HAL
open science

Application des réactions pallado-catalysées à la synthèse de ligands de RCPGs de neuropeptides (NPFF1/2, GPR54) : pepetidomimétiques et dérivés polysubstitués de pyridine

Christelle Doebelin

To cite this version:

Christelle Doebelin. Application des réactions pallado-catalysées à la synthèse de ligands de RCPGs de neuropeptides (NPFF1/2, GPR54) : pepetidomimétiques et dérivés polysubstitués de pyridine. Autre. Université de Strasbourg, 2013. Français. NNT : 2013STRAF046 . tel-01164992

HAL Id: tel-01164992

https://theses.hal.science/tel-01164992

Submitted on 18 Jun 2015

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

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

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Laboratoire d'Innovation Thérapeutiques UMR7200

THÈSE présentée par :

Christelle DOEBELIN

soutenue le : **21 octobre 2013**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Chimie

Application des réactions pallado-catalysées à la synthèse de ligands de RCPGs de neuropeptides ($NPFF_{1/2}$, GPR54): peptidomimétiques et dérivés polysubstitués de pyridine.

THÈSE dirigée par :

Dr. BOURGUIGNON Jean-Jacques Directeur de recherches émérite CNRS, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Dr. AMBLARD Muriel Directeur de recherches CNRS, Université de Montpellier
Pr. KNOCHEL Paul Professeur, Université de Munich

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Pr. COLOBERT Françoise Professeur, Université de Strasbourg

Christelle DOEBELIN

Application des réactions pallado-catalysées à la synthèse de ligands de RCPGs de neuropeptides ($NPFF_{1/2}$, GPR54): peptidomimétiques et dérivés polysubstitués de pyridine.

Résumé

Les récepteurs du neuropeptide FF (NPFF) et GPR54 font partie d'une sous-famille de récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) de neuropeptides, qui présentent dans la partie C-terminale une même séquence Arg-Phe-NH_2.

Ce motif dipeptidique a servi initialement à concevoir des ligands nanomolaires des R-NPFF. Cette même approche a été reprise pour développer des ligands agonistes de GPR54 en optimisant la partie N-terminale du dipeptide (synthèse de dérivés de N-(4-phénylacétylen)phénylcarbonyl Arg-Trp-NH_2 par une réaction de Sonogashira sur support solide).

Plusieurs composés peptidomimétiques de la séquence Arg-Phe ont aussi été synthétisés (gem-diaminals, pipérazinones, imidazole-4-carboxamides, indole-2-carboxamides). Certains d'entre eux ont montré une affinité comparable à celle de leurs analogues en série dipeptides.

Un dérivé de 2-N-acylamino-3-cyanopyridine a été identifié comme hit, puis optimisé par les chercheurs des laboratoires Takeda. Ce composé se lie puissamment et sélectivement à GPR54 (Ki~5nM). Cependant le mode d'interaction de cette pyridine polyfonctionnelle n'est pas connu, et a nécessité la mise au point de nouvelles approches faisant appel aux réactions pallado-catalysées (Suzuki-Miyaura, Sonogashira, Buchwald-Hartwig). L'analyse RSA conduit à l'hypothèse d'un mode d'interaction complexe mettant en jeu un système électronique particulier incluant un cortège de liaisons hydrogène intramoléculaires impliquant l'azote sp2 de la pyridine, les deux groupements accepteurs-donneurs de liaison hydrogène en position 2 et 6 et le groupe cyano en position 3.

La stratégie méthodologique développée dans le cadre du projet pharmacochimique a pu être appliquée avec succès pour la première synthèse connue à ce jour d'une pyridine pentasubstituée portant cinq aromatiques différents, et nécessitant un contrôle régiosélectif et séquentiel de cinq réactions de Suzuki-Miyaura. Cette approche est modulable et pourra être appliquée à la synthèse de nouvelles pyridines polysubstituées/fonctionnalisées pour la synthèse de nouveaux pharmacophores.

Mots-clés: Récepteurs NPFF et GPR54, Peptidomimétiques, Pyridines, Réactions pallado-catalysées.

Résumé en anglais

Neuropeptide FF (NPFF) receptors and GPR54 belong to a sub-class of G protein coupled receptors (GPCR's) of neuropeptides containing in their C-terminal part the same dipeptidic Arg-Phe-NH_2 fragment.

This motif served initially for designing nanomolar ligands of NPFF-R. A similar approach was also used in this work for developing agonists dipeptides acting at GPR54, after structural optimization of the dipeptide N-acyl part (solid phase synthesis of N-(4-phenylacetylen)phenylcarbonyl Arg-Trp-NH_2 by Sonogashira reaction).

Several series of Arg-Phe peptidomimetics were also synthesized (gem-diaminals, piperazinones, imidazol-4-carboxamides, indol-2-carboxamides). Some of them presented affinity profiles similar to those obtained with the corresponding N-acyl RFamides.

A non peptidic compound deriving from 2-N-acylamino-3-cyanopyridine was recently identified as a hit, which was further optimized by Takeda laboratories. This compound binds potently to GPR54 (Ki~5nM). However the mode of interaction of this polyfunctional pyridine within the active site of GPR54 is poorly understood. We investigated more structural analogues by means of pallado-catalyzed reactions (Suzuki-Miyaura, Sonogashira, Buchwald-Hartwig). SAR analysis highlighted a complex mode of interaction of this series of compounds, involving a set of intramolecular hydrogen bond acceptor-donor systems between pyridine sp2 nitrogen, and the two fragments on position 2 and 6 of the pyridine. In addition the cyano group may be also involved as inducer of a specific electronic current along the main core of the molecule.

The strategy developed for the design and synthesis of novel ligands deriving from pyridine could also be applied with success for the first synthesis known to date of a pentasubstituted pyridine bearing five different aromatic rings by means of a five Suzuki-Miyaura reactions. This approach is versatile and will be applied in the future for providing novel polysubstituted/functionalized pyridine compounds as novel pharmacological agents.

Keywords: Receptors NPFF and GPR54, Peptidomimetics, Pyridines, Pallado-catalyzed reactions.

THESE

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université de Strasbourg

Discipline: Chimie organique

Spécialité: Chimie médicinale

Présentée par

Christelle DOEBELIN

Application des réactions pallado-catalysées à la synthèse de ligands de RCPGs de neuropeptides ($NPFF_{1/2}$, GPR54) : peptidomimétiques et dérivés polysubstitués de pyridine.

Soutenue publiquement le 21 octobre 2013

devant le jury composé de :

Mme Muriel AMBLARD Directeur de recherches CNRS, Université de Montpellier	Rapporteur
M. Paul KNOCHEL Professeur, Université de Munich	Rapporteur
Mme Françoise COLOBERT Professeur, Université de Strasbourg	Examinateur
M. Jean-Jacques BOURGUIGNON Directeur de recherches émérite CNRS, Université de Strasbourg	Directeur de thèse
Mme Martine SCHMITT Chargé de recherche CNRS, Université de Strasbourg	Encadrant
M. Frédéric BIHEL Chargé de recherche CNRS, Université de Strasbourg	Encadrant

"It always seems impossible until it's done"

Nelson Mandela

Remerciements

Avant de commencer la présentation de mes travaux de thèse, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à ce travail et à mon épanouissement personnel.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude envers Madame Muriel Amblard, Madame Françoise Colobert et Monsieur Paul Knochel pour l'immense honneur qu'ils me font de juger mes travaux de thèse.

Cette thèse s'est déroulée au sein du Laboratoire d'Innovation Thérapeutique et je tiens à remercier son directeur Monsieur Marcel Hibert pour son accueil et pour les cours d'initiation à la biologie moléculaire qu'il m'a prodigués.

Je souhaite témoigner toute ma reconnaissance à Monsieur Jean-Jacques Bourguignon, qui a dirigé ces travaux, pour m'avoir fait entrer dans le monde de la pharmacochimie. Je le remercie pour sa disponibilité, ses encouragements, ses nombreux conseils éclairés ainsi que pour tout le savoir qu'il m'a transmis avec passion durant ces trois années de thèse.

Je n'aurais jamais pu réaliser tous ces projets sans l'implication et les précieux conseils de mes deux encadrants Madame Martine Schmitt et Monsieur Frédéric Bihel. Je les remercie infiniment pour leur disponibilité, et leur confiance. Grace à eux j'ai pu donner le meilleur de moi-même, et je suis heureuse d'avoir pu profiter de leurs nombreuses connaissances et compétences.

Je souhaiterais remercier toutes les personnes du service commun d'analyse. Notamment Pascale Buisine, Patrick Wehrung et Cyril Antheaume pour toute l'aide qu'ils m'ont apportée Je remercie également Nicolas Humbert pour m'avoir accompagné dans mes analyses de fluorescence et Gaëlle Blond pour ses précieux conseils qui m'ont permis d'obtenir mes premiers monocristaux. Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance à toutes les personnes membres de l'UMR7200 pour leurs nombreux conseils avisés.

Un grand merci à toutes les personnes que j'ai pu côtoyer au sein du laboratoire pour tout ce qu'elles m'ont apporté durant ces trois années de thèse : Claude, Hassan, François, Jacques, Claire, Alexandra, Arthur, João, Hussein, Emilie, Maud, Song-Lin, Cédric, Jessica, Jean-François, Corine, Stéphanie, Pierre,… ainsi que mes deux stagiaires Manon et Quentin.

Je tiens à remercier tout particulièrement Séverine et Elsa pour leurs bons conseils, leurs disponibilités et leur amitié.
Patrick je ne sais comment te remercier pour ces trois années où tu as été présent dans les bons et les mauvais moments. Merci pour tes conseils, tes encouragements et ton soutien sans faille tant sur le plan professionnel que personnel.

Je souhaiterais remercier tous mes amis : Marie, Audrey, Maxence, France, Anaïs, Cyril et Cédric pour tous les bons moments et les franches rigolades qu'on a eues depuis le lycée.

Merci à Julien et Elodie pour toutes les bonnes soirées passées ensembles. Merci à tous d'avoir été là et de toujours l'être.

J'ai une pensée pour toute ma famille, en particulier mes parents et ma sœur pour leur soutient et leurs encouragements pendant toutes ces années. Votre aide m'a été précieuse.

Pour finir je souhaiterais remercier tendrement Laurent pour sa patience, ses nombreux encouragements et pour toute l'attention dont il a fait preuve envers moi ces six dernières années.

Résumé

Les récepteurs du neuropeptide FF (NPFF) et GPR54 font partie d'une sous-famille de récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) de neuropeptides, qui présentent dans la partie C-terminale une même séquence Arg-Phe-NH_2.

Ce motif dipeptidique a servi initialement à concevoir des ligands nanomolaires des R-NPFF. Cette même approche a été reprise pour développer des ligands agonistes de GPR54 en optimisant la partie N-terminale du dipeptide (synthèse de dérivés de N-(4-phénylacétylen)phénylcarbonyl Arg-Trp-NH_2 par une réaction de Sonogashira sur support solide).

Plusieurs composés peptidomimétiques de la séquence Arg-Phe ont aussi été synthétisés (gem-diaminals, pipérazinones, imidazole-4-carboxamides, indole-2-carboxamides). Certains d'entre eux ont montré une affinité comparable à celle de leurs analogues en série dipeptides.

Un dérivé de 2-N-acylamino-3-cyanopyridine a été identifié comme hit, puis optimisé par les chercheurs des laboratoires Takeda. Ce composé se lie puissamment et sélectivement à GPR54 (Ki~5nM). Cependant le mode d'interaction de cette pyridine polyfonctionnelle n'est pas connu, et a nécessité la mise au point de nouvelles approches faisant appel aux réactions pallado-catalysées (Suzuki-Miyaura, Sonogashira, Buchwald-Hartwig). L'analyse RSA conduit à l'hypothèse d'un mode d'interaction complexe mettant en jeu un système électronique particulier incluant un cortège de liaisons hydrogène intramoléculaires impliquant l'azote sp^2 de la pyridine, les deux groupements accepteurs-donneurs de liaison hydrogène en position 2 et 6 et le groupe cyano en position 3.

La stratégie méthodologique développée dans le cadre du projet pharmacochimique a pu être appliquée avec succès pour la première synthèse connue à ce jour d'une pyridine pentasubstituée portant cinq aromatiques différents, et nécessitant un contrôle régiosélectif et séquentiel de cinq réactions de Suzuki-Miyaura. Cette approche est modulable et pourra être appliquée à la synthèse de nouvelles pyridines polysubstituées/fonctionnalisées pour la synthèse de nouveaux pharmacophores.

Mots-clés : Récepteurs NPFF et GPR54, Peptidomimétiques, Pyridines, Réactions pallado-catalysées.

Abstract

Neuropeptide FF (NPFF) receptors and GPR54 belong to a sub-class of G protein coupled receptors (GPCR's) of neuropeptides containing in their C-terminal part the same dipeptidic Arg-Phe-NH_2 fragment.

This motif served initially for designing nanomolar ligands of NPFF-R. A similar approach was also used in this work for developing agonists dipeptides acting at GPR54, after structural optimization of the dipeptide N-acyl part (solid phase synthesis of N-(4-phenylacetylen)phenylcarbonyl Arg-Trp-NH_2 by Sonogashira reaction).

Several series of Arg-Phe peptidomimetics were also synthesized (gem-diaminals, piperazinones, imidazol-4-carboxamides, indol-2-carboxamides). Some of them presented affinity profiles similar to those obtained with the corresponding N-acyl RFamides.

A non peptidic compound deriving from 2-N-acylamino-3-cyanopyridine was recently identified as a hit, which was further optimized by Takeda laboratories. This compound binds potently to GPR54 (Ki~5nM). However the mode of interaction of this polyfunctional pyridine within the active site of GPR54 is poorly understood. We investigated more structural analogues by means of pallado-catalyzed reactions (Suzuki-Miyaura, Sonogashira, Buchwald-Hartwig). SAR analysis highlighted a complex mode of interaction of this series of compounds, involving a set of intramolecular hydrogen bond acceptor-donor systems between pyridine sp^2 nitrogen, and the two fragments on position 2 and 6 of the pyridine. In addition the cyano group may be also involved as inducer of a specific electronic current along the main core of the molecule.

The strategy developed for the design and synthesis of novel ligands deriving from pyridine could also be applied with success for the first synthesis known to date of a pentasubstituted pyridine bearing five different aromatic rings by means of a five Suzuki-Miyaura reactions. This approach is versatile and will be applied in the future for providing novel polysubstituted/functionalized pyridine compounds as novel pharmacological agents.

Keywords: Receptors NPFF and GPR54, Peptidomimetics, Pyridines, Pallado-catalyzed reactions.

Liste des abréviations

Ac	Acétyle
Ada	Adamantane
Aic	2-aminoindane-2-carboxylique
Amb	Acide (4-(mainométhyl)benzoïque
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
Ar	Aryle
Atc	2-aminotétraline-2-carboxylique
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
Bn	Benzyle
Boc	Tert-butyloxycarbonyle
Boc_2O	Di-*tert*-butyl dicarbonate
BOP	Benzotriazolyl-O-3-(diméthylamino)-phosphonium hexafluorophosphate
BrettPhos	2-(dicyclohéxylphosphino)3,6-diméthoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphényle
Bt	Benzotriazole
Bu	Butyle
Bz	Benzoyle
°C	Degré(s) Celsius
C	Concentration
cat.	Catalytique
CCK	Cholécystokinine
cf.	Confère
Cha	3-cyclohexylalanine
CHO	Chinese Hamster Ovary (lignée céllulaire)
Cit	Citruline
δ	Déplacement chimique exprimée en ppm
Δ	Chauffage
d	Doublet
dba	dibenzylidèneacétone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC	N,N'-dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
dd	Doublet dédoublé
DEAD	Diéthyl azodicarboxylate
DIC	N,N′-diisopropylcarbodiimide
DIEA	Diisopropyléthylamine
DMAP	4-(diméthylamino)-pyridine
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	N,N-diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppp	1,3-bis(diphénylphosphino)propane
dtbpf	1,1′-bis(di-*tert*-butylphosphino)férrocene
ΔPhe	Déhydrophénylalanine
ε	Coefficient d'absorption molaire
EDCI	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
éq.	Equivalent
ESI	Electrospray ionisation

Et	Ethyle
ESBS	Ecole Supérieure de Biotechnologie de Strasbourg
Fmoc	Fluorenylmethyloxycarbonyle
FRET	Fluorescence Resonance Energy Transfert technologie
FSH	Follicle Stimulating Hormone
g	Gramme(s)
Gmb	Acide 4-(guanidinométhyl)benzoïque
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone
GP	Groupement protecteur
GPR	G protein-coupled receptor
h	Heure(s)
HATU	1-[bis(dimethylamino)methylene]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium 3-oxid hexafluorophosphate
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HOBT	1-hydroxybenzotriazole
HPA	Homophénylalanine
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectrum
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
HTRF	Homogeneous Time-Resolved Fluorescence
Hz	Hertz
IBTFA	Iodobenzene bis(trifluoroacetate)
IC_{50}	Concentration de ligand permettant de déplacer 50% du ligand endogène
INCI	Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives de *Strasbourg*
Ing	Indanylglycine
Ioc	Dihydroindole-2-carboxylique
iPr.HCl	Chlorure de1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazolium
J	Constante de Couplage
Kd	Constante de dissociation du ligand avec le réacepteur
Ki	Concentration nécessaire pour occuper 50% du site actif
λ	Longueur d'onde
LC/MS	HPLC couplé à un spectrophotomètre de masse
LH	Luteinizing Hormone
LiHMDS	Lithium hexaméthyl-disilylamide
µL	Microlitre(s)
µM	Micromolaire(s)
m	Multiplet
mCPBA	3-chloroperbenzoic acid
mL	Millilitre(s)
mmol	Millimole(s)
mg	Milligramme(s)
min.	Minute(s)
Me	Méthyle
MOM	Méthyl-méthyl-ether
ms	Milliseconde(s)
MSH	Melanocyte Stimulating Hormone (mélanocortine)
µw	Micro-ondes
Nal(2)	3-(2-naphthylalanine)
NBS	*N*-bromosuccinimide
NCS	*N*-chlorosuccinimide

NIS	*N*-iodosuccinimide
nM	Nanomolaire (s)
nm	Nanomètre(s)
NMP	N-méthyl-2-pyrrolidinone
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
NPA	N-propylapomorphine
NPFF	Neuropeptide FF
NPY	Neuropeptide Y
OIH	Hyperalgésie induite pas les opiacés
OPP	Ortho-phénylphényle
OPB	Ortho-phénylbenzoyle
Orn	Ornithine
Φ	Rendement quantique
Pbf	2,2,4,6,7-pentaméthyl-dihydrobenzofuran-5-sulfonyl
Ph	Phényle
Phen	Phénéthylamine
Pip.	Pipéridine
PMB	Para-méthoxybenzyle
ppm	Partie par million
psi	Pounds per square inch
Py	Pyridine
RCPG	Récepteurs couplés à des protéines G
Rdt	Rendement
Rf	Rapport frontal
RMN	Résonance magnétique nucléaire
R-NPFF	Récepteur du neuropeptide FF
RSA	Relation structure-activité
RX	Rayon X
Sol.	Solvant
SPhos	2-dicyclohéxylphosphino-2′,6′-diméthoxybiphényl
t	triplet
T°	Température
t.a.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de terbutylammonium
tBu	Tert-Butyle
Tf	Triflate
Tf_2O	Anhydride triflique
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
THP	Tétrahydropyrane
Tic	Tétrahydroisoquinoline-3-carboxylique
TIS	Triisopropylsilane
TOF	Analyseur à temps de vol
Tps	Temps
Ts	Tosyle
UV	Ultraviolet
Xaa	Acide aminé
Xantphos	4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthene
XPhos	2-bicyclohéxylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphényle
3-pp	3-phénylproline

Acides aminés naturels

A ou Ala	Alanine
C ou Cys	Cystéine
D ou Asp	Acide aspartique
E ou Glu	Acide glutamique
F ou Phe	Phénylalanine
G ou Gly	Glycine
H ou His	Histidine
I ou Ile	Isoleucine
K ou Lys	Lysine
L ou Leu	Leucine
M ou Met	Méthionine
N ou Asn	Asparagine
P ou Pro	Proline
Q ou Gln	Glutamine
R ou Arg	Arginine
S ou Ser	Sérine
T ou Thr	Thréonine
V ou Val	Valine
W ou Trp	Tryptophane
Y ou Tyr	Tyrosine

Avant-propos 19

Chapitre I : Ligands des récepteurs de neuropeptides à séquence RFamide (NPFF, GPR54) : analyse bibliographique 25

1. Stratégie pharmacochimique de développement de nouveaux ligands 25
2. Récepteurs (RCPG) de neuropeptides à séquence RFamide C-terminale. 29
   - 2.1. Présentation des ligands endogènes dérivés de la séquence RFamide 30
   - 2.2. Les récepteurs NPFF comme système anti-opiacé 31
   - 2.3. Ligands des R-NPFF 34
     - 2.3.1. Ligands peptidiques 34
     - 2.3.2. Ligands hétérocycliques 37
   - 2.4. Implications physiologiques de GPR54 37
   - 2.5. Ligands des R-GPR54 39
     - 2.5.1. Ligands peptidiques 39
     - 2.5.2. Ligands hétérocycliques 40
3. Conception rationnelle de dérivés et d'analogues rigidifiés des α-aminoacides Arg, Phe et du squelette dipeptidique. 41
   - 3.1. Rigidification de la chaîne latérale des α-aminoacides 42
   - 3.2. Cas de l'arginine 42
   - 3.3. Cas de la phénylalanine 44
   - 3.4. Modification du squelette peptidique 45
4. Pyridine: répartiteur de fragments spécifiques d'α-aminoacides. 48
   - 4.1. La pyridine comme répartiteur d'interactions 48
   - 4.2. Peptidomimétique de PLG dérivé de pyridine 49

Chapitre II: Conception et synthèse de dérivés du dipeptide Arg-Phe en tant que ligand de GPR54 53

1. Description des travaux réalisés dans la littérature 53
   - 1.1. Etudes RMN réalisées sur Kiss13 et Kiss10 54
   - 1.2. Etudes réalisées sur le pentapeptide Kiss(6-10) 55
2. Troncature du ligand Kiss13 58
   - 2.1. Etude des relations structures-activités autour du dipeptide Bz-Arg-Phe-NH_2 60
     - 2.1.1. Remplacement de la phénylalanine 60
     - 2.1.2. Délétion du $CONH_2$ en partie C-terminale 61
     - 2.1.3. Modification de la configuration de l'arginine et du tryptophane 62
     - 2.1.4. Recherche d'une interaction additionnelle en partie N-terminale de Bz-Arg-Xaa-NH_2 62
   - 2.2. Exploration de la poche hydrophobe: localisation spatiale de Phe$^{(6)}$ 63

2.2.1. Objectifs 63
2.2.2. Recherche de la zone hydrophobe par insertion d'un espaceur portant un aromatique en partie C-terminale 65
2.2.3. Recherche de la zone hydrophobe par insertion d'un espaceur portant un aromatique en partie N-terminale 65

3. Dérivation du dipeptide N-(4-phényléthynylbenzoyl)-Arg-Trp-NH_2 69

3.1. Les réactions pallado-catalysées sur support solide 70
3.2. Mise au point de la double réaction de Sonogashira sur phase solide 70
3.3. Application de la réaction de Suzuki sur support solide 76
3.4. Tests in vitro: liaison et fonction 77
3.5. Etudes in vivo 79

4. Conclusion 79

Chapitre III : Conception et synthèse de peptidomimétiques du dipeptide Arg-Phe-NH_2 et de l'arginine 83

1. Objectifs pharmacochimiques 83
2. Présentation et sélection de ligands des récepteurs du NPFF 84

2.1. Dipeptides: analyse RSA 86
2.2. α-aminoacides: analyse RSA 87
2.3. Conclusions sur les analyses RSA des dipeptides et α-aminoacides ligands des R-NPFF 89

3. Synthèse des gem-diamines 90

3.1. Concept et exemples de la littérature 90
3.2. Synthèse des gem-diamines: état de la littérature 91
3.3. Synthèse des gem-diamines en partie C-terminale des dipeptides Bz-Arg-Xaa-NH_2 . 93
3.4. Synthèse des gem-diamines en partie C-terminale de l'α-aminoacide Arg 94
3.5. Analyse RSA 99

4. Synthèse de pipérazinones optiquement actives 100

4.1. Concept et exemple de la littérature 100
4.2. Synthèse des pipérazinones: état de la littérature 101
4.3. Synthèse des pipérazinones en tant que mimétiques de ligands des récepteurs NPFF 103
4.4. Analyse RSA 105

5. Synthèse d'imidazole-4-carboxamides 106

5.1. Concept et exemple de la littérature 106
5.2. Synthèse des dérivés d'acides imidazoles-4-carboxyliques: état de la littérature 107
5.3. Synthèse d'imidazole-4-carboxamides en tant que mimétique de ligand des récepteurs NPFF 110

6. Synthèse d'indole-2-carboxamides 114
6.1. Concept et exemple de la littérature 114
6.2. Synthèse et dérivations d'indole-2-carboxylique: état de la littérature 115
6.3. Synthèse d'indole-2-carboxamides en tant que mimétiques de dérivés d'arginines comme ligands des récepteurs NPFF 118
6.4. Analyse RSA 120
7. Conclusion 121

Chapitre IV: Conception et synthèse de dérivés de pyridines comme ligands de GPR54 125

1. Présentation des travaux de la littérature 125
2. Objectifs pharmacochimiques 127
3. Synthèses de 2-aminopyridines et analogues: travaux personnels 131
3.1. Synthèse des molécules de référence issues de la littérature 131
3.2. Etude du rôle du groupement cyano 132
3.2.1. Suppression du cyano: préparation du composé **203** 132
3.2.2. Préparation de la pyrimidine **207** 133
3.3. Influence de l'azote de la pyridine 134
3.3.1. Préparation du composé **204**: remplacement de la pyridine par un phényle 135
3.3.2. Déplacement de l'azote de la pyridine 136
3.4. Modification de la nature et du positionnement de l'espaceur portant le cation 137
3.5. Insertion d'un cation guanidinium pour mimer l'arginine 141
3.5.1. Remplacement de la chaine cationique par une guanidine : préparation de la 4-phénylguanidine pyridine **211** 142
3.5.2. Essai de préparation du composé **213**: remplacement de la fonction NH-acyle par une guanidine 143
3.5.3. Remplacement du phénol par une guanidine 144
3.5.4. Synthèse de la 2-N-acyl-5-aryl-6-guanidinylpyridine 146
3.6. Rôle du fragment NH acyle et dérivés de 2-aminopyridine 150
4. Analyse RSA 155
4.1. Evaluation in vitro des composés 1, 2 et 200 (molécules de référence) de la littérature 156
4.2. Délétion du groupement cyano et influence du positionnement de l'azote de la pyridine 157
4.3. Modulation de la nature de l'espaceur et de son positionnement et insertion d'une guanidine sur la plateforme pyridine 159
4.4. Variation autour du fragment N-acyle 161
4.5. Conclusion sur les analyses RSA 162
5. Publication 162

6. Conception et synthèse de ligands fluorescents pour la mise au point d'un test HTRF (Homogeneous Time-Resolved Fluorescence)..... 168

6.1. Objectifs..... 168

6.2. Principe de l'HTRF..... 168

6.3. Synthèse des ligands fluorescents..... 170

6.4. Résultats..... 172

7. Conclusions 172

Chapitre V: Aspects méthodologiques et mécanistiques spécifiques à mes travaux 177

1. Pyridines polysubstituées 177

1.1. Rappels bibliographiques sur la synthèse de 2-aminopyridines polysubstituées..... 177

1.1.1. Préparation des 2-aminopyridines diarylées..... 177

1.1.2. Préparation des 2-aminopyridines triarylées 179

1.2. Travaux personnels: synthèse par méthodes pallado-catalysées de N-alkyl-2-aminopyridines polysubstituées..... 180

1.2.1. Synthèse des 2-aminoalkyl-3,5,6-triarylpyridines..... 181

1.2.2. Essai de préparation de la 2-alkylamino-3,4,6-triaryl-pyridine..... 183

1.3. Stratégie de synthèse pour la polyarylation de pyridine 188

1.3.1. Objectifs des travaux réalisés 188

1.3.2. Principe de la fluorescence..... 191

1.3.3. Propriétés fluorescentes des pyridines polyarylées synthétisées 193

1.4. Publication..... 195

1.5. Conclusion sur la synthèse de pyridines polysubstituées 204

2. Synthèse de différents azahétérocyles via une substitution nucléophile d'un groupement azido. 205

2.1. Etude d'une réaction inattendue 205

2.2. Publication..... 207

Conclusion et perspectives 217

Annexe 1: Synthèse de peptides sur support solide 221

1. Généralité sur la stratégie de synthèse sur support solide 221

1.1. Propriétés et natures des résines 221

1.2. Stratégie de synthèse..... 223

2. Méthodes de synthèse sur support solide utilisées au sein du laboratoire..... 224

2.1. Couplage peptidique 225

2.2. Lavage du support solide 226

2.3. Suivi de réactions..... 226

2.4. Déprotection du groupement protecteur Fmoc 227
2.5. Clivage 228

Annexe 2: Partie experimentale: Trisubstitution of pyridine through sequential and regioselective palladium cross-coupling reactions affording analogs of known GPR54 antagonists. 229

Annexe 3: Spectre RMN 2D de la 3,4,5-triaryl-2-aminoalkylpyridine 337 246

Annexe 4: Partie experimentale: Fully Regiocontrolled Polyarylation of Pyridine .. 248

Annexe 5: Partie expérimentale: Nucleophilic substitution of azide acting as a pseudo leaving group: one-step synthesis of various azaheterocycles..... 262

Partie expérimentale 273

Bibliographie 449

Avant-propos

L'équipe de recherche au sein de laquelle j'ai effectué mes travaux de recherche est fortement impliquée dans la conception et la synthèse de ligands de récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), et plus particulièrement les RCPG's dont les ligands endogènes sont des peptides. Le neuropeptide FF (NPFF) est un octapeptide dont le rôle physiologique est resté longtemps mal défini du fait de son instabilité métabolique limitant fortement son usage lors de test *in vivo*. De plus le système du NPFF souffre du fait du manque de petites molécules synthétiques chimiquement stables capables d'interférer avec les cibles spécifiques du NPFF. Il existe deux sous-types de RCPG's caractérisées comme protéines cibles spécifiques du NPFF et dénommés $NPFF_1$ et $NPFF_2$. Ces deux sous-types de R-NPFF ont des distributions tissulaires et des rôles physiologiques différents. Ces dernières années ils ont été clairement caractérisés comme systèmes anti-opiacés. En effet l'administration répétée d'analgésiques morphiniques (morphine, fentanyl, etc) agissant comme agoniste des récepteurs opiacés de type μ entraine une activation progressive du système NPFF. Celle-ci se traduit par l'induction d'une hyperalgésie, qui vient progressivement neutraliser les effets analgésiques des agents morphiniques, après administration prolongée de ces derniers (traitements des douleurs chroniques, etc). En fait l'activation des R-NPFF par le ligand endogène induit non seulement une hyperalgésie mais une tolérance (perte d'efficacité du traitement analgésique) et une dépendance aux analgésiques opiacés. L'hypothèse visant le développement d'antagonistes des R-NPFF capables de bloquer les récepteurs NPFF, et ainsi bloquer l'hyperalgésie induite par administration prolongée d'analgésique opiacé, mais aussi la tolérance a été validée en 2006 avec RF9 le premier antagoniste dipeptidique des R-NPFF.[1]

Nous avons par la suite sélectionné trois autres RCPG's de neuropeptides ayant dans leur partie C-terminale la même signature (Arg-Phe-NH_2), que celle trouvée avec le NPFF. Il s'agit de GPR54, GPR10 et GPR103. Plusieurs arguments et données scientifiques permettent de penser que ces trois nouveaux systèmes (RCPG's plus ligand endogènes/synthétiques) pourraient interférer avec la pharmacologie des R-NPFF. S'il existe quelques rares ligands des R-NPFF connus à ce jour, essentiellement quelques brevets, il existe vraiment très peu de ligand de GPR54, GPR10 et GPR103. Ainsi l'objectif de l'équipe était pour ces dernières années de développer des ligands antagonistes et sélectifs non seulement des différents R-

NPFF, mais aussi des trois autres membres de cette famille de RCPG's de neuropeptides ayant cette même signature RFamide en partie C-terminale.

L'objet de mes travaux pharmacochimiques a porté plus spécifiquement sur l'étude du récepteur GPR54 en suivant deux stratégies complètement différentes, mais complémentaires :

1. Démarche rationnelle s'inspirant de la signature structurale commune aux ligands peptidiques de ces RCPG's, plus précisément la séquence Arg-Phe-NH_2. En effet RF9 est un ligand sélectif des R-$NPFF_1$ et $NPFF_2$. Cependant par le jeu des décorations (N et C-terminale du dipeptide), la configuration L ou D, ou la conception et la synthèse de peptidomimétiques (pipérazinones, imidazole-4-carboxamide, indole-2-carboxamide, gem diaminals) capables de se lier soit aux R-NPFF, soit à GPR54, selon les décorations de ces nouveaux châssis moléculaires (chapitre II et III), on pourrait espérer découvrir des ligands métaboliquement stables et plus ou moins sélectifs agissant sur les R-$NPFF_1$, R-$NPFF_2$ et GPR54. Ainsi une nouvelle série d'agoniste de GPR54 a été développée à partir du dipeptide Arg-Phe et à l'aide d'une méthodologie mettant en jeu une réaction de Sonogashira sur phase solide.

2. Analyse RSA/optimisation structurale d'un hit issu d'un criblage à haut débit d'une chimiothèque de petites molécules d'origine synthétique. Cette approche a été développée avec succès par les laboratoires Takeda, qui a découvert et optimisé un hit dérivé d'une 3-cyanopyridine avec une puissante affinité pour GPR54 (Ki ~ 5nM).[2,3] Cependant l'analyse RSA publiée était très restreinte du fait de la chimie mise en œuvre pour la synthèse de nouveaux dérivés (synthèse multicomposante).
C'est pourquoi nous avons choisi d'explorer plus en détails cette famille chimique, afin de mieux identifier les requis structuraux associés à la puissante activité de certains dérivés de ces 3-cyano-2-N-acylaminopyridines. Pour cela nous avons développé des approches méthodologiques plus modernes et faisant appel aux réactions pallado-catalyséees (chapitre IV).

Dans un contexte plus général et plus méthodologique, nous avons étendu nos recherches à la mise au point d'une stratégie très efficace conduisant à la pentasubstitution du cycle pyridine avec un contrôle régiosélectif. Une première application d'un système modèle, la première

pentaaryl pyridine portant cinq différents systèmes aromatiques a été réalisée grâce à cette stratégie (chapitre V).

Au cours de l'introduction de chaînes fonctionnaliséees sur les 4-aryl-3-cyanopyridines ligands de GPR54, nous avons observé un comportement inattendu d'un dérivé azido (acide 3-azidopropionique). Bien que mon projet soit clairement orienté dans un axe pharmacochimique, nous avons jugé que l'étude mécanistique et les perspectives d'application de ce comportement singulier de l'acide 3-azidopropionique méritait qu'on s'y intéresse plus en détails (chapitre V).

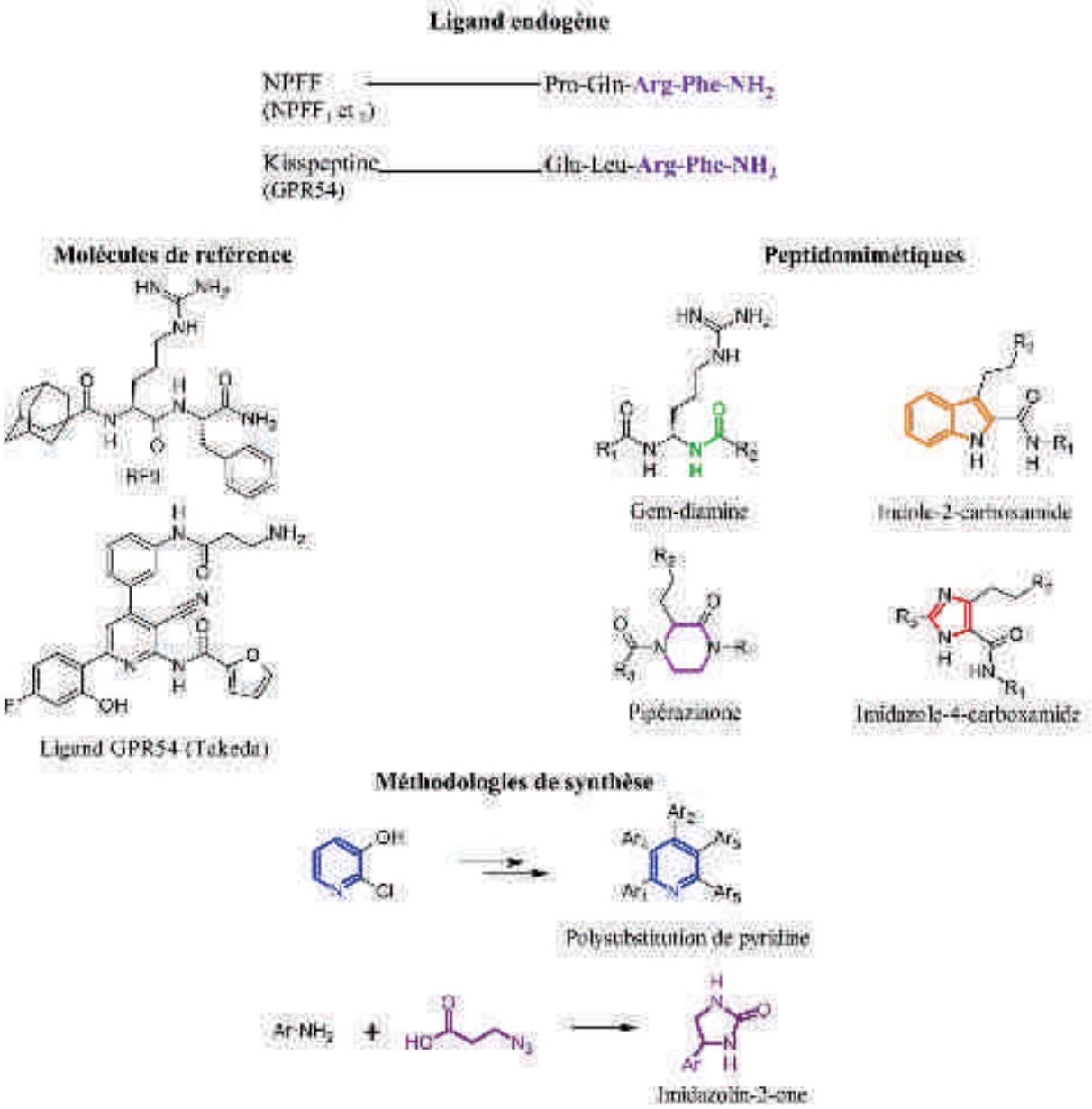


Schéma 1 : "Pôt-pourri" structural

Chapitre I

Ligands des récepteurs de neuropeptides à séquence RFamide (NPFF, GPR54): Analyse bibliographique

Chapitre I : Ligands des récepteurs de neuropeptides à séquence RFamide (NPFF, GPR54) : analyse bibliographique

1. Stratégie pharmacochimique de développement de nouveaux ligands

Le développement de nouveaux ligands se fait toujours conjointement entre des chimistes et des biologistes. Ces derniers réalisent les études préliminaires permettant de déterminer une protéine cible impliquée dans une pathologie donnée.

Les protéines cibles peuvent être de nature variée : enzymes, récepteurs, transporteurs, canaux ioniques. Le premier objectif est de trouver des ligands capables de se lier à ces cibles. Ces composés doivent être le plus sélectif possible afin d'obtenir des outils efficaces. Avant l'avènement de la biologie moléculaire, les tests utilisaient du matériel natif (synaptosomes de cerveau de rat, enzymes isolées et purifiées à partir de différents tissus, etc). Les tests *in vitro* actuellement développés utilisent des protéines recombinantes produites par clonage et surexpression. Cela implique qu'il y ait majoritairement un type spécifique de protéine exprimée et dans la majorité des cas sous la forme de monomère ou d'homodimère, mais ces formes ne sont pas nécessairement présentes à l'état natif.
En fait les récepteurs à l'état naturel, existent rarement sous la forme de monomère, mais plutôt sous forme hétérodimérique (association avec un autre récepteur). Il peut alors exister un très grand nombre de combinaisons possibles avec les RCPG's, les récepteurs canaux, etc.

Ainsi aujourd'hui les tests de criblage à moyen/haut débit sont effectués à partir de protéines recombinantes, car il faut pouvoir bénéficier de quantités importantes de matériel biologique pour la phase de criblage. Cependant ceci reste un système modèle à utiliser avec précaution en ce qui concerne les résultats obtenus.

Les "hits" identifiés via un criblage sur protéine recombinante seront validés, si possible, à l'aide d'un test cellulaire utilisant du matériel biologique natif (synaptosomes, coupe de cerveau de rat,…) ou directement *in vivo*.

Lorsque qu'un test de criblage *in vitro* est validé, deux grandes stratégies pharmacochimiques peuvent être employées pour découvrir et développer un nouveau ligand : le criblage systématique et la conception rationnelle.

Le criblage peut se faire principalement de deux manières. La plus couramment utilisée repose sur la mesure d'affinité des composants d'une chimiothèque. Cette chimiothèque contient généralement des molécules de structures et d'origines variées : produits naturels, médicaments, composés de synthèse,… Les composés peuvent également être criblés in-silico. La méthode consiste à modéliser informatiquement la cible en 3D, à partir de sa séquence peptidique et d'éventuelles structures cristallisées. Une fois les propriétés du site actif connues (taille, acide-aminés présents), les molécules sont criblées *in silico* à partir de chimiothèques virtuelles.

La seconde stratégie employée est la conception rationnelle d'un ligand à partir du ligand endogène.

Dans le domaine des ligands endogènes neuropeptidiques, l'une des hypothèses est qu'une partie du peptide sert à l'adressage, c'est à dire qu'il favorise la mise en contact entre le récepteur et son ligand. Un autre fragment est, quant à lui, un message permettant d'induire une reconnaissance permettant une interaction avec le site actif suivie éventuellement d'une cascade réactionnelle au sein de la cellule. C'est la détermination de la partie message qui est importante pour pouvoir concevoir un ligand de façon rationnelle.

Deux méthodes d'analyses des peptides sont couramment utilisées pour déterminer le fragment essentiel à l'affinité : la délétion des acides-aminés et l'alanine scan (Ala-scan).

Un fragment minimum au maintien de l'affinité pourra être déterminé, en retirant progressivement les acides-aminés composants le ligand endogène. L'Ala-scan est le remplacement un par un de chaque acide-aminé par une alanine, afin de déterminer quelles chaînes latérales sont impliquées dans la liaison au récepteur.

Le petit peptide tronqué (2 à 5 résidus) ainsi obtenu peut être optimisé au niveau de ses chaînes latérales et/ou par l'introduction de groupements en partie C et N-terminale (interactions additionnelles).

Ces petits peptides présentent l'avantage de conduire lors de la métabolisation à des acides aminés facilement éliminable par l'organisme. De ce fait une faible toxicité est souvent observée.

Les peptides sont difficiles à administrer par voie orale car ils passent mal la paroi digestive. De plus ils sont sensibles à l'hydrolyse enzymatique et leurs grandes flexibilités conduites dans certains cas à un manque de sélectivité. Pour s'affranchir de ces inconvénients, plusieurs modifications peuvent être réalisées. On retrouve principalement l'inversion de la

configuration des acides aminés (passage de L en D), des remplacements isostériques et des rigidifications au niveau des chaînes latérales ou du squelette peptidique, qui vont conduire à des structures peptidomimétiques[4] (composés non peptiques mais ayant maintenu une bonne affinité pour le récepteur).

L'optimisation d'un "hit" ou composé chef de file est réalisée à partir de tests *in vitro* jusqu'à obtenir idéalement un composé avec une affinité nanomolaire.
Les diverses modifications structurales apportées vont permettre de comprendre les interactions mises en jeu lors de la liaison de cette molécule à la protéine cible (liaison hydrogène, interaction hydrophobe ou ionique, gêne stérique…) et d'augmenter la sélectivité vis-à-vis de récepteurs apparentés. Un test de fonction permettra de déterminer si le composé synthétisé possède un caractère agoniste ou antagoniste. Un agoniste est une molécule qui joue le même rôle biologique que le ligand endogène. Un antagoniste est un composé allant se fixer dans le site actif de la cible et empêche la fixation du ligand endogène. Cependant ce ligand synthétique maintient le récepteur dans un état inactivé (pas d'induction de changement conformationnel du complexe ligand-récepteur).

Si le composé rempli tous les critères désirés (affinité, sélectivité et fonction), il est retenu comme "hit" optimisé pour une première évaluation *in vivo.* Si le composé est actif *in vivo*, il prend le statut de "lead". La recherche se poursuivra vers l'optimisation des propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques du "lead". Différents paramètres peuvent être modulés pour augmenter, si nécessaire, la solubilité, le temps de demi-vie et la biodisponibilité. Certains effets secondaires indésirables peuvent dans un premier temps être évalués *in vitro*, en testant la molécule sur différents récepteurs connus. Par exemple, la fixation du composé synthétisé aux canaux hERG induit l'arrêt immédiat du développement de cette molécule, car toute inhibition de ces canaux ioniques provoque une forte arythmie cardiaque.

Nous verrons plus tard que cette stratégie a été utilisée pour l'obtention du premier ligand dipeptidique d'affinité nanomolaire pour GPR54 (chapitre II) et pour l'obtention d'hétérocycles ligand de $NPFF_{1/2}$ (chapitre III).

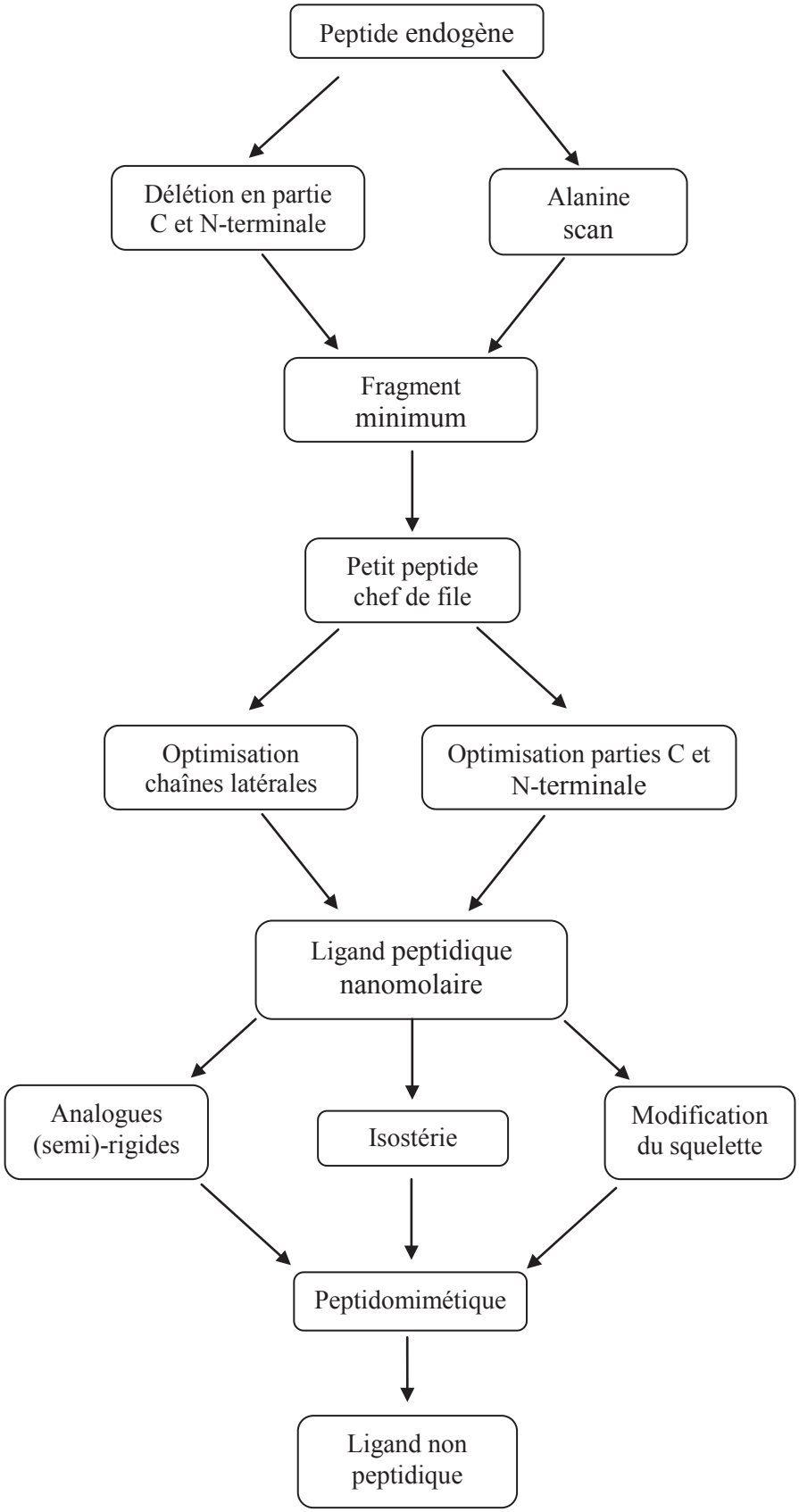


Figure 1 : Démarche rationnelle pour la synthèse de ligand nanomolaire à partir du ligand endogène

2. Récepteurs (RCPG) de neuropeptides à séquence RFamide C-terminale.

Les récepteurs à RFamides sont des récepteurs couplés aux protéines G. Ils se composent de sept hélices transmembranaires connectées, par trois boucles extracellulaires et trois intracellulaires. A ce jour plusieurs RCPG ont pu être cristallisés et le premier a été la rhodopsine[5] (Figure 2).

L'activation du récepteur va engendrer des modifications conformationnelles favorisant son couplage à une protéine G. Ce complexe moléculaire induit ensuite une cascade d'événements moléculaires, conduisant à la production de messagers. Il existe trois sous-types de protéines G. Les Gs et Gi sont impliquées respectivement dans la stimulation ou l'inhibition de l'adénylate cyclase responsable de la formation d'adénosine 3',5'-monophosphate cyclique (AMPc). Les Gq jouent un rôle dans l'apport de calcium dans la cellule.

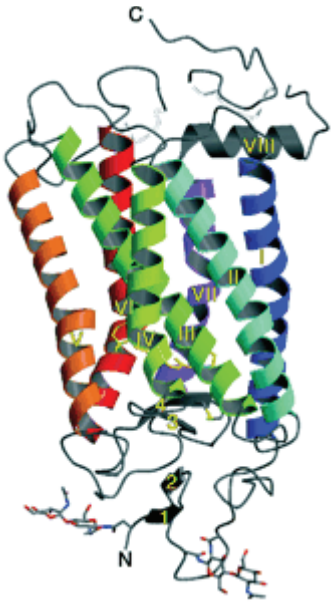


Figure 2 : Représentation 3D de la rhodopsine[5]

Les RCPG sont présents dans la grande majorité des processus physiologiques allant de la vision, le système olfactif, la régulation du système immunitaire, le système cardio-vasculaire, respiratoire et le système nerveux. C'est pourquoi, ces récepteurs sont des cibles privilégiées pour le traitement de nombreuses pathologies.

2.1. Présentation des ligands endogènes dérivés de la séquence RFamide

Les récepteurs GPR54 et NPFF (sous-types $NPFF_1$ et $NPFF_2$) font partie des récepteurs de neuropeptides à séquence RFamide. Cette classe de récepteurs comporte deux autres récepteurs GPR10 et GPR103 qui ne seront pas traités dans cette thèse. Les ligands endogènes de ces récepteurs sont des neuropeptides dont la séquence en partie C-terminale est Arg-Phe-NH_2 (RF-NH_2 ou RFamide). Le premier peptide comportant la séquence RFamide isolé en 1977 est le neuropeptide FMRFamide un cardiostimulateur isolé d'un mollusque.[6]

Récepteur	Ligand endogène	
	Nom	Séquence d'acides aminés
$NPFF_1$	NPVF	VPNLPQ**RF-NH_2**
$NPFF_2$	NPFF	FLFQPQ**RF-NH_2**
GPR54	Kisspeptine	GTSLSPPPESSGSRQQPGLSAPHSRQIPAPQGAVLVQREKDL PNYNWNSFGL**RF-NH_2**
GPR10	PrRP	TPDINPAWYASRGIRPVG**RF-NH_2**
GPR103	26RFa	TSGPLGNLAEELNGYSRKKGGFSF**RF-NH_2**

Tableau 1 : Les Neuropeptides à RFamide

Le rôle physiologique de ces récepteurs reste encore mal connu, du fait de l'absence de bons outils pharmacologiques spécifiques à chacun de ces récepteurs. Cependant les données actuelles suggèrent leurs implications dans la modulation de la douleur, mais ils agissent également sur le comportement alimentaire, le métabolisme, la locomotion, le stress et la reproduction.[7]

Il est à noter que dans la famille des neuropeptides présentant aussi une arginine dans une zone cruciale pour l'activité, on peut citer le neuropeptide Y (RY-NH_2), impliqué dans la prise alimentaire par stimulation de l'appétit et le ligand des récepteurs de la mélanocortine, α-MSH (RF dans la séquence) lui aussi joue un rôle dans le contrôle de la prise alimentaire et certains mécanismes de reproduction.

Récepteur	Structure du ligand endogène
NPY	YPSKPDPGEDAEDLARYYSALRHYINLITFQ**RY-NH_2**
A-MSH	Ac-SYSMEH**RF**WEKPV-NH_2

Tableau 2 : Neuropeptides comportant une arginine dans la zone cruciale d'activité

L'arginine joue un rôle central dans les modes d'interaction de ces différents neuropeptides avec leurs récepteurs respectifs. C'est pourquoi nous avons choisi de concentrer particulièrement nos efforts autour de cet acide aminé cationique.

2.2. Les récepteurs NPFF comme système anti-opiacé

Deux sous types du récepteur NPFF sont connus ($NPFF_1$ et $NPFF_2$). L'homologie de séquence de ces deux récepteurs est de 59% et d'environ 40% avec les récepteurs du NPY. Les études ont montré qu'ils sont tous les deux couplés à une protéine Gi. L'inhibition de ces récepteurs provoque une accumulation d'AMP cyclique dans la cellule.[8,9]

Les récepteurs NPFF se retrouvent principalement dans le système nerveux central. Des études chez le rat utilisant des anticorps dirigés contre le peptide endogène, montrent une forte densité de récepteurs NPFF au niveau de la moelle épinière, de l'hypophyse, de l'hypothalamus et du pons-medulla.[10,11] La localisation du récepteur indique son implication dans la prise alimentaire (hypothalamus) et la nociception (moelle épinière). L'inhibition de ces récepteurs pourrait ouvrir la voie vers de nouveaux traitements de la douleur.

La douleur est considérée de nos jours comme un problème majeur de santé publique. Même si la douleur aiguë est plutôt bien traitée par des analgésiques opiacés (morphine, fentanyl), les douleurs dites chroniques sont plus difficiles à soulager. Une douleur est dite chronique

quand après la disparition des symptômes physiques, la douleur est persistante au-delà de trois mois. L'administration prolongée de morphine peut soulager temporairement la douleur. Cependant on a pu caractériser ces dernières années une hyperalgésie et même une allodymie (sentiment douloureux d'un stimulus non douloureux) induit par une administration prolongée d'opiacés (opioid induced hyperalgesia, OIH). Cet effet OIH est une composante de la tolérance à la morphine ce qui engendre une perte progressive d'efficacité nécessitant une augmentation progressive des doses d'analgésique induisant des effets secondaires tels que nausée, constipation, dépression respiratoire, altération de l'humeur. Finalement la faible efficacité du traitement et l'apparition des effets dus à un surdosage de la morphine entraînent l'arrêt du traitement.

La littérature actuelle indique que cette tolérance est provoquée en partie par l'existence de systèmes anti-opiacés s'opposant aux effets pharmacologiques des analgésiques opiacés. Le message nociceptif étant essentiel pour garantir l'intégrité physique d'une espèce, les organismes vivants ont développé une autre voie passant par d'autres récepteurs pour rétablir le signal douloureux. Les récepteurs NPPF sont actuellement étudiés comme partenaire impliqué dans ce système de balance analgésie/hyperalgésie. L'administration du ligand endogène NPFF dans le cerveau du rat bloque l'effet analgésique de la morphine.[12] Lors d'une administration importante de morphine, une forte analgésie est dans un premier temps observée (1-3 heures). Le système homéostatique va alors s'activer mais avec un temps de retard, et induire une hyperalgésie qui va perdurer pendant plusieurs jours.[13] Pour compenser cette perception accrue de la douleur, la solution actuelle est l'administration de doses plus élevées de morphine ou de ses dérivés. Au vu des effets secondaires observés et de la faible efficacité des antidouleurs, il paraît important de développer des antagonistes des récepteurs NPFF pour bloquer l'hyperalgésie induite et augmenter la tolérance à la morphine pour permettre d'envisager dans le futur une meilleur prise en charge des douleurs chroniques avec la morphine.

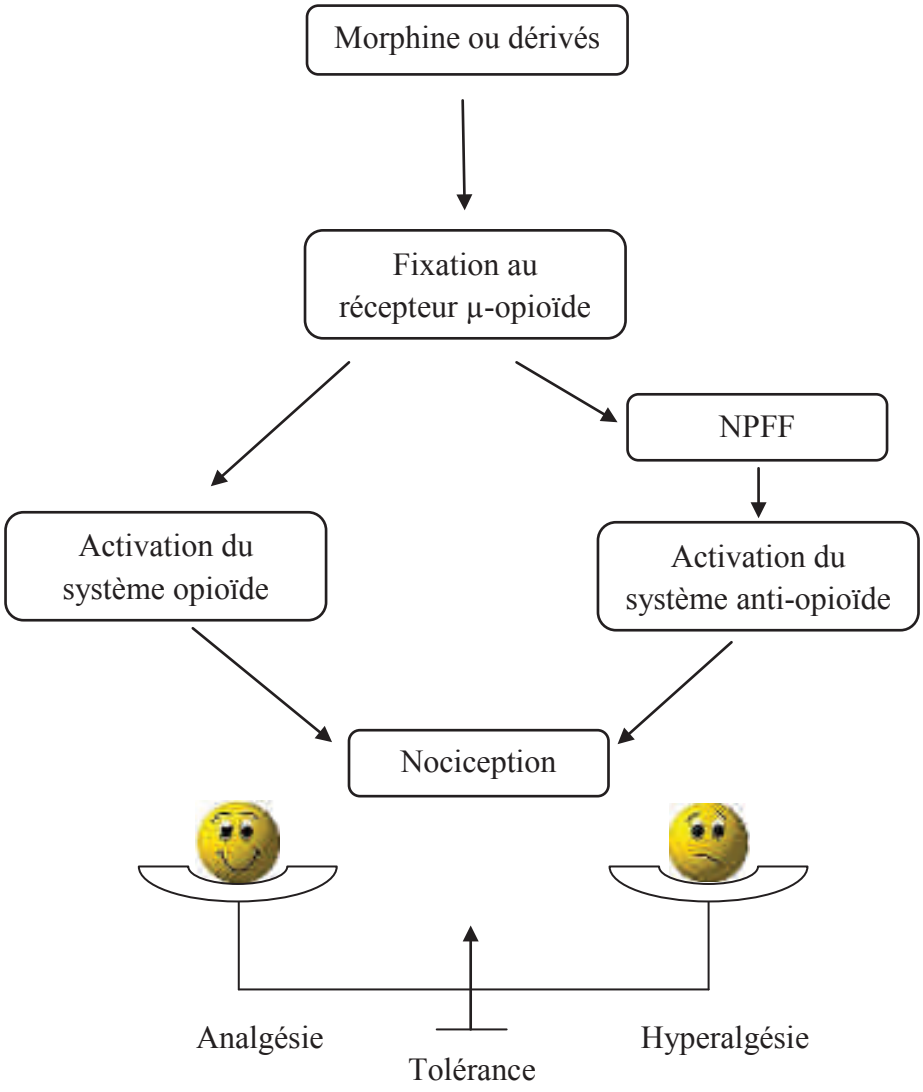


Figure 3 : Implication des récepteurs NPFF dans la nociception

2.3. Ligands des R-NPFF

2.3.1. Ligands peptidiques

A l'heure actuelle un certain nombre de ligands peptidiques sont connus pour se lier aux récepteurs du NPFF. Le tetrapeptide, dansyl-PQRF-NH_2, se lie avec un Ki = 6nM au récepteur NPFF. Payza et al ont montré que la troncature pour ne conserver que les quatre acides aminés en partie C-terminale et l'introduction du groupement dansyle permettait d'obtenir un ligand nanomolaire.[14]

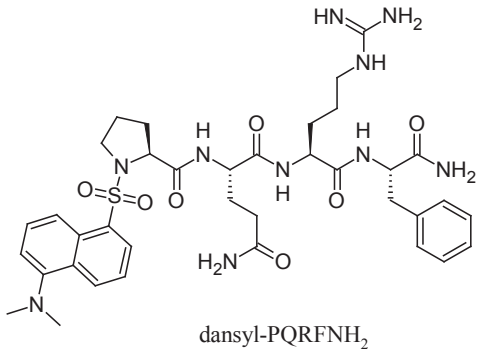


Figure 4 : Structure du dansyl-PQRFNH_2

RF9 est un dérivé du dipeptide Arg-Phe-NH_2 portant en partie N-terminale un adamantane. Il est issu de la troncature des ligands endogènes du NPFF (NPFF et NPVF). La troncature séquentielle réalisée au sein du laboratoire a permis de montrer que les deux acides aminés en partie C-terminale étaient essentiels au maintien de l'affinité. Ce composé se lie à $NPFF_1$ (Ki = 25nM) et $NPFF_2$ (Ki = 20nM) sans montrer de sélectivité pour l'un ou l'autre des deux sous-types. Ce dipeptide présente un caractère antagoniste.

