ pour le ligand arylé **14b**.

VI- Conclusion

Cinq composés tricycliques à structure 7-azaindolique ont été élaborés afin d'évaluer leur potentiel en tant que ligands mixtes mélatoninergiques et sérotoninergiques.

Une nouvelle voie d'accès aux dérivés 7-azaindoliques tricycliques a été décrite dans ce chapitre. Cette séquence en treize étapes est articulée autour d'une étape clé : la réaction de Pictet-Spengler, qui permet d'introduire divers groupements en α de l'atome d'azote présent au sein du troisième cycle saturé. Les rendements globaux des deux synthèses exposées dans ce chapitre sont inférieurs à 1%, notamment à cause de la faible efficacité de certaines étapes et notamment de la réduction de Staudinger.

Les résultats des tests biologiques sur les trois récepteurs d'intérêt (MT₁, MT₂ et 5-HT_{2C}) ont mis en avant l'échec de la méthode conceptuelle mise à place. En effet, aucun des cinq ligands évalués ne présentent de profil de ligand mixte mélatoninergique et sérotoninergique. Il semblerait que l'adjonction d'un troisième cycle azoté saturé au châssis azaindolique ne soit pas suffisante pour apporter une composante sérotoninergique aux molécules synthétisées. Par ailleurs, malgré la présence du motif pharmacophorique générant les affinités vis-à-vis des récepteurs MT₁ et MT₂, aucun des composés finaux ne possède de profil biologique intéressant. L'encombrement stérique peut être une des causes de la disparition des affinités mélatoninergiques.

Partie 2

Conception de nouveaux ligands mélatoninergiques à structure furopyridinique

I- Origines du projet

I-1) Le motif furopyridinique

Une furopyridine est un système bicyclique composé de deux hétérocycles : une partie pyridine appauvrie en électrons et un cycle furanique π -enrichi. La réactivité des furopyridines a été étudiée afin de déterminer l'influence de l'annélation sur le comportement chimique du furane et de la pyridine.¹⁸¹ Six systèmes isomériques sont possibles (figure 50), répartis en deux catégories : les analogues dits du « système b » (furo[2,3-*b*]pyridine **L85**, furo[3,2-*b*]pyridine **L86** et furo[3,4-*b*]pyridine **L87**) et les analogues du « système c » (furo[2,3-*c*]pyridine **L88**, furo[3,2-*c*]pyridine **L89** et furo[3,4-*c*]pyridine **L90**).

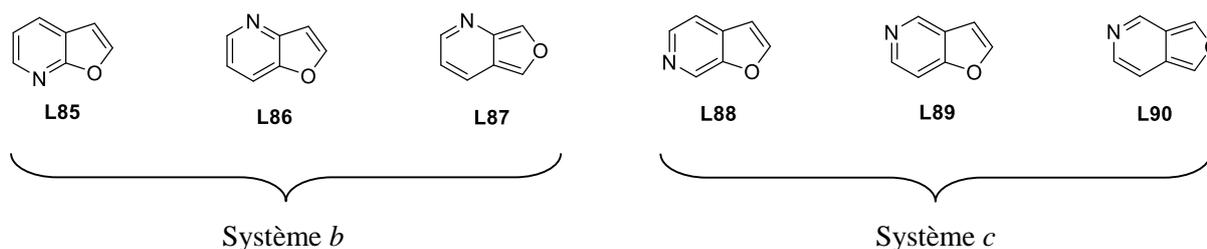


Figure 50: Différents isomères furopyridiniques.

La furo[3,4-*b*]pyridine **L87** et la furo[3,4-*c*]pyridine **L90** sont des composés très instables qui ont été peu étudiés. Une voie d'accès au dérivé furo[3,4-*c*]pyridinique a été publiée en 1977 et souligne les difficultés de conservation du composé qui se dégrade au contact de l'air et se polymérise rapidement en solution.¹⁸² Pour pallier à ces difficultés de stabilité du dérivé bicyclique « nu », une voie de synthèse permettant l'élaboration de motifs furo[3,4-*c*]pyridiniques polysubstitués a été publiée par Chow *and coll.*¹⁸³

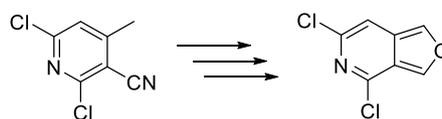


Schéma 34

Le motif furopyridinique n'est pas très abondant naturellement mais se retrouve toutefois dans la structure d'un alcaloïde, le Z-rhoifolinate de diméthyle **L91**, extrait de *Zanthoxylum rhoifolium*.¹⁸⁴

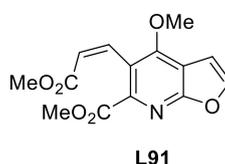


Figure 51: Structure furopyridinique extraite du rhoifolinate de diméthyle.

¹⁸¹ Shiotani, S. *Heterocycles*, **1997**, 45, 975-1011.

¹⁸² Wiersum, U. E. ; Eldred, C. D. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 20, 1741-1742.

¹⁸³ Sarkar, T. K. ; Ghosh, S. N. ; Chow, T. J. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 3111-3115.

¹⁸⁴ Arruda, M. S. P. ; Fernandes, J. B. ; Vieira, P. C. ; Da Silva, M.F. ; Pirani, J. R. *Biochem. System. Ecol.*, **1992**, 20, 173-178.

Les furopyridines sont utilisées pour l'élaboration de ligands visant différentes cibles biologiques, en tant que bioisostère des squelettes benzofurane, indole, quinoléine et isoquinoléine. Quelques exemples de composés biologiquement actifs comportant un motif furopyridinique sont représentés sur la *figure 52*. Les pathologies auxquelles ces dérivés sont associés sont diverses : schizophrénie,¹⁸⁵ migraine,¹⁸⁶ coagulation sanguine,¹⁸⁷ obésité,¹⁸⁸ maladies infectieuses,¹⁸⁹ VIH,¹⁹⁰ cancers¹⁹¹ ...

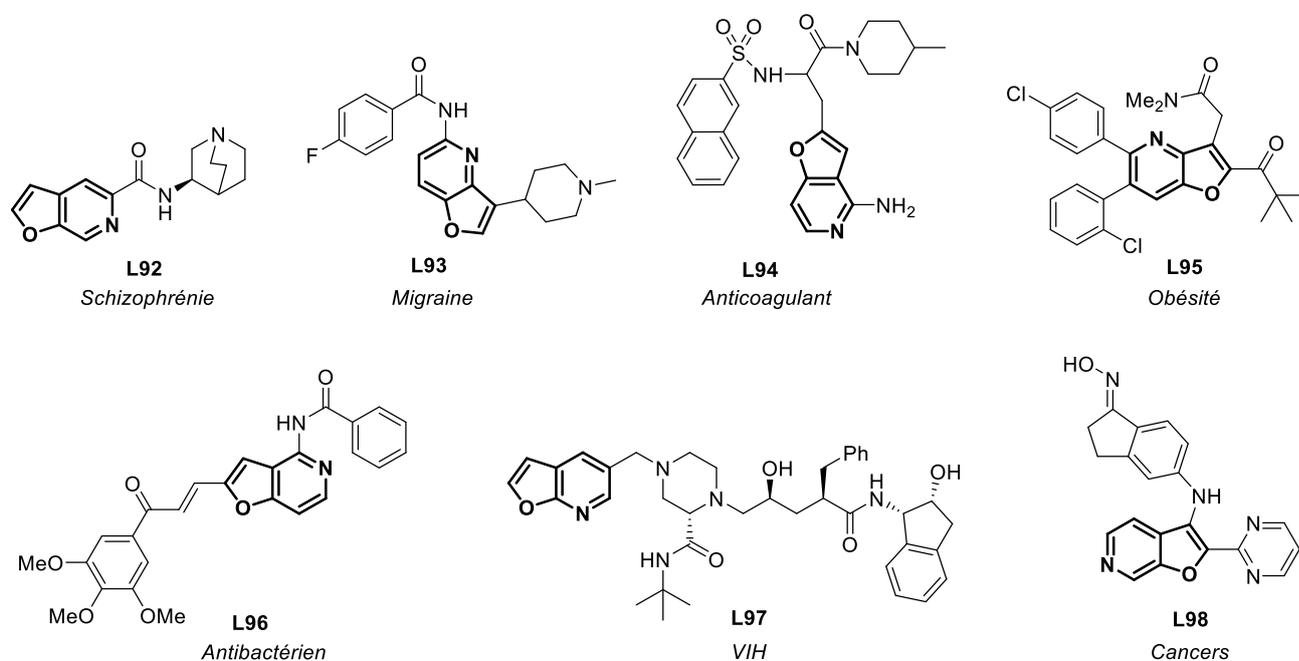


Figure 52: Quelques composés bioactifs comportant un motif furopyridinique.

Le squelette furopyridinique semble donc intéressant pour le développement de nouvelles molécules à visée thérapeutique. D'ailleurs, différents motifs furopyridiniques ont déjà été étudiés au sein du laboratoire pour l'élaboration de ligands mélatoninergiques.

¹⁸⁵ Wishka, D. G. ; Walker, D. P. ; Yates, K. M. ; Reitz, S. C. ; Jia, S. ; Myers, J. K. ; Olson, K. L. ; Jacobsen, E. J. ; Wolfe, M. L. ; Groppi, V. E. ; Hanchar, A. J. ; Thornburgh, B. A. ; Cortes-Burgos, L. A. ; Wong, E. H. F. ; Staton, B. A. ; Raub, T. J. ; Higdon, N. R. ; Wall, T. M. ; Hurst, R. S. ; Walters, R. R. ; Hoffmann, W. E. ; Hajos, M. ; Franklin, S. ; Carey, G. ; Gold, L. H. ; Cook, K. K. ; Sands, S. B. ; Zhao, S. X. ; Soglia, J. R. ; Kalgutkar, A. S. ; Arneric, S. P. ; Rogers, B. N. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 4425-4436.

¹⁸⁶ Mathes, B. M. ; Hudziak, K. J. ; Schauss, J. M. ; Xu, Y.-C. ; Nelson, D. L. ; Wainscott, D. B. ; Nutter, S. E. ; Gough, W. H. ; Branchek, T. A. ; Zgombick, J. M. ; Filla, S. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 167-170.

¹⁸⁷ Rewinkel, J. B. M. ; Lucas, H. ; Smit, M. J. ; Noach, A. B. J. ; van Dinther, T. G. ; Rood, A. M. M. ; Jenneboer, A. J. S. M. ; vanBoeckel, C. A. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, *9*, 2837-2842.

¹⁸⁸ Debenham, J. S. ; Madsen-Duggan, C. B. ; Toupence, R. B. ; Walsh, T. F. ; Wang, J. ; Tong, X. ; Kumar, S. ; Lao, J. ; Fong, T. M. ; Xiao, J. C. ; Huang, C. R.-R. C. ; Shen, C.-P. ; Feng, Y. ; Marsh, D. J. ; Stribling, D. S. ; Shearman, L. P. ; Strack, A. M. ; Goulet, M. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 1448-1452.

¹⁸⁹ Rao, N. S. L. ; Rao, M. V. B. *Chemistry Journal*, **2013**, *03*, 23-29.

¹⁹⁰ Houpis, I. N. ; Choi, W. B. ; Reider, P. J. ; Molina, A. ; Churchill, H. ; Lynch, J. ; Volante, R. P. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *50*, 9355-9358.

¹⁹¹ Buckmelter, A. J. ; Ren, L. ; Laird, E. R. ; Rast, B. ; Miknis, G. ; Wenglowksy, S. ; Schlachter, S. ; Welch, M. ; Tarlton, E. ; Grina, J. ; Lyssikatos, J. ; Brandhuber, B. J. ; Morales, T. ; Randolph, N. ; Vigers, G. ; Martinson, M. ; Callejo, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 1248-1252.

I-2) Historique du laboratoire

En 1998, le laboratoire s'est attaché à étudier l'influence de la position de l'azote dans le cycle pyridinique d'analogues azaindoliques (*tableau 10*).¹⁹² L'introduction d'un phényle en position 2 des trois motifs azaindoliques précédemment mentionnés a également été étudiée. Les différentes structures synthétisées et leur K_i respectifs sont présentés dans le *tableau 11* :

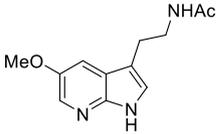
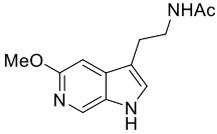
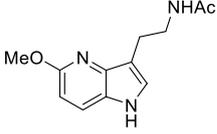
Entrée	Composé	Structure	K_i MT ₁ (nM)	K_i MT ₂ (nM)
1	L99		40	100
2	L100		10	40
3	L101		0,2	0,4

Tableau 10 : Résultats biologiques de divers analogues pyrrolopyridiniques.

Au vu des résultats biologiques résumés dans le tableau précédent, le positionnement de l'azote sur le sommet 4 du motif pyrrolopyridinique apparaît comme plus favorable en termes d'affinité que son introduction en position 6 ou 7. Pour les trois motifs synthétisés, l'introduction d'un phényle en position 2 permet d'améliorer nettement les affinités vis-à-vis de chacun des deux récepteurs, toutes les valeurs devenant nanomolaires voire subnanomolaires (*tableau 11*) :

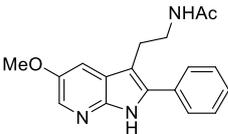
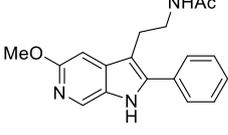
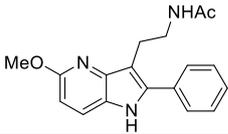
Entrées	Composé	Structure	K_i MT ₁ (nM)	K_i MT ₂ (nM)
1	L102		1,0	0,7
2	L103		0,1	0,5
3	L104		0,04	0,10

Tableau 11 : Conséquence sur les résultats biologiques de l'introduction d'un phényle sur le sommet 2.

¹⁹² Viaud, M.-C. ; Guillaumet, G. ; Mazeas, D. ; Vandepoel, H. ; Renard, P. ; Pfeiffer, B. ; Delagrangé, P. « Nouveaux composés pyridiniques, leurs procédés de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent », brevet EP737685. **11-04-1996**. Chem. Abst. 125:328699.

Les divers ligands réalisés en série pyrrolopyridinique et évoqués précédemment illustrent tout l'intérêt d'explorer de nouveaux squelettes susceptibles de se substituer au motif indolique présente dans l'hormone endogène. Après différentes modulations concernant la position de l'azote dans le cycle pyridinique et l'introduction d'un groupement phényle en position 2, l'équipe s'est intéressée au potentiel offert par un nouveau noyau bicyclique dans lequel le cycle pyrrole est remplacé par un cycle furane.¹⁹³

L'analogue furo[2,3-*c*]pyridinique du 6-azaindole a donc été synthétisé et a présenté des affinités moyennes, qui s'améliorent de façon considérable lors de l'introduction d'un groupement phényle en position 2 du motif bicyclique (composé **L106**). Dans la même logique, l'analogue furo[2,3-*b*]pyridinique **L107** portant un groupement phényle en position C2 a été synthétisé. Les résultats biologiques obtenus pour ce composé confirment une fois de plus l'importance du groupement phényle au niveau des affinités dont les valeurs se révèlent nanomolaires (*tableau 12*).

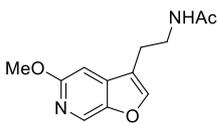
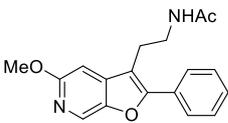
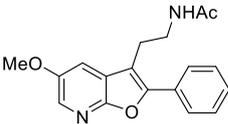
Entrées	Composé	Structure	K _i MT ₁ (nM)	K _i MT ₂ (nM)
1	L105		70	60
2	L106		0,08	0,05
3	L107		1	1

Tableau 12 : Résultats biologiques (K_i) de plusieurs analogues furopyridiniques.

Etant donné les bons résultats biologiques obtenus avec les structures 4-azaindoliques **L101** et **L104** et considérant les affinités très prometteuses des différents motifs furopyridiniques déjà élaborés (entrée 3 du *tableau 10*, entrée 3 du *tableau 11* et entrées 2 et 3 du *tableau 12*), il nous a semblé intéressant d'étudier l'activité des ligands comportant un noyau furo[3,2-*b*]pyridine, structure encore inexplorée jusqu'à présent (*figure 53*) :

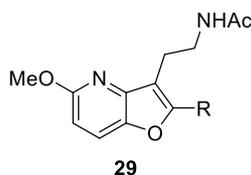


Figure 53: Structure générale des ligands furo[3,2-*b*]pyridiniques envisagés.

¹⁹³ Mazéas, D. « Synthèse et propriétés pharmacologiques de ligands mélatoninergiques à structure furo- et pyrrolopyridinique », Thèse de Doctorat, **2000**, Université d'Orléans.

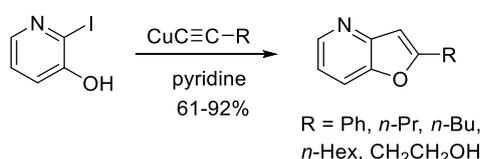
Dès le départ, il nous a paru nécessaire de mettre au point une voie de synthèse permettant d'introduire simplement et efficacement une grande diversité moléculaire en fin de synthèse, et ce afin d'étudier l'influence de la nature des différents groupements positionnés en 2 sur l'affinité des ligands.

I-3) Différentes voies de synthèse du motif furo[3,2-*b*]pyridine

Plusieurs voies d'accès au motif furo[3,2-*b*]pyridinique ont été publiées depuis les années 1970. Deux types de synthèse se distinguent : celles dans lesquelles le synthon de départ est un cycle pyridinique et où il reste à construire le cycle furanique ; et celles où le dérivé de départ est un cycle furanique et dans lesquelles il est nécessaire de former l'entité pyridinique.

I-3) a – Méthodes de synthèse au départ d'un composé pyridinique

Quelques-unes des méthodologies rencontrées dans la littérature sont présentées dans ce paragraphe afin d'illustrer la diversité des réactions mises en jeu pour la formation du motif d'intérêt. La première voie de synthèse du noyau furo[3,2-*b*]pyridinique a été proposée en 1968 par Mladenovic et Castro au départ du 2-iodopyridin-3-ol (*schéma 35*).¹⁹⁴ L'insertion de l'espèce cuivrée dans la liaison carbone-halogène et l'addition nucléophile de l'oxygène voisin sur la triple liaison pour former l'hétérocycle ne sont pas sans rappeler le schéma de synthèse pallado-catalysé des indoles proposé par Larock *et coll.*¹⁹⁵



*Schéma 35: Voie de synthèse du motif furo[3,2-*b*]pyridinique décrit par Mladenovic et Castro.*

En 1974, Hymans et Cruickshank publient une autre voie de synthèse conduisant à la formation de furo[3,2-*b*]pyridines pouvant être substituées en position 2 et 3 (*schéma 36*).¹⁹⁶ L'étape clé de cyclisation a été découverte par hasard alors que le but était de déméthyle le groupement méthoxy en présence d'acide bromhydrique.

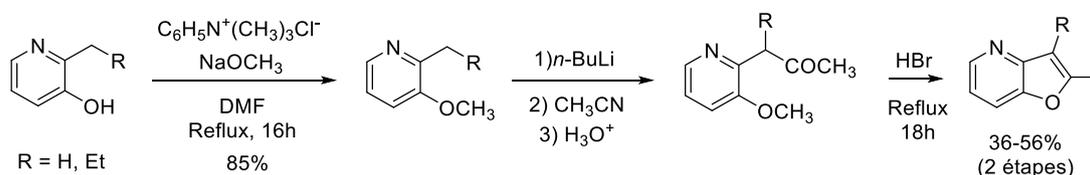


Schéma 36

¹⁹⁴ Mladenovic, S. A. ; Castro, C. E. *J. Heterocycl. Chem.*, **1968**, 5, 227-230.

¹⁹⁵ Larock, R. C. ; Yum, E. K. ; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 7652-7662.

¹⁹⁶ Hymans, W. E. ; Cruickshank, P. A. *J. Heterocycl. Chem.*, **1974**, 11, 231-232.

Weis a également mis au point une méthode de préparation du squelette furo[3,2-*b*]pyridinique à partir du 6-méthylpyridin-3-ol. Cette séquence, représentée sur le schéma 37, comporte 4 principales étapes : 1/ fonctionnalisation du sommet 2 par un groupement hydroxyméthyle, 2/ oxydation en aldéhyde, 3/ condensation sur le bromomalonate de diéthyle qui permet la formation du motif dihydrofuropyridinique et, 4/ déshydratation et décarboxylation.¹⁹⁷

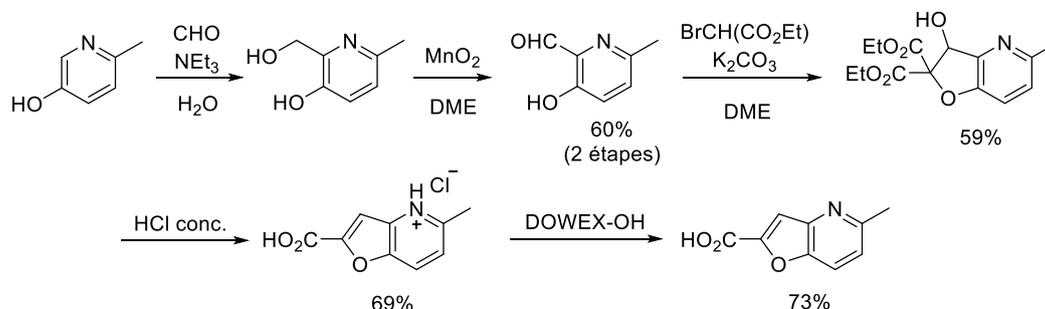


Schéma 37: Voie de synthèse proposée par Weis.

Une autre voie de synthèse, développée par Shiotani et Morita, met en jeu des furo[3,2-*b*]pyridin-3(2H)-ones obtenues après condensation de Diekmann entre les deux esters portés sur le synthon (schéma 38).¹⁹⁸ Les furo[3,2-*b*]pyridin-3(2H)-ones intermédiaires peuvent être utilisées pour fonctionnaliser la position 3.¹⁹⁹

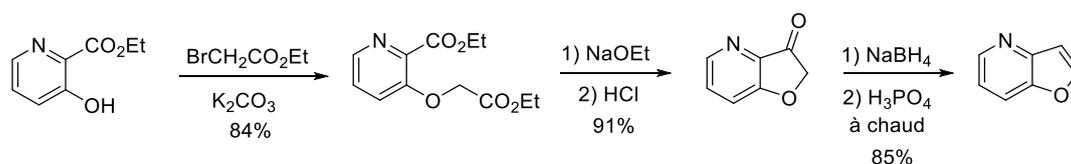


Schéma 38: Synthèse de furo[3,2-*b*]pyridines par Shiotani et Morita.

Une méthode originale, proposée par Fujiwara *et coll.* en 1998, consiste en une réaction d'insertion d'un carbène dans une liaison C-H (schéma 39).²⁰⁰ Cette méthodologie est une extension d'une voie de synthèse développée pour la formation de benzofuranes.²⁰¹

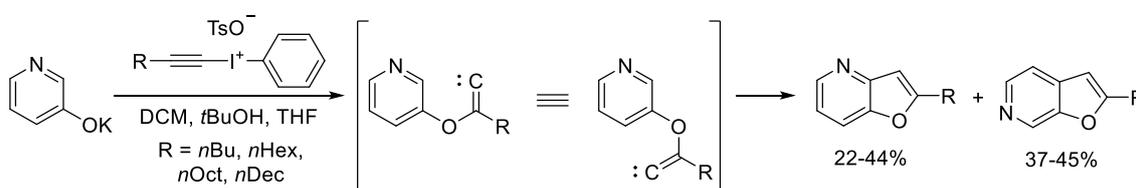


Schéma 39: Méthodologie développée par Fujiwara *et coll.*

¹⁹⁷ Weis, C. D. *J. Heterocycl. Chem.*, **1978**, *15*, 29-30.

¹⁹⁸ Shiotani, S. ; Morita, H. *J. Heterocycl. Chem.*, **1986**, *23*, 665-668.

¹⁹⁹ Shiotani, S. ; Tsuno, M. ; Tanaka, N. *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, *32*, 129-139.

²⁰⁰ Kitamura, T. ; Tsuda, K. ; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 5375-5376.

²⁰¹ Kitamura, T. ; Zheng, L. ; Taniguchi, H. ; Sakurai, M. ; Ryuichi, T. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4055-4058.

Au début des années 2000, l'élaboration de motifs furo[3,2-*b*]pyridiniques est réalisée par Le Strat et Maddaluno *via* une voie anionique (schéma 40).²⁰² Cette méthodologie, développée pour la synthèse de vinylbenzofuranes, a pu être adaptée pour l'accès aux vinylfuropyridines et aux vinylindoles. Succinctement, la séquence réactionnelle repose sur l'enchaînement des étapes suivantes : 1/ réaction du magnésien formé sur l'alcyne terminal, 2/ déprotection de la fonction alcool, 3/ méthylation ; 4/ substitution du groupement méthyloxy par un atome de brome, 5/ *O*-alkylation de la 2-iodo-3-hydroxypyridine et 6/ cyclisation pour former le dérivé furo[3,2-*b*]pyridinique attendu.

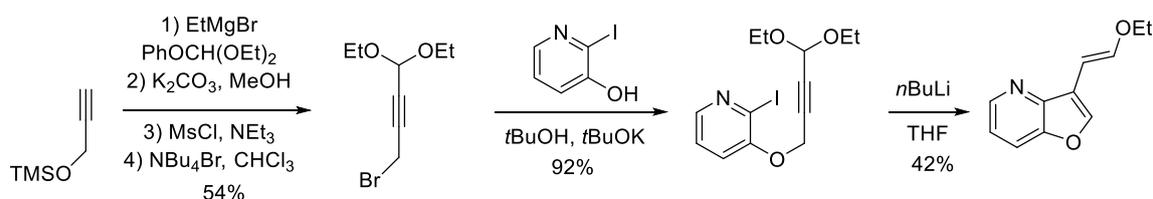


Schéma 40: Voie de synthèse proposée par Le Strat et Maddaluno.

Deux exemples de synthèse mettant en jeu un couplage pallado-catalysé ont été développés dans la littérature. La procédure proposée par Arcadi *et al.* conduit à l'obtention de furo[3,2-*b*]pyridines substituées en position 2 *via* un couplage de Sonogashira et une cyclisation catalysée au palladium (schéma 41).²⁰³

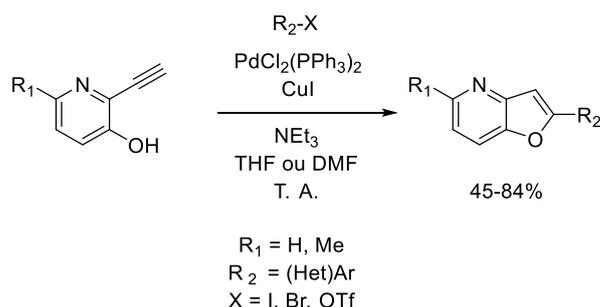


Schéma 41: Voie de synthèse publiée par Arcadi *et al.*

La méthode de préparation publiée par Mathes et Filla en 2003 repose sur l'utilisation d'une réaction de Mitsunobu suivie d'un couplage catalysé au palladium permettant la formation de furo[3,2-*b*]pyridines polysubstituées (schéma 42) :²⁰⁴

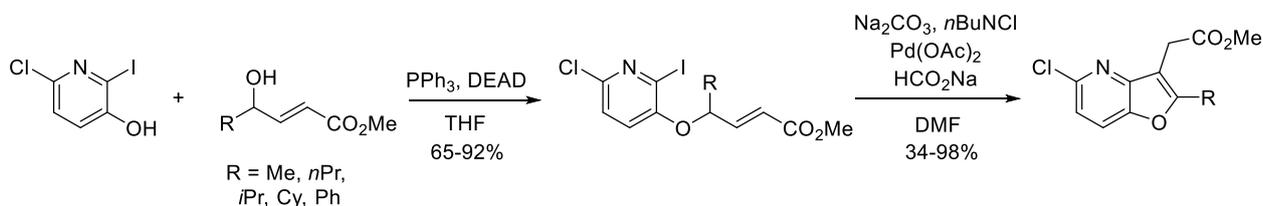


Schéma 42: Préparation de furo[3,2-*b*]pyridines trisubstituées par Mathes et Filla.

²⁰² Le Strat, F. ; Maddaluno, J. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2791-2793.

²⁰³ Arcadi, A. ; Cacchi, S. ; Di Giuseppe, S. ; Fabrizi, G. ; Marinelli, F. *Synlett*, **2002**, 453-457.

²⁰⁴ Mathes, B. M. ; Filla, S. A. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 725-728.

Enfin, Álvarez *et coll.* proposent une voie de synthèse sur support solide de motifs furo[3,2-*b*]pyridiniques substitués en position 2 par des groupements phénol ou pyridinol (*schéma 43*).²⁰⁵ Cette méthode met également en jeu un couplage pallado-catalysé entre un dérivé arylique iodé et un alcyne vrai mais la cyclisation se déroule en milieu basique.

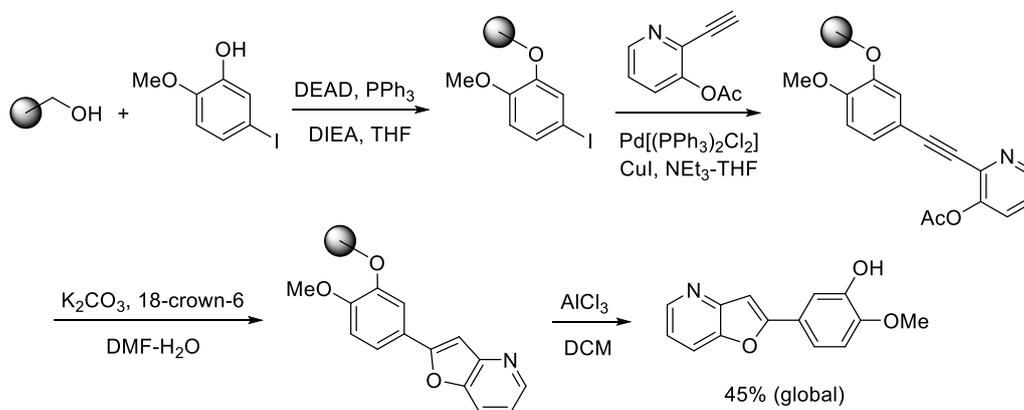


Schéma 43: Synthèse sur support solide de dérivés furo[3,2-*b*]pyridiniques.

En plus de ces quelques voies de synthèse dans lesquelles le cycle furanique est construit au départ d'un dérivé pyridinique existent d'autres méthodes de préparation des furo[3,2-*b*]pyridines consistant en la formation du cycle pyridinique qui viendra s'accoler à un motif furanique déjà existant.

I-3) b – Méthodes de synthèse au départ d'un composé furanique

Les méthodes de synthèse à partir d'un cycle furane sont moins nombreuses que celles utilisant des voies d'accès à partir d'une pyridine. Quelques exemples extraits de la littérature sont présentés ci-dessous.

La première voie de synthèse a été publiée en 1975 par Gronowitz *et al.* au départ du 3-bromofurfural (*schéma 44*).²⁰⁶

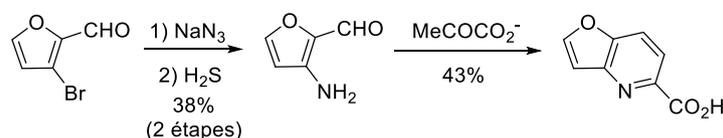


Schéma 44: Méthode de préparation des furo[3,2-*b*]pyridines à partir du 3-bromofurfural.

²⁰⁵ Cironi, P. ; Tulla-Puche, J. ; Barany, G. ; Albericio, F. ; Álvarez, M. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1405-1408.

²⁰⁶ Gronowitz, S. ; Westerlund, C. ; Hörnfeldt, A.-B. *Acta Chem. Scand. Ser. B*, **1975**, 29, 233-238.

Une autre méthode de préparation, proposée par Hickson et McNab, repose sur la cyclisation de radicaux iminyles conjugués (schéma 45).²⁰⁷

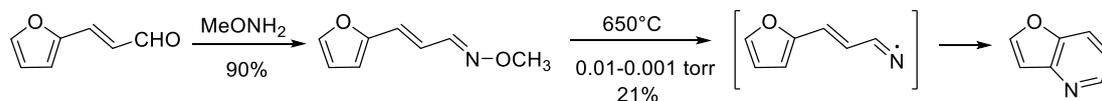


Schéma 45: Voie de synthèse publiée par Hickson et McNab.

Rodríguez *et coll.* publient un mode d'obtention des furo[3,2-*b*]pyridines mettant en jeu une étape de photocyclisation (schéma 46).²⁰⁸

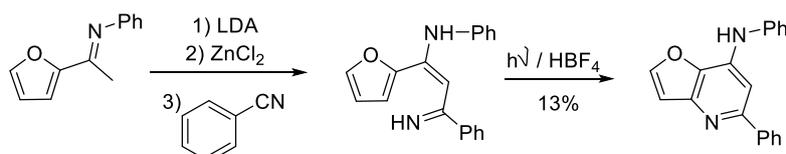


Schéma 46: Préparation des furo[3,2-*b*]pyridines par photocyclisation.

Au vu des différents travaux présentés précédemment, l'option privilégiée pour accéder aux furo[3,2-*b*]pyridines se révèle être la construction du cycle furanique à partir de la pyridine et ce, souvent en faisant appel à une séquence métallo-catalysée. Dans ce contexte, notre équipe a également développé une voie de synthèse comportant ces deux critères pour accéder à des motifs furopyridiniques n'appartenant pas à la série des furo[3,2-*b*]pyridines.

I-3) c – Méthodologie développée au laboratoire²⁰⁹

Si, au sein de notre laboratoire, aucune voie de synthèse menant au motif furo[3,2-*b*]pyridinique n'a été étudiée, en revanche, une procédure a été mise au point pour l'obtention des ligands mélatoninergiques **L105**, **L106** et **L107** (figure 54) comportant un noyau furo[2,3-*b*]- et furo[2,3-*c*]pyridinique.

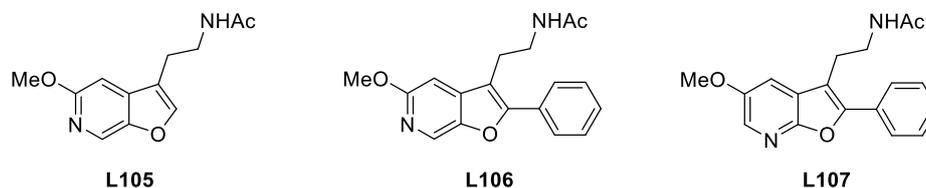


Figure 54

Les analogues en question ont été élaborés *via* un couplage de Sonogashira et une cyclisation intramoléculaire *in situ*. Le schéma général de ce couplage est représenté sur le schéma 47 :

²⁰⁷ Hickson, C. L. ; McNab, H. *Synthesis*, **1981**, 464-465.

²⁰⁸ Campos, P. J. ; Añón, E. ; Malo, M. C. ; Rodríguez, M. A. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 14079-14088.

²⁰⁹ Van de Poël, H. ; Guillaumet, G. ; Viaud-Massuau, M.-C. *Heterocycles*, **2002**, 57, 55-71.

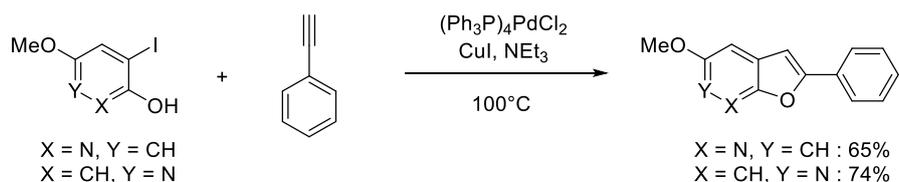


Schéma 47: Schéma général de la méthodologie conduisant à la formation de dérivés furo[2,3-*b*]- et furo[2,3-*c*]-pyridiniques.

Si ce couplage bi-catalysé donne de bons résultats, cette méthodologie présente tout de même un inconvénient majeur : les structures obtenues après couplage nécessitent une fonctionnalisation multi-étapes pour introduire en position 3 la chaîne éthylacétamide latérale nécessaire à l'activité sur les récepteurs à la mélatonine.

Une voie de synthèse alternative permettant l'obtention d'une nouvelle série de ligands mélatoninergiques à structure furo[3,2-*b*]pyridinique a donc été développée pour pallier aux limitations rencontrées dans la synthèse précédente. La stratégie proposée présente deux avantages :

- la fonctionnalisation de la position C3 en un nombre limité d'étapes et ce, dès les premières étapes de la synthèse ;
- l'introduction en position 2 du motif furopyridinique de différents groupements aryles *via* un couplage pallado-catalysé réalisé en fin de synthèse.

II- Première voie de synthèse envisagée

II-1) Rétrosynthèse

La fonctionnalisation de la position 3 du squelette furo[3,2-*b*]pyridinique est une phase de la synthèse qui peut nécessiter plusieurs étapes. Une méthode pour introduire en position C3 un précurseur de la chaîne éthylacétamide a été relevée dans la littérature. Cette méthode consiste à pré-fonctionnaliser la position 3 lors de la synthèse de la furopyridine. Cette méthodologie, développée par Shiotani *et al.*, évoquée au paragraphe I-3)a, est représentée dans le schéma ci-dessous :¹⁹⁹

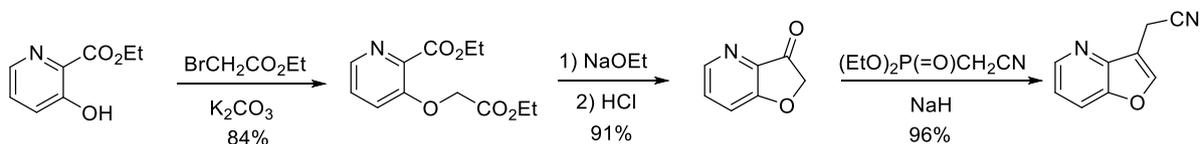


Schéma 48 : Pré-fonctionnalisation de la position 3 proposée par Shiotani *et al.*

La furo[3,2-*b*]pyridin-3(2*H*)-one est engagée dans une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons, ce qui permet d'obtenir un motif furopyridinique substitué par un groupement cyanométhyle en position C3. Cependant, cette méthode n'est pas transposable à notre sujet puisque le synthon de départ de notre synthèse devrait être le 3-hydroxy-6-méthoxypicolinate d'éthyle (*figure 55*), non commercial et dont la synthèse n'est pas évidente.