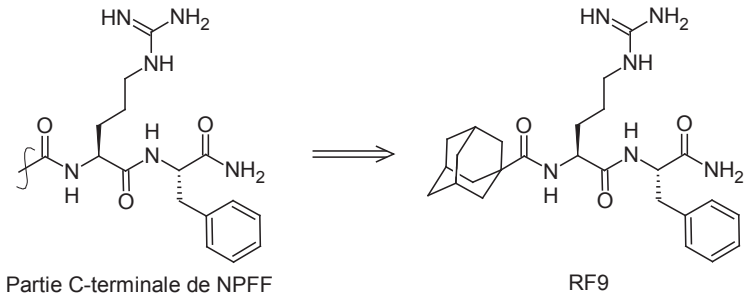


Schéma 2 : Du ligand endogène NPFF à RF9

Les études *in vivo* réalisées chez le rat ont montré que l'administration de RF9, réduit l'hyperalgésie provoqué par administration prolongée d'un agoniste opiacé μ, et cela de manière dose dépendante. La figure 5 montre que la coadministration de RF9 avec de l'héroïne, un agoniste opiacé très puissant, prévient l'hyperalgésie induite par l'héroïne[1]. L'étude a été réalisée via une administration par voie sous cutanée d'une solution saline ou de RF9 (0,1 mg/kg) 30 minutes avant l'injection d'héroïne (0,3 mg/kg) ou d'une solution saline et cela une fois par jour pendant 14 jours. L'héroïne induit une hyperalgésie significative et ce progressivement pour atteindre un maximum au bout de six injections. Le seuil de douleur maximal toléré par les souris est évalué par pression sur la patte. Nous avons pu observer que l'héroïne maintenait une hypersensibilisation à la douleur même après l'arrêt du traitement. Le retour au niveau basal est observé onze jours après l'arrêt de l'administration d'héroïne. Après le retour de la sensibilité à la douleur au niveau normale, l'hyperalgésie maximum est atteinte avec une seule injection d'héroïne, ce qui suggère une sensibilisation à la douleur. La co-administration de RF9 réverse entièrement l'hyperalgésie induite par l'héroine.

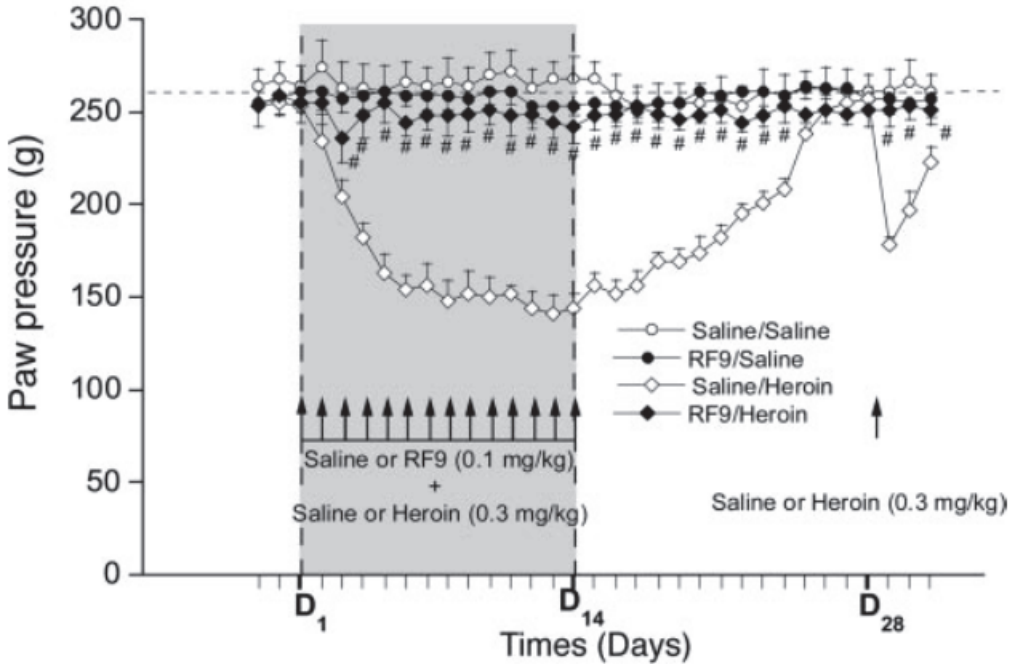
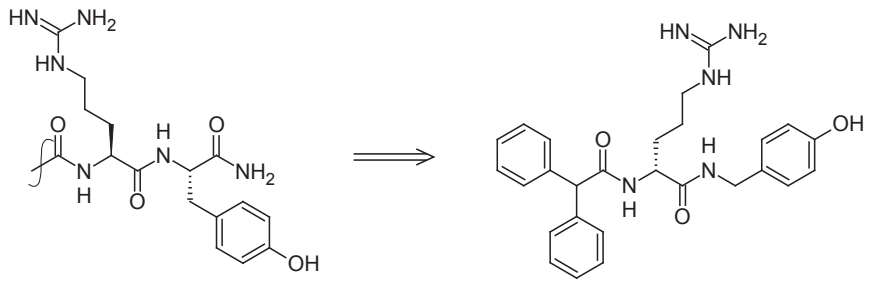


Figure 5 : Effet anti-hyperalgésique induit par RF9[1]

Les ligands natifs du NPY ne présentent pas d'affinité particulière pour NPFF. Par contre, le BIBP3226 qui est le premier antagoniste des récepteurs du NPY (NPY_1, Ki = 7nM) présente aussi une bonne affinité aux récepteurs NPFF.

Le BIBP3226 est un bon exemple d'application de la troncation pour la découverte d'un nouveau ligand à partir du peptide endogène. Le neuropeptide Y a été tronqué pour ne conserver que les deux acides aminés en partie C-terminale (RY). Différents groupements ont ensuite été introduits en partie N-terminale pour au final obtenir la meilleure affinité avec le groupement diphénylméthyle. La délétion du groupement $CONH_2$, la réduction de l'espaceur (4-OH-phénéthyle en 4-OH-benzyle) et l'inversion de la configuration de l'arginine permettent d'obtenir un ligand nanomolaire et sélectif vis-à-vis du sous type Y_1 du récepteur NPY.[15] Ce ligand n'est pas totalement sélectif puisqu'il montre aussi une bonne affinité pour les récepteurs $NPFF_1$ (Ki = 12nM) et $NPFF_2$ (Ki = 84nM) avec un caractère antagoniste.[16]



Partie C-terminale du Neuropeptide Y

BIBP3226

Schéma 3 : Du neuropeptide Y au BIBP3226

2.3.2. Ligands hétérocycliques

La littérature décrit également deux séries chimiques, les quinolinyl-guanidinines[17] antagonistes de $NPFF_1$, mais sans donnée sur la sélectivité à $NPFF_2$ ainsi que des dérivés d'aminoguanidine hydrazone.[18] Ces derniers sont également des antagonistes mais cette fois de $NPFF_2$, avec une sélectivité intéressante envers $NPFF_1$.

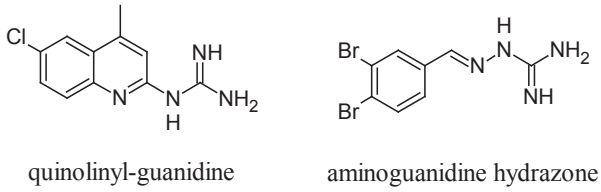


Figure 6 : Antagonistes des récepteurs NPFF

Il est intéressant d'observer la présence, dans les structures de ces ligands hétérocycliques, d'une fonction guanidine caractéristique de l'arginine des ligands peptidiques des R-NPFF.
Au vu des outils actuellement disponibles, il serait intéressant d'avoir des antagonistes sélectifs vis-à-vis des deux sous types du récepteur NPFF. Durant ces travaux de thèse une attention particulière a été portée à la conception de peptidomimétiques dérivés de dipeptides Arg-Phe ou d'α-aminoacides issus de Arg (chapitre III).

2.4. Implications physiologiques de GPR54

Le récepteur GPR54 est couplé à une protéine Gq, qui régule la concentration de calcium dans la cellule.[19] Le ligand endogène, Kisspeptine (54 acides aminés) est clivé sous plusieurs formes biologiquement actives, dont la plus active est Kiss10 (conservation des 10 acides aminés en partie C-terminale): $IC_{50} = 0{,}12nM$.[20] Il est intéressant de noter que Kiss10 est aussi connu pour se lier à $NPFF_1$ (Ki = 0,5nM) et à $NPFF_2$ (Ki = 1,6nM).[21] Ce résultat n'est pas surprenant, si on se réfère à notre hypothèse de travail concernant les neuropeptides à séquence RFamide.
Le ligand endogène de GPR54, Kisspeptine, a été initialement isolé au niveau des cellules métastatiques. Les premières études ont montré son implication dans la suppression des métastases du mélanome et du carcinome du sein.[22] Depuis, son activité anti-métastasique a

été identifiée dans les cancers de la thyroïde, des ovaires, de la vessie, de l'estomac, de l'œsophage, du pancréas ainsi que du foie.[23]

Par la suite, GPR54 a pu être localisé dans le placenta, l'hypophyse, le pancréas et la moelle épinière, ce qui présume une implication dans la régulation des fonctions endocriniennes.[22] Son rôle a été confirmé par la stimulation de l'hormone Lutéinésante (LH) et de l'hormone stimulatrice de follicule (α-FSH) chez les souris males, les moutons, les macaques et les humains, après l'administration de Kisspeptine au niveau central ou périphérique, de manière dose dépendante.[24] L'observation de souris ou d'humains présentant des mutations génétiques rendant le récepteur GPR54 non fonctionnel, montrent une altération de la sécrétion de LH et de FSH par le contrôle de la sécrétion d'hormone Gonadotropine (GnRH).[25] Le faible taux de GnRH induit l'immaturation des gonades et donc une infertilité. Les sujets présentant ces mutations restent au stade pré-pubère, sans montrer d'autres problèmes de santé.[24]

GPR54 est également exprimé au niveau de l'aorte et de l'artère coronaire. Kisspeptine a montré un effet vasoconstricteur, ce qui montre son implication dans le système cardiovasculaire,[26] comme d'ailleurs les R-NPFF.
La présence de GPR54 dans le système nerveux central (glande basale, hypothalamus, corps spinal, hippocampe,..)[22,27] laisse aussi présager sa possible implication dans la nociception. Spampianato *et al*. ont montré l'effet hyperalgésique de l'injection de Kisspeptine au niveau de la patte de la souris. Deux types de stimuli (thermique et chimique) ont été appliqués et d'après le comportement des souris, ce peptide induit une hypersensibilisation à la douleur. L'injection de l'antagoniste peptidique P234 (figure 7) induit quant à lui une analgésie.[28]

2.5. Ligands des R-GPR54

2.5.1. Ligands peptidiques

Actuellement trois composés présentent des propriétés intéressantes vis-à-vis de GPR54. Le pentapeptide modifié (FTM145), développé par Tomita K. *et al.*, a une IC_{50} = 0,12nM. Malgré les modifications apportées par rapport au ligand endogène, celui-ci est un agoniste complet. Pour obtenir ce dérivé, une troncature du ligand endogène a été réalisée en partie N-terminale. La coupure de la phénylalanine (N-terminale du pentapeptide) entraîne une chute significative de l'affinité du peptide pour GPR54. C'est pourquoi leurs travaux se sont portés sur le pentapeptide (partie C-terminale). Différents groupements ont été introduits en partie N-terminale sans apporter de gain significatif d'affinité. La phénylalanine en partie C-terminale a été remplacée par un tryptophane de plus pour augmenter la stabilité aux protéases dans le sérum, la jonction entre la glycine et la leucine a été modifiée. Cette rigidification permet l'augmentation du temps de demi-vie du ligand de 6h (N-4-FBz-FGLRY-NH_2, IC_{50} = 0,71nM) à 38h (FTM145, IC_{50} = 0,12nM)[29], tout en conservant l'affinité pour GPR54 et le caractère agoniste. Une étude récente montre l'affinité de ce peptide pour les récepteurs du NPFF notamment pour $NPFF_1$, IC_{50} = 0,64µM. Même si FTM145 présente une meilleure sélectivité que Kiss10, entre GPR54 et $NPFF_1$, il ne peut être utilisé pour les études sur l'implication de GPR54 dans la nociception au niveau central, a cause d'une forte probabilité de colocalisation des deux récepteurs.[30]

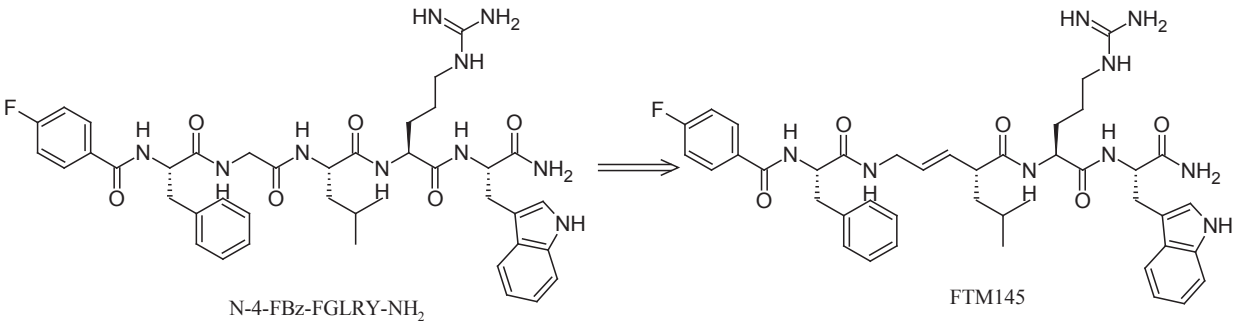
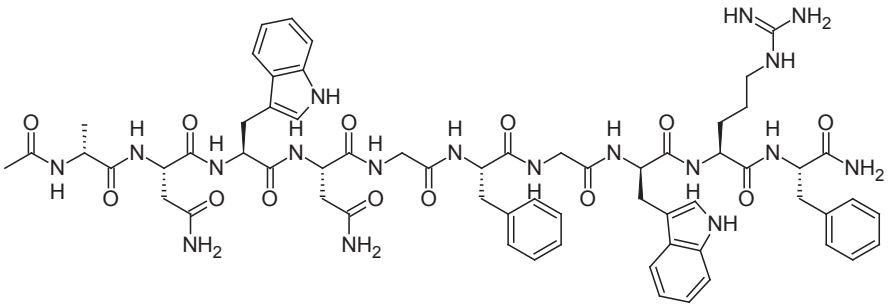


Schéma 4 : Augmentation de la stabilité du pentapeptitide par insertion d'un alcène

En utilisant la même méthode de troncature du ligand endogène, suivie de l'étude spécifique de chaque acide-aminé, Roseweir *et al.* ont synthétisé un décapeptide, P234 (IC_{50} = 7nM),

mais cette fois antagoniste complet du récepteur GPR54. Les études *in vivo* de ce peptide, ont montré qu'il réduisait la production des GnRH et de la LH.[31]

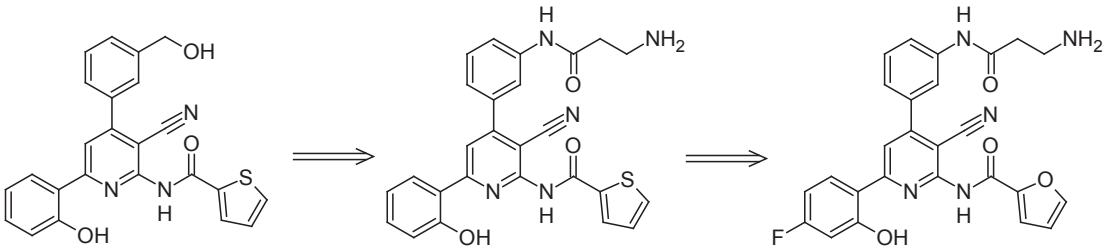


P234

Figure 7 : Antagoniste peptidique de GPR54 : P234

2.5.2. Ligands hétérocycliques

En vu d'identifier un "hit" comme ligand de GPR54, un criblage a été réalisé par la société Takeda Pharmaceutical qui leur a permis d'isoler un composé chef de file (composé **1**). Après optimisation, un dérivé de 2-acylamino-4,6-diphenylpyridine (composé **3**) a montré une IC_{50} = 3,7nM et un caractère antagoniste.[3,2]



1 IC_{50}= 1500 nM

2 IC_{50}= 51 nM

3 IC_{50}= 3,7 nM

Schéma 5 : Antagoniste hétérocyclique de GPR54

Nous pouvons à nouveau remarquer, comme observé pour les ligands du NPFF, la présence d'un cation soit sous la forme d'une guanidine, soit d'une amine protonable à pH physiologique qui est un élément crucial pour une bonne affinité (le remplacement de CH_2OH par $NHCO(CH_2)_2NH_2$, composé **2**, conduit à un gain d'affinité d'un facteur 30).

Au vu de la taille du peptide (haut poids moléculaire) et du nombre restreint d'outils pharmacologiques à disposition, deux approches ont été envisagées durant mes travaux de thèse pour le développement de nouveaux ligands. Dans le chapitre I sera présenté le développement d'un ligand dipeptidique de GPR54, dont la conception a suivi le raisonnement énoncé ci-dessus. Ce travail nous a conduit à la mise au point de la réaction de Sonogashira sur support solide.
L'exploration de la plateforme pyridine pour étudier les relations structure-activité (RSA) des différents fragments de la seule famille d'antagoniste non peptidique connue à ce jour de GPR54, nous a conduit à développer des stratégies de synthèse pour la trisubstitution des pyridines par méthode pallado-catalysée (chapitre IV). Lors de l'analyse RSA, il est apparu que chaque substituent de cette pyridine apportait une contribution à l'affinité pour GPR54. Il nous est alors apparu important de pouvoir contrôler la polysubstitution de la pyridine de façon régiosélective. Ce travail sera explicité dans le chapitre V.

3. Conception rationnelle de dérivés et d'analogues rigidifiés des α-aminoacides Arg, Phe et du squelette dipeptidique.

Les peptides sont des outils pharmacologiques puissants. Ils permettent d'approfondir les connaissances notamment au niveau cellulaire. Lors de l'utilisation de ces ligands pour des études *in vivo*, une faible stabilité a pu être observée. Les peptides sont soumis au cycle naturel de recyclage par les protéases, c'est pourquoi ils sont rapidement hydrolysés et éliminés. De plus leur haut poids moléculaire ne permet pas leur passage par la barrière gastro-intestinale et donc ne sont pas compatibles avec une administration par voie orale.[32]

Il a également été observé qu'au vu de leur flexibilité, les ligands peptidiques pouvaient se lier à plusieurs cibles et ainsi induire des effets secondaires.[33] Lors de l'étude d'un récepteur en particulier, il est alors difficile d'isoler les effets qui lui sont associés.

On peut considérer qu'à partir de trois acides aminés, les petits peptides sont plus stables, car moins reconnus par les enzymes de type hydrolase. Certaines études laissent à penser qu'il pourrait exister des transports actifs permettant le passage de petits peptides (notamment des dipeptides) à travers la barrière hémato-encéphalique.[1]
Il reste tout de même nécessaire de développer de nouveaux outils non peptidiques sélectifs permettant des études *in vivo* plus poussées. Pour une étude plus approfondie de l'action de

ces récepteurs, il paraît également intéressant d'avoir à disposition des ligands avec différentes fonctions: agoniste ou antagoniste.

Pour cela les pharmacochimistes ont imaginé différentes modifications qui peuvent permettre d'améliorer les paramètres physico-chimiques, mais également la sélectivité et la fonction de ces peptides ou dérivés d'α-aminoacides.

3.1. Rigidification de la chaîne latérale des α-aminoacides

L'orientation conformationnelle des chaînes latérales des acides aminés composant un peptide joue un rôle essentiel dans la fixation au récepteur.[34] Pour moduler, notamment la sélectivité, il s'est avéré nécessaire de réduire le nombre de degrés de liberté induits par la chaîne. La phénylalanine peut avoir deux angles de rotation alors que l'arginine, quant à elle, a quatre degrés de liberté rotationnelle possible. Cette flexibilité induit une complexité importante lors de la détermination du positionnement du cation dans le site actif.

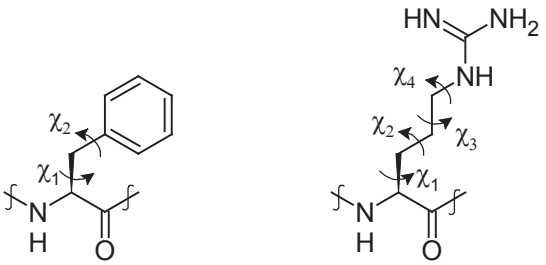


Schéma 6 : Degrés de liberté des chaînes latérales de Phe et Arg

3.2. Cas de l'arginine

L'arginine est un acide aminé important pour l'affinité aux récepteurs RFamides. Différentes modifications structurales peuvent être apportées soit au niveau de la chaine latérale soit au niveau du cation guanidinium. Les méthodes de synthèse actuellement développées permettent de conserver dans certain cas la chiralité au niveau du carbone α.
Une rigidification peut être introduite au niveau de la chaine latérale: 3,4-didéhydoarginine[35] ou m-guanidino-phénylglycine,[35] ou au niveau du cation guanidinium : imidazolidin-2-imine[36] ou 2-amino-2-imidazoline.[37] La combinaison de ces deux transformations conduit aux

composés de type: amidinopyrrolinylalanine, amidinopiperidine[38] ou pyridine-2-carboximidamide.[39]

La formation d'un cycle à cinq maillons par insertion d'une liaison covalente entre le carbone β ou γ et l'azote permet d'obtenir les dérivés de proline.[40,41]

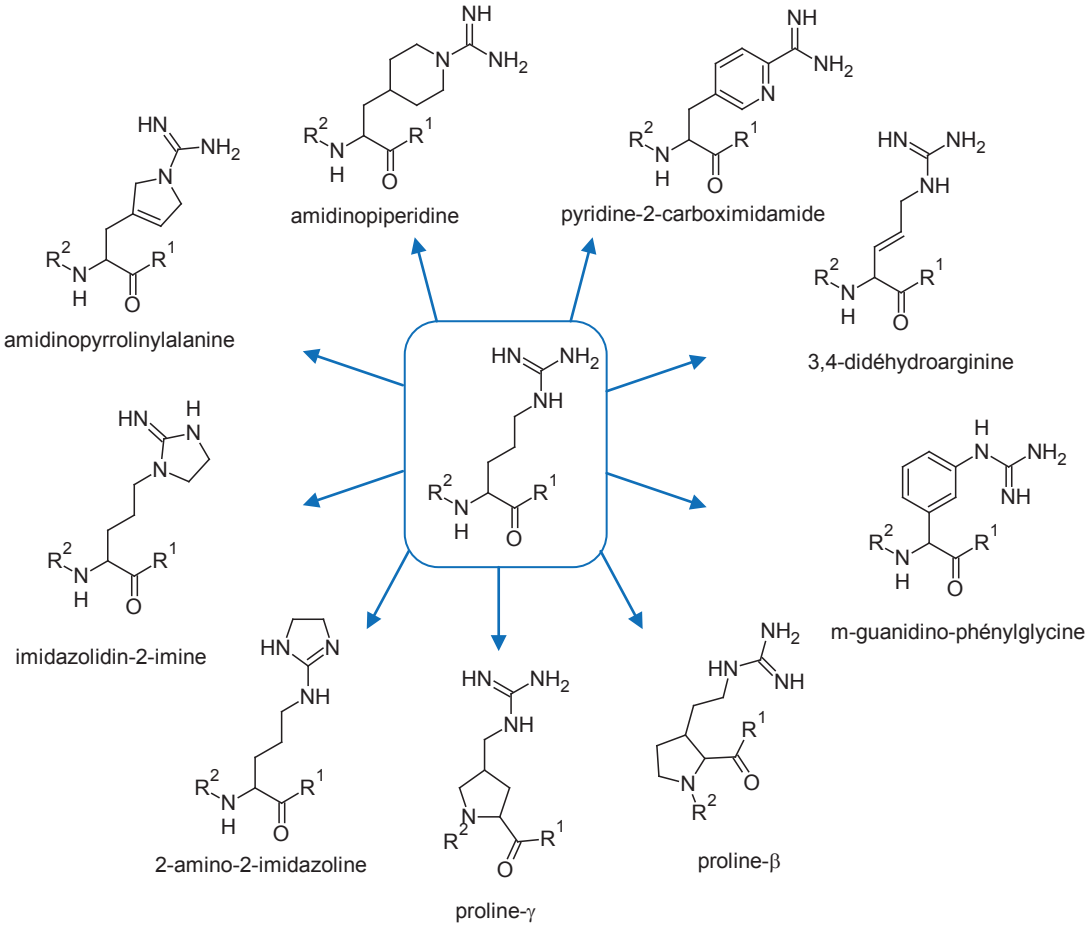


Schéma 7 : Modification de l'arginine

3.3. Cas de la phénylalanine

Le deuxième acide-aminé essentiel à l'affinité au récepteur à RFamide est la phénylalanine. C'est surement l'acide-aminé le plus étudié dans la littérature. Le schéma 7 représente certaines transformations qui peuvent apporter un gain ou une conservation de l'affinité tout en améliorant les paramètres physico-chimiques. Certaines semi-rigidifications permettent de conserver le centre asymétrique, sans en ajouter, tel que la formation de 2-aminotétraline-2-carboxylique (Atc),[42] tétrahydroisoquinoline-3-carboxylique (Tic),[43] ou de dihydroindole-2-carboxylique (Ioc).[44]

L'introduction des structures 2-aminoindane-2-carboxylique (Aic)[42] et déhydrophénylalanine (ΔPhe)[45] induit la perte du centre chiral. Par contre, certains mimétiques de Phe induisent la formation d'un deuxième centre asymétrique, tel que les cycles : indanylglycine (Ing),[46] ou 3-phénylproline (3-pp).[47,48]

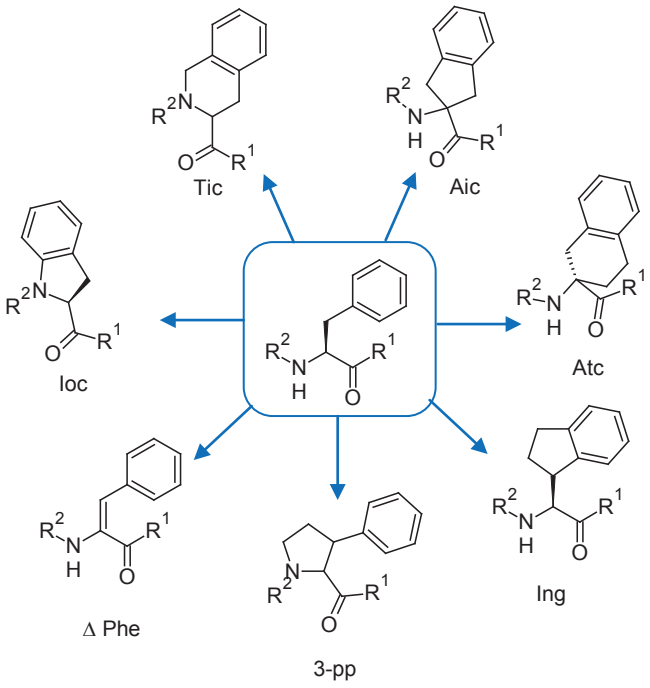


Schéma 8 : Modification de la phénylalanine

3.4. Modification du squelette peptidique

Les perturbations structurales peuvent également être réalisées au niveau du squelette peptidique. Nous avons considéré dans un premier temps les modifications uniquement liées à la nature et à l'enchaînement des atomes du squelette. De nombreuses transformations sont décrites dans la littérature, mais la plupart des exemples montrent une perte significative de l'affinité pour le récepteur cible. Les principales modifications du squelette peptidique, ayant fait leurs preuves en tant que peptidomimétiques sont décrites dans le schéma 8 : thioamide, alcène, N-méthylation, inversion de la configuration du carbone α, rétro-inverso, azapeptide, peptoïde.

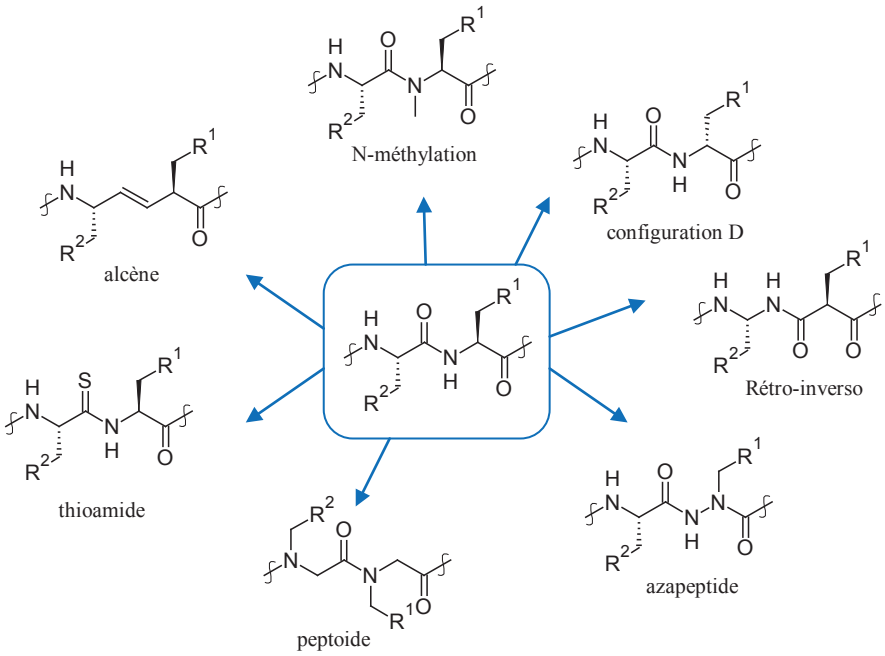


Schéma 9 : Remplacement isostérique des liaisons peptidiques

En règle générale ces transformations ont été appliquées pour obtenir une meilleure stabilité des petits peptides vis-à-vis des protéases. Dans de nombreux cas, un gain au niveau de l'affinité et/ou de la sélectivité a pu être observé.

Modification	Effets
thioamide[49]	modulation de la force des liaisons hydrogène
alcène[29]	liaison plane configuration proche de la liaison peptidique
N-méthylation[50]	perte d'une liaison hydrogène augmentation de la liberté conformationnelle (isomères cis et trans)
configuration D[51]	Effet sur la position de la chaine latérale et la stabilité métabolique
rétro-inverso[52]	meilleure résistance aux protéases
azapeptide[53]	perte de la chiralité configuration intermédiaire entre L et D
peptoide[54]	perte de la chiralité limitation de la libre rotation

Tableau 3 : Effets des modifications réalisées sur le squelette peptidique

En plus de ces modifications, on trouve dans la littérature différentes rigidifications impliquant la chaîne latérale des acides aminés et le squelette peptidique, mais également entre les atomes du squelette peptidique. Là encore, les hétérocycles décrits dans le schéma 10 ne sont pas représentatifs de toute la littérature, car l'imagination des pharmacochimistes dans ce domaine est prolifique. Les exemples présentés ne reflètent que la formation de cycle à 5 ou 6 atomes. Il existe également de nombreuses constructions macrocycliques qui miment des interactions (principalement des liaisons hydrogène) ou figent des conformations par création d'une liaison covalente.

La restriction conformationelle la plus simple à imaginer est la création d'un lien rigide entre N_5 et N_9, soit avec un pont méthylène pour former une imidazolidin-4-one,[55,56] soit avec un éthylène pour obtenir l'oxopiperazine.[57] Ces rigidifications permettent la conservation des centres chiraux. On peut également construire un lactame via la formation d'une liaison

covalente entre le C α ou β de l'aminoacide avec l'azote N_5. Dans le cas des lactames α-substitués,[58] il y a une conservation de la chiralité. Par contre la formation de β-lactames[59] induit la création d'un nouveau centre asymétrique au niveau du C^{β}. Cette incorporation de centre asymétrique s'observe également lorsque les dérivés de β-azolines sont introduits dans un peptide. Ce motif est obtenu après remplacement isostérique de l'O_7, par un autre hétéroatome type soufre ou azote, suivi de la formation d'un lien covalent avec le C^{β} (β-azolines)[60,61,62] ou le C^{α} (α -azolines).[63] La forme insaturée des dérivés azolines, les azoles,[64] induisent quant à eux la perte totale de la chiralité.

Différents cycles à 6 maillons sont décrits dans la littérature en tant que peptidomimétiques. La conception des 4,5-dihydrotriazin-6-ones [65,66] a été effectuée par remplacement isostérique de l' O_7 par un azote, puis une liaison covalente avec N_1 est introduite. Cette semi-rigidification permet également la conservation de la chiralité.

Deux autres plateformes, dérivées de la pyridine, sont illustrées dans la littérature. La pyridinone[67] est obtenue après la création d'une insaturation au niveau de la chaîne latérale de l'acide aminé et l'ajout d'une liaison entre le C^{β} et N_1. Le système le plus éloigné du peptide est sûrement le noyau pyridine.[68] Son incorporation nécessite le remplacement de l'O_7 par un azote et de N_9 par un carbone, puis de faire une jonction rigide entre ces deux atomes. La formation de cet hétérocycle induit la perte d'une liaison hydrogène (au niveau de N_9). Ces deux restrictions conformationelles provoquent la perte du centre asymétrique.

En fait le concept de peptidomimétique basé sur une pyridine n'est pas clairement avancé et démontré dans la littérature. C'est pourquoi il a particulièrement retenu notre attention dans le contexte du sujet.

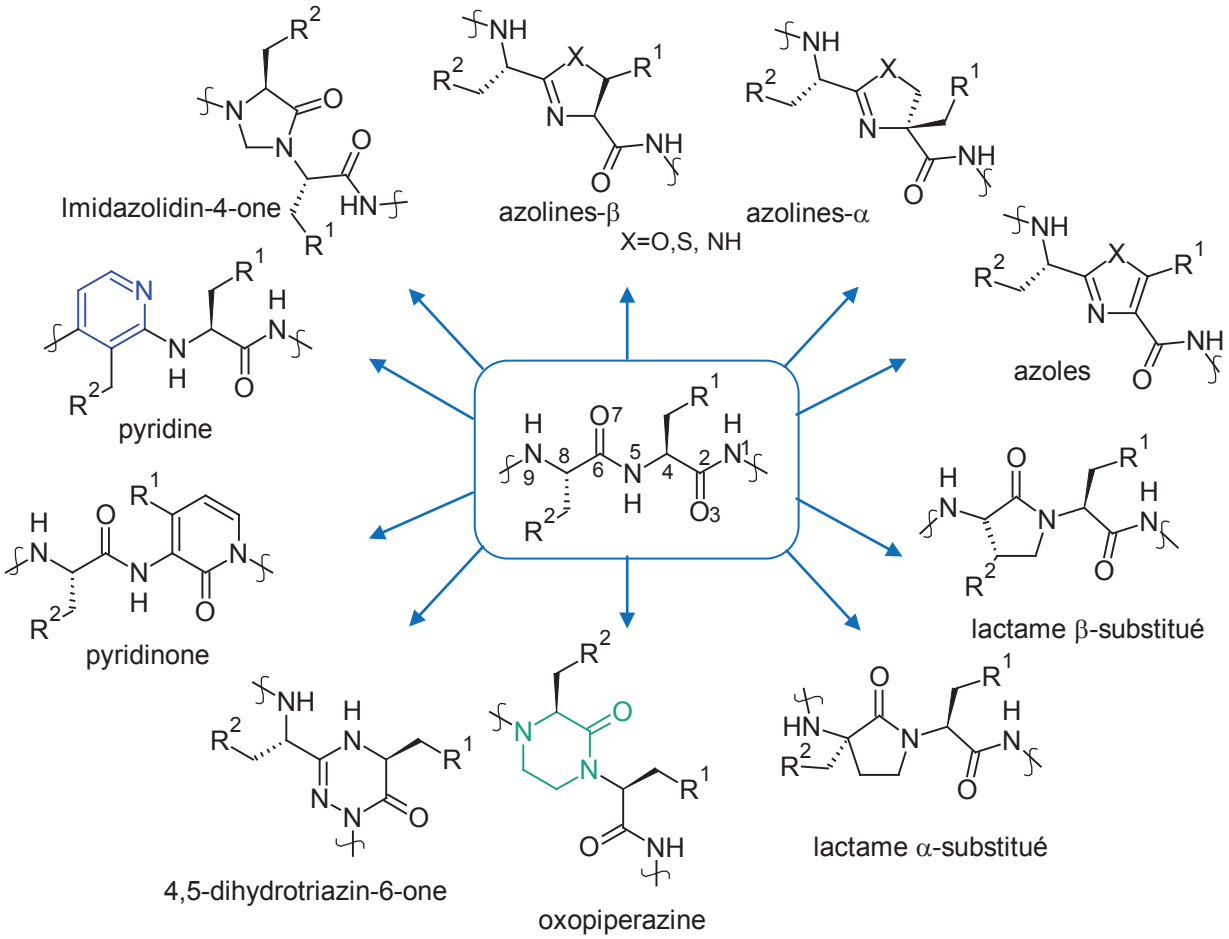


Schéma 10 : Modifications de liaisons peptidiques par incorporation de systèmes hétérocycliques.

4. Pyridine: répartiteur de fragments spécifiques d'α-aminoacides.

4.1. La pyridine comme répartiteur d'interactions

La pyridine est une plate-forme très souvent utilisée en chimie médicinale pour ses capacités à distribuer dans l'espace les groupements fonctionnels permettant les interactions nécessaires à l'affinité. En plus des cinq points de diversifications possibles au niveau des atomes de carbone, l'azote de la pyridine peut jouer plusieurs rôles. Il peut être un accepteur de liaison hydrogène, de façon intramoléculaire ou avec le site actif. Il est également être impliqué dans une liaison covalente permettant d'avoir un point de diversification supplémentaire, ou de former un polycycle. La présence de cet azote, par rapport au benzène, engendre une modification de la distribution électronique.

4.2. Peptidomimétique de PLG dérivé de pyridine

Le PLG est un tripeptide (Pro-Leu-Gly-NH_2) connu pour son effet dans la transduction du signal dopaminergique. La présence de PLG induit une potentialisation de l'affinité des agonistes de la dopamine, par exemple la N-propylapomorphine (NPA). Au vu de l'instabilité et/ou du manque de sélectivité induit par les peptides, Luthman K. *et al.* ont travaillé sur l'incorporation d'un noyau pyridine dans le squelette peptidique en tant que peptidomimétique.[69] L'idée a été de remplacer par règle d'isostérie l'oxygène 3 par un azote et l'azote 5 par un carbone, puis d'effectuer une rigidification entre ces deux atomes pour obtenir une pyridine. Par cette transformation on observe la perte de chiralité au niveau de la leucine (schéma 10). Les auteurs ont également choisi d'échanger l'azote 1 par un oxygène. Une simulation de la localisation de la densité électronique, a montré un bon recouvrement avec le PLG.

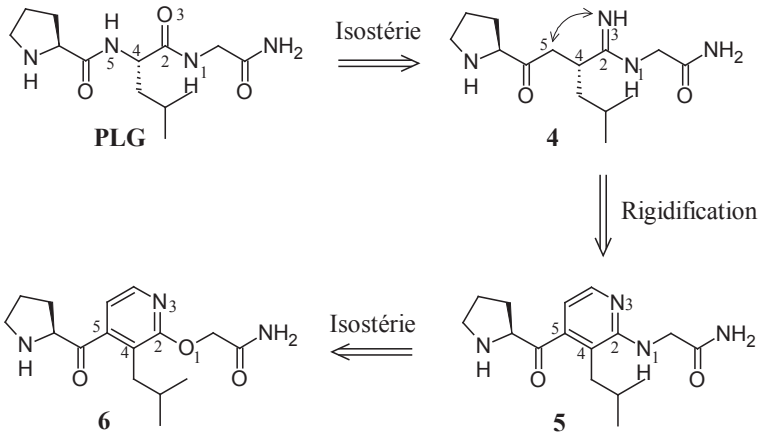


Schéma 11: Du PLG à la pyridine

Les études *in vitro* ont montré l'action potentialisatrice de cette pyridine sur la réponse dopaminergique induite par la NPA. A une concentration de 10nM, le PLG induit 115% de réponse et la pyridine 146%. Ces résultats contredisent l'hypothèse que la forme bioactive du PLG est une conformation β-turn. L'introduction de la pyridine induit une contrainte stérique ne permettant plus l'adoption de cette géométrie.

La pyridine apparaît être une plate-forme de distribution efficace pour le positionnement dans l'espace, des différents groupements correspodant aux chaînes latérales des acides aminés et

induisant les intérations nécessaires à l'affinité. Cet exemple reste à notre connaissance la seule véritable tentative de construction rationnelle d'un peptidomimétique dérivé de pyridine.

Chapitre II

Conception et synthèse de dérivés du dipeptide Arg-Phe en tant que ligand de GPR54

Chapitre II: Conception et synthèse de dérivés du dipeptide Arg-Phe en tant que ligand de GPR54

Il existe peu d'outils pharmacologiques disponibles pour étudier le récepteur GPR54. Parmi les agonistes utilisés dans la littérature, on peut lister l'agoniste endogène Kisspeptine (peptide de 54 acides aminés), ainsi que ses formes tronquées Kiss13, Kiss10 et Kiss(6-10) qui sont composées respectivement de 13, 10 et 5 acides aminés. Par ailleurs, il n'existe à ce jour que deux antagonistes de GPR54, le décapeptide P234 (chapitre I), et le dérivé tétrasubstitué de pyridine décrit par Kobayashi *et al.* (laboratoire Takeda chapitre IV).
La nature peptidique des agonistes de GPR54 (Kisspeptine, Kiss13, Kiss10 et Kiss(6-10)) les rend particulièrement sensibles à l'hydrolyse enzymatique, et donc leur temps de demi-vie est extrêmement faible *in vivo*. Cette instabilité métabolique rend leur utilisation très difficile sur des modèles animaux, limitant ainsi leur contribution à la compréhension des mécanismes physiologiques impliquant GPR54.

1. Description des travaux réalisés dans la littérature

Les études décrites dans la littérature ont été réalisées autour de Kiss13/Kiss10 et du pentapeptide Kiss (6-10).
La nomenclature des peptides se fait toujours de la partie N-terminale vers la partie C-terminale. Comme les travaux de la littérature se sont portés sur différentes tailles de ligand endogène, la numérotation des acides aminés est variable d'un papier à l'autre. Nous avons choisi, par soucis de clarté, de fixer la numérotation des acides aminés sur Kiss10: H-$Y^{(1)}N^{(2)}W^{(3)}N^{(4)}S^{(5)}F^{(6)}G^{(7)}L^{(8)}R^{(9)}F^{(10)}$-$NH_2$.

1.1. Etudes RMN réalisées sur Kiss13 et Kiss10

Les premières études RMN réalisées sur Kiss13 en 2007 par l'équipe de K. H. Mayo,[70] ont montré la structure secondaire en hélice de ce peptide. Une hélice α est observée entre Asn$^{(7)}$ et Phe$^{(13)}$ (respectivement Asn$^{(4)}$ et Phe$^{(10)}$ dans Kiss10).

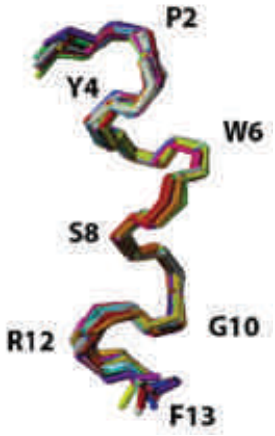


Figure 8 : Structure en hélice de Kiss13

Par la suite l'équipe de J.P. Castano[71] a montré en 2009, que Phe$^{(6)}$ et Trp$^{(10)}$ (A: Kiss10 modifié par le remplacement de Phe$^{(10)}$ par un Trp), jouaient un rôle crucial dans le maintien de l'hélicité. La représentation de la structure secondaire du décapeptide établie par RMN montre une légère désorganisation au niveau de l'hélice, lors du remplacement de Phe$^{(6)}$ par Ala (B). Enfin, le remplacement de Trp$^{(10)}$ par Ala (C) provoque une désorganisation totale de la partie C-terminale. La partie N-terminale se trouve dans tous les cas dans un état complètement désordonné. Les composés B et C ne montrent pas d'activité *in vivo* comparé au Kiss10 modifié (A). La conservation de l'hélicité est d'après les auteurs un caractère essentiel au maintien du caractère agoniste du peptide.

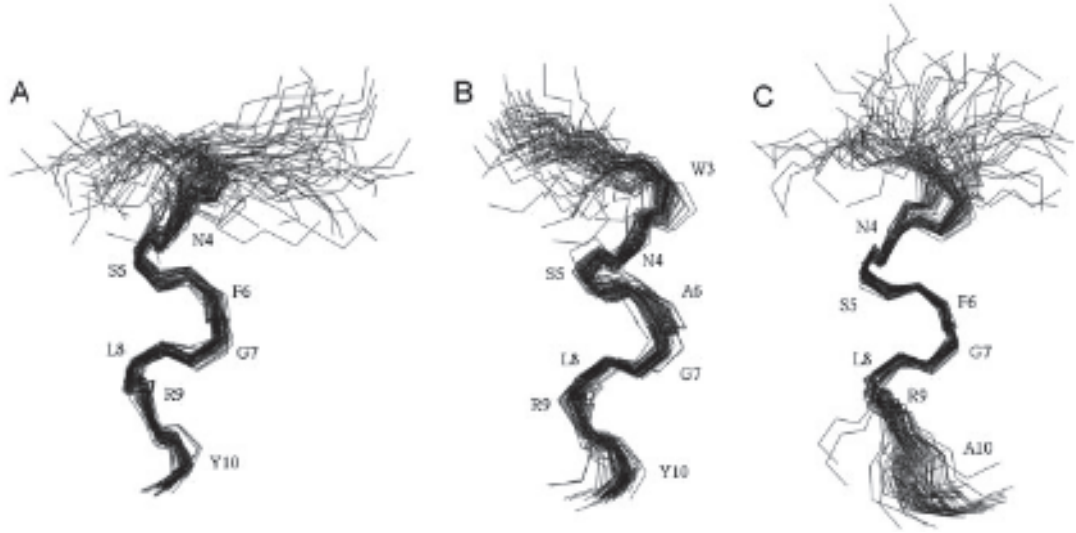


Figure 9 : Désorganisation de la structure hélicoïdale de Kiss10 lors du remplacement de Phe$^{(6)}$ et Tyr$^{(10)}$ par Ala

1.2. Etudes réalisées sur le pentapeptide Kiss(6-10)

L'équipe de K. Tomita *et al.*[72] est la première à avoir décrit une forme tronquée de Kiss10 avec la publication du pentapeptide Kiss(6-10) présentant la séquence FGLRW-NH_2.[72] Une étude préalable avait permis de déterminer que le remplacement de Phe$^{(10)}$ par un tryptophane permettait d'augmenter l'affinité du pentapeptide.[20]
Les dérivés synthétisés à partir du pentapeptide Kiss(6-10) sont décrits comme agonistes, par mesure du signal calcique intracellulaire dans des cellules CHO surexprimant hGPR54. L'activité des composés synthétisés est comparée à celle observée avec 1µM de Kiss10 (100% d'activité).

Les auteurs ont dans un premier temps réalisé un Ala-scan et un D-aminoscan sur la séquence suivante : Gmb-Phe-Gly-Leu-Arg-Trp-NH_2. Le remplacement séquentiel des acides aminés composant le pentapeptide par une alanine (Ala-scan) permet de déterminer quelles sont les chaînes latérales impliquées dans une interaction avec le récepteur. Le D-aminoscan permet quant à lui d'évaluer l'influence de la configuration de chaque acide aminé.

séquence	% d'activité
Gmb-Phe-Gly-Leu-Arg-Trp-NH_2	93,7±1,8
Gmb-Phe-Gly-Leu-Arg-Ala-NH_2	5,5±0,2
Gmb-Phe-Gly-Leu-Ala-Trp-NH_2	5,7±0,2
Gmb-Phe-Gly-Ala-Arg-Trp-NH_2	7,6±0,3
Gmb-Phe-Ala-Leu-Arg-Trp-NH_2	84,4±2,4
Gmb-Ala-Gly-Leu-Arg-Trp-NH_2	6,5±0,3
Gmb-Phe-Gly-Leu-Arg-$_D$-Trp-NH_2	8,3±0,3
Gmb-Phe-Gly-Leu- $_D$-Arg-Trp-NH_2	6,9±0,9
Gmb-Phe-Gly- $_D$-Leu-Arg-Trp-NH_2	5,3±0,7
Gmb-Phe- $_D$-Ala-Leu-Arg-Trp-NH_2	3,4±0,2
Gmb- $_D$-Phe-Gly-Leu-Arg-Trp-NH_2	8,6±0,8

Tableau 4 : Ala-scan et D-aminoscan du pentapeptide Gmb-Phe-Gly-Leu-Arg-Trp-NH_2

Une perte significative de l'activité agoniste est observée lors du remplacement de chacun des acides aminés composant le pentapeptide par une alanine, à l'exception de la substitution de la glycine. Une perte drastique de l'activité est également à noter lorsque les acides aminés sont introduits dans la séquence peptidique sous leur configuration D. Les résultats obtenus indiquent que le maintien de la configuration L est essentiel et que les chaînes latérales portées par Phe, Leu, Arg et Trp sont impliquées dans des interactions avec le site actif du récepteur.

Tomita *et al.* ont par la suite remplacé la dernière phénylalanine en partie C-terminale par différents acides aminés pour déterminer les interactions mises en jeu à ce niveau.

Gmb-Phe-Gly-Leu-Arg-Xaa-NH_2	% d'activité
Phe	69,6±2,0
Trp	93,7±0,9
Tyr	60,7±2,9
Nal(2)	68,4±1,7

Tableau 5 : Remplacement de Phe[10]

La substitution de Phe par un Trp conduit a une augmentation significative de l'activité au sein de la cellule. Par contre l'insertion d'une tyrosine ou d'un naphtyle n'induit pas de variation significative. Cela indique que la partie C-terminale du peptide va probablement se placer dans une poche hydrophobe présente dans le site actif du récepteur.

Compte tenu de la capacité du motif guanidine de l'arginine à se lier au récepteur via des interactions électrostatiques ou accepteurs/donneurs de liaisons hydrogènes, l'étude s'est poursuivie par le remplacement de l'arginine par des acides aminés portants des groupements protonables (Orn, Lys) ou pouvant former des liaisons accepteurs/donneurs de liaison hydrogène (Cit, Lys(Ac), Gln) avec le site actif. Ces modifications n'ont conduit qu'à des composés inactifs, ce qui prouve l'importance cruciale du cation guanidinium.

H-Amb-Phe-Gly-Leu-Xaa-Trp-NH_2	% d'activité
Arg	97±0,2
Orn	1±0,3
Lys	0,9±0,2
Cit	0,7±0,1
Lys(ac)	0,4±0,2
Gln	0,9±0,2

Tableau 6 : Remplacement de Arg[9]

Les auteurs ont également remplacé la phénylalanine en partie N-terminale par différents résidus hydrophobes.

H-Amb-Xaa-Gly-Leu-Arg-Phe-NH_2	% d'activité
Phe	96,5±0,3
Cha	44,4±1,0
Tyr	10,1±0,4
Trp	77,9±2,2
Nal(2)	88,9±0,4

Tableau 7 : Remplacement de Phe[6]

L'introduction d'une tyrosine induit une perte totale d'activité et une faible diminution de l'activité est observée avec le tryptophane ou le dérivé naphtyle. Lors du remplacement de Phe par l'homologue saturé Cha, l'activité est diminuée de moitié, suggérant la présence d'une poche lipophile aromatique permettant une interaction hydrophobe ou de type π-π entre le ligand et le récepteur.

L'équipe de K. Tomita[29] a pu améliorer de façon significative la stabilité du pentapeptide en réalisant un peptidomimétique. L'insertion d'un alcène à la place de la glycine permet, sans perte d'affinité, d'améliorer le temps de demi-vie du composé dans le sérum.

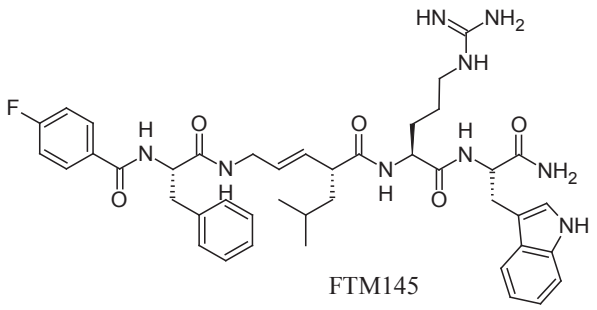


Figure 10 : Insertion d'un motif alcène dans le pentapeptide

2. Troncature du ligand Kiss13

Notre équipe a récemment montré que le dipeptide Ada-Arg-Phe-NH_2 (**RF9**), antagoniste de référence des récepteurs $NPFF_{1/2}$ et issu de la troncature N-terminale de l'octapeptide NPFF, présentait une bonne stabilité *in vivo* et pouvait être utilisé en administration parentérale (s.c. ou i.p.), contrairement à son parent, le NPFF[1]. Fort de ce succès, nous avons décidé d'appliquer cette même approche rationnelle au ligand Kiss13 afin d'obtenir un ligand métaboliquement plus stable du récepteur GPR54.

L'objectif de la troncature de Kiss13 était de déterminer la plus petite séquence nécessaire pour conserver l'affinité pour le R-GPR54. Ce récepteur appartenant à la sous-famille des RCPG dits à "RFamide", l'extrémité C-terminale est considérée comme importante pour l'affinité. Dans la continuité de l'étude sur le pentapeptide décrite par Tomita *et al.* (Voir chapitre II.1.2.), nous avons donc opté pour une troncature progressive de la partie N-terminale (tableau 8, synthèses réalisées par Laurent Rouméas, M2).

La synthèse des dérivés de dipeptides est réalisée sur support solide et les méthodes générales utilisées sont décrites en annexe. Les tests *in vitro* de mesure de l'affinité des différents peptides synthétisés envers GPR54, ont été réalisés au sein du laboratoire RCPG et douleurs, dirigé par le Dr. Frédéric Simonin à l'ESBS à Strasbourg. Les composés ont alors été testés à deux concentrations 5µM et le % d'inhibition a été évalué. Ce pourcentage représente la capacité des molécules synthétisées à déplacer un fragment du ligand endogène marqué au tritium ([^{3}H]-Tyr-Kiss10) sur des préparations membranaires issues de cellules CHO surexprimant le récepteur GPR54 humain.

Le Ki représente l'affinité du composé pour le récepteur. Cette valeur indique la constante d'inhibition. Elle est calculée à partir de l'IC_{50} (concentration de ligand non radioactif permettant le déplacement de 50% de ligand radioactif) et du Kd (constante de dissociation du ligand radioactif avec le récepteur).

$$Ki = \frac{IC50}{Kd}$$

Les résultats obtenus montrent qu'une très bonne affinité est conservée avec les cinq derniers acides aminés en partie C-terminale (**12**: Ki = 14nM). La suppression de la phénylalanine entraine une perte importante de l'affinité (**13**: Ki = 4860nM). Cet acide aminé joue donc un rôle crucial dans la liaison au récepteur. Bien que moins bon, le dipeptide Bz-RF-NH_2 (composé **15**) conserve une affinité d'environ 8µM pour le récepteur GPR54. Compte-tenu de la stabilité déjà connue de ce dipeptide, il constitue une bonne structure de départ à optimiser via la recherche de nouvelles interactions additionnelles, et en particulier, celle impliquant Phe[6].

Composé	Délétions en partie N-terminale	Ki GPR54 (nM)
Kiss13	H-LPNYNWNSFGLRF-NH_2	0,9 ± 0,06
7	Bz-YNWNSFGLRF-NH_2	2,6 ± 0,1
8	Bz-NWNSFGLRF-NH_2	5,5 ± 1
9	Bz-WNSFGLRF-NH_2	21 ± 6
10	Bz-NSFGLRF-NH_2	11 ± 4
11	Bz-SFGLRF-NH_2	239 ± 25
12	Bz-FGLRF-NH_2	14 ± 0,1
13	Bz-GLRF-NH_2	4860 ± 1650
14	Bz-LRF-NH_2	> 30 000
15	Bz-RF-NH_2	7932 ± 857

Tableau 8 : Troncature en partie N-terminale du peptide Kiss13

2.1. Etude des relations structures-activités autour du dipeptide Bz-Arg-Phe-NH_2

2.1.1. Remplacement de la phénylalanine

Dans un premier temps, notre étude s'est portée sur la phénylalanine en partie C-terminale. Au vu des travaux réalisés par Tomita *et al.*, nous nous sommes demandés si le remplacement de cet acide aminé avait le même effet sur l'affinité du dipeptide que sur le pentapeptide.

Composé	Bz-Arg-Xaa-NH_2	hGPR54	
		% inhibition à 5µM	Ki (nM)
15	Phe	66	7932 ± 857
16	Trp	86	974 ± 259
17	Me-Trp	4	nd
18	HPA	0	nd
19	Tyr	23	nd
20	His	0	nd
21	Asn	2	nd
22	Gln	0	nd

Tableau 9 : Remplacement de Phe par différents acides aminés dans le dipeptide Bz-Arg-Phe-NH_2

Le remplacement de Phe par Trp induit un gain significatif d'affinité, semblable à celui décrit dans la littérature.[72] Par contre, dans notre cas, l'insertion d'une tyrosine (composé **19**) provoque une perte d'affinité pour GPR54, c'est également le cas lorsque le Trp est méthylé (composé **17**). On peut supposer que le NH indolique est impliqué dans une liaison hydrogène avec le site actif du récepteur ou que le cycle phényle du tryptophane est mieux positionné que le phényle de Phe dans la poche lipophile. L'éloignement de la plate-forme aromatique de Phe par l'introduction de HPA (composé **18**) conduit à un composé inactif.

La suite de l'optimisation du dipeptide a été réalisée à partir de Bz-Arg-Phe-NH_2 (composé **15**) et Bz-Arg-Trp-NH_2 (composé **16**).

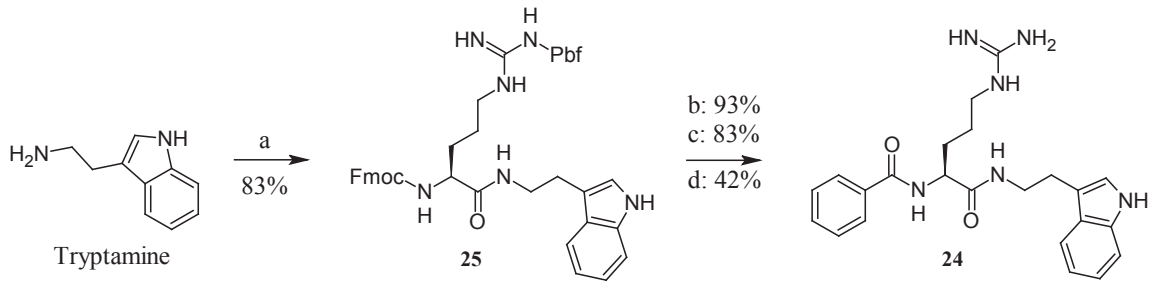
2.1.2. Délétion du $CONH_2$ en partie C-terminale

La fonction amide en position C-terminale est un motif de reconnaissance des acides aminés par les enzymes protéolytiques. La délétion de l'extrémité amide C-terminale permet ainsi de passer d'une séquence dipeptidique à un acide aminé fonctionnalisé de manière non naturel en partie N- et C-terminal. Néanmoins, les composés synthétisés se sont révélés inactifs, soulignant le rôle crucial de la fonction amide C-terminale permettant la liaison du ligand au récepteur.

Composé	Bz-Arg-Xaa-NH_2	hGPR54	
		% inhibition à 5µM	Ki (nM)
15	Phe-NH_2	66	7932 ± 857
23	Phénéthylamine	19	nd
16	Trp-NH_2	86	974±259
24	Tryptamine	0	nd

Tableau 10 : Délétion du $CONH_2$ en partie C-terminale des dipeptides **15** et **16**

La synthèse du composé **23** a été réalisée au sein du laboratoire sur support solide sur résine Bal (méthode générale décrite en annexe). Le composé **24** a quant à lui été synthétisé en phase liquide. Pour obtenir le composé désiré, la tryptamine est couplée avec Fmoc-Arg(Pbf)-OH en présence de BOP pour former le composé **25**. Après déprotection du Fmoc par le DBU, le groupement benzoyle est introduit par une réaction de couplage peptidique avec un rendement de 92%. La déprotection du groupement Pbf permet d'obtenir le dérivé d'α-aminoacide **24** (schéma 12).



a) Fmoc-Arg(Pbf)-OH, BOP, DIEA, CH_2Cl_2, t.a., 16h; b) DBU, DMF, t.a., 1h; c) BzOH, BOP, DIEA, CH_2Cl_2, t.a., 18h; d) 8% thioanisole, 3% phénol, 3% H_2O dans le TFA/CH_2Cl_2: 1/1, t.a., 1h.