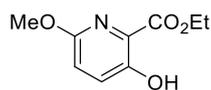


Figure 55 : 3-Hydroxy-6-méthoxypicolinate d'éthyle.

Nous avons donc opté pour le développement d'une autre stratégie compatible avec la présence du groupement méthoxy et dans laquelle la fonctionnalisation de la position 3 est réalisée lors de la construction du motif furo[3,2-*b*]pyridinique. La voie rétrosynthétique proposée est représentée sur le schéma 49 :

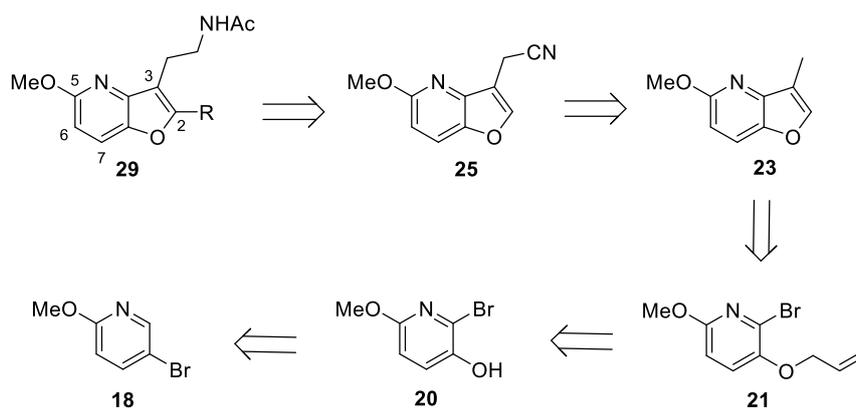


Schéma 49: Première rétrosynthèse envisagée

Dans cette stratégie les différents analogues **29a-g** substitués en position 2 sont obtenus à partir du motif **25** en trois étapes : 1/ réduction du groupement cyano et acétylation selon une procédure « *one-pot* », 2/ halogénéation puis 3/ couplage pallado-catalysé pour introduire les groupements R. Le composé **25** est lui-même synthétisé à partir de l'intermédiaire **23** par une étape de bromation radicalaire suivie d'une étape de substitution par le cyanure de potassium. Le noyau cyclique **23** résulte de la cyclisation du dérivé **21**, puis de la réaromatisation de l'intermédiaire ainsi obtenu. L'éther d'alkyle **21** provient d'une réaction de *O*-alkylation de **20**, lui-même issu du dérivé commercial **18**.

II-2) Mise en œuvre de la synthèse

II-2) a – Formation du motif dihydrofuro[3,2-*b*]pyridinique

Le composé **19** est obtenu au départ de la 5-bromo-2-méthoxypyridine **18** commerciale :

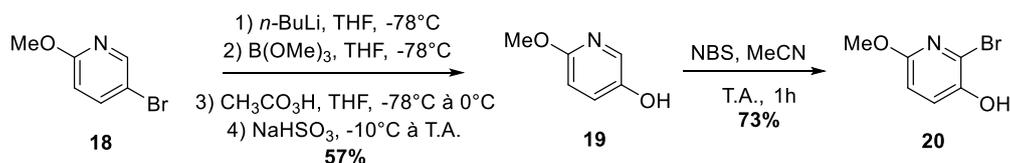


Schéma 50

La première étape consiste en une réaction d'échange halogène-métal, suivie du piégeage de l'organolithien par le triméthylborate puis d'une oxydation de l'ester boronique intermédiaire par un peracide.²¹⁰ Le composé **19** est isolé avec un rendement moyen de 57%. Cet intermédiaire subit ensuite une bromation régiosélective en présence de *N*-bromosuccinimide, dans l'acétonitrile à température ambiante.²¹¹ Le 2-bromo-6-méthoxy-pyridin-3-ol est alors obtenu avec un bon rendement de 73%.

La suite de la synthèse a été inspirée d'une séquence publiée par Sahnkaran *et al.* au départ d'un dérivé benzénique iodé, méthoxylé et portant une chaîne alcoxy : ²¹²

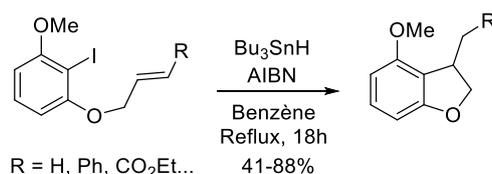


Schéma 51

Dans cette même publication, un exemple a été réalisé en série pyridinique et mène au dérivé dihydrofuro-pyridinique avec un bon rendement (schéma 52) :

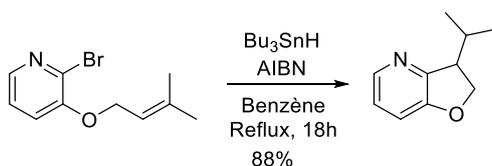


Schéma 52

Les travaux présentés précédemment et développés en série benzénique correspondent à la séquence que nous avons envisagée pour accéder au motif furo[3,2-*b*]pyridinique, à savoir la synthèse d'un groupement alcoxypropényle suivie d'une cyclisation radicalaire. Une réaction de *O*-alkylation réalisée sur le composé **20** au moyen de 3-bromoprop-1-ène conduit au précurseur **21** avec un rendement satisfaisant de 77%.

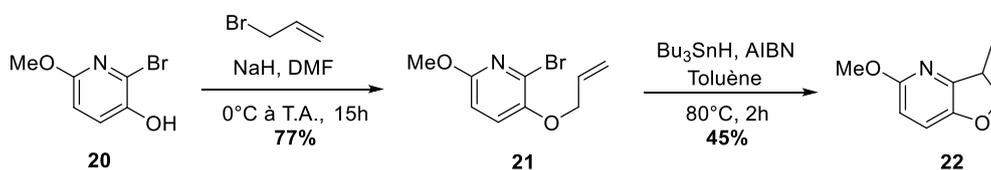


Schéma 53

²¹⁰ Green, K. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 4325-4326.

²¹¹ Cassayre, J. Y. "Preparation of insecticidal *N*-bipyridinyl", brevet WO2009138219, **19-11-2009**. Chem. Abst. 151:571019.

²¹² Shankaran, K. ; Sloan, C. P. ; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 6001-6004.

L'intermédiaire *O*-alkylé subit une cyclisation radicalaire, de type **5-*exo-trig***, en présence d'hydruure de tributylétain et d'AIBN pour fournir le composé souhaité avec un rendement moyen de 45%.²¹³

II-2) b – Rappels sur les règles de cyclisation radicalaire

D'après les règles de Baldwin, l'adduit **5-*exo-trig*** et l'adduit **6-*endo-trig*** ont autant de chances d'être observés en fin de réaction.²¹⁴ Pour rappel, ces règles établies par J. E. Baldwin en 1976 permettent de prévoir quel type de cyclisation se produira lors d'une réaction. Ces règles empiriques décrivent, par trois caractéristiques, le type de cyclisation attendue (*schéma 54*) :

- un chiffre, traduisant le nombre d'atomes inclus dans le cycle formé (est pris en considération le petit cycle lorsque plusieurs cycles sont formés lors de la réaction) ;
- *exo* ou *endo*, pour indiquer si la liaison rompue lors de la cyclisation est à l'intérieur (*endo*) ou à l'extérieur (*exo*) du cycle généré ;
- *dig*, *trig* ou *tet*, afin de préciser l'hybridation du carbone qui a réagi pour former le cycle : *dig* pour un carbone hybridé sp (digonal), *trig* pour un carbone hybridé sp^2 (trigonal) et *tet* pour un carbone hybridé sp^3 (tétraogonal).

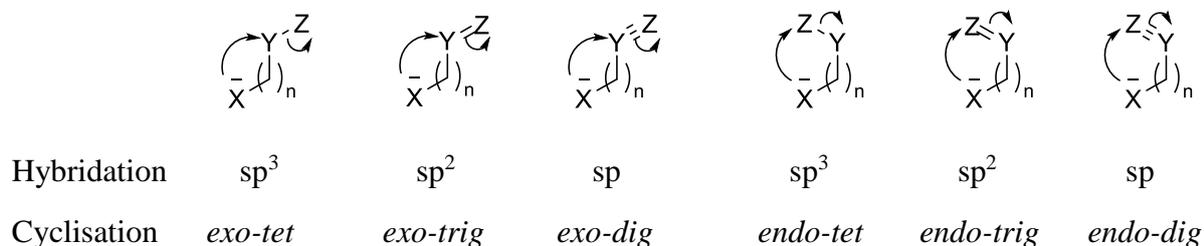


Schéma 54: Différents types de cyclisation.

La difficulté de la cyclisation dépend de l'hybridation du carbone qui réagit pour former le cycle ainsi que la taille de ce cycle. Le résultat d'une réaction de cyclisation peut être prédit grâce aux règles suivantes :

- pour les systèmes tétraédriques : les cyclisations *exo* sont favorisées et les cyclisations *endo* défavorisées ;
- pour les systèmes trigonaux : les cyclisations *exo* sont favorisées pour la formation de cycles de 3 à 7 chaînons, tout comme les cyclisations de type **6-*endo-trig*** et **7-*endo-trig***, mais les cyclisations *endo* sont défavorisées pour la création de cycles de 3 à 5 chaînons ;
- pour les systèmes digonaux : les cyclisations **3-*exo-dig*** et **4-*exo-dig*** sont défavorisées contrairement aux cyclisations *exo* favorisées pour la construction de cycles de 5 à 7 chaînons, tout comme les cyclisations *endo* pour la formation de cycles de 3 à 7 chaînons.

Ces règles peuvent être résumées dans le tableau suivant :

²¹³ Jones, K. ; Fiumana, A. ; Escudero-Hernandez, M. L. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 397-406.

²¹⁴ Baldwin, J. E. *J. C. S. Chem. Comm.*, **1976**, 18, 734-738.

Type de cyclisation	<i>endo</i>					<i>exo</i>				
<i>Tet</i>	3	4	5	6	7	3	4	5	6	7
<i>Trig</i>	3	4	5	6	7	3	4	5	6	7
<i>Dig</i>	3	4	5	6	7	3	4	5	6	7

□ réactions favorisées ; ■ réactions défavorisées

Tableau 13 : Règles de Baldwin.

Ces règles ont été complétées par Beckwith en 1980 qui ajoute quelques précisions pour les réactions radicalaires et énonce les deux règles suivantes :²¹⁵

- les cyclisations intramoléculaires sous contrôle cinétique s'effectuent de façon *exo* (schéma 55A) ;
- la fermeture de cycle sur le carbone substitué d'une double liaison est défavorisée (schéma 55B).



Schéma 55: Illustrations des deux compléments de règle énoncés par Beckwith.

La première des deux règles évoquées par Beckwith nous permet d'expliquer pourquoi, lors de la cyclisation intramoléculaire réalisée en présence d'hydruure de tributylétain et d'AIBN, seul le composé issu de la cyclisation *5-exo-trig* est isolé et pourquoi l'adduit *6-endo-trig* n'est pas observé.

II-2) c – Obtention du motif furo[3,2-*b*]pyridinique et construction de la chaîne acétamide

Le dérivé **22** possédant le motif dihydrofuropyridine est ensuite oxydé en présence de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-dibenzoquinone ce qui permet d'obtenir le squelette furopyridinique attendu.²¹⁶ Cette étape de réaromatisation s'effectue avec un rendement moyen de 34%.

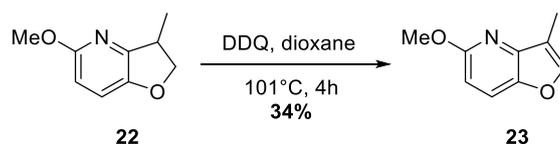


Schéma 56

²¹⁵ Beckwith, A. L. J. ; Easton, C. J. ; Serelis, A. K. *J. C. S. Chem. Comm.*, **1980**, 11, 482-483.

²¹⁶ Wang, E.-C. ; Wein, Y.-S. ; Kuo, Y.-H. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 9195-9197.

La réaction suivante, une bromation radicalaire du groupement méthyle en position 3 de la furopyridine, est réalisée en présence de *N*-bromosuccinimide et d'AIBN dans le tétrachlorure de carbone. Le composé **24a** n'est obtenu qu'avec un rendement de 30% et se retrouve, de surcroît, en mélange avec le dérivé bromé en position 2, issu d'un mécanisme de substitution électrophile aromatique concurrent. Les dérivés **24a** et **24b** sont séparables par chromatographie sur gel de silice mais la présence du composé bromé en position 2 affaiblit l'efficacité de la réaction.

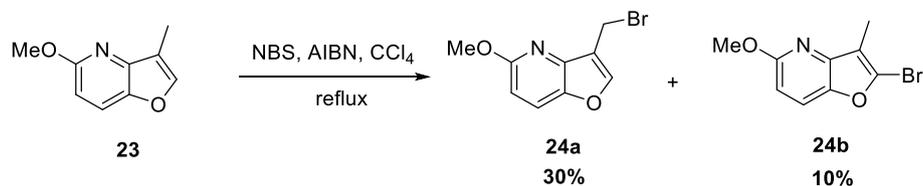


Schéma 57

Dans la mesure où les trois étapes (cyclisation, réaromatisation et bromation) conduisant aux intermédiaires de synthèse souhaités se déroulent avec de faibles rendements compris entre 30% et 45%, il ne nous a pas semblé pertinent de persister sur cette voie de synthèse, sachant, de surcroît, que cinq autres étapes sont nécessaires pour obtenir les produits finaux : substitution du brome par un groupement cyano, réduction du groupement cyano et acétylation de l'amine obtenue, halogénéation en position 2 puis, enfin, couplage pallado-catalysé (schéma 58).

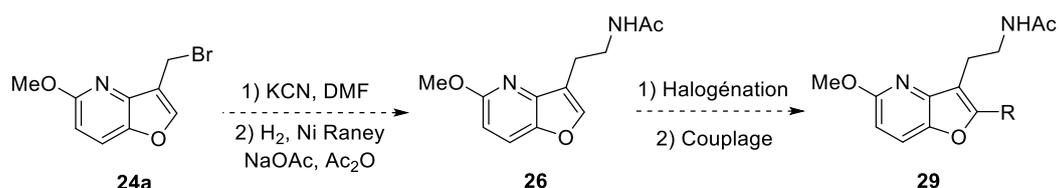


Schéma 58

Nous avons souhaité modifier la séquence réactionnelle afin d'éviter l'étape d'halogénéation radicalaire et ainsi améliorer l'efficacité de la voie de synthèse.

III- Deuxième voie de synthèse mise en œuvre

III-1) Nouvelle rétrosynthèse

Le changement de synthèse proposé repose sur le remplacement du 3-bromoprop-1-ène par le 4-bromobut-2-èninitrile afin de s'affranchir d'une des étapes limitantes, à savoir la bromation effectuée *via* un mécanisme radicalaire. La nouvelle voie rétrosynthétique est représentée sur le schéma 59 :

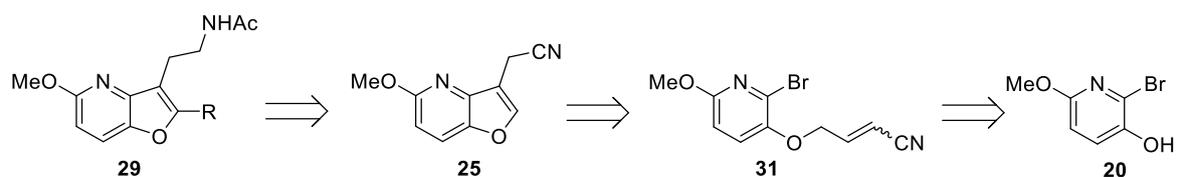


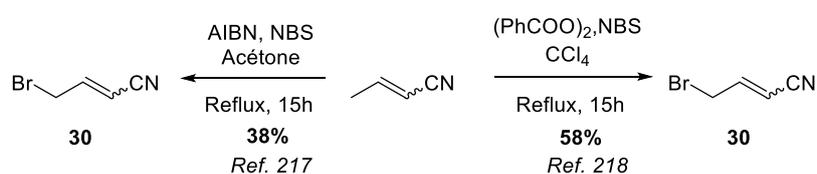
Schéma 59 : Deuxième voie de rétrosynthèse envisagée

La séquence réactionnelle reste identique en ce qui concerne les premières étapes mais permet, outre le contournement des difficultés rencontrées dans la synthèse précédente, d'économiser deux étapes en introduisant plus tôt le groupement cyano, précurseur de la chaîne latérale acétamidoéthyle.

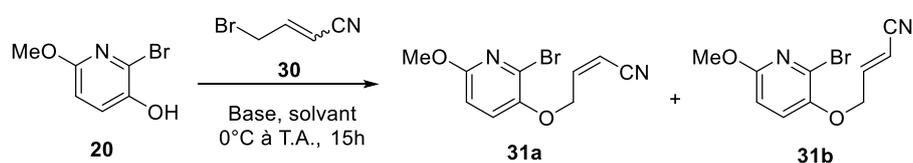
III-2) Mise en place de la nouvelle voie de synthèse

III-2) a – Réaction de *O*-alkylation

Afin de mener à bien la nouvelle stratégie envisagée, le 4-bromobut-2-ènenitrile **30**, qui n'est pas commercial, a dû être synthétisé à partir du but-2-ènenitrile. Deux types de conditions opératoires ont été trouvés dans la littérature pour effectuer la bromation nécessaire à l'obtention de **30**.



Le composé souhaité est isolé avec un rendement correct de 58% en utilisant le *N*-bromosuccinimide dans le tétrachlorure de carbone, en présence de peroxyde de benzoyle et un rendement plus faible de 38% au sein de l'acétone, en réaction avec l'AIBN.²¹⁷ Dans les conditions décrites par Kirsop *et al.*, le produit souhaité est obtenu avec un meilleur rendement (80% environ) mais après une seule distillation du brut réactionnel.²¹⁸ Dans notre cas, comme dans le brevet de Martel et Girault,²¹⁷ le composé **30** est isolé avec une pureté satisfaisante après deux distillations (le rendement de la littérature est de 55%). En fin de réaction, dans tous les cas, le 4-bromobut-2-ènenitrile est obtenu sous forme d'un mélange des deux isomères *Z* et *E* en proportions 60/40 environ. Ce mélange est ensuite engagé dans la réaction de *O*-alkylation avec le pyridinol **20**. Plusieurs bases et solvants ont été testés pour optimiser la réaction (*tableau 14*).



²¹⁷ Martel, J. ; Girault, P. « Le 4-bromocrotonitrile à titre de produit fongicide, son application à la lutte contre les fungi-parasites et les compositions le renfermant », brevet FR2498421, **29-01-1981**. Chem. Abst. 97:210477.

²¹⁸ Kirsop, P. ; Storey, J. M. D. ; Harrison, W. T. A. *Acta Cryst.*, **2004**, E60, o1636-o1638.

Base (1,5 éq.)	Solvant	Quantité de 30	Rendement isomère Z	Rendement isomère E	Rendement global
Cs ₂ CO ₃	Acétone	1,3 éq.	32%	27%	59%
NaH	DMF	1,5 éq.	40%	22%	62%
NaH	THF	1,5 éq.	39%	32%	71%
NaH	MeCN	1,5 éq.	57%	31%	88%

Tableau 14

Les conditions décrites par Fuchs et Funk, utilisant le carbonate de césium dans l'acétone, permettent d'obtenir les produits de *O*-alkylation avec un rendement global de 59%.²¹⁹ Les conditions opératoires développées lors de la première voie de synthèse, c'est-à-dire l'emploi d'hydruure de sodium dans le DMF, rendent la réaction plus efficace. En changeant le DMF par un autre solvant aprotique polaire, le THF, le rendement de la réaction atteint 71%. C'est finalement l'utilisation de 1,5 équivalents de 4-bromobut-2-ènenitrile dans l'acétonitrile, en présence d'hydruure de sodium, qui permet d'obtenir les deux isomères attendus avec un rendement global de 88%. A noter qu'en partant d'un mélange proche de 50/50, le ratio en fin de réaction entre les deux isomères est de l'ordre de 2 pour 1 en faveur de la forme Z. Deux hypothèses sont envisageables : soit le composé **20** réagit préférentiellement avec l'isomère Z du 4-bromobut-2-ènenitrile, soit une isomérisation de la double liaison se déroule lors de la condensation. A noter que les deux isomères ont été séparés lors de la purification sur gel de silice.

Lors des nombreux essais de *O*-alkylation effectués, un troisième composé a été obtenu de façon ponctuelle et non reproductible. Il n'a pas été possible de séparer ce dérivé de l'isomère Z avec lequel il est en mélange après purification sur gel de silice. Possédant le spectre RMN de l'isomère Z **31a** isolé, les signaux correspondant à l'autre composé ont pu être attribués par différence avec le spectre RMN du mélange. D'autre part, connaissant le spectre RMN de l'isomère E **31b**, nous avons pu en déduire qu'il s'agissait bien d'un troisième dérivé. L'étude des signaux RMN attribués à ce composé a conduit à l'hypothèse qu'il s'agirait d'un isomère de position des composés **31a** et **31b**.

²¹⁹ Fuchs, J. R. ; Funk, R. L. *Org. Lett.*, **2001**, 3, 3349-3351.

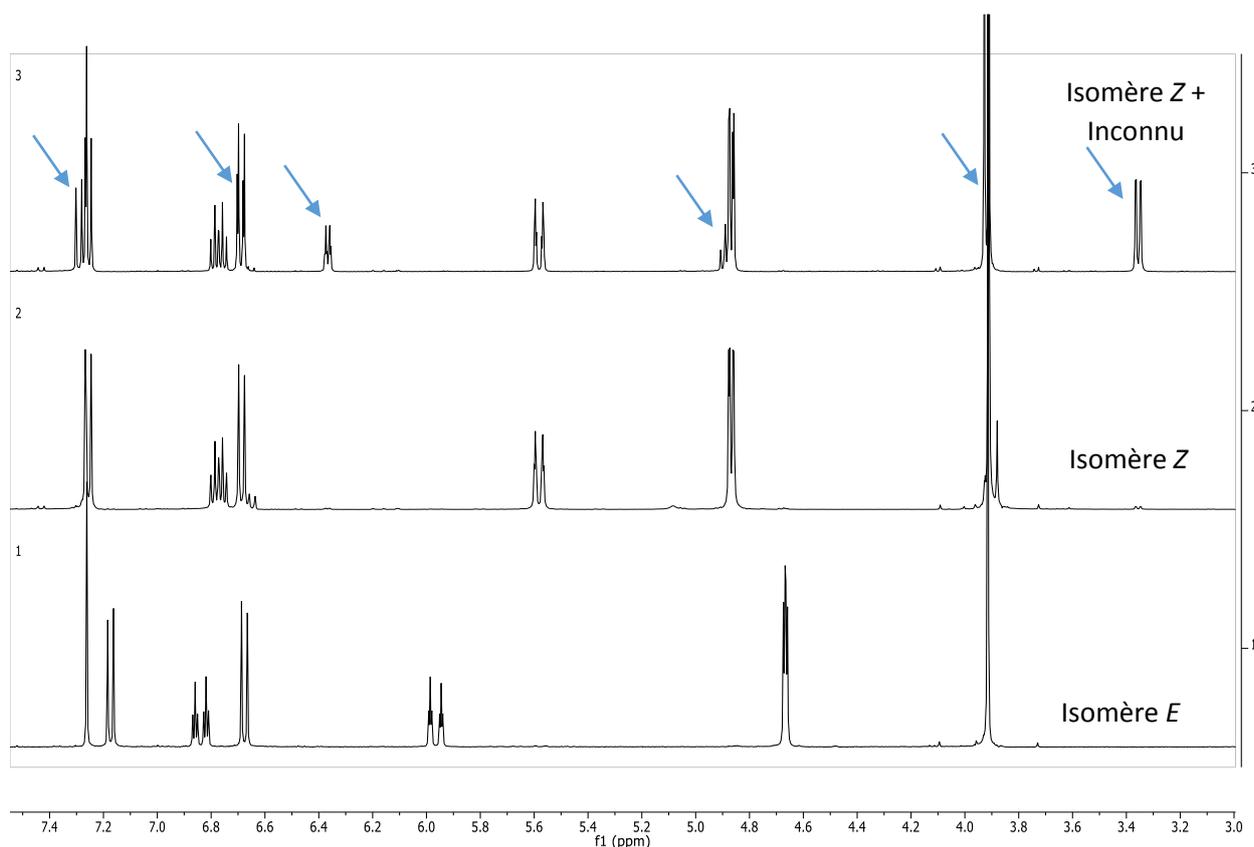


Figure 56: Spectres RMN ^1H des composés **31a**, **31b** et **31a+c**.

L'interprétation des signaux supplémentaires (désignés par une flèche) correspondant au troisième composé fournit les informations suivantes :

- les deux doublets, signaux les plus déblindés, appartiennent au motif pyridinique qui serait donc encore trisubstitué ;
- le doublet autour de 6.4 ppm correspond à un proton éthylénique ;
- le massif aux environ de 4.9 ppm est caractéristique d'un proton éthylénique plus blindé que le précédent qui pourrait être en β de l'oxygène (effet mésomère donneur de l'oxygène) ;
- un singulet à 3.9 ppm et proche du signal correspondant au groupement méthoxy de l'isomère *Z* traduit la présence d'un groupement méthoxy sur la structure inconnue ;
- le doublet à 3.4 ppm intègre pour deux protons aliphatiques, plus blindés que dans le cas des isomères *Z* et *E*, ce qui suppose que le groupement CH_2 ne serait plus à proximité de l'hétéroatome.

La conclusion, au vu de ces observations, est que le squelette de base de la molécule n'a pas été modifié : une pyridine substituée par un brome, un méthoxy et un autre groupement portant une double liaison. De plus, l'analyse par spectrométrie de masse indique que les deux composés ont la même masse molaire et donc probablement la même formule brute. Nous en avons alors conclu que le troisième composé observé était un isomère de position des dérivés **31a** et **31b** :

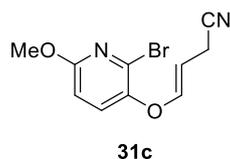


Figure 57 : Structure supposée du troisième composé.

Ce « troisième isomère » **31c** est apparu une fois lors de l'utilisation de carbonate de césium dans l'acétone ainsi qu'une fois lors de l'utilisation d'hydrure de sodium dans l'acétonitrile : si une isomérisation a lieu, celle-ci n'est *a priori* pas liée au solvant ou à la base utilisés.

III-2) b – Formation du dérivé dihydrofuro[3,2-*b*]pyridinique

L'étape suivante consiste en une cyclisation radicalaire pour laquelle chacun des deux isomères **31a** et **31b** a été mis en présence de 1,5 équivalents d'hydrure de tributylétain et de 15 mol% d'AIBN pendant 24 heures au reflux du benzène.

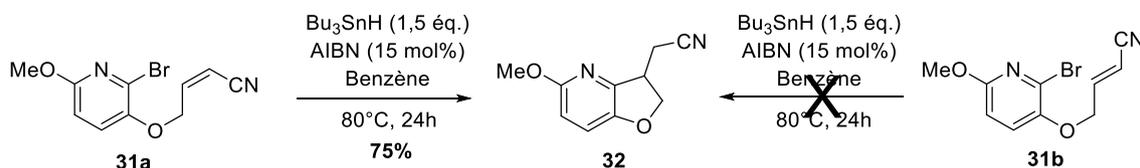


Schéma 62

Dans les conditions choisies, l'isomère *Z* permet d'obtenir le composé **32** souhaité tandis que l'isomère *E* ne réagit pas. Cette réactivité a été confirmée en engageant dans les conditions de réaction décrites précédemment le mélange des deux isomères. L'isomère **31a** s'est entièrement consommé au bout des 24 heures de réaction pour donner le motif dihydrofuropyridinique tandis que l'isomère **31b** est retrouvé en quasi-totalité.

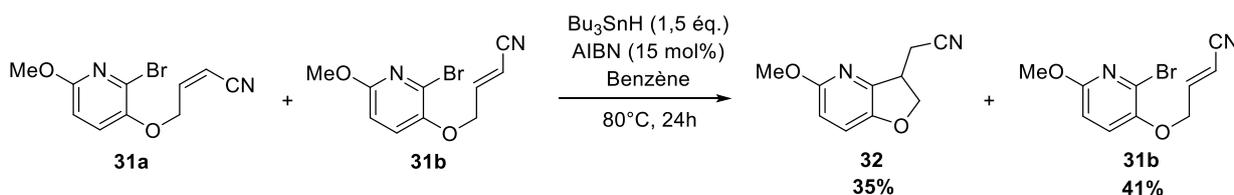


Schéma 63

De nouveaux essais ont alors été effectués en forçant les conditions. En augmentant les quantités d'hydrure de tributylétain jusqu'à 3 équivalents et d'AIBN jusqu'à 30 mol%. Après 24 heures, l'isomère *E* **31b** est partiellement consommé et une tâche correspondant au produit attendu **32** apparaît en plaque CCM. En laissant la réaction jusqu'à 48 heures à reflux, voire 72 heures pour certaines expériences, la conversion peut être complète. En conclusion, pour effectuer la cyclisation radicalaire du mélange, l'emploi de 3 équivalents d'hydrure de tributylétain et de 30 mol% d'initiateur de radicaux, au reflux du benzène, pendant au minimum 48 heures, s'avère nécessaire.

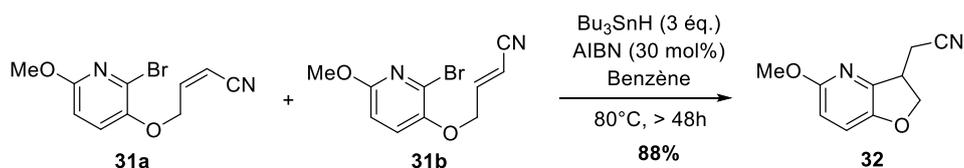


Schéma 64

Dans les conditions opératoires retenues, le composé dihydrofuropyridinique **32** est isolé avec un rendement satisfaisant de 88%. Seul cet adduit résultant d'une cyclisation *5-exo-trig* est observé. Cette sélectivité peut être due au fait que le radical intermédiaire généré par la formation d'un cycle à 5 chaînons peut être stabilisé grâce au groupement cyano voisin, ce qui n'est pas le cas lors de la formation d'un cycle à 6 chaînons.

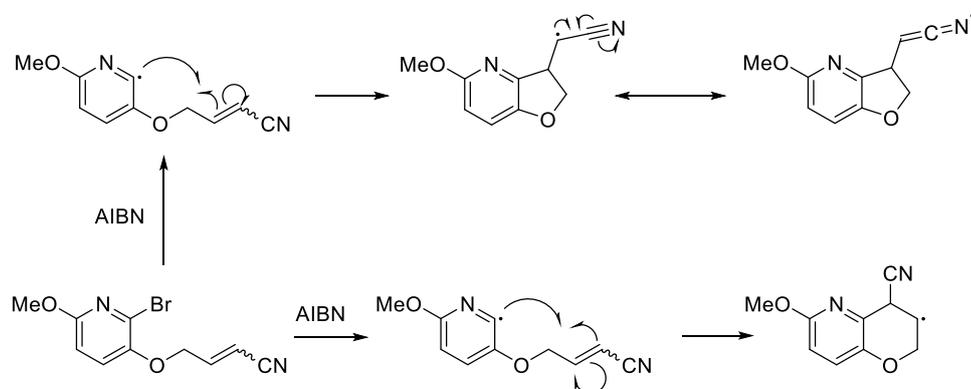


Schéma 65: Formes limites des radicaux intermédiaires lors de l'étape de cyclisation.

L'efficacité de la cyclisation radicalaire est améliorée par la présence du groupement cyano, ce qui peut être expliqué par la théorie des orbitales frontières.²²⁰ Lors d'une réaction de cyclisation radicalaire, l'orbitale SOMO (*Singularly Occupied Molecular Orbital*) du radical interagit avec l'orbitale LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) ou l'orbitale HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) de son partenaire alcénique (figure 58).

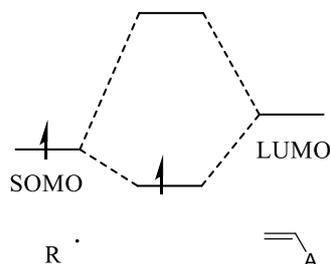


Figure 58: Représentation schématique de l'interaction entre les orbitales frontières des deux partenaires de cyclisation.

²²⁰ Zhang, W. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 7237-7262.

La présence du groupement cyano, électroattracteur, appauvri l'alcène en électrons et diminue ainsi l'énergie de son orbitale LUMO. La différence d'énergie entre les orbitales SOMO et LUMO est alors réduite et la réaction favorisée. Le résultat obtenu est conforme aux règles de Baldwin-Beckwith (voir paragraphe II-2)b) : la cyclisation se fait de façon *exo* et la fermeture de cycle s'effectue sur le carbone non substitué.

Notons que le troisième isomère a également été engagé dans cette étape de cyclisation radicalaire et ce, en mélange avec l'isomère *Z* duquel il n'avait pu être séparé :

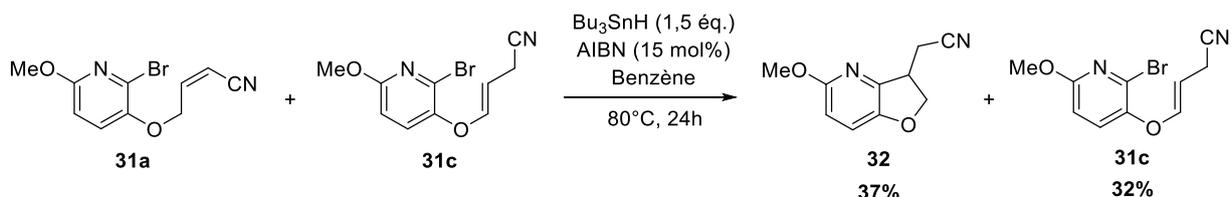


Schéma 66

Dans les conditions de réactions présentées ci-dessus, le troisième isomère ne réagit pas. Aucun autre essai avec plus d'hydrure de tributylétain, plus d'AIBN et/ou un temps de réaction prolongé n'a été effectué.

Dans le but de diminuer la toxicité de la réaction, le benzène a été remplacé par le toluène, toutes autres conditions opératoires égales par ailleurs, mais les résultats obtenus ne s'avèrent pas aussi satisfaisants, l'adduit de cyclisation n'étant obtenu qu'avec un rendement de 57%. Dans la même optique de réduire la toxicité, d'autres conditions opératoires ont été mises en œuvre dans lesquelles l'hydrure de tributylétain est remplacé par le tris(triméthylsilyl)silane (TTMSS).²²¹ Malheureusement, le produit de cyclisation n'a pas été observé dans ces conditions et le produit de départ est récupéré.

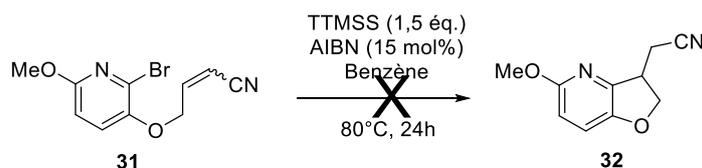


Schéma 67

III-2) c – Réaromatisation du cycle

Afin d'obtenir le motif furo[3,2-*b*]pyridinique, le dérivé bicyclique **32** précédemment obtenu doit subir une aromatisation du cycle à cinq chaînons. Pour ce faire, différentes conditions d'oxydation ont été évaluées et les résultats sont présentés dans le *tableau 15* :

²²¹ Maulide, N. ; Markó, I. E. *Chem. Commun.*, **2006**, 1200-1202.

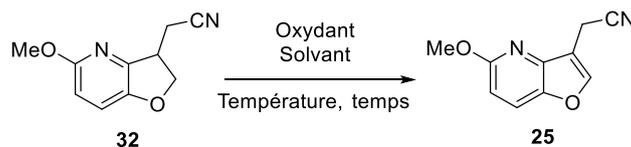


Schéma 68

Oxydant (quantité)	Solvant	Conditions de température	Temps	Produit souhaité 25	Produit départ 32
DDQ (2,2 éq.)	Dioxane	Reflux	24h	53%	-
DDQ (2,0 éq.)	Toluène	Reflux	24h	50%	36%
DDQ (2,0 éq.)	Xylènes	Reflux	24h	20%	50%
MnO ₂ (10,0 éq.)	DCM	Ambiante	48h	-	95%
<i>p</i> -chloranile (1,2 éq.)	Toluène	Reflux	24h	-	100%
<i>o</i> -chloranile (1,0 éq.)	MTBE	Ambiante	24h	-	95%
<i>o</i> -chloranile (2,0 éq.)	Toluène	Reflux	24h	55%	39%
<i>o</i> -chloranile (2,0 éq.)	Xylènes	Reflux	24h	25%	55%

Tableau 15

Les premières conditions opératoires testées, identiques à celle de la première voie de synthèse proposée, conduisent au composé attendu avec un rendement moyen de 53%. En utilisant le toluène à la place du dioxane, le rendement en produit souhaité est similaire mais environ un tiers du produit de départ est récupéré. En remplaçant le toluène par les xylènes, dont le point d'ébullition est plus élevé, le rendement et le taux de conversion chutent de façon importante. L'emploi d'un autre type d'oxydant, comme le dioxyde de manganèse ou le *para*-chloranile, ne permet pas la conversion du composé **32** en motif furo[3,2-*b*]pyridinique. Les conditions décrites par Zhang et Liebeskind, réalisant une réaromatisation en présence d'*ortho*-chloranile dans le méthyltert-butyléther,²²² ont été testées avec un certain succès puisque les résultats sont quasiment identiques à ceux obtenus avec la DDQ. L'utilisation d'*ortho*-chloranile dans le toluène à chaud a été évaluée, cette séquence donnant des résultats semblables à ceux obtenus avec la DDQ. Comme dans le cas de la DDQ, l'emploi de xylènes comme solvant de réaction fournit des résultats assez étranges puisque, bien qu'ayant augmenté la température de réaction, le taux de conversion est diminué, sans aucune explication rationnelle. Finalement, la réaromatisation de cycle est réalisée en utilisant de 2 équivalents d'*ortho*-chloranile dans le toluène, à reflux pendant 24 heures. Ce choix, effectué au vu du tableau d'optimisation mais

²²² Zhang, D. ; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2594-2595.

également de la facilité de purification des bruts réactionnels, conduit au composé **25** avec un rendement de 55% et permet de recycler 40% environ du produit de départ **32** non consommé.

III-2) d – Synthèse alternative du motif furo[3,2-*b*]pyridinique

Afin de s'affranchir des problèmes de réactivité de l'isomère *E* lors de la cyclisation, des rendements moyens et des éventuelles difficultés de purification lors de la réaromatisation de cycle, la construction du motif furo[3,2-*b*]pyridine a été envisagée en utilisant une réaction intramoléculaire de type Heck²²³ suivie d'une isomérisation de la double liaison :

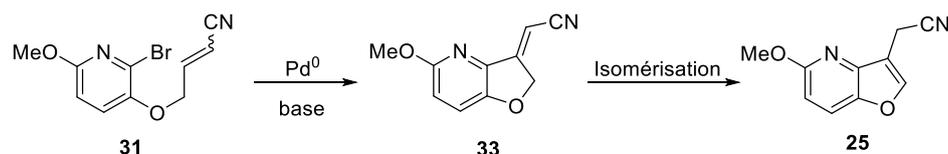


Schéma 69

Dans la littérature, la réaction de Heck a été utilisée pour la formation de dérivés indoliques par cyclisation intramoléculaire.²²⁴

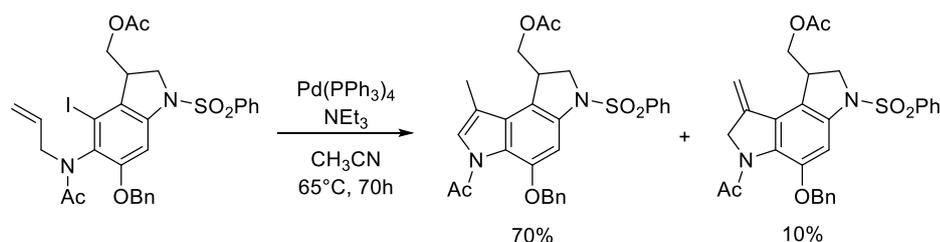


Schéma 70: Exemple de cyclisation intramoléculaire de type Heck en série hétérocyclique.

En 1997, une méthode de cyclisation intramoléculaire de type Heck a été développée sur support solide pour la conception d'indoles diversement substitués (schéma 71) :²²⁵

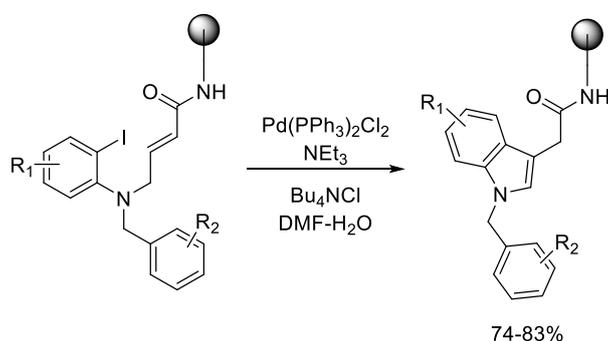


Schéma 71: Synthèse supportée de motifs indoliques diversement substitués.

²²³ Heck, R. F. ; Nolley Jr, J. P. *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 2320-2322.

²²⁴ Tietze, L. F. ; Grote, T. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 192-196.

²²⁵ Zhang, H.-C. ; Maryanoff, B. E. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 1804-1809.

La réaction de Heck a également été utilisée pour la synthèse de motif dihydropyranopyridinique. La représentation générale de la réaction est présentée sur le schéma 72 :²²⁶

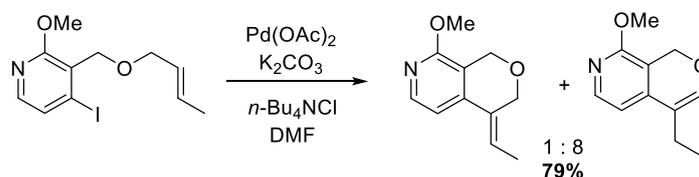


Schéma 72

Trois modes opératoires, issus de travaux précédents au laboratoire ou de la littérature ont été testés pour transformer le dérivé **31** en composé cyclisé **33** ou **25** :

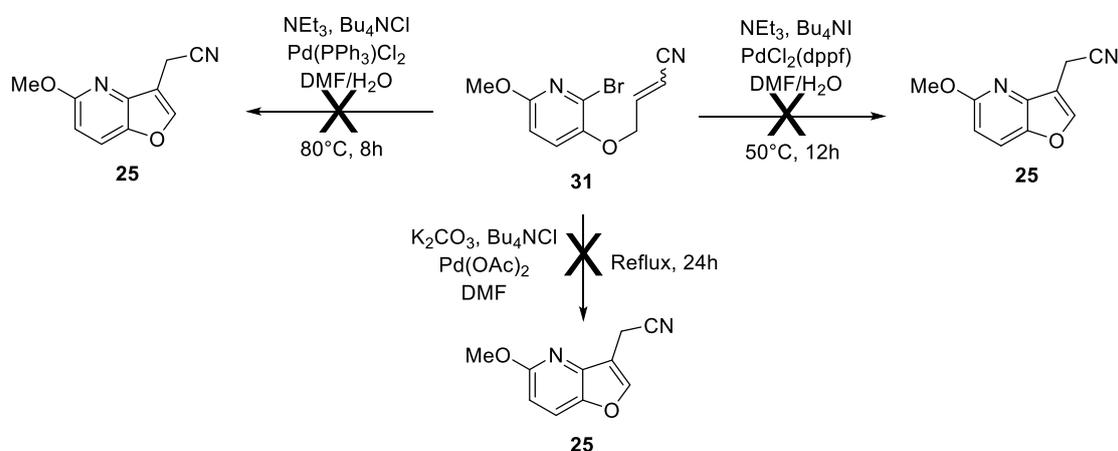


Schéma 73

Malheureusement ces essais se sont révélés être sans succès. Des études plus poussées quant au choix du catalyseur palladié, des ligands phosphiniques, du système de solvants, etc. auraient, peut être, conduit à la formation du produit attendu.

III-2) e – Obtention de la chaîne éthylacétamide et halogénéation en position 2

Dans l'étape suivante, la chaîne éthylacétamide est obtenue à partir du groupement cyanométhyle *via* une séquence de réduction-acétylation réalisée selon une procédure « *one-pot* » à partir du composé **25** :

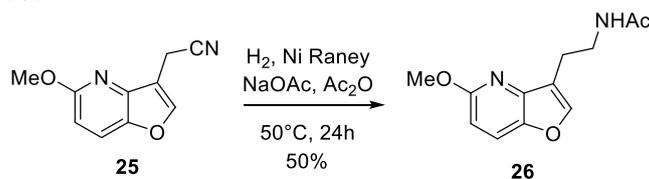


Schéma 74

²²⁶ Fang, F. G. ; Xie, S. ; Lowery, M. W. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 6142-6143.

Le composé **26** est obtenu avec un rendement moyen de 50% pour les deux étapes de réduction puis d'acétylation.

Une fois le noyau furopyridinique et la chaîne latérale construits, l'étape suivante consiste en l'halogénéation de la position C2, pour ensuite réaliser des couplages pallado-catalysés. Pour introduire un atome d'iode en position 2 de la furo[3,2-*b*]pyridine, diverses méthodes d'iodation en cette position menées sur différents noyaux bicycliques (benzofurane, indole, furopyridine) ont été décrites et peuvent être prises comme séquences modèles. Un premier essai a été effectué en employant le *N*-iodosuccinimide dans le DMSO à température ambiante, ces conditions ayant été développées pour réaliser l'halogénéation d'une structure dérivée d'un benzofurane :²²⁷

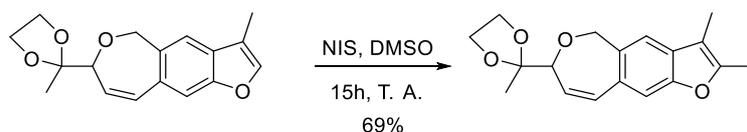


Schéma 75

Malheureusement, cet essai n'a pas fonctionné, seul le produit de départ étant retrouvé en fin de réaction. L'utilisation de chloroforme,²²⁸ de tétrahydrofurane ou de dichlorométhane, et la modification des paramètres de température et de temps, ne changent en rien le résultat final.

Face à l'échec de l'utilisation de *N*-iodosuccinimide pour réaliser l'halogénéation en position 2 de la furo[3,2-*b*]pyridine, d'autres conditions opératoires ont été recherchées. Une méthode assez récurrente pour l'iodation du motif indolique consiste en l'utilisation de diiode en présence de triflate d'argent dans le THF (schéma 76) :^{229,230,231,232}

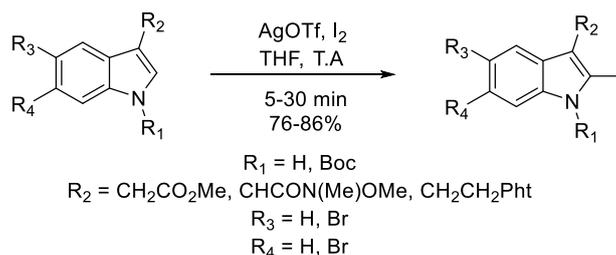


Schéma 76

²²⁷ Bohlmann, F. ; Fritz, G. *Tetrahedron*, **1982**, 38, 1431-1433.

²²⁸ Fraschini, F. ; Duranti, E. ; Di Bella, L. ; Stankov, B. ; Laguzzi, A. « Contraceptive and menstrual cycle controlling drug having oncostatic properties », brevet EP0483077A2. **27-09-1991**. Chem. Abst. 117:90137.

²²⁹ Baran, P. S. ; Shenvi, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 126, 14028-14029.

²³⁰ Kolundzic, F. ; Noshi, M. N. ; Tjandra, M. ; Movassaghi, M. ; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 9104-9111.

²³¹ Ekebergh, A. ; Karlsson, I. ; Mete, R. ; Pan, Y. ; Börje, A. ; Mårtensson, J. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 4458-4461.

²³² Soto, S. ; Vaz, E. ; Dell'Aversana, C. ; Álvarez, R. ; Altucci, L. ; de Lera, Á. R. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 2101-2112.

Les conditions opératoires présentées ci-dessus ont été appliquées à notre substrat pour former le composé iodé **27** :

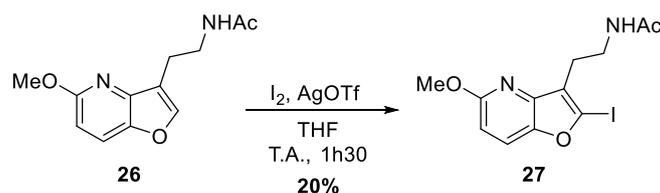


Schéma 77

Cependant, le dérivé iodé **27** n'est obtenu qu'avec un rendement de 20%. Le remplacement du THF par le chloroforme et l'augmentation du temps de réaction jusqu'à 4 heures ne permet pas d'augmenter de façon significative le rendement de la réaction puisque n'excédant pas 23%.

Face aux échecs précédents, d'autres conditions d'halogénéation ont été testées en utilisant le diiode comme source d'électrophile :

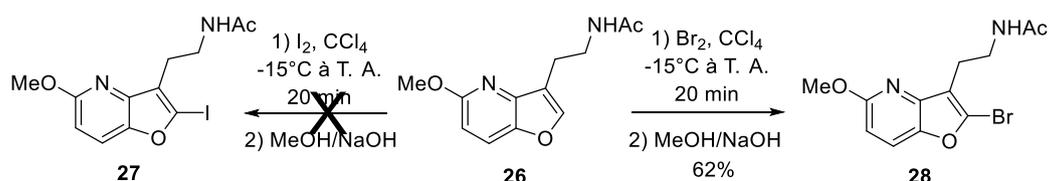


Schéma 78

Les conditions de réaction ne permettent pas d'aboutir au composé iodé **27** dans la mesure où seul le produit de départ **26** est retrouvé en fin de réaction. Par contre, elles se sont révélées adaptées pour l'obtention du dérivé bromé **28**. Cette méthode fonctionne plutôt bien dans la mesure où la furo[3,2-*b*]pyridine bromée en position 2 est isolée avec un rendement de 62%.

Cependant, dans le but d'améliorer encore l'efficacité de cette réaction d'halogénéation, une autre approche a été envisagée : l'halogénéation *via* une étape de métallation. Plusieurs méthodologies sont décrites dans la littérature à ce sujet. En série benzofurane par exemple, des conditions de métallation ont été décrites par Clough *et coll.* pour effectuer l'iodation en position 2 du benzofurane (schéma 79) :²³³

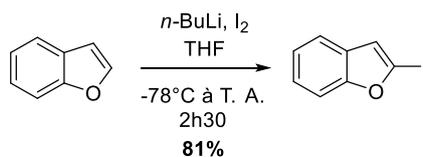


Schéma 79

²³³ Mann, I. S. ; Widdowson, D. A. ; Clough, J. M. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 7981-7990.

La méthode de métallation conduit au dérivé halogéné avec un très bon rendement de 80%.

De prime abord, cette méthodologie ne semble pas véritablement adaptée à notre substrat en raison de l'existence, outre le sommet 2, de plusieurs sites déprotonables sur la molécule : l'atome d'hydrogène en α du méthoxy (groupement ortho-directeur) ainsi que le proton porté par l'azote de la fonction amide. Nous avons tout de même décidé d'essayer cette approche par métallation pour l'obtention de furopyridines halogénées en position 2.

Notre volonté de faire appel à cette approche s'est trouvée confortée par les travaux publiés par Fort *et coll.* décrivant une méthode d'halogénéation du motif furo[3,2-*b*]pyridinique *via* une métallation.²³⁴ La séquence proposée consiste en une première étape de déprotonation au niveau du carbone C2 en présence de *n*-butyllithium à -78°C dans le tétrahydrofurane, suivie d'une substitution électrophile en présence de tétrabromure de carbone.

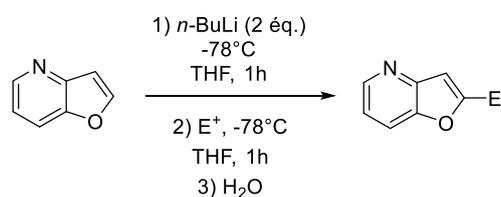


Schéma 80

Lorsque l'électrophile utilisé est le tétrabromure de carbone, la 2-bromofuro[3,2-*b*]pyridine est obtenue avec un bon rendement de 70%. En adaptant ces conditions opératoires à notre substrat, notamment en augmentant la quantité de base utilisée de 2 à 10 équivalents, il a été possible de synthétiser le composé **28** avec un excellent rendement de 85% (schéma 81).

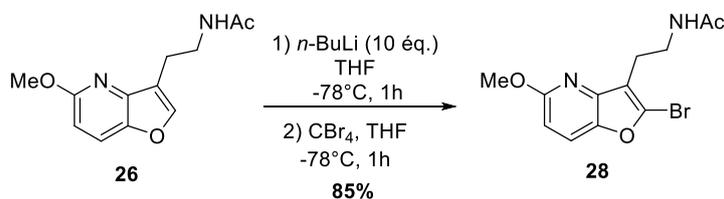


Schéma 81

Cette voie de synthèse a été transposée en remplaçant le tétrabromure de carbone par du diiode, afin de générer l'analogue de la 2-iodomélatonine (schéma 82). Le composé **27** est alors obtenu avec un rendement satisfaisant de 52% et envoyé en tests biologiques.

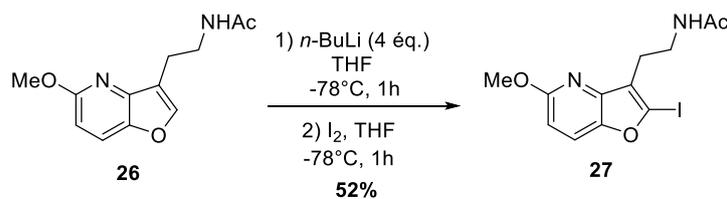


Schéma 82

²³⁴ Chartoire, A. ; Comoy, C. ; Fort, Y. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 10867-10873.

Une fois le composé halogéné **28** synthétisé, nous avons pu concevoir une série de molécules diversement substituées en position C2, grâce à un couplage de Suzuki-Miyaura.

IV- Synthèse et évaluation des différents synthons envisagés

IV-1) Ligands à haute affinité mélatoninergique

Afin d'étudier le potentiel du motif furo[3,2-*b*]pyridine dans l'élaboration de nouveaux ligands mélatoninergiques, différents groupements ont été introduits en position C2. Tout d'abord, le groupement phényle a été choisi puisque, comme il est montré en introduction et sur la *figure 57*, son greffage permet d'améliorer les affinités d'un facteur 100 environ. De plus, sachant que l'introduction d'un atome d'iode en position 2 de la mélatonine améliore grandement l'affinité de cette molécule, l'activité biologique de la 2-iodofuro[3,2-*b*]pyridine a été étudiée :

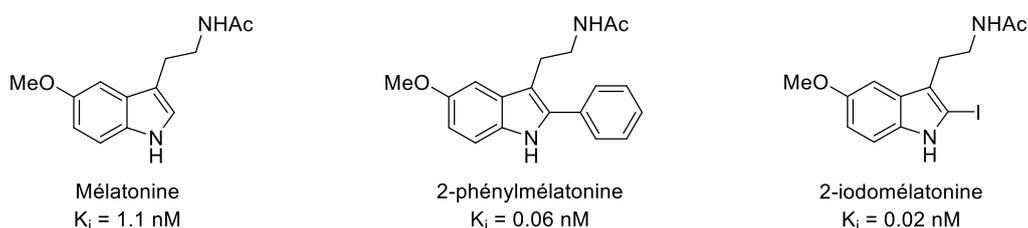


Figure 59 : Amélioration des affinités de ligands mélatoninergiques par substitution en position 2.

Nous avons également décidé d'introduire le groupement 4-fluorophényle alliant un groupement aryle et un atome de fluor lipophile puis d'évaluer l'influence d'un groupement aryle plus volumineux avec l'introduction des groupements 1-naphtyle et 2-naphtyle.

Pour accéder efficacement aux structures substituées, les conditions de couplage de type Suzuki-Miyaura couramment utilisées au laboratoire ont été testées. Un essai a été réalisé en utilisant les conditions de réaction présentées ci-dessous et en les appliquant à l'acide phénylboronique et au dérivé iodé **27**.

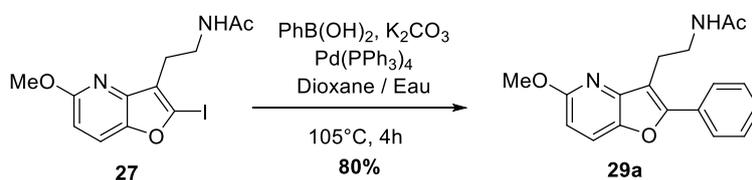


Schéma 83

Le composé souhaité est obtenu avec un très bon rendement de 80%. Cependant, les couplages de Suzuki-Miyaura ont tous été effectués au départ du dérivé bromé **28** dont la synthèse est plus aisée que celle du précurseur iodé **27**. Le composé bromé **28** et différents acides boroniques commerciaux sont ainsi mis en présence de palladium tétrakis triphénylphosphine et de

carbonate de potassium dans un mélange dioxane/eau, ce qui permet d'accéder aisément aux produits recherchés.

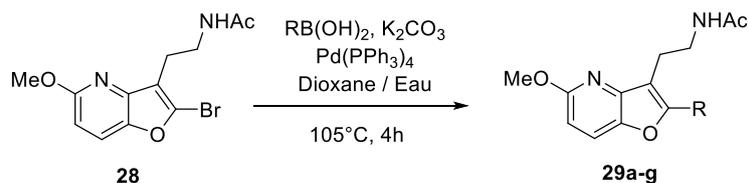


Schéma 84

Quatre composés finaux ont ainsi été synthétisés *via* la séquence réactionnelle présentée dans ce chapitre. Les structures de ces ligands ainsi que les rendements de l'ultime étape de couplage sont présentés *figure 60* :

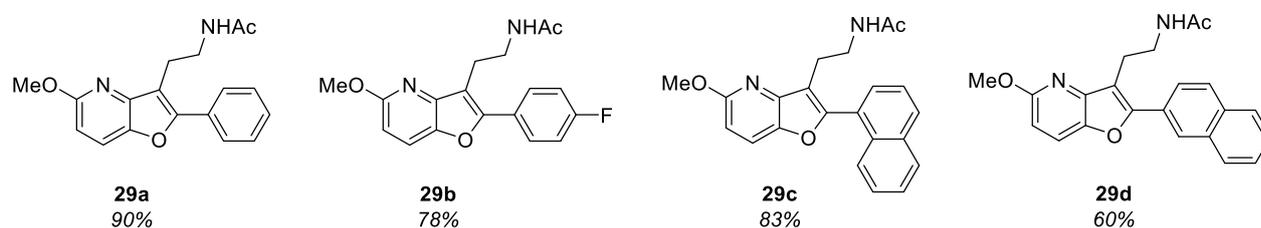


Figure 60: Différents produits finaux et rendements de réaction.

Ces dérivés furo[3,2-*b*]pyridiniques ont été synthétisés avec de bons, voire d'excellents, rendements compris entre 60% et 90% pour l'étape de couplage pallado-catalysé.

Les résultats biologiques des composés **29a** à **29d**, ainsi que ceux du composé non substitué **26** et du dérivé iodé **27**, sont présentés dans le *tableau 16* :

Entrée	Composé	R	K _i MT ₁ (nM)	K _i MT ₂ (nM)	Sélectivité MT ₁ /MT ₂
1	26	-H	1.6 ± 0.2	1.1 ± 0.3	1.5
2	27	-I	0.2 ± 0.5	0.08 ± 0.01	2.5
3	29a		0.04 ± 0.003	0.14 ± 0.04	0.3
4	29b		0.2 ± 0.04	0.03 ± 0.009	6.7
5	29c		198 ± 18	1.3 ± 0.2	152.3
6	29d		2.2 ± 0.2	0.09 ± 0.003	24.4

Tableau 16

Le motif furo[3,2-*b*]pyridinique non substitué en position 2 (composé **26**, entrée 1 du *tableau 16*) montre de très bonnes affinités pour les récepteurs MT₁ et MT₂ de l'ordre du nanomolaire. L'introduction d'un atome d'iode en position C2 améliore les affinités mélatoninergiques d'un facteur 10 environ (composé **27**, entrée 2). L'effet du greffage d'un groupement phényle en position 2 est similaire : les affinités du ligand **29a** deviennent subnanomolaires (entrée 3). De la même façon, l'introduction du groupement *p*-fluorophényle en position C2 (composé **29b**, entrée 4) conduit à un composé dont les affinités sont améliorées d'un facteur 10 environ par rapport au composé non substitué **26**. En revanche, lorsque le groupement 1-naphtyle est greffé en position 2 de la furopyridine, l'affinité du ligand n'est pas modifiée de la même façon sur les deux récepteurs : l'affinité pour le récepteur MT₁ chute considérablement tandis que l'affinité sur le récepteur MT₂ est maintenant autour du nanomolaire (entrée 5 du *tableau 16*). Le composé **29c** présente alors un facteur de sélectivité de l'ordre de 150 en faveur du récepteur MT₂. L'introduction du groupement 2-naphtyle en position C2 confère au ligand **29d** une affinité au dixième de nanomolaire pour le récepteur MT₂ et une affinité 25 fois moins importante pour le récepteur MT₁ (entrée 6).

La sélectivité induite par la substitution de la position C2 par le groupement 1-naphtyle a attiré notre attention. A première vue, l'augmentation de l'encombrement stérique en position 2 du motif furo[3,2-*b*]pyridinique engendre une différence d'affinité vis-à-vis de chacun des deux récepteurs mélatoninergiques, avec une affinité préférentielle pour le récepteur MT₂.

IV-2) Ligands sélectifs des récepteurs MT₂

Comme il a été évoqué en introduction, le récepteur MT₂ serait pourvu d'une poche lipophile située à proximité des positions C2 ou N1 de la mélatonine. L'introduction de groupements aryles, encombrés et lipophiles, en position 1 ou 2, devrait permettre d'induire une sélectivité pour les récepteurs MT₂ comme le fait le groupement 1-naphtyle dans notre cas. Nous avons donc choisi d'augmenter la taille du groupement en position C2 en introduisant des motifs aryles tricycliques : 9-phénanthrène et 9-anthracène. Ces deux groupements ont été choisis pour leur disponibilité commerciale sous forme d'acide boronique et pour évaluer l'importance de l'occupation spatiale par le groupement linéaire dans un cas et coudé dans l'autre. Un autre groupement a été sélectionné, en espérant qu'il puisse se positionner perpendiculairement au plan du noyau furopyridinique : le 2,6-diméthylphényle. Il est intéressant d'étudier les conséquences d'un point de vue biologique de l'introduction d'un groupement qui devrait se positionner de façon perpendiculaire au plan de la furo[3,2-*b*]pyridine.

Les trois groupements cités précédemment ont été introduits en position 2 de la furopyridine *via* le couplage de Suzuki-Miyaura présenté au paragraphe précédent (*schéma 84*). Les ligands attendus sont isolés avec de très bons rendements supérieurs à 80% :

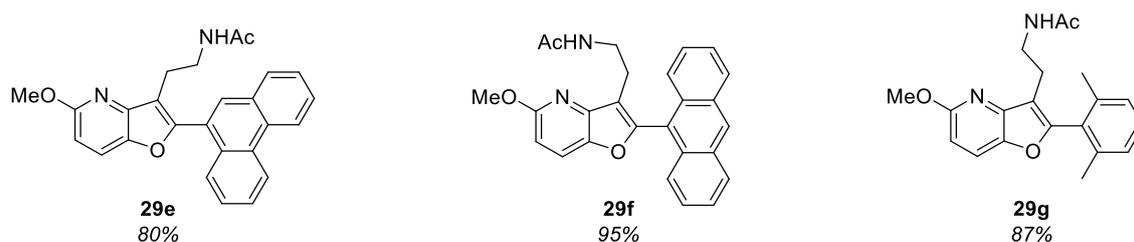


Figure 61

Les composés présentés précédemment ont été évalués biologiquement *in vitro* sur les récepteurs MT₁ et MT₂. Les résultats, ainsi que le facteur de sélectivité en faveur de MT₂, sont présentés dans le *tableau 17* :

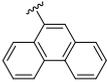
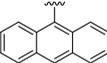
Entrée	Composé	R	K _i MT ₁ (nM)	K _i MT ₂ (nM)	Sélectivité MT ₁ /MT ₂
1	29e		31 ± 0.5	5 ± 0.4	6.2
2	29f		68 ± 7	5 ± 0.3	13.6
3	29g		120 ± 14	9 ± 0.7	13.3

Tableau 17

Les deux ligands obtenus après introduction des groupements aryles tricycliques en position 2 présentent des affinités réduites par rapport au dérivé **26** non substitué, d'un facteur 20 à 40 sur MT₁ et d'un facteur 5 sur MT₂ (entrées 1 et 2 du *tableau 17*). Les rapports de sélectivité de ces deux dérivés sont de l'ordre de 10 et donc peu significatifs. Le dérivé synthétisé avec le groupement 2,6-diméthylphényle **29g** possède des affinités mélatoninergiques plus faibles encore que celles des dérivés **29e** et **29f** et un faible facteur de sélectivité de l'ordre de 13 (entrée 3).

Finalement, seul le composé **29c** substitué par un groupement 1-naphtyle possède un bon profil de ligand sélectif des récepteurs MT₂. Tous les autres substituants introduits en position C2 n'ont pas permis d'orienter préférentiellement l'affinité des ligands vers MT₂. L'encombrement stérique semble donc une condition nécessaire mais pas suffisante pour induire la sélectivité envers les récepteurs mélatoninergiques MT₂.

IV-3) Activité des ligands furo[3,2-*b*]pyridiniques

Le caractère agoniste ou antagoniste des neuf ligands synthétisés dans ce chapitre a été déterminé pour chacun des deux récepteurs MT₁ et MT₂ en utilisant le test appelé « test [³⁵S]-GTPγS » (procédure détaillée dans la partie expérimentale). Les résultats sont présentés dans le *tableau 18* :

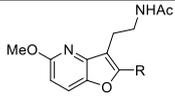
		MT ₁			MT ₂		
Compound	R	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)	Activité	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)	Activité
26	H	14 ± 8	94 ± 1	Agoniste	1,2 ± 0,5	100 ± 5	Agoniste
27	I	0.2 ± 0.06	101 ± 2	Agoniste	0.1 0.1	133 ± 2	Agoniste
29a		0.8 ± 0.1	94 ± 4	Agoniste	0.1 ± 0.05	120 ± 10	Agoniste
29b		2.4 ± 0.8	98 ± 3	Agoniste	0.2 ± 0.08	110 ± 1	Agoniste
29c		> 10000	< 5	Antagoniste	> 10000	< 10	Antagoniste
29d		38 ± 7	93 ± 3	Agoniste	> 10000	< 10	Antagoniste
29e		46 ± 20	43 ± 3	Agoniste partiel	> 10000	< 10	Antagoniste
29f		43 ± 6	66 ± 1	Agoniste partiel	> 10000	< 10	Antagoniste
29g		>10000	<5	Antagoniste	68±3	43±2	Agoniste partiel

Tableau 18

De façon assez prévisible, les composés **26**, **27**, **29a** et **29b** s'avèrent des agonistes vis-à-vis de chacun des deux récepteurs mélatoninergiques comme l'hormone naturelle. En revanche, le ligand **29c** portant un groupement plus volumineux, le 1-naphtyle, en position 2 possède un profil d'antagoniste sur les récepteurs MT₁ et MT₂. Le dérivé **29d** présente un profil mixte, avec une activité agoniste sur le récepteur MT₁ et antagoniste sur le récepteur MT₂. Les composés **29e** et **29f**, substitués par un groupement triarylique volumineux en position 2 du noyau furopyridinique sont également des ligands antagonistes des récepteurs MT₂ et possèdent une activité agoniste partielle sur les récepteurs MT₁. A l'inverse, le dérivé **29g** s'avère un antagoniste des récepteurs mélatoninergiques de type 1 et un agoniste partiel des récepteurs de sous-type 2.

Les composés **29c**, **29d**, **29e** et **29f**, relativement encombrés en position 2, présentent un comportement antagoniste vis-à-vis des récepteurs MT₂. Ce résultat est en accord avec ce qui a été énoncé par Zlotos *et coll.*,²³⁵ à savoir que l'encombrement de la position C2 du noyau indolique de la mélatonine avec des groupements aryles lipophiles conduit à des analogues antagonistes des récepteurs mélatoninergiques.

Concernant les récepteurs MT₁, aucune règle générale ne peut être *a priori* énoncée. Cependant, en examinant plus attentivement les résultats, une hypothèse peut être formulée suivant laquelle l'encombrement en position C2 par un groupement aryle orienté de façon perpendiculaire au plan du noyau furopyridinique entraîne un basculement de l'activité de l'agonisme vers

²³⁵ Zlotos, D. P. ; Attia, M. I. ; Julius, J. ; Sethi, S. ; Witt-Enderby P. A. *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 826-833.

l'antagonisme. En effet, les dérivés **29c** et **29g** dans lesquels les substituants aryles sont très probablement placés perpendiculairement au plan du noyau bicyclique, sont des antagonistes des récepteurs MT₁. En revanche, le ligand **29d**, portant comme le **29c** un groupement naphthyle mais non orienté de façon orthogonale conserve un caractère agoniste sur ces mêmes récepteurs. Cependant, l'introduction de groupements aryles plus encombrés en C2 (**29e** et **29f**) semble provoquer un effet inverse avec un retour vers un caractère agoniste vis-à-vis des récepteurs MT₁, probablement pour des raisons stériques et non conformationnelles.

V- Conclusion

Ce chapitre a permis d'explorer une nouvelle voie de synthèse permettant l'obtention de structures furo[3,2-*b*]pyridiniques substituées en position 2, et de discuter les résultats d'activité biologique obtenus pour une série de neuf molécules. La séquence réactionnelle propose la synthèse des composés désirés en huit étapes avec un rendement global moyen de 5%. L'étape finale qui consiste en un couplage pallado-catalysé permet l'introduction de divers groupements en position 2. Les différents ligands testés biologiquement se sont révélés très affins des récepteurs MT₁ et MT₂ associés à la mélatonine et ont souligné le potentiel du motif furo[3,2-*b*]pyridinique pour le développement de nouveaux ligands mélatoninergiques. Le dérivé **29c** sur lequel a été introduit le groupement 1-naphtyle en position C2 présente une sélectivité pour le récepteur MT₂ d'un facteur 150 environ.

Les résultats biologiques obtenus permettent de confirmer l'augmentation d'affinité pour chacun des deux récepteurs mélatoninergiques lors de l'introduction de groupements phényle ou d'un atome d'halogène et la conservation du caractère agoniste des ligands.

Les tests biologiques effectués *in vitro* indiquent que l'encombrement stérique des groupements choisis dans cette étude n'est pas un facteur suffisant pour induire la sélectivité vis-à-vis des récepteurs MT₂. Une étude de modélisation moléculaire serait utile pour compléter ces travaux, notamment en déterminant la conformation spatiale adoptée par les groupements volumineux dans le site de liaison des récepteurs à la mélatonine. De plus, seules des hypothèses peuvent être formulées quant à la conséquence de la présence de groupements volumineux sur l'activité conférée au ligand, le profil de chaque composé pouvant s'avérer différent pour chacun des deux récepteurs mélatoninergiques.

Partie 3

*Développement d'une nouvelle
méthodologie de synthèse pour
l'élaboration de ligands mixtes
à structure furopyridinique*

I- Intérêt du projet

I-1) Du point de vue de la biologie

L'idée initiale de ce projet réside dans l'élaboration de structures furo[3,2-*b*]pyridiniques tricycliques. La réflexion qui a mené à la conception de ces ligands repose sur les bons résultats biologiques obtenus en série furopyridinique dans le chapitre 2 et sur le raisonnement employé pour l'élaboration de ligands mixtes mélatoninergiques et sérotoninergiques dans le chapitre 1. En effet, comme dans le premier chapitre, le troisième cycle ajouté au noyau furopyridine est un cycle saturé azoté, dans le but d'orienter la chaîne éthylacétamide, et ainsi augmenter l'affinité mélatoninergique, et également d'apporter une composante sérotoninergique. Plusieurs structures, dont la formule générale est représentée ci-dessous, ont été envisagées :

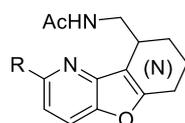


Figure 62: Structure générale des furopyridines tricycliques envisagées.

Le groupement R porté en position 6 des composés visés peut représenter un groupe alkoxy et le troisième cycle saturé, porteur de la chaîne acétamide nécessaire à l'activité mélatoninergique, peut posséder un atome d'azote pour améliorer l'affinité sérotoninergique.

Pour arriver à cet objectif, l'enjeu de ce chapitre réside dans le développement d'une méthode de synthèse rapide et efficace pour accéder aux molécules recherchées. Pour cela, la méthodologie développée doit nous permettre d'accéder à un grand nombre de composés présentant comme structure de base le motif furo[3,2-*b*]pyridinique.

I-2) Du point de vue de la synthèse chimique

Pour mener à bien la synthèse des composés décrits précédemment, nous avons souhaité développer une nouvelle méthodologie permettant d'accéder aux structures d'intérêt en un minimum d'étapes. Pour ce faire, nous avons souhaité nous inspirer de la méthode de Fischer utilisée pour la synthèse des indoles.

I-2) a – La synthèse des indoles de Fischer

Cette synthèse a été décrite pour la première fois en 1883 par Fischer et Jourdan²³⁶ qui, par condensation à chaud et en présence d'acide chlorhydrique, de l'acide pyruvique sur la 1-méthylphénylhydrazone, ont identifié l'acide 1-méthylindole-2-carboxylique comme produit de la réaction. Cette séquence a depuis été exemplifiée et étudiée de très nombreuses fois.^{237,238}

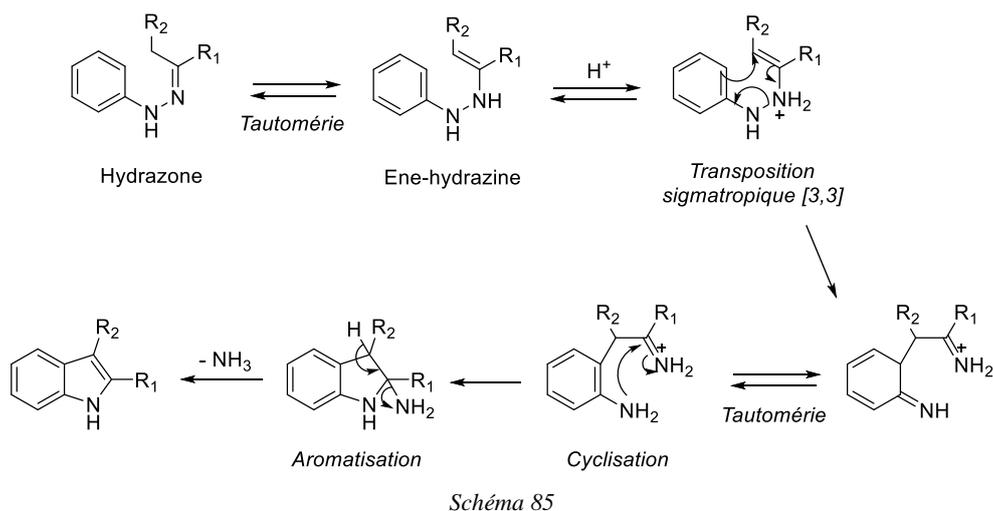
²³⁶ Fischer, E. ; Jourdan, F. *Chem. Ber.*, **1884**, *17*, 559-568.

²³⁷ Robinson, B. *Chem. Rev.*, **1963**, *4*, 373-401.

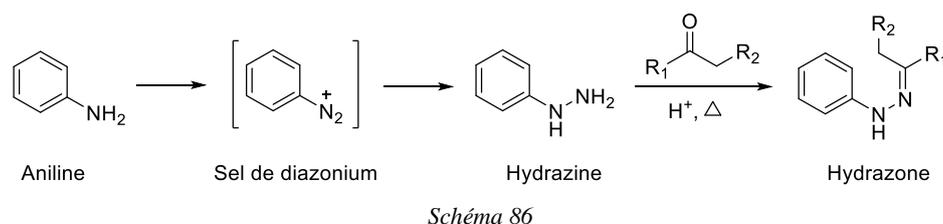
²³⁸ Humphrey, G. R. ; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 2875-2911.