Schéma 12 : Synthèse de Bz-Arg-Tryptamine **24**

2.1.3. Modification de la configuration de l'arginine et du tryptophane

Un D-aminoscan a ensuite été effectué sur le dipeptide : Bz-Arg-Trp-NH_2. Les tests de liaisons spécifiques montrent l'importance de la configuration L des acides-aminés introduits dans la séquence peptidique, car toutes modulations entraînent une perte significative d'affinité. Ces résultats sont en accord avec ceux publiés lors des études du pentapeptide Kiss(6-10),[72] de Kiss13[70] et de Kiss10.[71]

Composé	Configuration d'Arg	Configuration du Trp	hGPR54 % inhibition à 5µM	hGPR54 Ki (nM)
16	L	L	86	974±259
26	L	D	3	nd
27	D	L	60	nd
28	D	D	39	nd

Tableau 11 : D-aminoscan du dipeptide Bz-Arg-Trp-NH_2

2.1.4. Recherche d'une interaction additionnelle en partie N-terminale de Bz-Arg-Xaa-NH_2

Dans le but d'augmenter l'affinité du dipeptide pour GPR54, différentes décorations ont été introduites sur le benzoyle en partie N-terminale. Les dérivés de Bz-Arg-Phe-NH_2 avaient été préalablement synthétisés au sein du laboratoire lors de la recherche d'un ligand pour les récepteurs $NPFF_{1/2}$.[73]

Composé	R-CO-Arg-Xaa-NH_2		% d'inhibition de hGPR54 à 5µM
	R	Xaa	
29	2-Cl-Ph	Phe	40
30	3-Cl-Ph	Phe	39
31	4-Cl-Ph	Phe	27
32	4-Cl-Ph	Trp	30
33	2,4-Cl_2-Ph	Trp	48
34	2-OMe-Ph	Phe	29
35	3-OMe-Ph	Phe	44
36	4-OMe-Ph	Phe	24
37	4-OMe-Ph	Trp	14

Tableau 12 : Insertion de benzoyles substitués en partie N-terminale du dipeptide

L'introduction de chlore ou de groupe méthoxy sur différentes positions de l'aromatique n'ont pas permis d'améliorer l'affinité. De plus, toutes les molécules synthétisées ont un pourcentage d'inhibition comparable, ce qui sous-entend que les substitutions du motif benzoyle ne modifient pas l'intéraction avec le site actif du récepteur.

2.2. Exploration de la poche hydrophobe: localisation spatiale de Phe$^{(6)}$

2.2.1. Objectifs

Les études RMN publiées par les équipes de Mayo et Castano ont montré une conformation en hélice α du décapeptide Kiss10, impliquant une interaction de type π-π entre les aromatiques de Phe$^{(6)}$ et Phe/Trp$^{(10)}$. A l'inverse, le dérivé de pentapeptide (FTM145) développé par l'équipe de K. Tomita, porte un espaceur rigide (alcène). Nous pensons que cette restriction conformationelle ne permet plus d'avoir une structure secondaire sous forme d'hélice, et que la forme bioactive pourrait être plutôt linéaire. Lors de ce travail, nous avons recherché l'interaction hydrophobe impliquant Phe$^{(6)}$ en considérant les deux hypothèses. Nous avons ainsi introduit un noyau benzénique via des espaceurs de longueurs différentes en différents sites du dipeptide. L'introduction du motif alkylbenzene en ortho du benzoyle N-terminal ou sur l'amide C-terminal permet d'occuper la zone 1, mimant ainsi le repliement en hélice α. A l'inverse, l'introduction du motif alkylbenzène en méta ou para du benzoyle N-terminale permet d'explorer une conformation plus linéaire du peptide (zone 2), comme proposé par Tomita *et al.* (schéma12).

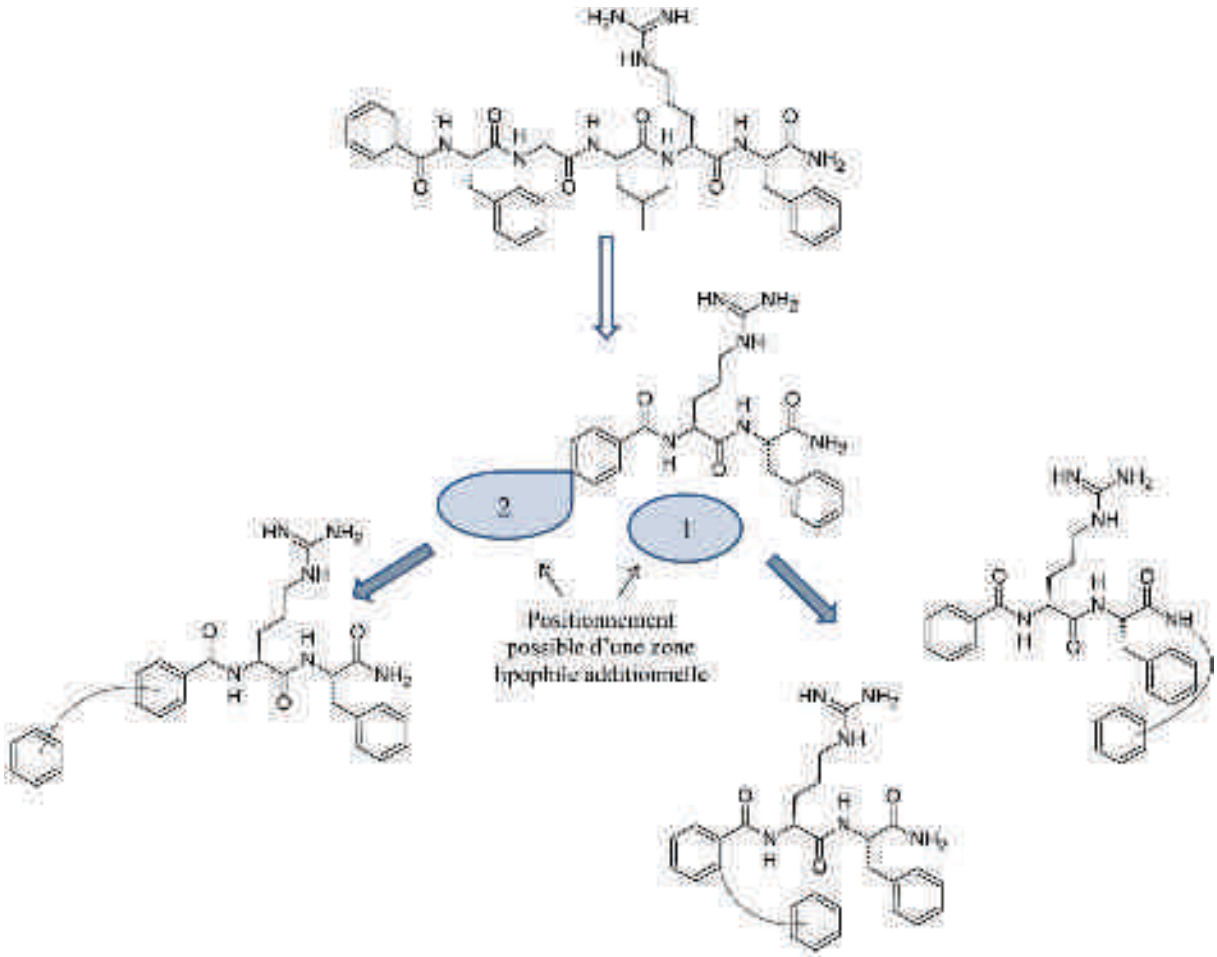
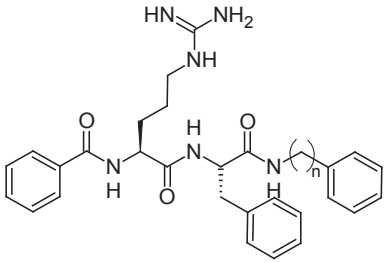


Schéma 12 : Hypothèse de la localisation d'une zone lipophile additionnelle autour du dipeptide

2.2.2. Recherche de la zone hydrophobe par insertion d'un espaceur portant un aromatique en partie C-terminale

Pour atteindre la zone lipophile 1 (schéma 12), nous avons envisagé de fixer l'espaceur portant un aromatique en partie C-terminale.



Composé	n	% d'inhibition à 5µM
38	1	7
39	2	16
40	3	39
41	4	28

Tableau 13 : Insertion d'un espaceur portant un aromatique en partie C-terminale du dipeptide

Les résultats obtenus avec cette famille de composé montrent que l'amide primaire en partie C-terminale est essentiel, et que toutes modifications à ce niveau entrainent une baisse de l'affinité pour le récepteur. Nous n'avons pas pu créer d'interaction hydrophobe additionnelle.

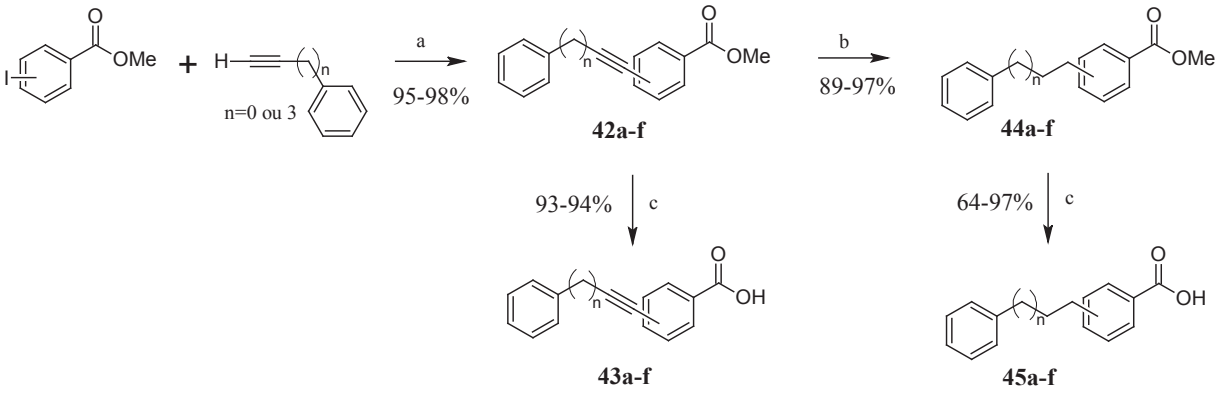
2.2.3. Recherche de la zone hydrophobe par insertion d'un espaceur portant un aromatique en partie N-terminale

Au vu des résultats obtenus nous avons décidé d'explorer la zone hydrophobe par insertion d'un espaceur portant un aromatique en position N-terminale.

Pour atteindre cette poche, nous avons introduit des alcynes ou leurs dérivés saturés dans les positions ortho, méta et para du benzoyle porté par le dipeptide Bz-Arg-Phe-NH_2. Les dérivés d'acides benzoïques souhaités ont dû être préalablement synthétisés.

Différentes longueurs de bras espaceur ont pu être introduites par couplage de Sonogashira sur des carboxylates de méthyle portant un iode, en position, ortho, méta et para (composés

42a-f). Les alcynes obtenus ont été soit hydrolysés (composés **43a-f**) en acide correspondant soit hydrogénés avant hydrolyse (composés **44a-f**). L'hydrogénation de la triple liaison permet d'obtenir des espaceurs flexibles (composés **45a-f**).



a) 5% $PdCl_2(PPh_3)_2$, 10% CuI, Et_3N, THF, t.a., 5h; b) H_2 (60psi), Pd/C, MeOH, t.a., 18h; c) LiOH, EtOH/H_2O, 40°C, 1h.

Schéma 13 : Préparation des acides benzoïques portant les espaceurs avec la plate-forme aromatique

Les différents dérivés synthétisés sont reportés dans le tableau 14. Le dipeptide de départ Bz-Arg-Phe-NH_2 a un Ki pour GPR54 d'environ 8µM. De manière générale la fixation de l'espaceur en position méta du benzoyle conduit à des composés moins actifs. La position para semble être la plus favorable avec notamment l'insertion du phénylacétylène (composé **46c**) améliorant l'affinité d'un facteur 5.

Composé	R-CO-Arg-Phe-NH_2		hGPR54 % inhibition à 5µM	hGPR54 Ki (nM)
46a	o		28	nd
46b	m		43	nd
46c	p		92	1555 ± 348
47a	o		68	nd
47b	m		32	nd
47c	p		62	5208 ± 608
48a	o		78	nd
48b	m		34	nd
48c	p		89	3135 ± 345
49a	o		45	nd
49b	m		23	nd
49c	p		60	nd

Tableau 14 : Insertion d'un espaceur portant un aromatique en partie N-terminale du dipeptide

Basé sur ce premier résultat encourageant, nous avons essayé en série Arg-Trp d'autres groupements aromatiques, occupant un espace similaire à celui du groupement 4-(phénylacetylene)benzoyle.

Nous avons ainsi fixé en position N-terminale les groupements R décrits dans le tableau 15.

Une affinité similaire au dipeptide Bz-Arg-Trp-NH_2 **24** est observée pour les composés **54** et **56**. L'insertion d'un phénylacétylène (composé **57**) ou d'un styryle (composé **59**) en position para du benzoyle permet d'améliorer l'affinité du dipeptide pour GPR54.

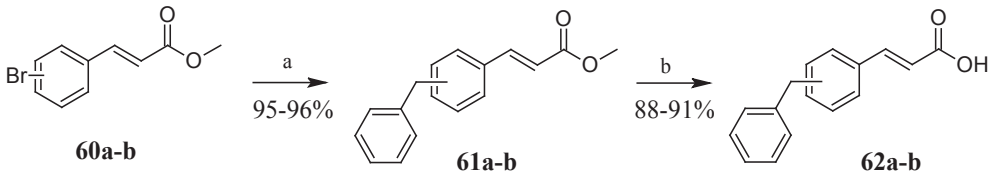
La nature et le positionnement des espaceurs présents sur les composés les plus affins pour GPR54 ne permettent pas d'avoir un recouvrement de type π-π entre la plate-forme aromatique introduite et Phe[10]. Cela laisse à penser que le peptide serait plutôt sous une forme linéaire.

Composé	R-CO-Arg-Trp-NH_2	hGPR54 % inhibition à 5µM	hGPR54 Ki (nM)
50		21	nd
51		30	nd
52		62	nd
53		62	nd
54		85	778 ± 197
55		53	nd
56		70	747 ± 95
57		89	326 ± 28
58[a]		42	nd
59		89	322 ± 91

a: Arg^D

Tableau 15 : Insertion de divers groupements hydrophobes en partie N-terminale du dipeptide Bz-Arg-Trp-NH_2

Les acides 3 et 4-benzylcinnamiques ont été préparés, par une réaction de Suzuki-Miyaura sur les esters bromés correspondants avec le 9-BBN-B-benzyle en présence de $Pd(OAc)_2$ et de SPhos. Après hydrolyse de l'ester, les acides carboxyliques **62a** et **62b** sont obtenus.



a) 9-BBN-B-benzyle, 5% $Pd(OAc)_2$, 10% SPhos, K_3PO_4, THF, 100°C, 3h; b) LiOH, THF/H_2O, µw, 100°C, 10min

Schéma 14 : Synthèse des acides benzylcinnamiques

Le composé **59** est obtenu en réalisant une réaction de Suzuki-Miyaura sur support solide. Cette synthèse est décrite en partie II.3.3.

Nous avons choisi de continuer nos travaux d'optimisation du dipeptide sur le motif phénylacétylène.

3. Dérivation du dipeptide N-(4-phényléthynylbenzoyl)-Arg-Trp-NH_2

La stratégie en phase liquide employée pour l'introduction du résidu 4-phényléthynylbenzoyle qui consiste à préparer les acides carboxyliques désirés en phase liquide avant leur introduction sur le dipeptide fixé au support solide (voie A) est très efficace (rendement entre 93 et 98% à chaque étape). Mais pour réaliser une exploration du phénylacétylène, cette méthode n'est pas assez convergente et induirait la réalisation de nombreuses étapes en phase liquide.

Une seconde stratégie a alors été envisagée. Elle consiste à réaliser une double réaction de Sonogashira directement sur support solide (voie B). Nous avons envisagé de fixer au dipeptide l'acide 4-iodobenzoique, suivi du couplage du triméthylsilylacétylène par réaction de Sonogashira. Après déprotection du groupement silylé, l'alcyne vrai obtenu pourra être réengagé dans une seconde réaction de Sonogashira pour permettre l'introduction de différents aromatiques diversement substitués (schéma 15).

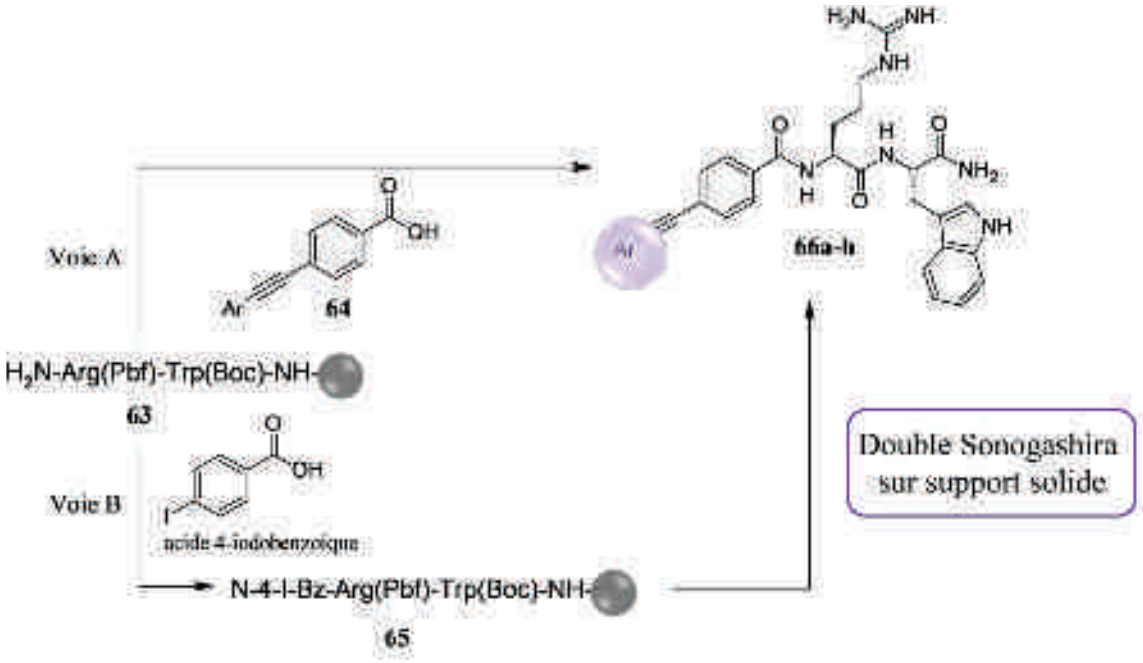


Schéma 15 : Stratégies envisagées pour l'introduction de différents aryles sur l'acétylène

3.1. Les réactions pallado-catalysées sur support solide

Les réactions de couplage pallado-catalysé ont été et sont encore à l'origine de nombreuses publications. Les travaux actuels portent principalement sur la synthèse de nouveaux ligands (phosphines ou carbènes) permettant d'augmenter la réactivité des systèmes ou d'induire de la chiralité, mais aussi sur la mise au point de conditions réactionnelles plus propres (moins de sous-produits, ou dans des solvants moins toxiques: eau), avec de meilleurs rendements ou une sélectivité accrue.

Dans la plupart des cas, ces avancées sont réalisées en phase liquide, mais de plus en plus d'équipes adaptent ces procédés à la synthèse sur support solide. L'association de réactions pallado-catalysées et support solide se retrouve principalement pour la synthèse de polymères, mais également d'hétérocycles complexes, car les réactions en cascade sont également possibles sur support solide.[74] L'utilisation de cette méthode permet d'obtenir les produits désirés avec de grandes puretés, car dans la plupart des cas, seul le produit désiré reste sur la résine et tous les sous-produits sont éliminés lors des lavages successifs.

De nombreuses réactions utilisant comme catalyseur le palladium ont été adaptées sur différentes résines fonctionnalisées[74]: Heck (insertion d'alcène), Stille (organostannane), Suzuki-Miyaura (organoborane), Neigishi (organozincique), Sonogashira (organocupprate), Buchwald-Hartwig (insertion d'amine)…

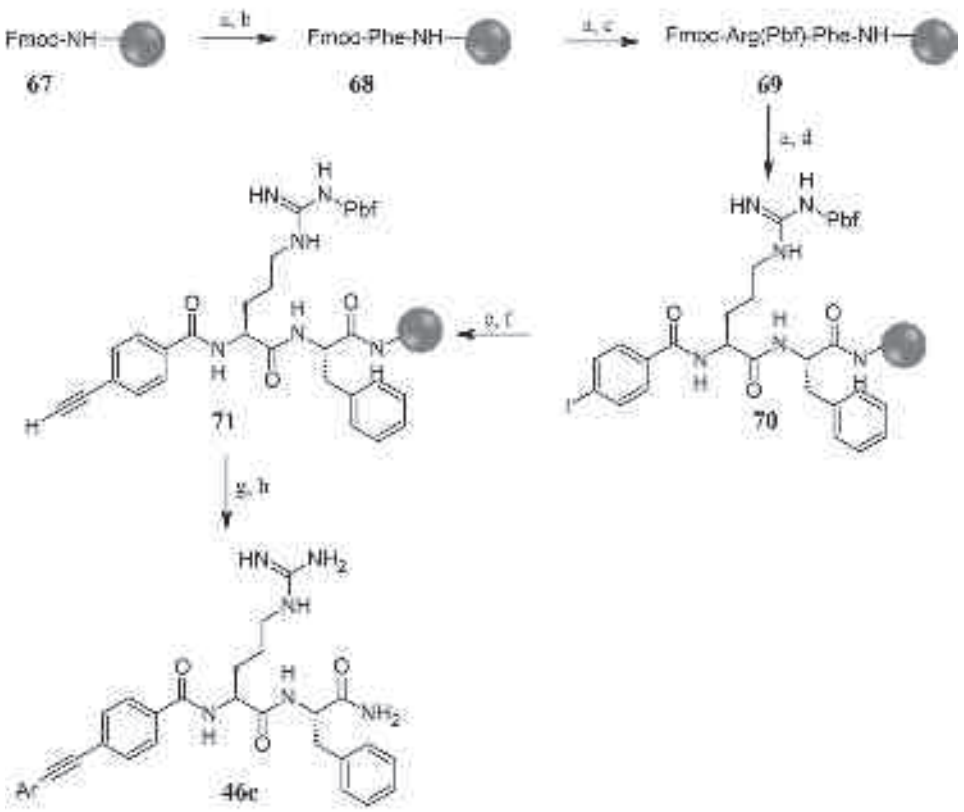
Pour l'étude du phénylacétylène, il nous est apparu intéressant de développer la réaction de Sonogashira sur support solide en présence du dipeptide préalablement greffé à la résine. Il est à noter que la nécessité de conserver la chiralité induit des contraintes notamment sur les conditions réactionnelles utilisables. Il y a un risque de racémisation, lorsque la base utilisée est trop forte, ou si la température de réaction est trop élevée.

3.2. Mise au point de la double réaction de Sonogashira sur phase solide

La réaction de Sonogashira a été optimisée sur le dipeptide Arg-Phe-NH-Rink, pour des raisons de simplicité d'analyse par HPLC, car nous avons observé une déprotection en deux temps du Boc porter par l'indole du Trp. Lors du clivage des composés comportant le Trp, à l'aide du TFA, deux composés au profil UV semblable sont obtenus. Le ratio entre ces deux

produits varie au cours du temps pour ne former que le composé le plus polaire. Des analyses RMN-C^{13} ont montré la présence d'un groupe CO_2 résiduel.

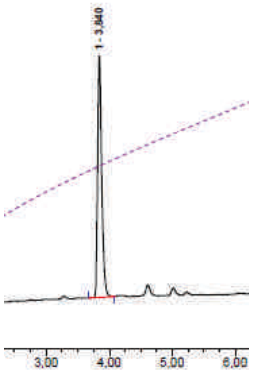
La mise au point a été réalisée sur un même lot de résine Rink amide (cf annexe 1) greffée par du 4-iodobenzoyl-Arg(Pbf)-Phe. Le triméthylsilylacétylène est introduit par réaction de Sonogashira dans des conditions classiques, utilisant le duo $PdCl_2(PPh_3)_2$/CuI en présence d'Et_3N dans le DMF à t.a. durant 8h.[75] Le DMF a été choisi comme solvant car il est compatible avec ce type de réaction pallado-catalysée et il permet de gonfler le polymère de la résine. Le dépliement du polystyrène permet de limiter la gêne stérique autour du dipeptide. Ainsi le métal pourra plus facilement avoir accès aux liaisons carbone-halogène ce qui favorisera la réaction pallado-catalysée.



a) DBU, pipéridine, DMF, t.a., 30min; b) Fmoc-Phe-OH, BOP, DIEA, CH_2Cl_2, t.a., 2h; c) Fmoc-Arg(Pbf)-OH, BOP, DIEA, CH_2Cl_2, t.a., 2h; d) acide 4-iodobenzoique, BOP, DIEA, CH_2Cl_2, t.a., 2h; e) triméthylsilylacétylène, $PdCl_2(PPh_3)_2$, CuI, Et_3N, DMF, t.a., 8h; f) TBAF, THF, t.a., 3h; g) ArX, 5% "Pd", 10% "ligand", 10% CuI, "base", DMF; h) TFA, TIS 3%, t.a., 2x45min.

Schéma 16 : Synthèse générale des dérivés alcynes

Le groupe silyle est ensuite déprotégé par du TBAF dans le THF durant 3h.[76] Cette réaction ne peut être suivie par HPLC, car la déprotection du triméthylsilyle se produit également en milieu TFA utilisé pour le clivage des composés de la résine. L'alcyne vrai **72** est obtenu après clivage de **71** et trituration à l'Et_2O, avec une pureté supérieure à 95% à 210nm.



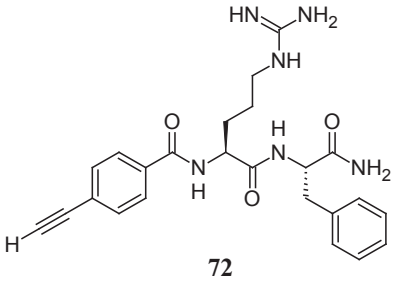


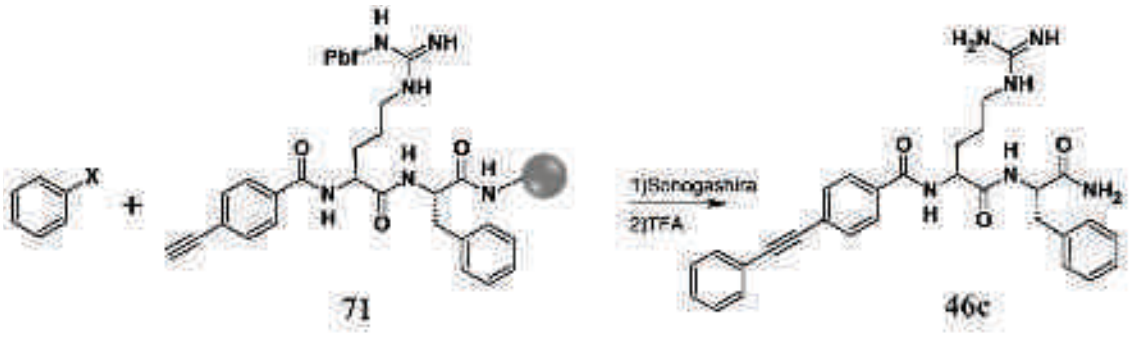
Figure 11 : HPLC à 210nm du dérivé alcyne **72** obtenu après 9 étapes de synthèse

Le couplage entre un alcyne vrai fixé à la résine et un halogénure d'aryle est peu décrit dans la littérature, et il n'existe pas d'exemple sur des peptides.

Le second couplage de Sonogashira a été réalisé avec l'iodobenzène. Les conditions classiques utilisées précédemment pour l'introduction du triméthylsilylacétylène, ont conduit à un faible taux de conversion de l'alcyne de départ, lorsqu'il est mis en réaction avec l'iodobenzene (entrée 1: rendement global: 10%). Les rendements ont été analysés par dosage HPLC. Le protocole a été le suivant: après clivage du composé et évaporation du TFA, le résidu obtenu est solubilisé dans une solution de MeOH contenant de la caféine (1mg/mL) comme étalon interne. Après dilution, la solution obtenue est passée en HPLC. Deux droites d'étalonnage du composé attendu et de la caféine ont été réalisées, pour avoir une analyse fiable des rendements de la réaction. L'ensemble des résultats obtenus lors de la mise au point de la réaction de Sonogashira sur support solide se trouve dans le tableau 16.

Pour commencer cette étude, nous avons fixé la température de réaction à t.a., puis nous avons augmenté la quantité de base pour passer à un ratio 1/1 avec le solvant, ce qui a permis une amélioration du rendement (entrée 2). Le remplacement de l'Et_3N par la pipéridine n'affecte pas la réactivité (entrée 3). L'utilisation du bromobenzène dans ces conditions réactionnelles laisse le produit de départ inchangé (entrée 4). C'est sur l'insertion du

bromobenzène que notre travail s'est concentré. Nous avons pu observer la formation du produit attendu (13%) lorsque le milieu réactionnel est chauffé aux micro-ondes à 80°C durant 2min (entrée 5). Un chauffage plus long (20min) ne permet pas d'améliorer le rendement (entrée 6). Cette conversion n'étant pas satisfaisante, nous avons modifié le complexe de palladium (entrée 7 à 12). Les différents complexes choisis pour cette étude se retrouvent couramment dans la littérature décrivant la réaction de Sonogashira. Le meilleur rendement est obtenu avec le $Pd(P(tBu)_3)_2$ (entrée 10: 42%). Ce palladium est peu stable à l'air et difficile à conserver dans le temps s'il n'est pas stocké dans une boite à gant. Il est cependant possible de générer ce complexe in-situ et l'équipe de G. Fu a montré que le couple $Pd(PhCN)_2Cl_2/P(t\text{-}Bu)_3$ permettait de faire des réactions de Sonogashira sur des composés arylbromés à t.a.[77] Le ligand $P(t\text{-}Bu)_3$ montre la même sensibilité à l'oxydation que le complexe $Pd(P(tBu)_3)_2$. C'est pourquoi l' équipe de G. Fu a développé un précurseur stable $P(tBu)_3.HBF_4$, sous la forme d'un sel de bore.[78] Commercialement disponible, $P(tBu)_3.HBF_4$ a été mis en réaction avec les différents complexes de palladium préalablement testés. Nous avons pu observer une nette amélioration des résultats (entrée 14 à 18: 28-39% de rendement global). Par la suite nous avons choisi de poursuivre l'étude avec le couple $Pd(PhCN)_2Cl_2/$ $Pt\text{-}Bu_3.HBF_4$ (entrée 18). L'augmentation du temps de réaction aux µw de 2min à 20min, ne permet pas d'augmenter les rendements (entrée 19). La littérature décrivait l'utilisation de ce système pour la réaction de Sonogashira à t.a., mais dans le cas de cette synthèse supportée, la réaction attendue n'est pas obtenue avec le bromobenzène (entrée 20) et 23% du produit attendu est obtenu avec l'iodobenzene (entrée 21). La même réaction au µw (2min, 80°C) avec l'iodobenzène conduit à 43% de produit attendu (entrée 22). L'utilisation du chlorobenzène ne conduit qu'à des traces de produit de couplage (entrée 23).



Entrée	X	"Pd"	Ligand	Sol./Base	T°	Tps	Rdt sur 9 étapes
1	I	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	/	DMF/Et_3N (3èq)	30	16h	10
2	I	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	/	DMF/Et_3N	30	16h	17
3	I	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	/	DMF / Pip.	30	16h	13
4	Br	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	/	DMF / Pip.	30	16h	0
5	Br	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	/	DMF / Pip.	80	2min	13
6	Br	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	/	DMF / Pip.	80	20min	12
7	Br	$Pd(PPh_3)_4$	/	DMF / Pip.	80	2min	18
8	Br	$Pd_2(dba)_3$	PPh_3	DMF / Pip.	80	2min	8
9	Br	$Pd(dppf)Cl_2$	/	DMF / Pip.	80	2min	8
10	Br	$Pd(P(tBu)_3)_2$	/	DMF / Pip.	80	2min	42
11	Br	$Pd(MeCN)_2Cl_2$	/	DMF / Pip.	80	2min	15
12	Br	$Pd(PhCN)_2Cl_2$	/	DMF / Pip.	80	2min	16
13	Br	$Pd(PhCN)_2Cl_2$	iPr.HCl	DMF / Pip.	80	2min	7
14	Br	$Pd(OAc)_2$	$P(tBu)_3.HBF_4$	DMF / Pip.	80	2min	30
15	Br	$Pd(PtBu_3)_2$	$P(tBu)_3.HBF_4$	DMF / Pip.	80	2min	28
16	Br	$Pd(MeCN)_2Cl_2$	$P(tBu)_3.HBF_4$	DMF / Pip.	80	2min	33
17	Br	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	$P(tBu)_3.HBF_4$	DMF / Pip.	80	2min	39
18	Br	$Pd(PhCN)_2Cl_2$	$P(tBu)_3.HBF_4$	DMF / Pip.	80	2min	31
19	Br	$Pd(PhCN)_2Cl_2$	$P(tBu)_3.HBF_4$	DMF / Pip.	80	20min	34
20	Br	$Pd(PhCN)_2Cl_2$	$P(tBu)_3.HBF_4$	DMF / Pip.	30	16h	0
21	I	$Pd(PhCN)_2Cl_2$	$P(tBu)_3.HBF_4$	DMF / Pip.	30	16h	23
22	I	$Pd(PhCN)_2Cl_2$	$P(tBu)_3.HBF_4$	DMF / Pip.	80	2min	43
23	Cl	$Pd(PhCN)_2Cl_2$	$P(tBu)_3.HBF_4$	DMF / Pip.	80	2min	1

Tableau 16 : Mise au point de la réaction de Sonogashira sur support solide

On peut noter que les meilleurs rendements globaux obtenus (entrées 10, 17, 19 ou 22) restent inférieurs à 50%, alors que la pureté HPLC des échantillons après précipitation était supérieure à 85%. Nous nous sommes alors demandé d'où venait cette baisse de rendement. Nous avons pu par dosage du Fmoc estimer que le rendement des couplages des acides aminés Phe et Arg étaient d'au moins 95% (annexe 1). Après chaque réaction de Sonogashira et déprotection du silyle, les solvants de réaction ont été récupérés, concentrés et analysés par LC/MS, sans montrer la présence de dérivés peptidiques potentiellement clivés de la résine pendant la réaction pallado-catalysée. De plus, l'introduction en une seule réaction de Sonogashira du phénylacétylène ne conduit qu'à 44% du dipeptide attendu. L'ensemble de ces résultats semble indiquer que le dipeptide formé reste accroché à la résine. Très riche en noyaux aromatiques hydrophobes, on peut émettre l'hypothèse d'interactions avec les noyaux styrènes de la résine. Une manière de valider partiellement cette hypothèse consisterait à lancer cette synthèse en utilisant un autre type de résine, tel que celle contenant du polyéthylène glycol (ex: Tentagel) qui permet d'éloigner le peptide synthétisé de la partie polystyrène.

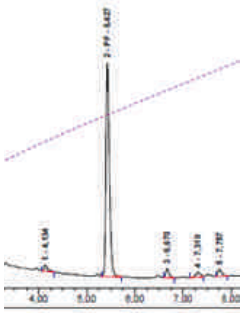
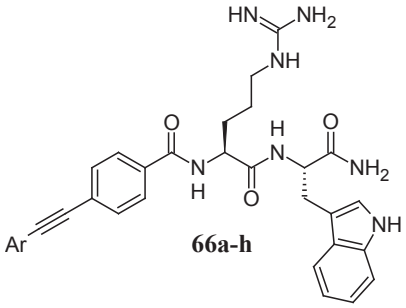


Figure 12 : HPLC à 210nm de composé **46c** obtenu après la double réaction de Sonogashira

En appliquant les conditions optimisées, 5% $Pd(PhCN)_2Cl_2$/10% $P(tBu)_3.HBF_4$, 10% CuI, DMF/Et_3N, µw, 10min à 80°C, sur le dipeptide N-(4-éthynylbenzoyl)-Arg-Trp fixé au support solide, les composés **66a-h** ont été synthétisés:

Composé	XAr	% rdt sur 9 étapes
73	H	65
66a	2-Cl-I-Ph	75
66b	3-Cl-Br-Ph	85
66c	4-Cl-I-Ph	39
66d	3-MeO-I-Ph	42
66e	4-MeO-I-Ph	75
66f	2-Br-Py	38
66g	3-Br-Py	73
66h	4-Br-Py	52



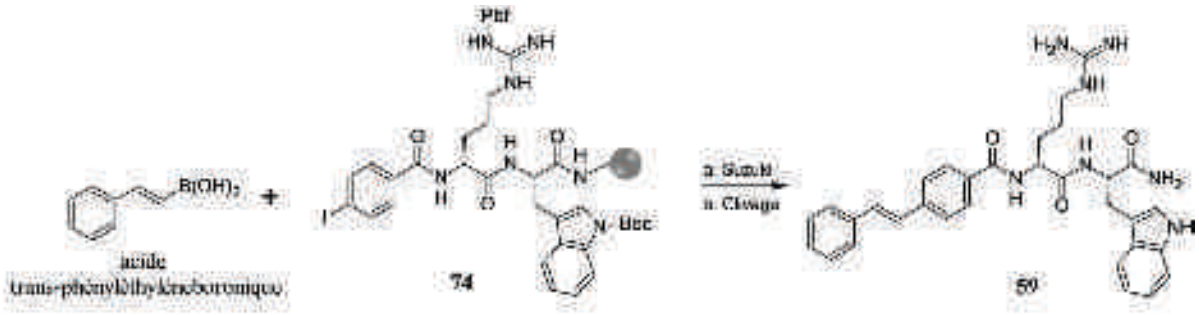
66a-h

Tableau 17 : Rendements obtenus pour la synthèse des dérivés N-(4-aryléthynylbenzoyl)-Arg-Trp-NH_2

Nous pouvons remarquer que les rendements isolés présentés dans le tableau 17 sont sensiblement meilleurs avec le dipeptide Arg-Trp qu'avec le dipeptide Arg-Phe (tableau 16). Ce résultat renforce l'hypothèse d'une interaction des noyaux aromatiques hydrophobes avec la résine polystyrène.

3.3. Application de la réaction de Suzuki sur support solide

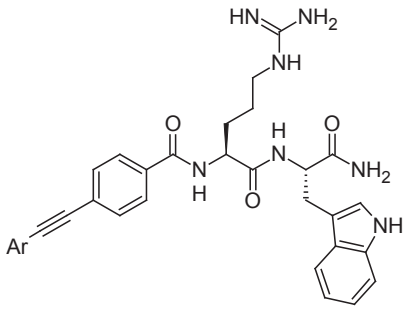
Comme la réaction de Sonogashira a pu être appliquée sur support solide, nous avons essayé d'introduire le trans-phényléthylène à l'aide de l'acide boronique correspondant par réaction de Suzuki. Le premier essai utilisant le $PdCl_2(PPh_3)_2$, dans un mélange DMF/pipéridine, 10min à 80°C au µw a laissé le produit de départ inchangé. Par contre l'application de conditions classiquement utilisées au laboratoire en phase liquide: $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, DME/H_2O, 20min à 80°C, au µw a permis d'obtenir le composé **59** avec un rendement global de 43%. Le rendement obtenu étant satisfaisant, nous n'avons pas investi dans l'optimisation de cette réaction.



a) 10% $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, DME/H_2O, µw, 80°C, 20min; b) TFA, TIS 3%, t.a., 2x45min.

Schéma 17 : Introduction du trans-phényléthylène

3.4. Tests in vitro: liaison et fonction

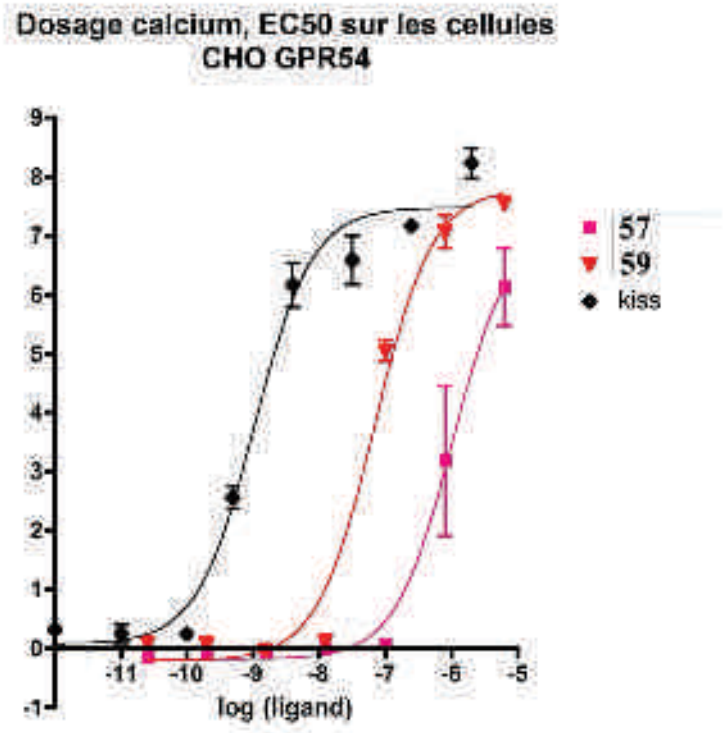


Composé	Ar	hGPR54	
		% inhibition à 5µM	Ki (nM)
57	Ph	89	330 ± 30
73	H	12	nd
66a	2-Cl-Ph	61	nd
66b	3-Cl-Ph	80	5300
66c	4-Cl-Ph	77	7100
66d	3-MeO-Ph	100	2200
66e	4-MeO-Ph	25	nd
66f	2-pyridinyl	35	nd
66g	3-pyridinyl	66	2900
66h	4-pyridinyl	46	2900

Tableau 18 : Affinité des dérivés N-(4-aryléthynylbenzoyl)-Arg-Trp-NH_2 pour GPR54

L'ajout de groupements plutôt hydrophobes (chlore: **66a-c**) ou accepteurs de liaison hydrogène (méthoxy: **66d-e**) conduit à des produits moins actifs. Il en est de même lorsque la répartition de la densité électronique de l'aromatique a été modifiée par introduction d'un azote (composé **66f-h**). Il semblerait que toutes modifications au niveau du phényle induisent une perte drastique de l'affinité.

A ce jour les deux dipeptides, **57** (alcyne) et **59** (alcène) sont les composés ayant la meilleure affinité pour GPR54. Un test de fonction a été réalisé par mesure du signal calcique dans la cellule, car le récepteur GPR54 est couplé à une protéine Gq qui régule la concentration de Ca^{2+} dans la cellule. Les résultats montrent qu'ils sont tous les deux des agonistes entiers.



$EC^{50}_{57} = 700 \pm 100nM$ $EC^{50}_{59} = 390 \pm 50nM$

Figure 13 : Fonction des dipeptides **57** et **59**

3.5. Etudes in vivo

Nous avons choisi de soumettre le dipeptide **59** à des tests *in vivo* chez la souris qui seront réalisés par l'équipe du Dr. Valérie Simonneaux à l'INCI à Strasbourg. Le récepteur GPR54 est bien connu pour son implication dans la production de GnRH. L'étude se fera donc par mesure du taux de testostérone chez des souris males, une heure après une injection sous-cutanée du composé à une dose de 1mg/kg. La variation du taux d'hormone permettra de déterminer si les dipeptides synthétisés sont assez stables métaboliquement pour atteindre leur cible. Ces tests sont actuellement en cours de réalisation.

4. Conclusion

La troncature du ligand endogène à GPR54 (Kisspeptine) a permis de trouver un hit: composé **15** (Ki = 7,9µM). Ce dipeptide a pu être optimisé par le remplacement de la phénylalanine par un tryptophane. De plus l'introduction d'un phénylacétylène (composé **57**) ou d'un phényléthylène (composé **59**) en position 4 du benzoyle permet d'obtenir deux ligands pour GPR54 avec des affinités respectives de 330 et 320nM.

Malgré une troncature qui ne conserve que les deux acides-aminés en partie N-terminale, le caractère agoniste entier est préservé bien que la littérature indiquait que les cinq acides-aminés en partie N-terminale étaient essentiels à la conservation du caractère agoniste. Celui-ci à pu être maintenu sur un dipeptide en allant chercher une interaction hydrophobe supplémentaire en partie N-terminale du dipeptide.

La faible tolérance au niveau des décorations qui peuvent être introduites sur le phénylacétylène, laisse supposer que l'on serait dans la poche correspondante à la phénylalanine N-terminale du pentapeptide Bz-FGLRF-NH_2.

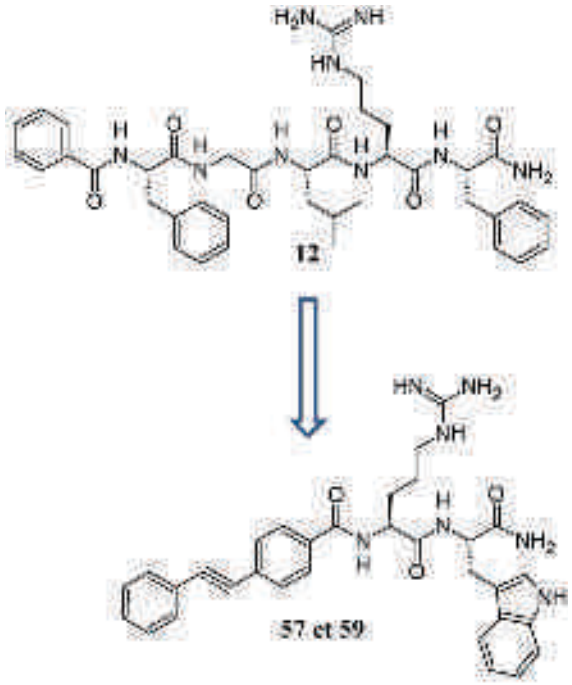


Schéma 18 : Obtention de ligand dipeptidique de R-GPR54 par la recherche d'une interaction hydrophobe correspondant à Phe[6]

La nécessité d'un espaceur rigide qui permet de bien placer le phényle dans le site actif de GPR54, indique que la conformation bioactive de la partie C-terminale de Kisspeptine, serait plutôt une forme linéaire.

La recherche d'une méthode convergente, pour introduire de la diversité sur un alcyne, a conduit à la mise au point de méthodes efficaces et rapides pour la réalisation des réactions de Sonogashira et de Suzuki-Miyaura sur support solide, pour la diversification de petits peptides:

- Sonogashira : 5% $Pd(PhCN)_2Cl_2$/10% $P(tBu)_3.HBF_4$, 10% CuI, DMF/Et_3N, µw, 2min à 80°C.
- Suzuki : 10% $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, DME/H_2O, µw, 20min à 80°C.

Chapitre III

Conception et synthèse de peptidomimétiques du dipeptide Arg-Phe et de l'arginine

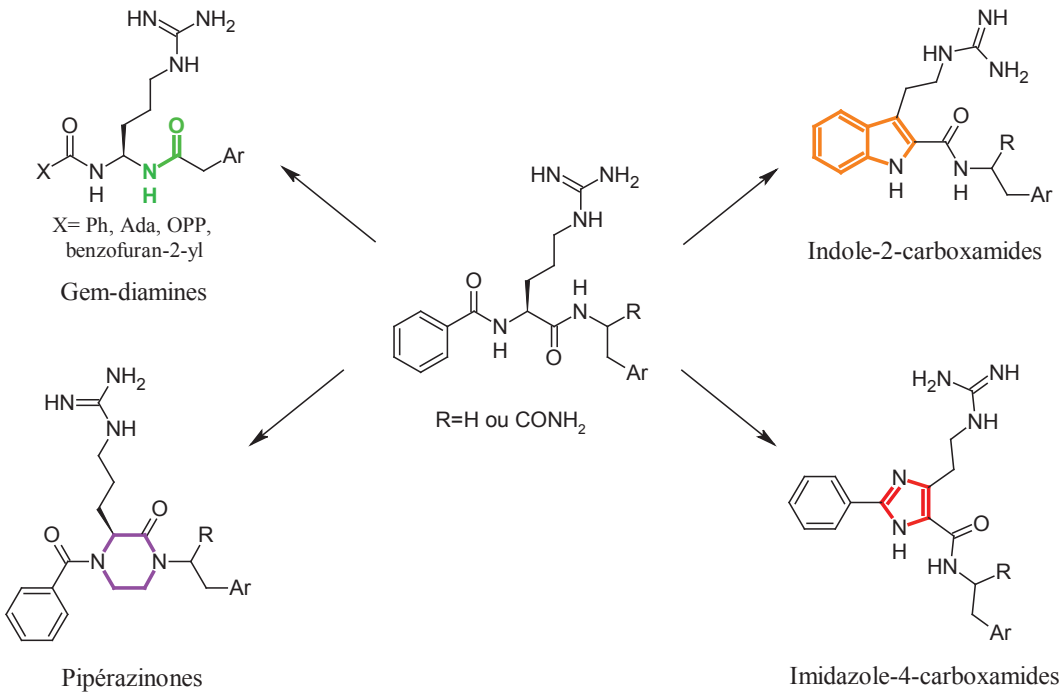
Chapitre III : Conception et synthèse de peptidomimétiques du dipeptide Arg-Phe-NH_2 et de l'arginine.

1. Objectifs pharmacochimiques

Les dérivés de dipeptides ou d'acides aminés permettent d'obtenir des informations essentielles sur les récepteurs. Ils sont des outils utiles notamment *in vitro*. Par contre ces petites molécules pourraient s'avérer être peu efficaces par voie orale du fait de leurs sensibilités à l'hydrolyse *in vivo* (métabolisation par les protéases et les peptidases). De plus leurs petites tailles et leurs flexibilités conformationnelles peuvent induire une faible sélectivité pour le récepteur ciblé et donc présenter des effets secondaires.

Différentes modifications peuvent être réalisées soit sur le squelette, soit sur la chaîne latérale (chapitre I). Mes travaux se sont portés sur quatre modifications impliquant le squelette peptidique au niveau de l'arginine. Deux de ces modifications permettent la conservation de la chiralité: gem-diamino et piperazinone. Les deux autres peptidomimétiques envisagés dérivés d'acides imidazole-4-carboxyliques et indole-2-carboxyliques imposent une rigidification supplémentaire qui induit une perte de la chiralité au niveau du fragment arginine.

Ces modifications permettront dans le cas où l'affinité est maintenue, d'obtenir des ligands non-peptidiques qui pourront par la suite être optimisés pour améliorer la liaison au récepteur, la sélectivité ou l'efficacité *in vivo*.



Exemple d'Ar: Ph, indol-2-yl, 3-benzodioxol-5-yl, phénothiazine

Schéma 19 : Les différents types de peptidomimétiques envisagés

Les tests de mesure de l'affinité envers $NPFF_1$ et $NPFF_2$ des différents peptidomimétiques synthétisés, ont été réalisés au sein du laboratoire RCPG et douleurs, dirigé par le Dr. Frédéric Simonin à l'ESBS à Strasbourg. Les résultats obtenus représentent la capacité des molécules testées à déplacer ^{125}I-1DMe sur des préparations membranaires issues de cellules CHO surexprimant soit le récepteur $NPFF_1$ humain, soit le récepteur $NPFF_2$ humain.

2. Présentation et sélection de ligands des récepteurs du NPFF

Comme décrit précédemment pour la conception de ligands des récepteurs du NPY (cf figure **7**, chapitre I), le premier stade de la démarche rationnelle pour la synthèse de ligands des récepteurs du NPFF a été l'identification de la partie dipeptidique C-terminale Arg-Phe-NH_2 comme fragment crucial pour la liaison aux R-NPFF. Ainsi une première série de dérivés N-acyles de Arg-Phe-NH_2 a été initialement synthétisée. Il s'agissait de carboxamides primaires (partie C-terminale) N-acylés (en partie N-terminale) pour mimer la liaison peptidique avec l'aminoacide précédant l'arginine dans la séquence du NPFF. Les premières données d'analyse RSA ont rapidement montré la nécessité d'un groupe lipophile aromatique (dipeptide **15**), ou non aromatique (type adamantane, **75**) pour renforcer l'interaction avec le récepteur (figure 14).

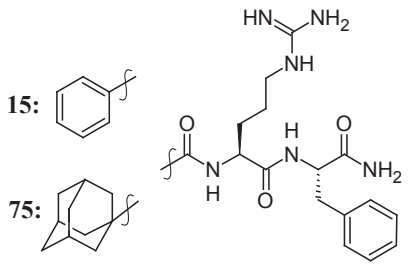


Figure 14 : Structure des dipeptides Bz-Arg-Phe-NH_2: **15** et Ada-Arg-Phe-NH_2: **75**

La deuxième question posée était à propos de la contribution du résidu $CONH_2$ C-terminal pour l'affinité. La délétion de ce résidu réduit la structure dipeptidique à celle d'un dérivé d'α-aminoacide (arginine) portant un groupement phénéthylamine en partie C-terminale et diversement N-acylé (mêmes résidus que ceux identifiés dans la série dipeptidique).

La troisième question posée autour de ces dipeptides/α-aminoacides dérivés d'arginine était à propos de l'impact du changement de configuration de chacun des deux α-aminoacides et plus précisément l'impact d'un changement de configuration (L à D) de l'arginine. En effet ce changement de configuration peut avoir plusieurs impacts :

1) Sur l'affinité : si on superpose formellement les deux énantiomères L et D de l'arginine de manière à favoriser le recouvrement spatial des deux cations guanidinium dans l'espace 3D, alors la partie N-terminale, et particulièrement le groupement R peut se trouver dans un espace significativement différent et interagir plus ou moins favorablement avec l'environnement de la protéine cible (une poche lipophile dans le cas du R-NPFF). C'est pourquoi un certain nombre de dipeptides et α-aminoacides diversement N-acylés ont été synthétisés au sein du laboratoire en configuration L ou D en vue d'études comparatives.

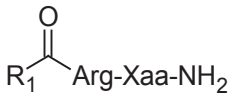
2) Sur la stabilité métabolique : nous avons évoqué la possibilité d'hydrolyse métabolique de peptides de longueur variée sous l'action des protéases ou peptidases. La reconnaissance de ces peptides comme substrat de ces enzymes nécessite généralement un enchainement peptidique dans une configuration naturelle (L). Ainsi le passage à des peptides possédant un ou plusieurs aminoacides de configuration D, peut conduire, si l'affinité est maintenue, à un ligand métaboliquement stable, facilitant les études *in vivo*.

3) Sur l'efficacité *in vivo*: nous avons déjà évoqué que l'arginine est un aminoacide très basique (pK_a = 13,2), et donc totalement ionisé au pH physiologique. Il est d'autre part connu que les molécules chargées généralement passent plus difficilement les différentes barrières biologiques et particulièrement la barrière hémato-encéphalique. Cependant les dipeptides naturels (configuration L) comme les dipeptides **75**, **77** (tableau 19) ont montré une belle activité *in vivo*[1] ce qui pourrait résulter de l'existence de protéines jouant le rôle de transporteurs actifs de ces petits peptides fortement ionisés.[79]

Nous allons vous présenter et discuter les principaux résultats d'analyse RSA obtenus au sein de l'équipe. Cette introduction aidera à la lecture et la compréhension de mes travaux personnels concernant la conception et la synthèse de ligands peptidomimétiques.

2.1. Dipeptides: analyse RSA

Le tableau 19 montre l'influence du substituant R_1 sur l'affinité, en particulier vis-à-vis du R-$NPFF_1$. En effet, en configuration L, le Ki peut varier entre 1nM (**77**, R = o-phényl benzoyle, OPB) et 240nM (**79**, R = benzofuran-2-yl), alors que l'affinité varie peu vis-à-vis des R-$NPFF_2$ (Ki = 150-450nM). Le dérivé N-adamantane **75** présente une bonne affinité sur les deux sous-types de R-NPFF avec un Ki équivalent et de l'ordre de 20nM.
Le résultat le plus saillant, vérifié par la suite avec plusieurs exemples, est l'importance d'un 2ème groupe phényle en position ortho du résidu benzoyle (composé **77**) pour l'obtention d'une très bonne affinité et sélectivité de ce composé vis-à-vis des R-$NPFF_1$.
L'inversion de la configuration L à D de l'arginine dans les dipeptides n'a pas le même impact, selon la nature de R_1.
Par exemple **15** et son diastéréoisomère (D,L **76)** ont un profil d'affinité/sélectivité assez semblable, alors qu'en série OPB, l'isomère (D, L **78)** est moins puissant vis-à-vis des R-$NPFF_1$ que l'isomère L, L (comparer **77** et **78**), par contre l'affinité est semblable pour le R-$NPFF_2$.
Enfin la plus faible activité des dérivés d'Arg-Trp-NH_2, **16** (Trp en remplacement de Phe) illustre l'importance du résidu Phe-NH_2 pour l'affinité. Par contre les dérivés d'Arg-Trp-NH_2 présente une affinité intéressante vis-à-vis du récepteur GPR54 (chapitre II).



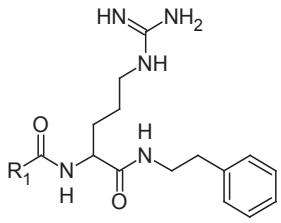
Composé	R_1	Configuration Arg	Xaa	$hNPFF_1$ Ki (nM)	$hNPFF_2$ Ki (nM)
75	Ada	L	Phe	25	20
15	Ph	L	Phe	74	465
76		D		34	405
77	OPB	L	Phe	1	154
78		D		9	94
79	Benzofuran-2-yl	L	Phe	240	304
80		D		nd	nd
16	Ph	L	Trp	2370	1070

Tableau 19: Affinités des dipeptides dérivés d'arginine vis-à-vis des R-NPFF

2.2. α-aminoacides: analyse RSA

Les activités des dérivés et analogues structuraux de l'arginine sous forme de phénéthylamides sont reportées dans le tableau 20. Les résultats sont partiels, mais on peut cependant remarquer que la délétion du groupe $CONH_2$ est surtout critique pour l'affinité vis-à-vis des R-$NPFF_1$. Ainsi en série OPB le dérivé de Arg **83** est 60 fois moins puissant que son équivalent dipeptidique **77**. Cette différence d'affinité (1-2 ordres de grandeur) correspond typiquement à l'effet sur le Ki d'une perte d'une liaison hydrogène associée au $CONH_2$ C-terminal. La perte d'affinité vis-à-vis des R-$NPFF_2$ est moindre (facteur 6). Ceci pourrait être expliqué par le fait que a) soit le résidu OPB est particulièrement contributeur à l'affinité de 1nM pour les R-$NPFF_1$, b) soit l'absence de $CONH_2$ dans **83** positionne différemment la molécule dans le site actif, en particulier le résidu OPB. Dans ce cas l'effet bénéfique spécifique du groupe o-phényle pour la liaison aux R-$NPFF_1$ serait supprimé et expliquerait le facteur 60 de perte d'affinité (comparer **77** et **15**).

Il est cependant à noter que **83** est le premier dérivé d' α-aminoacides à montrer un Ki < 100nM. De plus on observe dans cette série un effet de la configuration encore plus puissant (comparer respectivement **77**/**78** et **83**/**84**).



Composé	R_1	Configuration Arg	$hNPFF_1$ Ki (nM)	$hNPFF_2$ Ki (nM)
81	Ada	L	nd	nd
23	Ph	L	nd	nd
82		D	nd	nd
83	OPB	L	58	815
84		D	9790	14900
85	Benzofuran-2-yl	L	1170	466
86		D	nd	nd

Tableau 20: Affinités des dérivés d'arginine vis-à-vis des R-NPFF

Dans cette série de dérivés d' α-aminoacides (Arg), le cation guanidinium a été remplacé par des amines secondaire (NHBn) ou tertiaires (pipéridines). Les affinités pour les R-NPFF (non citées dans ce document) étaient significatives (Ki < 1μM). C'est pourquoi dans nos recherches de peptidomimétiques, nous avons remplacé la guanidine par une amine secondaire (NHBn en série pipérazinones) ou tertiaire (pipéridine en série indoles).

2.3. Conclusions sur les analyses RSA des dipeptides et α-aminoacides ligands des R-NPFF

Ces quelques résultats illustrent les rôles pour la liaison au R-NPFF$_1$:

a) du choix de la partie N-terminale (adamantane, phényle, phényle substitué, hétéroaryle).
b) la configuration L ou D de l'arginine.
c) la présence ou l'absence du groupement $CONH_2$ C-terminal.

Ainsi pour la validation du concept de peptidomimétique appliqué aux R-NPFF, nous avons envisagé plusieurs types de décorations sur les différents châssis ou chemotypes. Ces décorations spécifiques, nous les avons sélectionnées à partir de la brève analyse RSA des dipeptides et α-aminoacides dérivés de Arg, qui vient d'être présentée.

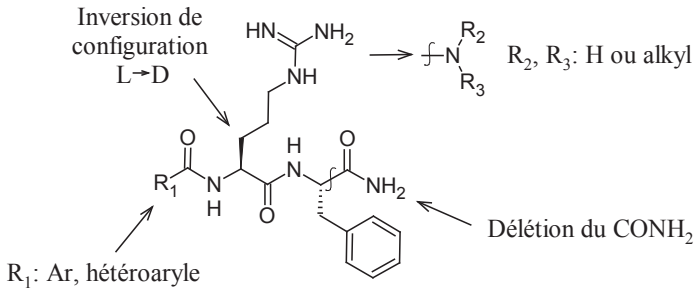


Schéma 20 : Eléments critiques de RSA autour des dipeptides RFamides

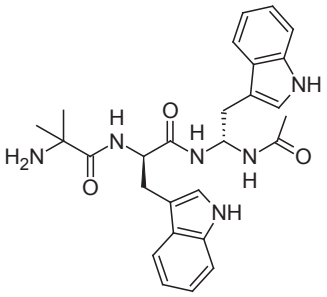
3. Synthèse des gem-diamines

3.1. Concept et exemples de la littérature

Les protéases hydrolysent les peptides dans un sens précis et suivant une séquence d'atomes définie. En changeant l'enchaînement des atomes dans la séquence peptidique, la lecture de ce dernier sera perturbée et permettra d'augmenter la stabilité du peptide. C'est pourquoi nous avons choisi d'introduire une inversion au niveau d'une liaison amide. Cette transformation permet la conservation de la chiralité au niveau de l'acide aminé traité.

Schéma 21 : Passage du peptide au motif gem-diamino

Cette modification a été appliquée sur plusieurs exemples dans la littérature. L'un des exemples choisi est celui des activateurs des récepteurs de la ghréline. Cette hormone stimule l'appétit, mais également la production d'hormone de croissance. Actuellement un peptidomimétique contenant le motif gem-diaminotryptophane (JMV 1843, $Ki_{(GHS-R)}$ = 32nM) a passé la phase clinique III avec succès pour le diagnostique de la déficience en hormone de croissance chez l'adulte. Ce dérivé de dipeptides présente une grande stabilité *in vivo* ainsi qu'une bonne activité après administration par voie orale.[52]



JMV 1843

Figure 15 : Agoniste "gem-diamino" des récepteurs de la gréline

Un deuxième exemple peut être également cité. Martinez J. *et al.* ont décrit cette modification sur un tétrapeptide C-terminal antagoniste de la gastrine, responsable de la sécrétion d'acide gastrique.[80] Dans cet exemple, une perte d'affinité est observée lorsque le motif gem-diamino est introduit au niveau de l'isoleucine (composé **89**), et une molécule plus affine est obtenue en réalisant cette modification au niveau de l'acide aspartique (composé **88**).