Cette voie de synthèse reste de nos jours un moyen simple et efficace pour accéder aux dérivés indoliques présents dans de nombreux produits naturels.²³⁹

D'un point de vue mécanistique, la réaction commence avec la formation d'une hydrazone suivie de la tautomérisation, en milieu acide, en ène-hydrazone (schéma 85), cet intermédiaire subissant alors un réarrangement [3,3]-sigmatropique qui permet la création d'une nouvelle liaison carbone-carbone. La réaction se termine par une attaque nucléophile intramoléculaire se traduisant par la formation du cycle, la perte d'une molécule d'ammoniaque permettant l'aromatisation du système.



Peu d'arylhydrazones de départ sont commerciales ; elles sont donc préparées à partir des arylhydrazines correspondantes et de la cétone ou de l'aldéhyde souhaité (schéma 86). Les hydrazines peuvent être obtenues par réduction de sels de diazonium, eux-mêmes provenant de la diazotation d'anilines commerciales.



Les hydrazines peuvent également être générées *via* la nitrosation des anilines suivie de la réduction des nitrosamines obtenues. Cette méthode est peu employée du fait de la haute toxicité des dérivés *N*-nitrosés. Parmi les méthodes de préparation des hydrazines compte l'utilisation d'une substitution nucléophile aromatique entre un composé halogéné et l'hydrazine monohydrate.

En 1999, Buchwald *et coll.* proposent une méthode de synthèse des arylhydrazones pallado-catalysée, qui n'est autre qu'un couplage de Buchwald-Hartwig.²⁴⁰ Dans un premier temps, la

²³⁹ Inman, M. ; Moody, C. J. *Chem. Sci.*, **2013**, 4, 29-41.

²⁴⁰ Wagaw, S. ; Yang, B.H. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 10251-10263.

benzophénone est mise en réaction avec différents dérivés aryliques bromés, en présence de *tert*-butylate de sodium et d'un mélange catalytique d'acétate de palladium et de Xantphos afin de former des arylhydrazones stables et facilement manipulables.

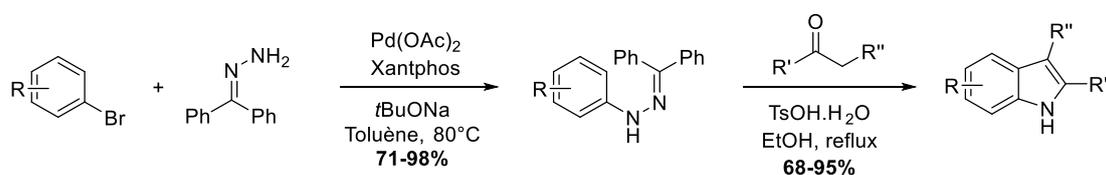


Schéma 87

Une fois l'arylhyazone formée, elle est mise en présence d'une cétone énolisable dans un milieu acide à chaud. La première réaction qui se déroule est l'hydrolyse de l'arylhyazone en benzophénone et en arylhydrazine. Cette dernière réagit alors avec la cétone énolisable présente dans le milieu pour former une nouvelle arylhydyazone qui subit la cyclisation de Fischer et conduit au dérivé indolique souhaité. Des acides forts sont préférentiellement employés pour l'étape d'hydrolyse de l'arylhyazone de départ puisque cette dernière est relativement stable.

La méthode de Fischer reste très employée puisque, au travers d'une cascade réactionnelle en six étapes, elle permet d'obtenir de façon simple et efficace des indoles substitués en positions 2 et 3, pouvant également porter des substituants sur la partie benzénique. De plus, elle permet la formation de deux liaisons : une liaison C-N et une liaison C-C, sans activation préalable de la position sur laquelle se forme la liaison.

I-2) b – Transposition de la méthode de Fischer pour la synthèse des benzofuranes

La synthèse de Fischer a inspiré Sheradsky qui a proposé en 1966 la synthèse de benzofuranes mettant un jeu des *O*-aryloximes, analogues oxygénés des arylhydrazones employées pour la synthèse des indoles (schéma 88).²⁴¹ Les *O*-aryloximes sont obtenus par réaction de la *O*-phénylhydroxylamine avec différents dérivés carbonylés (cétones ou aldéhydes), en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique, au reflux de l'éthanol. La cyclisation conduisant au motif benzofuranique est réalisée en présence de BF₃-éthérate dans l'acide acétique.

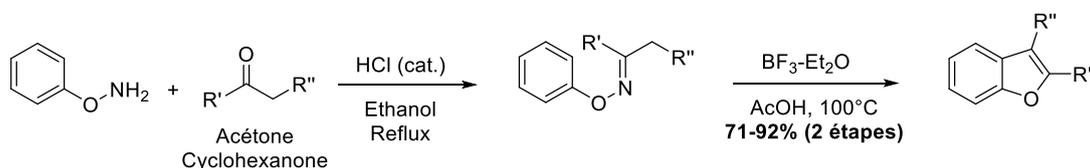


Schéma 88

Le succès du parallèle effectué entre la synthèse des indoles et celle des benzofuranes a encouragé bien d'autres équipes à mettre au point de nouvelles stratégies d'accès aux

²⁴¹ Sheradsky, T. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 43,5225-5227.

benzofuranes *via* les *O*-aryloximes. Quelques-unes des méthodologies trouvées dans la littérature sont présentées dans la suite de ce paragraphe.

Dans un brevet de 1969, Mooradian revendique une voie de synthèse de benzofuranes substitués en positions 2, 3, 5 et 7 :²⁴²

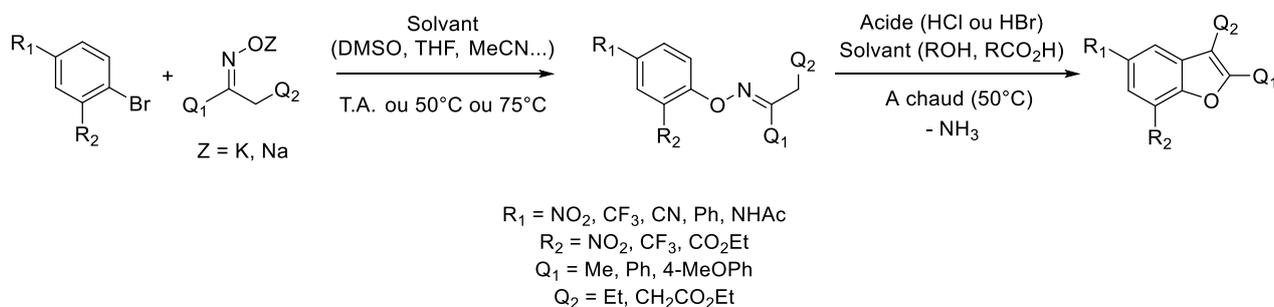


Schéma 89

Cette méthode permet l'obtention de benzofuranes substitués sur les positions 5 et 7. Cependant, seuls des groupements électroattracteurs sont tolérés et ce, dans ces positions précisément puisqu'ils permettent de faciliter la première étape de substitution nucléophile aromatique.

Une autre méthode a été publiée par Castellino et Rapoport, dont le but était de synthétiser des précurseurs de substances naturelles :²⁴³

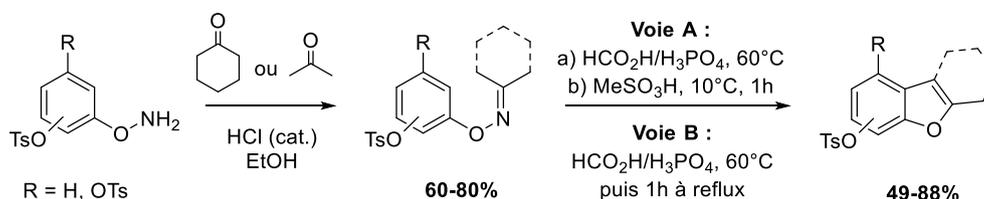


Schéma 90

Cette méthode a été développée spécifiquement pour des noyaux benzéniques substitués par des fonctions alcool protégées et a été employée au cours de la synthèse totale de l'aflatoxine B2 par exemple.²⁴⁴ Les *O*-arylhydroxylamines de départ sont préparées par une réaction d'échange d'amine, au cours de laquelle un groupement NH_2 est transféré d'un donneur d'amine (la 2,4-dinitrophénoxyamine, DNPHA) vers un accepteur d'amine (le phénol d'intérêt). Cette réaction est représentée sur le schéma 91 :²⁴⁵

²⁴² Mooradian, Aram « Preparation of 5,6,7,8-tetrahydrobenzofuro[2,3-*b*]pyridines and 1,2,3,4-tetrahydrodibenzofurans », brevet US 3452033, **24-06-1969**.

²⁴³ Castellino, A. J. ; Rapoport, H. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 4399-4404.

²⁴⁴ Castellino, A. J. ; Rapoport, H. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1006-1011.

²⁴⁵ Castellino, A. J. ; Rapoport, H. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1348-1352.

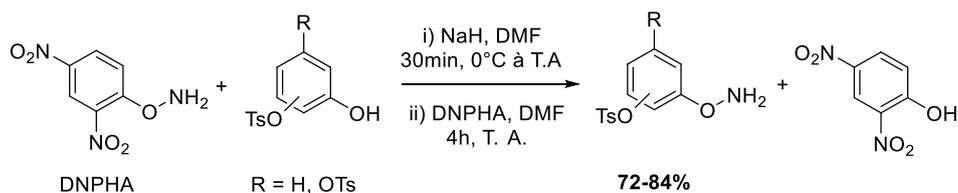


Schéma 91

Une stratégie de synthèse similaire a été utilisée par Costa *et coll.* mais les *O*-arylhydroxylamines de départ sont obtenues à partir de phénolates de potassium et d'acide sulfonique-*O*-hydroxylamine.²⁴⁶

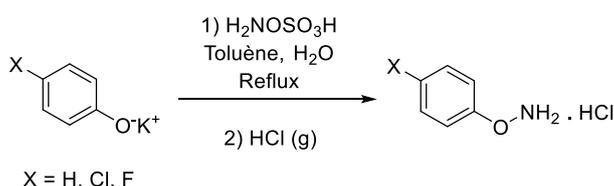


Schéma 92

Les chlorhydrates de *O*-aryloximes sont ensuite engagés dans les mêmes conditions que celles représentées sur le schéma 87 (dans l'éthanol au reflux) pour fournir différents dérivés benzofuraniques.

Une voie de synthèse passant par une étape d'acylation de l'éther d'oxime s'est révélée efficace pour la synthèse de petites biomolécules. Dans cette méthodologie publiée par Takeda *et al.*, les *O*-aryloximes sont obtenus de façon « classique », par réaction entre différentes *O*-arylhydroxylamines et la cétone souhaitée en milieu légèrement acide.²⁴⁷ Les conditions de cyclisation sont en revanche plus originales, puisqu'elles nécessitent une première étape d'acylation de l'azote de l'oxime au moyen de triflate de trifluoroacétyle (TTFA), cette étape supplémentaire permettant de s'affranchir de conditions drastiques (utilisation d'acide fort, chauffage à hautes températures) pour l'étape de cyclisation.

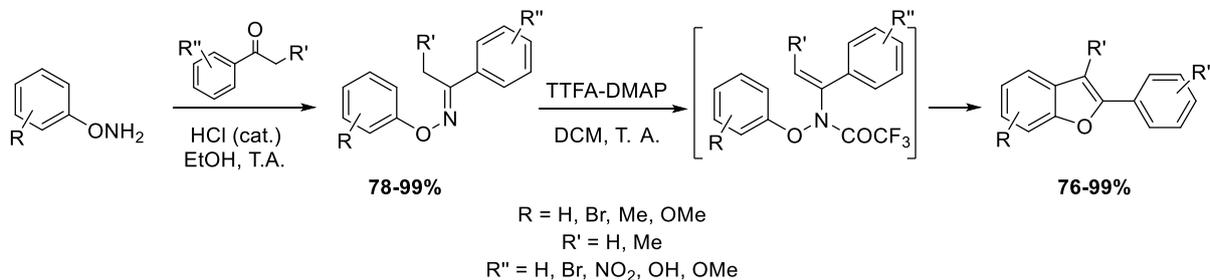


Schéma 93

²⁴⁶ Liao, Y. ; Kozikowski, A. P. ; Guidotti, A. ; Costa, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 2099-2102.

²⁴⁷ Takeda, N. ; Miyata, O. ; Naito, T. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 1491-1509.

Cette voie de synthèse a également permis aux auteurs, en remplaçant le triflate de trifluoroacétyle par de l'anhydride trifluoroacétique, d'accéder à des motifs 2,3-dihydrobenzofuranes. De plus, cette méthode est relativement générale, puisque fonctionnant avec différentes *O*-aryloxyamines, substituées en *ortho*, *mé*ta et *para*, et des arylcétones portant des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs.

Des travaux de Tomkinson *et al.* permettent l'accès à des structures benzofuraniques en une étape à partir des chlorures d'*O*-aryloxyamines, sans passer par les *O*-aryloximes intermédiaires.²⁴⁸ En revanche, la formation des *O*-aryloxyamines se fait en trois étapes, d'après des travaux de Sharpless *et coll.*²⁴⁹ : 1/ *O*-arylation du *N*-hydroxyphthalimide, 2/ déprotection par l'hydrazine et 3/ formation du chlorure.

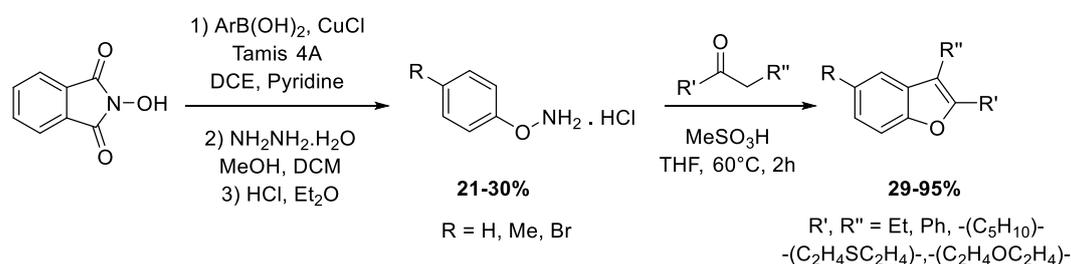


Schéma 94

Enfin, Maimone et Buchwald ont récemment publié une méthode pour la préparation de benzofuranes similaire à celle développée pour les indoles (voir paragraphe I-2)a). Autrement dit, un couplage de Buchwald-Hartwig dans lequel les arylhydrazones intermédiaires sont remplacées par des *O*-aryloxyamines.²⁵⁰ Ces dernières sont synthétisées à partir de dérivés aryliques bromés et d'acétohydroximate d'éthyle, en présence de carbonate de césium et d'un mélange catalytique de dichloro-allylpalladium et de *t*-BuBrettPhos (schéma 95).

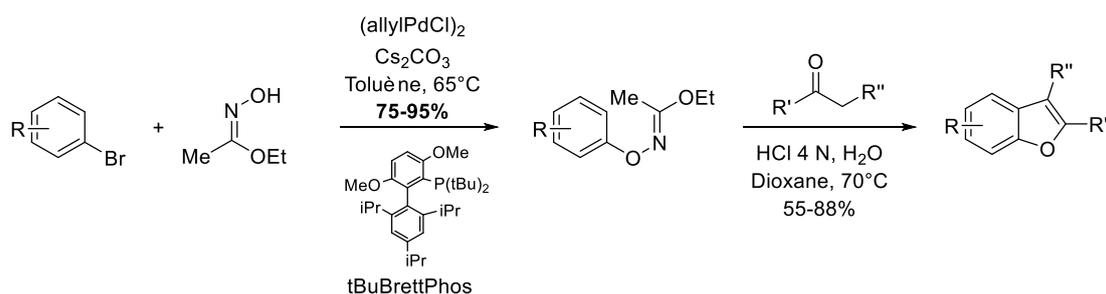


Schéma 95

Cette séquence réactionnelle en deux étapes permet d'obtenir, rapidement et avec de bons rendements, différents motifs benzofuraniques polysubstitués. La première étape, qui consiste en la formation d'une liaison carbone-oxygène, s'est révélée efficace puisque possible avec un

²⁴⁸ Contiero, F. ; Jones, K. M. ; Matts, E. A. ; Porzelle, A. ; Tomkinson, N. C. O. *Synlett*, **2009**, 3003-3006.

²⁴⁹ Petrassi, H. M. ; Sharpless, K. B. ; Kelly, J. W. *Org. Lett.*, **2001**, 3, 139-142.

²⁵⁰ Maimone, T. J. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 9990-9991.

grand nombre de substrats différents : naphtyle, benzyles diversement substitués, quinoléine, pyrimidine, benzothiazole, pyridine. Cette compatibilité avec un grand nombre de substrats et l'exemple présenté en série pyridinique dans la publication (exposé au paragraphe suivant), nous ont conduits à choisir cette stratégie de synthèse pour l'élaboration de nos ligands furopyridiniques tricycliques.

II- Synthèse pallado-catalysée de O-pyridyloximes

Parmi les couplages de Buchwald-Hartwig réalisés par Maimone et Buchwald, un des exemples proposés est effectué au départ de la 3-chloropyridine (*schéma 96*). D'autres possibilités d'éthérifications pallado-catalysées de pyridines sont également disponibles dans la littérature.²⁵¹

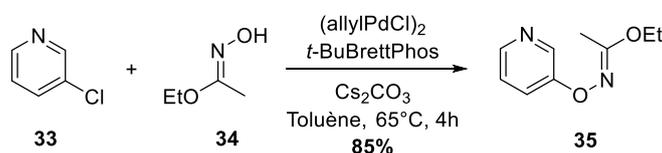


Schéma 96

Cependant, dans la publication, aucun essai de conversion de la pyridylhydroxylamine en furopyridine n'est décrit. Nous avons donc décidé d'explorer le comportement de différentes pyridines substituées en position 2 vis-à-vis du couplage palladié ainsi que la réactivité des entités générées dans l'étape de cyclisation conduisant à différents motifs furopyridiniques.

Pour commencer, nous avons souhaité reproduire la réaction représentée sur le *schéma 96* mais au départ de la 3-bromopyridine (*schéma 97*). Le rendement obtenu en produit isolé est de 77% et donc proche de celui obtenu au départ de la pyridine chlorée.

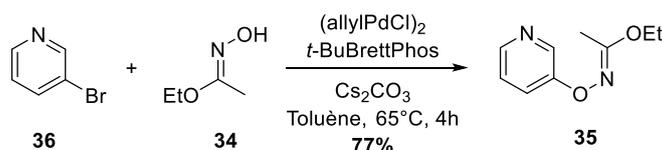


Schéma 97

Nous avons ensuite transposé ces conditions opératoires à nos substrats d'intérêt et avons décidé de réaliser l'optimisation des paramètres de réaction sur la 5-bromo-2-méthoxypyridine **37**. Ce substrat n'a pas été choisi par hasard, puisqu'il a été montré en série azaindolique que la cyclisation de Fischer était favorisée par la présence de groupements électrodonneurs, en ortho ou en para de la fonction hydrazine.²⁵² Au sein de l'équipe, il a été montré, d'une part, que le groupement méthoxy est impliqué dans un mécanisme de type « *push-pull* », facilitant la rupture

²⁵¹ Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 2046-2067.

²⁵² Jeanty, M. ; Blu, J. ; Suzenet, F. ; Guillaumet, G. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 5142-5145.

de la liaison N-N et que, d'autre part, l'ion pyridium formé intermédiairement devait aider à la formation de la liaison C-C (schéma 98).

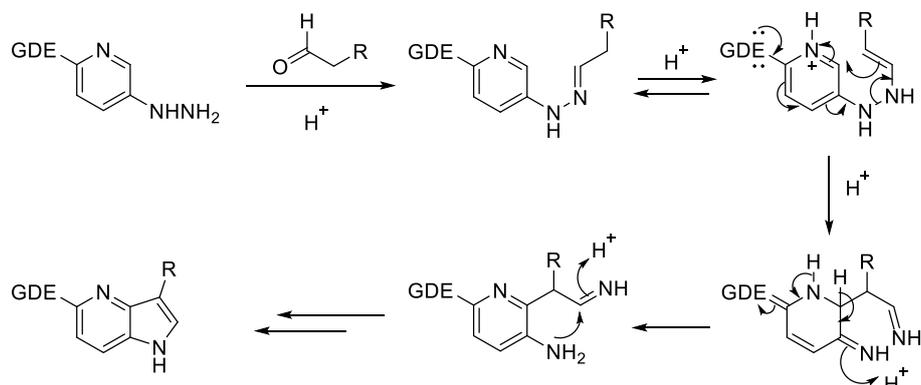


Schéma 98 : Mécanisme « push-pull » de la cyclisation de Fischer en série azaindolique induit par la présence d'un groupe électro-donneur.

Dans un premier temps, la réaction est donc effectuée sur la 5-bromo-2-méthoxypyridine en employant 2,5 mol% de catalyseur palladié et 5 mol% de ligand en chauffant à 65°C. Au bout de 8 heures, le suivi réactionnel n'indique pas de conversion totale. La réaction est tout de même stoppée afin de vérifier la bonne formation du produit souhaité. Ainsi, le composé **38** est isolé avec un rendement moyen de 23%. La manipulation a été répétée mais en doublant les quantités de chlorure d'allylpalladium et de phosphine utilisées (passant à 5 mol% et 10 mol% respectivement). La conversion n'est toujours pas totale au bout de 8 heures mais le rendement a été amélioré à 38%.

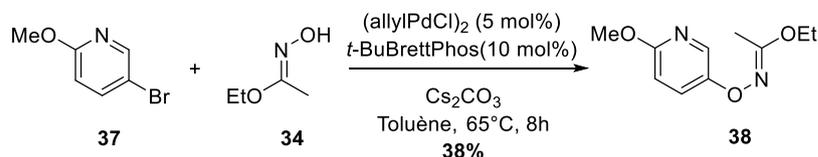


Schéma 99

Le rendement n'étant pas satisfaisant, nous avons décidé dans un premier temps d'augmenter la température et de chauffer le milieu au reflux du toluène. Cependant, cette modification n'a pas produit l'effet escompté (à savoir l'augmentation du taux de conversion du substrat **37** en **38**) mais conduit exclusivement à la formation d'un sous-produit, la 5-méthoxy-3-méthylisoxazolo[4,5-*b*]pyridine **39** (schéma 100) :

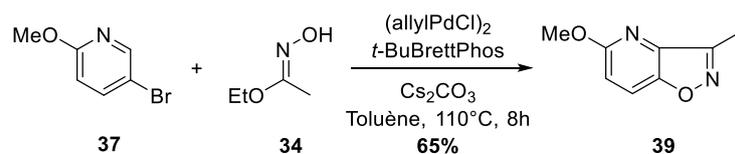
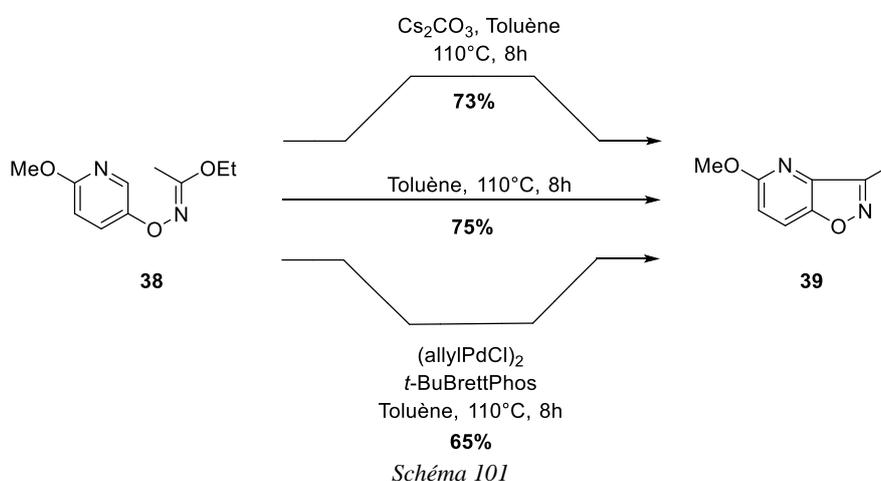


Schéma 100

La structure de ce sous-produit a été déduite des différentes analyses effectuées : RMN du proton et du carbone, expériences RMN de couplage proton/proton et proton/carbone, HRMS. Afin de comprendre le mécanisme par lequel se forme le dérivé **39**, nous avons réalisé une série de trois expériences permettant d'étayer trois hypothèses :

- Hypothèse 1 : le composé **39** se forme par l'action de la base sur le composé **38** ;
- Hypothèse 2 : l'obtention de **39** est possible grâce au palladium et la phosphine présents dans le milieu ;
- Hypothèse 3 : la formation du dérivé **39** est due à un processus purement thermique.

Les trois expériences mises en œuvre consistent donc à mettre le dérivé **38** en présence soit du système catalytique (palladium et phosphine) seul, soit de la base seule, soit du solvant seul à haute température (*schéma 101*). Dans tous les cas, le composé **39** est obtenu de façon exclusive.



Etant donné qu'il se forme même lorsque le substrat **38** est dissous seul dans le toluène porté à reflux, le mécanisme réactionnel peut être attribué à un phénomène thermique qui provoque la cyclisation (une sorte de S_EAr) ainsi que l'élimination d'un groupement OEt (*schéma 102*). Cependant, la position 2 impliquée n'est *a priori* pas la position la plus favorable pour ce genre de mécanisme, dans lequel il est, par ailleurs, difficile d'impliquer le groupement méthoxy.

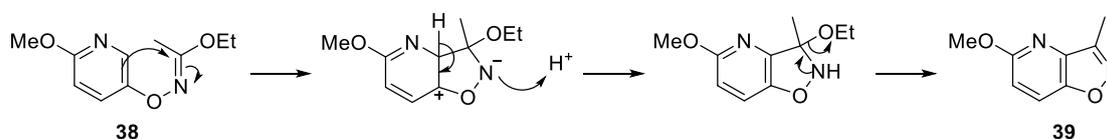


Schéma 102: Mécanisme possible menant à la formation du sous-produit **39**.

Augmenter la température n'est donc pas la solution pour améliorer le taux de conversion et le rendement de la réaction. Nous avons donc modifié un autre paramètre opératoire : le temps de réaction. Nous avons effectué, pour ce faire, un suivi cinétique pour évaluer, par analyse RMN, les quantités générées de substrat de départ **37**, de produit souhaité **38** et de sous-produit **39** (*schéma 103*). Les résultats obtenus sont récapitulés dans le *tableau 19* :

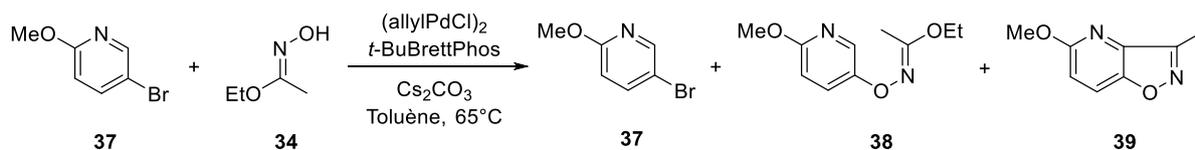


Schéma 103

Temps (h)	37	38	39
5	72%	28%	-
8	52%	48%	-
15	18%	67%	15%
24	16%	35%	49%
48	-	28%	72%
72	-	-	100%

Tableau 19 : Estimations RMN : proportions évaluées sur la base de l'intégration des protons en β de l'atome de l'azote sur les structures 37, 38 et 39 en RMN 25 MHz du proton.

Les résultats présentés dans le *tableau 19* montrent la conversion progressive du produit de départ **37** en composé **38** qui s'accompagne petit à petit de la conversion simultanée du dérivé **38** en sous-produit **39**. La durée de réaction qui nous a paru la plus intéressante est de 15 heures puisqu'elle permet de former de façon très majoritaire le produit attendu, tout en limitant l'apparition du produit indésirable. Le taux de conversion n'atteint certes pas les 100%, mais le produit de départ peut être récupéré après purification et réengagé dans le même type de réaction.

Une fois les paramètres de réaction ajustés, l'oxime issu de la 5-bromo-2-méthoxypyridine peut être isolé avec un rendement satisfaisant de 60%.

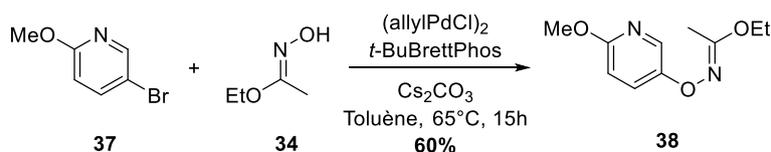


Schéma 104

Ces conditions de réaction ont été appliquées à deux autres substrats : la 5-bromo-2-chloropyridine **40** et la 5-bromo-2-fluoropyridine **42**. Le choix de ces deux entités n'est pas fortuit mais a été réfléchi par rapport aux bons résultats précédemment obtenus en série azaindolique.²⁵³ L'oxime chloré correspondant est ainsi isolé avec un bon rendement de 63% (*schéma 105*). Par contre, lors du couplage pallado-catalysé sur la pyridine fluorée, un sous-produit se forme, identifié comme le résultat de la substitution nucléophile de l'atome de fluor par l'éthyle acétohydroximate, et l'oxime fluoré attendu n'est obtenu qu'avec un rendement de 27%. (*schéma 105*).

²⁵³ Thomae, D. ; Jeanty, M. ; Coste, J. ; Guillaumet, G. ; Suzenet, F. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 3328-3336.

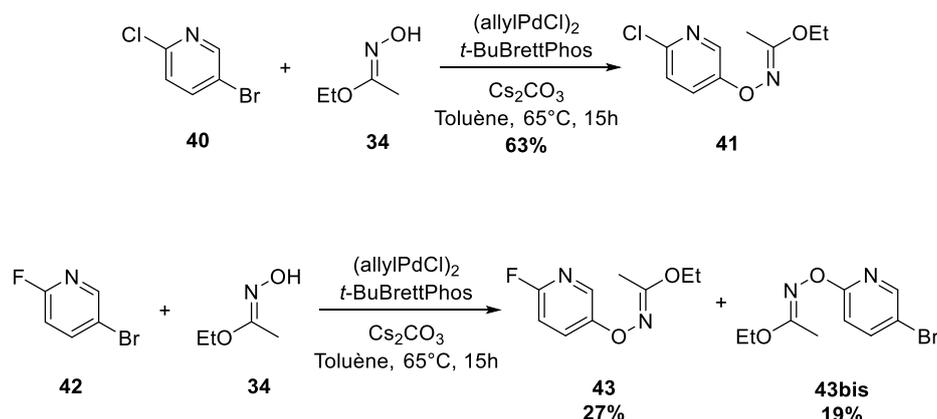


Schéma 105

Il est à souligner, par ailleurs, qu'afin d'élucider le mécanisme conduisant au sous-produit observé dans le couplage pallado-catalysé sur la 5-bromo-2-méthoxypyridine, nous avons effectué deux tests en engageant les oximes **35** et **41** dans le toluène à reflux. Dans chacun de ces cas, aucun sous-produit n'est isolable et le milieu est dégradé. Il semble donc que le groupement méthoxy soit grandement impliqué dans le mécanisme de formation du sous-produit **39**.

L'oxime **43** portant un atome de fluor n'étant pas évident à synthétiser, il ne sera pas utilisé dans la suite du projet. En revanche, les trois oximes, **35**, **38** et **41**, portant respectivement un proton, un méthoxy et un chlore en α de l'azote pyridinique seront engagés dans l'étape suivante qui consiste en une « trans-oximation » suivie d'une cyclisation « one-pot » :

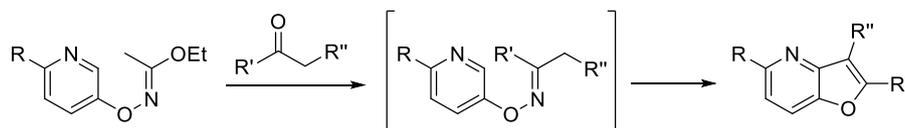


Schéma 106

III- Synthèse de structures furo[3,2-*b*]pyridiniques

Comme pour l'étape de couplage pallado-catalysé, les conditions opératoires ont été optimisées à partir du *O*-pyridyloxime méthoxylé **38** et de la cyclohexanone (utilisée dans la publication de Maimone et Buchwald), avant d'être appliquées aux oximes **35** et **41** et à d'autres dérivés carbonylés, aldéhydes ou cétones, linéaires ou cycliques.

III-1) Cyclisation avec la cyclohexanone

Etant donné qu'aucun résultat n'a été publié concernant cette étape de cyclisation pour les pyridinyloximes, notre approche semble un défi à relever. Les travaux effectués précédemment au sein du laboratoire ont prouvé que la réaction de Fischer pouvait être adaptée avec succès à partir de pyridines pour la synthèse d'azaindoles, à la condition d'avoir un noyau pyridinique

enrichi par un groupement donneur d'électrons. Convaincus de la possibilité de transposer la synthèse des benzofuranes proposée par Buchwald et Maimone, un premier test, réalisé dans les conditions de la littérature, avec un temps de réaction prolongé jusqu'à 8 heures, a été effectué et s'est révélé très encourageant puisque la furopyridine tricyclique attendue a été isolée avec un rendement de 50%. Cependant, le produit de cyclisation **44** n'est pas le seul à être isolé. En effet, à la fin de la réaction il se retrouve en mélange avec l'intermédiaire **45** que nous qualifierons de produit « trans-oximé » dans la suite de ce paragraphe (*schéma 107*):

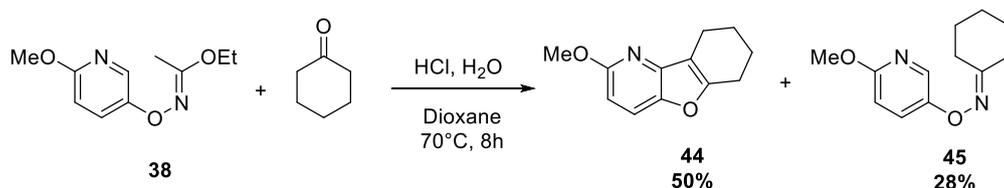


Schéma 107

Dans un premier temps, nous avons engagé de nouveau le composé trans-oximé dans les conditions de la cyclisation de type Fischer, au sein du dioxane, en présence d'acide chlorhydrique et d'eau, à plus haute température (100°C) pendant 5 heures. Malheureusement, le produit de cyclisation n'a pas été obtenu. Même sous irradiations micro-ondes (1 heure à 150°C), le produit espéré **44** n'est pas observé. Un essai a été réalisé en changeant le solvant et la température de la réaction mais sans plus de succès. Dans chacun des cas, ni le produit de départ ni le produit souhaité ne sont observés, seule est constatée la dégradation du milieu réactionnel :

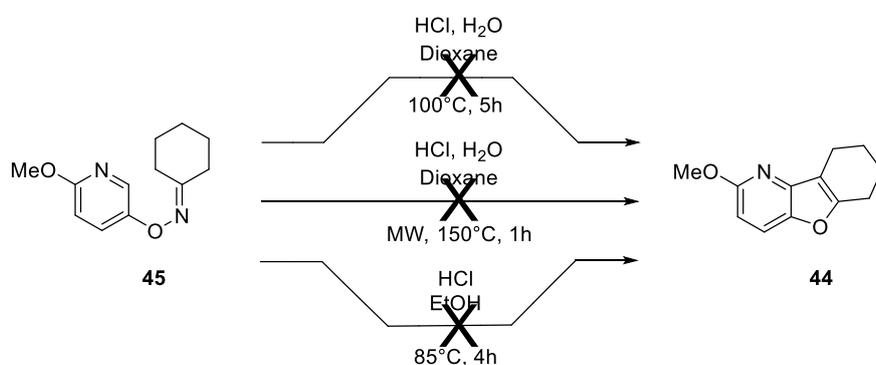


Schéma 108

Etant donné qu'il semble difficile d'induire la cyclisation du produit trans-oximé, plusieurs essais ont été mis en œuvre afin de rendre complète la conversion du dérivé **38** en produit cyclisé **44**. La température, le temps de réaction, le mode de chauffage, la quantité d'acide sont autant de paramètres qui ont été modifiés pour rendre totale cette étape de formation du motif furo[3,2-*b*]pyridinique. Le *tableau 20* récapitule l'ensemble des conditions opératoires testées et les quantités en produit trans-oximé **45** et en produit cyclisé **44** estimées par analyse RMN, en se basant sur l'intégration des protons en β de l'atome d'azote. Les quantités du (ou des) sous-produit(s) sont déduits par différence (*tableau 20*). Il semble d'ailleurs, d'après les

interprétations des spectres RMN du proton, que ce(s) sous-produit(s) conserve(nt) une structure de base furopyridinique.

Entrée	Temps	Température	Quantité d'HCl	Type chauffage	44	45	Sous-produit
1	1 h	70°C	5 éq.	MW ^a	27%	73%	-
2	3 h	70°C	5 éq.	MW	52%	48%	-
3	8 h	70°C	5 éq.	Classique	69%	31%	-
4	15 h	70°C	5 éq.	Classique	67%	33%	-
5	24 h	70°C	5 éq.	Classique	69%	31%	-
6	24 h	70°C	2 x 2,5 éq. ^b	Classique	71%	-	29%
7	24 h	70°C	2 x 5 éq. ^b	Classique	37%	-	63%
8	48 h	70°C	5 éq.	Classique	-	-	100%
9	48 h	70°C	2 x 5 éq. ^b	Classique	-	-	100%
10	8 h	101°C	5 éq.	Classique	30%	40%	30%
11	2 x 30 min	120°C	5 éq.	MW	54%	46%	-
12	2 h	120°C	5 éq.	MW	73%	-	27%
13	1 h	150°C	5 éq.	MW	-	-	-

a : MW = chauffage sous irradiations micro-ondes

b : deuxième ajout d'acide effectué à la moitié du temps de réaction

Tableau 20

D'après les résultats du *tableau 20*, les paramètres de temps et de température de réaction sont importants pour le bon déroulement de la formation du composé furopyridinique tricyclique **44**. En effet, en ne chauffant pas assez ou pas suffisamment longtemps, l'intégralité du produit trans-oximé **45** n'est pas consommée (entrées 1 et 2). Au contraire, en forçant trop les conditions (température trop élevée ou chauffage trop long, entrées 8, 12 et 13), le produit cyclisé est majoritaire mais une partie du milieu réactionnel est dégradée. De la même façon, l'utilisation de 10 équivalents d'acide chlorhydrique n'est pas bénéfique à la formation du composé **44** (entrées 7 et 9). A noter qu'un palier de conversion semble atteint dès 8 heures de réaction lorsque le milieu réactionnel est chauffé à 70°C (entrées 3, 4 et 5). Pour la suite du projet, qui consiste en l'exemplification avec différentes pyridines et plusieurs dérivés carbonylés, l'utilisation d'une irradiation sous micro-ondes pendant 2 heures à 120°C (entrée 12) a été retenue.