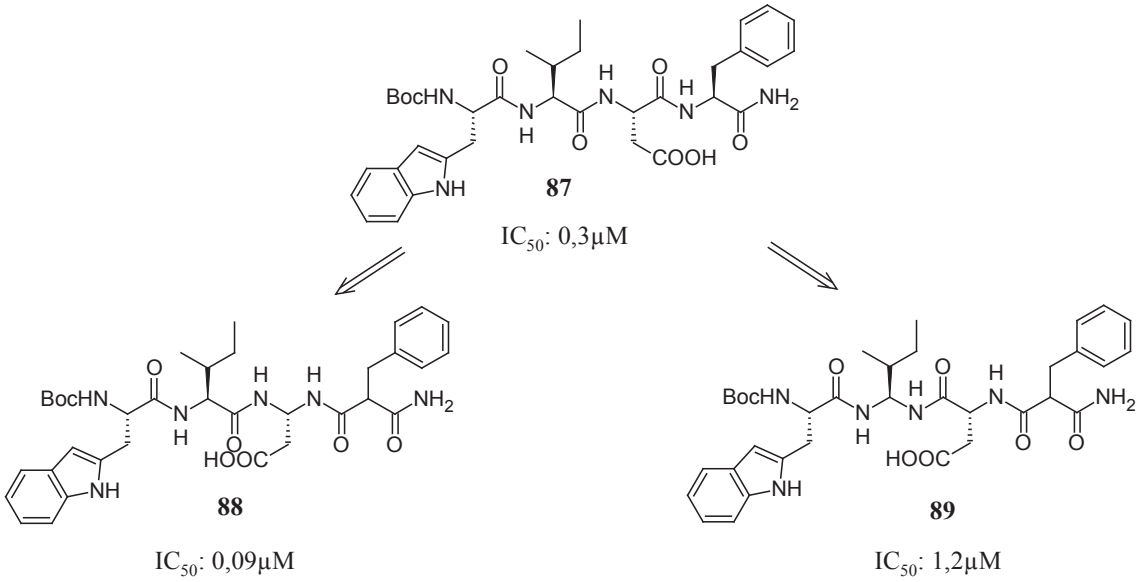
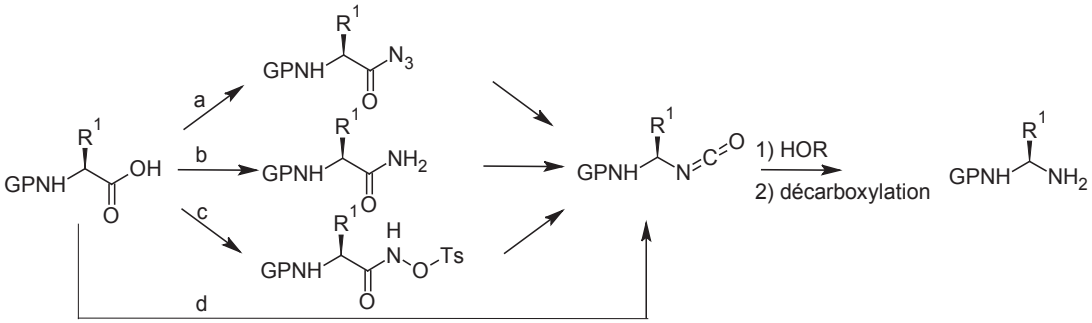


Schéma 22 : rétro-inverso antogoniste de la gastrine

Nous avons pu observer le peu d'information disponible sur la réversion au niveau de l'arginine.

3.2. Synthèse des gem-diamines: état de la littérature

Le motif gem-diamino peut être obtenu à partir d'un acide aminé protégé, par les méthodes suivantes[81] (schéma 22). L'intermédiaire clé est la formation d'un isocyanate. Les différentes méthodes développées permettent la conservation de la chiralité de l'acide aminé traité. Au vu des conditions nécessaires à ces réarrangements, chauffage pour la réaction de Curtius, milieu basique pour la réaction d'Hofmann et de Lossen et acide pour celle de Schmidt, le choix des groupements protecteurs qui peuvent être employés est alors limité (Fmoc: labile en milieu fortement basique, Boc: peu stable à chaud et en milieu acide).



a) Curtius: azoture de diphénylphosphoryle, toluène à reflux; b) Hofmann: Br_2, NaOH, H_2O; c) Lossen: 1) isobutyl chloroformate, NH_2OH, Et_3N, THF,[82] 2) TsCl, Et_3N, CH_2Cl_2, 3) NaOH, H_2O d) Schmidt: HN_3, H_2SO_4.

Schéma 23 : Méthodes de synthèse du motif gem-diaminoalkyle

Nous avons choisi d'utiliser la réaction d'Hofmann modifiée qui est réalisée en présence d'iodobenzene bis(trifluoroacetate): IBTFA. L'utilisation de ce réactif permet d'obtenir le motif gem-diaminoalkyl dans des conditions douces (2h à t.a.) à partir d'amide primaire. Le mécanisme mis en œuvre a été décrit par Boutin H. *et al.*[83]

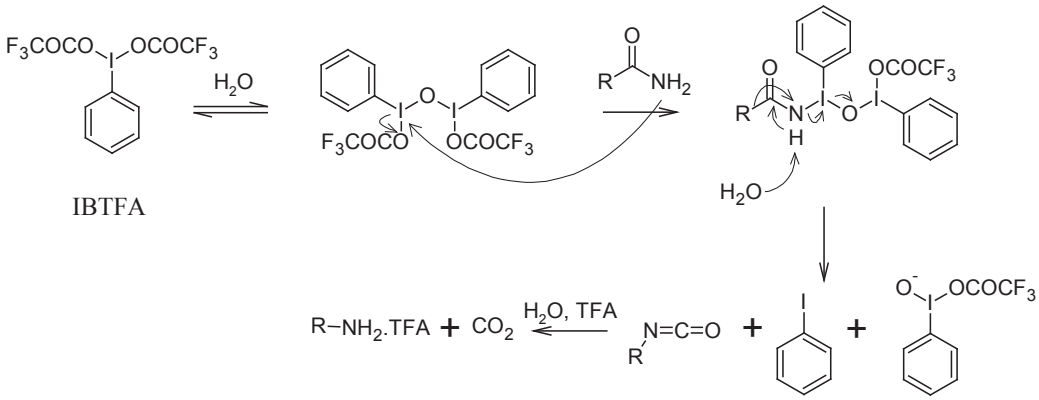
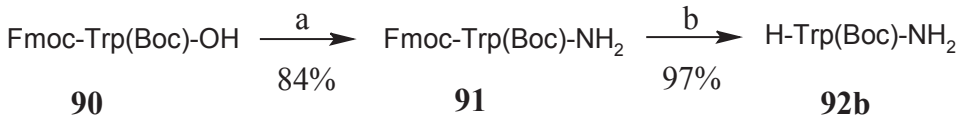


Schéma 24 : Mécanisme de la formation des gem-diaminoalkyles avec l'IBTFA

Nous avons choisi d'introduire le motif gem-diaminoalkyle soit sur le dipeptide en remplaçant fragment -$CONH_2$ (partie C-terminale) ou au niveau de l'arginine.

3.3. Synthèse des gem-diamines en partie C-terminale des dipeptides Bz-Arg-Xaa-NH_2

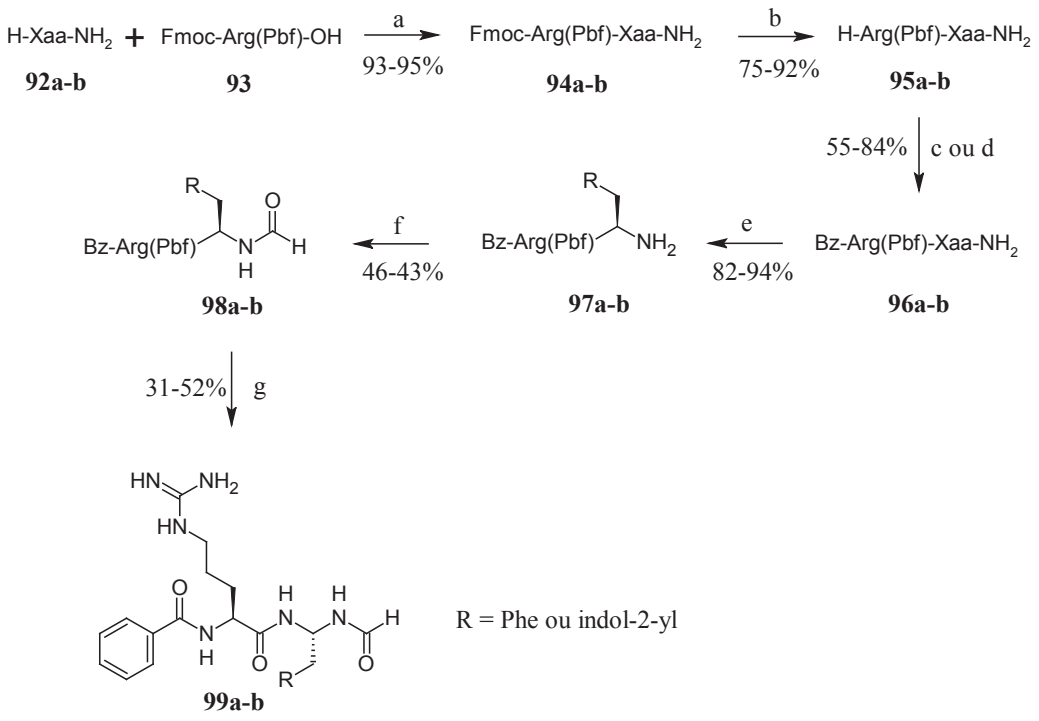
La réversion en partie C-terminale du groupement -$CONH_2$ est effectuée sur les dipeptides Bz-Arg-Phe-NH_2 et Bz-Arg-Trp-NH_2. Le précurseur H-Phe-NH_2 **92a** est commercialement disponible, par contre le dérivé H-Trp(Boc)-NH_2 **92b** a dû être synthétisé.
Le composé H-Trp(Boc)-NH_2 **92b** a été préparé à partir de Fmoc-Trp(Boc)-OH. La première étape consiste à former l'amide en partie C-terminale pour former **91**, puis le Fmoc porté par l'amine est déprotégé (DBU dans le CH_2Cl_2).



a) HOBT.NH_3, EDCI, DMF, t.a., 2h; b) DBU, CH_2Cl_2, t.a., 2h.

Schéma 25 : Synthèse de H-Trp(Boc)-NH_2: **92b**

H-Phe-NH_2 **92a** et H-Trp(Boc)-NH_2 **92b** sont couplés à Fmoc-Arg(Pbf)-OH **93** dans les conditions classiques (BOP, Et_3N, CH_2Cl_2) pour obtenir les dérivés Fmoc-Arg(Pbf)-Xaa-NH_2 **94a-b**. L'amine est ensuite déprotégée dans les conditions standards (DBU, CH_2Cl_2) puis la décoration en partie N-terminale est introduite, dans ce cas le benzoyle. L'utilisation du chlorure de benzoyle comme agent d'acylation conduit dans le cas du dérivé phénylalanine au composé attendu **96a** mais avec un rendement moyen (55%) et dans le cas du dérivé de tryptophane, un mélange complexe de produits est obtenu. Le benzoyle a alors été introduit par couplage peptidique avec l'acide benzoïque. Une fois le dipeptide obtenu (**96a-b**), la réversion est réalisée en faisant réagir l'amide avec de l'IBTFA pour obtenir l'amine correspondant (**97a-b**), celle-ci est ensuite mise en réaction avec de l'acide formique pour conduire aux dérivés **98a** et **98b**. La déprotection des groupements Pbf et Boc est réalisée en milieu TFA/CH_2Cl_2 pour obtenir **99a** (R=Ph) et **99b** (R=indol-2-yl) (schéma 25).

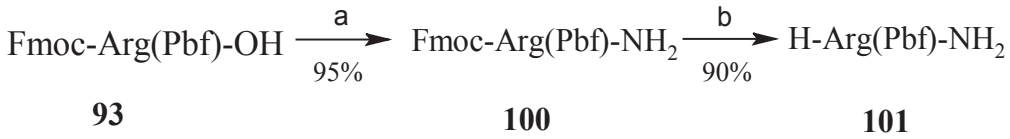


a) BOP, DIEA, CH_2Cl_2, t.a., 3h; b) DBU, CH_2Cl_2, t.a., 2h; c) BzCl, DIEA, CH_2Cl_2, t.a., 2h; d) BzOH, BOP, DIEA, CH_2Cl_2, t.a., 16h; e) IBTFA, pyridine, DMF/H_2O, t.a., 2h; f) HCOOH, DIC, DIEA, CH_2Cl_2, 0°C-t.a., 16h; g) 3% TIS, TFA, CH_2Cl_2, t.a., 2h.

Schéma 26 : Synthèse des gem-diamines en partie C-terminale: **99a-b**.

3.4. Synthèse des gem-diamines en partie C-terminale de l'α-aminoacide Arg

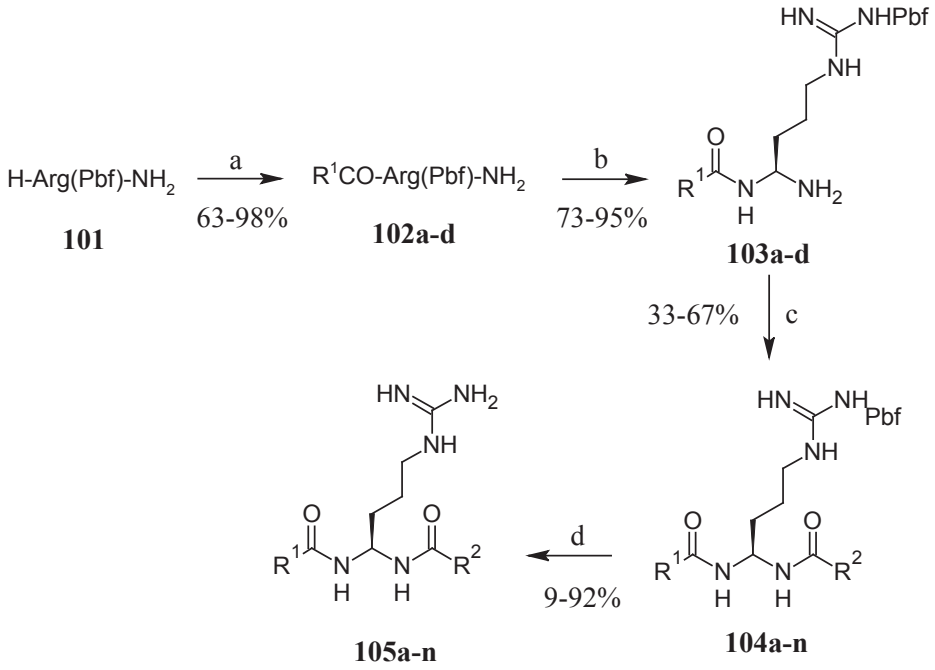
Nous avons ensuite introduit le motif gem-diaminoalkyle au niveau de l'arginine. Les gem-diamines synthétisées portent en partie N-terminale soit la décoration OPB, benzofur-2-yle benzoyle ou adamantan-2-yle. Comme décrit précédemment, le précurseur H-Arg(Pbf)-NH_2 **101** a dû être préparé.



a) HOBT.NH_3, EDCI, DMF, t.a., 2h; b) DBU, CH_2Cl_2, t.a., 2h.

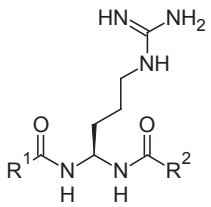
Schéma 27 : Synthèse de H-Arg(Pbf)-NH_2: **101**

Par cette méthode, il est possible d'explorer de façon convergente la partie C-terminale. Cette exploration était jusqu'alors fastidieuse car la synthèse des dérivés peptidiques, que ce soit sur phase solide (cf annexe 1) ou en phase liquide, se fait toujours de la partie C-terminale vers la partie N-terminale. La synthèse a été réalisée suivant la même méthode que celle décrite précédemment. Après l'introduction de la décoration en partie N-terminale (adamantan-1-yl, OPB, benzofur-2-yl, benzoyle) composés **102a-d,** la réversion est réalisée en faisant réagir l'amide primaire avec de l'IBTFA pour obtenir l'amine primaire correspondant **103a-d**.



a) R^1COOH, BOP, DIEA, CH_2Cl_2, t.a., 16h; b) IBTFA, pyridine, DMF/H_2O, t.a., 2h; c) R^2COOH, BOP, DIEA, CH_2Cl_2, t.a., 16h; d) 3% TIS, TFA, CH_2Cl_2, t.a., 45min.

Schéma 28 : Synthèse des gem-diamines dérivés de l'arginine: **105a-n**



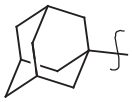
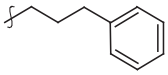
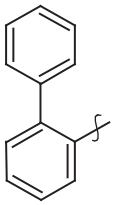
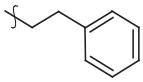
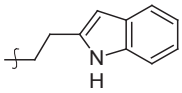
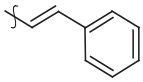
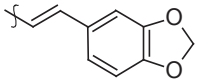
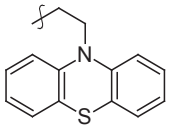
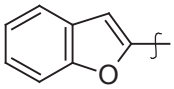
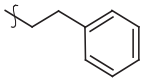
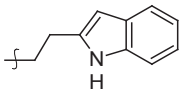
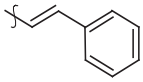
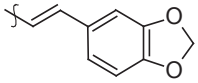
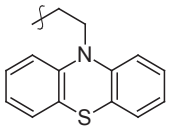
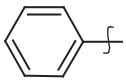
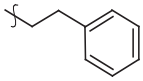
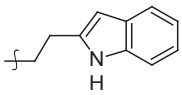
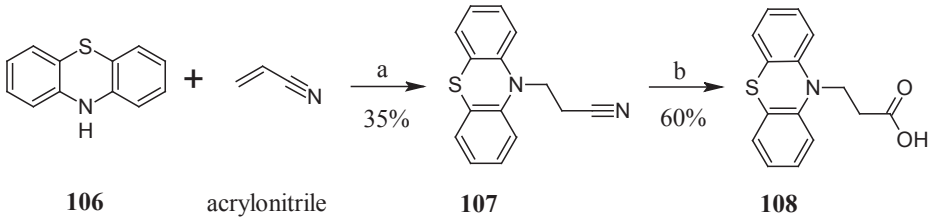
Composé	R^1	R^2	Rdt couplage (%)	Rdt déprotection (%)
105a			45	53
105b			42	56
105c			61	18
105d			67	38
105e			56	34
105f			60	23
105g			53	92
105h			56	29
105i			58	21
105j			44	18
105k			55	0
105l			62	51
105m			33	47
105n			36	9

Tableau 21 : Dérivés gem-diamino synthétisés

A partir des dérivés (**103a-d**), différents acides ont été introduits pour explorer la région C-terminale (tableau 21). L'acide 3-phenylpropanoique (composés **105c**, **105h** et **105m**) a été

choisi pour pouvoir réaliser une comparaison avec les α-aminoacides de référence (**81**, **23**, **83**, **85**). La chaîne aliphatique a été rigidifiée avec le dérivé styryle (composés **105e** et **105j**). Le 3-benzodioxol-5-yl (composés **105f** et **105k**) permet d'avoir un groupement accepteur de liaison hydrogène et le 3-indol-2-ylpropanoïque (composés **105b**, **105d**, **105i** et **105n**) est un donneur de liaison hydrogène. L'insertion de la phenothiazine (composés **105g** et **105l**) permet d'étendre l'aromaticité et donc l'hydrophobicité, l'acide correspondant à été préparé suivant la méthode ci-dessous.[84] La phénothiazine **106** a été mise en solution dans l'acrylonitrile en présence de n-Bu_4NOH. Le composé **107**, n'a été isolé pur qu'avec un rendement de 35%. Le reste du produit étant en mélange avec des polymères issus de la réaction de l'acrylonitrile sur lui-même. Le produit **107** a ensuite été hydrolysé en présence de LiOH à 100°C durant une nuit pour obtenir l'acide **108**.



a) n-Bu_4NOH, 0°C-t.a., 2h; b) LiOH, MeOH, H_2O, 100°C, 18h.

Schéma 29 : Synthèse de l'acide 3-(10*H*-phenothiazin-10-yl)propanoïque: **108**

La déprotection du groupement Pbf des dipeptides **104a-n** en milieu acide conduit dans le cas où le TFA est évaporé, à l'évaporateur rotatif avec un bain à 40°C, à un mélange de produit. Le produit attendu a soit été récupéré en faible quantité, soit dans le cas du composé **104k**, le produit désiré **105k** n'a pas pu être isolé.

Dans le cas de la déprotection de **104e** différents produits ont pu être identifiés par LC/MS. Les composés **109** et **110** sont issus de la cyclisation intra-moléculaire du noyau arginine qui conduit au départ d'un des deux amides. Le ratio et la prédominance des différentes espèces dépendent de la durée de chauffage et de l'électrophilie de chaque amide. Lors de la déprotection du composé **104g**, le TFA a été évaporé uniquement sous la rampe à vide et le produit désiré a été obtenu avec un bon rendement.

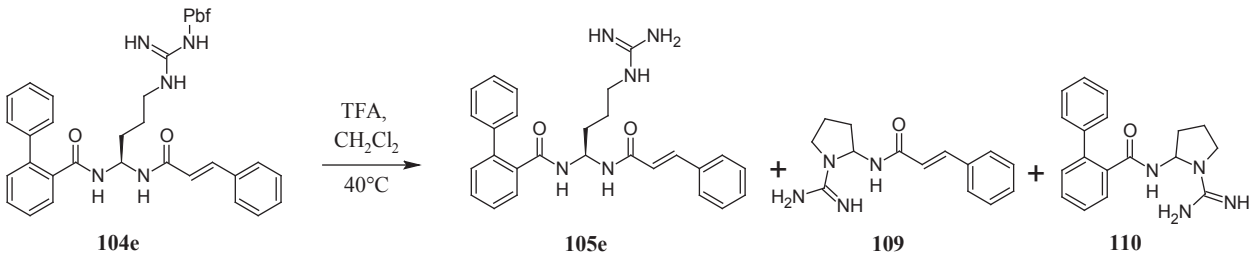


Schéma 30 : Sous-produits issus de la déprotection de l'arginine en milieu acide

Cette instabilité en milieu acide a été reportée dans les années 80 par Loudon M. *et al.*[85] Ils ont décrit la décomposition des gem-diaminoalkyl amide en milieu acide. La vitesse de coupure est dépendante du pKa de l'azote de l'amide. Celui-ci dépend des substituants sur les deux carbones α de la fonction amide (schéma 31).

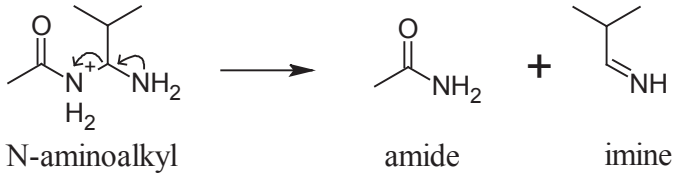


Schéma 31 : Décomposition du motif gem-diaminoalkyl en milieu acide

L'affinité de ces composés a été testée sur les récepteurs du $NPFF_1$ et $NPFF_2$. Les résultats seront présentés dans la partie III.3.5. Si ces dérivés présentent une affinité pour l'un ou l'autre des récepteurs, il serait intéressant de pouvoir optimiser la synthèse. Le rendement du deuxième couplage peptidique pourrait être amélioré en utilisant d'autre agent de couplage, tel que l'HATU ou l'EDCI. Lors de la déprotection du Pbf, le TFA devra être éliminé à température ambiante pour éviter la formation des sous produits cycliques.

3.5. Analyse RSA

L'affinité pour les R-NPFF des gem-diamines synthétisées ainsi que des α-aminoacides de référence (OPB-Arg-Phen**: 83** et benzofuran-2-yl-Arg-Phen: **85**) est reportée dans le tableau 22.

Composé	hNPFF$_1$			hNPFF$_2$		
	% d'inhibition		Ki(nM)	% d'inhibition		Ki (nM)
	5µM	0,5µM		5µM	0,5µM	
83	100	93	58	96	50	875
105d	96	71	nd	88	44	nd
105e	91	55	nd	30	0	nd
85	83	37	1170	86	51	466
105h	92	54	nd	76	29	nd

Tableau 22 : Affinité des gem-diamines pour les récepteurs du NPFF.

Nous pouvons observer que les composés **105d** et **105e** présentent une affinité moindre comparée à celle de **83** pour les R-NPFF. Par contre le composé **105h** présente une affinité équivalente pour le R-NPFF$_1$ que le dérivé d'arginine **85**, mais il est moins puissant vis-à-vis de R-NPFF$_2$. Les tests de liaisons spécifiques ainsi que la détermination des Ki sont en cours de réalisation. Ce premier résultat montre toute fois que la réversion au niveau de l'arginine est tolérée et que l'insertion du motif gem-diaminoalkyl dans les dérivés d'α-aminoacides permet de former des peptidomimétiques. En optimisant les groupements en partie C et N-terminale autour de la gem-diaminoarginine, nous pourrions envisager l'obtention de petits ligands plus stable vis-à-vis de l'hydrolyse enzymatique et sélectifs pour l'un ou l'autre des deux sous types des récepteurs NPFF.

4. Synthèse de pipérazinones optiquement actives

4.1. Concept et exemple de la littérature

La création d'une plate-forme pipérazinone sur le squelette des dérivés dipeptiques ou d'α-aminoacides, impose une rigidification qui permet toutefois la conservation de la chiralité. Cette contrainte va disposer les différents groupements nécessaires à l'interaction dans des régions plus spécifiques que dans le cas des acides aminés "libres". Cette modification va permettre de mieux connaître la topologie du site actif des récepteurs et de former des ligands non peptiques pour les récepteurs à neuropeptides RFamides.

Le passage de l'aminoacide à la pipérazinone, consiste à créer un lien semi-rigide comprenant deux carbones entre N_1 et N_2, tout en conservent la chiralité au niveau de l'arginine.

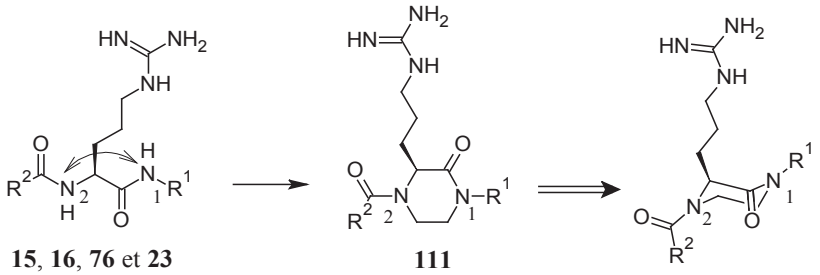


Schéma 32 : Du peptide à la pipérazinone

De nombreux exemples sont présents dans la littérature pour montrer que ce mode de rigidification permet d'obtenir de bons peptidomimétiques. Lorsque cette modification a été réalisée sur le tripeptide inhibiteur du facteur Xa (passage de **112** à **113**), une légère perte d'affinité a été observée. Par contre l'insertion du motif pipérazinone dans le tripeptide antagoniste de MC4R, a permis d'améliorer la liaison de la molécule à ce récepteur (passage de **114** à **115**). Cette rigidification permet de conserver, une sélectivité comparable à celle du peptide d'origine vis-à-vis des autres sous types des récepteurs à la mélanocortine (Schéma 33).

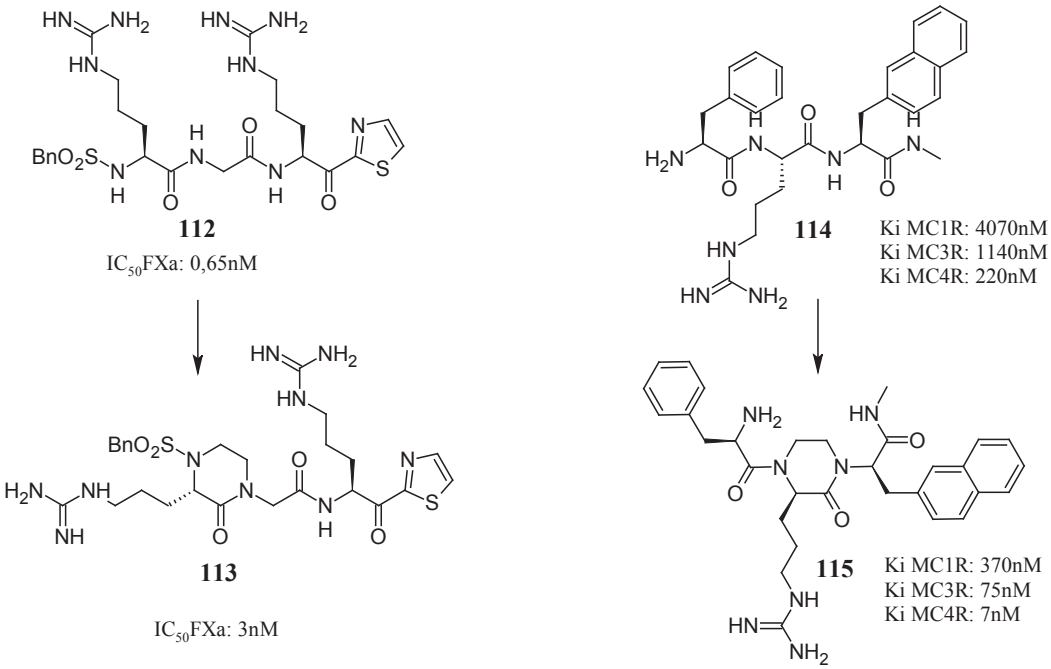


Schéma 33 : Inhibiteur du facteur Xa[86] et antagoniste de MC4R[57]

4.2. Synthèse des pipérazinones: état de la littérature

La construction de cet hétérocycle a été décrite de différentes manières dans la littérature. Les propositions ci-dessous ne reflètent pas la totalité des méthodes pouvant être utilisées. De plus elles ne se limiteront qu'aux méthodes utilisées en phase liquide et non sur support solide, même si cette dernière permet de réduire de façon significative le nombre de purifications. Les méthodes de synthèses développées en phase liquide peuvent être généralement adaptées sur support solide.

Yanashita *et al.*[87] ont décrit l'une des premières méthodes pour obtenir les pipérazinones avec comme précurseur des acides aminés. La pipérazinone est obtenue facilement en deux étapes. Dans le cas de la mise en réaction de deux acides aminés différents, on obtient un mélange de composés issus du couplage mixte ou de l'homocouplage.

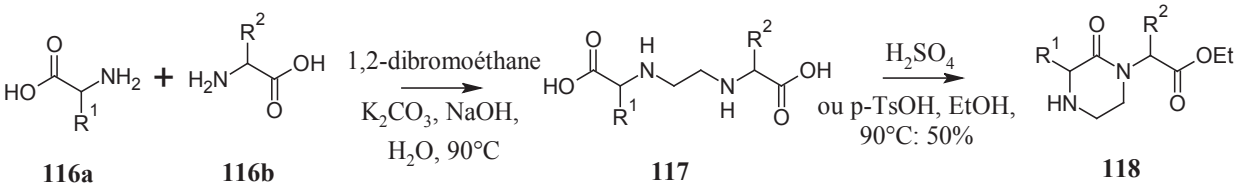


Schéma 34 : Synthèse des N-alkyl-pipérazinones[87]

Mickelson *et al.*[88] ont décrit une synthèse qui permet d'obtenir une piperazinone prête à être diversement substituée au niveau des azotes de la pipérazinone. La cyclisation est réalisée par une réaction de Mitsunobu. Cette méthode a l'avantage de permettre d'introduire de la diversité de manière convergente sur les deux azotes de la pipérazinone: **121**.

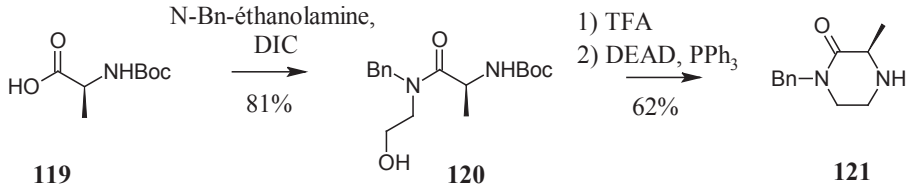


Schéma 35 : Construction de la plateforme pipérazinone[88]

Tosovska et al[89] décrivent une méthode alternative, dont l'intermédiaire clé est la formation d'un amide tertiaire portant une chaîne allyl **124**. Après insertion du second acide aminé, l'alcène est coupé à l'ozone pour former en présence de Me_2S l'aldéhyde correspondant. Celui-ci se cyclise spontanément par condensation avec le NHBoc. L'alcool intermédiairement formé et le groupement protecteur sont éliminés par action de l'Et_3SiH et du TFA pour former la pipérazinone **125**. Nous souhaitons introduire en position R_2 une chaîne aminée, l'ornithine protégée par un Boc, comme précurseur du cation guanidinium. Cette stratégie de synthèse nécessitant la présence de TFA pour la formation de la pipérazinone est incompatible avec la conservation du groupement protecteur de la chaine latérale.

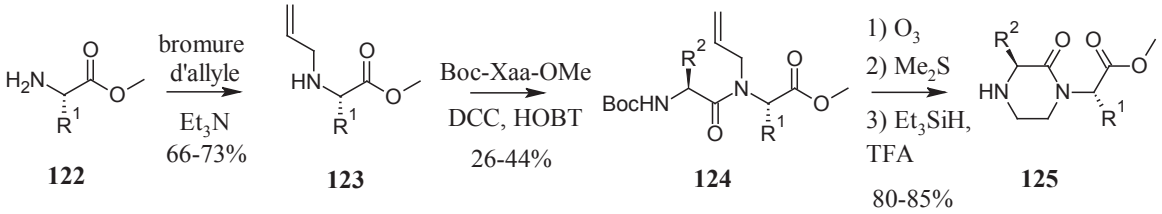
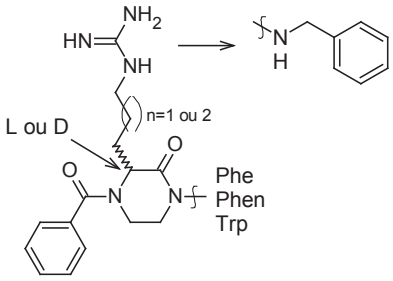


Schéma 36 : Synthèse de la plateforme pipérazinone par condensation d'un aldéhyde sur une amine protégée[89]

4.3. Synthèse des pipérazinones en tant que mimétiques de ligands des récepteurs NPFF

La synthèse des pipérazinones dérivés des dipeptides Bz-Arg-Xaa-NH_2 : **15**, **16**, **76** et des α-aminoacides issus d'Arg: **23**, est inspirée de la méthode utilisée pour la synthèse des antagonistes des récepteurs de la mélanocortine.[57]

Différents groupements ont été introduits autour de cette plate-forme pour essayer de former un peptidomimétique. La rigidification a été réalisée au niveau de l'arginine. Comme toute la structuration spatiale du dipeptide ou du dérivé d'α-aminoacide va être modifiée, nous avons choisi de synthétiser les dérivés d'arginine en configuration L ou D. Pour le fragment en partie C-terminale, nous avons introduit la phénylalanine, la phénéthylamine et le trypthophane. Nous avons également choisi d'introduire une amine secondaire à la place de du cation guanidinium. Pour la validation du concept, nous avons choisi d'introduire uniquement le groupement benzoyle en partie N-terminale. La méthode de synthèse utilisée permettra par la suite de réaliser une exploration de manière convergente de la partie N-terminale et du cation guanidinium (schéma 37).



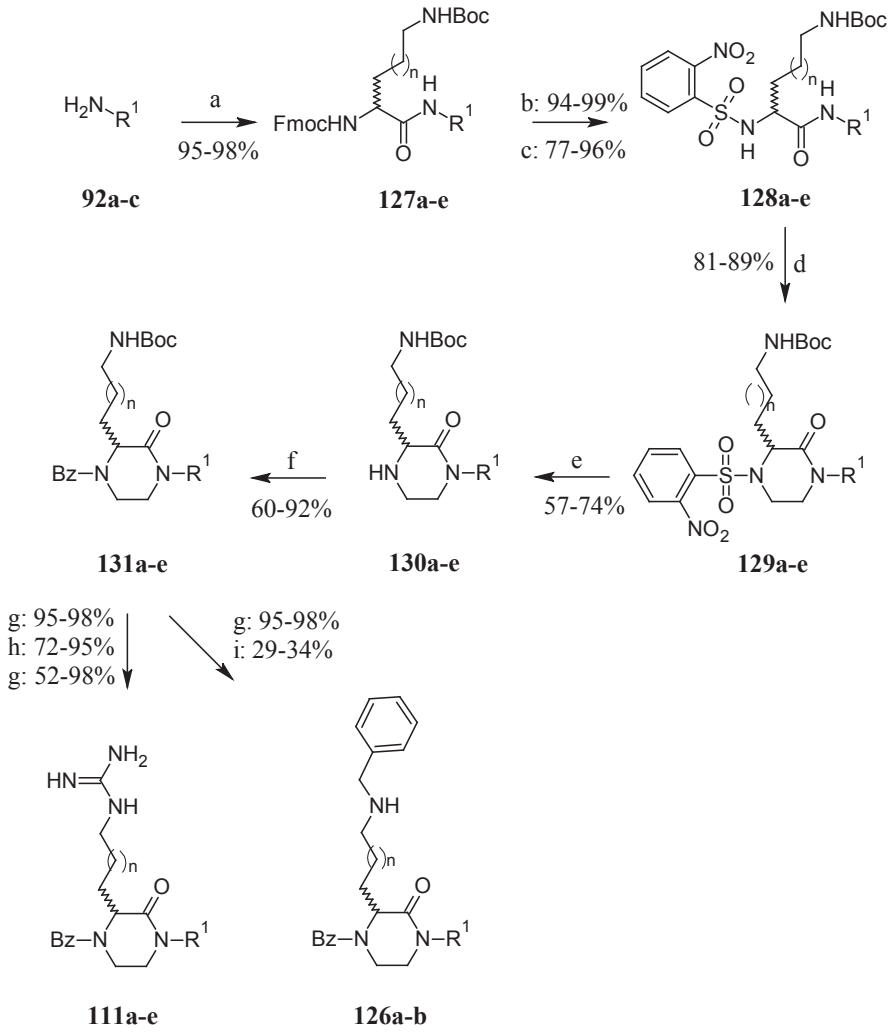
111a-e et 126a-b

Schéma 37 : Modifications réalisées autour de la plate-forme pipérazinone

La première étape de la synthèse est le couplage peptidique de l'amine (H-Phe-NH_2, H-Trp(Boc)-NH_2 ou la phénéthylamine: **92a-c**) avec Fmoc-Orn(Boc)-OH (L ou D) ou Fmoc-Lys(Boc)-OH, ce qui conduit aux composés **127a-e**. Le groupement Fmoc est ensuite déprotégé en milieu basique avec du DBU. L'acidité de l'hydrogène de l'amine est exacerbée par l'introduction du 2-nosylbenzenesulfonyle (composés **128a-e**), ce qui permettra l'alkylation de cet azote par le 1,2-dibromoéthane. La cyclisation se fait directement après insertion du dibromoéthane, pour former les 2-oxopiperazines correspondantes **129a-e**. Le nosyl est ensuite déprotégé par du mercaptophénol en milieu basique. L'amine secondaire

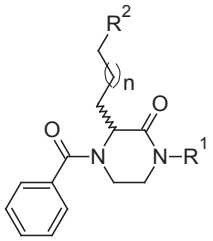
ainsi obtenue **130a-e** est acylée avec le chlorure de benzoyle (composés **131a-e**). Le noyau guanidinium est introduit après déprotection de l'ornithine ou de la lysine, grâce au N,N′-diboc-S-méthylisothiourée en présence d'$HgCl_2$. Après élimination des groupements protecteurs, les composés **111a-e** sont obtenus (schéma 38).

Pour former les amines secondaires sur la chaîne latérale, une amination réductrice est réalisée après déprotection du Boc des composés **131d-e**. Différentes conditions ont été essayées, avec peu de succès. L'insertion de benzaldéhyde suivie de la réduction de l'imine formée par $NaBH_3CN$, dans un mélange THF/MeOH, permet d'obtenir les produits désirés **126a-b** avec des rendements modestes de 29-34% (schéma 38).



a) Fmoc-Orn(Boc)-OH (L ou D) ou Fmoc-Lys(Boc)-OH, BOP, DIEA, CH_2Cl_2, t.a., 18h; b) DBU, CH_2Cl_2, t.a., 2h; c) chlorure de 2-nitrobenzenesulfonique, TEA, CH_2Cl_2, t.a., 2h; d) 1,2-dibromoéthane, K_2CO_3, DMF, 3jours, 75°C ; e) 4-mercaptophénol, K_2CO_3, CH_3CN, 75°C, 16h; f) BzCl, DIEA, CH_2Cl_2, t.a., 1h; g) TFA, CH_2Cl_2, t.a., 1h; h) N,N′-diboc-S-méthylisothiourée, $HgCl_2$, TEA, CH_2Cl_2, t.a., 16h; i) benzaldéhyde, $NaBH_3CN$, MeOH, THF, t.a, 16h.

Schéma 38 : Synthèse générale des pipérazinones **106a-e** et **121a-b**



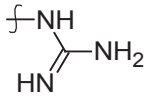
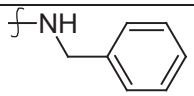
Composé	Configuration Arg	n	R^1	R^2
111a	L	1	Phe-NH_2	
111b	D	1		
111c	L	1	Trp-NH_2	
111d	L	1	Phen	
111e	L	2		
126a	L	1	Phen	
126b	L	2		

Tableau 23 : Récapitulatif des pipérazinones synthétisées

4.4. Analyse RSA

L'affinité pour les R-NPFF des pipérazinones synthétisées ainsi que le dipeptide de référence Bz-Arg-Phe-NH_2: **15** est reportée dans le tableau 24.

Composé	$hNPFF_1$ Ki (nM)	$hNPFF_2$ Ki (nM)
15	74	465
111a	97	1541
111d	540	629
111e	583	285

Tableau 24 : Affinités des pipérazinones pour les récepteurs du NPFF.

Nous pouvons observer que la pipérazinone avec Arg en configuration L, **111a** présente une affinité comparable à celle du dipeptide **15** pour les récepteurs $NPFF_1$ et $NPFF_2$. Lors de la délétion du groupement -$CONH_2$ de Phe contenu dans la pipérazinone (**111d**), une perte significative de l'affinité pour R-$NPFF_1$ est observée, ce qui n'est pas le cas pour l'affinité envers R-$NPFF_2$. L'élongation de la chaîne aliphatique d'Arg, passage de 3 carbones **111d** à 4

carbones **111e**, n'induit pas de variation de l'affinité envers R-NPFF$_1$, mais une augmentation de l'affinité d'un facteur 3 est observée vis-à-vis de R-NPFF$_2$ (comparé **111d** et **111e**).
Ces premiers résultats montrent que ce type de contrainte stérique est toléré dans la configuration naturelle de l'arginine. De plus le dérivé de pipérazinone montre une meilleure sélectivité pour R-NPFF$_1$ que le peptide de référence (comparer **111a** à **15**).

La plate-forme pipérazinone est un bon point de départ pour le développement de nouveaux ligands hétérocycliques pour les R-NPFF. L'affinité et la sélectivité pourront être améliorées en modulant le groupement N-terminal.

5. Synthèse d'imidazole-4-carboxamides

5.1. Concept et exemple de la littérature

Cet imidazole met en jeu une rigidification C$^{\beta}$-O et est basée sur l'isostérie amide-amidine qui nous parait intéressante au regard des propriétés physicochimiques (amidine plus basique qu'une fonction amide), propriété en faveur d'une plus grande stabilité face à la protéolyse. Cette rigidification appliquée à **15** (Bz-Arg-Phe-NH$_2$) et à **23** (Bz-Arg-Phen) conduit aux imidazocarboxamides **133a-b** fonctionnalisés en position 5 par un groupement éthylguanidine comme illustré dans le schéma 39. Cette plate forme engendre la perte du centre chiral de l'arginine.

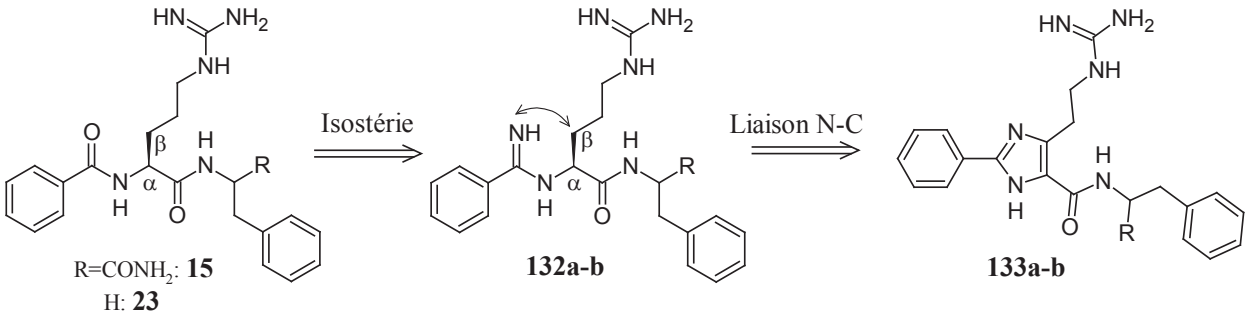


Schéma 39 : Du peptide à l'imidazole

L'utilisation d'imidazole comme peptidomimétique d'acide aminé ou de peptide a déjà été décrit dans la littérature. Par exemple en 2005, Buck M. I. *et al.* ont préparé les imidazo-4-carboxamides **134** comme antagonistes de la cholecystokine.[90,91] On peut remarquer la forte homologie entre CCK4,[92] un tétrapeptide correspondant à la partie C-terminale du ligand

endogène et le Lorglumide, antagoniste des récepteurs CCK développé en 1986.[93]Ces trois composés possèdent deux zones hydrophobes et une fonction anionique à pH physiologique.

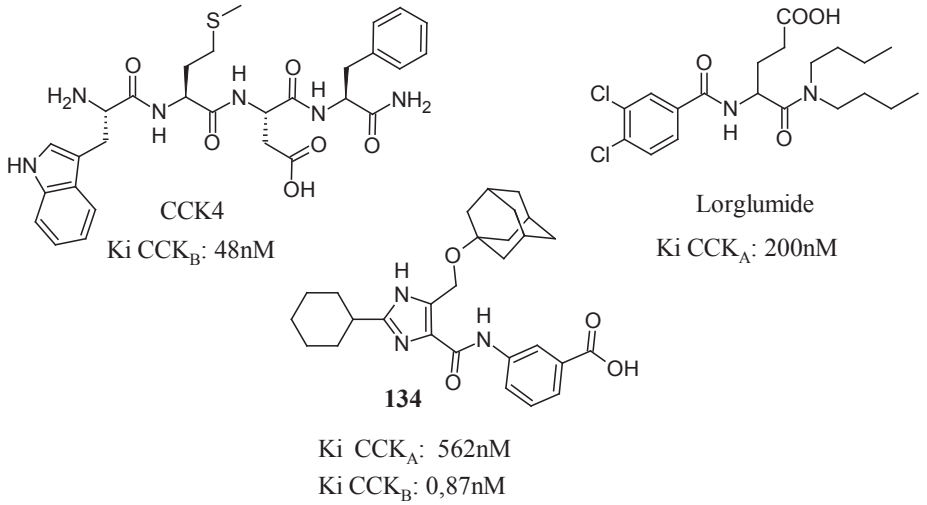


Figure 16 : Ligands des récepteurs de la cholecystokinine

5.2. Synthèse des dérivés d'acides imidazoles-4-carboxyliques: état de la littérature

D'un point de vue rétrosynthétique la synthèse des dérivés imidazocarboxamides **133** pourra mettre en jeu le dérivé 2-phényl imidazocarboxylate **135** substitué en position 5 par un groupement acétique **135a** ou cyanoacétate **135b** comme précurseur de choix pour l'introduction du résidu guanidine (schéma 40).

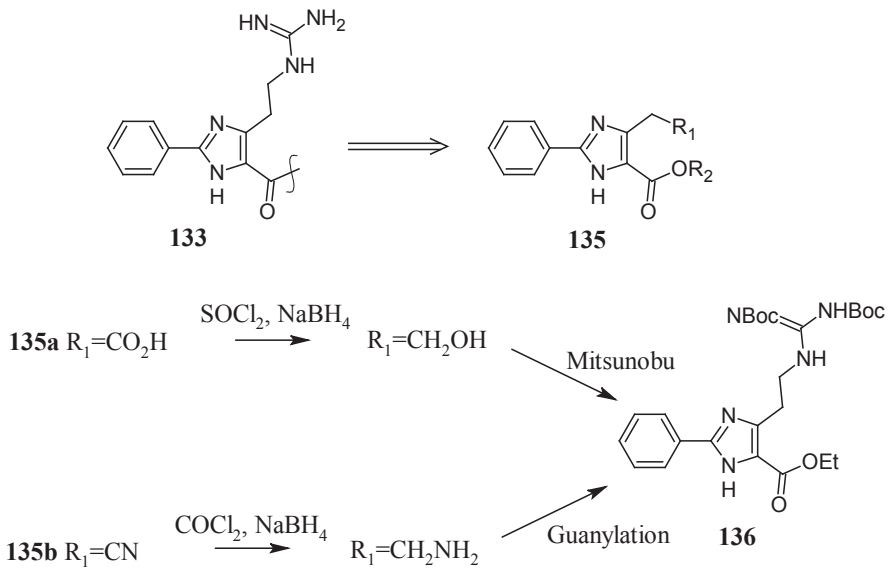
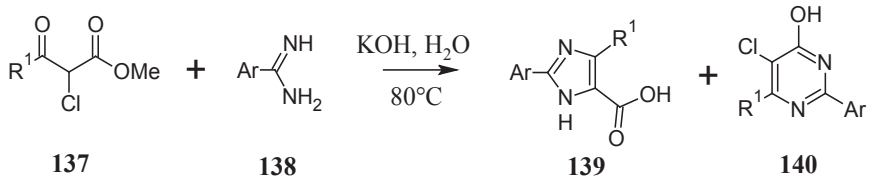


Schéma 40 : Rétrosynthèse envisagée pour la synthèse des imidazoles **136**

D'un point de vue préparatif Baskaran[94] a décrit en 2005 la condensation d'un benzamide (dinucléophile 1,3) avec du chloroacétoacétate d'éthyle. En milieu KOH aqueux, la cyclisation est chemosélective et conduit principalement au dérivé imidazolique **139**. Dans ces conditions le choloracétoacétate **137** joue le rôle d'un diélectrophile 1,2. L'utilisation d'une amidine hétérocyclique (Ar = pyrazine) fait chuter le rendement de la réaction à 51%. Cependant quel que soit l'amidine mise en jeu les auteurs observent la formation de la pyrimidone **140** comme produit secondaire de la réaction.



R_1=Me, Ar=Ph 74% (**139**): **139**/**140**:4/1
R_1=Me, Ar=pipéridine 51% (**139**): **139**/**140**:5/1

Schéma 41 : Préparation des imidazocarboxylates au départ de chloroacetoacetate et d'amidines[94]

Pour cette réaction aucune donnée n'est disponible dans la littérature avec R_1= CH_2CO_2Me. Cependant la bromation du méthyle suivie de l'action de KCN pourrait constituer un moyen simple pour disposer en un nombre d'étapes limitées du dérivé cyano **135b**.

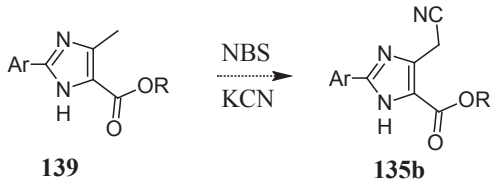
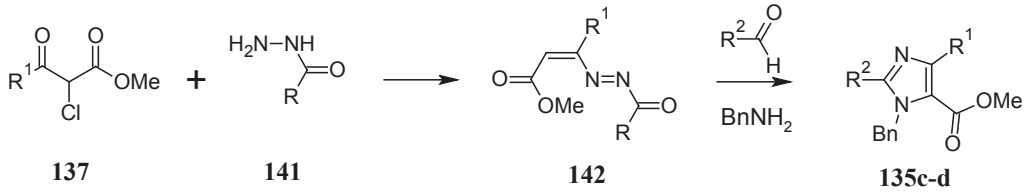


Schéma 42 : Proposition de synthèse pour la préparation de l'imidazo-4-carboxylate **135b**.

Plus récemment en 2010 Preti *et al.*[95] ont préparé des imidazole-4-carboxylates **135** diversement substitués en position 5 par une électrocyclisation de type 1,5 d'un azométhine ylide **142** en présence d'amines primaires et d'aldéhydes. Cette réaction multicomposante permet de moduler la nature des substituants des positions C_2, N_3 et C_5 et pourrait conduire aux composés **133**.



135c R= OEt, R_1=Me, R_2=Ph :50%
135d: R=NH_2, R_1=CH_2CO_2Et, R_2=H: 59%

Schéma 43 : Préparation d'imidazole-4-carboxylates **135** diversement fonctionnalisés par électrocyclisation de type 1,5 d'azavinylazométhyne ylide[95]

Enfin Brachen et al[96] ont mis en jeu une tricétone **146** pour la préparation des imidazole-4-carboxamides **135**. Au départ de dérivés d'acides acétiques **143** l'utilisation du réactif de Wittig ($PPh_3CH_2CO_2Et$) en présence d'EDCI conduit à l'ylide **145**. L'oxydation de ce dernier à l'aide d'OXONE® conduit au dérivé tricétonique **146** comme illustré dans le schéma 44. Par réaction avec du benzaldéhyde et d'acétate d'ammonium les auteurs ont obtenu les imidazole-4-carboxylate **135** avec des rendements variant entre 40-56%.[90,91]

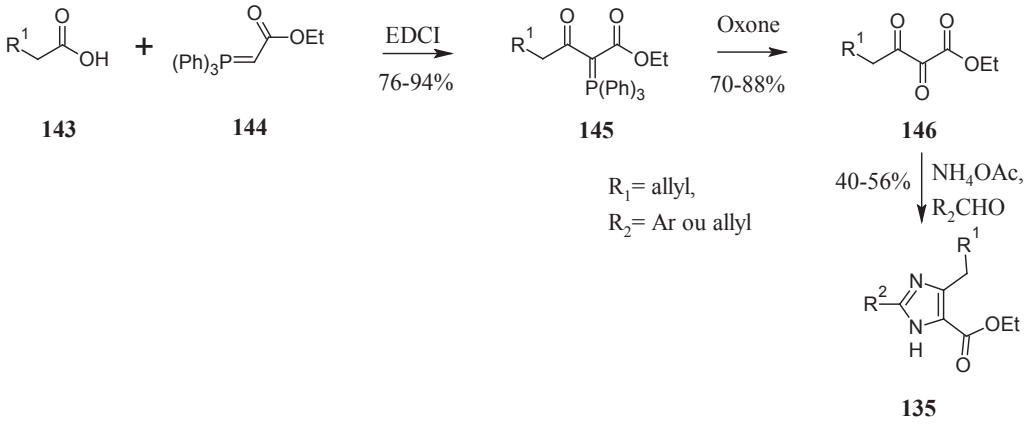
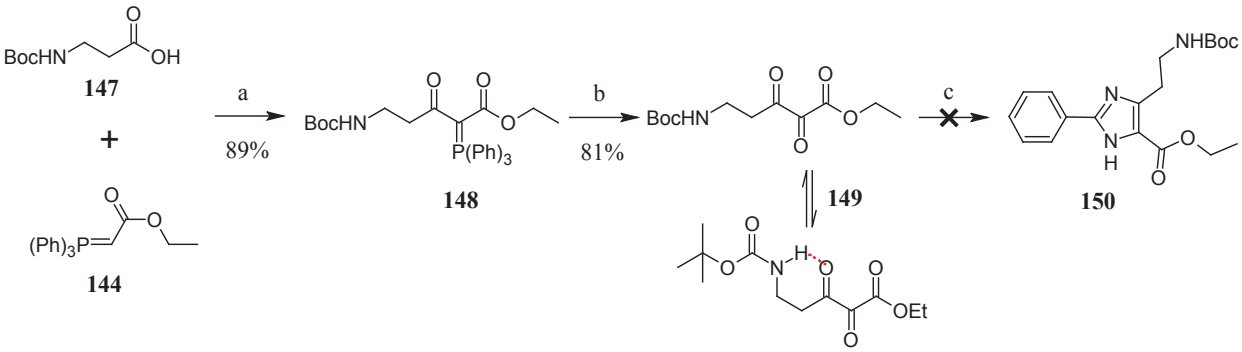


Schéma 44 : Préparation d'imidazole-4-carboxylate via un dérivé tricétonique **146**[90,91]

5.3. Synthèse d'imidazole-4-carboxamides en tant que mimétique de ligand des récepteurs NPFF

Nous avons au laboratoire repris cette méthodologie de synthèse des ligands des récepteurs CCK au départ de la Boc-β-Ala-OH, comme illustré dans le schéma 45. Le couplage du triphénylphosphoranyldiene **144** en présence d'EDCI a conduit à l'ylide **148** avec un rendement de 89%. Cependant la condensation de **149** avec le benzaldéhyde en présence d'acétate d'ammonium n'a pas conduit au composé attendu. Aucune réaction n'a pu être observée dans ces conditions réactionnelles.

Ce manque de réactivité pourrait être expliqué par l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'hydrogène porté par le carbamate et la cétone comme illustré dans le schéma 45.



a) EDCI, DMAP, CH_2Cl_2, t.a., 18h; b) OXONE®, THF, H_2O, 0°C–t.a., 18h; c) benzaldéhyde, NH_4OAc, AcOH.

Schéma 45 : Essai de préparation de l'imidazole-4-carboxylate au départ de Boc-β-Ala-OH

Afin d'éviter la formation de cette liaison hydrogène intramoléculaire nous avons repris cette même stratégie de synthèse mais au départ de l'acide 3-azidopropionique **151**. Cependant dans ce dernier cas la réaction a conduit à un mélange de plusieurs produits relativement polaires et non séparables. Ces produits polaires résultent probablement d'une réduction du groupement azido par la phosphine. Cette réaction a été abandonnée.

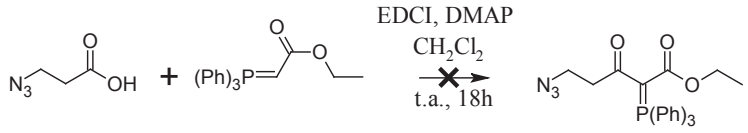
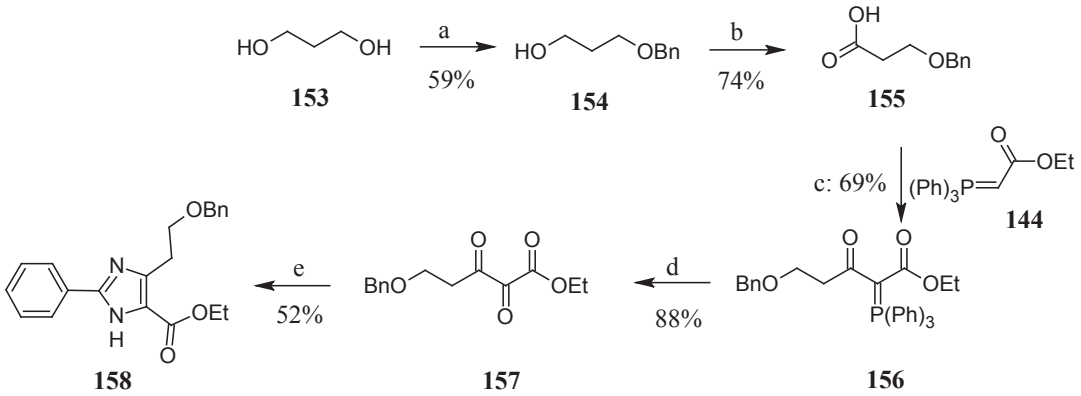


Schéma 46 : Essai de préparation de l'imidazole-4-carboxylate au départ de l'acide 3-azidopropionique

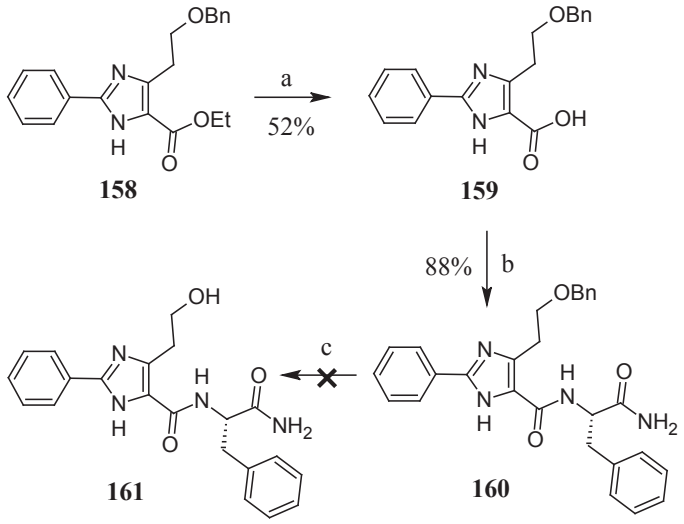
Compte-tenu des ces résultats nous nous sommes intéressés au dérivé OBn **158**, précurseur d'une fonction amine. Après déprotection l'alcool pourrait, soit être engagé dans une réaction de Mitsunobu comme décrit dans le schéma 49 et conduire à la guanidine attendu, soit être activé pour être substitué par des amines. C'est pourquoi l'acide benzyloxypropionique a été préparé (schéma 47). La réaction du diol avec le chlorobenzyle conduit à l'alcool monoprotégé **154** avec un rendement de 59%. Celui-ci est ensuite oxydé par CrO_3 pour former l'acide désiré. Puis **155** est mis en réaction dans la séquence présentée précédemment (schéma 45) et l'imidazole **158** est obtenu avec un rendement de 52%.



a) chlorobenzyle, NaH, DMF, 0°C-t.a., 18h; b) CrO_3, H_2SO_4, acetone, H_2O, 0°C- t.a., 18h; c) EDCI, DMAP, CH_2Cl_2, t.a., 18h; d) OXONE, THF, H_2O, 0°C-t.a., 18h; e) benzaldéhyde, NH_4OAc, AcOH.

Schéma 47 : Préparation de l'imidazo-4-carboxylate au départ de l'acide benzyloxypropionique

La saponification de l'ester **158** à l'aide de LiOH a permis d'obtenir l'acide carboxylique attendu **159** avec cependant un rendement moyen de 52%. Ce rendement moyen peut-être expliqué par la grande solubilité de l'acide en milieu aqueux. Le couplage de l'acide **159** avec H-Phe-NH_2 en présence de HOBT et EDCI a nécessité la présence de DMAP (faible réactivité de l'acide du fait de la délocalisation possible du doublet libre de l'imidazole). Dans ces conditions l'imidazole amide **160** a été obtenu avec 88% de rendement. Finalement la déprotection du benzyle en milieu Pd/C n'a pas abouti et ceci malgré une pression de 60psi.

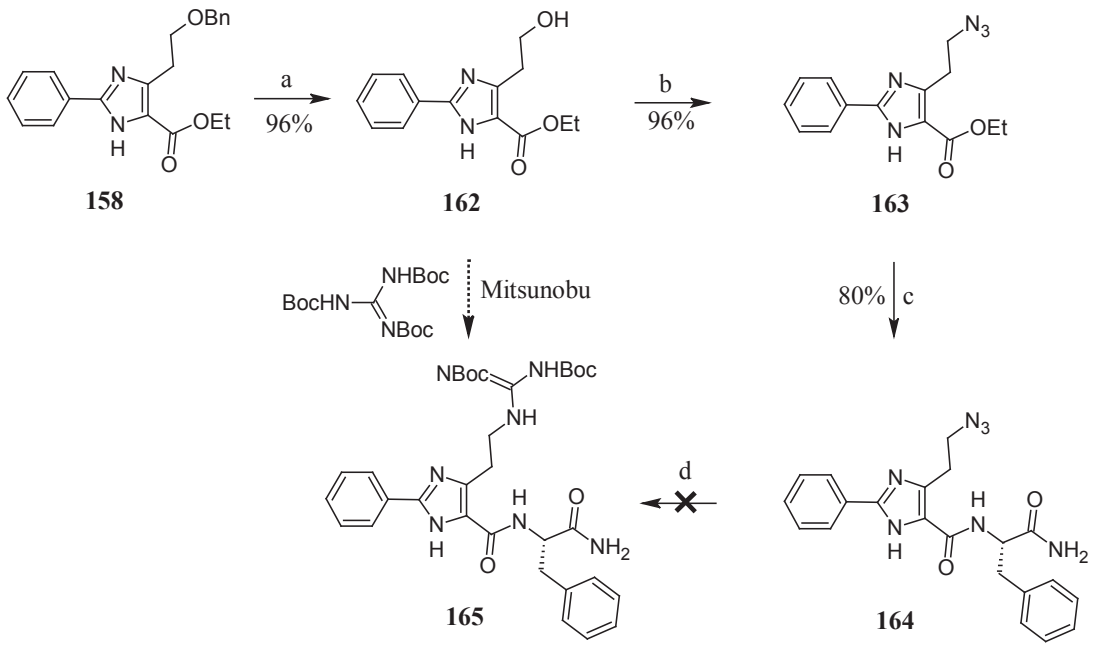


a) LiOH, EtOH, H_2O, 100°C, 10min, µw; b) H-Phe-NH_2, HOBT, EDCI, DMAPcat., DMF, t.a., 18h; c) H_2 (60psi), Pd/C, MeOH ou MeOH/H_2O t.a., 18h.

Schéma 48 : Préparation de l'amide **160** et essai de déprotection du Bn

Pour pallier ce problème, la déprotection du benzyle a été réalisée à l'aide de BCl_3 avant le couplage peptidique. L'alcool obtenu est mésylé et substitué par l'azoture de sodium pour conduire au composé **163**. L'ester est ensuite hydrolysé à l'aide du micro-onde. Après acidification, la phase aqueuse a été lyophilisée et l'acide obtenu a été mis directement en réaction avec H-Phe-NH_2 en présence d'HOBT, d'EDCI et de DMAP. Ces conditions ont permis d'obtenir l'amide **164** avec un rendement de 80% pour deux étapes. La conversion de l'azide en amine a été effectuée par hydrogénation catalytique. L'amine obtenue est mise en présence de S-méthylisothiourée diprotégée et de sels de mercure ($HgCl_2$). Cette réaction de guanylation a conduit à un mélange de composés non séparables même après déprotection des fonctions Boc. Cette réaction a été abandonnée. Cependant la réaction de Mitsunobu au départ

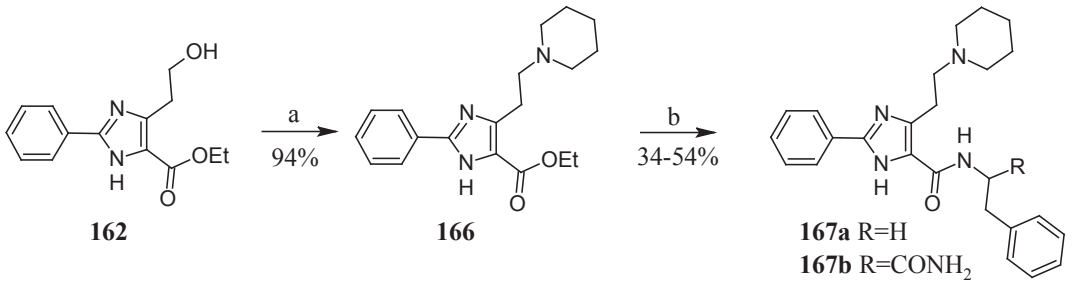
de l'alcool **162** pourrait constituer une alternative. Cette réaction n'a pas été réalisée au laboratoire.



a) BCl_3, CH_2Cl_2, -78°C, 2h; b) MsCl, Et_3N, CH_2Cl_2, 0°C, 1h, puis NaN_3, DMF, 70°C, 4h; c) NaOH, EtOH, H_2O, 1h, 100°C, µw, puis H-Phe-NH_2, HOBT, EDCI, DMAPcat., DMF, t.a., 18h; d) H_2 (60psi), Pd/C, MeOH, t.a., 8h, puis N,N′-diboc-S-méthylisothiourée, $HgCl_2$, Et_3N, CH_2Cl_2, t.a., 18h.

Schéma 49 : Essai d'introduction d'une fonction guanidine au départ de l'alcool benzylique **158**

Le cation guanidinium étant dans un premier temps difficile d'accès, nous avons choisi de le remplacer par une piperidine pour justifier de l'intérêt des imidazole-2-carboxamides comme peptidomimétiques des peptides RFamides. C'est pourquoi après activation de l'alcool **162** sous forme de O-mésyle, celui-ci est déplacé avec la piperidine. L'ester **166** est ensuite hydrolysé dans les mêmes conditions qu'énoncées précédemment et après couplage peptidique avec la phénéthylamine ou H-Phe-NH_2, les produits **167a** et **167b** ont pu être obtenus.



a) MsCl, Et_3N, CH_2Cl_2, 0°C, 1h, puis piperidine, CH_3CN, 70°C, 18h; b) NaOH, EtOH, H_2O, 1h, 100°C, µw, puis phénéthylamine ou H-Phe-NH_2, HOBT, EDCI, DMAPcat., DMF, t.a., 18h.

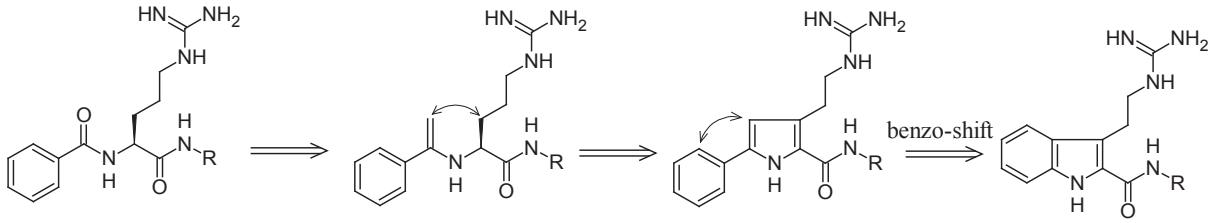
Schéma 50 : Préparation des imidazoles **167a** et **167b**

L'affinité des deux imidazoles synthétisés **167a** et **167b** sont actuellement en cours d'évaluation.

6. Synthèse d'indole-2-carboxamides

6.1. Concept et exemple de la littérature

Au cours de ce travail nous nous sommes intéressés à un 4ème type de rigidification conduisant aux dérivés indoliques **170** comme illustré dans le schéma 51. L'oxygène est remplacé par un carbone, puis une liaison est formée entre ce carbone et le carbone β de la chaîne latérale de l'arginine. Un benzo-shift est ensuite réalisé entre le benzoyle en partie N-terminale et le pyrrole précédemment formé pour obtenir un indole. Cette transformation induit une perte de chiralité du carbone α de l'arginine.



15: R=Phe-NH_2
16: R=Trp-NH_2
23: R= $(CH_2)_2$ Ph
24: R= indol-2-yl

168 **169** **170**

Schéma 51 : Passage du peptide à l'indole

Les indoles ont été largement utilisés en "drug design" comme répartiteur d'interactions.

Comme exemple d'application de l'indole comme chassis peptidomimétique, les travaux de Tsukamoto T. et al peuvent être cités.[97] Ces travaux ont porté sur la synthèse d'un inhibiteur de la glutamate carboxypeptidase II.

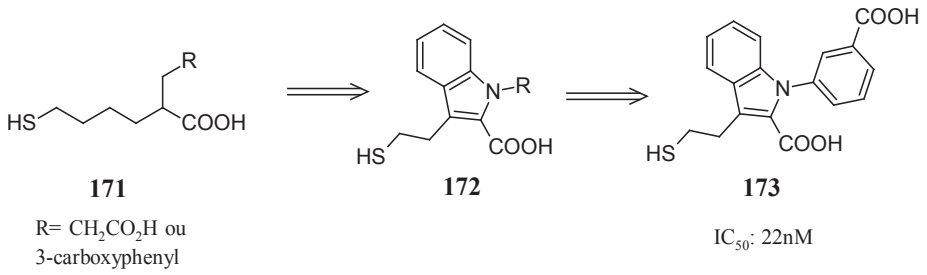


Schéma 52 : Conception rationnelle d'un inhibiteur de GCPII

6.2. Synthèse et dérivations d'indole-2-carboxylique: état de la littérature

La possibilité de fonctionnaliser la position 3 de l'indole-2-carboxylate par une chaîne éthylamine ou éthanol a fait l'objet de quelques papiers dans la littérature.

A titre d'illustration une chaîne éthylamine peut être introduite via la réaction de Vilsmeier-Haack (schéma 53). L'aldéhyde traité par le nitrométhane en présence de formiate d'ammonium conduit à la nitro-oléfine **176** avec un rendement de 84%.[98] La réduction de la double liaison exocyclique s'effectue en présence de $NaBH_4$ à t.a. (composé **177**). Enfin un traitement en présence de Pd/C et de formiate d'ammonium conduit à l'amine **178**.[99]

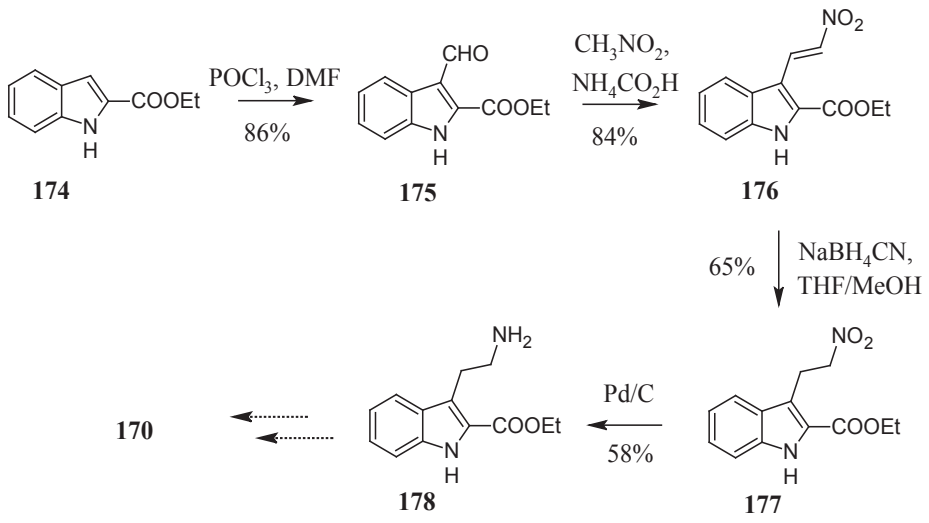


Schéma 53 : Analogue semi-rigide d'arginine au départ du 3-formyl-2-carboxylate **175**[98,99]

Plus récemment l'action du chlorofomiate de phényle (PhOCOCl) sur la tryptamine suivie d'une réaction de fermeture du cycle à l'aide d'un acide de Lewis ($BF_3.OEt_2$) a permis d'isoler le lactame **180**[100] avec des rendements satisfaisants. L'ouverture de ce lactame peut être effectuée en milieu KOH dans l'éthanol.[101]

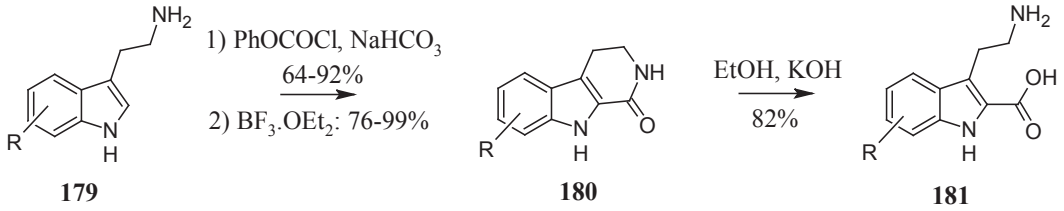


Schéma 54 : Préparation de l'acide **181** au départ de la tryptamine[100,101]

D'un autre coté Lehmann *et al.* ont décrit la synthèse d'une δ-lactone **184** comme précurseur de choix pour la préparation de l'indole-2-carboxamide **185**. Au départ de la furanone une condensation à l'aide d'oxalate d'éthyle en milieu basique suivie d'un traitement avec la phénylhydrazine en milieu H_2SO_4 a permis d'obtenir l'hydrazone **183**. Traité en milieu acide ce composé subit un réarrangement sigmatropique de type (3,3) donnant naissance à la δ-lactone avec un rendement de 75%.[102]

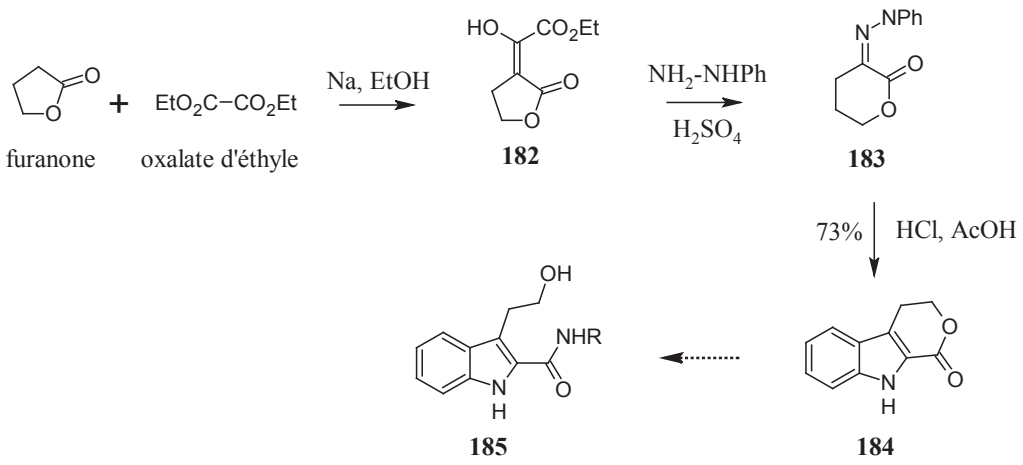


Schéma 55 : Préparation de la δ-lactone comme précurseur de choix pour la préparation de **185**[102]

Enfin en 2013, Zhang *et al.*[103] ont décrit une synthèse d'indole-2-carboxylate portant en position 3 un groupement acrylate (schéma 56). Cette synthèse met en jeu des dérivés de 2-azido-3-acrylates en présence d'un alcène terminal ainsi qu'une quantité catalytique de $Pd(OAc)_2$ en présence d'oxygène. Cette synthèse pourrait être utilisée pour la préparation des peptidomimétiques de l'homoarginine. Le mécanisme proposé pour cette réaction est le suivant: le Pd(II) se coordine avec le 2-azido-3-arylacrylate d'éthyle pour conduire au nitrène qui se réarrange pour former l'indole-2-carboxylate. Une 2ème coordination de Pd(II) sur l'indole permet l'activation de la liaison C-H en position 3 avec insertion de l'oléfine activé suivie d'une β-élimination d'hydrogène. L'oxygène permet la réoxydation du Pd(0) en Pd(II).

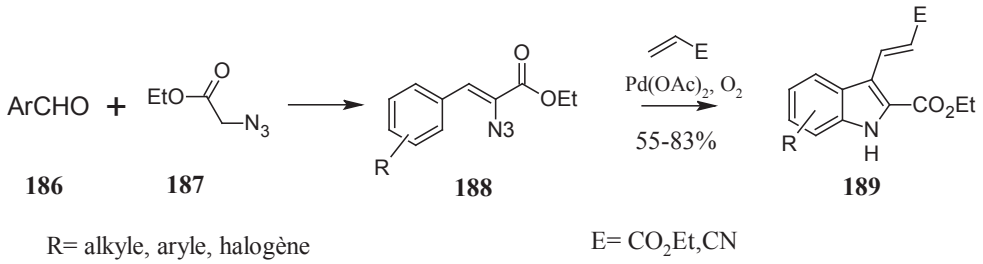
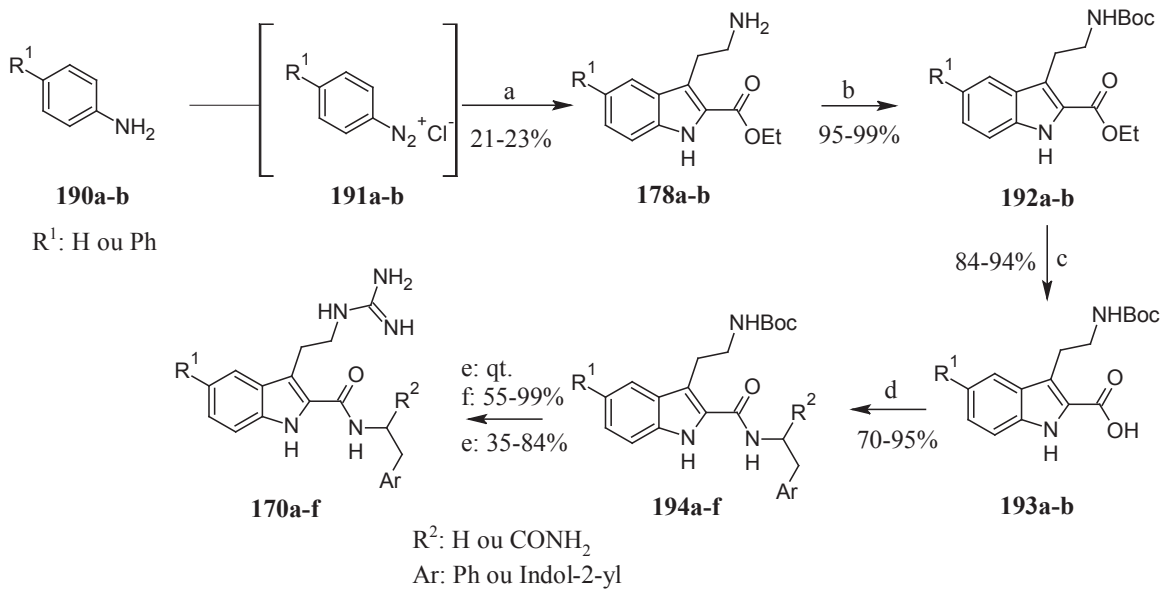


Schéma 56 : Utilisation du 2-azido-3-acrylate pour la synthèse d'indole-2-carboxylate-3-acrylate[103]

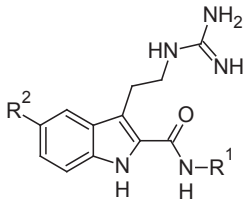
6.3. Synthèse d'indole-2-carboxamides en tant que mimétiques de dérivés d'arginines comme ligands des récepteurs NPFF

Pour réaliser la preuve de concept que ces indoles sont des peptidomimétiques, nous avons choisi une méthode qui donne rapidement accès aux acides 2-aminoéthyl-indole-2-carboxyliques. La réaction de Japp-Klingemann permet d'obtenir le composé désiré aisément.[104] Il s'agit d'un couplage entre un sel de diazonium et un composé portant un groupe méthylène réactif, ici le 1,3-diéthyl-chloropropylpropanedioate. L'hydrazone intermédiaire est cyclisé en milieu acide pour donner les indole-2-carboxamides **178**. Entre nos mains nous avons obtenu les composés **178a** (R = H) et **178b** (R = Ph) avec des rendements de 20% environ. Même si les rendements de la réaction de Japp-Klingemann sont modestes, cette réaction permet d'obtenir un précurseur d'accès rapide aux indole-2-carboxamides désirés. L'amine ainsi obtenue est protégée par un Boc. L'ester est ensuite hydrolysé et l'acide obtenu est couplé à différentes amines (H-Phe-NH_2, H-Trp(Boc)-NH_2, phénéthylamine ou tryptamine). Après déprotection du Boc, la fonction guanidine a été introduite en présence de $HgCl_2$ avec du N,N′-diboc-S-méthylisothiourée. Par cette stratégie de synthèse, il est possible d'introduire de la diversité de façon convergente dans la zone correspondante à la partie C-terminal. Par contre si l'optimisation devait se faire au niveau du noyau indolique, une autre méthode plus convergente devrait être développée. Les produits obtenus sont reportés dans le tableau 25.



a) KOH, $NaNO_2$, HCl, EtOH, H_2O, diéthyl (3-chloropropyl)propendiate, BuOH, 0 à 80°C, 2j; b) Boc_2O, Et_3N, DMF; c) NaOH, EtOH, H_2O, t.a., 18h; d) amine, BOP, DIEA, CH_2Cl_2, t.a., 18h ; e) TFA, CH_2Cl_2, t.a., 2h; f) N,N′-diboc-S-méthylisothiourée, $HgCl_2$, Et_3N, CH_2Cl_2, t.a., 18h.

Schéma 57 : Réaction de Japp-Klingemann et préparation des composés **170a-f**



Composé	R^2	R^1
170a	H	Phe-NH_2
170b	H	Trp-NH_2
170c	H	Phen
170d	H	Tryptamine
170e	Ph	Phe-NH_2
170f	Ph	Phen

Tableau 25 : Indole-2-carboxamides synthétisés

L'ensemble de ces composés a été évalué pour leurs affinités pour les récepteurs du $NPFF_1$ et du $NPFF_2$.

6.4. Analyse RSA

L'affinité des indole-2-carboxamides **170a-f** synthétisés ainsi que les dipeptides de référence (**15**: Bz-Arg-Phe-NH_2 et **16**: Bz-Arg-Trp-NH_2) est reportée dans le tableau 26.

Composé	$hNPFF_1$			$hNPFF_2$		
	% d'inhibition		Ki (nM)	% d'inhibition		Ki (nM)
	5µM	0,5µM		5µM	0,5µM	
15			74			465
16	77	34	2370	73	19	1019
170a	61	10	nd	50	4	nd
170b	63	14	nd	60	11	nd
170c	82	22	nd	81	16	nd
170d	80	22	nd	94	34	nd
170e	95	42	nd	70	0	nd
170f	99	66	1122	97	18	1947

Tableau 26 : Affinité des indole-2-carboxamides pour les récepteurs du NPFF.

Nous pouvons observer que les indoles synthétisés ont une affinité moindre que leurs dipeptides de référence (comparer **15**/**170a** et **16**/**170b**) pour les récepteurs $NPFF_1$ et $NPFF_2$. Cependant il est intéressant de noter qu'une partie de l'affinité peut être regagnée par l'insertion d'un phényle en position 5 de l'indole (comparer **170a**/**170e**). Le groupement phényle forme probablement une interaction hydrophobe ou π-π additionnelle au niveau du récepteur.

7. Conclusion

Lors de ces travaux, nous avons imposé quatre modifications aux dipeptides ou aux dérivés d'α-aminoacides pour essayer d'obtenir des peptidomimétiques.

Les premiers résultats obtenus sur l'affinité des composés synthétisés nous permettent d'envisager l'exploration en temps que nouvelle plate-forme des gem-diaminoalkyles et des pipérazinones. L'insertion du motif gem-diamino a un double intérêt. Dans un premier temps en modifiant le motif peptidique, le composé pourrait être plus stable vis-à-vis de l'hydrolyse enzymatique. De plus la méthode de synthèse employée permet de réaliser de manière convergente l'exploration de la partie C-terminale des α-aminoacides.

La pipérazinone est également un bon peptidomimétique notamment lorsque l'arginine est dans la configuration L. L'optimisation de cette plate-forme peut se faire de manière convergente en partie N-terminale et la méthode développée permet également d'envisager des modifications au niveau du cation guanidinium.

L'optimisation des gemdiaminoalkyles et des pipérazinones permettrait d'améliorer l'affinité et/ou la sélectivité entre les deux sous-types du récepteur NPFF et d'obtenir des ligands non peptidiques pour ces deux récepteurs.

Tous les indole-2-carboxamides présentent une affinité moindre que les composés de référence pour les R-NPFF. Ce résultat tend a montré que ce type de rigidification amène le cation dans un espace non optimal pour l'établissement de l'interaction avec le récepteur.
Aucune donnée n'est à ce jour disponible sur les deux imidazole-4-carboxamides synthétisés.

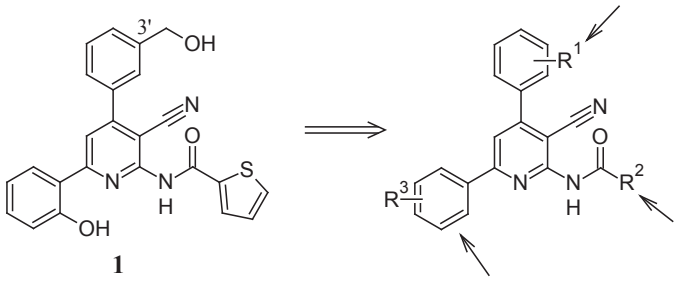
Chapitre IV

Conception et synthèse de dérivés de pyridines comme ligands de GPR54

Chapitre IV: Conception et synthèse de dérivés de pyridines comme ligands de GPR54

1. Présentation des travaux de la littérature

Au vu du fort potentiel de développement de ligands de GPR54, pour le traitement notamment des troubles liés à une surproduction ou a un déficit des hormones impliquées dans la reproduction, la société Takeda Pharmaceutical a réalisée un criblage de leur chimiothèque pour trouver un composé chef de file antagoniste de GPR54. Ce criblage a mis en lumière un hit dérivé de cyanopyridine, composé **1**, présentant une IC_{50} = 1,5µM. Leurs travaux ont porté sur l'optimisation de ce "hit" sur les trois positions décrites dans le tableau 27.[2]



Composé	R^1	R^2	R^3	hGPR54 IC_{50} (nM)
1	3'-CH_2OH	2-thienyl	2'-OH	1500
2	3'-$NHCO(CH_2)_2NH_2$	2-thienyl	2'-OH	51
195	3'-$CONH(CH_2)_2NH_2$	2-thienyl	2'-OH	45
196	4'-$CONH(CH_2)_2NH_2$	2-thienyl	2'-OH	120
197	2'-$CONH(CH_2)_2NH_2$	2-thienyl	2'-OH	33000
198	3'-NH_2	2-thienyl	2'-OH	2100
199	3'-NH_2	2-thienyl	2'-OMe	>30000
200	3'-pipérazine	2-furyl	2'-OH-4'-F	3,6
3	3'-$NHCO(CH_2)_2NH_2$	2-furyl	2'-OH-4'-F	3,7
201	3'-$NHCO(CH_2)_2NH_2$	2-thienyl	2'-OH-4'-F	7,4
202	3'-$NHCO(CH_2)_2NH_2$	phényl	2'-OH	51

Tableau 27 : Etude de l'affinité du hit **1** et de ses dérivés pour hGPR54.

Cette étude a permis de mettre en avant différents éléments structuraux importants pour la recherche de ligands de GPR54. En particulier les auteurs ont montré :

1- L'importance de la présence d'un cation et de son positionnement. Le remplacement de la fonction hydroxyméthyle par une chaîne cationique $NHCO(CH_2)_2NH_2$, (composé **2)**, conduit à un produit 30 fois plus actif avec une IC_{50} de 51nM. Le déplacement de ce cation en position 4' ou 2' conduit respectivement à un composé moins actif (**196**, IC_{50} = 120nM) ou complètement inactif (**197**, IC_{50} = 33µM). La suppression du cation dans le dérivé de l'aniline (**198**, IC_{50} = 2,1µM) est également néfaste à l'affinité. Cependant cette dernière peut-être efficacement restaurée par substitution du groupe NH_2 de l'aniline par une pipérazine (**200**, IC_{50} = 3,6nM). Ce dernier composé est le plus actif de la série, et a particulièrement montré son intérêt dans les tests *in vivo* contrairement au composé **3** (IC_{50} = 3,7nM) qui ne passe pas la barrière-hématoencéphalique.
L'administration de ce composé *in vivo* à des souris males castrées, induit une baisse du niveau de l'hormone lutéinisante: LH dans le plasma de 32%.[3]

2- L'importance du phénol en position 6 et en particulier le positionnement de l'hydroxyle en position ortho permet l'établissement d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'azote de la pyridine et le OH phénolique. Cette liaison semble cruciale puisque la méthylation du composé **198**, conduisant au dérivé **199**, induit une perte d'affinité vis-à-vis de GPR54. L'existence de cette liaison hydrogène est confirmée par la structure RX du composé **195** (figure 17). D'autre part cette liaison hydrogène peut également être observée par RMN du proton. Le proton du phénol présente un déplacement spécifique vers 12ppm. L'introduction en position 5 de la pyridine d'un groupement méthyle engendre une gêne stérique empêchant la formation de la liaison hydrogène. Dans ce derniers cas, les auteurs ont observé en RMN un fort blindage relatif du signal du proton de la fonction phénol (10ppm). L'insertion d'un fluor sur la position 4 du phénol, permet de renforcer cette liaison hydrogène et un léger gain d'affinité est alors observé (composé **3**, IC_{50} = 7,1nM).

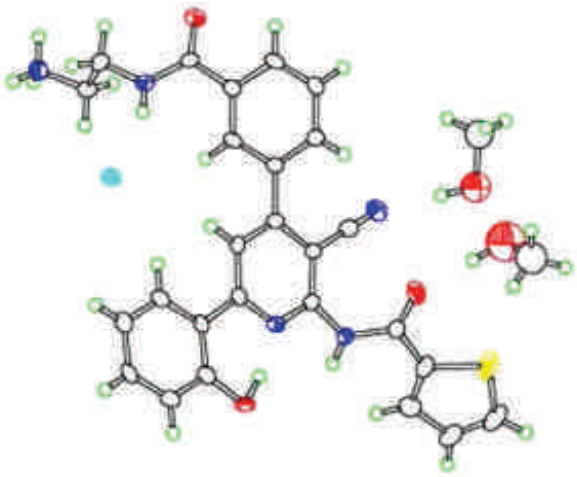


Figure 17 : Structure RX de la cyanopyridine **195**

Nous avons conclu de ces études que cette liaison est essentielle au maintient de l'affinité, et qu'elle pourrait jouer un double rôle. Le premier pourrait être géométrique, en maintenant le cycle aromatique dans le même plan que la pyridine. Le deuxième rôle pourrait être électronique en appauvrissant la densité électronique du noyau pyridine. Cette modification peut engendrer un réarrangement global de la densité électronique et modifier les propriétés de la molécule, effet qui serait combiné à l'effet du groupe cyano.

3- L'influence de la nature de l'aromatique porté par l'amide. La possibilité de substitution du thiényle par ses deux bioisostères, le phényle et le furane a été étudiée. En particulier les auteurs ont montré que le remplacement du thiényle (composé **2**) par un phényle (composé **202**) conduit à un dérivé de même affinité. Par contre la substitution du thiényle par un furane permet d'observer un gain d'affinité d'un facteur 2 (comparer **3**/**201**). Aucune exploration détaillée autour des propriétés accepteur/donneurs de liaison hydrogène de l'amide en position 2 de la pyridine n'a été reportée dans la littérature.

2. Objectifs pharmacochimiques

A notre connaissance aucune donnée n'est disponible dans la littérature quant à l'importance du groupement cyano pour l'affinité de ces dérivés envers GPR54. Ceci s'explique probablement par la stratégie de synthèse qui utilise une réaction multicomposante. Ceci nous a encouragé à reprendre cette étude topologique autour du composé **2**, mais dépourvu du groupement cyano (composé **203**). De plus les réactions multicomposantes étant largement

décrites dans la littérature, nous avons préféré mettre au point des stratégies de synthèse utilisant les réactions pallado-catalysées avec comme précurseurs des pyridines polyfonctionnalisées.

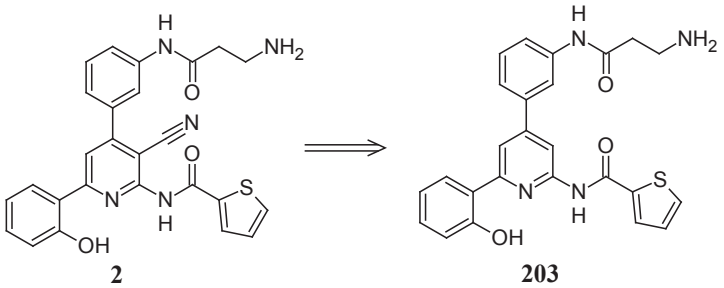


Schéma 58 : Etude de l'influence du groupe cyano : conception du composé **203**

Dans le cadre de ces travaux nous avons étudié :

1- <u>le rôle de l'azote de la pyridine comme accepteur de liaison hydrogène</u>. C'est pourquoi nous l'avons supprimé (composé **204**), ou déplacé de la position 1 vers les positions 3 (composé **205**) ou 5 (composé **206**). Nous avons également remplacé la pyridine par une pyrimidine (composé **207**).

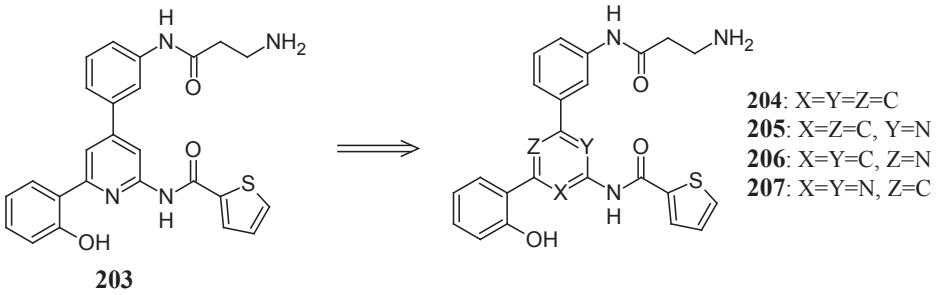


Schéma 59 : Modification du noyau pyridine

2- <u>la nature de l'espaceur et son positionnement.</u> En particulier, nous avons émis l'hypothèse que le phényle en position 4 de la pyridine n'avait qu'un rôle d'espaceur et permettait le bon positionnement du cation au niveau du récepteur. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons préparé le composé **209** avec un espaceur flexible (chaîne carbonée). Nous avons également envisagé de déplacer ces deux espaceurs (aromatique et aliphatique) de la position 4 vers la 5 (composés **208** et **210**).

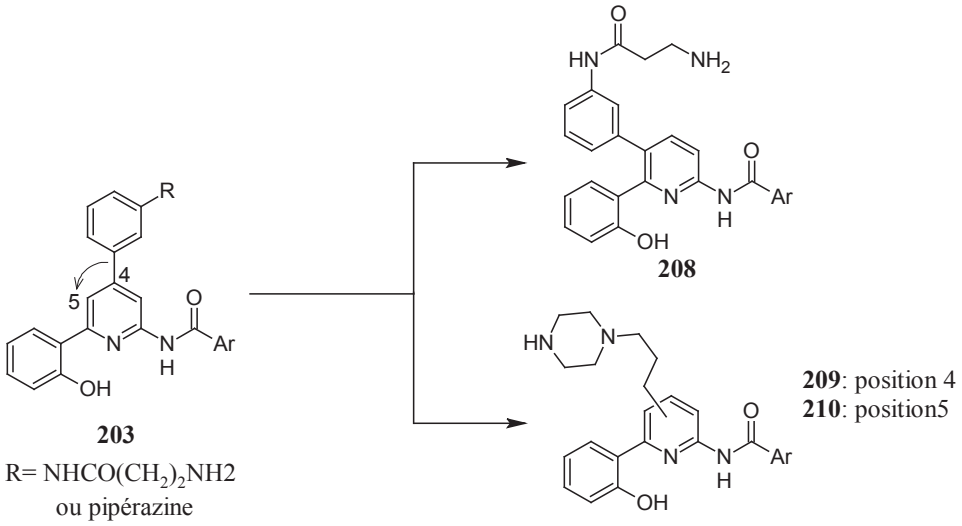


Schéma 60 : Modification de la nature et du positionnement de l'espaceur

3- <u>l'insertion d'un cation guanidinium.</u> La fonction guanidine peut jouer un double rôle, en particulier elle peut être impliquée dans des interactions de type électrostatique, vu qu'elle est protonée au pH physiologique. La guanidine est un fragment essentiel pour l'affinité des dipeptides RFamides à GPR54 (voir chapitre II), c'est pourquoi nous avons remplacé la chaîne cationique (composé **203**) par une guanidine (composé **211**).

Cette fonction peut également former des interactions de type accepteur/donneur de liaison hydrogène. C'est pourquoi elle a été introduite à la place du phénol (composé **212**) ou de l'amide porté par la pyridine (composé **213**).

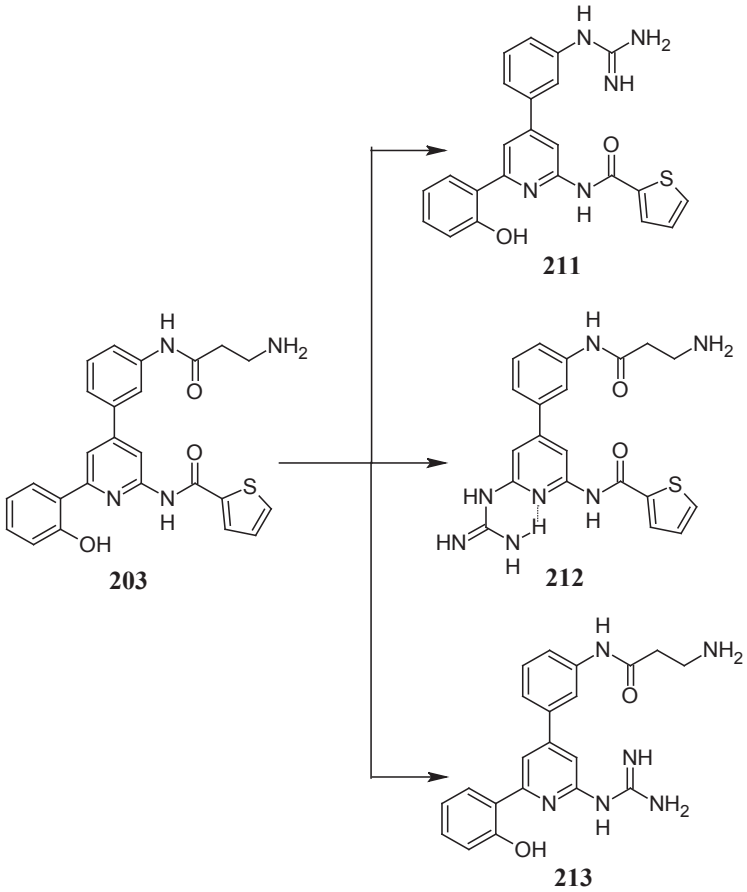


Schéma 61 : Remplacement du cation, du phénol ou de l'amide par une guanidine

4- <u>les propriétés accepteur/donneur de liaison hydrogène du groupement NH-acyle.</u> Pour évaluer l'influence de cette propriété spécifique aux amides, nous l'avons dans un premier temps supprimé en préparant le composé **214**. Par la suite nous avons remplacé le phényle de l'amide par un méthyle (composé **215**). Afin de voir l'influence du NH libre de l'amide nous l'avons substitué par un méthyle (composé **216**). Enfin l'amide a été remplacé par une benzylamine afin d'étudier l'apport du carbonyle (composé **217**).

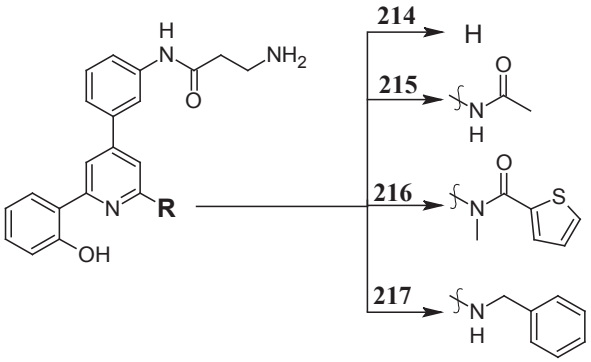


Schéma 62 : Evaluation de l'amide comme accepteur/donneur de liaison hydrogène

3. Synthèses de 2-aminopyridines et analogues: travaux personnels

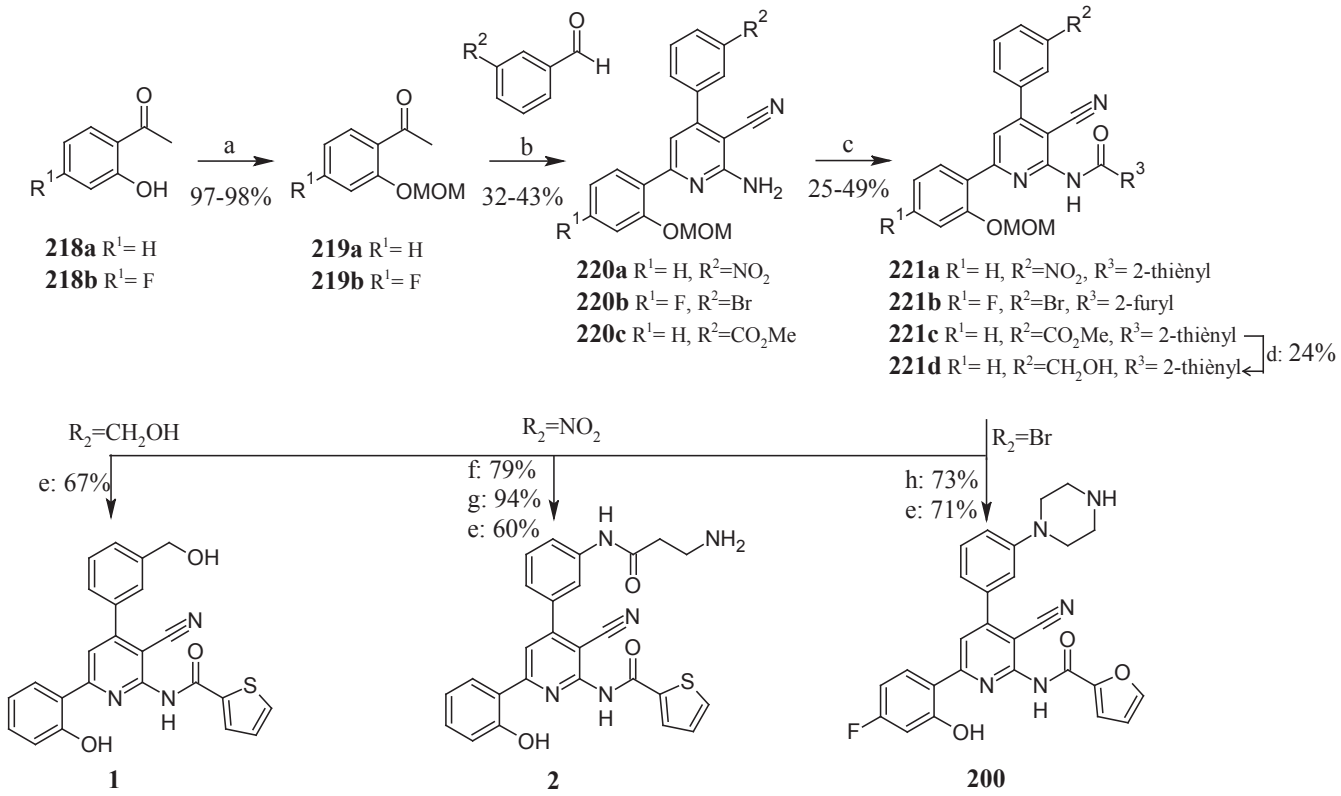
3.1. Synthèse des molécules de référence issues de la littérature

Nous avons été amené au cours de ce travail à préparer les composés **1**, **2** et **200** (tableau 27), afin de disposer des molécules de référence de la littérature dans le but de réaliser une comparaison entre les résultats *in vitro* obtenus au sein du laboratoire du Dr. Simonin et ceux décrits dans la littérature.

Ces composés sont obtenus par une réaction multicomposante. Cette réaction met en jeu la 2-hydroxyacetophénone convenablement protégée en présence d'un aldéhyde substitué, de malonitrile et d'acétate d'ammonium. Bien que les rendements soient modestes (31-43%), cette méthode de synthèse est efficace puisqu'elle permet l'obtention en une seule étape de dérivés trisubstitués d'aminopyridines.
Les 2-aminopyridines ainsi obtenues (**220a-c**) sont acylées avec différents chlorures d'acyle en présence de pyridine (**221a-c**).
Le composé hydroxyméthylé **1** est obtenu après réduction de l'ester méthylique **221c** à l'aide de $LiBH_4$, puis déprotection du groupement MOM.

La réduction du nitro porté par le composé **221a** en amino a été réalisée avec du fer. L'amine obtenue est ensuite couplée avec du Boc-β-Ala-OH en présence de HATU pour obtenir la chaîne cationique. La déprotection des groupements Boc et MOM conduit au composé **2**.

Le composé **200** portant la pipérazine est obtenu à partir de **221b**. La pipérazine monoprotégée par un Boc est introduite grâce à une réaction de Buchwald-Hartwig en présence de $Pd_2(dba)_3$ et de XPhos. Les groupements protecteurs Boc et MOM sont déprotégés comme précédemment avec du TFA.



a) MOMCl, NaH, THF, 16h, t.a.; b) malonitrile, R^2-PhCHO, NH_4OAc, toluène, 16h, 110°C; c) chlorure d'acyle, pyridine, t.a., 1h; d) $LiBH_4$, THF, 50°C, 20h; e) HCl 4N/Dioxane, AcOEt, 2h, t.a. f) Fe, NH_4Cl, EtOH, H_2O, 2h, 80°C; g) Boc-β-Ala-OH, DIEA, HATU, DMF/CH_2Cl_2, t.a.16h; h) tert-butyl piperazine-1-carboxylate, 10% Pd_2dba_3, 20% XPhos, t-BuOK, toluène, 110°C, 16h.

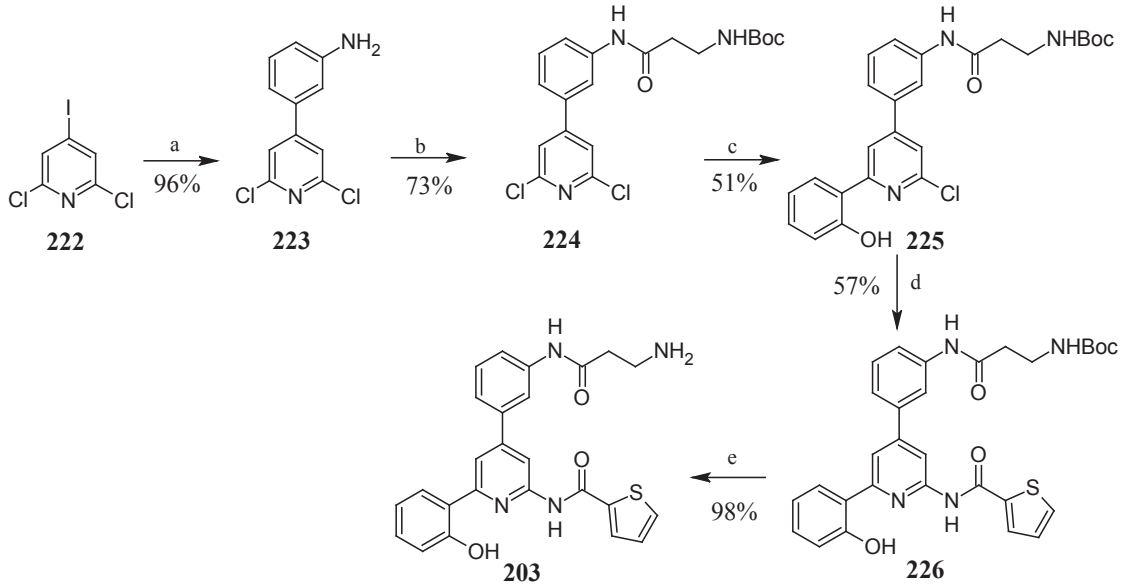
Schéma 63 : Préparation des composés de référence de la littérature : **1**, **2**, **200**

3.2. Etude du rôle du groupement cyano

*3.2.1.Suppression du cyano: préparation du composé **203***

Pour étudier l'influence du groupement cyano, nous l'avons supprimé et avons préparé le composé **203**. Nous avons choisi la 2,6-dichloro-4-iodopyridine **222** comme précurseur de choix pour la synthèse de cette molécule. Une première réaction de Suzuki-Miyaura permet

d'introduire l'aniline en position 4 de la pyridine. L'amine est ensuite couplée avec du Boc-β-Ala-OH en présence de HATU pour obtenir le composé **224.** Une deuxième réaction de Suzuki-Miyaura a permis d'introduire la fonction phénol (composé **225**) à 51%. Enfin la fonction amide en position 2 a été introduite avec le thiophène-2-carboxamide par une réaction de Buchwald-Hartwig en présence de $Pd(OAc)_2$ et de Xantphos avec un rendement de 57%. La pyridine **203** est isolée à 98% après déprotection du Boc au TFA.



a) acide 3-aminophénylboronique, Na_2CO_3, 5% $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, CH_3CN/H_2O, 16h, 70°C ; b) Boc-β-Ala-OH, DIEA, HATU, DMF/CH_2Cl_2, t.a., 16h; c) acide 2-hydroxyphénylboronique, Na_2CO_3, 10% $Pd(PPh_3)_4$, DME/H_2O, µw, 20min, 120°C ; d) thiophène-2-carboxamide, Cs_2CO_3, 10% Xantphos, 5% $Pd(OAc)_2$, dioxane, 110°C, 6h; e) TFA, CH_2Cl_2, t.a., 1h.

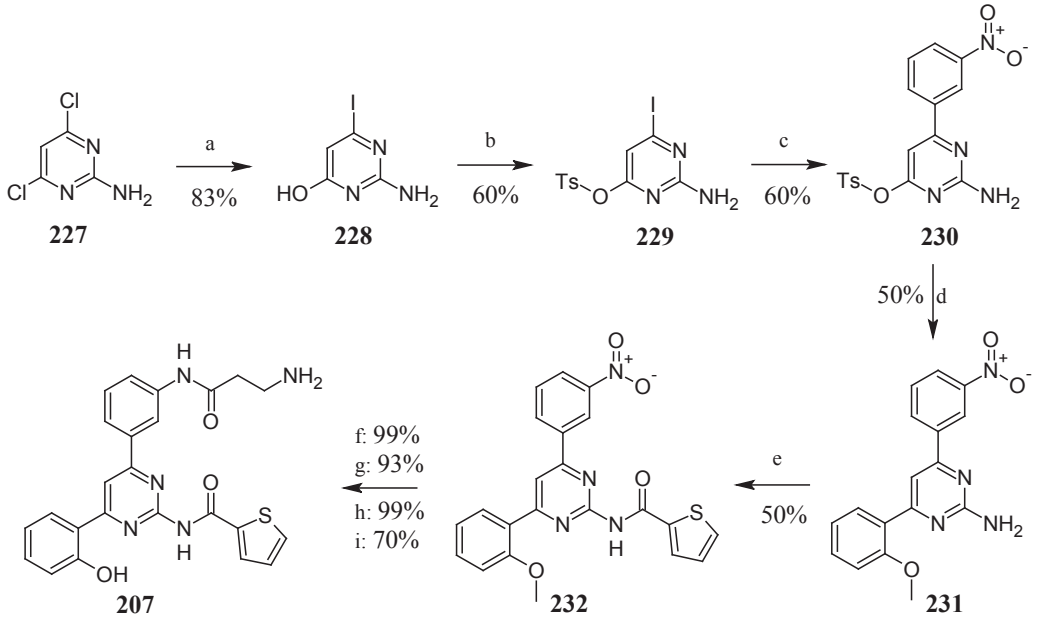
Schéma 64 : Suppression du cyano: préparation de la pyridine **203**

*3.2.2. Préparation de la pyrimidine **207***

Le groupement cyano a un effet attracteur et donc module la distribution électronique du composé. Pour obtenir un effet électronique similaire, le noyau pyridine a été remplacé par une pyrimidine.

La 2-amino-4,6-dichloropyrimidine a été désymmétrisée selon une méthode développée au laboratoire par réaction avec du NaI en présence d'HI pour obtenir la 2-amino-4-iodo-6-hydroxypyrimidine[105] (composé **228**). L'alcool est ensuite activé sous la forme d'un tosyle

pour conduire au composé **229** avec un rendement de 60%. Une première réaction de Suzuki-Miyaura est alors réalisée régiosélectivement sur l'iode. L'insertion de l'acide 2-méthoxyphénylboronique se fait dans un deuxième temps au niveau du OTs pour obtenir le composé **231**. L'amine est ensuite N-acylée avec du chlorure de 2-thiophènecarbonyle en présence de triéthylamine à 110°C. Le groupement nitro est par la suite réduit en présence de fer, puis utilisé dans un couplage peptidique avec l'acide Boc-β-Ala-OH comme décrit précédemment. Le Boc est ensuite déprotégé en milieu acide et le groupement méthoxy est déméthylé à l'aide de BBr_3 pour obtenir la pyrimidine **207** comme illustré dans le schéma 65.



a) NaI, HI, acetone, µw, 5min, 100°C; b) TsCl, K_2CO_3, CH_3CN, 3h, 100°C; c) acide 3-nitrophénylboronique, 10% $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, DME/H_2O, µw, 20min, 100°C; d) acide 2-méthoxyphénylboronique, 10% $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, DME/H_2O, µw, 20min, 120°C; e) chlorure de 2-thiophènecarbonyle, Et_3N, 18h, 110°C; f) Fe, NH_4Cl, EtOH/H_2O, 80°C, 2h; g) Boc-β-Ala-OH, HATU, DIEA, CH_2Cl_2,16h, t.a.; h) TFA, CH_2Cl_2, 2h, t.a; i) BBr_3/ CH_2Cl_2,µw, 10min, 100°C.

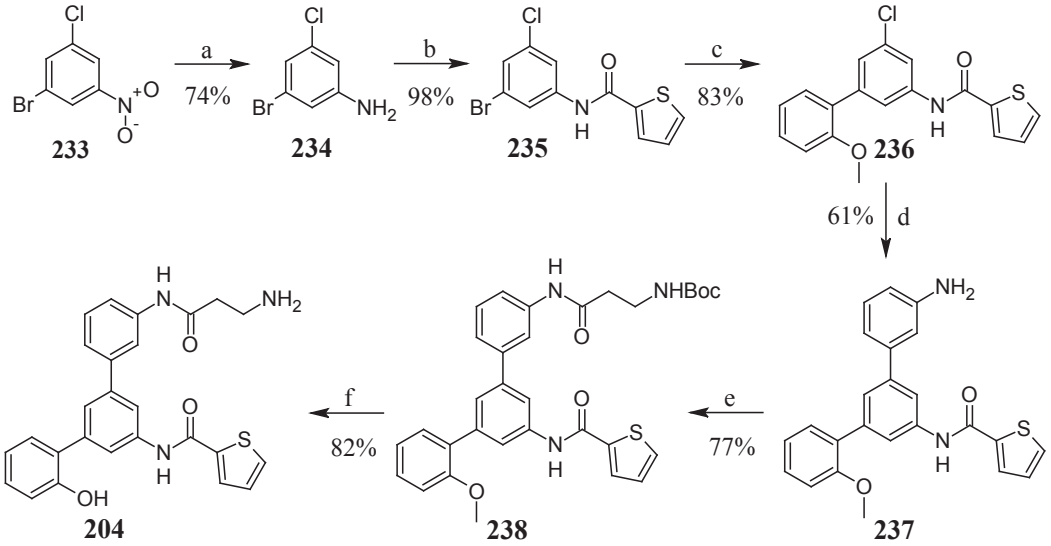
Schéma 65 : Préparation de la pyrimidine **207**

3.3. Influence de l'azote de la pyridine

Pour évaluer l'importance de l'azote de la pyridine dans les interactions avec le récepteur, celui-ci a été supprimé (composé **204**), ou déplacé de la position 1 vers les positions 3 (composé **205**) et 5 (composé **206**).

*3.3.1. Préparation du composé **204**: remplacement de la pyridine par un phényle*

Le composé **204** a été préparé au départ du 1-bromo-3-chloro-5-nitrobenzène (schéma 66). La réduction de la fonction nitro est effectuée avec du fer, pour éviter la perte des halogènes. L'amine ainsi obtenue **234** est acylée avec le chlorure de 2-thiophènecarbonyle dans la pyridine. Deux réactions de Suzuki-Miyaura séquentielles ont été réalisées comme illustrées dans le schéma 66. La première réaction de couplage se fait régiosélectivement sur le brome avec l'acide 2-méthoxyphénylboronique et du $Pd(PPh_3)_4$. La deuxième réaction de Suzuki-Miyaura a nécessité des conditions différentes. En particulier l'utilisation d'un ligand plus riche en électrons (le SPhos) qui a permis d'obtenir la diaryl pyridine **237** avec un rendement de 61%. L'amine est ensuite couplée avec l'acide Boc-β-Ala-OH en présence de HATU pour former le composé **238**. La déprotection du Boc et la déméthylation, réalisées dans les conditions précédemment décrites, permettent d'obtenir le composé **204**.

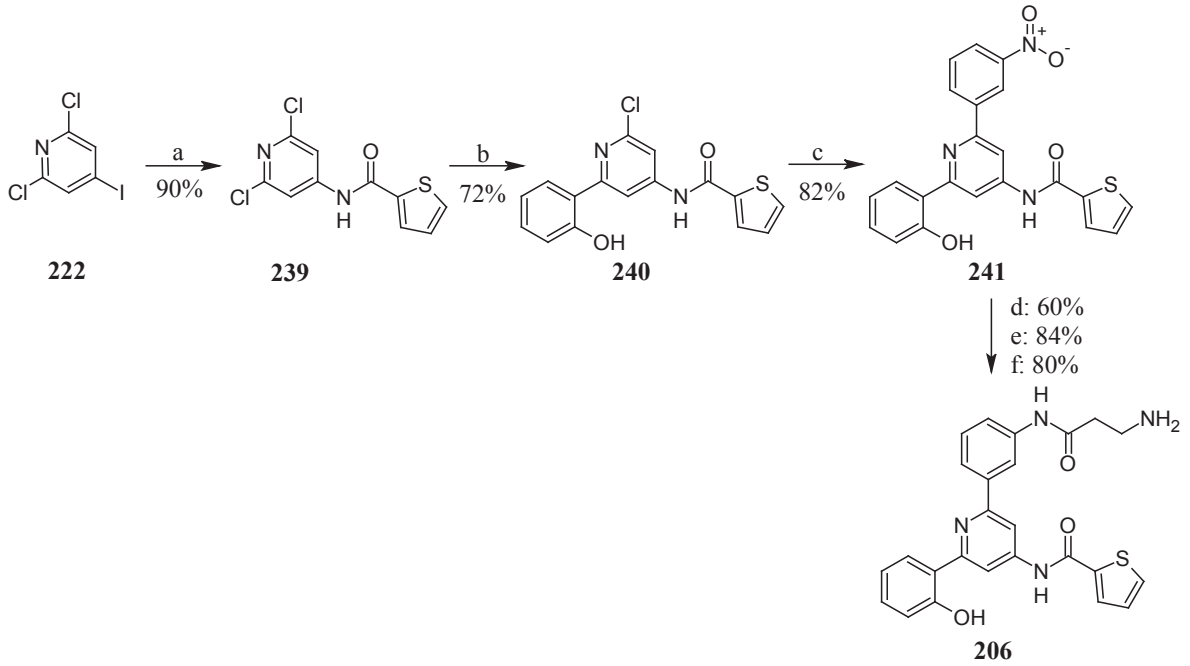


a) Fe, NH_4Cl, $EtOH/H_2O$, 80°C, 2h; b) chlorure de 2-thiophènecarbonyle, pyridine, 1h à t.a.; c) acide 2-méthoxyphénylboronique, 10% $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, DME/H_2O, µw, 20min, 120°C; d) acide 3-aminophénylboronique, 10% $Pd(OAc)_2$, 20% SPhos, K_2CO_3, DMF/H_2O, µw, 15min, 150°C; e) Boc-β-Ala-OH, HATU, DIEA, DMF/CH_2Cl_2, 16h, t.a. ; f) TFA/CH_2Cl_2, 2h, t.a., puis BBr_3/CH_2Cl_2, µw, 10min, 100°C.