Pour résumer, il est possible d'obtenir le produit de cyclisation avec un rendement satisfaisant de 56%.

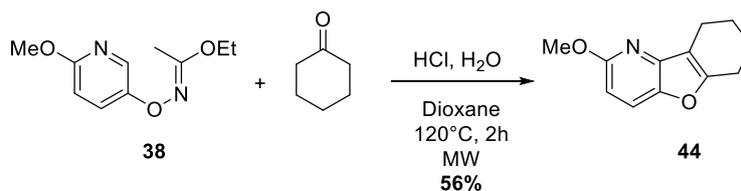


Schéma 109

Afin de vérifier l'implication d'un groupement mésomère donneur dans le bon déroulement de cette réaction, les conditions opératoires choisies après l'optimisation de différents paramètres ont été appliquées pour la synthèse de furo[3,2-*b*]pyridines tricycliques dérivées de pyridines portant en α de l'atome d'azote un atome de chlore ou d'hydrogène. Nous avons donc pu constater que la cyclisation entre le *O*-pyridinyloxime chloré **41** et la cyclohexanone fonctionne, certainement grâce au caractère π -donneur de l'atome de chlore (*schéma 110*) :

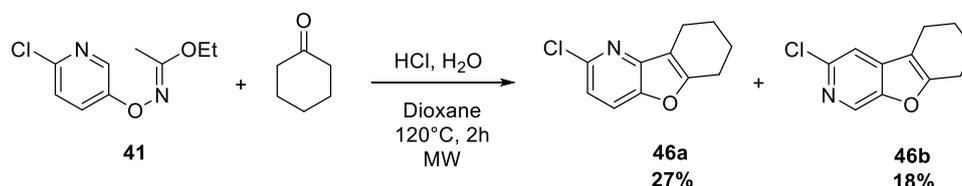


Schéma 110

C'est la première fois, depuis que notre équipe travaille sur l'adaptation de la réaction de Fischer, que les deux isomères potentiels sont obtenus. En série azaindole, la réaction à partir de la pyridine chlorée en α de l'atome d'azote ne conduit qu'à l'isomère cyclisé sur la position *ortho* de l'hétéroatome. Aucune conclusion ne peut être tirée, *a priori*, concernant l'influence du groupement porté en α de l'azote sur la régiosélectivité de la réaction.

Concernant l'oxime non substitué en α de l'azote, le produit de cyclisation en présence de cyclohexanone n'a été isolé qu'à l'état de traces et ce, sous la forme d'un seul isomère. Cependant, le second isomère, *a priori* minoritaire, a pu se former sans être détectable.

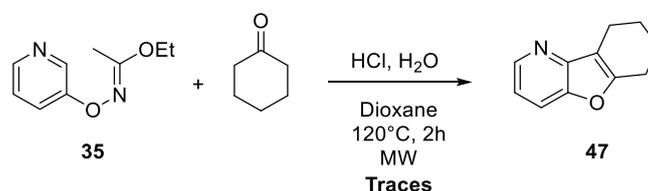


Schéma 111

Ce résultat illustre bien la nécessité de posséder un groupement mésomère donneur en position 2 du noyau pyridinique afin de favoriser la réaction de type Fischer.

Au vu de ces résultats encourageants avec les oximes méthoxylé et chloré, nous avons souhaité tester la méthode avec des cétones et aldéhydes aliphatiques linéaires.

III-2) Cyclisation avec des dérivés carbonylés aliphatiques linéaires

Dans ce paragraphe, seuls les oximes dérivés de la méthoxypyridine et de la chloropyridine sont engagés dans la réaction de cyclisation de type Fischer, puisque ce sont *a priori* les deux oximes les plus réactifs et les plus faciles d'accès. Les quatre dérivés carbonylés qui ont été choisis pour l'exemplification en série aliphatique linéaire sont le butyraldéhyde, le propanal, la 2-

propanone et la 3-pentanone. Les formules générales des huit composés attendus sont représentées sur la *figure 63* :

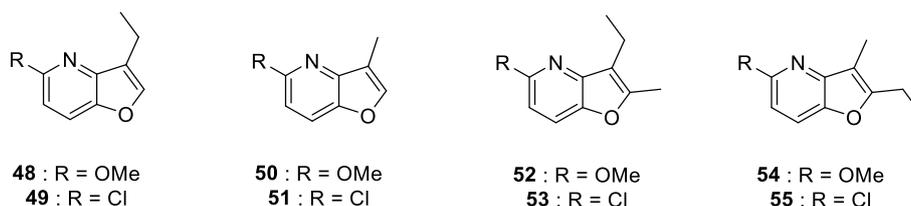


Figure 63

Malheureusement, aucune des huit réactions effectuées n'a conduit au produit souhaité ; dans tous les cas, seule une dégradation du milieu réactionnel a été observée. Plusieurs hypothèses peuvent être formulées pour expliquer l'échec de ces réactions :

- soit l'hydrolyse de l'oxime n'a pas lieu et le produit de départ se dégrade ;
- soit l'étape de trans-oximation ne se produit pas entre les pyridyloximes hydrolysés et les différents dérivés carbonylés, se traduisant par une dégradation des substrats ;
- soit le produit trans-oximé est bien formé mais sa cinétique de dégradation est plus rapide que sa cinétique de cyclisation.

Face aux difficultés rencontrées avec les dérivés carbonylés aliphatiques linéaires, et étant donné que la manipulation fonctionne en présence de cyclohexanone (qui s'est révélé être le meilleur substrat possible en série azaindolique), nous avons tenté de réaliser la cyclisation en présence de diverses cétones cycliques.

III-3) Cyclisation avec des cétones cycliques

Dans ce paragraphe, nous avons souhaité évaluer l'importance du caractère cyclique de la cétone utilisée dans cette étape de formation de furo[3,2-*b*]pyridines. Pour ce faire, deux partenaires carbonylés supplémentaires ont été choisis : la cyclopentanone et la cycloheptanone. Ces deux cétones ont des structures proches de celle de la cyclohexanone qui a été employée pour l'optimisation de la réaction, ce qui, nous espérons, favorisera la réaction.

Dans un premier temps, les oximes **38** et **41**, ont été engagés en milieu acide, sous irradiations micro-ondes en présence de cyclopentanone :

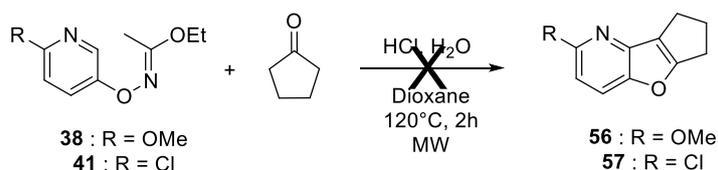


Schéma 112

Contrairement à ce que nous espérions, les essais en présence de cyclopentanone n'ont pas aboutis à la formation des composés cycliques **56** et **57** attendus. De la même façon, la cycloheptanone n'a pas fourni les résultats escomptés, à savoir l'obtention des dérivés **58** et **59** :

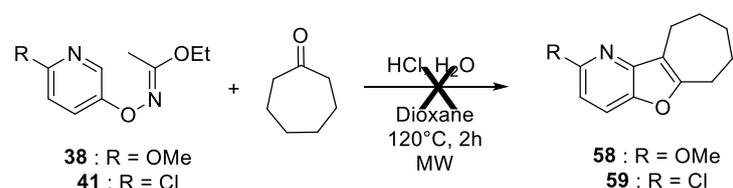


Schéma 113

Dans tous les cas sont obtenus en fin de réaction des mélanges complexes de composés très apolaires difficilement séparables par chromatographie sur gel de silice, les différentes fractions isolées ne correspondant pas aux produits espérés.

Face à l'échec de ces réactions, nous avons choisi d'effectuer l'exemplification de cette étape de cyclisation avec différents composés carbonylés dérivés de la cyclohexanone.

III-4) Cyclisation avec des cyclohexanones substituées

Trois cétones ont été sélectionnées pour réaliser les premiers essais : la 1,3-cyclohexanedione, la 4-éthylcyclohexanone et la 4-phénylcyclohexanone.

Dans un premier temps, la 1,3-cyclohexanedione a été mise en présence de l'oxime **38**. Le produit attendu est alors isolé avec un rendement relativement moyen de 32%.

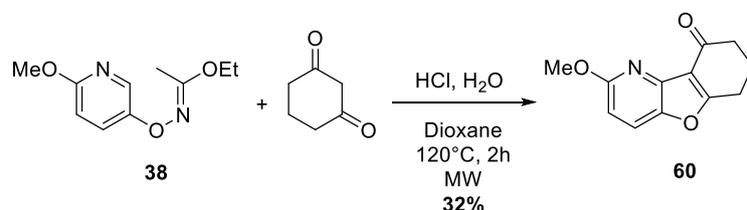


Schéma 114

Ce résultat, plutôt encourageant, nous a amené à poursuivre l'exemplification avec la 4-éthylcyclohexanone et la 4-phénylcyclohexanone.

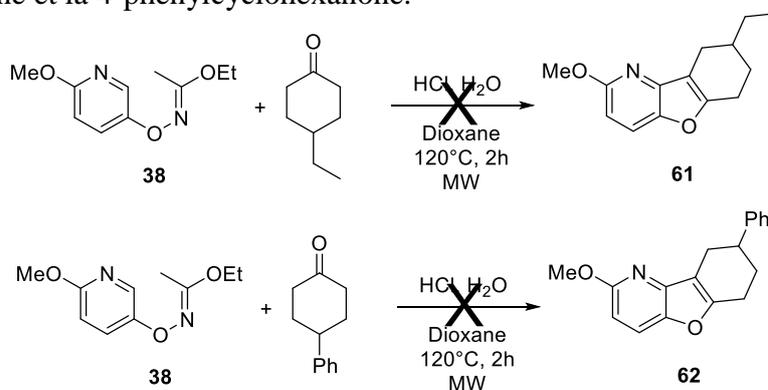


Schéma 115

De façon surprenante ces deux essais n'ont pas conduit aux motifs furo[3,2-*b*]pyridiniques tricycliques souhaités. Ces réactions ayant été menées une seule fois sur de petites quantités et conduisant à des bruts réactionnels complexes, ces résultats devront être confirmés. Faute de temps, aucun autre essai n'a donc été effectué avec d'autres cyclohexanones substituées ou au départ des autres pyridinyloximes.

IV- Conclusions

Ce chapitre nous a permis de montrer qu'il était possible de synthétiser des furo[3,2-*b*]pyridines *via* une séquence en deux étapes enchainant un couplage pallado-catalysé pour la formation de pyridinyloximes ensuite engagés dans une réaction « *one-pot* » de trans-oximation/cyclisation de type Fischer. Pour l'instant, quatre pyridinyloximes ont été synthétisés avec des rendements satisfaisants. Les cyclisations de type Fischer en présence de cyclohexanone et de 1,3-cyclohexanedione ont été réalisées avec succès sur l'oxime portant un groupement méthoxy en position α de l'azote. Le pyridinyloxime chloré a également réagi lors de la cyclisation en présence de cyclohexanone pour donner la furopyridine tricyclique attendue. En absence de groupement donneur en α de l'azote pyridinique, une absence de réactivité est logiquement observée.

Les autres essais effectués n'ont pas conduit aux cibles visées. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer la dégradation du milieu observée dans chacun des cas..

Cette étude d'une nouvelle méthode pour accéder aux motifs furo[3,2-*b*]pyridiniques a, comme dans le cas des azaindoles, souligné l'importance de l'effet mésomère donneur du groupement méthoxy tant dans le bon déroulement de la cyclisation. Ce groupement semble, par ailleurs, impliqué dans la régiosélectivité de la réaction.

Conclusion générale

Ces travaux de thèse se sont orientés selon trois directions aux finalités totalement différentes mais pouvant interagir : à visée thérapeutique, à but méthodologique ou mélangeant les deux.

Le premier objectif a été l'élaboration de ligands mixtes mélatoninergiques et sérotoninergiques en série 7-azaindole en se basant sur des notions de relation structure-activité extraites de la littérature. Ce motif chimique a été choisi suite aux différents travaux effectués au laboratoire et aux différents résultats biologiques obtenus précédemment. La voie de synthèse mise en œuvre a permis l'obtention de deux produits finaux. Deux autres composés intermédiaires ont été évalués biologiquement afin de valider notre méthode de conception des ligands mixtes finaux. Malheureusement, aucun des composés envoyés en tests biologiques ne présente le profil biologique espéré. La basicité du troisième cycle azoté saturé et l'encombrement stérique induit sur les molécules peuvent être des explications aux chutes d'affinités, mélatoninergiques notamment.

Dans un second temps, notre but a résidé dans l'évaluation du potentiel biologique d'un motif chimique jusqu'alors inexploré sur notre cible biologique : la furo[3,2-*b*]pyridine. Par ailleurs, nous avons souhaité mettre au point une nouvelle méthodologie pour accéder à ce noyau bicyclique. Nous avons ainsi développé une voie de séquence réactionnelle originale en huit étapes permettant l'obtention de ligands furopyridiniques mélatoninergiques. Les différentes modulations opérées en position C2 du noyau ont permis de découvrir un nouveau ligand sélectif du récepteur MT₂ et de proposer certaines hypothèses quant à l'influence de l'encombrement généré en position 2 sur l'activité des différents analogues.

La troisième partie de ces travaux a consisté au développement d'une nouvelle voie d'accès aux furo[3,2-*b*]pyridines tricycliques, en s'inspirant de la méthodologie de Fischer employée pour la synthèse des azaindoles et dans l'objectif de mettre au point une méthode efficace en peu d'étapes. Plusieurs essais ont été effectués au départ de diverses 5-bromopyridines diversement substituées en position 2 et de plusieurs types de dérivés carbonylés. Les premiers résultats obtenus sont encourageants mais le développement de cette méthodologie devra être poursuivi.

Ces travaux ont permis d'illustrer la relation directe entre le développement d'outils méthodologiques de synthèse et leur application pour l'élaboration de nouveaux composés à visée thérapeutique. Les séquences réactionnelles développées dans le cadre de ces travaux ont été conçues de façon à pouvoir permettre l'obtention de petites bibliothèques de molécules potentiellement actives sur nos cibles biologiques.

Partie expérimentale

I- Procédures pour les tests biologiques

Les protocoles décrits dans ce paragraphe sont ceux employés au sein des Laboratoires Servier pour évaluer les affinités et les activités des ligands potentiels sur les récepteurs mélatoninergiques et sérotoninergiques.

Les tests biologiques sont principalement effectués sur deux lignées cellulaires distinctes : la lignée CHO (*Chinese Hamster Ovary*, cellules de hamster) et la lignée HEK (*Human Embryonic Kidney*, cellules humaines). Avant toute chose, ces cellules doivent être préparées afin d'exprimer la protéine d'intérêt, à savoir dans notre cas les récepteurs MT₁, MT₂ et 5-HT_{2C}. Pour ce faire, est injectée à l'intérieur des cellules une boucle ADN contenant :

- un « promoteur » nécessaire à la reconnaissance du nouvel ADN et à son utilisation par la cellule hôte ;
- le « gène d'intérêt » qui code pour les récepteurs à étudier ;
- un « gène de résistance » pour rendre la cellule résistante au traitement antibiotique.

Les cellules transfectées, exprimant les protéines d'intérêt, sont alors cultivées à 37°C, dans un milieu contenant du sérum et des antibiotiques (pénicilline et streptomycine). A la fin de leur croissance, les cellules sont isolées par centrifugation puis conservées à -80°C jusqu'à leur utilisation.

I-1) Tests sur les récepteurs mélatoninergiques MT₁ et MT₂

I-1) a – Mesure des affinités

Les cellules transfectées sont mises en présence de la 2-[¹²⁵I]-iodomélatonine dans un milieu tamponné puis le ligand à évaluer est ajouté à ce milieu. Après deux heures d'incubation à 37°C, une filtration rapide permet de stopper le processus et d'isoler les cellules contenant le ligand d'intérêt lié aux récepteurs MT₁ ou MT₂. Ces cellules sont ensuite mises en suspension dans un liquide scintillant. Ce liquide émet une luminescence proportionnelle à la radioactivité des cellules. Il est ainsi possible de calculer la quantité de radioligand encore présente dans les cellules, et par complémentarité la quantité de ligand fixé aux récepteurs, en mesurant la luminescence de la solution scintillante. Plusieurs mesures effectuées à différentes concentrations données du ligand permettent de déterminer la valeur de l'IC₅₀, autrement dit la concentration en ligand pour laquelle la moitié de la quantité initiale de radioligand lié au récepteur a été déplacée. A partir de cette valeur est calculée la constante d'inhibition du ligand, K_i, d'après la formule suivante :

$$K_i = IC_{50} / (1 + [L]/K_d)$$

où [L] représente la concentration en 2-[¹²⁵I]-iodomélatonine et K_d la constante de dissociation de ce radioligand.

I-1) b – Mesure des activités

Dans notre cas, un ligand peut posséder vis-à-vis d'un récepteur trois types de comportement : agoniste, agoniste partiel ou antagoniste. Le test employé pour déterminer l'activité d'un ligand est appelé « test [³⁵S]-GTPγS ».

Lorsqu'un ligand agoniste se lie à un récepteur couplé aux protéines G (RCPG), la conformation du récepteur est modifiée afin d'accueillir la protéine G. Une fois liée au récepteur, cette protéine G catalyse la transformation d'une molécule de GTP en GDP puis se dissocie du récepteur et transmet le signal biologique. Le test [³⁵S]-GTPγS est complexe et ne sera donc pas détaillé ici. Pour simplifier, ce test repose sur l'utilisation de GTP marquée au ³⁵S et modifiée de sorte à ne plus être hydrolysable et à rester bloquée dans la protéine G. La mesure de la quantité de [³⁵S]-GTPγS fixée à la protéine G permet de connaître le caractère du ligand (agoniste, agoniste partiel ou antagoniste).

I-2) Tests sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C}

L'affinité sérotoninergique des ligands a été évaluée sur des lignées de cellules CHO exprimant de façon stable le récepteur 5-HT_{2C}. Les cellules transfectées sont mises en incubation avec le ligand à évaluer et la [³H]-mésulergine. Après une heure à 37°C, les cellules sont isolées puis la constante d'inhibition est déterminée par scintillation liquide.

II- Méthodes générales pour les protocoles de synthèse

II-1) Solvants et réactifs

Les solvants utilisés sont de qualité PA sauf indication contraire. Les solvants utilisés anhydres sont séchés sur station de séchage GT S110 (THF, toluène, acétonitrile) ou distillés sur hydrure de calcium (toluène, acétonitrile, DMF).

Tous les réactifs commerciaux sont utilisés sans purification.

II-2) Appareillage et outils d'analyses

Le suivi des réactions est effectué par chromatographie sur couche mince sur des feuilles d'aluminium couvertes de gel de silice Merck 6 F₂₅₄ (épaisseur 0.2 mm). La révélation est réalisée sous lampe ultra-violet à 254 nm puis par un traitement chimique :

- Immersion rapide dans une solution de permanganate de potassium et chauffage ;
- Immersion rapide dans une solution de ninhydrine et chauffage ;
- Immersion prolongée dans un mélange de diiode et de silice.

Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 40-70 μm (230-400 mesh) sous pression d'azote ou à l'aide de pompes Büchi (Pump Controller C-610 et Pump Module C-601). Certaines purifications ont pu être réalisées sur un appareil de chromatographie flash Grace Reveleris® sur des cartouches de silice Grace Resolv®.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ¹H) et du carbone (RMN ¹³C) sont effectués en solution sur un appareil Bruker Avance DPX 250 (à 250 MHz pour le proton et à 63.5 MHz pour le carbone) ou sur un appareil Bruker Avance II (à 400 MHz pour le proton et à 100 MHz pour le carbone). Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport :

- Au tétraméthylsilane pris comme référence interne pour les spectres réalisés dans le chloroforme deutéré (CDCl₃) ;

- Au signal résiduel du solvant deutéré pour les spectres réalisés dans le diméthylsulfoxyde deutéré (DMSO-d₆) ou du méthanol deutéré (CD₃OD).

La multiplicité des signaux est représentée de la manière suivante : singulet (s), singulet élargi (se), doublet (d), doublet dédoublé (dd), triplet (t), triplé dédoublé (td), quadruplet (q) et multiplet (m). Les constantes de couplage (J) sont exprimées en hertz (Hz).

Les spectres infra-rouge (IR) ont été enregistrés sur un spectromètre FT-IR Thermo Scientific Nicolet iS10 en déposant les produits directement sur le diamant.

Les spectres de masse haute résolution (HRMS) sont réalisés sur un appareil Maxis Bruker. Les spectres de masse basse résolution (MS) sont réalisés sur un appareil Perkin Elmer Sciex ce type type AOI 300.

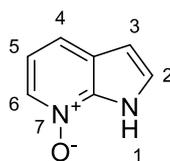
Les points de fusion (P_f) sont effectués sur des produits non recristallisés, dans des tubes capillaires sur un appareil Thermo Scientific 9200 à une vitesse de chauffe de 5°C/min.

Les chromatogrammes HPLC ont été réalisés sur un appareil LC-MS 2020 Shimadzu équipé d'un détecteur DAD (*Diode Array Detector*) et d'une colonne Shandon C18 (250 mm x 7 mm, taille des particules : 5 µm). Les échantillons sont analysés à une concentration de 50 ppm. Les temps de rétention sont notés t_R .

III- Modes opératoires

Remarque : la numérotation des molécules n'est pas toujours effectuée selon les règles de nomenclature IUPAC.

1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine 7-oxide (2)



MM = 134,05 g/mol

Dans un tricol, 20,0 g (169 mmol) de 7-azaindole (**1**) sont dissous dans 500 mL d'acétate d'éthyle. Cette solution est refroidie à 0 °C. Dans une ampoule de coulée, est introduite une solution de 52,0 g (211 mmol) de *m*-CPBA (pur à environ 70%) dans 200 mL d'acétate d'éthyle. Cette solution est additionnée lentement au milieu réactionnel maintenu à 0 °C. Le mélange est agité à température ambiante pendant 4h et prend progressivement une teinte jaune. Le mélange est ensuite filtré sur fritté et le filtrat est concentré. Les deux solides obtenus sont mélangés, repris dans 200 mL d'eau distillée puis une solution aqueuse de carbonate de potassium à 30% (massique) est progressivement ajoutée jusqu'à ce que le pH du milieu réactionnel soit franchement basique (autour de 9-10). Le mélange est alors conservé à 4 °C pendant une nuit. Un précipité blanc résultant est filtré sur fritté puis lavé avec de l'eau froide. Après séchage sous vide en présence de P₂O₅, le produit désiré est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

Rendement : 78%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) : δ = 6.60 (d, *J*₃₋₂ = 5.2 Hz, 1H, **H**₃), 7.08 (dd, *J*₅₋₆ = 10.0 Hz, *J*₅₋₄ = 12.8, 1H, **H**₅), 7.46 (d, *J*₂₋₃ = 5.2 Hz, 1H, **H**₂), 7.67 (d, *J*₄₋₅ = 12.8 Hz, 1H, **H**₄), 8.13 (d, *J*₆₋₅ = 10.4 Hz, 1H, **H**₆), 12.46 (se, 1H, **H**₁).

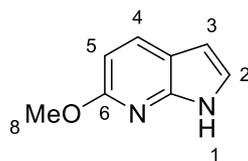
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) : 102.2 (CH, **C**₃), 116.2 (CH, **C**₅), 119.7 (CH, **C**₄), 124.0 (Cq, **C**_{3a}), 126.4 (CH, **C**₂), 131.1 (**C**₆), 138.4 (Cq, **C**_{7a}).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₇H₇N₂O 135.05529 [M+H]⁺ mesurée 135.05546 [M+H]⁺.

IR (ATR Diamond, cm⁻¹) : 3090, 2871, 1349, 1223, 1043.

Point de fusion : 134°C.

6-méthoxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (3)



$$\text{MM} = 148,06 \text{ g/mol}$$

Dans un monocol, sous atmosphère d'argon, 6,0 g (44.78 mmol) du composé (2) sont dissous dans 150 mL d'acétonitrile fraîchement distillé. A cette solution, 4,7 mL (49.25 mmol) de diméthylsulfate sont ajoutés puis le mélange est agité pendant 15 heures entre 60 et 70 °C. Une solution de méthanolate de sodium dans le méthanol est préparée (6.16 g de sodium dans 52 mL de méthanol) et cette solution est additionnée goutte à goutte au milieu réactionnel. Après agitation à 60 °C pendant 20 heures, le milieu réactionnel est neutralisé par l'ajout d'acide acétique. L'ajout de méthanol permet d'éviter la prise en masse de la solution. Le mélange est ensuite concentré partiellement, repris dans 200 mL de dichlorométhane, lavé deux fois avec 75 mL d'une solution aqueuse 1M de carbonate de sodium. Les phases aqueuses regroupées sont réextraites avec 100 mL d'acétate d'éthyle. Les différentes phases organiques recombinaées sont séchées sur MgSO₄ anhydre puis concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AE : 9/1), le produit est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 56%.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 3.99 (s, 3H, **H₈**), 6.44 (dd, $J_{3-2} = 3.8 \text{ Hz}$, $J_{3-1} = 2.1 \text{ Hz}$, 1H, **H₃**), 6.61 (d, $J_{5-4} = 8.4 \text{ Hz}$, 1H, **H₅**), 7.10 (dd, $J_{2-3} = 3.4 \text{ Hz}$, $J_{2-1} = 2.4 \text{ Hz}$, 1H, **H₂**), 7.83 (d, $J_{4-5} = 8.4 \text{ Hz}$, 1H, **H₄**), 8.70 (se, 1H, **H₁**).

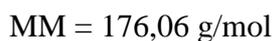
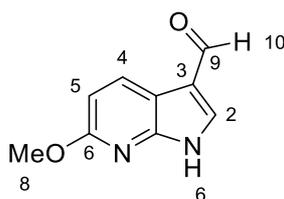
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : 53.6 (CH₃, **C₈**), 101.5 (CH, **C₃**), 104.4 (CH, **C₅**), 114.0 (Cq, **C_{3a}**), 121.4 (CH, **C₂**), 132.0 (CH, **C₄**), 146.1 (Cq, **C_{7a}**), 161.3 (Cq, **C₆**).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₈H₉N₂O 149.07094 [M+H]⁺ mesurée 149.07113 [M+H]⁺.

IR (ATR Diamond, cm⁻¹) : 3191, 2949, 1610, 1415, 1243, 1033.

Point de fusion : 89°C.

6-méthoxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbaldéhyde (**4**)



Dans un monocol, sous atmosphère d'argon, 4 mL (41 mmol) d'oxychlorure de phosphore sont dissous dans 40 mL de *N,N*-diméthylformamide. Le mélange est agité 15 minutes à température ambiante puis 4 g (27 mmol) du composé (**3**) sont ajoutés portion par portion. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 80°C pendant 24 heures. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est versé dans un mélange eau/glace puis neutralisé par l'ajout d'une solution de soude à 50%. Cette phase aqueuse est extraite 4 fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées 4 fois à l'eau distillée puis séchées sur MgSO₄ anhydre et concentrées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AE : 7/3) pour donner le composé (**4**) sous la forme d'un solide rosé.

Rendement : 73%.

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz) : 3.89 (s, 3H, **H₈**), 6.73 (d, *J*₅₋₄ = 8.5 Hz, 1H, **H₅**), 8.20 (s, 1H, **H₂**), 8.27 (d, *J*₄₋₅ = 8.4 Hz, 1H, **H₄**), 9.84 (s, 1H, **H₁₀**), 12.51 (se, 1H, **H₁**).

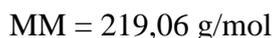
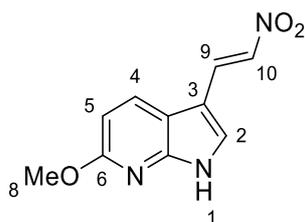
RMN ¹³C (DMSO, 100 MHz) : 53.2 (CH₃, **C₈**), 106.2 (CH, **C₄**), 110.3 (Cq, **C_{3a}**), 117.3 (Cq, **C₃**), 132.2 (CH, **C₅**), 135.7 (CH, **C₂**), 147.0 (Cq, **C_{7a}**), 161.3 (Cq, **C₆**), 185.2 (Cq, **C₉**).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₉H₉N₂O₂ 177.06585 [M+H]⁺ mesurée 177.06517 [M+H]⁺.

IR (ATR Diamond, cm⁻¹) : 3207, 2924, 1612, 1416, 1245, 1035.

Point de fusion : 215°C.

6-méthoxy-3-(2-nitrovinyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (5)



Dans un monocol, 250 mg (1.7 mmol) d'aldéhyde (4) sont dissous dans 6,5 mL de nitrométhane et 330 mg (4.3 mmol) d'acétate d'ammonium sont ajoutés. Le mélange est chauffé à 120°C pendant 4 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur fritté et rincé à l'éther diéthylique froid. Le produit (5) est obtenu sous la forme d'une poudre jaune.

Rendement : 84%.

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz) : 3.90 (s, 3H, **H₈**), 6.71 (d, $J_{5-4} = 8.6$ Hz, 1H, **H₅**), 8.02 (d, $J_{9-10} = 13.4$ Hz, 1H, **H₉**), 8.12 (s, 1H, **H₂**), 8.31 (d, $J_{10-9} = 13.4$ Hz, 1H, **H₁₀**), 8.38 (d, $J_{4-5} = 8.6$ Hz, 1H, **H₄**), 12.55 (se, 1H, **H₁**).

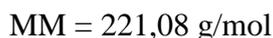
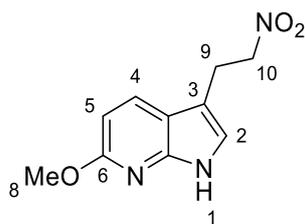
RMN ¹³C (DMSO, 100 MHz) : 53.3 (CH₃, **C₈**), 105.5 (CH, **C₅**), 107.5 (Cq, **C_{3a}**), 110.9 (Cq, **C₃**), 132.0 (CH, **C₉**), 132.3 (CH, **C₄**), 133.5 (CH, **C₂**), 134.4 (CH, **C₁₀**), 147.7 (Cq, **C_{7a}**), 161.2 (Cq, **C₆**).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₁₀H₁₀N₃O₃ 220.07167 [M+H]⁺ mesurée 220.07113 [M+H]⁺.

IR (ATR Diamond, cm⁻¹) : 3126, 2934, 1606, 1314, 1230, 1128.

Point de fusion : 244°C.

6-méthoxy-3-(2-nitroéthyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (6)



Dans un monocol, 1,0 g (5.3 mmol) de dérivé nitrovinyle (**5**) sont mis en suspension dans 32 mL d'isopropanol et 95 mL de chloroforme. 2,65 g de silice (230-400 mesh) sont additionnés au mélange puis, sous agitation, 500 mg (13.2 mmol) de borohydrure de sodium sont ajoutés portion par portion. Le milieu est agité pendant 30 minutes à température ambiante. Le mélange est alors filtré sur célite et le gâteau est rincé avec un mélange d'isopropanol et de chloroforme jusqu'à décoloration totale du gâteau. Le filtrat est ensuite concentré sous vide et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle 100%) pour donner le composé (**6**) sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 69%.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 3.42 (t, $J_{9-10} = 7.1$ Hz, 2H, **H₉**), 3.96 (s, 3H, **H₈**), 4.64 (t, $J_{10-9} = 7.1$ Hz, 2H, **H₁₀**), 6.61 (d, $J_{5-4} = 8.5$ Hz, 1H, **H₅**), 6.92 (d, $J_{2-1} = 2.4$ Hz, 1H, **H₂**), 7.76 (d, $J_{4-5} = 8.5$ Hz, 1H, **H₄**), 8.53 (se, 1H, **H₁**).

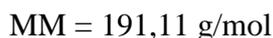
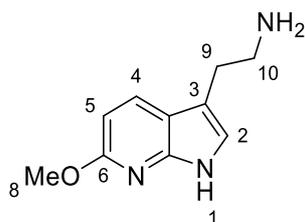
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : 24.0 (CH₂, **C₉**), 53.6 (CH₃, **C₈**), 75.9 (CH₂, **C₁₀**), 104.6 (CH, **C₅**), 109.4 (Cq, **C_{3a}**), 113.0 (Cq, **C₃**), 119.3 (CH, **C₂**), 129.6 (CH, **C₄**), 146.3 (Cq, **C_{7a}**), 161.7 (Cq, **C₆**).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₁₀H₁₂N₃O₃ 222.08732 [M+H]⁺ mesurée 222.08691 [M+H]⁺.

IR (ATR Diamond, cm⁻¹) : 3194, 2947, 1537, 1442, 1307, 1217, 1040.

Point de fusion : 137°C.

2-(6-méthoxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)éthan-1-amine (7)



Dans un autoclave, 200 mg (1.1 mmol) du composé (6) sont dissous dans 4 mL de méthanol. Une quantité catalytique de nickel de Raney® est ajoutée puis le milieu est mis sous atmosphère d'hydrogène (5 bars). Le mélange est agité à 60°C pendant 6 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur célite et le gâteau est rincé au méthanol. Le filtrat est concentré et le produit (7) est obtenu sous la forme d'une pâte marron.

Rendement : Quantitatif.

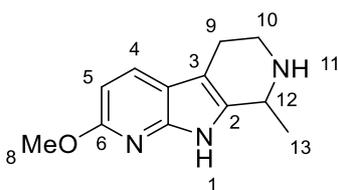
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : 2.81-2.86 (m, 2H, **H₉**), 2.98-3.03 (m, 2H, **H₁₀**), 3.95 (s, 3H, **H₈**), 6.56 (d, $J_{5-4} = 8.5$ Hz, 1H, **H₅**), 6.90 (s, 1H, **H₂**), 7.78 (d, $J_{4-5} = 8.5$ Hz, 1H, **H₄**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : 39.3 (CH₂, **C₉**), 52.2 (CH₂, **C₁₀**), 62.3 (CH₃, **C₈**), 111.9 (CH, **C₅**), 121.6 (**C_q**), 123.3 (**C_q**), 129.0 (CH, **C₂**), 139.5 (CH, **C₄**), 155.4 (**C_q**, **C_{7a}**), 169.4 (**C_q**, **C₆**).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₁₀H₁₄N₃O 192.11314 [M+H]⁺ mesurée 192.11250 [M+H]⁺.

IR (ATR Diamond, cm⁻¹) : 3354, 2983, 2765, 1610, 1417, 1216, 1018.

2-méthoxy-8-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-5H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine (8a)



$$\text{MM} = 217,12 \text{ g/mol}$$

Dans un monocol, 1,7 g (8.7 mmol) de composé aminé (**7**) sont dissous dans 17 mL d'acétate d'éthyle. Le milieu est porté à 0°C puis 1,0 mL (17.4 mmol) d'acétaldéhyde sont additionnés suivis de 2,0 mL (26.1 mmol) d'acide trifluoroacétique ajoutés goutte à goutte. Après retour à température ambiante, le mélange est agité à cette température pendant 15 heures. Le milieu est quenché par l'ajout d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium puis lavé à l'eau distillée. Les phases aqueuses réunies sont extraites trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques recombinaées sont séchées sur MgSO₄ anhydre puis concentrées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 98/2 à 95/5) pour donner le composé souhaité sous la forme d'une mousse.

Rendement : 56%.

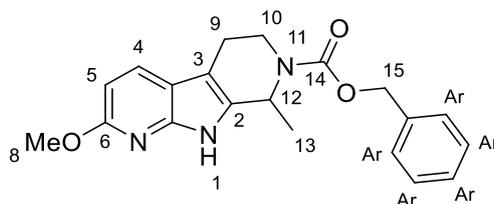
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1.46 (d, $J_{13-12} = 6.7$ Hz, 3H, **H**₁₃), 2.64-2.68 (m, 1H, **H**₉), 2.71-2.79 (m, 1H, **H**₉), 3.05-3.11 (m, 1H, **H**₁₀), 3.36-3.41 (m, 1H, **H**₁₀), 3.93 (s, 3H, **H**₈), 4.19-4.24 (q, $J_{12-13} = 6.5$ Hz, 1H, **H**₁₂), 6.53 (d, $J_{5-4} = 8.4$ Hz, 1H, **H**₅), 7.66 (d, $J_{4-5} = 8.4$ Hz, 1H, **H**₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : 20.6 (CH₃, **C**₁₃), 22.3 (CH₂, **C**₉), 42.7 (CH₂, **C**₁₀), 48.2 (CH, **C**₁₂), 53.6 (CH₃, **C**₈), 103.2 (CH, **C**₅), 107.3 (Cq), 113.9 (Cq), 129.4 (CH, **C**₄), 133.5 (Cq), 146.1 (Cq), 160.9 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₁₂H₁₆N₃O 218.12879 [M+H]⁺ mesurée 218.12873 [M+H]⁺.

Pureté HPLC (tr = 7.3 min) : 98.2%.

2-méthoxy-8-méthyl-5,6,8,9-tétrahydro-7H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-7-carboxylate de benzyle (9a)



MM = 351,16 g/mol

Dans un monocol, 1,9 g (8.7 mmol) du composé (**8a**) sont dissous dans 25 mL de dichlorométhane anhydre. Le mélange est porté à 0°C puis 1,5 mL (10.5 mmol) de chloroformiate de benzyle sont ajoutés. 1,4 mL (10.5 mmol) de triéthylamine sont additionnés goutte à goutte puis le milieu est agité à température ambiante pendant 15 heures. Le milieu réactionnel est concentré et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 98/2 à 95/5). Le produit désiré est obtenu sous la forme d'une mousse.

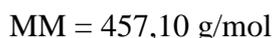
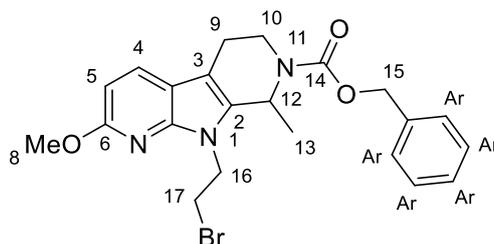
Rendement : 75%.