Schéma 66 : Remplacement de la pyridine par un benzène, préparation du dérivé benzénique **204**

3.3.2. Déplacement de l'azote de la pyridine

Dans un premier temps l'azote de la pyridine a été déplacé de la position 1 vers la 5 (composé **206**). La 2,6-dichloro-6-iodopyridine a été choisie en tant que précurseur. Une première réaction de Buchwald-Hartwig avec du $Pd(OAc)_2$ et du Xantphos conduit au composé **239** avec un rendement de 90%. Deux réactions de Suzuki-Miyaura successives permettent d'introduire le phénol puis l'aromatique portant le groupement nitro (composé **241**). Celui-ci est réduit comme précédemment avec du fer. Le couplage peptidique suivi de la déprotection du Boc conduit à la 2,6-diaryl pyridine **206** (schéma 67).

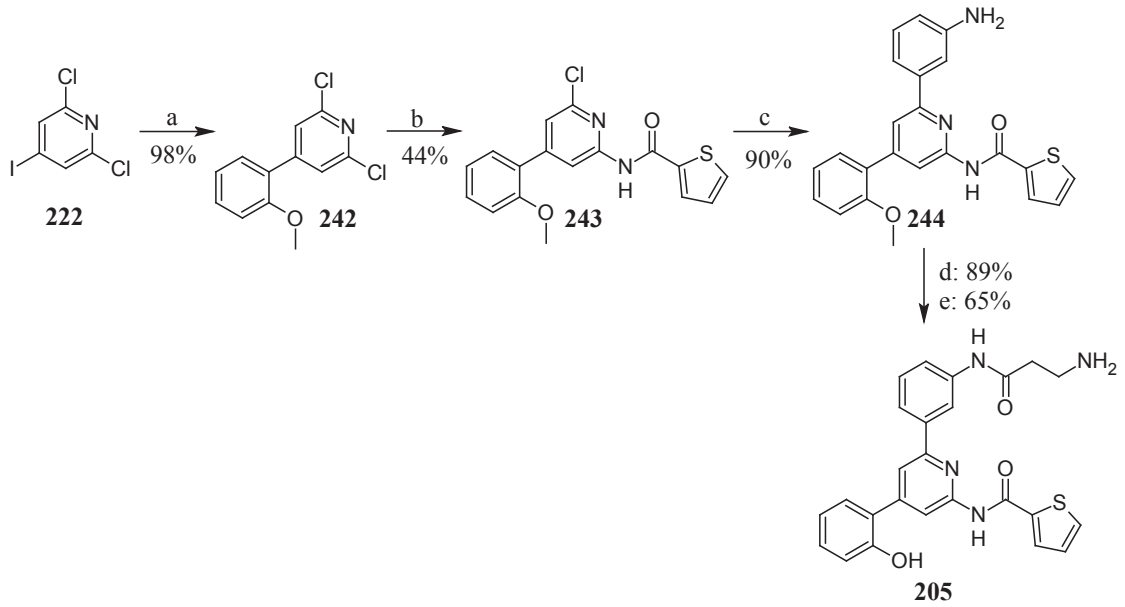


a) thiophène-2-carboxamide, Cs_2CO_3, 10% Xantphos, 5% $Pd(OAc)_2$, dioxane, 110°C, 6h; b) acide 2-méthoxyphénylboronique, 10% $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, DME/H_2O, µw, 20min, 120°C; c) acide 3-nitrophénylboronique, 10% $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, DME/H_2O, µw, 20min, 120°C; d) Fe, NH_4Cl, EtOH/H_2O, 80°C, 2h; e) Boc-β-Ala-OH, HATU, DIEA, CH_2Cl_2, 16h, t.a.; f) TFA, CH_2Cl_2, 2h, t.a.

Schéma 67 : Déplacement de l'azote de la pyridine, préparation de la 2,6-diaryl pyridine **206**

Par la suite la 2,4-diaryl pyridine **205** considéré comme isostère de **206**, a été synthétisée toujours à partir de la 2,6-dichloro-6-iodopyridine (schéma 68). La stratégie de synthèse utilisée consiste à réaliser une première réaction de Suzuki-Miyaura permettant de substituer régiosélectivement l'iode avec l'acide 2-méthoxyphénylboronique en présence de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$. Le composé **242** est obtenu avec un rendement de 98%. Une réaction de

Buchwald-Hartwig est ensuite réalisée avec du $Pd(OAc)_2$ et du Xantphos pour introduire l'amide aromatique sur un seul des deux chlores. Cette réaction conduit au composé **243** avec un rendement modeste de 44%. L'aniline est ensuite introduite sur la pyridine par une réaction de Suzuki-Miyaura en utilisant le $Pd(PPh_3)_4$ et l'acide 3-aminophénylboronique. La molécule **244** est obtenue avec un rendement de 90%. La pyridine **205** est obtenue en réalisant la séquence réactionnelle suivante et décrite précédemment: couplage peptidique, déprotection du Boc et déméthylation du méthoxy.



a) acide 2-méthoxyphénylboronique, Na_2CO_3, 5% $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, CH_3CN/H_2O, 16h, 70°C; b) thiophène-2-carboxamide, Cs_2CO_3, 10% Xantphos, 5% $Pd(OAc)_2$, dioxane, 110°C, 6h; c) acide 3-amminophénylboronique, 10% $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, DME/H_2O, µw, 20min, 120°C; d) Boc-β-Ala-OH, HATU, DIEA, CH_2Cl_2,16h, t.a.; e) TFA, CH_2Cl_2, 2h, t.a puis BBr_3/CH_2Cl_2, µw, 10min, 100°C.

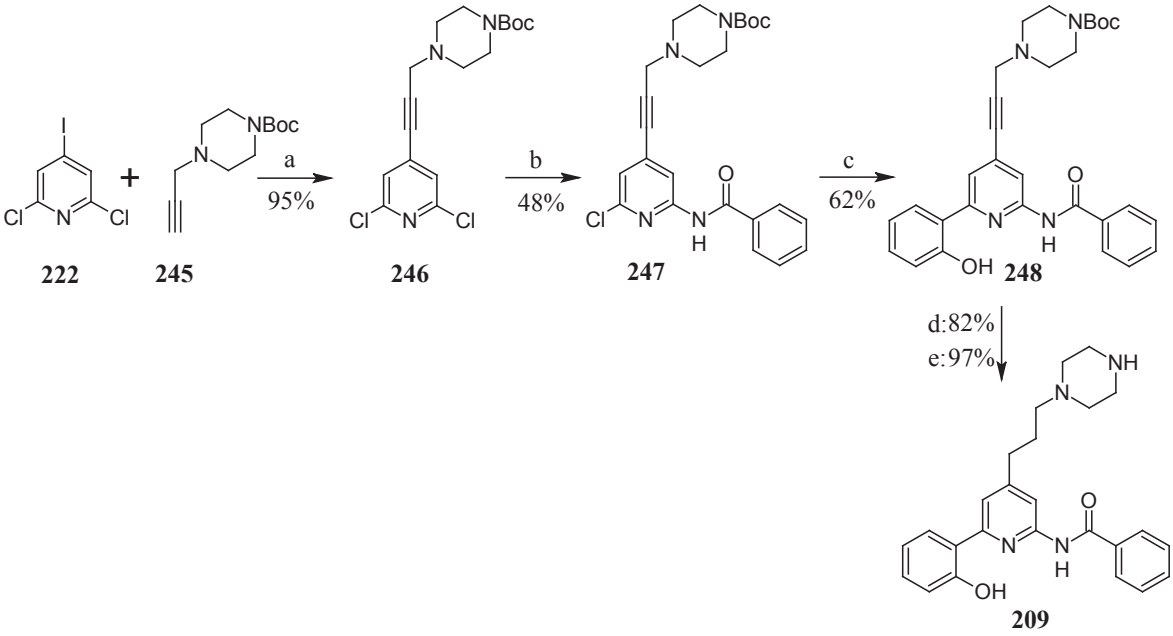
Schéma 68 : Autre déplacement de l'azote de la pyridine de la 2,6-diaryl pyridine **205**

3.4. Modification de la nature et du positionnement de l'espaceur portant le cation

Au vu des travaux réalisés par Kobayashi *et al.*, nous avons voulu comprendre le rôle joué par le phényle en position 4 de la pyridine dans le composé de référence. C'est pourquoi nous l'avons dans un premier temps considéré comme un espaceur. Nous l'avons donc remplacé par une chaîne plus flexible $-(CH_2)_3$ (composé **209**). Compte-tenu de la faible différence d'activité des composés **200** et **3** (cf tableau 27), nous avons choisi de fonctionnaliser la

chaine flexible par une pipérazine. Il nous a semblé que l'alcyne portant une pipérazine était plus facile d'accès que celui portant le fragement -$NHCO(CH_2)_2NH_2$.

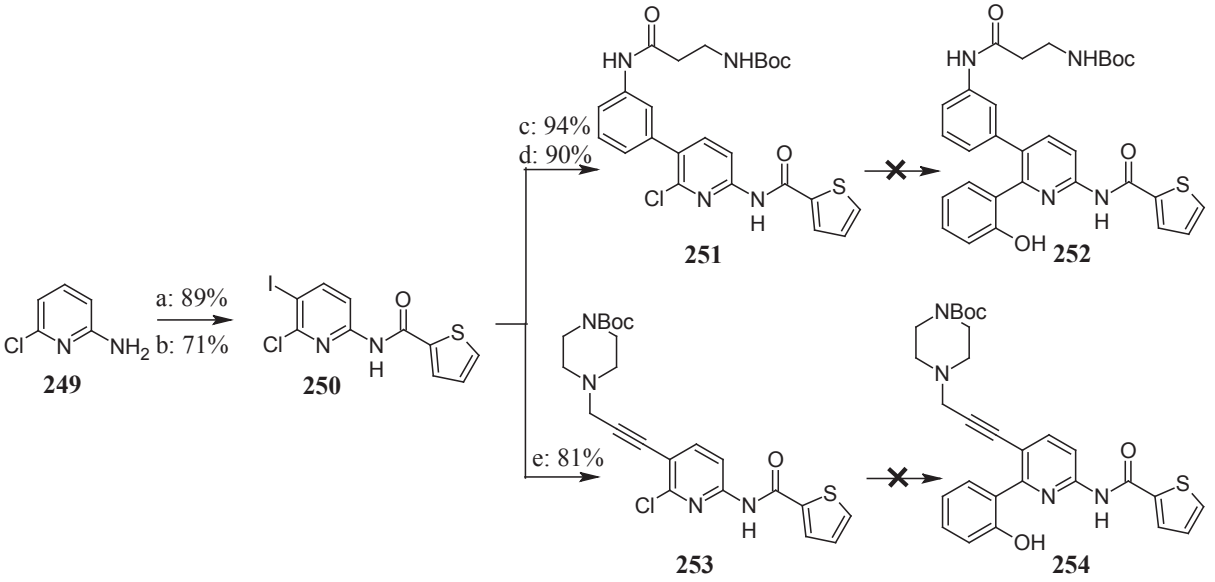
Pour cette étude le cycle thiophène a été remplacé par un phényle, car d'après la littérature, la variation d'affinité est négligeable. Cette modification a été envisagée pour éviter tout problème au moment de l'hydrogénation de l'alcyne, précurseur de la chaîne propyle.
Le dérivé portant l'espaceur flexible en position 5 de la pyridine a été synthétisé à partir de la 2,6-dichloro-4-iodopyridine. L'alcyne **245**[106] a été introduit par une réaction de Sonogashira régiosélectivement sur la position 4 de la pyridine avec un rendement de 95%. Puis le benzamide a été introduit par une réaction de Buchwald-Hartwig pour fournir le composé **247**. Le groupement phénol a pu être introduit par une réaction de Suzuki-Miyaura en utilisant l'acide 2-hydroxyphénylboronique pour conduire au composé **248** avec un rendement de 62%. L'alcyne est hydrogéné en 30min avec du Pd/C et de l'hydrogène à 60psi, puis le composé obtenu est directement déprotégé en milieu TFA pour obtenir le dérivé de pyridine **209**.



a) Et_3N, 5% $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 10% CuI, THF, 16h, t.a.; b) benzamide, Cs_2CO_3, 10% Xantphos, 5% $Pd(OAc)_2$, dioxane, 110°C, 6h; c) acide 2-hydroxyphénylboronique, Na_2CO_3, 10% $Pd(PPh_3)_4$, DME/H_2O, µw, 20min, 120°C; d) H_2 (60psi), Pd/C, MeOH, 30min, t.a.; e) TFA, CH_2Cl_2, 1h, t.a.

Schéma 69 : Préparation du composé **209**: introduction d'une chaine flexible en position 4.

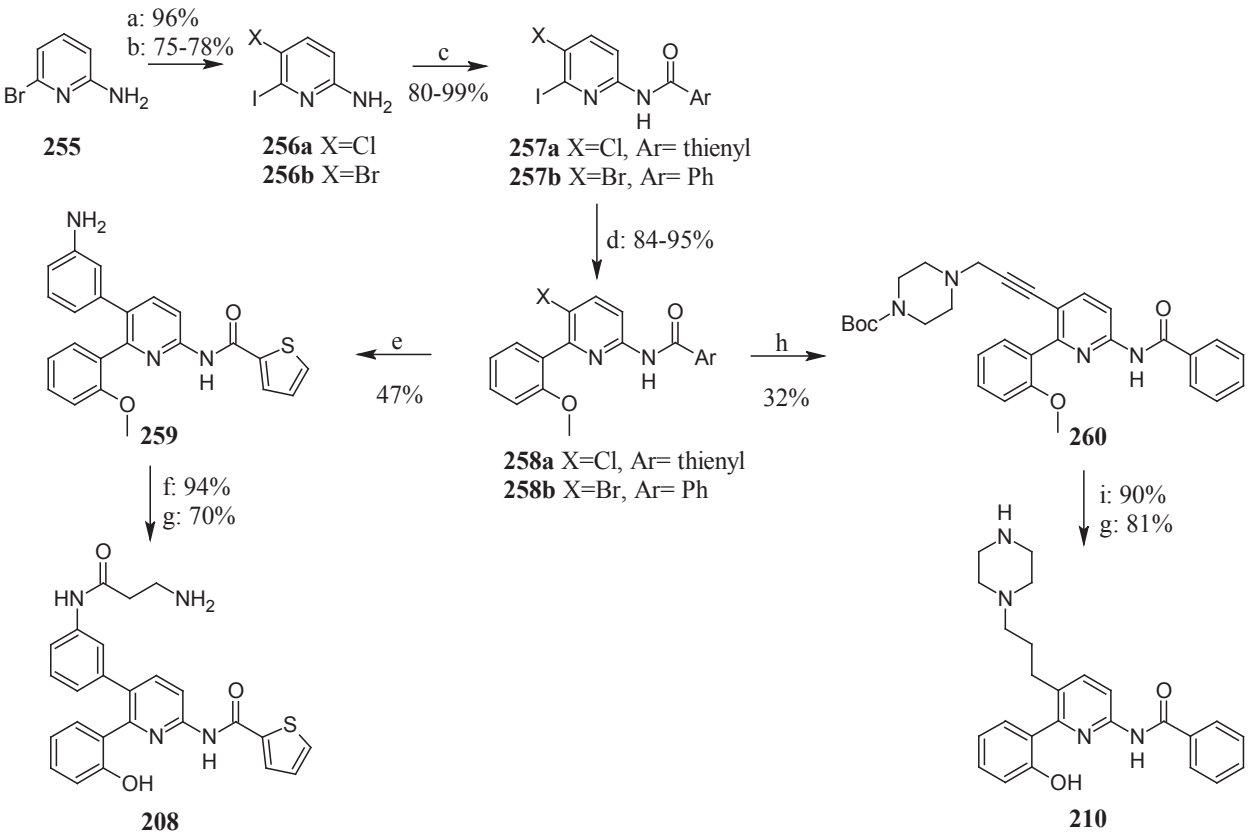
Dans un deuxième temps nous avons déplacé ces deux espaceurs (aromatique et aliphatique) de la position 4 vers la position 5 de la pyridine (composés **208** et **210**). La synthèse envisagée des dérivés **252** et **254** est illustrée dans le schéma 70. Elle met en jeu la 2-amino-6-chloropyridine **249** qui par action de NIS conduit au dérivé iodé avec un rendement de 89%[107]. L'acylation de l'amino est réalisée dans la pyridine pour obtenir l'intermédiaire iodé **250**. La réaction de Suzuki-Miyaura au départ de l'acide 3-aminophénylboronique permet la substitution aisée de l'iode[108] porté par le composé **250**, avec un rendement de 94%. L'amine est couplée à l'acide Boc-β-Ala-OH comme décrit précédemment pour conduire au composé **251**. La substitution de l'iminochlorure par l'acide 2-hydroxyphénylboronique n'a pas abouti et ceci quel que soit les conditions utilisées (température, µw, solvants, complexe de Pd : $Pd(OAc)_2/Pd(PPh_3)_4$ et ligand : SPhos). Nous avons observé les mêmes difficultés avec l'alcyne **253** obtenu après une réaction de Sonogashira. Ce manque de réactivité résulte probablement d'un problème d'encombrement stérique lié à l'aromatique ou à l'alcyne en position 5.



a) NIS, DMF, 18h, t.a.; b) chlorure de 2-thiophène carbonyle, pyridine, 1h30, 70°C; c) acide 3-aminophénylboronique, Na_2CO_3, 5% $PdCl_2(PPh_3)_2$, CH_3CN/H_2O, 18h, 70°C; d) Boc-β-Ala-OH, HATU, DIEA, CH_2Cl_2, 18h, t.a.; e) alcyne, 5% $PdCl_2(PPh_3)_2$, 10% CuI, Et_3N, 18h, t.a.

Schéma 70 : Déplacement de l'espaceur: tentative de préparation des composés **252** et **254**

Au vu de ces observations, une nouvelle stratégie a été envisagée. L'introduction des deux espaceurs (aromatique et aliphatique) a été effectuée au départ de la 2-amino-6-chloropyridine. Les synthèses des pyridines avec les espaceurs en position 5 ont cette fois été envisagées à partir de la 2-amino-6-bromopyridine **255** (schéma 71). La première étape consiste à échanger le brome par un iode[109] pour ne pas avoir de problème de régiosélectivité lors de la réaction pallado-catalysée. L'amine en position 2 va induire la bromation ou la chloration[110] régiosélectivement en position 5 avec des rendements de 78% pour **256a** et 75% pour **256b**. Les composés aminés **256a** et **256b** ont été acylés respectivement par du chlorure de 2-thiophène carbonyle (composé **257a**, 80%) ou du chlorure de benzoyle pour former **257b** à 99%. Le résidu 2-méthoxyphényle est introduit par une réaction de Suzuki-Miyaura pour former les composés **258a** et **258b**. L'espaceur aromatique (l'aniline) est fixé à la pyridine en position 5 par une réaction de Suzuki-Miyaura sur **258a** en utilisant du $Pd(OAc)_2$ et du SPhos. On obtient le composé **259** avec un rendement modeste de 47%. Le composé **208** est obtenu après couplage peptidique, déprotection du Boc et déméthylation par le BBr_3 comme décrit précédemment. L'alcyne substitué (composé **245**) est introduit à l'aide de la réaction de Sonogashira[111] à partir de la pyridine **258b**. La réaction conduit au produit désiré **260** avec un rendement médiocre de 32%. Ce rendement n'a pas été optimisé lors de ce travail. Cependant l'utilisation de $Pd(PhCN)_2Cl_2/P(tBu)_3.HBF_4/CuI$, conditions mises au point pour la synthèse des alcynes sur support solide (chapitre II) pourrait être un moyen efficace pour améliorer le rendement de cette réaction. L'alcyne est ensuite hydrogéné en présence de Pd/C. Après déprotection du Boc et déméthylation du phénol nous avons obtenu le dérivé de pyridine substitué en position 5 (composé **210**).



a) NaI, 5% CuI, 10% N,N'-diméthyléthylenediamine, dioxane, 6h, 100°C; b) NBS ou NIS, DMF, 1-16h, t.a; c) chlorure d'aryle, pyridine, 1h, t.a.; d) acide 2-méthoxyphenylboronique, 10% $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, DME/H_2O, µw, 20min, 120°C; e) acide 3-aminophénylboronique, 5% $Pd(OAc)_2$, 10% SPhos, K_2CO_3, DMF/H_2O, µw, 15min, 110°C; f) Boc-β-Ala-OH, HATU, DIEA, CH_2Cl_2, 18h, t.a; g) TFA/CH_2Cl_2, 2h, t.a. puis BBr_3/CH_2Cl_2, 16h, t.a.; h) alcyne, 10% PPh_3, 10% CuI, 5% $PdCl_2(PPh_3)_2$, DMF/Et_3N, 8h, 120°C; i) H_2 (60psi), Pd/C, MeOH, 30min, t.a.

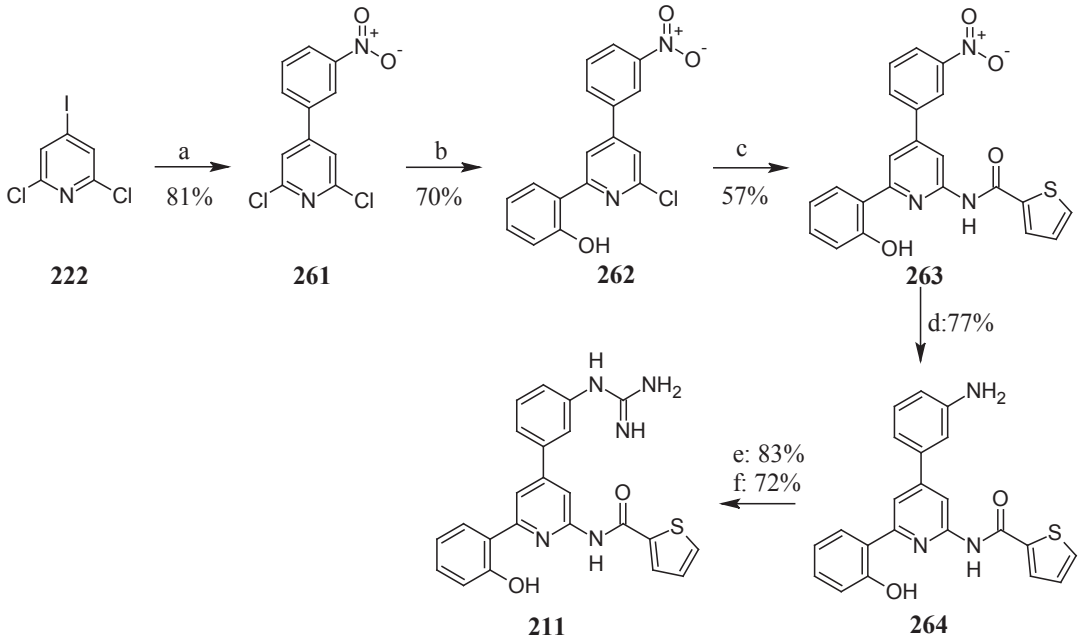
Schéma 71 : Préparation des 2-N-acyl pyridines substituées en position 5 et 6 (composés **208** et **210**)

3.5. Insertion d'un cation guanidinium pour mimer l'arginine

Les interactions que peut effectuer la guanidine *in vivo* ou au sein d'un complexe ligand-récepteur sont assez complexes. En particulier la guanidine est connue pour effectuer une interaction de type électrostatique ou conduire à des interactions de type accepteur/donneur de liaison hydrogène. Dans le cadre spécifique de ce travail nous avons donc préparé différents dérivés d'arginine comme illustré dans le schéma 61. La préparation de ces composés est décrite ci-dessous.

*3.5.1. Remplacement de la chaine cationique par une guanidine : préparation de la 4-phénylguanidine pyridine **211***

Dans un premier temps l'introduction de la guanidine a été envisagée sur le phényle porté en position 4 par la pyridine. Toujours au départ de la pyridine trisubstituée **222**, une première réaction de Suzuki-Miyaura conduit au dérivé **261** avec un rendement de 81%, une seconde utilisant l'acide 2-hydroxyphénylboronique permet d'obtenir la pyridine trisubstituée **262**. La nitropyridine **262** est ensuite engagée dans une réaction de Buchwald-Hartwig à l'aide de $Pd(OAc)_2$ et de Xantphos. Cette réaction permet d'introduire le thiophène-2-carboxamide pour former **263** avec un rendement de 57%. Puis le groupement nitro est réduit en présence de fer pour fournir l'amine correspondante **264**. Celle-ci est ensuite guanylée à l'aide de la N,N′-diboc-S-méthylisothiourée en présence d'$HgCl_2$. Le composé final **211** est obtenu après déprotection en milieu acide des groupements Boc.

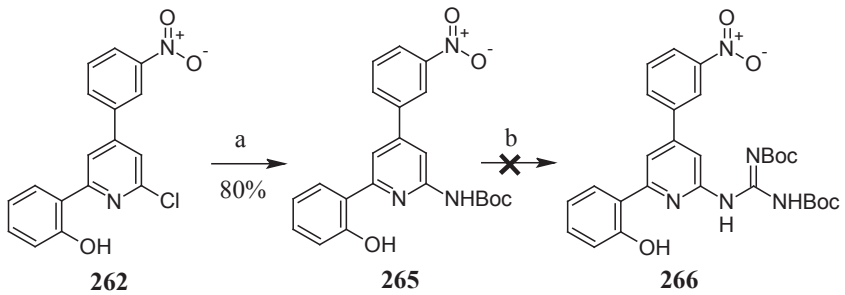


a) acide 3-nitrophénylboronique, Na_2CO_3, 5% $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, CH_3CN/H_2O, 16h, 70°C; b) acide 2-hydroxyphénylboronique, Na_2CO_3, 10% $Pd(PPh_3)_4$, DME/H_2O, µw, 20min, 120°C; c) thiophène-2-carboxamide, 5% $Pd(OAc)_2$, 10% Xantphos, Cs_2CO_3, dioxane, 6h, 100°C; d) Fe, NH_4Cl, EtOH/H_2O, 2h, 100°C; e) N,N′-diboc-S-méthylisothiourée, $HgCl_2$, Et_3N, CH_2Cl_2, 16h, t.a; f) TFA/CH_2Cl_2, 2h, t.a.

Schéma 72 : Synthèse de la pyridine portant la guanidine en position 3' : préparation du composé **211**

*3.5.2. Essai de préparation du composé **213**: remplacement de la fonction NH-acyle par une guanidine*

La synthèse de ce dérivé a été envisagée à partir de la pyridine trisubstituée **262** (décrit dans le schéma 72). Une réaction de Buchwald-Hartwig mettant en jeu le Xantphos et le $Pd(OAc)_2$ a permis d'introduire le NH_2Boc en position 2 de la pyridine. Après déprotection du Boc, l'introduction de la guanidine est réalisée dans les conditions classiques avec le N,N′-diboc-S-méthylisothiourée en présence d'$HgCl_2$. Aucune réaction n'a été observée quelque soient les conditions opératoires utilisées (solvant, température). La liaison hydrogène intramoléculaire formée par le phénol et la pyridine doit probablement réduire la nucléophilie de l'amine en position 2.

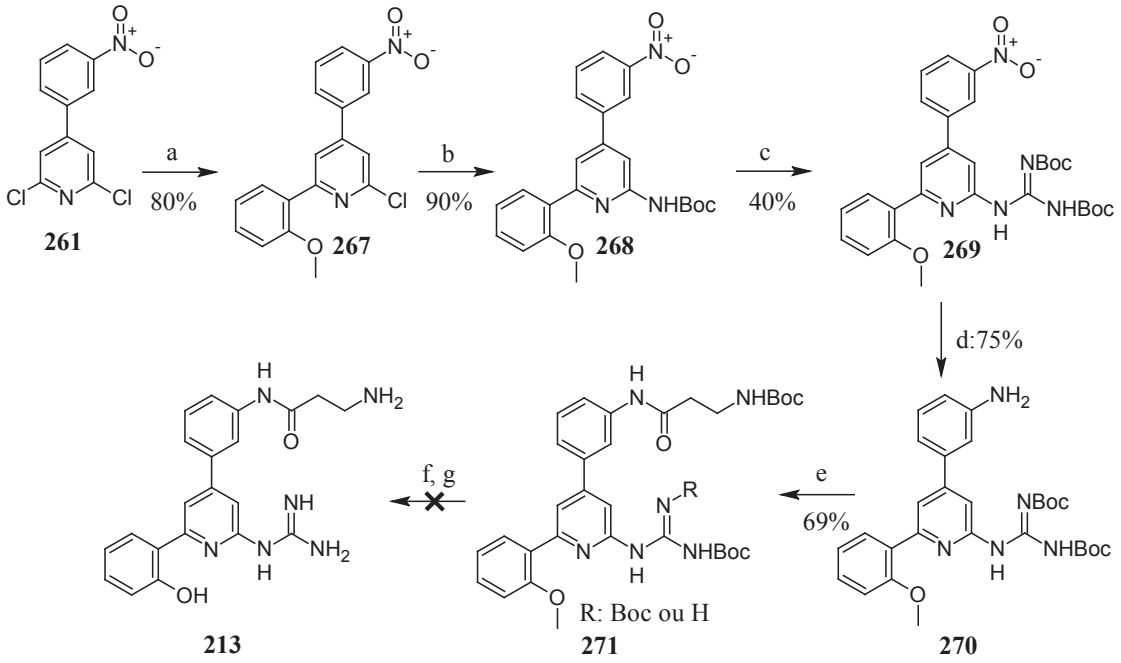


a) terbutyl carbamate, 5% $Pd(OAc)_2$, 10% Xantphos, Cs_2CO_3, dioxane, 4h, 100°C; b) TFA/CH_2Cl_2, 2h, t.a, puis N,N′-diboc-S-méthylisothiourée, $HgCl_2$, Et_3N, CH_2Cl_2, 16h, 40°C.

Schéma 73 : Essai de préparation de **266** au départ du phénol **262**

Pour vérifier cette hypothèse, la réaction a été réalisée avec la pyridine portant le groupement méthoxy **267**. Après déprotection du Boc, la guanidine a pu être introduite à température ambiante en utilisant le N,N′-diboc-S-méthylisothiourée en présence d'$HgCl_2$. Le groupement nitro est réduit par hydrogénation catalytique. L'amine ainsi obtenue est couplée avec le Boc-β-Ala-OH. Dans les conditions de couplage peptidique, nous avons observé la formation de deux produits: le produit di-Boc guanidine attendu ainsi que le produit monoprotégé **271**. Le mélange inséparable est utilisé tel quel pour l'étape suivante de déprotection des Boc. La réaction de déméthylation du méthoxy avec le BBr_3, conduit à la formation d'un mélange de produits polaires. La purification par flash chromatographie sur phase inverse n'a pas permis d'isoler de composé pur. La réaction a été abandonnée. Afin d'éviter les conditions drastiques

mettant en jeu le BBr_3 nous pourrions envisager dans le futur la protection du phénol par un THP ou un benzyle.



a) acide 2-méthoxyphénylboronique, Na_2CO_3, 10% $Pd(PPh_3)_4$, DME/H_2O, µw, 20min, 120°C; b) tertbutylcarbamate, 5% $Pd(OAc)_2$, 10% Xantphos, Cs_2CO_3, dioxane, 4h, 100°C; c) TFA/CH_2Cl_2, 2h, t.a puis N,N′-diboc-S-méthylisothiourée, $HgCl_2$, TEA, CH_2Cl_2, 16h, t.a.; d) H_2 (60psi), Pd/C, MeOH, 18h, t.a.; e) Boc-β-Ala-OH, HATU, DIEA, CH_2Cl_2, 18h, t.a.; f) TFA/CH_2Cl_2, 2h, t.a; g) BBr_3/CH_2Cl_2, µw, 10min, 100°C.

Schéma 74 : Essai de préparation de **213** au départ du phénol protégé **267**

3.5.3. Remplacement du phénol par une guanidine

La troisième position envisagée pour l'introduction de la guanidine est celle du phénol. La liaison hydrogène entre le phénol et la pyridine est essentielle à l'affinité. Celle-ci pourrait également être observée avec la guanidine. De plus la délocalisation électronique entre les trois azotes pourrait mimer la délocalisation des électrons π du cycle aromatique.

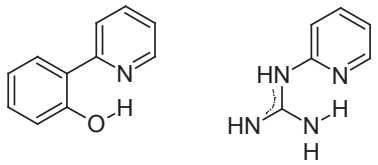
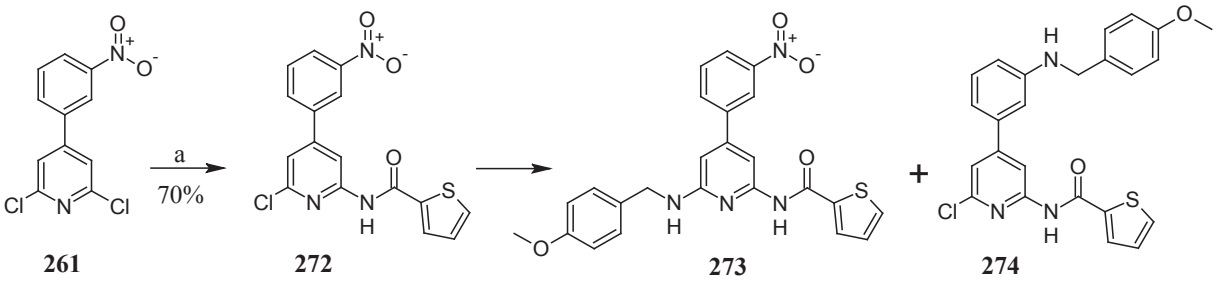


Schéma 75 : mimétisme de la guanidine avec le phénol

L'introduction de cette guanidine en position 6, implique la mise au point de la synthèse de 2,6-diamino-4-arylpyridine. Les différents essais d'introduction de la 4-méthoxybenzylamine ont été infructueux à partir de la pyridine **272**. Par condensation thermique (NMP, µw à 160°C) le produit attendu n'a pu être observé par LC/MS qu'à l'état de trace. Cette analyse nous indique la formation majoritairement du composé **274** correspondant à la substitution du groupement nitro par le PMB. L'utilisation de la réaction de Buchwald-Hartwig n'a pas abouti. De manière surprenante la réaction mettant en jeu le BINAP avec du $Pd(OAc)_2$ a conduit comme précédemment au dérivé de substitution du nitro **274**. L'utilisation du BrettPhos ou du XPhos ont laissé le produit de départ inchangé.



a) thiophène-2-carboxamide, Cs_2CO_3, 10% Xantphos, 5% $Pd_2(dba)_3$. $CHCl_3$, dioxane, 110°C, 6h.

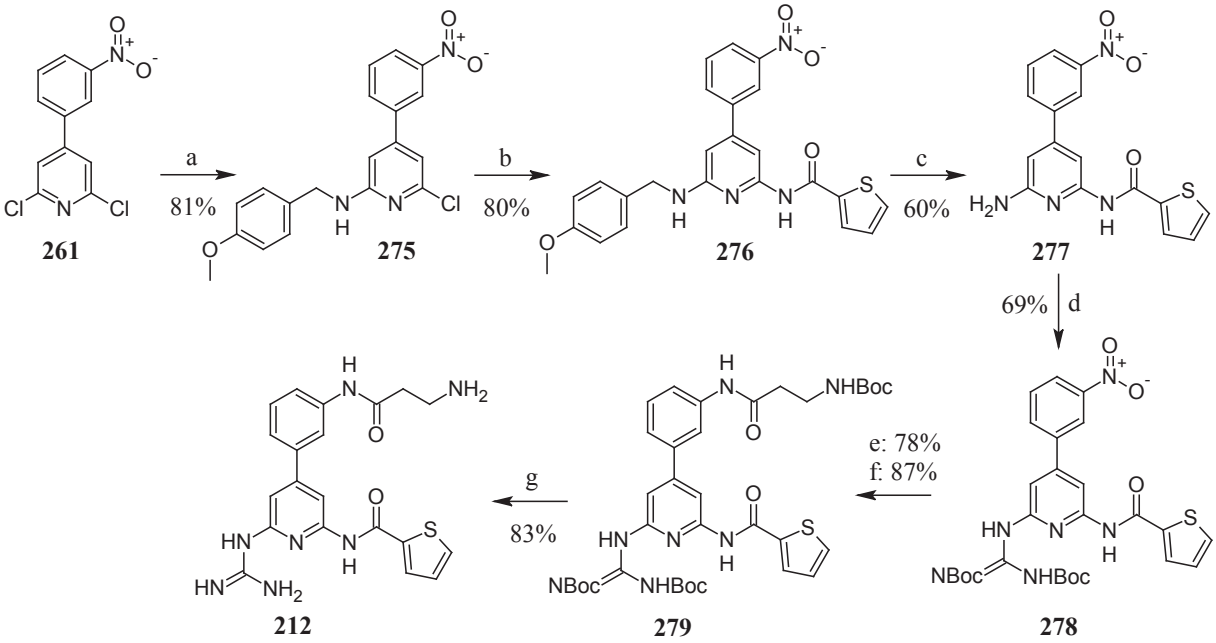
Entrée	Système catalytique	Solvant	Base	Tps/T°	Estimation HPLC (%)		
					272	**273**	**274**
1	$Pd(OAc)_2$/BINAP	dioxane	Cs_2CO_3	5h/100°C	50	0	50
2	$Pd(OAc)_2$/BrettPhos	dioxane	LiHMDS	4h/100°C	100	0	0
3	$Pd_2dba_3.CHCl_3$/ XPhos	H_2O	KOH	6h/80°C	100	0	0
4	/	NMP	/	35min[a]/160°C	0	5	95

[a] chauffage au µw

Tableau 28 : Conditions utilisées pour l'insertion de la 4-méthoxybenzylamine au départ de **272**

Nous avons alors modifié notre stratégie en introduisant au préalable la PMBamine. Une réaction de substitution nucléophile aromatique au départ de la 2,6-dichloropyridine **261**

conduit au dérivé **275** avec un rendement de 81%. L'introduction de l'amide dans les conditions de Buchwald-Hartwig en présence de Pd_2dba_3/Xantphos a permis d'isoler le composé **276** avec un rendement de 80%. La 4-méthoxybenzylamine est déprotégée en milieu acide pour obtenir l'amine primaire correspondante. La guanidine est introduite dans les conditions classiques de guanylation à 40°C pour obtenir **278** avec un rendement de 69%. Le groupement nitro est ensuite hydrogéné, puis Boc-β-Ala-OH est couplé à l'aniline précédemment obtenue pour former le composé **279**. Enfin la déprotection des Boc est effectuée en milieu TFA/CH_2Cl_2. Le composé **212** attendu est obtenu avec un rendement de 83% après purification.



a) 4-méthoxybenzylamine, NMP, µw, 35min, 165°C; b) thiophène-2-carboxamide, 5% $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$, 10% Xantphos, Cs_2CO_3, dioxane, 3h, 100°C; c) TFA, 1h, 80°C; d) N,N′-diboc-S-méthylisothiourée, $HgCl_2$, TEA, CH_2Cl_2, 4h, 40°C; e) H_2 (65psi), Pd/C, EtOH, 18h, t.a.; f) Boc-β-Ala-OH, HATU, DIEA, CH_2Cl_2/DMF, 18h, t.a.; g) TFA/CH_2Cl_2, 2h, t.a.

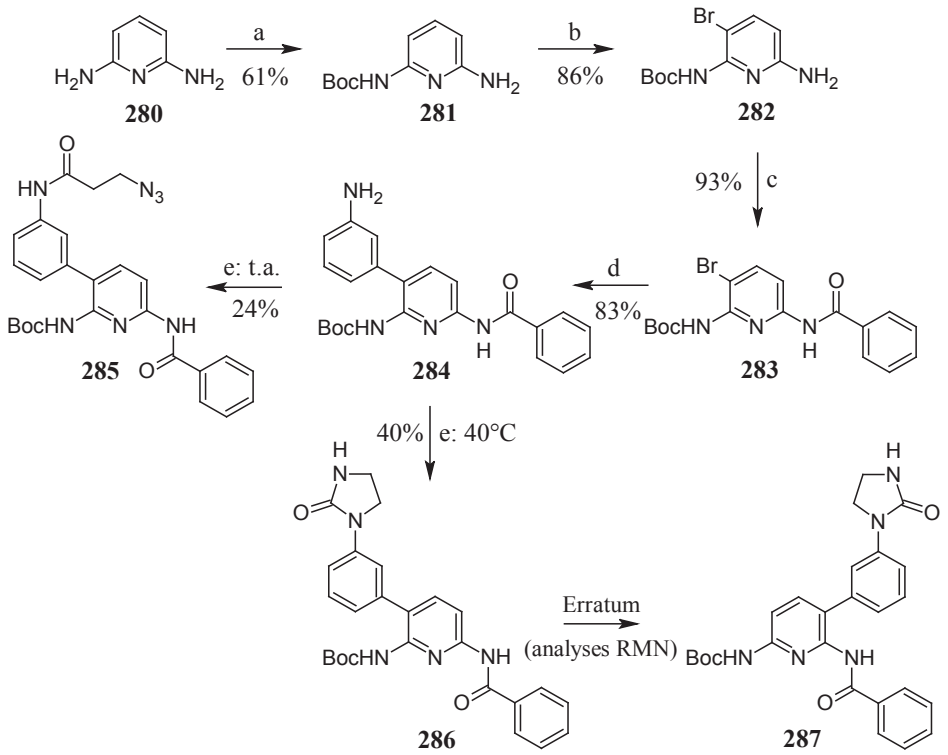
Schéma 76 : Synthèse de la 2-guanidinopyridine **212**

3.5.4. Synthèse de la 2-N-acyl-5-aryl-6-guanidinylpyridine

L'introduction du groupement guanidine a aussi été envisagée sur la pyridine portant l'espaceur aromatique en position 5.

La 2,6-diaminopyridine nous semblait être un précurseur de choix pour la réalisation de cette synthèse. Une désymmétrisation de la pyridine **280** à l'aide du Boc_2O à permis d'isoler le

composé **281** avec un rendement de 61%. Par la suite l'insertion du brome a l'aide du NBS a été réalisée à -13°C. Un produit majoritaire a été obtenu, le composé **282**. Ce dernier est acylé avec du chlorure de benzoyle pour fournir la molécule **283** avec un rendement de 93%. Puis le brome est substitué lors d'une réaction de Suzuki-Miyaura réalisée avec le système $Pd(OAc)_2$/SPhos pour obtenir la pyridine polysubstituée **284** à 83%. Pour ne pas avoir à gérer des problèmes de régiosélectivité lors de l'introduction de la guanidine, une protection orthogonale est nécessaire. La chaine cationique a été introduite, avec comme précurseur de l'amine primaire, un groupement azido. La réaction de couplage de l'aniline **284** avec l'acide 3-azidopropionique en présence de HATU a été incomplète. A coté du produit de départ largement majoritaire, le produit attendu **285** a été obtenu avec seulement un rendement de 24%. A 40°C cette même réaction n'a donné que 10% du produit attendu. Cependant nous avons isolé un second produit avec un rendement de 40% (composé **287**).



a) Boc_2O, THF, 18h, 60°C; b) NBS, CH_2Cl_2, -13°C, 2h; c) chlorure de benzoyle, pyridine, 1h, t.a.; d) acide 3-aminophénylboronique, 5% $Pd(OAc)_2$, 10% SPhos, K_2CO_3, CH_3CN/H_2O, 18h, 100°C; e) acide 3-azidopropionique, HATU, DIEA, CH_2Cl_2/DMF, 18h.

Schéma 77 : Essai de synthèse de la 2-N-acyl-3-aryl-6-aminopyridine

L'analyse des spectres RMN (^{1}H, ^{13}C, HSQC et HMBC) réalisée dans le DMSO et la LC/MS de ce composé inattendu a permis de résoudre sa structure. Une urée cyclique résultant d'un réarrangement de type Curtius a été formée à la place de l'insertion de la chaîne azido normalement attendue lors du couplage peptidique. La structure urée a pu être confirmée par comparaison des spectres ^{1}H et ^{13}C de la littérature. Ce mécanisme a fait l'objet d'une étude plus approfondie qui sera décrite dans le chapitre V.

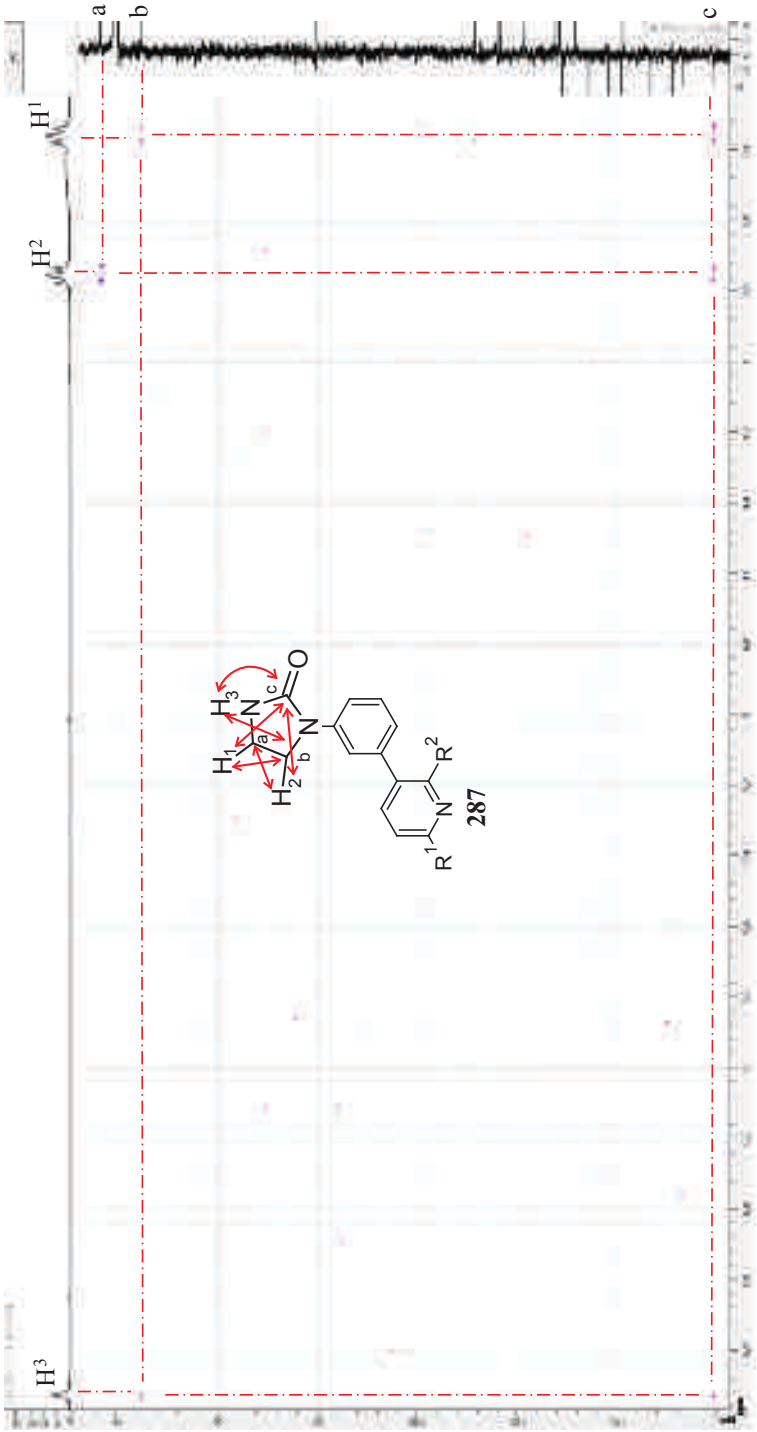


Figure 18 : HMBC de la partie urée du composé **287**

Cependant il est également à noter que cette étude RMN montre que l'aromatique n'était pas positionné du coté du NHBoc mais du benzamide. D'après la HMBC, le NH du benzamide ne corrèle qu'avec des carbones quaternaires (b et d), ce qui prouve qu'il y a un substituant en ortho. De plus le NHBoc corrèle uniquement avec un carbone tertiaire (a), il ne peut donc pas avoir de substituant en ortho.

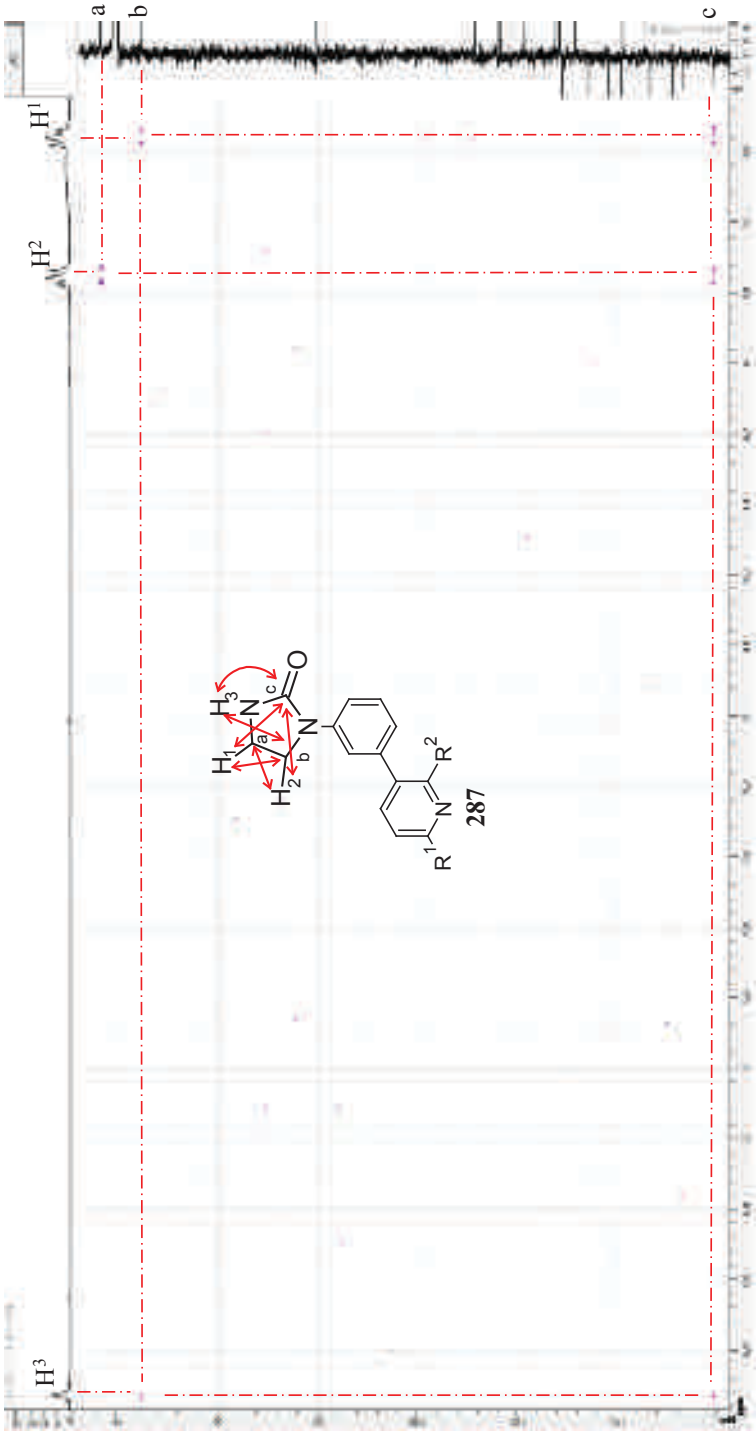
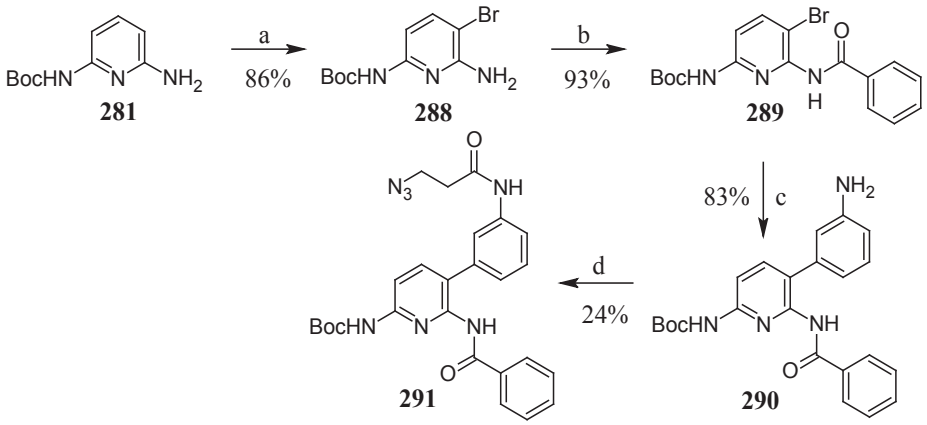


Figure 19 : HMBC du composé **287**

En conclusion, le brome n'a pas été introduit en para de l'amine comme annoncé dans le schéma 77. Ce résultat pourrait être expliqué par l'encombrement stérique du Boc qui dirige de ce fait la réaction de bromation en ortho de l'amine.



a) NBS, CH_2Cl_2, -13°C, 2h; b) chlorure de benzoyle, pyridine, 1h, t.a.; c) acide 3-aminophénylboronique, 5% $Pd(OAc)_2$, 10% SPhos, K_2CO_3, CH_3CN/H_2O, 18h, 100°C; d) acide 3-azidopropionique, HATU, DIEA, CH_2Cl_2/DMF, 18h, t.a.

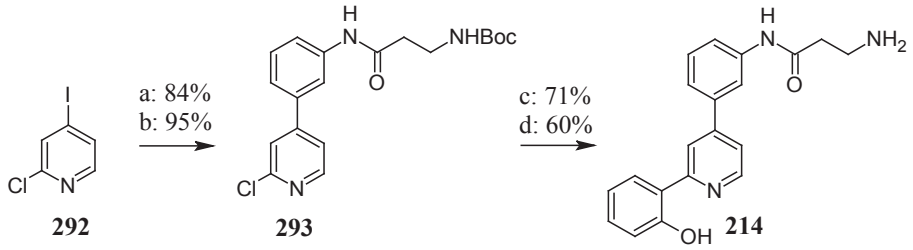
Schéma 78 : Correction du schéma 77

Pour obtenir la 2-N-acyl-5-aryl-6-guanidinylpyridine, il faudra modifier l'ordre d'introduction des substituants. Cela n'a pas été réalisé car les résultats des tests de liaison sur les dérivés portant l'espaceur en position 5, ont montré que cette modification entraine une perte importante d'affinité pour GPR54 (cf paragraphe 4.3).

3.6. Rôle du fragment NH acyle et dérivés de 2-aminopyridine

Nous avons voulu par la suite connaitre l'influence du groupement N-acyle dans l'interaction ligand-récepteur. C'est pourquoi nous avons dans un premier temps supprimé cet accepteur-donneur de liaison hydrogène et avons préparé le composé **214**.

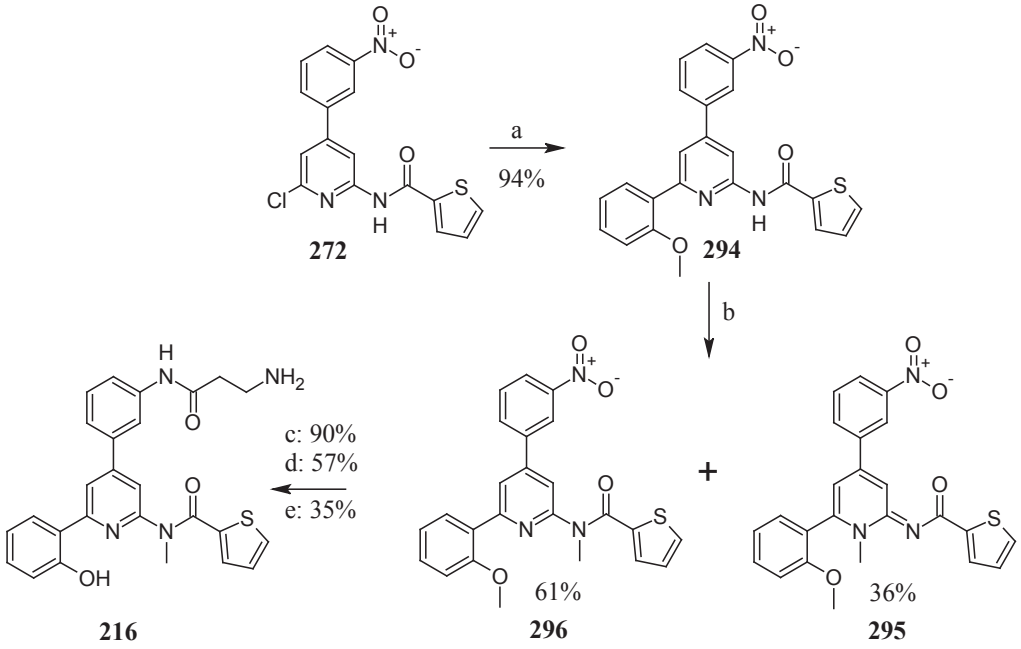
Nous avons utilisé comme précurseur la 2-chloro-4-iodopyridine. Une première réaction de Suzuki-Miyaura est réalisée à l'aide de l'acide 3-aminophénylboronique. L'amine ainsi obtenue est couplée avec le Boc-β-Ala-OH comme précédemment décrit pour former le composé **293**, suivi d'une seconde réaction de Suzuki-Miyaura sur l'iminochlorure à l'aide de l'acide 2-hydroxyphénylboronique. Le composé **214** est isolé à 60% après déprotection du Boc.



a) acide 3-aminophénylboronique, 5% $PdCl_2(PPh_3)_2$, Na_2CO_3, CH_3CN/H_2O, 18h, 70°C, 84%; b) Boc-β-Ala-OH, HATU, DIEA, CH_2Cl_2, 18h, t.a; c) acide 2-hydroxyphénylboronique, 10% $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, DME/H_2O, µw, 20min, 120°C; d) TFA/ CH_2Cl_2, 2h, t.a.

Schéma 79 : Synthèse de 2,4-diarylpyridine **214**

Toujours pour mieux connaître la topologie du récepteur GPR54 et les interactions mises en jeu, l'azote de l'amide a été méthylé. Cette transformation nous permettra de percevoir si l'hydrogène est impliqué dans une liaison avec le récepteur. Contrairement à l'inefficacité de la réaction de Buchwald-Hartwig au départ de la pyridine **272** (cf paragraphe 3.5.3), la réaction de Suzuki-Miyaura à l'aide de l'acide 2-méthoxyphénylboronique a été réalisée avec succès. Le composé **294** a été obtenu avec un rendement de 94%, puis méthylé par de l'iodure de méthyle dans le DMF. Dans les conditions de réaction mises en jeu nous avons obtenu l'alkylation de l'azote exocyclique attendu (composé **296**) mais aussi de l'azote endocyclique (composé **295**). En RMN du proton le déplacement des deux méthyles est identique, c'est pourquoi nous avons réalisé les analyses RMN 2D pour confirmer les structures (figure 20 et 21). La synthèse du dérivé **216** est achevée par la séquence, réduction du groupement nitro, couplage peptidique suivi de la déprotection des groupements protecteurs.



a) acide 2-méthoxyphénylboronique, 10% $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, DME/H_2O, µw, 20min, 110°C; b) MeI, K_2CO_3, DMF, 24h, 50°C; c) H_2 (60psi), Pd/C, MeOH, 18h, t.a.; d) Boc-β-Ala-OH, HATU, DIEA, 16h, t.a.; c) TFA/CH_2Cl_2, 2h, t.a., puis BBr_3/ CH_2Cl_2, µw, 10min, 110°C.

Schéma 80 : Synthèse de la pyridine méthylée **216**

En particulier de l'analyse NOESY du composé **295** réalisée dans le DMSO a permis observer une corrélation entre le proton du méthyle et l'un des protons aromatique du phénol. Aucune autre corrélation n'a pu être détectée.

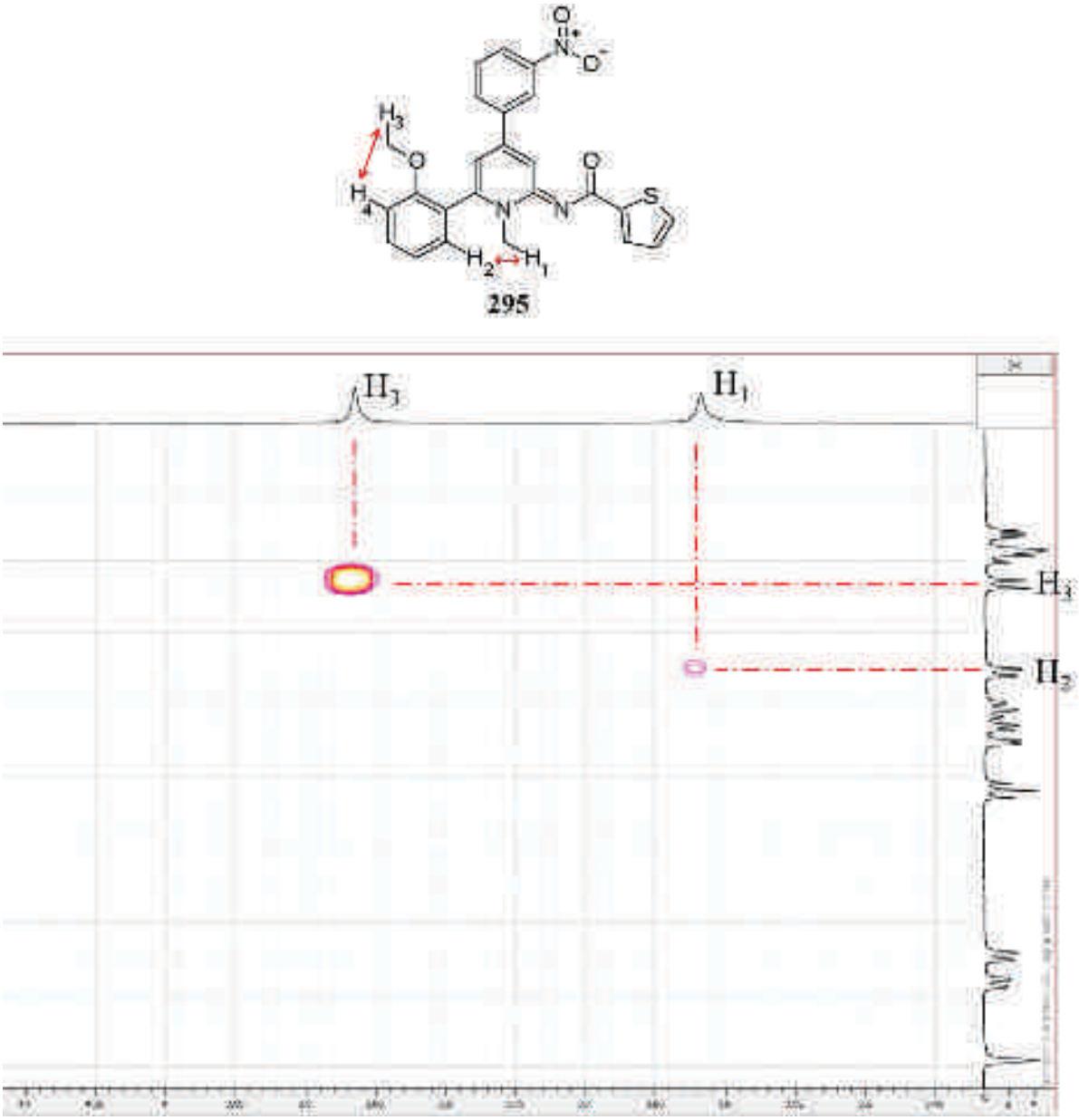
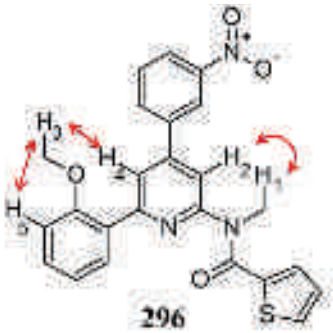


Figure 20 : Analyse NOESY du composé **295** dans le DMSO-d_6

Par contre, en réalisant cette même analyse sur le composé **296**, une corrélation entre le proton du méthyle et le proton de la pyridine a pu être identifiée. Cela indique que le méthyle est situé sur l'azote exo cyclique.



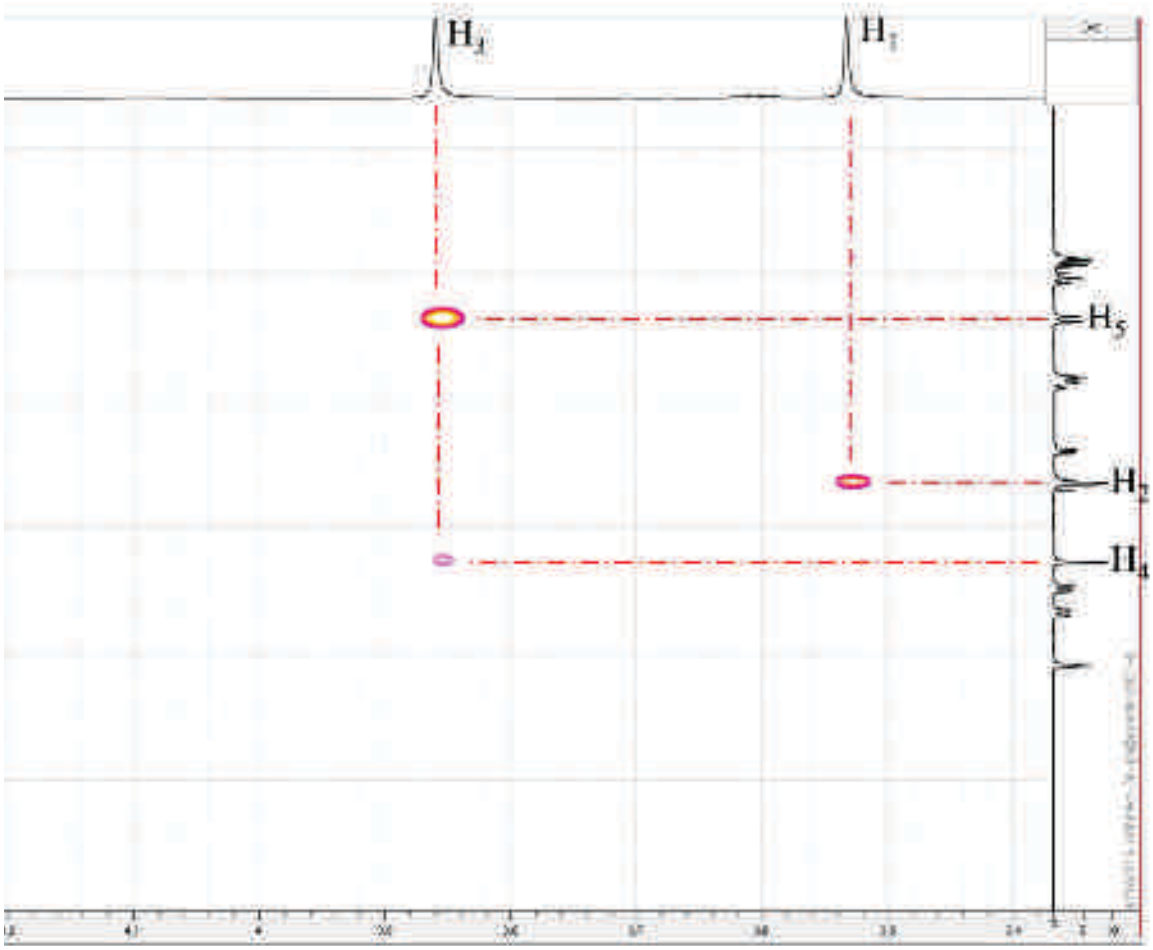
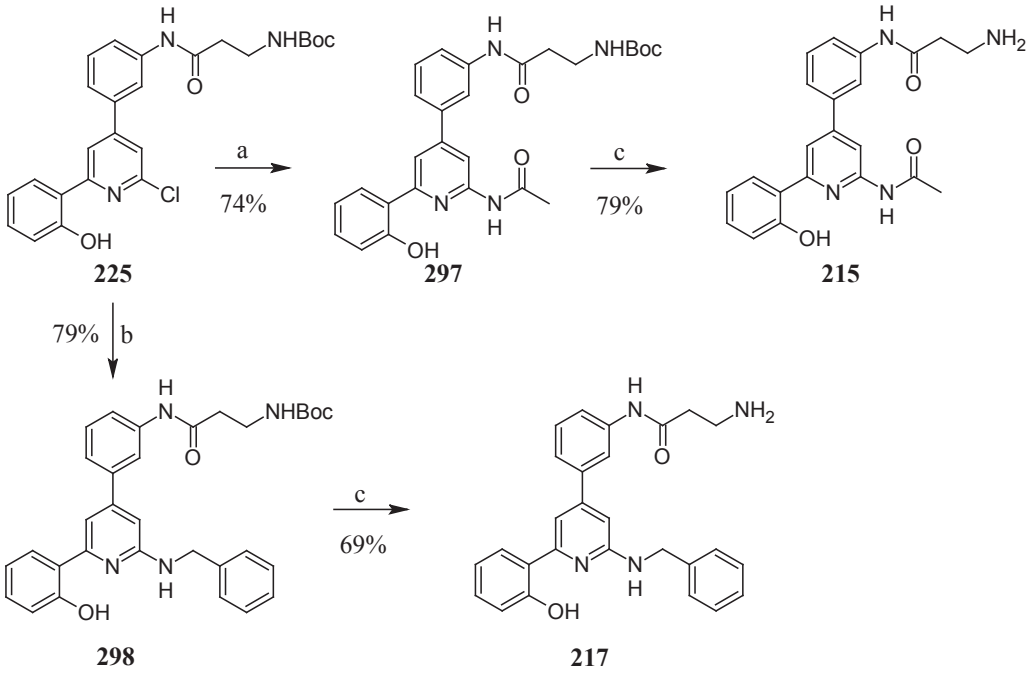


Figure 21 : Analyse NOESY du composé **296** dans le DMSO-d_6

La poursuite de l'exploration de ce fragment a été réalisée en introduisant la benzylamine (délétion du carbonyle) et l'acétamide (remplacement de l'aromatique par un méthyle) sur la position de 2 de la pyridine (respectivement composés **217** et **215**). L'amide a été introduite par une réaction de Buchwald-Hartwig à l'aide de $Pd(OAc)_2$ et du Xantphos sur la pyridine **225** pour conduire au composé **297** avec un rendement de 74%. La benzylamine a également été introduite par une réaction de Buchwald-Hartwig, mais en utilisant le couple catalytique $Pd(OAc)_2$/BINAP pour former le composé **298**. Les produits désirés, **215** et **217**, sont obtenus après déprotection du Boc.



a) acétamide, 5% $Pd(OAc)_2$, 10% Xantphos, Cs_2CO_3, dioxane, 6h, 100°C; b) benzylamine, 5% $Pd(OAc)_2$, 10% BINAP, Cs_2CO_3, dioxane, 6h, 100°C; c) TFA/ CH_2Cl_2, 2h, t.a.

Schéma 81 : Préparation des pyridines **215** et **217**

4. Analyse RSA

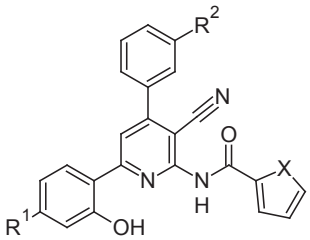
Les tests *in vitro* de l'affinité des différentes pyridines synthétisées ont été réalisés au sein du laboratoire RCPG et douleurs, dirigé par le Dr. Frédéric Simonin à l'ESBS à Illkirch/Strasbourg. L'étude a été menée sur des récepteurs GPR54 humains transfectés dans des cellules CHO. Les composés ont alors été testés à deux concentrations 5µM et 0,5µM et

le % d'inhibition a été évalué. Ce pourcentage représente la capacité des molécules synthétisées à déplacer un fragment du ligand endogène marqué à l'iode radioactif: [^{125}I]-Tyr-Kiss10.

Le Ki est par la suite calculé à partir de l'IC_{50} (concentration de ligand non radioactif permettant le déplacement de 50% de ligand radioactif à 0,021µM) et du Kd (constante de dissociation du ligand radioactif avec le récepteur).

4.1. Evaluation in vitro des composés 1, 2 et 200 (molécules de référence) de la littérature

Les résultats *in vitro* obtenus pour les trois composés de référence sont présentés dans le tableau 29.



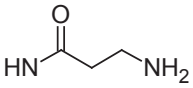
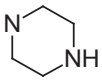
Composé	R^1	R^2	X	hGPR54 % d'inhibition à 5µM	hGPR54 Ki (nM)
1	H	CH_2OH	S	47	7890 ± 2000 (1500, lit.)
2	H		S	100	101 ± 8 (21, lit.)
200	F		O	100	28 ± 4 (3,6, lit.)

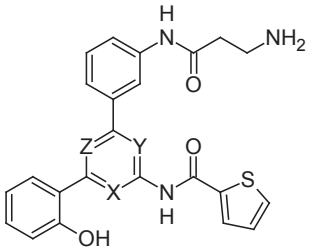
Tableau 29 : Résultats des tests de liaison pour les molécules de référence

Dans les essais *in vitro* le composé **200** présente une affinité de 28nM contre 3,6nM dans la littérature. Ce même facteur cinq (demi ordre de grandeur) se retrouve pour les deux autres

composés. Comme cette différence est linéaire sur les trois molécules testées, les analyses réalisées par la suite pourront être considérées valides.

4.2. Délétion du groupement cyano et influence du positionnement de l'azote de la pyridine

Les résultats obtenus pour la pyridine de référence ne portant pas le groupement cyano (composé **203**) et les remplacements isostériques effectués sur le noyau pyridine sont présentés dans le tableau 30.



Composé	X	Y	Z	hGPR54	
				% d'inhibition à 5µM	Ki (nM)
2	N	C-CN	C	100	101 ± 8
203	N	C	C	100	1280
204	C	C	C	29	nd
205	C	N	C	13	nd
206	C	C	N	32	nd
207	N	N	C	87	1780 ± 484

Tableau 30 : Résultats *in vitro* des composés isostères de **203**

Notre référence le composé **2** présente une affinité de 101nM pour R-GPR54. Nous avons observé une perte d'affinité d'un facteur 10 lors de la délétion du groupement cyano (composé **203**). Cette perte d'affinité peut venir d'une modification d'ordre électronique ou d'une perte d'une interaction spécifique avec le site actif (type accepteur de liaison hydrogène ou dipôle-dipôle). La perte d'affinité n'étant par drastique, toutes les modifications réalisées par la suite sur cette plate-forme, devraient encore apporter des informations.

Nous pouvons remarquer que si l'effet du cyano avait été électronique, le dérivé de pyrimidine **207** aurait présenté une affinité semblable au composé **2**, ce qui n'est pas le cas.
Toutes les autres modulations du positionnement de l'azote de la pyridine ont conduit à des composés inactifs (composés **204**, **205** et **206**).
La pyridine **206**, permet très probablement le maintien de la liaison hydrogène entre le phénol et l'azote de la pyridine permettant à l'aromatique d'être dans le même plan que la pyridine. Deux hypothèses peuvent être avancées expliquant l'inactivité de ce composé. La première repose sur une mauvaise localisation du OH phénolique dans le composé **206** ne permettant plus l'interaction hydrogène avec l'oxygène du phénol.
La deuxième résulterait d'un mécanisme électronique plus complexe. Il semblerait que l'arrangement structural spécial dans les composés actifs (3-cyano-2-N-acyl-aminopyridines) permette un réarrangement électronique tel que suggéré dans le schéma 81 et mettant en fait un autre jeu de liaison hydrogène intramoléculaire. Cette hypothèse est soutenue par l'inactivité du dérivé N-méthyle **216** et du dérivé NH benzylé **217** (tableau 33).

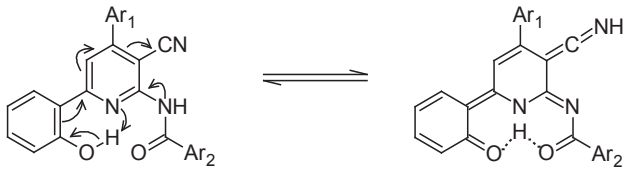
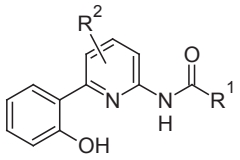


Schéma 82 : Délocalisation électronique spécifique aux 3-cyano-2-N-acyl-aminopyridines

4.3. Modulation de la nature de l'espaceur et de son positionnement et insertion d'une guanidine sur la plateforme pyridine

La comparaison des molécules synthétisées se fera avec le composé sans le groupement cyano **203**.



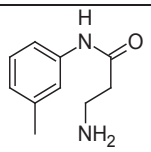
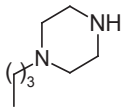
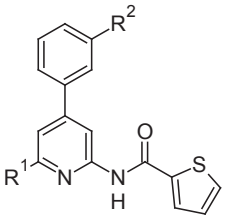
Composé	R^1	R^2	Position R^2	hGPR54 % d'inhibition à 5µM	Ki (nM)
203	thiophène		4	100	1280
208			5	5	nd
209	Ph		4	11	nd
210			5	2	nd

Tableau 31 : Influence de la position et de la nature de l'espaceur

Le déplacement de l'aromatique de la position 4 à la position 5 (composé **208**) conduit à un produit complètement inactif. Le même résultat est observé lorsque le groupement aromatique est remplacé par une chaine flexible en C_3 (comparer **203**/**209**). Ces résultats mettent en avant l'importance de l'aromatique en position 4 qui soit place correctement le cation ou réalise en plus une interaction de type π.



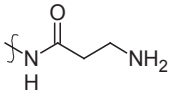
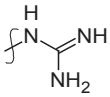
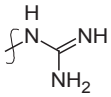
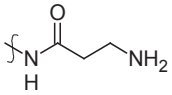
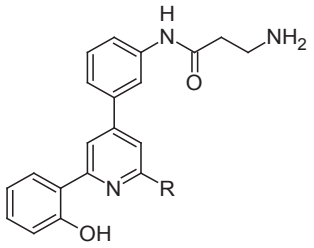
Composé	R^1	R^2	hGPR54 % d'inhibition à 5µM	hGPR54 Ki (nM)
203	2-OH-Ph		100	1280
211	2-OH-Ph		33	nd
212			0	nd

Tableau 32 : Influence de la guanidine

Le remplacement de la chaine cationique par une guanidine a conduit à un composé inactif (cf tableau 32). Il en est de même lorsque la guanidine est introduite à la place du phénol. En conclusion nous n'avons pas validé notre hypothèse mettant en avant une localisation identique du cation guanidinium de Kisspeptine et la chaîne β-alanine ou pipérazine des composés **2** et **200**.

4.4. Variation autour du fragment N-acyle

L'exploration du fragment N-acyle réalisée devrait permettre de mieux connaître les interactions mises en jeu au niveau de la fonction amide et de l'aromatique associé.



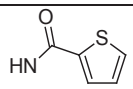
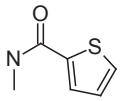
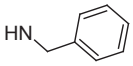
Composé	R	hGPR54	
		% d'inhibition à 5µM	Ki (nM)
203		100	1280
214	H	14	nd
215		84	438
216		11	nd
217		22	nd

Tableau 33 : Exploration de l'amide en position 2 de la pyridine

Les résultats obtenus permettent d'affirmer que l'amide joue le rôle d'accepteur-donneur de liaison hydrogène, car lorsque l'azote est méthylé ou que le carbonyle est supprimé, les composés sont inactifs. Nous avons également pu observer que l'aromatique n'est pas essentiel, car le composé **215**, montre une affinité comparable à celle de la molécule **203**.

4.5. Conclusion sur les analyses RSA

La synthèse des différents dérivés de pyridine, a permis de montrer les fragments ou groupements fonctionnels importants nécessaires pour la bonne affinité avec le récepteur GPR54.

Le groupement cyano pourrait avoir un effet électronique et/ou stérique. La liaison hydrogène intramoléculaire entre le phénol et l'azote de la pyridine semble essentiel pour le maintien de la planérité du composé. Cependant une autre liaison hydrogène intramoléculaire impliquant la fonction NH-acyle voisine pourrait soutenir un autre mode d'interaction nécessitant un édifice électronique plus complexe (schéma 82). Le phényle en position 4 est le répartiteur le plus efficace pour bien positionner le cation dans le site actif. L'amide en position 2 joue bien un rôle d'accepteur-donneur de liaison hydrogène essentiel à l'affinité, cette liaison hydrogène étant comme évoqué précédemment inter ou intramoléculaire. Par contre la présence d'une plage aromatique n'est pas fondamentale et peut être remplacé par un méthyle sans perte d'affinité.

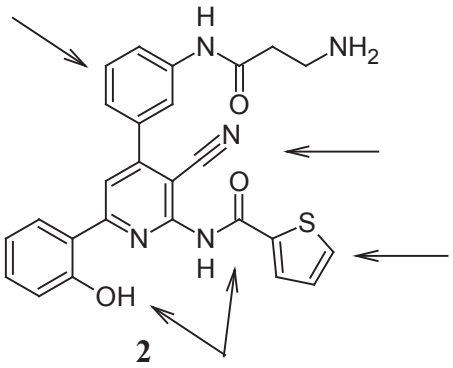


Figure 22 : Fragments essentiels à l'affinité du composé pour GPR54

5. Publication

Trisubstitution of pyridine through sequential and regioselective palladium cross-coupling reactions affording analogs of known GPR54 antagonists.

Doebelin, C. ; Wagner, P. ; Bertin, I. ; Simonin, F. ; Schmitt, M. ; Bihel, F. ; Bourguignon, J.-J. ; *RSC Adv.,* **2013**, *3*, 10296-10300

RSC Advances

RSC Publishing

PAPER

Trisubstitution of pyridine through sequential and regioselective palladium cross-coupling reactions affording analogs of known GPR54 antagonists†

Cite this: *RSC Advances*, 2013, **3**, 10296

Christelle Doebelin,[a] Patrick Wagner,[a] Isabelle Bertin,[b] Frédéric Simonin,[b] Martine Schmitt,[a] Frédéric Bihel*[a] and Jean-Jacques Bourguignon[a]

Received 30th January 2013,
Accepted 2nd May 2013

DOI: 10.1039/c3ra41985a

www.rsc.org/advances

Because of their large spectrum of applications, poly-functionalized pyridines remain an attractive challenge in modern organic chemistry. We describe the poly-functionalization of halopyridines through a series of sequential and regioselective palladium-catalyzed cross-coupling reactions (Suzuki–Miyaura, Sonogashira and Buchwald–Hartwig reactions). This strategy was applied to the synthesis of several analogs of single non-peptidic known GPR54 antagonists.

Introduction

Pyridine is likely both the simplest and the most popular N-azaheteroaromatic ring in the chemistry field. Taken advantage of the capability of the nitrogen atom to modulate the electronic delocalisation in function of its electronic environment, polysubstituted pyridines are currently used in the optic field, especially for the synthesis of fluorescent chemosensors (Fig. 1, **1**).[1,2] Polysubstituted pyridines were also widely described in the medicinal chemistry field as a convenient scaffold offering up to 4 points of functionalization (Fig. 1, **2–5**).[3–8] This interest in polysubstituted pyridines led to the development of numerous synthetic strategies over the last 5 decades.[9–11] Most of them were based on multi-component condensations (Knoevenagel and Hantzsh condensation using β-keto esters, 3 + 3′ pyridine synthesis from α,β-unsaturated ketones, Krohnke cyclization with 1,5-diketone, or the Kambe condensation from malononitrile) and adapted to solid-phase combinatorial chemistry.[12–19] Although interesting, these multi-component approaches suffer from substrate limitations, and involve the pyridine ring closure at the last step.

In the course of our works dealing with the subfamily of G-protein coupled receptors named RFamide receptors (including NPFF-R, GPR10, GPR54 and GPR103), we became interested by the compound **5** (Fig. 1), which is up to day the unique non-peptidic known GPR54 antagonist. Described by Kobayashi *et al.*, the synthesis was performed through the multi-component Kambe condensation involving a ketone, an aldehyde, malononitrile, and ammonium acetate to afford the 2-amino-4,6-diarylpyridines **5a–b**.[6,7,18] The cyano group at the 3-position was a consequence of the condensation of the malononitrile, and its specific contribution to the affinity towards GPR54 remained unknown. The recent exponential development of the transition metal catalysed cross-coupling reactions allowed to consider a new synthetic approach dealing with the functionalization of appropriate di- or trihalopyridines.[20–22] Herein is disclosed the different synthesis of compounds **5a–b** derivatives devoid of any cyano group,

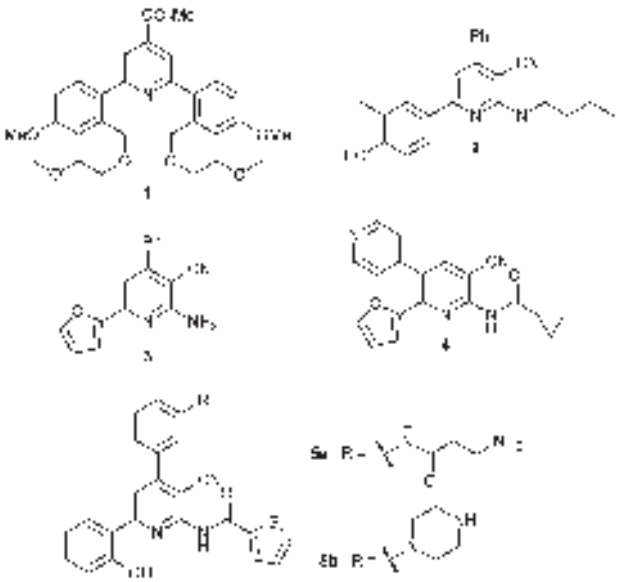


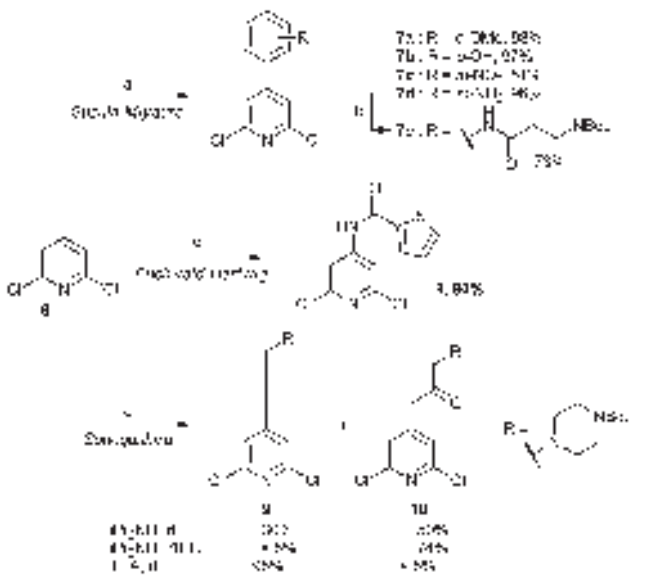
Fig. 1 Examples of polysubstituted pyridines.

[a]*University of Strasbourg, CNRS, UMR7200, Faculty of pharmacy, F-67400 Illkirch Graffenstaden, France. E-mail: fbihel@unistra.fr; Fax: +33 03 688 54 310; Tel: +33 03 688 54 130*

[b]*University of Strasbourg, CNRS, UMR7242, Inst Rech ESBS, F-67412 Illkirch Graffenstaden, France. E-mail: simonin@unistra.fr; Tel: +33 03 688 54 875*

† Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental procedures for the synthesis of all the compounds and their analytical characterization, experimental procedure for the *in vitro* assay. See DOI: 10.1039/c3ra41985a

This journal is © The Royal Society of Chemistry 2013



Scheme 1 Reagents and conditions: (a) $ArB(OH)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, Na_2CO_3, MeCN/H_20, 70 °C; (b) Boc-β-Ala-OH, HATU, DIEA, DCM, rt; (c) Pd(OAc)2, Xantphos, dioxane, 110 °C; (d) Alkyne, $PdCl_2(PPh_3)_2$, CuI, TEA or DIEA, THF.

through the use of sequential and regioselective palladium-catalyzed cross-coupling reactions starting from a trihalopyridine.

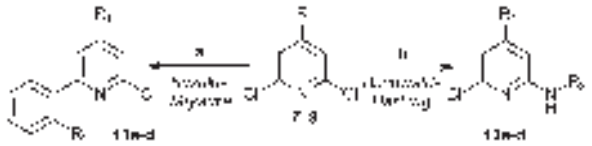
Results and discussion

Starting from the 2,6-dichloro-4-iodopyridine **6**, a first ligand-free $PdCl_2(PPh_3)_2$-catalyzed Suzuki–Miyaura reaction was selectively performed at the 4-position with various arylboronic acids leading to compounds **7a–d** in good to excellent yields (Scheme 1).[23,24]

Using the same 2,6-dichloro-4-iodopyridine **6**, a Buchwald–Hartwig reaction using the couple $Pd(OAc)_2$/Xantphos led to regioselectively introduce an amide moiety at the 4-position of the pyridine in excellent yield (**8**, 90%).[25] Surprisingly, classical Sonogashira-type reaction ($PdCl_2(PPh_3)_2$, CuI, iPr_2NH) at room temperature with *N′*-Boc-*N′′*-(prop-2-yn-1-yl)piperazine led to the expected alkyne **9** in only 30% yield. The major product was the ketone **10** (50% yield), resulting from the hydroamination of **9** into enamine, followed by the hydrolysis into ketone. Increasing the reaction temperature at 60 °C led to ketone **10** in 74% yield. Similar unexpected reaction was recently reported with a propargylic carbonate in presence of $Pd_2(dba)_3$/dppf.[26] Replacing the secondary amine $iPrNH_2$ by the tertiary amine triethylamine at room temperature allowed obtaining **9** in 95% yield.

Desymmetrization of the 2,6-dichloropyridines **7a–e** was performed through a second Suzuki–Miyaura reaction (**11a–d**), or a Buchwald–Hartwig reaction (**12a–d**). Mello *et al.* reported a similar desymmetrization using $PdCl_2(PPh_3)_2$ in THF, but yields were modest (<50%).[20] Treating **7a–e** with $Pd(PPh_3)_4$ in DME/H_2O under microwaves heating led to 2-chloropyridines

Table 1 Reagents and conditions: (a) $ArB(OH)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, DME/H_2O, μW (120 °C, 20 min); (b) R_3NH_2, $Pd(OAc)_2$, Xantphos, Cs_2CO_3, Dioxane, 110 °C

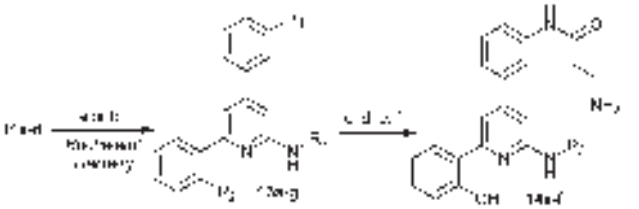


Entry	SM[a]	R_1	R_2	R_3	Product (yield)[b]
1	**7c**		OH		**11a** (70%)
2	**7c**		OMe		**11b** (71%)
3	**7e**		OH		**11c** (51%)
4	**7e**		OMe		**11d** (80%)
5	**7a**				**12a** (44%)
6	**7c**				**12b** (40%) (70%)[c]
7	**7e**				**12c** (35%)
8	**9**				**12d** (48%)

[a] Starting material. [b] Isolated yield. [c] $Pd_2(dba)_3{\cdot}CHCl_3$.

11a–d in acceptable to good yields, ranging from 51 to 80% (Table 1).[27,28] Desymmetrization of 2,6-dichloropyridines **7** and **9** was also performed by insertion of amides under Buchwald–Hartwig conditions using the $Pd(OAc)_2$/Xantphos system.[25] Under these conditions, 6-chloro-2-aminopyridines **12a–d** were recovered in modest yields ranging from 35% to 48%. Stanton *et al.* reported the coupling of a sulphonamide on a 2,6-dichloropyridine using $Pd_2(dba)_3$, but in our hand, when reacted with **7**, this commercially-available catalyst led to a complex mixture of side-products.[21] However, using $Pd_2(dba)_3$ recrystallized from $CHCl_3$ improved the yield of **12b** from 40% to 70%. After two sequential and regioselective Suzuki–Miyaura reactions, resulting compounds **11a–d** were further treated under Buchwald–Hartwig conditions to afford the 2,4,6-trisubstituted pyridines **13a–g** in good yields (Table 2). Xantphos, a ligand developed by van Leeuwen,[29] was used to introduce carbamate (entries 1 & 2) and amides (entries 3,5 & 6),[25] while the $Pd(OAc)_2$/BINAP system was preferred to introduce amines (entries 4 & 7) as reported by Larsen *et al.*[30] Depending on the nature of compound **13**, 1 to 4 more steps were necessary to obtain **14a–f**, as derivatives of the GPR54 antagonists **5a–b**. For example, the nitro function of

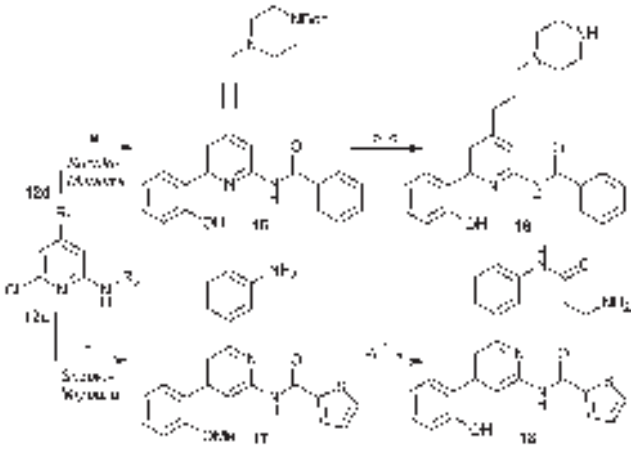
Table 2 Reagents and conditions : (a) R_3NH_2, $Pd(OAc)_2$, Xantphos, Cs_2CO_3, Dioxane, 110 °C; (b) R_3NH_2, $Pd(OAc)_2$, BINAP, Cs_2CO_3, Dioxane, 110 °C; (c) Fe, NH_4Cl, EtOH/H_2O, 80 °C, 60%–69%; (d) Boc-β-Ala-OH, HATU, DIEA, DCM/DMF, rt, 70%–80%; (e) TFA, DCM, rt, 69%–98%; (f) BBr_3, DCM, μW (110 °C, 10 min), 50%–60%



Entry	11	R_3	Method	13 (yield)[a]	Sequence	14 (yield)[a]
1	**11a**	Boc	a	**13a** (80%)		
2	**11b**		a	**13b** (90%)	c, d, e, f	**14a** (37%) R_3 = H
3	**11c**		a	**13c** (57%)	e	**14b** (98%)
4	**11a**		b	**13d** (57%)	c, d, e	**14c** (30%)
5	**11d**		a	**13e** (60%)	e, f	**14d** (50%)
6	**11c**		a	**13f** (74%)	e	**14e** (79%)
7	**11c**		b	**13g** (79%)	e	**14f** (69%)

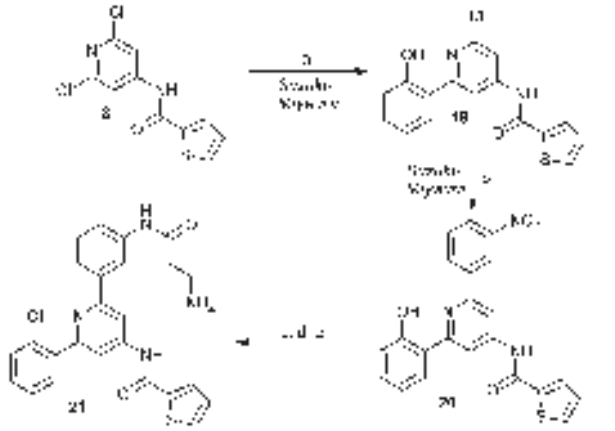
[a] Isolated global yield from **13**.

13b was reduced upon iron, and the resulting aniline was coupled with Boc-β-Alanine using HATU. After removal of Boc by trifluoroacetic acid, the methoxy group was cleaved into the phenol **14a** with BBr_3.[6] No reaction was observed at room temperature, but 10 min at 110 °C in microwave afforded the compound **14a** in 60% yield (32% yield over 4 steps). Compounds **12a** and **12d** resulted from the sequential Suzuki–Miyaura + Buchwald–Hartwig or Sonogashira + Buchwald–Hartwig, respectively (Table 1). Both compounds were further treated under Suzuki–Miyaura conditions using $Pd(PPh_3)_4$ to obtain the trisubstituted pyridines **15** and **17** in 62% and 90% yields, respectively (Scheme 2). Palladium-catalyzed hydrogenation of the alkyne **15** was complete in only 30 min with 82% yield. Longer exposure to hydrogenation led to a slow degradation of the expected product. Compound **16** was obtained in excellent yield after Boc-removal under acidic medium. Coupling of **17** with Boc-β-Alanine, followed by Boc-cleavage were performed in high yields. Finally, the BBr_3-mediated cleavage of the methoxy group into the corresponding phenol **18** was obtained in a modest 65% yield. In contrast to compounds **5**, **14a–f** and **16**, the nitrogen atom of the pyridine **18** was shifted from the *ortho*-position of the phenol



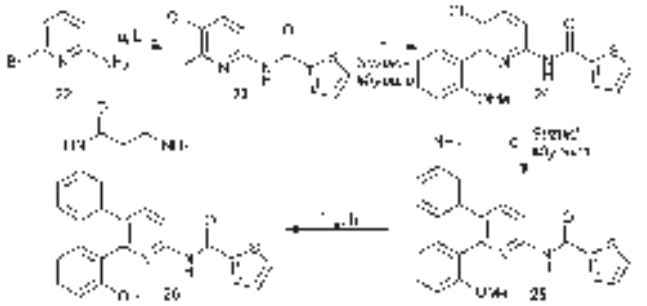
Scheme 2 Reagents and conditions: (a) 2-OH-PhB(OH)$_2$, $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, DME/H_2O, μW (120 °C, 20 min), 62%; (b) H_2 (60 psi), Pd/C, MeOH, 82%; (c) TFA, DCM, 97%; (d) 3-NH_2-PhB(OH)$_2$, $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, DME/H_2O, μW (120 °C, 20 min), 90%; (e) Boc-β-Ala-OH, HATU, DIEA, DCM/DMF, rt, 89%; (f) TFA, DCM, quant.; g) BBr_3, DCM, μW (110 °C, 10 min), 65%.

group to the *para*-position, prohibiting the formation of the intramolecular H-bond between the phenol group and the nitrogen atom of the pyridine. Following the same concept, we next synthesized the compound **21** (Scheme 3), in which the nitrogen atom was shifted from the *ortho*-position of the amide group to the *para*-position, allowing the formation of the H-bond between the –OH function and the nitrogen atom of the pyridine but at a different location of the chemical space. Starting from the dichloropyridine **8** (Scheme 1), desymmetrization was performed through a Suzuki–Miyaura reaction with the 2-hydroxyphenylboronic acid in 72% yield (**19**). Using an equimolar amount of boronic acid and pyridine, only traces of double cross-coupling reaction were observed by LCMS. A second Suzuki–Miyaura reaction with the 3-nitrophenylboronic acid under the same conditions afforded the



Scheme 3 Reagents and conditions: (a) ArB(OH)$_2$, $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, DME/H_2O, μW (120 °C, 20 min), 72%; (b) ArB(OH)$_2$, $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, DME/H_2O, μW (120 °C, 20 min), 82%; (c) Fe, NH_4Cl, EtOH/H_2O, 80 °C, 60%; (d) Boc-β-Ala-OH, HATU, DIEA, DCM, rt, 84%; (e) TFA, DCM, 80%.

 This journal is © The Royal Society of Chemistry 2013



Scheme 4 Reagents and conditions: (a) CuI, NaI, DMEDA, dioxane, 110 °C, 89%; (b) NCS, DMF, 75%; (c) Ar–C(O)Cl, pyridine, rt, 80%; (d) $ArB(OH)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, DME/H_2O, μW (120 °C, 20 min), 95%; (e) $ArB(OH)_2$, $Pd(OAc)_2$, SPhos, K_2CO_3, MeCN/H_2O, μW (110 °C, 15 min), 47%; (f) Boc-β-Ala-OH, HATU, DIEA, DCM/DMF, rt, 94%; (g) TFA, DCM, quant.; (h) BBr_3, DCM, μW (110 °C, 10 min), 70%.

trisubstituted pyridine **20** in 82% yield. As previously shown, the reduction of nitro followed by coupling with Boc-β-Alanine and Boc-removal led to compound **21**, as a structural analog of the GPR54 antagonist **5a**.

So far, we synthesized various pyridines trisubstituted at the 2, 4 and 6 positions. In this last part, we moved the aryl group from the 4-position to the 5-position (Scheme 4). Starting from the commercially available 2-amino-6-bromopyridine **22**, our strategy dealt with introduction of a halogen at the 5-position. To avoid any competition between the reactivity of both halogens at positions 5 and 6 towards cross-coupling reactions, we chose to exchange the bromine atom at 6-position by an iodine, and to insert a chlorine atom at 5-position. The copper-catalyzed halogen exchange reaction was performed using N,N′-dimethylethylenediamine as ligand at 110 °C in dioxane to afford the corresponding 2-amino-6-iodopyridine in 89% yield.[31] Chlorination was regioselectively performed in good yield with N-chlorosuccinimide (NCS) in position *para* of the electron-donating group, as described by Gan *et al.*[32] The resulting 5,6-dihalo-2-aminopyridine was acylated with thiophene-2-carbonyl chloride in pyridine to afford the corresponding amide **23** in 80% yield. First the Suzuki–Miyaura reaction using $Pd(PPh_3)_4$ was chemoselectively performed at 6-position, affording compound **24** in excellent yield. The 5-position of the pyridine bearing the chlorine atom was poorly reactive, so the second Suzuki–Miyaura reaction was performed using the highly active dialkylbiphenylphosphino SPhos ligand with $Pd(OAc)_2$.[33,34] The coupling of **24** with the 3-aminophenylboronic acid led to the trisubstituted pyridine **25** in a modest 47% yield. Coupling with Boc-β-Alanine, followed by Boc-cleavage were performed in high yields, and the BBr_3-mediated cleavage of the methoxy group into the corresponding phenol **26** was obtained in 70% yield.

Compounds **14a–f**, **16**, **18**, **21** and **26** were evaluated for their binding affinities for human GPR54 using ^{125}I-labeled human metastin(40–54) as radioligand in a receptor binding assay (Table 3). In our hands, compound **5a**, the antagonist of reference, exhibited a K_i = 0.1 μM, similar to that reported by Kobayashi *et al.*[6,7] Pyridine **14b** bears the same substituents at the 2,4 and 6-positions than **5a**, but no cyano group at the 3-position. With a micromolar K_i, affinity of **14b** towards hGPR54 appeared one order of magnitude less potent than **5a**. Only the pyridine **14e**, bearing a small acetamide group at the 2-position, exhibited a submicromolar affinity, only 4 fold less potent than **5a**. The introduction of a flexible linker in place of the benzene ring at the 4-position (compound **16**) did not allow to catch the electrostatic interaction between the piperazine and the receptor as reported with **5b**. Moreover, moving the nitrogen atom of the pyridine at the 3- or 5-position (compounds **18** & **21**, respectively) led to inactive compounds, as well as moving the aryl group from the 4-position to the 5-position (compound **26**).

Table 3 hGPR54 binding affinities

Cpds	hGPR54 K_i (μM)	Cpds	hGPR54 K_i (μM)
5a[a]	0.10 ± 0.01	**14f**	>5
14a	>5	**16**	>5
14b	1.49 ± 0.21	**18**	>5
14c	>5	**21**	>5
14e	0.44 ± 0.18	**26**	>5

[a] Lit. (ref. 6): K_i = 0.021 μM.

Conclusion

In conclusion, we have described the synthesis of various trisubstituted pyridines, through the use of sequential and regioselective palladium-catalyzed cross-coupling reactions (Suzuki–Miyaura, Buchwald, and Sonogashira reactions) starting from versatile 2,6-dichloro-4-iodopyridine **6**. Moreover, we were able to efficiently synthesize several derivatives of the GPR54 antagonists **5a–b**, devoided of any cyano group. The presence of the cyano group in the series of compounds **5a–b** resulted from specific requirements of the multicomponent reaction, but this work highlights also the contribution of the cyano group to the affinity of these compounds towards hGPR54.

Acknowledgements

This work was supported by grants from Alsace BioValley (Conectus, Pharmadol), Conseil Régional d'Alsace (Pharmadol), Communauté Urbaine de Strasbourg (Pharmadol), ICFRC (Pharmadol), OSEO (Pharmadol), Direction Générale des Entreprises (Pharmadol).

Notes and references

1 A. G. Fang, J. V. Mello and N. S. Finney, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 11075–11087.

2 P. Kadjane, M. Starck, F. Camerel, D. Hill, N. Hildebrandt, R. Ziessel and L. J. Charbonnière, *Inorganic Chemistry*, 2009, **48**, 4601–4603.
3 B. R. Henke, D. H. Drewry, S. A. Jones, E. L. Stewart, S. L. Weaver and R. W. Wiethe, *Bioorg Med Chem Lett*, 2001, **11**, 1939–1942.
4 P. Eastwood, J. Gonzalez, S. Paredes, A. Nueda, T. Domenech, J. Alberti and B. Vidal, *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, **20**, 1697–1700.
5 M. Mantri, O. de Graaf, J. van Veldhoven, A. Goblyos, J. K. von Frijtag, D. Kuenzel, T. Mulder-Krieger, R. Link, H. de Vries, M. W. Beukers, J. Brussee and A. P. Ijzerman, *J Med Chem*, 2008, **51**, 4449–4455.
6 T. Kobayashi, S. Sasaki, N. Tomkita, S. Fukui, N. Kuroda, M. Nakayama, A. Kiba, Y. Takatsu, T. Ohtaki, F. Itoh and A. Baba, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2010, **18**, 3841–3859.
7 T. Kobayashi, S. Sasaki, N. Tomita, S. Fukui, M. Nakayama, A. Kiba, M. Kusaka, S. Matsumoto, M. Yamaguchi, F. Itoh and A. Baba, *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2010, **18**, 5157–5171.
8 T. Murata, M. Shimada, S. Sakakibara, T. Yoshino, H. Kadono, T. Masuda, M. Shimazaki, T. Shintani, K. Fuchikami, K. Sakai, H. Inbe, K. Takeshita, T. Niki, M. Umeda, K. B. Bacon, K. B. Ziegelbauer and T. B. Lowinger, *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, **13**, 913–918.
9 *Chemistry of Heterocyclic Compounds: Pyridine and its derivatives*, ed. E. Kingsberg, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA., 1960.
10 *Pyridine and its derivatives*, ed. R. A. Abramovitch, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA., 1972.
11 *Pyridine and its derivatives*, ed. G. R. Newkome, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA., 1984.
12 M. F. Gordeev, D. V. Patel, J. Wu and E. M. Gordon, *Tetrahedron Lett*, 1996, **37**, 4643–4646.
13 A. Bhandari, B. Li and M. A. Gallop, *Synthesis-Stuttgart*, 1999, 1951–1960.
14 J. G. Breitenbucher and G. Figliozzi, *Tetrahedron Lett*, 2000, **41**, 4311–4315.
15 A. L. Marzinzik and E. R. Felder, *J Org Chem*, 1998, **63**, 723–727.
16 A. R. Katritzky, L. Serdyuk, C. Chassaing, D. Toader, X. J. Wang, B. Forood, B. Flatt, C. C. Sun and K. Vo, *J Comb Chem*, 2000, **2**, 182–185.
17 C. F. Chiu, Z. L. Tang and J. W. Ellingboe, *J Comb Chem*, 1999, **1**, 73–77.
18 S. Kambe, K. Saito, A. Sakurai and H. Midorikawa, *Synthesis-Stuttgart*, 1980, 366–368.
19 T. Shintani, H. Kadono, T. Kikuchi, T. Schubert, Y. Shogase and M. Shimazaki, *Tetrahedron Lett*, 2003, **44**, 6567–6569.
20 J. V. Mello and N. S. Finney, *Org Lett*, 2001, **3**, 4263–4265.
21 M. G. Stanton, S. R. Stauffer, A. R. Gregro, M. Steinbeiser, P. Nantermet, S. Sankaranarayanan, E. A. Price, G. X. Wu, M. C. Crouthamel, J. Ellis, M. T. Lai, A. S. Espeseth, X. P. Shi, L. X. Jin, D. Colussi, B. Pietrak, Q. Huang, M. Xu, A. J. Simon, S. L. Graham, J. P. Vacca and H. Selnick, *J Med Chem*, 2007, **50**, 3431–3433.
22 I. N. Houpis, R. Liu, Y. Wu, Y. Yukuan, Y. Wang and U. Nettekoven, *J Org Chem*, 2010, **75**, 6965–6968.
23 L. Bai, J. X. Wang and Y. M. Zhang, *Green Chem*, 2003, **5**, 615–617.
24 B. Frolund, L. S. Jensen, S. I. Storustovu, T. B. Stensbol, B. Ebert, J. Kehler, P. Krogsgaard-Larsen and T. Liljefors, *J Med Chem*, 2007, **50**, 1988–1992.
25 J. J. Yin and S. L. Buchwald, *J Am Chem Soc*, 2002, **124**, 6043–6048.
26 S. Cacchi, G. Fabrizi, E. Filisti, A. Goggiamani, A. Iazzetti and L. Maurone, *Org Biomol Chem*, 2012, **10**, 4699–4703.
27 M. Schmitt, J. X. de Araujo-Junior, S. Oumouch and J. J. Bourguignon, *Mol Divers*, 2006, **10**, 429–434.
28 M. A. Ibrahim, E. Blaise, O. Lozach, C. Szalata, M. Schmitt, A. A. S. El-Etrawy, M. Elagawany, S. A. El-Feky, Z. K. Abdel-Samii, L. Meijer, J. J. Bourguignon and F. Bihel, *Synthesis-Stuttgart*, 2012, **44**, 3216–3224.
29 M. Kranenburg, Y. E. M. Vanderburgt, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. Vanleeuwen, K. Goubitz and J. Fraanje, *Organometallics*, 1995, **14**, 3081–3089.
30 S. B. Larsen, B. Bang-Andersen, T. N. Johansen and M. Jorgensen, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 2938–2950.
31 S. H. Lee, K. S. Song, J. Y. Kim, M. Kang, J. S. Lee, S. H. Cho, H. J. Park, J. Kim and J. Lee, *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2011, **19**, 5813–5832.
32 Z. J. Gan, B. Hu, Q. Song and Y. G. Xu, *Synthesis-Stuttgart*, 2012, **44**, 1074–1078.
33 T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli and S. L. Buchwald, *J Am Chem Soc*, 2005, **127**, 4685–4696.
34 K. L. Billingsley, K. W. Anderson and S. L. Buchwald, *Angew Chem Int Edit*, 2006, **45**, 3484–3488.

 This journal is © The Royal Society of Chemistry 2013

6. Conception et synthèse de ligands fluorescents pour la mise au point d'un test HTRF (Homogeneous Time-Resolved Fluorescence).

6.1. Objectifs

L'utilisation de ligands radioactifs pour la réalisation des tests de liaisons implique plusieurs contraintes. La manipulation d'éléments radioactifs nécessite la formation du personnel, l'achat d'équipement particulier et le retraitement spécifique des déchets.
De plus certains radio-ligands ont une durée de demi-vie courte, dépendante de l'élément radioactif inséré (^{125}I: 59jours et ^{3}H: 12ans) et leurs synthèses sont soumises à l'autorisation de le CEA (centre de l'énergie atomique).
Toutes ces contraintes, nous ont poussés à la synthèse de ligands fluorescents pour la mise en place d'un nouveau test de liaison pour GPR54.

6.2. Principe de l'HTRF

L'HTRF (Homogeneous Time-Resolved Fluorescence) est une technique de mesure de fluorescence alliant le FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfert technologie) à la TR (Time-Resolved measurement). La méthode HTRF est déjà utilisée dans l'étude des RCPG, des kinases, des cytokines, des biomarqueurs, des bioprocesseurs, des interactions protéines-protéines, protéines-peptides ou protéines-ADN.[112]
Le principe général est la mesure de transfert de fluorescence entre un fluorophore donneur et un accepteur.
En pratique, une mutation du récepteur cible permet la fixation d'un fluorophore sur la partie transmembranaire sur la face extérieure de la cellule. Ce fluorophore donneur est un cryptate de terre rare (Europium ou Terbium) qui émet vers 490nm.

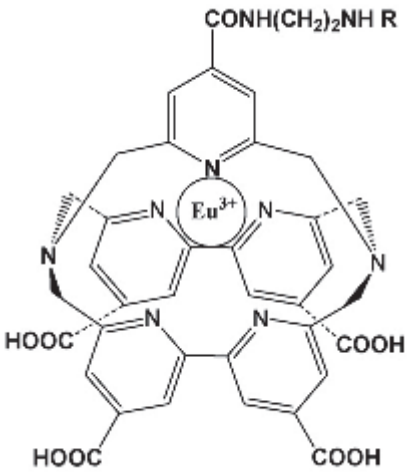


Figure 23 : Structure du cryptate pyridine bis-pyridine d'Europium[113]

Un ligand portant un fluorophore accepteur va être introduit dans le site actif. Celui-ci va alors capter l'énergie émise par le premier fluorophore et réémettre dans une longueur d'onde différente (vers 665nm). C'est cette réémission qui sera alors mesurée. Suivant les propriétés spectroscopiques des fluorophores utilisés, le temps de fluorescence sera plus au moins long. La technique mise au point par l'entreprise CisBio permet d'avoir un délai de 50-150ms entre l'excitation initiale et la mesure de fluorescence. Ce temps permet d'obtenir une meilleure sensibilité au moment de la détection en réduisant le rapport signal sur bruit. Pour que la réémission puisse avoir lieu, il faut que les deux fluorophores se trouvent face-à-face et distants de moins de 10nm.

Une fois que l'interaction entre les deux partenaires est optimale, des tests de liaison peuvent être réalisés. Le déplacement du ligand fluorescent par une molécule de synthèse non fluorescente, engendre la perte du signal vers 665nm. L'affinité de chaque composé pourra alors être déterminée par mesure de fluorescence.[112]

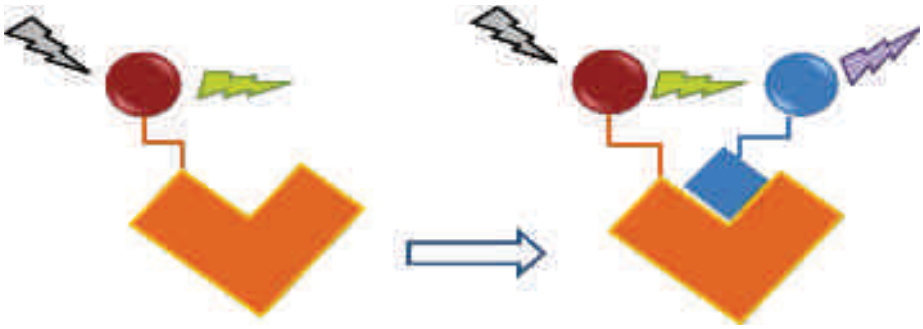


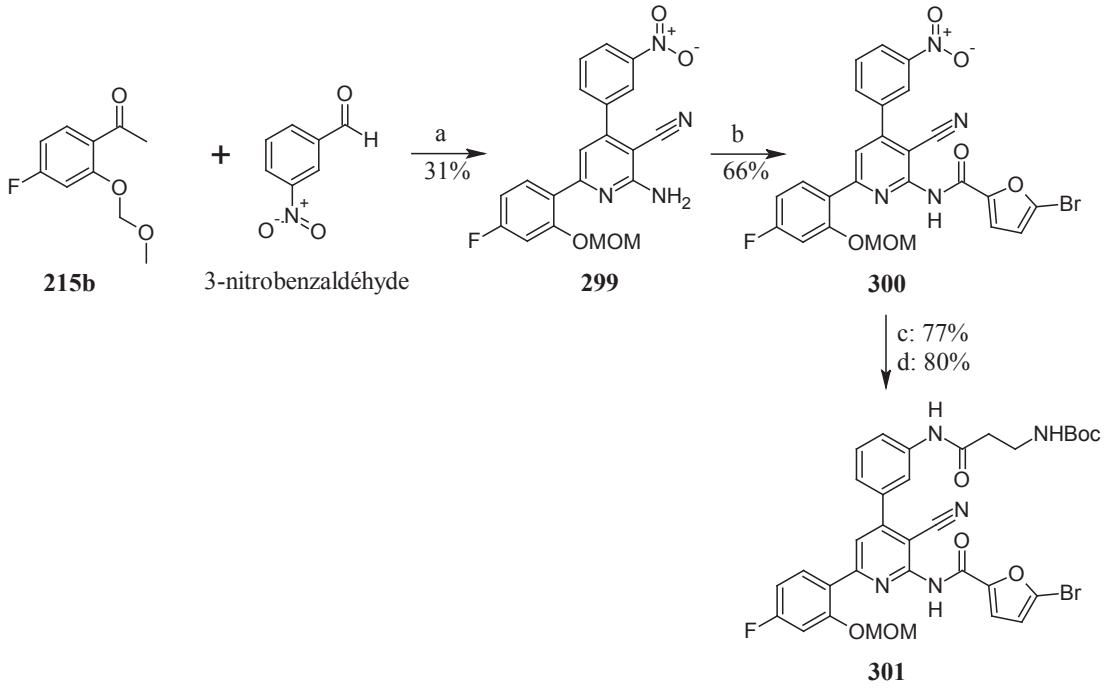
Schéma 83 : Transmission de l'énergie absorbée par le fluorophore donneur vers l'accepteur

6.3. Synthèse des ligands fluorescents

La conception de sondes fluorescentes est basée sur l'utilisation de ligands synthétiques connus du récepteur cible. Le fluorophore porté par le ligand doit sortir du site actif pour être en relation avec le fluorophore porté par le récepteur. Pour cela il est nécessaire de fixer au ligand un bras espaceur avant l'introduction du fluorophore. L'emplacement de ce bras est déterminé suivant les analyses RSA, pour trouver quel pourrait être le point d'accroche qui nuirait le moins à l'affinité. La nature et la longueur de la chaîne nécessaire ne répondant à aucune règle particulière, seule l'expérimentation au cas par cas donnera des informations pour trouver la chaîne optimale.

Schéma 84 : Principe de conception d'un ligand fluorescent

Au vu de l'analyse RSA réalisée sur la pyridine antagoniste de GPR54, il est apparu que l'aromatique porté par le N-acyle n'était pas primordial à l'affinité. C'est donc dans cette position que l'espaceur a été introduit. Le précurseur le plus affin décrit dans la littérature par Kobayashi et al a été synthétisé suivant une réaction multicomposante (Schéma 85). Lors de l'acylation l'utilisation du chlorure de 5-bromofuranecarbonyle permet l'introduction d'une fonctionnalisation supplémentaire. Ce point d'accroche est nécessaire pour fixer les espaceurs par réaction de Sonogashira.



a) malonitrile, NH_4OAc, toluène, 16h, 110°C; b) chlorure de 5-bromofurancarbonyle, pyridine, 16h, t.a.; c) Fe, NH_4Cl, $EtOH/H_2O$, 3h, 80°C; d) Boc-β-Ala-OH, HATU, DIEA, CH_2Cl_2, 16h, t.a.

Schéma 85 : Synthèse du précurseur **301** avant introduction de l'espaceur

Pour des raisons de confidentialité, la nature et la longueur des espaceurs ne peuvent pas être décrites. Par contre, chaque bras se finissant par un groupement azido, les fluorophores sont introduits grâce à une réaction "click" développée par Sharpless *et al.*[114] avec des rendements variant de 40 à 60%.

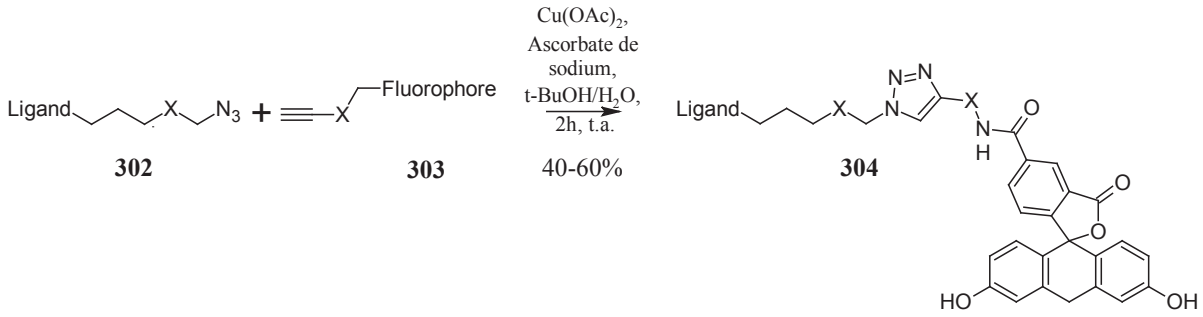


Schéma 86 : Fixation de la fluorescéine par une réaction "click"

Deux longueurs de chaînes et deux fluorophores ont été introduits, dont la fluorescéine. Ces synthèses étant réalisées sur environ 200nmol, la caractérisation des produits obtenus se fait par HRMS et le rendement de la réaction est déterminé par un dosage au nanodrop. Ce dosage

permet de connaître précisément le nombre de moles de fluorophore disponible pour les tests de liaison spécifique grâce à l'application de la loi de Beer-Lambert.

6.4. Résultats

Nous avons à disposition un ligand fluorescent qui dérive des 3-cyanopyridines et qui présente une puissante affinité (Ki = 4,5nM). Cependant le rapport signal/bruit (S/B = 2), qui gouverne la sensibilité du test, n'est pas encore satisfaisant. Un travail d'optimisation (nature et longueur de l'espaceur) a été effectué récemment et les produits sont en cours d'évaluation pharmacologique.

7. Conclusions

Au cours de ce chapitre, différentes méthodes de synthèses ont été envisagées pour pouvoir réaliser une analyse RSA la plus complète possible du seul antagoniste non-peptidique de GRP54 décrit dans la littérature. Les données de la littérature ne permettaient pas de comprendre "à minima" les principes à l'origine de la puissante affinité des 3-cyanopyridines décrites par Takeda. Par contre les questions que nous nous sommes posés ont nécessité des synthèses de molécules nouvelles.

Les données biologiques obtenues ont permis de déterminer les interactions essentielles à l'affinité et de concevoir un ligand fluorescent efficace pour les tests HTRF.
Par contre au vu de toutes les interactions nécessaires à cette pyridine pour conserver une affinité nanomolaire, il n'a pas été possible de la "déshabiller", ni de recréer un ligand différent, propre au laboratoire.

Ainsi l'ensemble des synthèses réalisées a permis de mieux cerner la réactivité de la pyridine, notamment celle des 2,6-dichloropyridines.
Durant ces travaux il est apparu essentiel de pouvoir maîtriser la fonctionnalisation et l'introduction de la diversité sur toutes les positions de la pyridine. En dehors des réactions multicomposantes, peu d'équipes se sont lancées dans ce travail de diversification par méthodes pallado-catalysées.

C’est pourquoi, des stratégies de synthèse permettant d’accéder à des pyridines tri, tetra et même pentasubstituées par réaction de Suzuki ont été mises au point et seront présentées dans le chapitre V.1. Ainsi en retombées co-latérales à ce projet initialement de pharmacochimie, nous avons pu acquérir une solide expertise dans les méthodologies de synthèse des pyridines polysubstituées.