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : 1.50 (d, $J_{13-12} = 6.4$ Hz, 3H, **H₁₃**), 2.65-2.76 (m, 2H, **H₉**), 3.24-3.26 (m, 1H, **H₁₀**), 3.91 (s, 3H, **H₈**), 4.39-4.42 (m, 1H, **H₁₀**), 5.15-5.24 (m, 2H, **H₁₅**), 5.29 (q, $J_{12-13} = 6.4$ Hz, 1H, **H₁₂**), 6.49 (d, $J_{5-4} = 8.4$ Hz, 1H, **H₅**), 7.32-7.41 (m, 5H, **H_{Ar}**), 7.67 (d, $J_{4-5} = 8.4$ Hz, 1H, **H₄**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : 19.7 (CH₃, **C₁₃**), 21.5 (CH₂, **C₉**), 38.1 (CH₂, **C₁₀**), 47.2 (CH, **C₁₂**), 53.6 (CH₃, **C₈**), 67.5 (CH₂, **C₁₅**), 103.2 (CH, **C₅**), 113.3 (Cq), 127.1 (CH, **C_{Ar}**), 127.8 (CH, **C_{Ar}**), 128.2 (CH, **C_{Ar}**), 128.7 (2 x CH, **C_{Ar}**), 129.5 (CH, **C₄**), 136.8 (Cq), 141.1 (Cq), 146.4 (Cq), 155.4 (Cq), 161.0 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₂₀H₂₂N₃O₃ 352.16557 [M+H]⁺ mesurée 352.16559 [M+H]⁺.

9-(2-bromoéthyl)2-méthoxy-8-méthyl-5,6,8,9-tétrahydro-7H-pyrrolo[2,3-b :5,4-c']dipyridine-7-carboxylate de benzyle (10a)



Dans un monocol, 790 mg (2.2 mmol) du composé (**9a**) sont dissous dans 4,9 mL de 1,2-dibromoéthane. 40 mg (10 mol%) de iodure de tétrabutylammonium sont ajoutés puis 4,9 mL d'une solution aqueuse de soude à 50% est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est agité 20 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est lavé une fois à l'eau distillée puis les phases aqueuses regroupées sont extraites trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques cumulées sont séchées sur MgSO₄ anhydre puis concentrées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AE : 9/1). Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement : 83%.

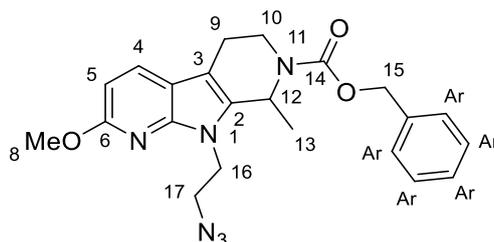
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1.49-1.54 (2 x d, $J_{13-12} = 6.6$ Hz, 3H, **H**₁₃), 2.61-2.69 (m, 1H, **H**₉), 2.75-2.88 (m, 1H, **H**₉), 3.21-3.33 (m, 1H, **H**₁₀), 3.61-3.71 (m, 1H, **H**₁₇), 3.78-3.88 (m, 1H, **H**₁₇), 3.95-3.96 (2 x s, 3H, **H**₈), 4.24-4.61 (m, 3H, **H**₁₀ + 2 x **H**₁₆), 5.19-5.21 (2 x s, 2H, **H**₁₅), 5.41-5.53 (2 x q, $J_{12-13} = 6.5$ Hz, 1H, **H**₁₂), 6.54 (d, $J_{5-4} = 8.4$ Hz, 1H, **H**₅), 7.33-7.39 (m, 5H, **H**_{Ar}), 7.61-7.66 (2 x d, $J_{4-5} = 8.6$ Hz, 1H, **H**₄). (Remarque : la quasi-totalité des signaux sont dédoublés à cause de la présence de deux rotamères).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : 20.1 (CH₃, **C**₁₃), 21.4 (CH₂, **C**₉), 29.0 (CH₂, **C**₁₇), 37.5 (CH₂, **C**₁₀), 44.3 (CH₂, **C**₁₆), 46.2 (CH, **C**₁₂), 67.5 (CH₂, **C**₁₅), 103.6 (CH, **C**₅), 106.5 (Cq), 106.9 (Cq), 128.1 (CH, **C**_{Ar}), 128.2 (CH, **C**_{Ar}), 128.2 (CH, **C**_{Ar}), 128.7 (CH, **C**₄), 129.3 (CH, **C**_{Ar}), 129.5 (CH, **C**_{Ar}), 132.7 (Cq), 133.1 (Cq), 136.8 (Cq), 146.0 (Cq), 155.2 (Cq), 160.9 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₂₂H₂₅BrN₃O₃ 458.10738 [M+H]⁺ mesurée 458.107219 [M+H]⁺.

IR (ATR Diamond, cm⁻¹) : 2943, 1697, 1420, 1261, 1097.

9-(2-azidoéthyl)-2-méthoxy-8-méthyl-5,6,8,9-tétrahydro-7H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-7-carboxylate de benzyle (11a)



MM = 420,19 g/mol

Dans un monocol, 1,01 g (2.2 mmol) de composé (**10a**) sont dissous dans 3 mL de *N,N*-diméthylformamide anhydre. 150 mg (2.4 mmol) d'azoture de sodium sont additionnés puis le milieu est chauffé à 65°C pendant 6 heures. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué dans l'éther diéthylique puis lavé trois fois à l'eau distillée. La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de NaCl puis séchée sur MgSO₄ anhydre. Le solvant est évaporé sous flux d'azote pour donner le composé souhaité sous forme d'une huile verte.

Rendement : 86%.

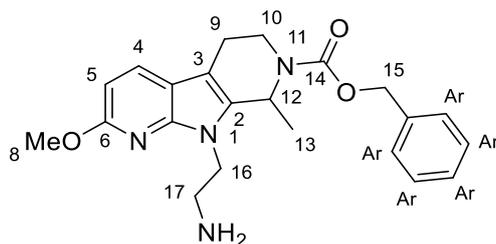
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1.50-1.54 (2 x d, $J_{13-12} = 6.4$ Hz, 3H, **H**₁₃), 2.62-2.70 (m, 1H, **H**₉), 2.76-2.89 (m, 1H, **H**₉), 3.22-3.35 (m, 1H, **H**₁₀), 3.70-3.83 (m, 2H, **H**₁₇), 3.97 (2 x s, 3H, **H**₈), 4.02-4.16 (m, 1H, **H**₁₆), 4.35-4.53 (m, 2H, **H**₁₀ + **H**₁₆), 5.19-5.22 (m, 2H, **H**₁₅), 5.42-5.53 (2 x q, $J_{12-13} = 6.6$ Hz, 1H, **H**₁₂), 6.54 (d, $J_{5-4} = 8.4$ Hz, 1H, **H**₅), 7.32-7.38 (m, 5H, **H**_{Ar}), 7.62-7.67 (2 x d, $J_{4-5} = 8.6$ Hz, 1H, **H**₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : 19.9 (CH₃, **C**₁₃), 21.4 (CH₂, **C**₉), 37.5 (CH₂, **C**₁₆), 41.9 (CH₂, **C**₁₀), 46.2 (CH, **C**₁₂), 50.2 (CH₂, **C**₁₇), 53.5 (CH₃, **C**₈), 67.4 (CH₂, **C**₁₅), 103.5 (CH, **C**₅), 106.6 (Cq), 107.0 (Cq), 113.3 (Cq), 128.0 (2 x CH, **C**_{Ar}), 128.2 (CH, **C**_{Ar}), 128.7 (CH, **C**₄), 129.4 (CH, **C**_{Ar}), 129.5 (CH, **C**_{Ar}), 133.0 (Cq), 133.4 (Cq), 136.9 (Cq), 146.2 (Cq), 155.2 (Cq), 160.8 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₂₂H₂₅N₆O₃ 421.19827 [M+H]⁺ mesurée 421.19833 [M+H]⁺.

IR (ATR Diamond, cm⁻¹) : 2942, 2097 (N₃), 1694, 1453, 1263, 1179.

9-(2-aminoéthyl)-2-méthoxy-8-méthyl-5,6,8,9-tétrahydro-7H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-7-carboxylate de benzyle (12a)



MM = 394,20 g/mol

Dans un monocol, 800 mg (1.9 mmol) d'azoture (**11a**) sont dissous dans 38 mL de tétrahydrofurane. 1,9 mL d'eau et 1,27 g (3.8 mmol) de triphénylphosphine supportée à 3 mmoles/mg sont ajoutés. Le mélange est agité lentement 5 heures à 50°C. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur fritté, la résine est rincée à l'éther diéthylique puis le filtrat est concentré. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 98/2 à 90/10). Le dérivé (**12a**) est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

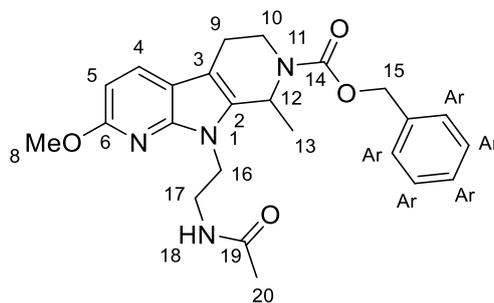
Rendement : 67%.

RMN ¹H (CD₃OD, 250 MHz) : 1.52 (d, $J_{13-12} = 6.5$ Hz, 3H, **H**₁₃), 2.63-2.77 (m, 2H, **H**₉), 2.91-3.18 (m, 2H, **H**₁₆), 3.25-3.41 (m, 1H, **H**₁₀), 4.01-4.14 (m, 1H, **H**₁₇), 4.24-4.46 (m, 2H, **H**₁₀ + **H**₁₇), 4.84 (s, 3H, **H**₈), 5.16-5.20 (m, 2H, **H**₁₅), 5.40-5.54 (m, 1H, **H**₁₂), 6.49 (d, $J_{5-4} = 8.3$ Hz, 1H, **H**₅), 7.29-7.40 (m, 5H, **H**_{Ar}), 7.67 (d, $J_{4-5} = 8.3$ Hz, 1H, **H**₄).

RMN ¹³C (CD₃OD, 100 MHz) : 20.1 (CH₃, **C**₁₃), 22.1 (CH₂, **C**₉₋₁₀), 38.6 (CH₂, **C**₁₀), 42.4 (CH₂, **C**₁₆), 45.7 (CH₂, **C**₁₇), 47.7 (CH, **C**₁₂), 53.7 (CH₃, **C**₈), 68.5 (CH₂, **C**₁₅), 104.0 (CH, **C**₅), 104.3 (Cq), 107.4 (Cq), 114.3 (Cq), 128.9 (CH, **C**_{Ar}), 129.0 (Cq), 129.1 (CH, **C**_{Ar}), 129.2 (CH, **C**_{Ar}), 129.6 (2 x CH, **C**_{Ar}), 130.4 (CH, **C**₄), 134.3 (Cq), 138.1 (Cq), 147.4 (Cq), 156.9 (Cq), 162.0 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₂₂H₂₇N₄O₃ 395.20777 [M+H]⁺ mesurée 395.20753 [M+H]⁺.

9-(2-acétamidoéthyl)-2-méthoxy-8-méthyl-5,6,8,9-tétrahydro-7H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-7-carboxylate de benzyle (13a)



MM = 436,21 g/mol

Dans un monocol, 500 mg (1.3 mmol) du composé aminé (**12a**) sont dissous dans 15 mL de dichlorométhane. Le milieu est porté à 0°C puis 0,2 mL (1.3 mmol) de triéthylamine et 0,12 mL (1.3 mmol) d'anhydride acétique sont ajoutés. Le mélange est agité à température ambiante pendant 15 heures. Le milieu est quenché avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium puis extrait trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau distillée puis séchées sur MgSO₄ anhydre et concentrées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant AE/EP : 8/2) pour donner le composé attendu sous la forme d'un solide.

Rendement : 73%.

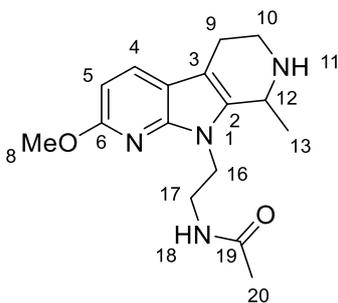
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1.50-1.54 (m, 3H, **H**₁₃), 2.62-2.70 (m, 1H, **H**₉), 2.75-2.86 (m, 1H, **H**₉), 3.20-3.35 (m, 1H, **H**₁₀), 3.62-3.76 (m, 2H, **H**₁₇), 3.98 (s, 3H, **H**₈), 4.16-4.53 (m, 3H, **H**₁₆ + **H**₁₀), 5.14-5.23 (m, 2H, **H**₁₅), 5.26-5.47 (m, 1H, **H**₁₂), 6.53-6.56 (m, 1H, **H**₅), 7.32-7.38 (m, 5H, **H**_{Ar}), 7.63-7.68 (m, 1H, **H**₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : 20.0 (CH₃, **C**₁₃), 21.4 (CH₂, **C**₉), 23.3 (CH₃, **C**₂₀), 37.5 (CH₂, **C**₁₀), 40.9 (CH₂, **C**₁₇), 41.7 (CH₂, **C**₁₆), 46.3 (CH, **C**₁₂), 53.6 (CH₃, **C**₈), 67.4 (CH₂, **C**₁₅), 103.4 (CH, **C**₅), 106.4 (Cq), 127.9 (CH, **C**_{Ar}), 128.1 (CH, **C**_{Ar}), 128.5 (CH, **C**_{Ar}), 128.6 (CH, **C**₄), 129.5 (CH, **C**_{Ar}), 129.7 (CH, **C**_{Ar}), 133.1 (Cq), 133.8 (Cq), 136.8 (Cq), 146.4 (Cq), 155.2 (Cq), 160.8 (Cq), 170.6 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₂₄H₂₉N₄O₄ 437.21833 [M+H]⁺ mesurée 437.21813 [M+H]⁺.

IR (ATR Diamond, cm⁻¹) : 3288, 2940, 1607, 1455, 1262, 1181.

***N*-(2-(2-méthoxy-8-méthyl-5,6,7,8-tétrahydro-9*H*-pyrrolo[2,3-*b*:5,4-*c'*]dipyridin-9-yl)éthyl)acétamide (14a)**



MM = 302,17 g/mol

Dans un erlenmeyer, 200 mg (0.66 mmol) du composé (**13a**) sont dissous dans 30 mL d'éthanol et passés sur une cartouche à 10 mol% de palladium sur charbon dans un appareil H-cube (pression H₂ : 1 bar, température : 25°C, débit : 2 mL/min). La solution récoltée en sortie est ensuite concentrée et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol/triéthylamine : 100/0/0.5 à 90/10/0.5) pour donner le produit attendu sous la forme d'une mousse incolore.

Rendement : 50%.

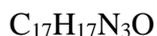
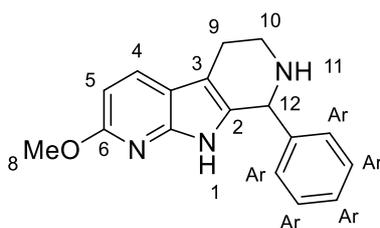
RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : 1.55 (d, $J_{13-12} = 6.8$ Hz, 3H, **H**₁₃), 1.85 (s, 3H, **H**₂₀), 2.69-2.79 (m, 2H, **H**₉), 3.08-3.14 (m, 1H, **H**₁₀), 3.22-3.28 (m, 1H, **H**₁₀), 3.49-3.56 (m, 1H, **H**₁₇), 3.60-3.66 (m, 1H, **H**₁₇), 3.96 (s, 3H, **H**₈), 4.06-4.13 (m, 1H, **H**₁₆), 4.28-4.33 (m, 1H, **H**₁₂), 4.36-4.42 (m, 1H, **H**₁₆), 6.49 (d, $J_{5-4} = 8.4$ Hz, 1H, **H**₅), 7.68 (d, $J_{4-5} = 8.0$ Hz, 1H, **H**₄).

RMN ¹³C (CD₃OD, 100 MHz) : 20.7 (CH₃, **C**₁₃), 22.3 (CH₃, **C**₂₀), 22.5 (CH₂, **C**₉), 39.5 (CH₂, **C**₁₀), 40.1 (CH₂, **C**₁₇), 42.3 (CH, **C**₁₆), 47.3 (CH, **C**₁₂), 53.7 (CH₃, **C**₈), 103.8 (CH, **C**₅), 107.4 (Cq), 114.7 (Cq), 130.2 (CH, **C**₄), 162.0 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₁₆H₂₃N₄O₂ 303.18155 [M+H]⁺ mesurée 303.18165 [M+H]⁺.

Pureté HPLC (t_R = 10.1 min) : 100.0%.

2-méthoxy-8-phényl-6,7,8,9-tétrahydro-5H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine (8b)



MM = 279,14 g/mol

Dans un monocol, 1,49 g (7.7 mmol) de composé aminé (**7**) sont dissous dans 15 mL d'acétate d'éthyle. Le milieu est porté à 0°C puis 1,6 mL (15.4 mmol) d'acétaldéhyde sont additionnés suivis de 1,8 mL (23.1 mmol) d'acide trifluoroacétique ajoutés goutte à goutte. Après retour à température ambiante, le mélange est agité à cette température pendant 15 heures. Le milieu est quenché par l'ajout d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium puis lavé à l'eau distillée. Les phases aqueuses réunies sont extraites trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques recombinaées sont séchées sur MgSO₄ anhydre puis concentrées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 98/2 à 95/5) pour donner le composé souhaité sous la forme d'une mousse.

Rendement : 77%.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 2.70-2.77 (m, 1H, **H₉**), 2.84-2.92 (m, 1H, **H₉**), 3.12-3.18 (m, 1H, **H₁₀**), 3.36-3.41 (m, 1H, **H₁₀**), 3.89 (s, 3H, **H₈**), 5.14 (m, 1H, **H₁₂**), 6.54 (d, *J*₅₋₄ = 8.2 Hz, 1H, **H₅**), 7.27-7.34 (m, 5H, **H_{Ar}**), 7.70 (d, *J*₄₋₅ = 8.2 Hz, 1H, **H₄**), 7.80 (se, 1H, **H₁**).

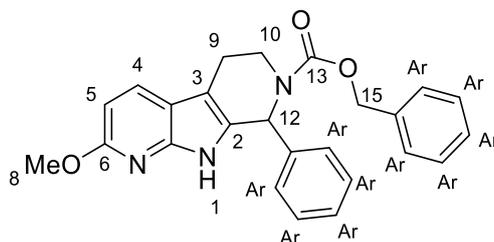
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : 22.4 (CH₂, **C₉**), 43.1 (CH₂, **C₁₀**), 53.4 (CH₃, **C₈**), 58.1 (CH, **C₁₂**), 103.5 (CH, **C₅**), 108.9 (Cq), 113.7 (Cq), 128.4 (CH, **C_{Ar}**), 128.5 (2 x CH, **C_{Ar}**), 129.0 (2 x CH, **C_{Ar}**), 129.4 (CH, **C₄**), 131.6 (Cq), 146.2 (Cq), 161.0 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₁₇H₁₈N₃O 280.14444 [M+H]⁺ mesurée 280.14439 [M+H]⁺.

IR (ATR Diamond, cm⁻¹) : 2940, 1616, 1410, 1220, 1029.

Pureté HPLC (t_R = 11.5 min) : 98.4%.

2-méthoxy-8-phényl-5,6,8,9-tétrahydro-7H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-7-carboxylate de benzyle (9b)



MM = 413,17 g/mol

Dans un monocol, sous atmosphère d'argon, 1,68 g (6 mmol) du composé (**8b**) sont dissous dans 20 mL de dichlorométhane anhydre. Le mélange est porté à 0°C puis 1,03 mL (7.2 mmol) de chloroformiate de benzyle sont ajoutés. 0,97 mL (7.2 mmol) de triéthylamine sont additionnés goutte à goutte puis le milieu est agité à température ambiante pendant 15 heures. Le milieu réactionnel est concentré et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 98/2 à 95/5). Le produit désiré est obtenu sous la forme d'une mousse.

Rendement : 65%.

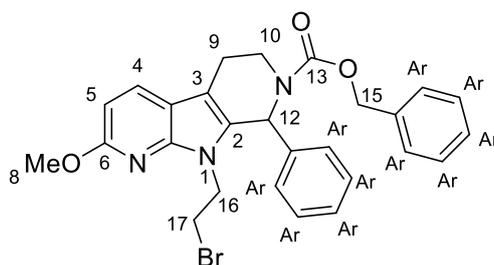
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 2.72-2.76 (m, 1H, **H₉**), 2.85-2.92 (m, 1H, **H₉**), 3.17-3.25 (m, 1H, **H₁₀**), 3.48-3.49 (m, 1H, **H₁₀**), 3.90 (s, 3H, **H₈**), 5.15-5.26 (m, 2H, **H₁₅**), 6.56 (d, *J*₅₋₄ = 8.4 Hz, 1H, **H₅**), 7.29-7.37 (m, 10H, **H_{Ar}**), 7.71 (d, *J*₄₋₅ = 8.4 Hz, 1H, **H₄**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : 21.5 (CH₂, **C₉**), 38.6 (CH₂, **C₁₀**), 53.5 (CH₃, **C₈**), 54.5 (CH, **C₁₂**), 67.7 (CH₂, **C₁₅**), 103.8 (CH, **C₅**), 109.5 (Cq), 113.0 (Cq), 127.1 (Cq), 128.2 (CH, **C_{Ar}**), 128.3 (CH, **C_{Ar}**), 128.4 (2 x CH, **C_{Ar}**), 128.7 (3 x CH, **C_{Ar}**), 128.8 (3 x CH, **C_{Ar}**), 129.5 (CH, **C₄**), 136.7 (Cq), 140.0 (Cq), 146.6 (Cq), 161.3 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₂₅H₂₄N₃O₃ 414.18122 [M+H]⁺ mesurée 414.18113 [M+H]⁺.

IR (ATR Diamond, cm⁻¹) : 3272, 2928, 1673, 1412, 1261, 1225, 1103.

9-(2-bromoéthyl)-2-méthoxy-8-phényl-5,6,8,9-tétrahydro-7H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-7-carboxylate de benzyle (10b)



MM = 519,12 g/mol

Dans un monocol, 1,02 g (2.5 mmol) du composé (**9b**) sont dissous dans 6,25 mL de 1,2-dibromoéthane. 46 mg (10 mol%) de iodure de tétrabutylammonium sont ajoutés puis 6,25 mL d'une solution aqueuse de soude à 50% est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est agité 20 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est lavé une fois à l'eau distillée puis les phases aqueuses regroupées sont extraites trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques cumuléees sont séchées sur MgSO₄ anhydre puis concentrées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AE : 9/1). Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

Rendement : 81%.

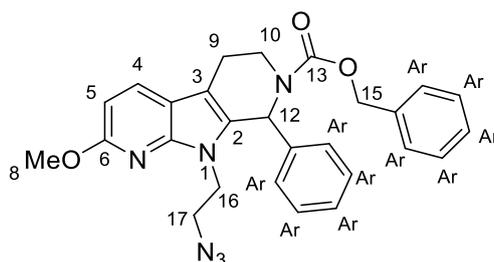
RMN ¹H (DMSO-d₆, 250 MHz, 80°C) : 2.79-2.84 (m, 2H, **H**₉), 3.10-3.19 (m, 1H, **H**₁₀), 3.31-3.40 (m, 1H, **H**₁₆), 3.65-3.87 (m, 2H, **H**₁₇), 3.90 (s, 3H, **H**₈), 4.19-4.42 (m, 2H, **H**₁₆), 5.20 (s, 2H, **H**₁₅), 6.57-6.61 (m, 3H, **H**₅ + **H**₁₂), 7.23-7.42 (m, 10H, **H**_{Ar}), 7.85 (d, *J*₄₋₅ = 8.5 Hz, 1H, **H**₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : 21.2 (CH₂, **C**₉), 29.0 (CH₂, **C**₁₇), 37.7 (CH₂, **C**₁₀), 44.0 (CH₂, **C**₁₆), 53.4 (CH₃, **C**₈), 53.5 (CH, **C**₁₂), 67.6 (CH₂, **C**₁₅), 103.6 (CH, **C**₅), 108.7 (Cq), 112.9 (Cq), 127.9 (CH, **C**_{Ar}), 128.0 (CH, **C**_{Ar}), 128.3 (CH, **C**_{Ar}), 128.5 (2 x CH, **C**_{Ar}), 128.6 (2 x CH, **C**_{Ar}), 128.8 (3 x CH, **C**_{Ar}), 129.4 (CH, **C**₄), 136.6 (Cq), 139.3 (Cq), 145.8 (Cq), 160.9 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₂₇H₂₇BrN₃O₃ 520.12303 [M+H]⁺ mesurée 520.12277 [M+H]⁺.

IR (ATR Diamond, cm⁻¹) : 2942, 1693, 1418, 1272, 1236, 1099.

9-(2-azidoéthyl)-2-méthoxy-8-phényl-5,6,8,9-tétrahydro-7H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-7-carboxylate de benzyle (11b)



MM = 482,21 g/mol

Dans un monocol, 1,42 g (2.7 mmol) de composé (**10b**) sont dissous dans 3 mL de *N,N*-diméthylformamide anhydre. 195 mg (3.0 mmol) d'azoture de sodium sont additionnés puis le milieu est chauffé à 65°C pendant 6 heures. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué dans l'éther diéthylique puis lavé trois fois à l'eau distillée. La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de NaCl puis séchée sur MgSO₄ anhydre. Le solvant est évaporé sous flux d'azote pour donner le composé souhaité sous forme d'une huile verte.

Rendement : 60%.

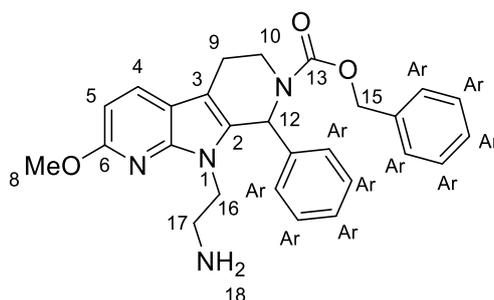
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 2.75-2.79 (m, 1H, **H₉**), 2.92-2.98 (m, 1H, **H₉**), 3.13-3.27 (m, 2H, **H₁₀**), 3.56-3.80 (m, 2H, **H₁₇**), 3.98 (s, 3H, **H₈**), 4.16-4.21 (m, 1H, **H₁₆**), 4.26-4.44 (m, 1H, **H₁₆**), 5.17-5.36 (m, 2H, **H₁₅**), 6.60 (d, *J*₅₋₄ = 8.4 Hz, 1H, **H₅**), 6.67 (se, 1H, **H₁₂**), 7.23-7.47 (m, 10H, **H_{Ar}**), 7.74 (d, *J*₄₋₅ = 7.8 Hz, 1H, **H₄**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : 21.3 (CH₂, **C₉**), 37.6 (CH₂, **C₁₀**), 41.6 (CH₂, **C₁₇**), 50.3 (CH₂, **C₁₆**), 53.5 (CH + CH₃, **C₁₂ + C₈**), 67.7 (CH₂, **C₁₅**), 103.6 (CH, **C₅**), 109.0 (Cq), 113.1 (Cq), 128.0 (CH, **C_{Ar}**), 128.3 (CH, **C_{Ar}**), 128.6 (CH, **C₄**), 128.7 (2 x CH, **C_{Ar}**), 128.8 (2 x CH, **C_{Ar}**), 128.9 (3 x CH, **C_{Ar}**), 129.6 (CH, **C_{Ar}**), 136.7 (Cq), 139.5 (Cq), 146.2 (Cq), 161.0 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₂₇H₂₇N₆O₃ 483.21392 [M+H]⁺ mesurée 483.21363 [M+H]⁺.

IR (ATR Diamond, cm⁻¹) : 2916, 2848, 2093 (N₃), 1693, 1418, 1267, 1236, 1100.

9-(2-aminoéthyl)-2-méthoxy-8-phényl-5,6,8,9-tétrahydro-7H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-7-carboxylate de benzyle (12b)



MM = 456,22 g/mol

Dans un monocol, 763 mg (1.6 mmol) d'azoture (**11b**) sont dissous dans 30 mL de tétrahydrofurane. 1,5 mL d'eau et 1,07 g (3.2 mmol) de triphénylphosphine supportée à 3 mmoles/g sont ajoutés. Le mélange est agité lentement 15 heures à température ambiante puis 3 heures à 50°C. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur fritté, la résine est rincée à l'éther diéthylique puis le filtrat est concentré. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 98/2 à 90/10). Le dérivé (**12b**) est obtenu sous la forme d'une mousse.

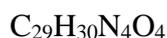
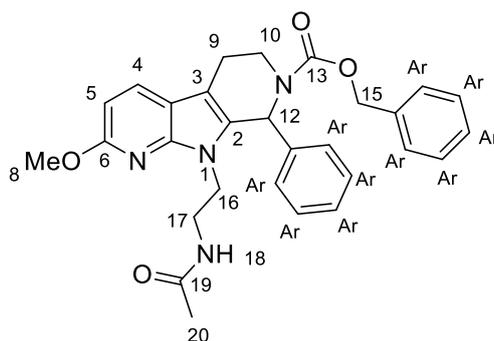
Rendement : 56%.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 250 MHz, 80°C) : 2.57-2.68 (m, 1H, **H**₁₀), 2.73-2.84 (m, 4H, **H**₁₀ + **H**₉ + **H**₁₆), 3.43-3.54 (m, 1H, **H**₁₇), 3.90 (s, 3H, **H**₈), 3.95-4.06 (m, 1H, **H**₁₆), 4.16-4.24 (m, 1H, **H**₁₇), 5.20 (m, 2H, **H**₁₅), 6.54 (d, *J*₅₋₄ = 8.4 Hz, 1H, **H**₅), 6.61 (s, 1H, **H**₁₂), 7.20-7.24 (m, 2H, **H**_{Ar}), 7.31-7.40 (m, 8H, **H**_{Ar}), 7.81 (d, *J*₄₋₅ = 8.4 Hz, 1H, **H**₄).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) : 20.7 (CH₂, **C**₉), 37.1 (CH₂, **C**₁₇), 41.1 (CH₂, **C**₁₀), 45.2 (CH₂, **C**₁₆), 52.8 (CH₃, **C**₈), 53.1 (CH, **C**₁₂), 66.7 (CH₂, **C**₁₅), 102.7 (CH, **C**₅), 107.2 (**C**_q), 112.4 (**C**_q), 127.6 (CH, **C**_{Ar}), 127.7 (**C**_q), 127.9 (CH, **C**_{Ar}), 128.1 (CH, **C**_{Ar}), 128.2 (CH, **C**_{Ar}), 128.4 (CH, **C**_{Ar}), 128.6 (2 x CH, **C**_{Ar}), 129.7 (3 x CH, **C**_{Ar}), 136.7 (**C**_q), 139.4 (**C**_q), 145.4 (**C**_q), 160.0 (**C**_q).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₂₇H₂₉N₄O₃ 457.22342 [M+H]⁺ mesurée 457.22309 [M+H]⁺.

9-(2-acétamidoéthyl)-2-méthoxy-8-phényl-5,6,8,9-tétrahydro-7H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-7-carboxylate de benzyle (13b)



MM = 498,23 g/mol

Dans un monocol, 427 mg (0.9 mmol) du composé aminé (**12b**) sont dissous dans 10 mL de dichlorométhane. Le milieu est porté à 0°C puis 0,12 mL (0.9 mmol) de triéthylamine et 0,09 mL (0.9 mmol) d'anhydride acétique sont ajoutés. Le mélange est agité à température ambiante pendant 15 heures. Le milieu est quenché avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium puis extrait trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau distillée puis séchées sur MgSO₄ anhydre et concentrées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant AE/EP : 8/2) pour donner le composé attendu sous la forme d'un solide.

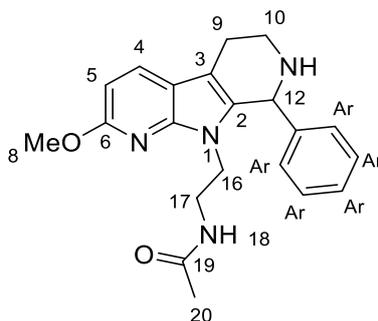
Rendement : 61%.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) : 1.66-1.79 (m, 3H, **H**₂₀), 2.71-2.84 (m, 2H, **H**₉), 3.00-3.07 (m, 1H, **H**₁₆₋₁₇), 3.18-3.24 (m, 2H, **H**₉₋₁₀), 3.43-3.53 (m, 1H, **H**₁₆₋₁₇), 3.88 (s, 3H, **H**₈), 3.96-4.05 (m, 1H, **H**₁₆₋₁₇), 4.13-4.23 (m, 1H, **H**₁₆₋₁₇), 5.12-5.34 (m, 2H, **H**₁₅), 6.40-6.48 (m, 1H, **H**₁₂), 6.57 (d, *J*₅₋₄ = 8.4 Hz, 1H, **H**₅), 7.17 (se, 2H, **H**_{Ar}), 7.34-7.46 (m, 8H, **H**_{Ar}), 7.85 (d, *J*₄₋₅ = 8.0 Hz, 1H, **H**₄), 7.91 (t, *J*₁₈₋₁₇ = 5.2 Hz, 1H, **H**₁₈).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) : 21.0 (CH₂, **C**₉), 22.5 (CH₃, **C**₂₀), 37.1 (CH₂), 38.2 (CH₂), 41.4 (CH₂), 52.8 (CH + CH₃, **H**₁₂ + **H**₈), 66.7 (CH₂, **C**₁₅), 102.9 (CH, **C**₅), 107.5 (Cq), 112.6 (Cq), 127.6 (CH, **C**_{Ar}), 127.9 (CH, **C**_{Ar}), 128.1 (2 x CH, **C**_{Ar}), 128.3 (CH, **C**_{Ar}), 128.4 (Cq + 2 x CH, **C**_{Ar}), 128.7 (CH, **C**_{Ar}), 129.8 (CH, **C**₄), 136.7 (Cq), 139.3 (Cq), 145.3 (Cq), 154.6 (Cq), 160.0 (Cq), 169.7 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₂₉H₃₁N₄O₄ 499.23398 [M+H]⁺ mesurée 499.23349 [M+H]⁺.

***N*-(2-(2-méthoxy-8-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-9*H*-pyrrolo[2,3-*b*:5,4-*c'*]dipyridin-9-yl)éthyl)acétamide (14b)**



MM = 364,19 g/mol

Dans un monocol, sous atmosphère d'argon, 268 mg (0.5 mmol) du composé (**13b**) sont dissous dans 8 mL d'éthanol. Une quantité catalytique de palladium sur charbon est ajoutée au milieu. Le mélange est mis sous bullage de dihydrogène et agité pendant 15 heures à température ambiante. Le milieu est filtré sur célite et le gâteau est rincé à l'éthanol. Le filtrat est ensuite concentré et le résidu obtenu est filtré sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 9/1).

Rendement : 68%.

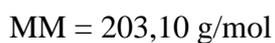
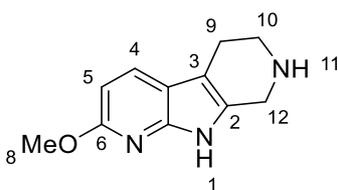
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1.82 (s, 3H, **H**₂₀), 2.80-2.87 (m, 2H, **H**₉), 3.02-3.07 (m, 1H, **H**₁₆₋₁₇), 3.11-3.19 (m, 2H, **H**₉₋₁₀), 3.32-3.40 (m, 1H, **H**₁₆₋₁₇), 3.67-3.73 (m, 1H, **H**₁₆₋₁₇), 3.97 (s, 3H, **H**₈), 4.02-4.08 (m, 1H, **H**₁₆₋₁₇), 5.19 (m, 1H, **H**₁₂), 6.39 (se, 1H, **H**₁₁), 6.58 (d, *J*₅₋₄ = 8.4 Hz, 1H, **H**₅), 7.21-7.22 (m, 2H, **H**_{Ar}), 7.31-7.36 (m, 3H, **H**_{Ar}), 7.75 (d, *J*₄₋₅ = 8.4 Hz, 1H, **H**₄).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) : 21.8 (CH₂, **C**₉₋₁₀), 22.5 (CH₃, **C**₂₀), 38.1 (CH₂, **C**₁₆₋₁₇), 39.5 (CH₂, **C**₉₋₁₀), 41.0 (CH₂, **C**₁₆₋₁₇), 52.7 (CH₃, **C**₈), 54.2 (CH, **C**₁₂), 102.3 (CH, **C**₅), 107.9 (**C**_q), 113.0 (**C**_q), 127.3 (CH, **C**_{Ar}), 128.2 (2 x CH, **C**_{Ar}), 129.3 (2 x CH, **C**_{Ar}), 129.3 (CH, **C**₄), 132.5 (**C**_q), 142.2 (**C**_q), 145.1 (**C**_q), 159.7 (**C**_q), 169.3 (**C**_q).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₂₁H₂₅N₄O₂ 365.19720 [M+H]⁺ mesurée 365.19694 [M+H]⁺.

Pureté HPLC (tr = 6.7 min) : 96.8%.

2-méthoxy-6,7,8,9-tétrahydro-5H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine (8c)



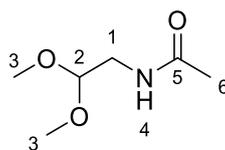
Dans un monocol, 165 mg (0.86 mmol) de composé aminé (7) sont dissous dans mL d'acétate d'éthyle. Le milieu est porté à 0°C puis 0,05 mL (1.72 mmol) de formaldéhyde en solution à 37% massique dans l'eau et 0,2 mL (2.58 mmol) de TFA. Après retour à température ambiante, le mélange est agité à cette température pendant 15 heures. Le milieu est quenché par l'ajout d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium puis lavé à l'eau distillée. Les phases aqueuses réunies sont extraites trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques recombinaées sont séchées sur MgSO₄ anhydre puis concentrées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/ méthanol : 98/2 à 95/5) pour donner le composé souhaité sous la forme d'une mousse.

Rendement : 30%.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : 2.73-2.82 (m, 2H, **H**₉), 2.99-3.05 (m, 2H, **H**₁₀), 3.90-4.05 (m, 5H, **H**₈ + **H**₁₂), 6.55 (d, *J*₅₋₄ = 8.3 Hz, 1H, **H**₅), 7.68 (d, *J*₄₋₅ = 8.8 Hz, 1H, **H**₄).

MS (IS-positif) : 204 [M+H]⁺.

***N*-(2,2-diéthoxyéthyl)acétamide (16)**



MM = 147,09 g/mol

Dans un monocol, 1,3 g (12.4 mmol) d'acétal diéthylique d' aminoacétaldéhyde (**15**) sont dissous dans 18 mL de THF puis 1,4 mL (14.9 mmol) d'anhydride acétique et 2,1 mL (14.9 mmol) de triéthylamine sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est agité à température ambiante pendant 2h30. La réaction est quenchée par l'utilisation d'une solution aqueuse de NaHCO₃. Le milieu est extrait 3 fois au dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl, séchées sur MgSO₄ anhydre et concentrées. Le produit souhaité est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

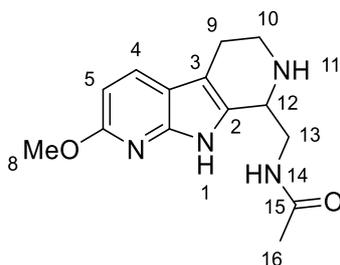
Rendement : 55%.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : 2.02 (s, 3H, **H₆**), 3.41-3.45 (m, 8H, 3 x **H₃** + **H₁**), 4.40 (t, *J*₂₋₁ = 5.2 Hz, 1H, **H₂**), 5.68 (se, 1H, **H₄**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.5 MHz) : 24.7 (CH₃, **C₆**), 42.4 (CH₂, **C₁**), 55.9 (2 x CH₃, **C₃**), 104.0 (CH, **C₂**), 171.6 (Cq, **C₅**).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₆H₁₄N₃O 148.09682 [M+H]⁺ mesurée 148.09615 [M+H]⁺.

***N*-((2-méthoxy-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*:5,4-*c'*]dipyridin-8-yl)méthyl)acétamide (**17**)**



MM = 274,14 g/mol

Dans un monocol, 100 mg (0.52 mmol) de composé aminé (**7**) sont dissous dans 5 mL d'acétate d'éthyle. Le milieu est porté à 0°C puis 115 mg (0.79 mmol) d'acétal (**16**) sont additionnés suivis de 0,1 mL (1.31 mmol) d'acide trifluoroacétique ajoutés goutte à goutte. Après retour à température ambiante, le mélange est agité à cette température pendant 15 heures. Le milieu est quenché par l'ajout d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium puis lavé à l'eau distillée. Les phases aqueuses réunies sont extraites trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques recombinaées sont séchées sur MgSO₄ anhydre puis concentrées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 98/2 à 95/5) pour donner le composé souhaité sous la forme d'une mousse jaune.

Rendement : 55%.

RMN ¹H (CD₃OD, 250 MHz) : 1.99 (s, 3H, **H**₁₆), 2.69-2.72 (m, 2H, **H**₉), 2.98-3.04 (m, 1H, **H**₁₀), 3.25-3.29 (m, 1H, **H**₁₀), 3.43 (dd, *J*₁₃₋₁₂ = 9.0 Hz, *J*₁₃₋₁₄ = 2.5 Hz, 1H, **H**₁₃), 3.74 (dd, *J*₁₃₋₁₂ = 9.0 Hz, *J*₁₃₋₁₄ = 5 Hz, 1H, **H**₁₃), 3.90 (s, 3H, **H**₈), 4.15-4.18 (m, 1H, **H**₁₂), 6.48 (d, *J*₅₋₄ = 5.3 Hz, 1H, **H**₅), 7.68 (d, *J*₄₋₅ = 5.3 Hz, 1H, **H**₄).

RMN ¹³C (CD₃OD, 62.5 MHz) : 22.4 (CH₂, **C**₉), 22.7 (CH₃, **C**₁₆), 41.9 (CH₂, **C**₁₀), 43.6 (CH₂, **C**₁₃), 53.4 (CH, **C**₁₂), 53.8 (CH₃, **C**₈), 103.5 (CH, **C**₅), 109.0 (**C**_q), 114.8 (**C**_q), 130.2 (CH, **C**₄), 130.9 (**C**_q), 147.7 (**C**_q), 162.1 (**C**_q), 174.1 (**C**_q).

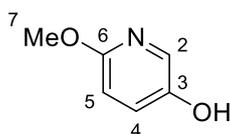
HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₁₄H₁₉N₄O₂ 275.15025 [M+H]⁺ mesurée 275.15056 [M+H]⁺.

IR (ATR Diamond, cm⁻¹) : 3246, 2919, 1614, 1563, 1416, 1218, 1019.

Point de fusion : 183°C.

Pureté HPLC (t_R = 7.6 min) : 96.9%.

6-méthoxypyridin-3-ol (19)



MM = 125,05 g/mol

Dans bicol sous argon, 4 g (21.3 mmol) de 5-bromo-2-méthoxypyridine (**18**) sont dissous dans 140 mL de THF anhydre et la solution est refroidie à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. 20 mL (31.8 mmol) d'une solution de *n*-butyllithium sont additionnés goutte à goutte puis le mélange est agité à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 20 minutes. 3,7 mL (31.8 mmol) de triméthylborate sont ensuite ajoutés lentement à la solution de sorte à ne pas dépasser $-65\text{ }^\circ\text{C}$ puis le milieu réactionnel est agité à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 2 heures. 6,7 mL (31.8 mmol) d'une solution d'acide peracétique à 32% sont ensuite additionnés et la température de la solution est remontée à $0\text{ }^\circ\text{C}$. Après une heure d'agitation à cette température, le milieu est quenché par l'ajout d'une solution aqueuse de NaHCO_3 . Après retour à température ambiante, la solution est partiellement concentrée, reprise dans le dichlorométhane et lavée à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO_4 et concentrée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AE : 7/3). Le produit souhaité est obtenu sous la forme d'une poudre jaune.

Rendement : 57%

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 3.87 (s, 3H, **H**₇), 6.67 (d, $J_{5-4} = 8.9\text{ Hz}$, 1H, **H**₅), 7.24 (dd, $J_{4-5} = 8.9\text{ Hz}$, $J_{4-2} = 3.0\text{ Hz}$, 1H, **H**₄), 7.76 (d, $J_{2-4} = 2.9\text{ Hz}$, 1H, **H**₂).

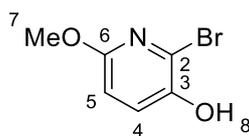
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : 54.2 (CH₃, **C**₇), 111.2 (CH, **C**₅), 128.6 (CH, **C**₄), 132.5 (CH, **C**₂), 148.1 (Cq, **C**₃), 158.6 (Cq, **C**₆).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour $\text{C}_6\text{H}_8\text{NO}_2$ 126.05495 $[\text{M}+\text{H}]^+$ mesurée 126.05530 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (ATR Diamond, cm^{-1}) : 3050, 2660, 1601, 1497, 1262, 1047.

Point de fusion : $78\text{ }^\circ\text{C}$.

2-bromo-6-méthoxypyridin-3-ol (20)



MM = 202,96 g/mol

Dans un ballon, 900 mg (7.2 mmol) de 6-méthoxypyridin-3-ol (**19**) sont dissous dans 30 mL d'acétonitrile puis 1,4 g (7.9 mmol) de *N*-bromosuccinimide sont additionnés. Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures. Le milieu est quenché par un ajout d'eau puis extrait 3 fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques cumulées sont séchées sur MgSO_4 puis concentrées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AE : 9/1). Le composé attendu est obtenu sous la forme d'un solide jaune pâle.

Rendement : 73%

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 3.85 (s, 3H, **H7**), 5.00 (bs, 1H, **H8**), 6.62 (d, $J_{5-4} = 8.6$ Hz, 1H, **H5**), 7.23 (d, $J_{4-5} = 8.6$ Hz, 1H, **H4**).

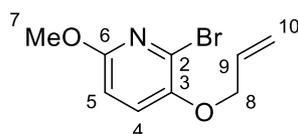
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : 54.2 (CH_3 , **C7**), 111.0 (CH, **C5**), 125.0 (Cq, **C2**), 127.2 (CH, **C4**), 144.0 (Cq, **C3**), 157.4 (Cq, **C6**).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour $\text{C}_6\text{H}_7\text{BrNO}_2$ 203.96546 $[\text{M}+\text{H}]^+$ mesurée 203.96574 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (ATR Diamond, cm^{-1}) : 2941, 2845, 1571, 1547, 1476, 1274, 1041, 810.

Point de fusion : 87 °C.

3-(allyloxy)-2-bromo-6-méthoxypyridine (21)



Dans un ballon, sous argon, 200 mg (0.98 mmol) du composé **(20)** sont dissous dans 5 mL de DMF. Le milieu est porté à 0°C puis 96 mg (1.47 mmol) d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile sont ajoutés portion par portion puis le milieu est agité 30 minutes à 0°C. 0,12 mL (1.47 mmol) de chlorure d'allyle sont alors additionnés. Après retour à température ambiante, le mélange est agité 15 h à cette température. La réaction est quenchée par l'ajout d'eau distillée puis le milieu est extrait 4 fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques cumulées sont lavées à l'eau distillée, séchées sur MgSO₄ anhydre puis concentrées. Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune.

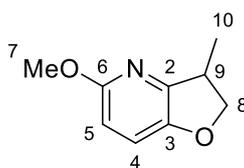
Rendement : 77%.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : 3.90 (s, 3H, **H**₇), 4.54-4.57 (m, 2H, **H**₈), 5.28-5.47 (m, 2H, **H**₁₀), 5.96-6.12 (m, 1H, **H**₉), 6.64 (d, *J*₅₋₄ = 8.8 Hz, 1H, **H**₅), 7.20 (d, *J*₄₋₅ = 8.8 Hz, 1H, **H**₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.5 MHz) : 54.4 (CH₃, **C**₇), 71.6 (CH₂, **C**₈), 109.6 (CH, **C**₅), 118.5 (CH₂, **C**₁₀), 127.0 (CH, **C**₂), 129.0 (CH, **C**₄), 132.7 (CH, **C**₉), 146.9 (Cq, **C**₃), 158.0 (Cq, **C**₆).

MS (IS-positif) : 244/246 : [M+H]⁺, 2 isotopes ⁷⁹Br et ⁸¹Br.

5-méthoxy-3-méthyl-2,3-dihydrofuro[3,2-*b*]pyridine (22)



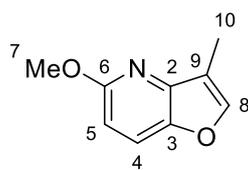
Sous argon et en milieu anhydre, 500 mg (2.05 mmol) du composé (**21**) sont dissous dans 15 mL de benzène dégazé. 1,1 mL (4.31 mmol) d'hydrure de tributylétain et 372 mg (2.26 mmol) d'AIBN sont ajoutés puis le milieu est chauffé à reflux pendant 15 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est concentré puis repris dans un mélange de 50 mL d'acétone et 50 mL d'une solution aqueuse saturée de KF. Après 1 heure d'agitation, les sels d'étain précipités sont filtrés sur célite. Le filtrat est partiellement concentré et la phase aqueuse résiduelle est extraite 3 fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques cumulées sont lavées au NH₄Cl puis séchées sur MgSO₄ et concentrées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AE : 98/2) pour donner le composé attendu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement : 45%.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : 1.36 (d, $J_{10-9} = 7.5$ Hz, 3H, **H**₁₀), 3.43-3.52 (m, 1H, **H**₉), 3.89 (s, 3H, **H**₇), 4.17 (dd, $J_{8-8'} = 7.5$ Hz, $J_{8-9} = 9.0$ Hz, 1H, **H**₈), 4.77 (dd, $J_{8'-8} = 7.5$ Hz, $J_{8'-9} = 7.5$ Hz, 1H, **H**_{8'}), 6.46 (d, $J_{5-4} = 8.8$ Hz, 1H, **H**₅), 7.00 (d, $J_{4-5} = 8.8$ Hz, 1H, **H**₄).

MS (IS-positif) : 166.0 : [M+H]⁺.

5-méthoxy-3-méthylfuro[3,2-*b*]pyridine (23)



$$\text{MM} = 163,06 \text{ g/mol}$$

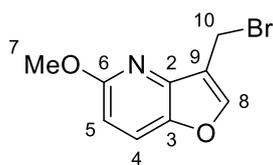
Sous argon et en milieu anhydre, 94 mg (0.57 mmol) du composé (**22**) sont dissous dans 6 mL de dioxane. 272 mg (1.20 mmol) de DDQ sont ajoutés puis le milieu est chauffé à reflux pendant 4 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur célite puis le gâteau est rincé au dichlorométhane. Le filtrat est concentré et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AE : 95/5). Le composé souhaité est obtenu sous forme d'un solide orangé.

Rendement : 34%.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : 2.26 (s, 3H, **H**₁₀), 4.00 (s, 3H, **H**₇), 6.64 (d, *J*₅₋₄ = 9.0 Hz, 1H, **H**₅), 7.55 (s, 1H, **H**₈) 7.60 (d, *J*₄₋₅ = 8.8 Hz, 1H, **H**₄).

MS (IS-positif) : 164.0 : [M+H]⁺.

3-(bromométhyl)-5-méthoxyfuro[3,2-*b*]pyridine (24a)



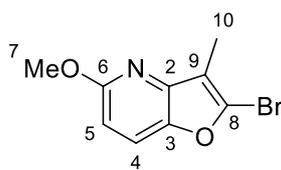
Sous argon et en milieu anhydre, 130 mg (0.80 mmol) du composé (**23**) sont dissous dans 3 mL de dioxane. 156 mg (0.88 mmol) de NBS et 13 mg (0.08 mmol) d'AIBN sont ajoutés puis le milieu est chauffé à reflux pendant une heure. Après retour à température ambiante, le milieu est concentré puis le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AE : 9/1). Le composé souhaité est obtenu sous forme d'un solide blanc.

Rendement : 30%.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : 4.02 (s, 3H, **H**₇), 4.65 (s, 2H, **H**₁₀), 6.70 (d, *J*₅₋₄ = 9.0 Hz, 1H, **H**₅), 7.65 (d, *J*₄₋₅ = 9.0 Hz, 1H, **H**₄), 7.85 (s, 1H, **H**₈).

MS (IS-positif) : 242/244 : [M+H]⁺, 2 isotopes ⁷⁹Br et ⁸¹Br.

2-bromo-5-méthoxy-3-méthylfuro[3,2-*b*]pyridine (24b)



$$\text{MM} = 240,97 \text{ g/mol}$$

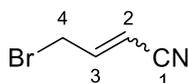
Sous argon et en milieu anhydre, 130 mg (0.80 mmol) du composé (**23**) sont dissous dans 3 mL de dioxane. 156 mg (0.88 mmol) de NBS et 13 mg (0.08 mmol) d'AIBN sont ajoutés puis le milieu est chauffé à reflux pendant une heure. Après retour à température ambiante, le milieu est concentré puis le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AE : 9/1). Le composé souhaité est obtenu sous forme d'un solide blanc.

Rendement : 10%.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : 2.21 (s, 3H, **H**₁₀), 3.98 (s, 3H, **H**₇), 6.60 (d, *J*₅₋₄ = 9.5 Hz, 1H, **H**₅), 7.56 (d, *J*₄₋₅ = 9.5 Hz, 1H, **H**₄).

MS (IS-positif) : 242/244 : [M+H]⁺, 2 isotopes ⁷⁹Br et ⁸¹Br.

4-bromobut-2-ènenitrile (30)



MM = 144,95 g/mol

Méthode A : Sous argon et en milieu anhydre, 5 g (74.6 mmol) de but-2-ènenitrile sont dissous dans 250 mL d'acétone fraîchement distillée. 1,21 g (7.5 mmol) d'AIBN et 17,3 g (97.2 mmol) de *N*-bromosuccinimide sont ajoutés et le mélange est chauffé à reflux pendant une nuit. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur fritté et le filtrat est filtré une seconde fois. Le solvant du filtrat est distillé. Si besoin, le résidu obtenu est distillé sous pression réduite.

Méthode B : Sous argon et en milieu anhydre, 5 g (74.6 mmol) de but-2-ènenitrile sont dissous dans 10 mL de tétrachlorure de carbone. 360 mg (1.5 mmol) de peroxyde de benzoyle et 14,5 g (81.5 mmol) de *N*-bromosuccinimide sont ajoutés et le mélange est chauffé à reflux pendant une nuit. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur fritté et le filtrat est filtré une seconde fois. Le solvant du filtrat est distillé. Si besoin, le résidu obtenu est distillé sous pression réduite.

Attention ! Ce produit est lacrymogène et peut irriter la peau !!

Rendement : *Méthode A* : 38%. *Méthode B* : 58% (rapport (*Z*)/(*E*) : 60/40 dans les deux cas)

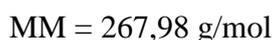
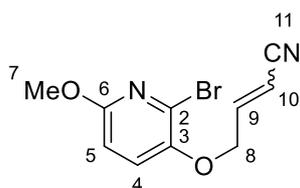
RMN ¹H isomère *cis* (CDCl₃, 250 MHz) : 4.16 (dd, $J_{4-3} = 8.0$ Hz, $J_{4-2} = 2.5$ Hz, 2H, **H₄**), 5.44 (dt, $J_{2-3} = 10.0$ Hz, $J_{2-4} = 2.5$ Hz, 1H, **H₂**), 6.69 (dt, $J_{3,2} = 10.0$ Hz, $J_{3-4} = 7.5$ Hz, 1H, **H₃**).

RMN ¹H isomère *trans* (CDCl₃, 250 MHz) : 4.01 (dd, $J_{4-3} = 7.5$ Hz, $J_{4-2} = 2.5$ Hz, 2H, **H₄**), 5.63 (dt, $J_{2-3} = 15.0$ Hz, $J_{2-4} = 2.5$ Hz, 1H, **H₂**), 6.82 (dt, $J_{3,2} = 15.0$ Hz, $J_{3-4} = 7.5$ Hz, 1H, **H₃**).

RMN ¹³C *cis* + *trans* (CDCl₃, 62.5 MHz) : 26.1 (CH₂, **C₄**), 28.6 (CH₂, **C₄**), 102.3 (CH, **C₃**), 103.8 (CH, **C₃**), 147.6 (CH, **C₂**), 148.2 (CH, **C₂**).

IR (ATR Diamond, cm⁻¹) : 3057, 2224 (CN), 1734, 1713, 1206, 763.

4-((2-bromo-6-méthoxypyridin-3-yl)oxy)but-2-ènenitrile (31a et 31b)



Dans un ballon, sous argon, 500 mg (2.5 mmol) du composé (**20**) sont dissous dans 15 mL d'acétonitrile fraîchement distillé puis 150 mg (3.7 mmol) d'hydrure de sodium sont ajoutés portion par portion à la solution préalablement refroidie à 0 °C. Le mélange est agité à 0 °C pendant 30 minutes puis 540 mg (3.7 mmol) de 4-bromo-but-2-ènenitrile (**30**). La température de la solution est remontée à température ambiante et l'agitation est maintenue une nuit. Le milieu réactionnel est quenché par l'ajout d'eau puis extrait fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AE : 9/1). L'isomère (*Z*) est obtenu sous forme d'une huile marron et l'isomère (*E*) sous forme d'un solide blanc.

Rendement global : 88% (rapport (*Z*)/(*E*) = 65/35)

RMN ¹H isomère (*Z*) (CDCl₃, 400 MHz) : 3.91 (s, 3H, **H**₇), 4.87 (dd, *J*₈₋₉ = 6.1 Hz, *J*₈₋₁₀ = 1.7 Hz, 2H, **H**₈), 5.59 (dt, *J*₁₀₋₉ = 11.2 Hz, *J*₁₀₋₈ = 1.7 Hz, 1H, **H**₁₀), 6.69 (d, *J*₅₋₄ = 8.7 Hz, 1H, **H**₅), 6.77 (dt, *J*₉₋₁₀ = 11.2 Hz, *J*₉₋₈ = 6.1 Hz, 1H, **H**₉), 7.26 (d, *J*₄₋₅ = 8.7 Hz, 1H, **H**₄).

RMN ¹H isomère (*Z*) (CDCl₃, 400 MHz) : 3.92 (s, 3H, **H**₇), 4.67 (dd, *J*₈₋₉ = 3.5 Hz, *J*₈₋₁₀ = 2.4 Hz, 2H, **H**₈), 5.97 (dt, *J*₁₀₋₉ = 16.3 Hz, *J*₁₀₋₈ = 2.3 Hz, 1H, **H**₁₀), 6.68 (d, *J*₅₋₄ = 8.8 Hz, 1H, **H**₅), 6.84 (dt, *J*₉₋₁₀ = 16.2 Hz, *J*₉₋₈ = 3.5 Hz, 1H, **H**₉), 7.17 (d, *J*₄₋₅ = 8.8 Hz, 1H, **H**₄).

RMN ¹³C isomère (*E*) (CDCl₃, 100 MHz) : 54.5 (CH₃, **C**₇), 69.2 (CH₂, **C**₈), 102.4 (CH, **C**₁₀), 110.1 (CH, **C**₅), 114.8 (Cq, **C**₁₁), 127.8 (CH, **C**₄), 129.6 (Cq, **C**₂), 146.2 (Cq, **C**₃), 148.5 (CH, **C**₉), 158.8 (Cq, **C**₆).

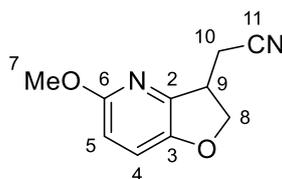
RMN ¹³C isomère (*E*) (CDCl₃, 100 MHz) : 54.8 (CH₃, **C**₇), 69.4 (CH₂, **C**₈), 101.8 (CH, **C**₁₀), 110.4 (CH, **C**₅), 117.2 (Cq, **C**₁₁), 127.3 (CH, **C**₄), 129.6 (Cq, **C**₂), 146.3 (Cq, **C**₃), 148.0 (CH, **C**₉), 159.1 (Cq, **C**₆).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₁₀H₁₀BrNO₂ 268.99202 [M+H]⁺ mesurée pour l'isomère (*Z*) 268.99186 [M+H]⁺ et mesurée pour l'isomère (*E*) 268.99193 [M+H]⁺.

IR (ATR Diamond, cm⁻¹) : 3056, 2220, 1471, 1254, 1096, 1054, 816.

Point de fusion (isomère (*E*)) : 101 °C.

2-(5-méthoxy-2,3-dihydrofuro[3,2-b]pyridin-3-yl)acétonitrile (32)



MM = 190,07 g/mol

Sous argon et en milieu anhydre, 1 g (3.7 mmol) du mélange d'isomères (31a) et (31b) sont dissous dans 100 mL de benzène dégazé. 2 mL (11.1 mmol) d'hydruure de tributylétain et 180 mg (1.1 mmol) d'AIBN sont ajoutés puis le milieu est chauffé à reflux pendant 24 à 48 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est concentré puis repris dans un mélange de 50 mL d'acétone et 50 mL d'une solution aqueuse saturée de KF. Après 1 heure d'agitation, les sels d'étain précipités sont filtrés sur célite. Le filtrat est partiellement concentré et la phase aqueuse résiduelle est extraite 3 fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques cumulées sont lavées au NH₄Cl puis séchées sur MgSO₄ et concentrées. Le résidu obtenu est repris dans un mélange de 20 mL d'acétonitrile et 20 mL d'hexane. La phase acétonitrile est concentrée pour fournir le composé attendu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement : 78%

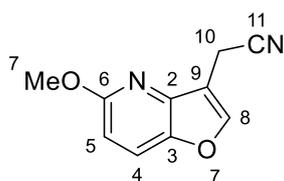
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : 2.68 (dd, 1H, $J_{10a-10b} = 17.0$ Hz, $J_{10a-9} = 8.5$ Hz, **H_{10a}**), 2.91 (dd, 1H, $J_{10b-10a} = 17.0$ Hz, $J_{10b-9} = 4.5$ Hz, **H_{10b}**), 3.71-3.80 (m, 1H, **H₉**), 3.88 (s, 3H, **H₇**), 4.45 (dd, 1H, $J_{8a-8b} = 10.0$ Hz, $J_{8a-9} = 6.5$ Hz, **H_{8a}**), 4.78-4.86 (m, 1H, **H_{8b}**), 6.56 (d, 1H, $J_{5-4} = 8.8$ Hz, **H₅**), 7.08 (d, 1H, $J_{4-5} = 8.8$ Hz, **H₄**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : 21.0 (CH₂, **C₁₀**), 39.5 (CH, **C₉**), 53.8 (CH₃, **C₇**), 75.0 (CH₂, **C₈**), 110.1 (CH, **C₅**), 117.6 (Cq, **C₁₁**), 120.9 (CH, **C₄**), 144.2 (Cq, **C₃**), 148.3 (Cq, **C₂**), 160.2 (Cq, **C₆**).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₁₀H₁₁N₂O₂ 191.08150 [M+H]⁺ mesurée 191.08165 [M+H]⁺.

IR (ATR Diamond, cm⁻¹) : 2953, 2248, 1472, 1418, 1232, 1024.

2-(5-méthoxyfuro[3,2-*b*]pyridin-3-yl)acétonitrile (25)



MM = 188,06 g/mol

Méthode A : Dans un ballon, 500 mg (0.5 mmol) du composé (32) sont dissous dans 7 mL de toluène. 242 mg (1.0 mmol) d'*o*-chloranil sont ajoutés et le mélange est chauffé à reflux pendant 24 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur célite puis le gâteau est rincé au dichlorométhane. Le filtrat est concentré et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AE : 95/5). Le composé souhaité est obtenu sous forme d'un solide blanc.

Méthode B : Dans un ballon, 500 mg du composé (32) (0.5 mmol) sont dissous dans 7 mL de toluène. 227 mg (1.0 mmol) de DDQ sont ajoutés et le mélange est chauffé à reflux pendant 24 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur célite puis le gâteau est rincé au dichlorométhane. Le filtrat est concentré et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AE : 95/5). Le composé souhaité est obtenu sous forme d'un solide blanc.

Rendement : *Méthode A* : 55%. *Méthode B* : 50%.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 3.81 (s, 2H, **H**₁₀), 3.98 (s, 3H, **H**₇), 6.71 (d, 1H, *J*₅₋₄ = 9.0 Hz, **H**₅), 7.7 (d, 1H, *J*₄₋₅ = 9.0 Hz, **H**₄), 7.8 (s, 1H, **H**₈).

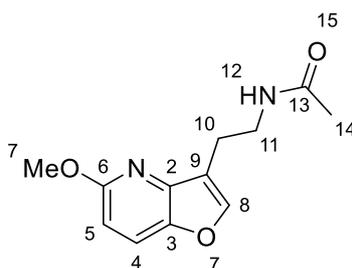
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : 12.0 (CH₂, **C**₁₀), 53.9 (CH₃, **C**₇), 108.4 (CH, **C**₅), 111.6 (Cq, **C**₁₁), 117.1 (Cq, **C**₉), 122.1 (CH, **C**₄), 141.9 (Cq, **C**₃), 144.6 (Cq, **C**₂), 145.7 (CH, **C**₈), 162.2 (Cq, **C**₆).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₁₀H₉N₂O₂ 189.06585 [M+H]⁺ mesurée 189.06567 [M+H]⁺.

IR (ATR Diamond, cm⁻¹) : 2950, 2920, 2257, 1589, 1407, 1253, 1026.

Point de fusion : 72°C.

***N*-(2-(5-méthoxyfuro[3,2-*b*]pyridin-3-yl)éthyl)acétamide (26)**



MM = 234,10 g/mol

Dans un autoclave, 790 mg (4.2 mmol) du composé (**25**) sont dissous dans 50 mL d'anhydride acétique. 520 mg (6.3 mmol) d'acétate de sodium sont ajoutés ainsi qu'une quantité catalytique de nickel de Raney®. Le mélange est agité sous 5 bars de dihydrogène pendant 24 heures à 60°C. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur célite et le gâteau est rincé à l'acétate d'éthyle. Le filtrat est lavé par une solution aqueuse de NaHCO₃. La phase aqueuse est réextraite 2 fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées 2 fois à l'eau distillée puis séchées sur MgSO₄ avant d'être concentrées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AE : 8/2). Le composé désiré est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 60%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1.96 (s, 3H, **H**₁₄), 2.91-2.94 (m, 2H, **H**₁₀), 3.61-3.65 (m, 2H, **H**₁₁), 4.02 (s, 3H, **H**₇), 6.70 (d, 1H, *J*₅₋₄ = 8.9 Hz, **H**₅), 6.86 (bs, 1H, **H**₁₂), 7.62 (s, 1H, **H**₈), 7.67 (d, 1H, *J*₄₋₅ = 8.9 Hz, **H**₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : 22.8 (CH₂, **C**₁₀), 23.4 (CH₃, **C**₁₄), 39.9 (CH₂, **C**₁₁), 53.7 (CH₃, **C**₇), 107.3 (CH), 119.0 (Cq), 122.0 (CH), 131 (Cq), 140 (Cq), 145.0 (Cq), 162 (Cq), 170 (Cq, **C**₁₃).

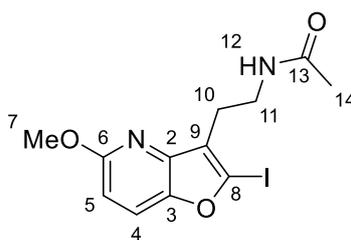
HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₁₂H₁₅N₂O₃ 235.10772 [M+H]⁺ mesurée 235.10744 [M+H]⁺.

IR (ATR Diamond, cm⁻¹) : 3271, 3101, 2943, 1633, 1406, 1236, 1033.

Point de fusion : 164°C.

Pureté HPLC (t_R = 13.0 min) : 92.8%

***N*-2-(2-iodo-5-méthoxyfuro[3,2-*b*]pyridin-3-yl)éthyl)acétamide (27)**



MM = 360,00 g/mol

Sous argon et en milieu anhydre, 190 mg (0.8 mmol) du composé (26) sont dissous dans 10 mL de THF anhydre. La solution est refroidie à -78°C puis 5 mL (8.0 mmol) d'une solution de *n*-butyllithium sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est agité pendant une heure à -78°C . Une solution de diiode (395 mg ; 1.6 mmol) dans le THF anhydre (5mL) est alors additionnée goutte à goutte et le milieu est agité une heure supplémentaire à -78°C . La réaction est ensuite quenchée par l'ajout d'eau distillée. Les deux phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite 3 fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont lavées par une solution aqueuse de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ avant d'être séchées sur MgSO_4 et concentrées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AE : 5/5). Le composé attendu est isolé sous la forme d'une poudre blanche.

Rendement : 52%

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.93 (s, 3H, H_{14}), 2.84-2.87 (m, 2H, H_{10}), 3.59-3.64 (m, 2H, H_{11}), 3.99 (s, 3H, H_7), 6.62 (d, 1H, $J_{5-4} = 8.9$ Hz, H_5), 6.63 (bs, 1H, H_{12}), 7.63 (d, 1H, $J_{4-5} = 8.9$ Hz, H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : 23.6 (CH_3 , C_{14}), 25.4 (CH_2 , C_{10}), 39.2 (CH_2 , C_{11}), 53.9 (CH_3 , C_7), 102.5 (Cq, C_8), 107.4 (CH, C_5), 121.5 (CH, C_4), 126.0 (Cq, C_9), 143.1 (Cq, C_3), 148.1 (Cq, C_2), 161.8 (Cq, C_6), 170 (Cq, C_{13}).

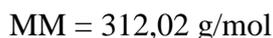
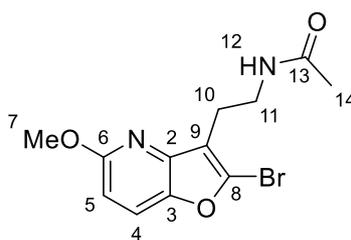
HRMS (ESI-MS) : calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{IN}_2\text{O}_3$ 361.00437 $[\text{M}+\text{H}]^+$ mesurée 361.00424 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (ATR Diamond, cm^{-1}) : 3276, 2945, 1627, 1583, 1434, 1231, 1100, 1028.

Point de fusion : 171°C .

Pureté HPLC ($t_R = 9.8$ min) : 99.0%.

***N*-(2-(2-bromo-5-méthoxyfuro[3,2-*b*]pyridin-3-yl)éthyl)acétamide (28)**



Sous argon et en milieu anhydre, 190 mg (0.8 mmol) du composé (**26**) sont dissous dans 10 mL de THF anhydre. La solution est refroidie à -78°C puis 5 mL (8.0 mmol) d'une solution de *n*-butyllithium sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est agité pendant une heure à -78°C . Une solution de tétrabromure de carbone (400 mg ; 1.6 mmol) dans le THF anhydre (5 mL) est alors additionnée goutte à goutte et le milieu est agité une heure supplémentaire à -78°C . La réaction est ensuite quenchée par l'ajout d'eau distillée. Les deux phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite 3 fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont lavées par une solution aqueuse de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ avant d'être séchées sur MgSO_4 et concentrées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AE : 5/5). Le composé attendu est isolé sous la forme d'une poudre blanche.

Rendement : 67%

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.97 (s, 3H, H_{14}), 2.90-2.93 (m, 2H, H_{10}), 3.63-3.67 (m, 2H, H_{11}), 4.02 (s, 3H, H_7), 6.69 (d, 1H, $J_{5-4} = 8.9 \text{ Hz}$, H_5), 7.64 (d, 1H, $J_{4-5} = 8.9 \text{ Hz}$, H_4).

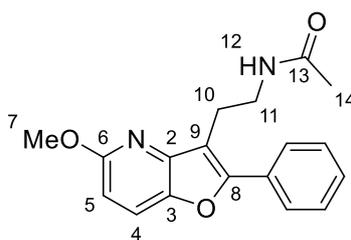
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : 23.4 (CH_3 , C_{14}), 23.8 (CH_2 , C_{10}), 38.9 (CH_2 , C_{11}), 53.8 (CH_3 , C_7), 107.3 (CH , C_5), 118.4 (C_q , C_8), 121.4 (CH , C_4), 130.9 (C_q , C_9), 143.5 (C_q , C_3), 145.0 (C_q , C_2), 161.8 (C_q , C_6), 170.0 (C_q , C_{13}).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}_3$ 313.01823 $[\text{M}+\text{H}]^+$ mesurée 313.01828 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (ATR Diamond, cm^{-1}): 3282, 2919, 1635, 1569, 1402, 1258, 1230, 1122, 1020.

Point de fusion: 140°C .

***N*-(2-(5-méthoxy-2-phénylfuro[3,2-*b*]pyridin-3-yl)éthyl)acétamide (29a)**



MM = 310,13 g/mol

Dans un ballon, 70 mg (0.2 mmol) du composé bromé (**28**) sont dissous dans un mélange de 2 mL d'eau distillée et 5 mL de dioxane. 170 mg (12 mmol) de carbonate de césium et 32 mg (0.3 mmol) d'acide phénylboronique sont ajoutés puis la solution est dégazée et mise sous bullage d'argon. 13 mg de palladium tétrakis triphénylphosphine sont alors additionnés au mélange qui est ensuite chauffé à reflux pendant 4 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur célite et le gâteau est rincé à l'acétate d'éthyle. Le filtrat est concentré et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AE : 5/5). Le composé attendu est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 90%

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) : 1.91 (s, 3H, **H**₁₄), 3.17-3.20 (m, 2H, **H**₁₀), 3.72-3.76 (m, 2H, **H**₁₁), (s, 3H, **H**₇), 6.70 (d, 1H, $J_{5-4} = 8.8$ Hz, **H**₅), 6.97 (bs, 1H, **H**₁₂), 7.42-7.43 (m, 1H, **H**_{Ar}), 7.48-7.52 (m, 2H, **H**_{Ar}), 7.69 (d, 1H, $J_{4-5} = 8.8$ Hz, **H**₄), 7.76-7.78 (m, 2H, **H**_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) : 23.6 (CH₃, **C**₁₄), 23.6 (CH₂, **C**₁₀), 40.3 (CH₂, **C**₁₁), 54.0 (CH₃, **C**₇), 107.5 (CH, **C**₅), 114.6 (Cq), 121.9 (CH), 126.4 (Cq), 127.3 (CH), 129.2 (CH), 129.2 (Cq), 130.8 (Cq), 143.7 (Cq, **C**₃), 145.7 (Cq, **C**₂), 162.0 (Cq, **C**₆), 170.5 (Cq, **C**₁₃).

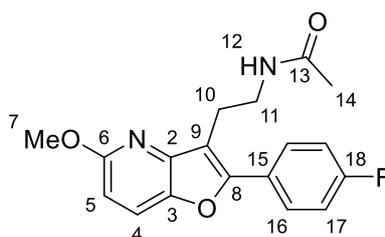
HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₁₈H₁₉N₂O₃ 311.13902 [M+H]⁺ mesurée 311.13945 [M+H]⁺.

IR (ATR Diamond, cm⁻¹) : 3296, 2945, 1633, 1566, 1412, 1242, 1026.

Point de fusion : 135°C.

Pureté HPLC (t_R = 18.9 min) : 99.8%.

***N*-(2-(2-(4-fluorophényl)-5-méthoxyfuro[3,2-*b*]pyridin-3-yl)éthyl)acétamide (29b)**



MM = 328,12 g/mol

Dans un ballon, 70 mg (0.2 mmol) du composé bromé (**28**) sont dissous dans un mélange de 2 mL d'eau distillée et 5 mL de dioxane. 170 mg (1.2 mmol) de carbonate de césium et 42 mg (0.3 mmol) d'acide 4-fluorophénylboronique sont ajoutés puis la solution est dégazée et mise sous bullage d'argon. 13 mg de palladium tétrakis triphénylphosphine sont alors additionnés au mélange qui est ensuite chauffé à reflux pendant 4 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur célite et le gâteau est rincé à l'acétate d'éthyle. Le filtrat est concentré et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AE : 5/5). Le composé attendu est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 78%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1.92 (s, 3H, **H**₁₄), 3.13-3.16 (m, 2H, CH₂), 3.70-3.75 (m, 2H, CH₂), 4.04 (s, 3H, **H**₇), 6.70 (d, 1H, *J*₅₋₄ = 8.9 Hz, **H**₅), 6.90 (bs, 1H, **H**₁₂), 7.17-7.21 (m, 2H, **H**_{Ar}), 7.68 (d, 1H, *J*₄₋₅ = 8.9 Hz, **H**₄), 7.75-7.78 (m, 2H, **H**_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : 23.5 (CH₃, **C**₁₄), 27.1 (CH₂), 40.1 (CH₂), 53.9 (CH₃, **C**₇), 107.4 (CH), 114.2 (Cq), 116.2 (2 x CH, **C**_{Ar}), 121.7 (CH), 126.9 (Cq), 129.1 (2 x CH, **C**_{Ar}), 143.5 (Cq), 145.5 (Cq), 161.9 (Cq), 170.3 (Cq, **C**₁₃).

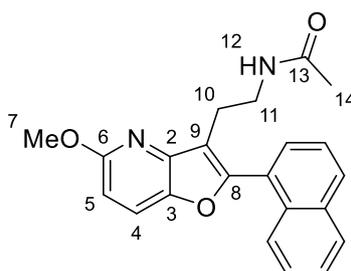
HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₁₈H₁₈FN₂O₃ 329.12960 [M+H]⁺ mesurée 329.12934 [M+H]⁺.

IR (ATR Diamond, cm⁻¹) : 3279, 2947, 1610, 1414, 1248, 1230, 1023.

Point de fusion : 161°C.

Pureté HPLC (tr = 11.6 min) : 100.0%.

***N*-(2-(5-méthoxy-2-(naphthalen-1-yl)furo[3,2-*b*]pyridin-3-yl)éthyl)acétamide (29c)**



MM = 360,15 g/mol

Dans un ballon, 70 mg (0.2 mmol) du composé bromé (**28**) sont dissous dans un mélange de 2 mL d'eau distillée et 5 mL de dioxane. 170 mg (1.2 mmol) de carbonate de césium et 52 mg (0.3 mmol) d'acide 1-naphtylboronique sont ajoutés puis la solution est dégazée et mise sous bullage d'argon. 13 mg de palladium tétrakis triphénylphosphine sont alors additionnés au mélange qui est ensuite chauffé à reflux pendant 4 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur célite et le gâteau est rincé à l'acétate d'éthyle. Le filtrat est concentré et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AE : 5/5). Le composé attendu est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 83%

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) : 1.82 (s, 3H, **H**₁₄), 2.90-2.95 (m, 2H, CH₂), 3.56-3.63 (m, 2H, CH₂), 4.08 (s, 3H, **H**₇), 6.76 (d, 1H, $J_{5-4} = 8.8$ Hz, **H**₅), 7.00 (bs, 1H, **H**₁₂), 7.50-7.60 (m, 4H, **H**_{Ar}), 7.75 (d, 1H, $J_{4-5} = 8.8$ Hz, **H**₄), 7.83-7.84 (m, 1H, **H**_{Ar}), 7.92-7.97 (m, 2H, **H**_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) : 23.4 (CH₃, **C**₁₄), 23.5 (CH₂), 40.2 (CH₂), 54.0 (CH₃, **C**₇), 107.4 (CH), 117.1 (Cq), 122.0 (CH), 125.3 (CH), 125.7 (CH), 126.5 (CH), 127.2 (CH), 127.5 (CH), 128.7 (CH), 129.2 (CH), 130.5 (CH), 132.1 (Cq), 134.0 (Cq), 144.2 (Cq), 144.8 (Cq), 156.1 (Cq), 161.9 (Cq), 170.1 (Cq, **C**₁₃).

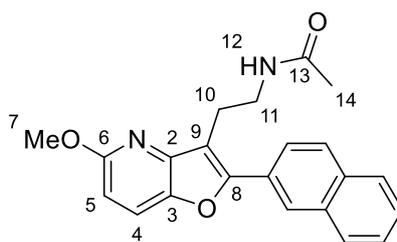
HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₂₂H₂₀N₂O₃ 361.15467 [M+H]⁺ mesurée 361.15484 [M+H]⁺.

IR (ATR Diamond, cm⁻¹) : 3241, 2932, 1631, 1585, 1418, 1239, 1053.

Point de fusion : 118°C.

Pureté HPLC (tr = 19.8 min) : 99.0%.

***N*-(2-(5-méthoxy-2-(naphthalen-2-yl)furo[3,2-*b*]pyridin-3-yl)éthyl)acétamide (29d)**



MM = 360,15 g/mol

Dans un ballon, 70 mg (0.2 mmol) du composé bromé (**28**) sont dissous dans un mélange de 2 mL d'eau distillée et 5 mL de dioxane. 170 mg (1.2 mmol) de carbonate de césium et 52 mg (0.3 mmol) d'acide 2-naphtylboronique sont ajoutés puis la solution est dégazée et mise sous bullage d'argon. 13 mg de palladium tétrakis triphénylphosphine sont alors additionnés au mélange qui est ensuite chauffé à reflux pendant 4 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur célite et le gâteau est rincé à l'acétate d'éthyle. Le filtrat est concentré et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AE : 5/5). Le composé attendu est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 60%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1.92 (s, 3H, **H**₁₄), 3.26-3.29 (m, 2H, CH₂), 3.78-3.81 (m, 2H, CH₂), 4.06 (s, 3H, **H**₇), 6.72 (d, 1H, *J*₅₋₄ = 8.8 Hz, **H**₅), 6.98 (bs, 1H, **H**₁₂), 7.54-7.56 (m, 2H, **H**_{Ar}), 7.73 (d, 1H, *J*₄₋₅ = 8.8 Hz, **H**₄), 7.91-7.96 (m, 4H, **H**_{Ar}), 8.26 (s, 1H, **H**_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : 23.5 (CH₃, **C**₁₄), 23.7 (CH₂), 40.2 (CH₂), 53.9 (CH₃, **C**₇), 107.4 (CH), 114.8 (Cq), 121.7 (CH), 124.2 (CH), 126.7 (CH), 126.9 (CH), 127.1 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (Cq), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 133.4 (Cq), 133.4 (Cq), 143.7 (Cq), 145.6 (Cq), 155.4 (Cq), 161.9 (Cq), 170.4 (Cq, **C**₁₃).

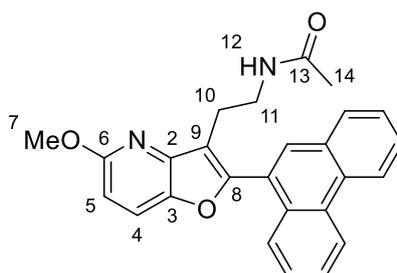
HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₂₂H₂₀N₂O₃ 361.15467 [M+H]⁺ mesurée 361.15487 [M+H]⁺.

IR (ATR Diamond, cm⁻¹) : 3281, 2926, 1633, 1412, 1245, 1026.

Point de fusion : 113°C.

Pureté HPLC (tr = 10.3 min) : 98.6%.

***N*-(2-(5-méthoxy-2-(phénanthren-9-yl)furo[3,2-*b*]pyridin-3-yl)éthyl)acétamide (29e)**



MM = 410,16 g/mol

Dans un ballon, 70 mg (0.2 mmol) du composé bromé (**28**) sont dissous dans un mélange de 2 mL d'eau distillée et 5 mL de dioxane. 170 mg (1.2 mmol) de carbonate de césium et 67 mg (0.3 mmol) d'acide 9-phénanthrèneboronique sont ajoutés puis la solution est dégazée et mise sous bullage d'argon. 13 mg de palladium tétrakis triphénylphosphine sont alors additionnés au mélange qui est ensuite chauffé à reflux pendant 4 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur célite et le gâteau est rincé à l'acétate d'éthyle. Le filtrat est concentré et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AE : 5/5). Le composé attendu est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 95%

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) : 1.83 (s, 3H, **H**₁₄), 2.96-2.99 (m, 2H, CH₂), 3.61-3.65 (m, 2H, CH₂), 4.09 (s, 3H, **H**₇), 6.78 (d, 1H, $J_{5-4} = 8.9$ Hz, **H**₅), 7.01 (bs, 1H, **H**₁₂), 7.60-7.69 (m, 5H, **H**_{Ar}), 7.85 (d, 1H, $J_{4-5} = 8.9$ Hz, **H**₄), 7.90-7.97 (m, 2H, **H**_{Ar}), 8.74-8.80 (m, 2H **H**_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) : 23.4 (CH₃, **C**₁₄), 23.5 (CH₂), 40.3 (CH₂), 54.0 (CH₃, **C**₇), 107.5 (CH), 117.5 (Cq), 122.1 (CH), 122.8 (Cq), 123.3 (2 x CH, **C**_{Ar}), 126.3 (2 x CH, **C**_{Ar}), 127.3 (2 x CH, **C**_{Ar}), 128.1 (CH, **C**_{Ar}), 129.4 (CH, **C**_{Ar}), 130.7 (CH), 130.8 (2 x Cq, **C**_{Ar}), 131.1 (2 x Cq, **C**_{Ar}), 144.1 (Cq), 144.6 (Cq), 156.0 (Cq), 161.8 (Cq), 170.0 (Cq, **C**₁₃).

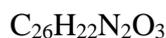
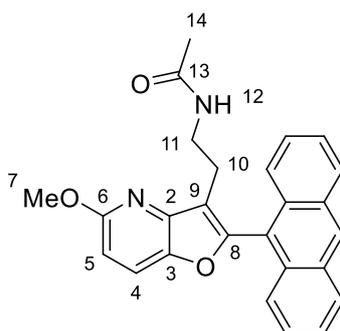
HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₂₆H₂₃N₂O₃ 411.17032 [M+H]⁺ mesurée 411.17065 [M+H]⁺.

IR (ATR Diamond, cm⁻¹) : 3248, 3078, 2939, 1636, 1440, 1404, 1241, 1027.

Point de fusion : 168°C.

Pureté HPLC (t_R = 3.4 min) : 98.8%.

***N*-2-(2-(anthracen-9-yl)-5-méthoxyfuro[3,2-*b*]pyridin-3-yl)éthyl)acétamide (29f)**



MM = 410,16 g/mol

Dans un ballon, 70 mg (0.2 mmol) du composé bromé (**28**) sont dissous dans un mélange de 2 mL d'eau distillée et 5 mL de dioxane. 170 mg (1.2 mmol) de carbonate de césium et 67 mg (0.3 mmol) d'acide 9-anthracèneboronique sont ajoutés puis la solution est dégazée et mise sous bullage d'argon. 13 mg de palladium tétrakis triphénylphosphine sont alors additionnés au mélange qui est ensuite chauffé à reflux pendant 4 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur célite et le gâteau est rincé à l'acétate d'éthyle. Le filtrat est concentré et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AE : 5/5). Le composé attendu est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 80%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1.69 (s, 3H, **H**₁₄), 2.70-2.73 (m, 2H, CH₂), 3.44-3.48 (m, 2H, CH₂), 4.11 (s, 3H, **H**₇), 6.70 (bs, 1H, **H**₁₂), 6.81 (d, 1H, *J*₅₋₄ = 8.9 Hz, **H**₅), 7.48-7.51 (m, 4H, **H**_{Ar}), 7.69-7.71 (m, 1H, **H**_{Ar}), 7.78 (d, 1H, *J*₄₋₅ = 8.9 Hz, **H**₄), 8.08-8.11 (m, 2H, **H**_{Ar}), 8.64 (s, 1H, **H**_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : 23.3 (CH₃, **C**₁₄), 23.5 (CH₂), 39.4 (CH₂), 54.0 (CH₃, **C**₇), 107.4 (CH), 119.4 (Cq), 122.2 (CH), 123.5 (CH), 125.5 (CH), 125.7 (CH), 127.3 (Cq), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.1 (CH), 129.2 (CH), 130.9 (CH), 131.1 (Cq), 131.3 (Cq), 131.4 (Cq), 131.8 (Cq), 144.5 (Cq), 144.9 (Cq), 153.8 (Cq), 162.0 (Cq), 169.9 (Cq, **C**₁₃).

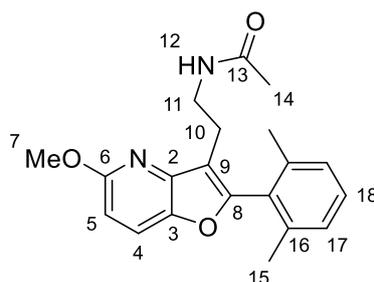
HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₂₆H₂₃N₂O₃ 411.17032 [M+H]⁺ mesurée 411.017049 [M+H]⁺.

IR (ATR Diamond, cm⁻¹) : 3338, 2923, 1672, 1533, 1242, 1022.

Point de fusion : 118°C.

Pureté HPLC (tr = 15.8 min) : 94.4%.

***N*-(2-(2-(2,6-diméthylphényl)-5-méthoxyfuro[3,2-*b*]pyridin-3-yl)éthyl)acétamide (29g)**



MM = 338,16 g/mol

Dans un ballon, 70 mg (0.2 mmol) du composé bromé (**28**) sont dissous dans un mélange de 2 mL d'eau distillée et 5 mL de dioxane. 170 mg (1.2 mmol) de carbonate de césium et 45 mg (0.3 mmol) d'acide 2,6-diméthylphénylboronique sont ajoutés puis la solution est dégazée et mise sous bullage d'argon. 13 mg de palladium tétrakis triphénylphosphine sont alors additionnés au mélange qui est ensuite chauffé à reflux pendant 4 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur célite et le gâteau est rincé à l'acétate d'éthyle. Le filtrat est concentré et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AE : 5/5). Le composé attendu est obtenu sous la forme d'une pâte jaune pâle.

Rendement : 87%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1.94 (s, 3H, **H**₁₄), 2.13 (s, 6H, 2 x **H**₁₅), 2.70-2.73 (m, 2H, CH₂), 3.53-3.58 (m, 2H, CH₂), 4.06 (s, 3H, **H**₇), 6.71 (d, 1H, *J*₅₋₄ = 8.8 Hz, **H**₅), 7.14 (d, 2H, *J*₄₋₅ = 8.8 Hz, **H**₄), 7.21 (bs, 1H, **H**₁₂), 7.26-7.31 (m, 1H, **H**₁₈), 7.68 (d, 2H, **H**₁₇).

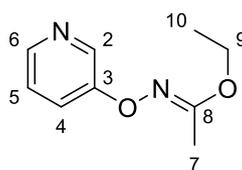
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : 20.1 (2 x CH₃, **C**₁₅), 23.4 (CH₃, **C**₁₄), 23.5 (CH₂), 39.7 (CH₂), 53.9 (CH₃, **C**₇), 106.8 (CH), 116.3 (Cq), 121.9 (CH), 127.6 (2 x CH, **C**₁₇), 129.3 (Cq), 130.0 (CH), 138.9 (2 x Cq, **C**₁₆), 144.2 (Cq), 144.5 (Cq), 155.9 (Cq), 161.7 (Cq), 170.0 (Cq, **C**₁₃).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₂₀H₂₂N₂O₃ 339.17032 [M+H]⁺ mesurée 339.17020 [M+H]⁺.

IR (ATR Diamond, cm⁻¹) : 3291, 2924, 1651, 1585, 1407, 1240.

Pureté HPLC (t_R = 3.1 min) : 90.0%.

***N*-(pyridin-3-yloxy)acétimide d'éthyle (35)**



MM = 180,20 g/mol

Dans un tube scellé flushé à l'argon sont introduits 490 mg (1.5 mmol) de Cs_2CO_3 , 24 mg (5 mol%) de *t*-BuBrettPhos, 9 mg (2.5 mol%) de chlorure d'allylpalladium. Le tube est dégazé puis sont ajoutés 2 mL de toluène fraîchement distillé, 0,1 mL (1.0 mmol) de 3-bromopyridine et 0,13 mL (1.3 mmol) d'éthyl *N*-hydroxyacétimide. Le tube est scellé et chauffé à 60°C pendant 15 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur célite, le gâteau est rincé à l'acétate d'éthyle et le filtrat est concentré. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 100% EP puis 98/2 EP/AE). Le composé souhaité est obtenu sous forme d'une huile jaune.

Rendement : 77%.

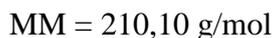
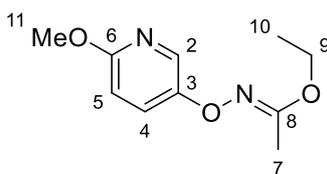
RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : 1.35 (t, $J_{10-9} = 11.2$ Hz, 3H, **H₁₀**), 2.12 (s, 1H, **H₇**), 4.18 (q, $J_{9-10} = 11.2$ Hz, 2H, **H₉**), 7.20 (dd, $J_{4-5} = 13.6$ Hz, $J_{4-6} = 7.6$ Hz, 1H, **H₄**), 7.43-7.48 (m, 1H, **H₅**), 8.21 (dd, $J_{6-5} = 2.4$ Hz, $J_{6-4} = 7.6$ Hz, 1H, **H₆**), 8.48 (d, $J_{2-4} = 4.0$ Hz, 1H, **H₂**).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz) : 14.4 (CH₃, **C₇**), 14.5 (CH₃, **C₁₀**), 63.3 (CH₂, **C₉**), 121.1 (CH, **C₅**), 123.8 (CH, **C₄**), 137.2 (CH, **C₂**), 142.7 (CH, **C₆**), 156.1 (Cq, **C₃**), 166.5 (Cq, **C₈**).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ 181.09715 $[\text{M}+\text{H}]^+$ mesurée 181.09720 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (ATR Diamond, cm^{-1}) : 2982, 1643, 1573, 1308, 976.

***N*-((6-méthoxypyridin-3-yl)oxy)acétimide d'éthyle (38)**



Dans un tube scellé sont introduits 1,8 g (5.5 mmol) de Cs_2CO_3 , 175 mg (10 mol%) de *t*BuBrettPhos et 66 mg (5 mol%) de chlorure d'allylpalladium. Le tube est dégazé puis sont ajoutés 10 mL de toluène fraîchement distillé, 0,7 mL (3.7 mmol) de 5-bromo-2-méthoxypyridine (**37**) et 0,5 mL (4.6 mmol) d'éthyl *N*-hydroxyacétimide. Le tube est scellé puis chauffé à 60°C pendant 15 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur célite, le gâteau est rincé à l'acétate d'éthyle et le filtrat est concentré. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 100% EP puis 98/2 EP/AE). Le composé souhaité est obtenu sous forme d'une pâte jaune.

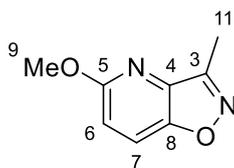
Rendement : 60%.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.34 (t, $J_{10-9} = 7.1$ Hz, 3H, **H₁₀**), 2.10 (s, 3H, **H₇**), 3.90 (s, 3H, **H₁₁**), 4.16 (q, $J_{9-10} = 7.1$ Hz, 2H, **H₉**), 6.68 (d, $J_{5-4} = 9.0$ Hz, 1H, **H₅**), 7.41 (dd, $J_{4-5} = 9.0$ Hz, $J_{4-2} = 3.0$ Hz, 1H, **H₄**), 8.03 (d, $J_{2-4} = 2.7$ Hz, 1H, **H₂**).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : 14.3 (CH₃, **C₁₀**), 14.5 (CH₃, **C₇**), 53.7 (CH₃, **C₁₁**), 63.1 (CH₂, **C₉**), 110.7 (CH, **C₅**), 126.5 (CH, **C₄**), 132.4 (CH, **C₂**), 151.5 (Cq, **C₆**), 159.3 (Cq, **C₃**), 165.9 (Cq, **C₈**).

IR (ATR Diamond, cm^{-1}) : 2986, 2943, 1643, 1484, 1373, 1243, 1051.

5-méthoxy-3-méthylisoxazolo[4,5-*b*]pyridine (39)



MM = 164,06 g/mol

Dans un tube scellé sont introduits 82 mg (0.4 mmol) de composé (**38**) puis sont ajoutés 3 mL de toluène fraîchement distillé. Le tube est scellé puis chauffé à 110°C pendant 8 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est concentré. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP 100% puis 95/5 EP/AE). Le composé est isolé sous forme d'une poudre jaune.

Rendement : 75%.

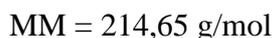
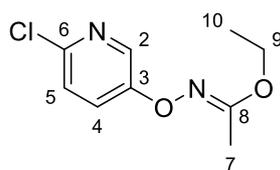
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 2.66 (s, 3H, **H**₁₁), 4.00 (s, 3H, **H**₉), 6.68 (d, *J*₆₋₇ = 8.8 Hz, 1H, **H**₆), 7.65 (d, *J*₇₋₆ = 8.8 Hz, 1H, **H**₇).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : 15.2 (CH₃, **C**₁₁), 54.2 (CH₃, **C**₉), 107.5 (CH, **C**₆), 120.9 (CH, **C**₇), 138.8 (Cq), 146.8 (Cq), 162.5 (Cq), 166.4 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₈H₉N₂O₂ 165.06585 [M+H]⁺ mesurée 165.06639 [M+H]⁺.

IR (ATR Diamond, cm⁻¹) : 2960, 1565, 1398, 1231, 1021.

***N*-((6-chloropyridin-3-yl)oxy)acétimide d'éthyle (41)**



Dans un tube scellé flushé à l'argon sont introduits 1,3 g (3.9 mmol) de CS_2CO_3 , 126 mg (10 mol%) de *t*-BuBrettPhos, 48 mg (5 mol%) de chlorure d'allylpalladium et 500 mg (2.6 mmol) de 5-bromo-2-chloropyridine (**40**). Le tube est dégazé puis sont ajoutés 10 mL de toluène fraîchement distillé et 0,3 mL (3.3 mmol) d'éthyl *N*-hydroxyacétimide. Le tube est scellé et chauffé à 60°C pendant 15 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur célite, le gâteau est rincé à l'acétate d'éthyle et le filtrat est concentré. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 100% EP puis 98/2 EP/AE). Le composé désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 63%.

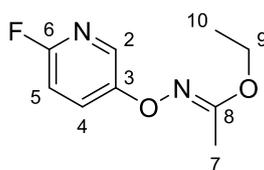
RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) : 1.35 (t, $J_{10-9} = 11.6$ Hz, 3H, **H₁₀**), 2.11 (s, 1H, **H₇**), 4.16 (q, $J_{9-10} = 11.6$ Hz, 2H, **H₉**), 7.21 (d, $J_{5-4} = 14.4$ Hz, 1H, **H₅**), 7.44 (dd, $J_{4-5} = 14.0$ Hz, $J_{4-2} = 4.8$ Hz, 1H, **H₄**), 8.25 (d, $J_{2-4} = 4.4$ Hz, 1H, **H₂**).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.5 MHz) : 14.4 (CH₃, **C₇**), 14.5 (CH₃, **C₁₀**), 63.4 (CH₂, **C₉**), 124.3 (CH, **C₅**), 124.5 (CH, **C₄**), 136.4 (CH, **C₂**), 142.9 (Cq, **C₆**), 155.4 (Cq, **C₃**), 166.8 (Cq, **C₈**).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour $C_9H_{12}ClN_2O_2$ 215.05818 $[M+H]^+$ mesurée 215.05817 $[M+H]^+$.

IR (ATR Diamond, cm^{-1}) : 2982, 1642, 1569, 1451, 1309, 1225, 976.

***N*-((6-fluoropyridin-3-yl)oxy)acétimide d'éthyle (43)**



MM = 198,19 g/mol

Dans un tube scellé sont introduits 900 mg (2.8 mmol) de Cs_2CO_3 , 87 mg (10 mol%) de *t*-BuBrettPhos et 33 mg (5 mol%) de chlorure d'allylpalladium. Le tube est dégazé puis sont ajoutés 5 mL de toluène fraîchement distillé, 0,3 mL (1.8 mmol) de 5-bromo-2-fluoropyridine (42) et 0,25 mL (2.3 mmol) d'éthyl *N*-hydroxyacétimide. Le tube est scellé puis chauffé à 60°C pendant 15 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur célite, le gâteau est rincé à l'acétate d'éthyle et le filtrat est concentré. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 100% EP puis 98/2 EP/AE). Le composé souhaité est obtenu sous forme d'une huile incolore.

Rendement : 27%.

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : 1.35 (t, $J_{10-9} = 11.2$ Hz, 1H, **H₁₀**), 2.12 (s, 3H, **H₇**), 4.16 (q, $J_{9-10} = 11.2$ Hz, 2H, **H₉**), 6.84 (dd, $J_{5-6} = 6.0$ Hz, $J_{5-4} = 14.0$ Hz, 1H, **H₅**), 7.51-7.56 (m, 1H, **H₄**), 8.03-8.05 (m, 1H, **H₂**).

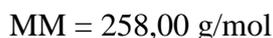
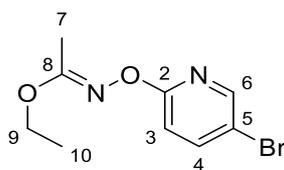
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz) : 14.3 (CH_3 , **C₁₀**), 14.3 (CH_3 , **C₇**), 63.16 (CH_2 , **C₉**), 109.2 (CH , **C₅**), 127.0 (CH , **C₄**), 133.0 (CH , **C₂**), 154.1 (C_q , **C₃**), 156.7 (C_q , **C₆**), 166.4 (C_q , **C₈**).

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 10 MHz) : -77.7 (**F₆**).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{FN}_2\text{O}_2$ 199.08773 $[\text{M}+\text{H}]^+$ mesurée 199.08767 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (ATR Diamond, cm^{-1}) : 2983, 1644, 1472, 1378, 1310, 1227, 976.

***N*-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)acétimide d'éthyle (43bis)**



Dans un tube scellé sont introduits 900 mg (2.8 mmol) de Cs_2CO_3 , 87 mg (10 mol%) de *t*-BuBrettPhos et 33 mg (5 mol%) de chlorure d'allylpalladium. Le tube est dégazé puis sont ajoutés 5 mL de toluène fraîchement distillé, 0,3 mL (1.8 mmol) de 5-bromo-2-fluoropyridine (**42**) et 0,25 mL (2.3 mmol) d'éthyl *N*-hydroxyacétimide. Le tube est scellé puis chauffé à 60°C pendant 15 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur célite, le gâteau est rincé à l'acétate d'éthyle et le filtrat est concentré. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 100% EP puis 98/2 EP/AE). Le composé souhaité est obtenu sous forme d'une huile incolore

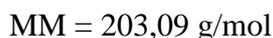
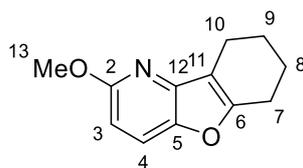
Rendement : 19%.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) : 1.36 (t, $J_{10-9} = 7.2$ Hz, 3H, **H**₁₀), 2.17 (s, 3H, **H**₇), 4.19 (q, $J_{9-10} = 6.8$ Hz, 2H, **H**₉), 7.14 (d, $J_{3-4} = 8.8$ Hz, 1H, **H**₃), 7.74 (dd, $J_{4-3} = 8.8$ Hz, $J_{4-6} = 2.4$ Hz, 1H, **H**₄), 8.26 (d, $J_{6-4} = 2.4$ Hz, 1H, **H**₆).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) : 14.4 (CH₃, **C**₁₀), 14.9 (CH₃, **C**₇), 63.4 (CH₂, **C**₉), 109.9 (CH, **C**₃), 112.5 CH, (**C**₅), 141.8 (CH, **C**₄), 148.4 (CH, **C**₆), 164.4 (Cq, **C**₂), 167.0 (Cq, **C**₈).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour $C_9H_{12}BrN_2O_2$ 259.00767 [M+H]⁺ mesurée 259.00762 [M+H]⁺.

2-méthoxy-6,7,8,9-tétrahydrobenzofuro[3,2-*b*]pyridine (44)



Dans un tube à micro-ondes, 200 mg (1 mmol) du composé **(38)** sont dissous dans 5 mL de dioxane. Sont alors ajoutés 90 μL (5 mmol) d'eau et 0,2 mL (2 mmol) de cyclohexanone. Le tube est dégazé et mis sous argon puis 1,2 mL (5 mmol) d'HCl 4N en solution dans le dioxane sont additionnés lentement. Le tube est scellé puis chauffé à 120°C pendant 2 heures sous irradiation micro-ondes. Le milieu est repris dans l'acétate d'éthyle puis lavé avec une solution saturée de NaHCO_3 . La phase aqueuse est réextraite deux fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques cumulées sont lavées à l'eau distillée avant d'être séchées sur MgSO_4 . Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 95/5 EP/AE). Le composé souhaité est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

Rendement : 56%.

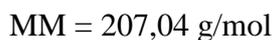
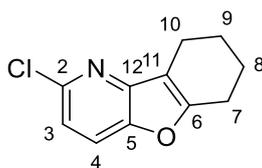
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.81-1.87 (m, 2H, $\text{H}_{8/9}$), 1.91-1.97 (m, 2H, $\text{H}_{8/9}$), 2.67-2.71 (m, 2H, H_{10}), 2.72-2.76 (m, 2H, H_7), 3.97 (s, 3H, H_{13}), 6.54 (d, $J_{3-4} = 8.8$ Hz, 1H, H_3), 7.53 (d, $J_{4-3} = 8.8$ Hz, 1H, H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : 19.8 (CH_2 , C_{10}), 22.7 (CH_2 , $\text{C}_{8/9}$), 23.0 (CH_2 , $\text{C}_{8/9}$), 24.0 (CH_2 , C_7), 53.8 (CH_3 , C_{13}), 104.7 (CH, C_3), 114.1 (Cq), 120.5 (CH, C_4), 143.6 (Cq), 144.8 (Cq), 158.3 (Cq), 161.5 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ 204.10191 $[\text{M}+\text{H}]^+$ mesurée 204.10239 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (ATR Diamond, cm^{-1}) : 2936, 2857, 1577, 1415, 1247, 1034.

2-chloro-6,7,8,9-tétrahydrobenzofuro[3,2-*b*]pyridine (46a)



Dans un tube à micro-ondes, 200 mg (0.9 mmol) du composé (**41**) sont dissous dans 5 mL de dioxane. Sont alors ajoutés 90 μ L (5 mmol) d'eau et 0,2 mL (2 mmol) de cyclohexanone. Le tube est dégazé et mis sous argon puis 1,2 mL (5 mmol) d'HCl 4N en solution dans le dioxane sont additionnés lentement. Le tube est scellé puis chauffé à 120°C pendant 2 heures sous irradiation micro-ondes. Le milieu est repris dans l'acétate d'éthyle puis lavé avec une solution saturée de NaHCO₃. La phase aqueuse est réextraite deux fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques cumulées sont lavées à l'eau distillée avant d'être séchées sur MgSO₄. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 95/5 EP/AE). Le produit souhaité est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

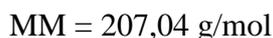
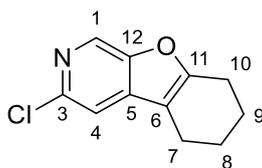
Rendement : 27%.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1.82-1.88 (m, 2H, **H₈**), 1.93-1.99 (m, 2H, **H₉**), 2.71-2.78 (m, 4H, **H₇** et **H₁₀**), 7.11 (d, $J_{5-4} = 8.8$ Hz, 1H, **H₅**), 7.57 (d, $J_{4-5} = 8.8$ Hz, 1H, **H₄**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : 19.6 (CH₂, **C₁₀**), 22.4 (CH₂, **C_{8/9}**), 22.7 (CH₂, **C_{8/9}**), 24.0 (CH₂, **C₇**), 114.2 (Cq), 117.7 (CH, **C₃**), 119.8 (CH, **C₄**), 146.1 (Cq), 146.5 (Cq), 148.4 (Cq), 160.7 (Cq).

IR (ATR Diamond, cm⁻¹) : 3083, 2943, 2839, 1573, 1427, 1209.

3-chloro-5,6,7,8-tétrahydrobenzofuro[2,3-*c*]pyridine (46b)



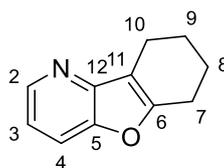
Dans un tube à micro-ondes, 200 mg (0.9 mmol) du composé (**41**) sont dissous dans 5 mL de dioxane. Sont alors ajoutés 90 μL (5 mmol) d'eau et 0,2 mL (2 mmol) de cyclohexanone. Le tube est dégazé et mis sous argon puis 1,2 mL (5 mmol) d'HCl 4N en solution dans le dioxane sont additionnés lentement. Le tube est scellé puis chauffé à 120°C pendant 2 heures sous irradiation micro-ondes. Le milieu est repris dans l'acétate d'éthyle puis lavé avec une solution saturée de NaHCO_3 . La phase aqueuse est réextraite deux fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques cumulées sont lavées à l'eau distillée avant d'être séchées sur MgSO_4 . Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 95/5 EP/AE). Le produit souhaité est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

Rendement : 19%.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.83-1.89 (m, 2H, $\text{H}_{8/9}$), 1.93-1.99 (m, 2H, $\text{H}_{8/9}$), 2.57-2.61 (m, 2H, H_{10}), 2.75-2.79 (m, 2H, H_7), 7.35 (s, 1H, H_4), 8.45 (s, 1H, H_1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : 20.3 (CH_2 , C_{10}), 22.4 (CH_2 , $\text{C}_{8/9}$), 22.6 (CH_2 , $\text{C}_{8/9}$), 23.8 (CH_2 , C_7), 112.8 (Cq), 113.5 (CH, C_4), 131.8 (CH, C_1), 138.8 (Cq), 143.4 (Cq), 151.1 (Cq), 160.6 (Cq).

6,7,8,9-tétrahydrobenzofuro[3,2-*b*]pyridine (47)



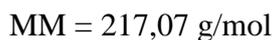
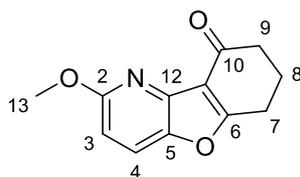
MM = 173,08 g/mol

Dans un tube à micro-ondes, 200 mg (1.1 mmol) du composé **(35)** sont dissous dans 5 mL de dioxane. Sont alors ajoutés 90 μL (5.5 mmol) d'eau et 0,2 mL (2.2 mmol) de cyclohexanone. Le tube est dégazé et mis sous argon puis 1,4 mL (5.5 mmol) d'HCl 4N en solution dans le dioxane sont additionnés lentement. Le tube est scellé puis chauffé à 120°C pendant 2 heures sous irradiation micro-ondes. Le milieu est repris dans l'acétate d'éthyle puis lavé avec une solution saturée de NaHCO_3 . La phase aqueuse est réextraite deux fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques cumulées sont lavées à l'eau distillée avant d'être séchées sur MgSO_4 . Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 95/5 EP/AE). Le produit souhaité est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

Rendement : Traces.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.84-2.02 (m, 4H, **H**_{8/9}), 2.75-2.80 (m, 4H, **H**_{7/10}), 7.11 (dd, $J_{4-3} = 8.3$ Hz, $J_{4-2} = 5.0$ Hz, 1H, **H**₄), 7.62 (dd, $J_{3-4} = 8.3$ Hz, $J_{3-5} = 1.2$ Hz, 1H, **H**₃), 8.45 (dd, $J_{2-4} = 5.0$ Hz, $J_{2-3} = 1.0$ Hz, 1H, **H**₂).

2-méthoxy-7,8-dihydrobenzofuro[3,2-b]pyridin-9(6H)-one (60)



Dans un tube à micro-ondes, 50 mg (0.25 mmol) du composé **(38)** sont dissous dans 2 mL de dioxane. Sont alors ajoutés 24 μL (1.25 mmol) d'eau et 53 mg (0.50 mmol) de 1,3-cyclohexanedione. Le tube est dégazé et mis sous argon puis 30 μL (1.25 mmol) d'HCl 4N en solution dans le dioxane sont additionnés lentement. Le tube est scellé puis chauffé à 120°C pendant 2 heures sous irradiation micro-ondes. Le milieu est repris dans l'acétate d'éthyle puis lavé avec une solution saturée de NaHCO₃. La phase aqueuse est réextraite deux fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques cumulées sont lavées à l'eau distillée avant d'être séchées sur MgSO₄. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 95/5 EP/AE). Le composé souhaité est obtenu sous la forme d'une poudre beige.

Rendement : 56%.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 2.24-2.30 (m, 2H, **H₈**), 2.62-2.65 (m, 2H, **H₉**), 3.05 (t, $J_{7-8} = 6.4$ Hz, 2H, **H₇**), 4.07 (s, 3H, **H₁₃**), 6.68 (d, $J_{3-4} = 8.8$ Hz, 1H, **H₃**), 7.64 (d, $J_{4-3} = 9.2$ Hz, 1H, **H₄**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : 22.4 (CH₂, **C₈**), 24.5 (CH₂, **C₇**), 38.4 (CH₂, **C₉**), 54.1 (CH₃, **C₁₃**), 107.8 (CH, **C₃**), 116.5 (Cq), 121.6 (CH, **C₄**), 140.3 (Cq), 144.0 (Cq), 163.0 (Cq), 173.0 (Cq), 193.5 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : calculée pour C₁₂H₁₂NO₃ 218.08117 [M+H]⁺ mesurée 218.08066 [M+H]⁺.

Audrey COUHERT

Conception de Ligands Mixtes Mélatoninergiques et Sérotoninergiques à Structure Azaindolique et Furopyridinique

Résumé :

La mélatonine est une neurohormone sécrétée en période nocturne dans la glande pinéale. Elle régule les rythmes biologiques et influe sur différents processus physiologiques. Son implication ainsi que celle de la sérotonine, un neurotransmetteur, dans certains troubles de l'humeur font des récepteurs associés à ces deux hormones (MT_1 , MT_2 et $5-HT_{2c}$ respectivement) des cibles innovantes pour le développement de nouveaux antidépresseurs.

Dans le cadre de cette thèse, des ligands mixtes mélatoninergiques et sérotoninergiques en série 7-azaindolique ont été synthétisés et testés biologiquement.

L'élaboration de dérivés furo[3,2-*b*]pyridiniques a permis d'évaluer le potentiel biologique de ce squelette original et de mettre au point une nouvelle méthode de synthèse de ce motif. Ces travaux ont également été l'occasion d'étudier l'influence sur l'affinité et l'activité mélatoninergiques de la présence de différents groupements aryles plus ou moins volumineux en position 2 du noyau.

Le dernier objectif a consisté dans le développement d'une voie d'accès à des analogues furopyridiniques tricycliques. Le raisonnement méthodologique poursuivi réside dans la mise en place d'une séquence réactionnelle permettant d'accéder aux structures désirées *via* une procédure courte et efficace.

Mots clés : mélatonine, sérotonine, 7-azaindole, furo[3,2-*b*]pyridine

Conception of new azaindolic and furopyridinic ligands with melatoninergic and serotoninergic activity.

Summary :

Melatonin is a neurohormone secreted in the pineal gland during dark phases. This regulator of the biological clock is thus involved in several physiological process. Melatonin and serotonin, a neurotransmitter, are involved in some mood disorders, leading to consider associated receptors (MT_1 , MT_2 and $5-HT_{2c}$ respectively) as innovative targets for the development of new antidepressant.

During this PhD, some 7-azaindolic ligands with both melatoninergic and serotoninergic activity were synthesized and tested from a biological point of view.

Elaboration of furo[3,2-*b*]pyridinic derivatives allow us to evaluate the biological potential of this scaffold and to develop a new synthetic pathway to this pattern. This work has been the opportunity to study the influence of bulky aryl groups at C2 position over affinity and activity of these molecules towards melatoninergic receptors.

The last aim consisted in developing a new methodology to access tricyclic furopyridinic analogues with a short and efficient chemical sequence.

Keywords : melatonin, serotonin, 7-azaindole, furo[3,2-*b*]pyridine

Institut de Chimie Organique et Analytique
Rue de Chartres
45100 ORLEANS