Chapitre V

Aspects méthodologiques et mécanistiques spécifiques à mes travaux

Chapitre V: Aspects méthodologiques et mécanistiques spécifiques à mes travaux

1. Pyridines polysubstituées

La pyridine est l'un des systèmes hétérocycliques le plus important dans de nombreux domaines de la chimie organique, et se retrouve largement dans la structure d'alcaloides,[115,116] de sondes fluorescentes,[117,118] de fluorophores,[119,120] de ligands chiraux,[121,122] de substances biologiquement actives[123,124] et de médicaments.[125,126]

Par conséquent le développement de méthodes pour la préparation de dérivés polysubstitués est d'une très grande importance, et constitue encore aujourd'hui un objectif pertinent en synthèse organique. Traditionnellement ces pyridines polysubstitutées ont été synthétisées par des réactions multicomposantes, et ces approches sont directement reliées à la disponibilité des matières premières et par conséquent présentent d'importantes limitations.

Dans le cadre de ma thèse nous nous sommes particulièrement attachés à la polyarylation des 2-aminopyridines pour lesquelles nous avons montré dans le chapitre IV leur intérêt comme outils pharmacologiques pour l'étude des ligands de GPR54. Nous nous sommes tournés vers les méthodes métallocatalysées, réactions à économie d'atomes.
Dans un 2ème temps nous avons étendu cette étude à la polyarylation de pyridines en particulier sa pentaarylation.

1.1. Rappels bibliographiques sur la synthèse de 2-aminopyridines polysubstituées

1.1.1. Préparation des 2-aminopyridines diarylées

La mise en jeu d'un aldéhyde, d'une cétone et de benzotriazole acétate constitue un moyen efficace pour la préparation de 4,6-diaryl-2-aminopyridines comme illustré dans le schéma 87. Dans cette réaction le benzotriazole joue un double rôle: d'une part il permet d'exacerber la nucléophilie du carbone en α, d'autre part il joue également le rôle de nucléofuge et permet ainsi l'aromatisation (formation du noyau pyridine).[127] Cette réaction a été adaptée à la synthèse sur support solide par l'équipe de Katritzky *et al.*[128] Elle constitue une alternative à la réaction mettant en jeu le malodinitrile[129].

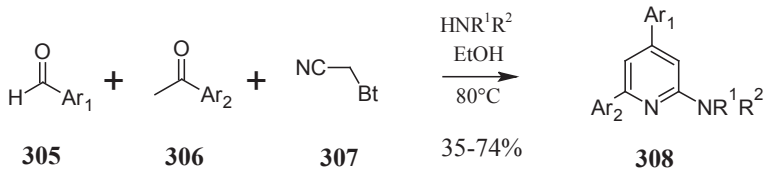


Schéma 87: Préparation des 2-amino-4,6-diaryl-pyridines par mise en jeu d'un dérivé de benzotriazole (BtH)

La condensation de l'énamine **311** avec le 2-cyano-acétamide constitue un exemple de préparation d'aminopyridines disubstituées (schéma 88) et conduit aux 3-cyano-5,6-diaryl-2-alkylaminopyridines **312** après activation avec $POCl_3$ et réaction avec le dérivé aminé. Le traitement par KOH de **312** suivie d'un chauffage à 230°C en présence de cuivre et de quinoline a donné naissance aux dérivés de 2-amino-5,6-diaryl-pyridines **313**.[130]

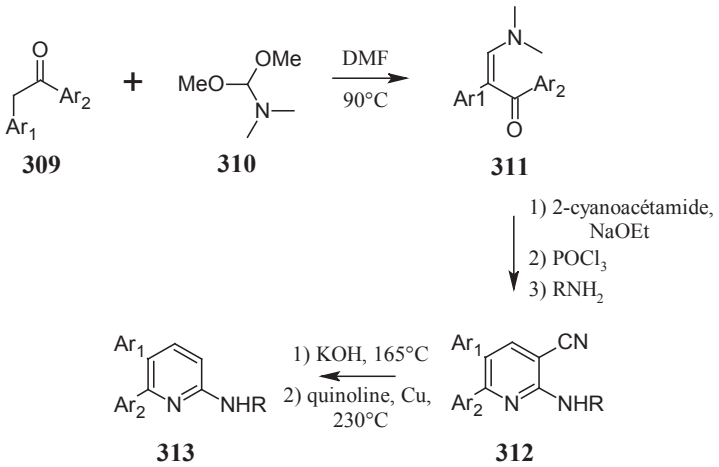


Schéma 88: Préparation des 2-amino-5,6-diaryl-pyridines au départ de l'énamine **311**

Très récemment cette même classe d'aminopyridines a été préparée par des méthodes pallado-catalysées mettant en jeu des couplages de type Suzuki-Miyaura comme illustré dans le schéma 89. Malgré le faible rendement obtenu par les auteurs (environ 18%) cette méthode est efficace et permet une exploration rapide des positions 5 et 6.[131]

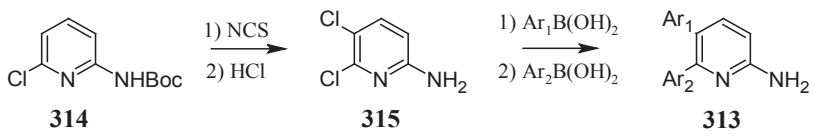


Schéma 89 : Préparation des 2-amino-5,6-diaryl-pyridines au départ de la 2-amino-6-chloropyridine

1.1.2. Préparation des 2-aminopyridines triarylées

La condensation d'une imine α,β-insaturée **318** en présence d'un CH nucléophile a permis de préparer des 3,4,6-triaryl-2-aminopyridines **319** (schéma 90). Cette réaction nécessite l'utilisation de bases fortes (n-BuLi) et une température de réaction de -78°C.[132]

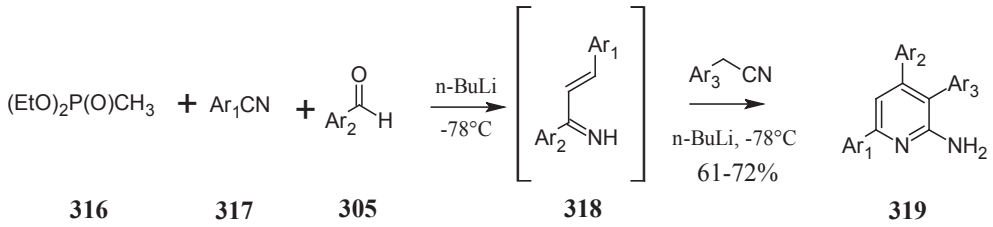


Schéma 90 : Synthèse des 3,4,6-triaryl-2-aminopyridines **319**

L'iodination directe des 5,6-diaryl-2-aminopyridines (composés **313**, schéma 88) constitue une alternative pour la préparation des 3,5,6-triaryl-2-aminopyridines **321**. Cette synthèse met en jeu une réaction de Suzuki-Miyaura comme illustré dans le schéma 91.[130]

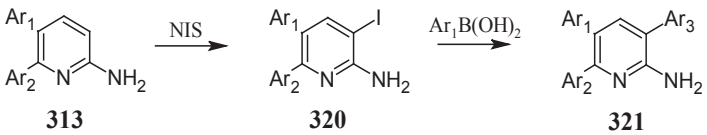


Schéma 91 : Synthèse de 3,5,6-triaryl-2-aminopyridine **321**

Enfin, en 2010, Lin *et al.* ont utilisé comme précurseur la 2-chloro-3-bromo-5-hydroxypyridine pour préparer des 2-aminopyridines polyarylées. Deux méthodes ont été développées dans ce cadre pour l'introduction d'une fonction amino en position 2. La

première méthode est basée sur une étape de nitration puis de réduction à l'aide du fer et NH_4Cl[133]. La deuxième méthode nécessite au préalable le passage par un N-oxyde. L'action du chlorure de tosyle en présence de pyridine suivie d'un traitement avec l'éthanolamine[134] a conduit au même dérivé aminé **325** après hydrolyse avec le TFA. Deux réactions de Suzuki-Miyaura séquentielles ont permis de préparer les composés **326**. L'activation du phénol sous la forme O-tosyle (schéma 92) serait une possibilité pour l'introduction d'un 3ème aromatique. A notre connaissance aucune donnée dans la littérature n'est disponible.

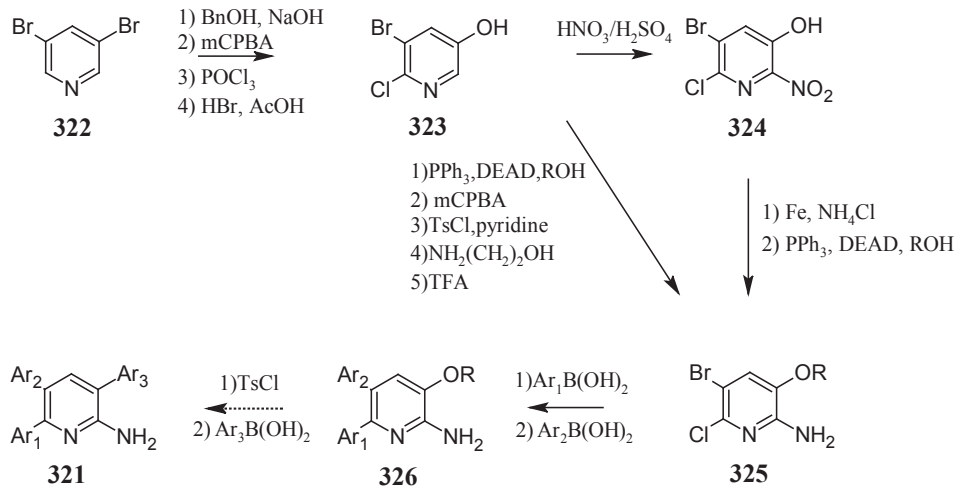


Schéma 92 : Vers la préparation de 3,5,6-triaryl-2-aminopyridines **321** au départ de la 2-chloro-3-bromo-5-hydroxypyridine **323** (proposition de synthèse).

1.2. Travaux personnels: synthèse par méthodes pallado-catalysées de N-alkyl-2-aminopyridines polysubstituées

Nous avons choisi de développer des stratégies de synthèse permettant de contrôler la substitution de toutes les positions de la pyridine. Dans ce cadre nous avons privilégié les méthodes palladocatalysées et avons montré l'efficacité de la 2-chloro-3-hydroxypyridine comme intermédiaire clé pour la préparation des tri ou tétraaryl 2-aminopyridines. Pour cette étude nous avons voulu introduire des cycles aromatiques dans les positions 3, 4, 5 et 6 par des réactions de Suzuki-Miyaura à partir d'une pyridine diversement fonctionnalisée. L'insertion de l'amine, en position 2, est réalisée par une réaction de Buchwald-Hartwig.

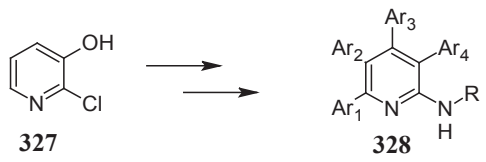


Schéma 93 : Objectif du projet : préparation de 2-alkylamino-3,5,6-triarylpyridines **328** au départ de la 2-chloro-3-hydroxypyridine

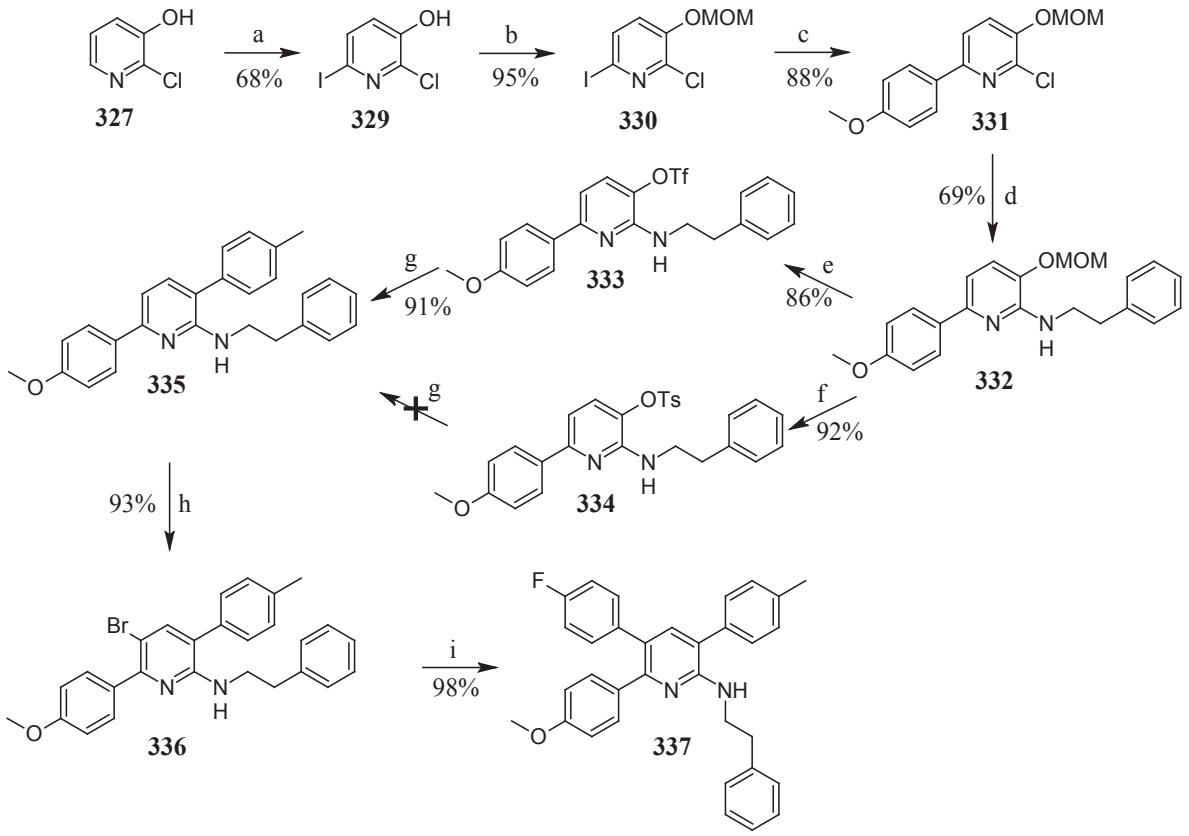
1.2.1. Synthèse des 2-aminoalkyl-3,5,6-triarylpyridines

La fonction hydroxyle est connue pour être un très bon groupement orienteur. Son effet électrodonneur va permettre d'enrichir les positions en ortho et para, ce qui facilitera les additions nucléophiles envisagées pour polyfonctionnaliser la pyridine.

L'iodation de la 2-chloro-3-hydroxypyridine par de l'iode en milieu aqueux basique dans les conditions décrites par Knochel permet d'obtenir la 2-chloro-3-hydroxy-6-iodopyridine avec un rendement de 68%[135,136]. L'hydroxyle est protégé par un groupement MOM pour faciliter les purifications nécessaires lors des étapes suivantes. Ce groupement a été choisi 1) du fait de sa stabilité en milieu basique et que 2) sa déprotection en milieu acide génère un sous-produit facilement éliminable lors de l'évaporation.

L'iode est ensuite substitué lors d'une réaction de Suzuki-Miyaura avec l'acide 4-méthoxyphénylboronique. L'amine est introduite par une réaction de Buchwald comme décrit précédemment ($Pd(OAc)_2$, BINAP, Cs_2CO_3, chapitre IV). Le MOM est déprotégé en milieu acide et après évaporation des solvants, le groupement hydroxyle est activé soit sous la forme O-tosyle soit avec un triflate. Lors de cette réaction deux produits sont susceptibles de se former : les dérivés N-tosyle et O-tosyle. Andersen *et al.* ont montré que la nature de la base jouait un rôle crucial pour la régiosélectivité. L'utilisation de pyridine conduit à la formation du sulfonamide correspondant, par contre l'utilisation d'une base plus forte comme une amine tertiaire (Et_3N ou DIEA), permet d'obtenir le sulfonate[137]. Sous ces dernières conditions le composé OTs **334** est obtenu avec un rendement de 92%. Dans le cas de la formation du triflate, nous avons utilisé un agent de triflation permettant d'avoir une régiosélectivité entre l'oxygène et l'azote : le N-phenyltrifluorométhanesulfonimide (composé **333**, Rdt = 86%). Les deux pyridines **333** et **334** sont engagées dans une réaction de Suzuki en présence de

$Pd(PPh_3)_4$. Seul le dérivé portant le triflate a réagi. La pyridine O-tosylée reste inchangée malgré un chauffage d'une nuit à 120°C. Le composé **335** est bromé en position 5 grâce à l'effet orienteur de l'amine avec un rendement de 93%. La réaction de Suzuki sur le dérivé bromé **336** dans les conditions préalablement utilisées conduit à la 2-aminopyridine trisubstituée **337** avec un rendement de 98%. Le positionnement des différents aromatiques a pu être confirmé par des analyses RMN: HMBS, HSQC, NOESY (cf annexe 3).



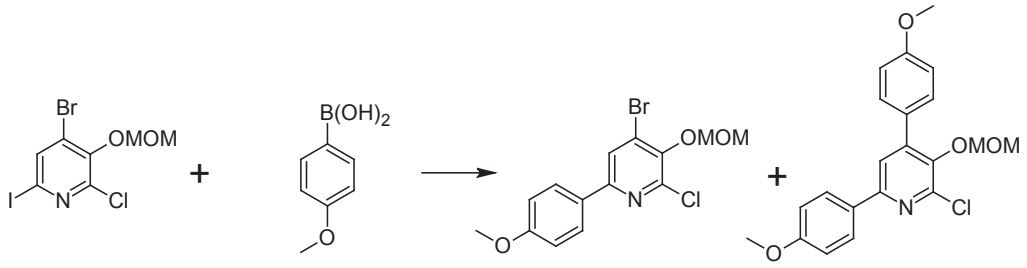
a) I_2, Na_2CO_3, H_2O, 2h, t.a.; b) MOMCl, iPr_2NH, CH_2Cl_2, 1h, t.a.; c) acide 4-méthoxyphénylboronique, 5% $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, toluène/EtOH/H_2O, 90min, 90°C; d) phénéthylamine, Cs_2CO_3, 5% $Pd(OAc)_2$, 10% BINAP, dioxane, 4h, 100°C; e) HCl 4N/dioxane, 1h, r.t., puis Ph-N(SO_2CF_3)$_2$, DIEA, CH_2Cl_2, 16h, t.a.; f) HCl 4N/dioxane, 1h, r.t., puis TsCl, DIEA, CH_2Cl_2, 16h, t.a.; g) acide 4-méthylphénylboronique, 5% $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, toluène/EtOH/H_2O, 2h, 90°C; h) NBS, CH_3CN, 2h, 40°C; i) acide 4-fluorophénylboronique, 5% $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, toluène/EtOH/H_2O, 2h, 90°C.

Schéma 94 : Synthèse de la 2-alkylamino-3,5,6-triaryl-pyridine **337**

Les bons rendements obtenus pour la synthèse du dérivé triaryl-2-aminopyridine **337** nous ont encouragés à préparer l'autre famille de dérivés tétrasubtitués.

1.2.2. Essai de préparation de la 2-alkylamino-3,4,6-triaryl-pyridine

Cette synthèse met en jeu le même précurseur clé, la 2-chloro-3-hydroxypyridine **327**. En s'inspirant des travaux de Knochel[136] nous avons avec succès introduit en position 4 un brome et obtenu après protection de l'hydroxyle le dérivé trihalogéné **338**. Nous avons été amené au cours de ce travail à mettre au point les conditions de Suzuki optimales afin d'éviter la di-substitution. Différentes conditions de réaction (T°, solvant, complexe de Pd,..) ont été envisagées comme décrit dans le tableau 34. Finalement l'utilisation de $Pd(PPh_3)_4$ dans le toluène en présence d'EtOH et d'H_2O a permis d'isoler le composé **339** avec un rendement de 88%.



338 **339** **340**

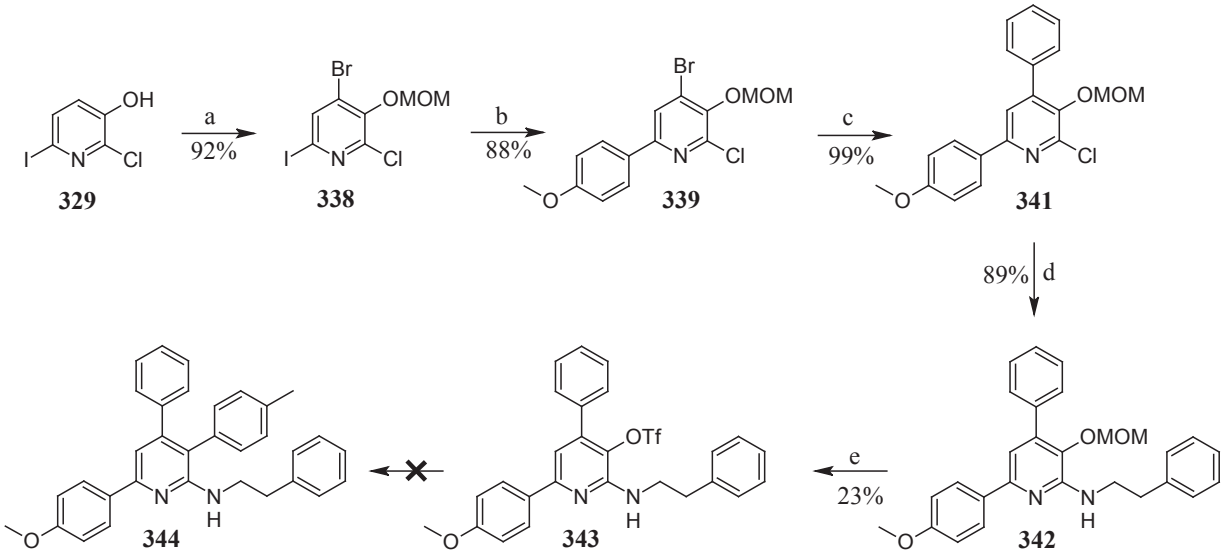
Entrée	"Pd"	Base	Solvants	C (mmol/mL)	T° (°C)	Tps (min)	Ratio HPLC[a] (%)		
							338	**339**	**340**
1	$Pd(OAc)_2$	KF	MeOH	0,3	90	120	50	10	45
2	$Pd(PPh_3)_4$	Na_2CO_3	DME/H_2O:4/1	0,3	60	10[b]	79	10	3
3	$Pd(PPh_3)_4$	Na_2CO_3	DME/H_2O:4/1	0,3	100	10[b]	10	56	29
4	$Pd(PPh_3)_4$	Na_2CO_3	DME/H_2O:4/1	0,2	100	10[b]	100	0	0
5	$Pd(PPh_3)_4$	Na_2CO_3	toluène/EtOH/H_2O:5/1/1	0,1	90	120	0	95[c]	3

[a] Le ratio est déterminé par HPLC à 210nm, [b]Utilisation du micro-onde. [c] Rendement isolé: 88%

Tableau 34 : Mise au point des conditions de réaction pour la formation de **339**

Une seconde réaction de Suzuki dans les mêmes conditions a conduit au composé diarylé **341** de manière quasi quantitative. L'amine est introduite par une réaction de Buchwald-Hartwig en présence de $Pd(OAc)_2$ et de BINAP dans le dioxane avec un rendement de 89% (schéma

95). La déprotection du MOM et l'activation de l'hydroxyle par un triflate a conduit au composé **343** avec un rendement de 23% sur deux étapes. Ce faible rendement peut s'expliquer par l'encombrement généré par le substituent en position 4. Nous avons observé lors de la triflation la formation de deux produits N et O-Tf facilement séparables par flash chromatographie.

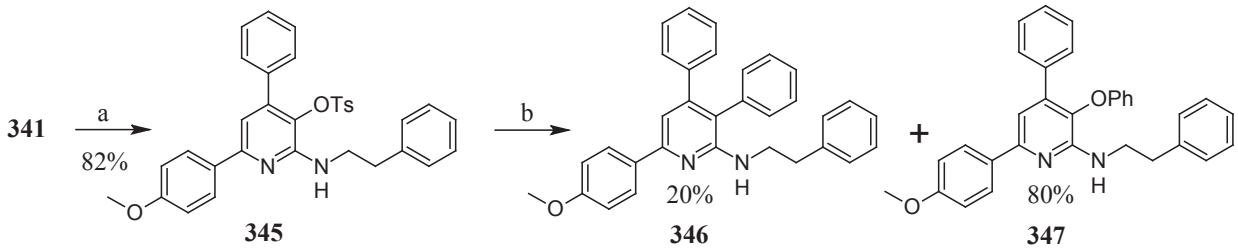


a) NBS, iPr_2NH, CH_2Cl_2 2h, t.a., puis MOMCl, 1h, t.a.; b) acide 4-méthoxyphénylboronique, 5% $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, toluène/EtOH/H_2O, 90min, 90°C; c) acide phénylboronique, 5%$Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, toluène/EtOH/H_2O, 2h, 90°C; d) phénéthylamine, Cs_2CO_3, 5% $Pd(OAc)_2$, 10% BINAP, dioxane, 4h, 100°C; e) HCl 4N/dioxane, 1h, t.a., puis Ph-$N(SO_2CF_3)_2$, DIEA, CH_2Cl_2, 16h, t.a.

Schéma 95 : Essai de préparation de la 2-aminoalkyl-3,4,6-triarylpyridine **344**

Au départ du dérivé OTf **343** la réaction de Suzuki-Miyaura n'a pas abouti quelque soit les conditions essayées (T°, solvant, Pd, etc). Nous avons observé dans tous nos essais l'hydrolyse du triflate. C'est pourquoi nous nous sommes intéressé au dérivé OTs (composé **345**). Comme observé dans le schéma 89 dans les conditions standard ($Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, toluène/EtOH/H_2O, 100°C) aucune réaction n'a été observée. L'utilisation d'un ligand plus riche en électrons, le XPhos, en présence de $Pd(OAc)_2$, NaOH et n-BuOH[138] à des température variant entre 25°C et 140°C ont laissé le produit de départ inchangé. Par contre avec la mise en jeu d'un catalyseur au Nickel, le $Ni(dppp)Cl_2$, nous avons obtenu le produit attendu **346** avec un rendement de 20%. De manière surprenante le produit majoritaire de la réaction (80%) est le composé phénoxy **347**. Compte tenu de leurs polarités semblables (Rf =

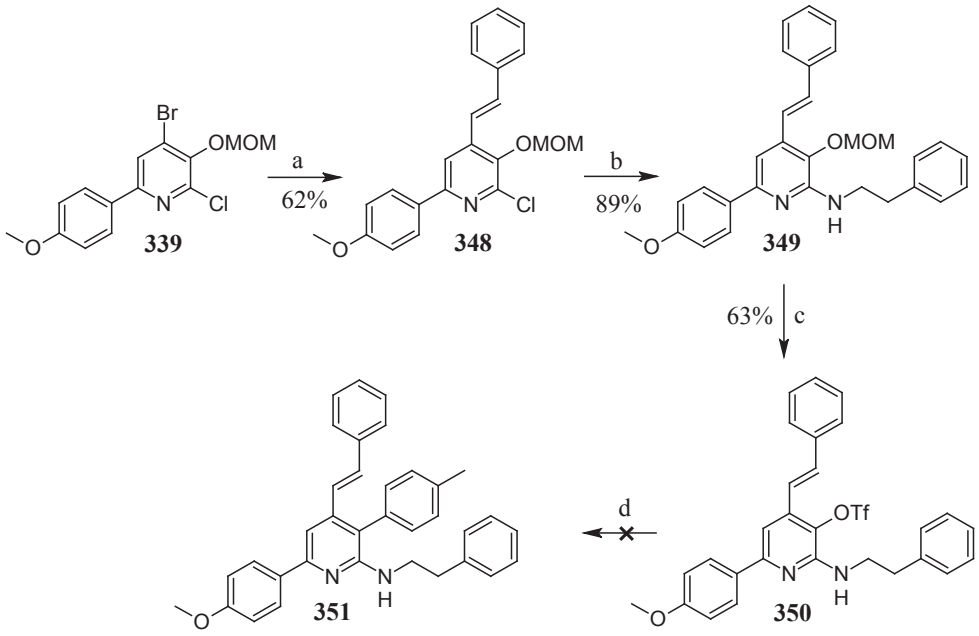
0,5 AcOEt/heptane: 5/95), les deux produits n'ont pas pu être séparés par chromatographie sur colonne de silice, mais ont été identifiés par spectroscopie de masse (**346**: $M+H^+ = 457,2$ et **347**: $M+H^+ = 473,2$).



a) HCl 4N/dioxane, 1h, t.a., puis TsCl, DIEA, DMAP(cat.), CH_2Cl_2, 16h, t.a.; b) $PhB(OH)_2$, K_3PO_4, 10% $Ni(dppp)Cl_2$, dioxane, 6h, 110°C.

Schéma 96 : Essai d'insertion d'un aromatique sur le composé **345** à l'aide de $Ni(dppp)Cl_2$

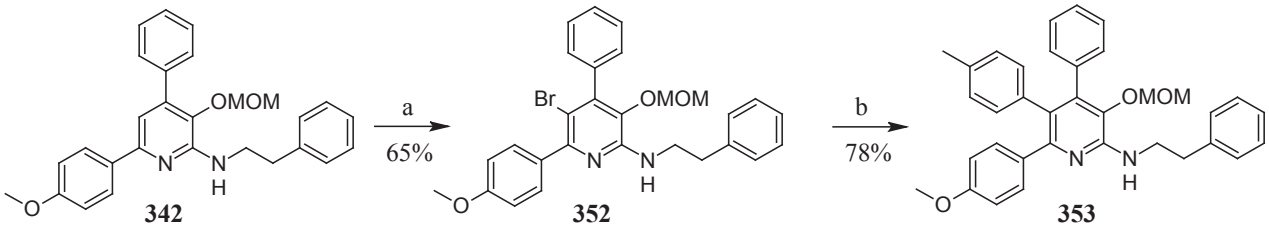
Pour vérifier l'hypothèse de l'encombrement stérique nous avons décidé de remplacer le phényle de la position 4 par un groupement styryle. Dans ce cas précis la préparation du dérivé OTf **350** n'a posé aucune difficulté (rendement 63%, schéma 97). Cependant, comme précédemment, la réaction de Suzuki-Miyaura n'a pas abouti. Nous avons observé le produit issu de l'hydrolyse du triflate comme produit majoritaire. Aucune trace du produit attendu **351** n'a pu être identifiée par spectroscopie de masse.



a) acide trans-vinylphénylboronique, 5% $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, toluène/EtOH/H_2O, 90min, 90°C; b) phénéthylamine, Cs_2CO_3, 5% $Pd(OAc)_2$, 10% BINAP, dioxane, 4h, 100°C; c) HCl 4N/dioxane, 1h, r.t. puis Ph-$N(SO_2CF_3)_2$, DIEA, CH_2Cl_2, 16h, t.a. d) acide 4-méthylphénylboronique, 5% $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, toluène/EtOH/H_2O, 2h, 90°C.

Schéma 97 : Essai de substitution du -OTf en position 3 en présence d'un styryle en position 4

Parallèlement à ce travail, nous avons voulu mettre au point une méthode permettant d'accéder au dérivé tétraaryl-2-aminopyridine **328**. Cette synthèse met en jeu l'introduction d'un brome en position 5 comme décrit dans le schéma 98. La substitution du brome par un groupement aryle à l'aide de la réaction de Suzuki-Miyaura a conduit au dérivé triaryl-2-aminopyridine **353** avec un rendement de 78% après purification. Compte tenu de la difficulté observée pour la formation du triflate et de sa substitution lors d'une réaction de Suzuki-Miyaura, cette synthèse n'a pas été poursuivie.

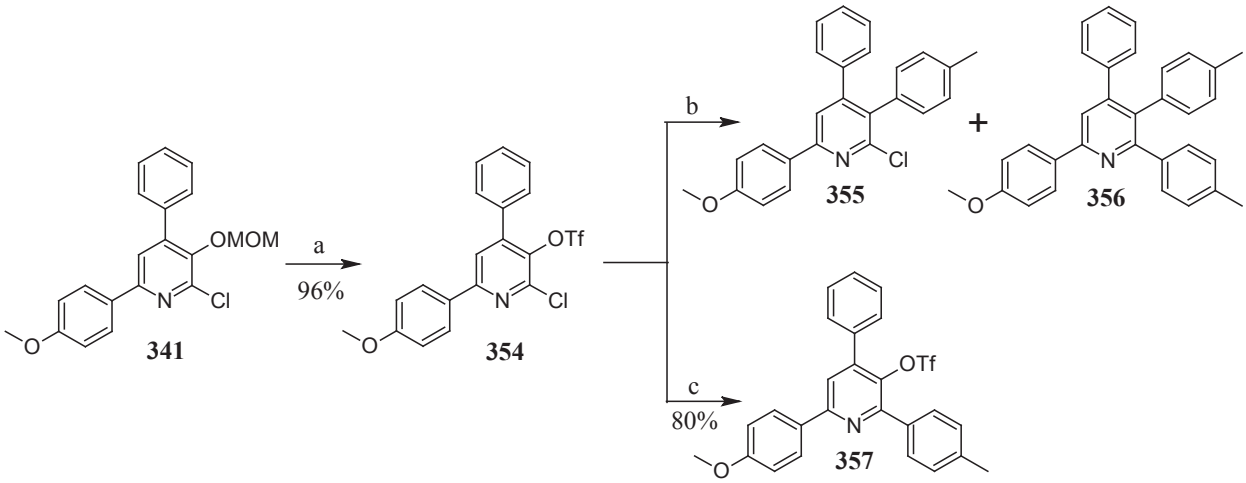


a) NBS, CH_3CN, 2h, 40°C; b) acide 4-méthylphénylboronique, 5% $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, toluène/EtOH/H_2O, 2h, 90°C.

Schéma 98 : Substitution du brome en position 5 de la pyridine

Cette double difficulté de préparation du dérivé OTf et sa mauvaise réactivité en présence d'un fort encombrement en positions vicinales (groupement en position 4 et 2) nous a fait reconsidérer notre stratégie de synthèse. En particulier nous nous sommes intéressés à la possibilité de la substitution de la position 3 avant l'introduction du groupe amino en position 2.

Au départ du composé **341** nous avons préparé avec succès le OTf correspondant (schéma 99). Ce dérivé OTf a été utilisé dans une réaction de Suzuki-Miyaura. En particulier deux conditions différentes ont été utilisées. Les conditions conventionnelles (cf tableau 35) n'ont pas permis d'obtenir le produit attendu **355** de manière satisfaisante. Nous avons observé quelque soit les conditions utilisées la formation concomitante du dérivé disubstitué **356**. Compte tenu de leurs polarités semblables (Rf = 0,8 AcOEt/heptane: 5/95), les deux produits n'ont pas pu être séparés par chromatographie sur colonne de silice mais ont été identifiés par spectroscopie de masse (**355**: $M+H^+$ = 386,0 et **356**: $M+H^+$ = 442,2).
Par contre l'utilisation d'un milieu micellaire dans les conditions décrites par Lipshutz (TGPS-750M)[139] a permis d'observer la formation d'un produit unique à 80% (composé **357**). Les analyses RMN et LC/MS ont montré que cette réaction est régiosélective, et se fait uniquement en position 2 (composé **357**). Cependant cette méthode ne permet pas d'avoir accès aux dérivés de 2-aminopyridines désirés. L'étude de cette réaction est actuellement en cours au sein du laboratoire.



a) HCl 4N/dioxane, 1h, r.t., puis Tf_2O, Et_3N, CH_2Cl_2, 16h, t.a.; b) acide 4-méthylphénylboronique, 5% $Pd(PPh_3)_4$; c) acide 4-méthylphénylboronique, Et_3N, 3% $PdCl_2$dtbpf, TPGS-750M 8%, 16h, 50°C.

Schéma 99 : Essai de substitution régiosélective du –OTf porté par le composé **354**

Entrée	Base	Solvants	T° (°C)	Tps (h)	Ratio HPLC[a]		
					354	**355**	**356**
1	Na_2CO_3	toluène/EtOH/H_2O:5/1/1	100	2	1	1	1
2	K_3PO_4	dioxane	110	2	1	1	1

[a] Le ratio est déterminé par HPLC à 210nm

Tableau 35 : Conditions essayées pour la substitution régiosélective du –OTf du composé **354**

1.3. Stratégie de synthèse pour la polyarylation de pyridine

1.3.1. Objectifs des travaux réalisés

Les difficultés rencontrées pour la substitution de la position 3 en présence des substituants en position 2 et 4 nous ont amené à changer de stratégie: en particulier cette nouvelle voie de synthèse envisagée consiste à changer l'ordre d'introduction des différents substituants de façon à substituer la position 2 en dernière étape. En effet, du fait de la présence proche de l'azote endocyclique, cette position reste relativement accessible et donc potentiellement réactive. De plus la littérature montre la difficulté de substituer le groupe OTf en position 3 de la pyridine lorsque celui-ci est environné de deux aromatiques.[120]

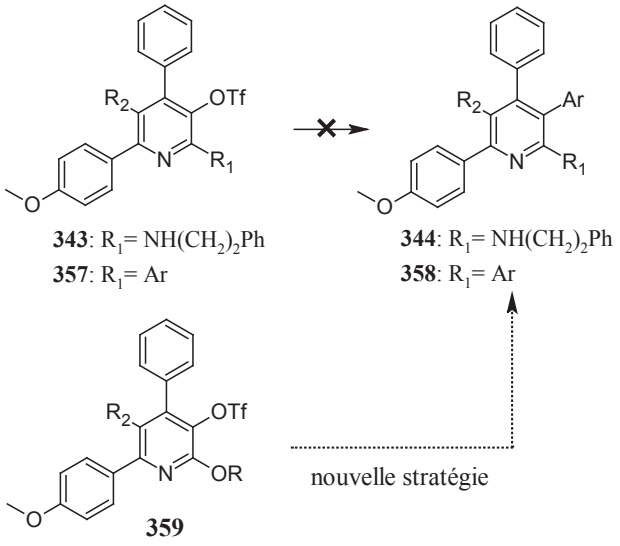


Schéma 100 : Nouvelle stratégie: substitution de la position 2 en dernière étape de synthèse

Nous avons alors utilisé les connaissances acquises lors de ces dernières études pour obtenir des pyridines polyarylées. La littérature décrit l'obtention de tels dérivés principalement par des réactions multicomposantes. Nous avons choisi de mettre au point des stratégies de synthèse permettant de contrôler de manière régiosélective l'insertion de différents aromatiques autour du cycle pyridine à partir d'un unique produit de départ, la 2-chloro-3-hydroxypyridine **327**.

Les positions 2, 4 et 6 peuvent être facilement modifiées (halogénations, réactions de Suzuki-Miyaura et Buchwald-Hartwig) pour sélectivement générer les composés de structure **360**. En particulier, nous avons montré l'importance de disposer du dérivé 2-OBn. Il permet l'introduction d'un halogène en position 5 (composé **362**) et conduit aisément aux dérivés polyarylés attendus après une succession d'étapes de protection/activation et réaction de Suzuki-Miyaura comme illustrés dans le schéma 101.

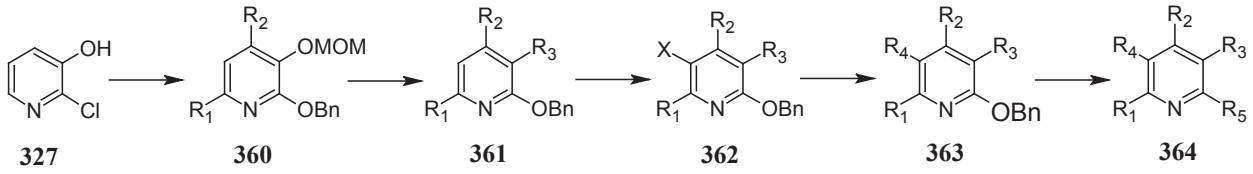


Schéma 101 : Dérivé de 2-OBnpyridines **360** comme intermédiaires clés pour la polyarylation contrôlée de la pyridine

Ces différentes synthèses ont mis en avant trois synthons importants (composés **330**, **338**, **365**) qui ont conduits à la préparation des pyridines tri, tétra ou pentaarylées avec un parfait contrôle de toutes les positions de la pyridine et des rendements supérieurs à 70% pour chaque étape.

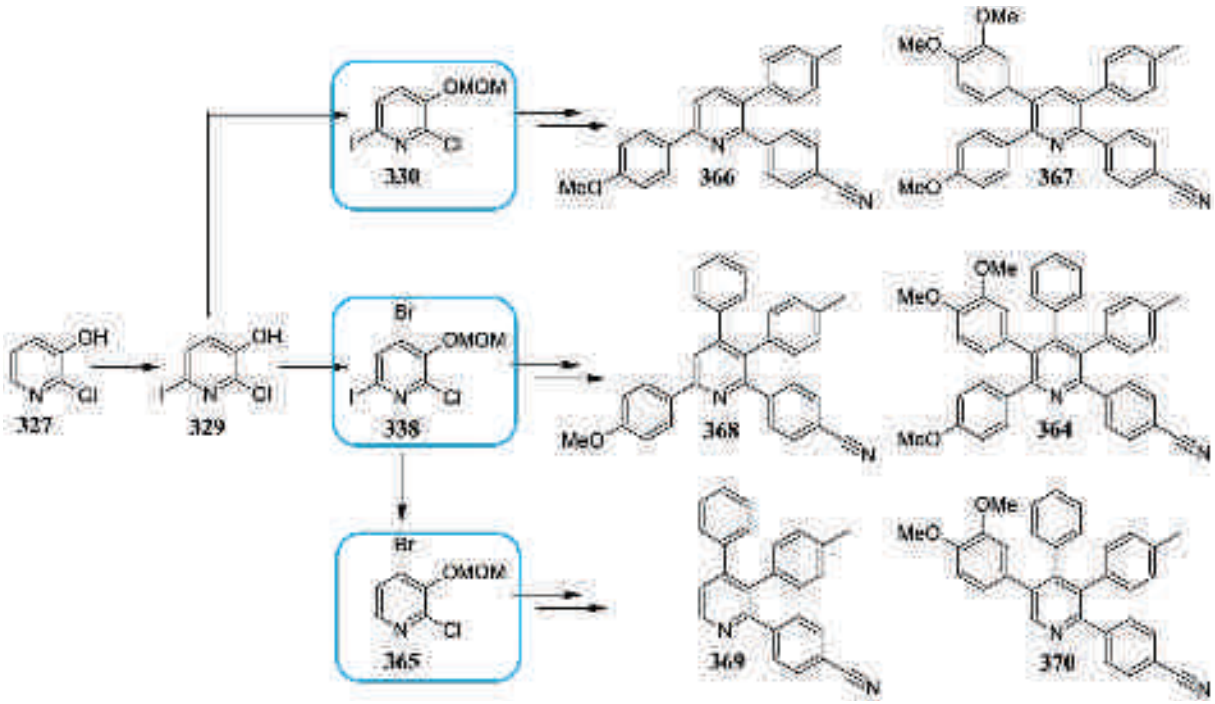


Schéma 102 : Polyarylation de la pyridine

La démarche que nous avons effectuée ainsi que les résultats obtenus sont présentés dans l'article situé en V 1.4. Les différents groupements introduits autour de la pyridine ont permis d'obtenir des molécules avec des propriétés fluorescentes.

Image 1 : Fluorescence du composé **367** dans différents solvants (cyclohexane, $CHCl_3$, AcOEt, EtOH, DMSO) sous la lampe UV à 254nm

1.3.2. Principe de la fluorescence

La fluorescence est une émission lumineuse consécutive à une excitation (généralement l'absorption d'un photon). Une molécule peut absorber à l'état fondamental un photon qui va là faire passer à un état excité. Le retour à l'état fondamental va induire la réémission instantanée d'un photon. D'après la loi de Stokes, le photon émis aura une longueur d'onde (λ) supérieure ou égale à la longueur d'onde du photon absorbé. La différence entre les deux longueurs d'ondes est appelée déplacement de Stokes. Cette valeur est caractéristique d'une molécule dans un solvant donné.

Une molécule fluorescence est également définie par son spectre d'absorption et d'émission.

Le spectre d'absorption est caractérisé par le coefficient d'absorption molaire: ε, qui représente la quantité de lumière absorbée à une λ donnée en fonction de la concentration. La fluorescence est principalement caractérisée par le rendement quantique: Φ. Celui-ci représente l'efficacité relative de fluorescence : nombre de photons émis/nombre de photons absorbés.

La fluorescence est observée quand un électron forme au moins l'une des transitions suivantes:

- Transition n-π*: passage d'un électron d'une orbitale non liante n vers une antiliante π*. Cette transition peut être observée dans les hétérocycles entre le doublet libre de l'hétéroatome et le système insaturé.

- Transition π-π*: passage d'un électron entre une orbitale moléculaire liante π vers une antiliante π* dans les systèmes conjugués (double ou triple liaison).

- Etats excités liés à un transfert de charge intramoléculaire (ICT): fluorescence induite par un transfert de charge intramoléculaire. Ce type de transfert est observé dans les molécules présentant un système π étendu avec des moments dipolaires différents dus à la délocalisation des électrons. Les molécules les plus fluorescentes sont de type Push-Pull.

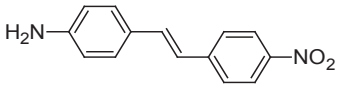


Figure 24 : molécule de type Push-Pull[140]

Différents facteurs influencent les propriétés fluorescentes d'une molécule:[141]

- La température: son augmentation provoque la diminution du rendement quantique. L'énergie absorbée va être perdue dans l'agitation thermique (collisions avec le solvant, vibration et rotation intramoléculaire). Il ne restera alors qu'une faible proportion de photons qui va être réémis.

- La polarité du solvant: l'augmentation de la polarité induit, pour certaines molécules, le déplacement du spectre d'émission vers de plus grandes longueurs d'ondes : c'est l'effet bathochrome. Le solvant a généralement peu d'effet sur le spectre d'absorption, sauf s'il peut former une liaison hydrogène avec le composé étudié.

- La formation de liaison hydrogène ou la modification du pH (pour les molécules protonables) va induire une modification de la distribution électronique au sein de la molécule. Il en est de même lors de la formation d'une liaison hydrogène entre la

molécule fluorescente et le milieu. Ces interactions vont modifier les paramètres de fluorescence (ε, Φ, λ_{abs}, λ_{em}).

La fluorescence est de nos jours très utilisée pour l'étude du vivant. La modulation de la fluorescence en fonction de la polarité du solvant ou du pH permet d'étudier certains mécanismes biologiques.[142] La fluorescence induite par des cations est utilisée lors des études HTRF (chapitre IV) ou en tant que sondes spécifiques pour la détection de différents cations métalliques[143] ou d'anions.[144]

1.3.3. Propriétés fluorescentes des pyridines polyarylées synthétisées

Les études de fluorescence des différentes pyridines synthétisées ont été réalisées dans différents solvants ($CHCl_3$, EtOH, DMSO), et ont permis de déterminer le coefficient d'absorption molaire ε, le rendement quantique Φ et le déplacement de Stokes (tableau 36).
La fluorescence est induite par les groupements accepteurs (CN) et donneurs (OMe) présents sur les aromatiques portés par la pyridine. Nous avons pu observer que pour avoir une bonne fluorescence, l'aromatique portant le groupement donneur devait être en para de l'aromatique portant le groupement accepteur (comparer Φ entre les entrées : 6/12, 7/13 et 9/18). Ceci n'est pas surprenant, puisque le maximum de délocalisation électronique est obtenu dans ces cas.

Entrée	Composé	Solvant	Absorption λ_{max} (nm)	Absorption ε ($x10^4$ $M^{-1}.cm^{-1}$)	Emission λ_{max} (nm)	Emission Φ (%)	Stokes shift (nm)
1		$CHCl_3$	293	1.9	400	1.9	107
2		EtOH	290	1.5	402	2.1	112
3	**369**	DMSO	290	1.8	412	4.0	122
4		$CHCl_3$	308	5.2	439	3.5	131
5		EtOH	308	5.2	445	4.1	137
6	**366**	DMSO	308	4.4	456	6.6	148
7		$CHCl_3$	295	4.0	415	2.9	120
8		EtOH	295	3.7	421	2.5	126
9	**368**	DMSO	295	4.4	434	2.5	139
10		$CHCl_3$	326	3.1	459	20	133
11		EtOH	nd	nd	nd	nd	nd
12	**367**	DMSO	316	3.0	503	48	187
13		$CHCl_3$	315	2.3	432	39	117
14		EtOH	314	2.6	478	48	164
15	**370**	DMSO	316	2.6	502	43	186
16		$CHCl_3$	316	2.2	454	31	138
17		EtOH	316	1.7	483	47	167
18	**364**	DMSO	316	2.1	507	43	191

n.d: non déterminé, car **367** est très peu soluble dans l'EtOH, Φ: déterminé avec en référence une solution de sulfate de quinine à 0,1M dans l'H_2SO_4 après exitation à 316nm.

Tableau 36 : Propriétés spectroscopiques des pyridines polyarylées synthétisées.

Les molécules synthétisées n'avaient à l'origine pas pour but d'être des fluorophores. Les décorations des différents aromatiques introduits avaient été choisies pour faciliter la caractérisation des composés par analyses RMN. Le rendement quantique de fluorescence et la longueur d'onde d'émission pourraient être modulés par l'introduction de groupements spécifiques connus pour induire une plus grande délocalisation électronique et déplacer la longueur d'onde d'émission vers les grandes longueurs d'onde.[145,146]

1.4. Publication

Fully regiocontrolled polyarylation of pyridine

Doebelin, C. ; Wagner, P. ; Bihel, F. ; Humbert, N. ; Mely, Y. ; Bourguignon, J.-J. ; Schmitt, M. *J. Org. Chem.,* ASAP

Fully Regiocontrolled Polyarylation of Pyridine

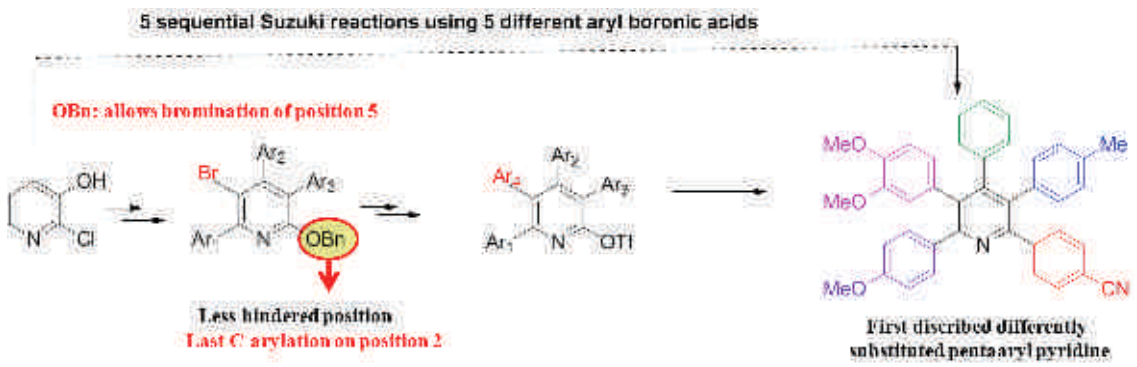
Christelle Doebelin[a], Patrick Wagner[a], Frédéric Bihel[a], Nicolas Humbert[b], Cyril Kenfack[c], Yves Mely[b], Jean-Jacques Bourguignon[a‡], Martine Schmitt[a*‡]

[a]Laboratoire d'Innovation Thérapeutique, UMR7200 CNRS-Université de Strasbourg, 74 route du Rhin, BP 60024, 67401 Illkirch, France and [b]Laboratoire de Biophotonique et Pharmacologie, UMR7213 CNRS-Université de Strasbourg, 74 route du Rhin, BP 60024, 67401 Illkirch, France. [c]Laboratoire d'Optique et Applications, Centre de Physique Atomique Moléculaire et Optique Quantique, Faculté des Sciences, Université de Douala, BP 8580, Douala, Cameroon

mschmitt@unistra.fr

KEYWORDS Pyridines, Polyarylation, Chemoselectivity, Suzuki-Miyaura, Fluorescence

ABSTRACT: Starting from commercially available 2-chloro-3-hydroxypyridine, a new route leading to the first protypical pentaarylpyridine bearing five different substituents is reported. This strategy involves a set of five sequential but fully regiocontrolled Suzuki-Miyaura reactions, and highlights the 2-OBn pyridine protecting group as a key intermediate. The 2-OBn group played a double role: i) it allowed additional bromination at position 5, and ii) it could afford the reactive OTf species for the last C-arylation step at the less hindered 2-position of the tetraarylpyridine. The photophysical properties of the novel compounds are also described. The synthesized pentaarylpyridine derivative exhibit large Stokes shift, strong solvatochromism and quantum yields values up to 0.47, so that they constitute promising building blocks for the design of environment-sensitive probes.



INTRODUCTION

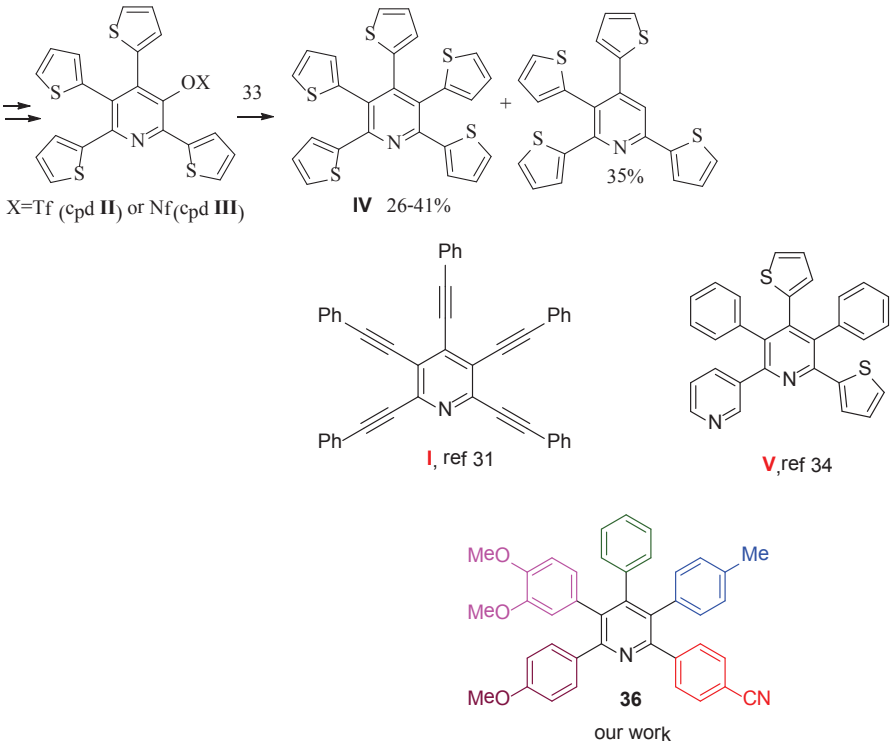
Pyridine derivatives represent an important class of six-membered heterocycles prevalent in a number of biologically active natural products,[1–7] and pharmaceutical drugs.[8–12] They have significant applications in many fields of chemistry.[13] In particular, they are useful building blocks for the preparation of chiral ligands[14–16] and new materials with important photo- or electrochemical properties.[17–20] Several strategies have been developed to control the polysubstitution of a pyridine ring. [21–24] However, these methods suffer from limited chemical diversity and sometimes failed because of steric hindrance, particularly for tetra- or penta substituted pyridines, or afforded low yields. Herein we describe a versatile strategy based on a set of sequential Suzuki-Miyaura Pd-catalyzed cross-coupling reactions allowing regiocontrolled aryl substitutions at the five positions of a pyridine ring resulting in a large chemical diversity in good yields.

Among the various strategies developed to control the polysubstitution of pyridine, simple condensation reactions based on classical Hantzsch reaction, various cycloadditions,[21,22] thermal rearrangements of triazines,[23] and multicomponent reactions[24] combining Michael acceptors with malonitrile afforded numerous polyfunctionalized pyridines. However, the products contained specific functional groups resulting from the use of specific reagents in these methodologies (i.e CN, CO_2Et or CF_3 residues). Pd- or Cu-catalyzed cross-coupling

reactions offer novel perspectives in organic synthesis. Although initially, these reactions were conducted with halobenzenes, they have now been extended to heteroaromatic halides such as halopyridines.

By combining various Pd-catalyzed reactions (such as Suzuki-Miyaura, Buchwald-Hartwig, and Sonogashira reactions), di- or tri-substituted pyridines have been prepared starting from the commercially available starting materials such as 2,6-dichloro-4-iodopyridine, or 3,4,5-triiodopyridine. [25–28] However the regioselective monosubstitution of symmetrical halogens in position 2/6 or 3/5, using Pd-catalyzed reactions generally resulted in complex mixtures of mono- and disubstituted aryl pyridines.[25,28,29] A better regiocontrolled substitution was observed when 2-chloro-3,4-diiodopyridine was used, which resulted in differently substituted 2,3,4-triarylpyridine derivatives[30] owing to different chemical reactivities of both iodine atoms.

However, it became significantly more challenging to increase the number of substitutions (more than three/four) at the pyridine nucleus, and very few studies have reported the synthesis of pentasubstituted pyridine derivatives. Recently, Langer et al. reported a multiple Sonogashira reaction on pentachloropyridine to afford the corresponding pentaalkynylpyridine (cpd I).[31] Reissig and co-workers attempted the synthesis of poly(2-thienyl)pyridine; their strategy was efficient for the synthesis of trisubstituted[32] (2,3,5 and 2,4,6) and tetrasubstituted (2,3,5,6 and 2,3,4,6) poly(2-thienyl)pyridines. However, the introduction of the fifth thienyl substituent was more difficult because of the loss of reactivity resulting from the steric hindrance generated by the presence of two aromatic rings at positions 2 and 4 as the neighboring substituents of the remaining 3-OTf (cpd II) (or ONf, cpd III). However, after efforts to improve the final step of the reaction, the authors obtained penta(2-thienyl)pyridines (cpd IV)[33] in moderate yields (26-41%, Scheme 1). Few other studies dealing with the synthesis of differently tetra- or pentasubstituted -pyridines have been reported using specific cycloaddition reactions; e.g., involving the dimerization of neutral 2-azadienes (cpd V)[34] or the subsequent Pd-catalyzed cyclisation of allenyl imines.[35] Some limitations of diversity of aryl substituents resulted from either the specific reaction mechanism[34] (Scheme 1), or the unavailability of the amino allenes.[35]

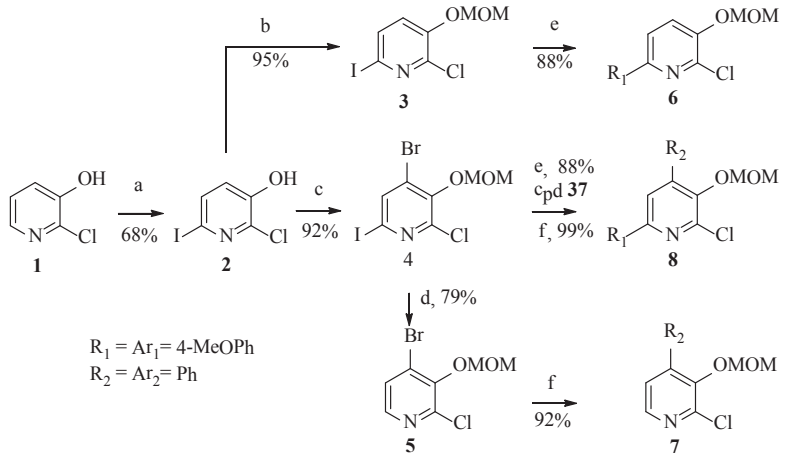


Scheme 1 Known examples for pentasubstitution of pyridine

In this paper, we report the synthesis of tri-, tetra-, and pentasubstituted arylpyridines using complementary methods by combining regioselective halogenations, protection/activation of phenol groups and cross-coupling reactions.

RESULTS AND DISCUSSION

Commercially available 2-chloro-3-hydroxypyridine **1** was first treated with iodine in a basic medium to afford 6-iododerivative **2** in satisfactory yield, after precipitation in water at pH 6 (Scheme 2). This first step could be scaled up to a multigram scale with 68% yield.[36, 37] To ensure high chemoselectivity, bromination was performed using NBS in the presence of diisopropylamine. The di- and trihalogenated hydroxypyridine intermediates were first O-protected as MOM ethers before performing the Pd-catalyzed cross-coupling reactions. The O-MOM intermediates **3** and **4** were obtained in nearly quantitative yields. Moreover, trihalogenated pyridine **4** was also efficiently used as a substrate in halogen/metal exchange reactions, and underwent clean magnesiation at -78 °C in THF in the presence of *i*PrMgCl.[38] The organomagnesium intermediate was trapped with methanol to afford 2-chloro-4-bromo-OMOM-pyridine **5** in 79% yield. All three halogenated O-MOM pyridines **3-5** were then submitted to the first C-arylation reaction occurring at position 6 (compound **6**, R_1=Ar_1) or position 4 (compound **7**, R_2=Ar_2), or to two sequential C-arylation reactions at positions 6 and 4 (compound **8**, R_1=Ar_1, R_2=Ar_2). All these Suzuki-Miyaura reactions afford the expected aryl derivatives in good yields (up to 90%, see the Supporting Information for details). These 3-OMOM pyridine intermediates **6, 7, 8** further provided respectively compounds **22, 34**, **23, 35** and **24. 36,** as detailed in scheme 3.



Reagents an conditions: (a) I_2, Na_2CO_3, H_2O, rt; (b) MOMCl, iPr_2NH, CH_2Cl_2, rt; (c) i) NBS, iPr_2NH, rt, CH_2Cl_2, ii) MOMCl, rt; (d) iPrMgCl 2M, -78°C, THF, MeOH; (e) $Pd(PPh_3)_4$, 4-MeOPhB$(OH)_2$, Na_2CO_3, Toluene/EtOH/H_2O, 90°C; (f) PhB$(OH)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, Toluene/EtOH/H_2O, 90°C.

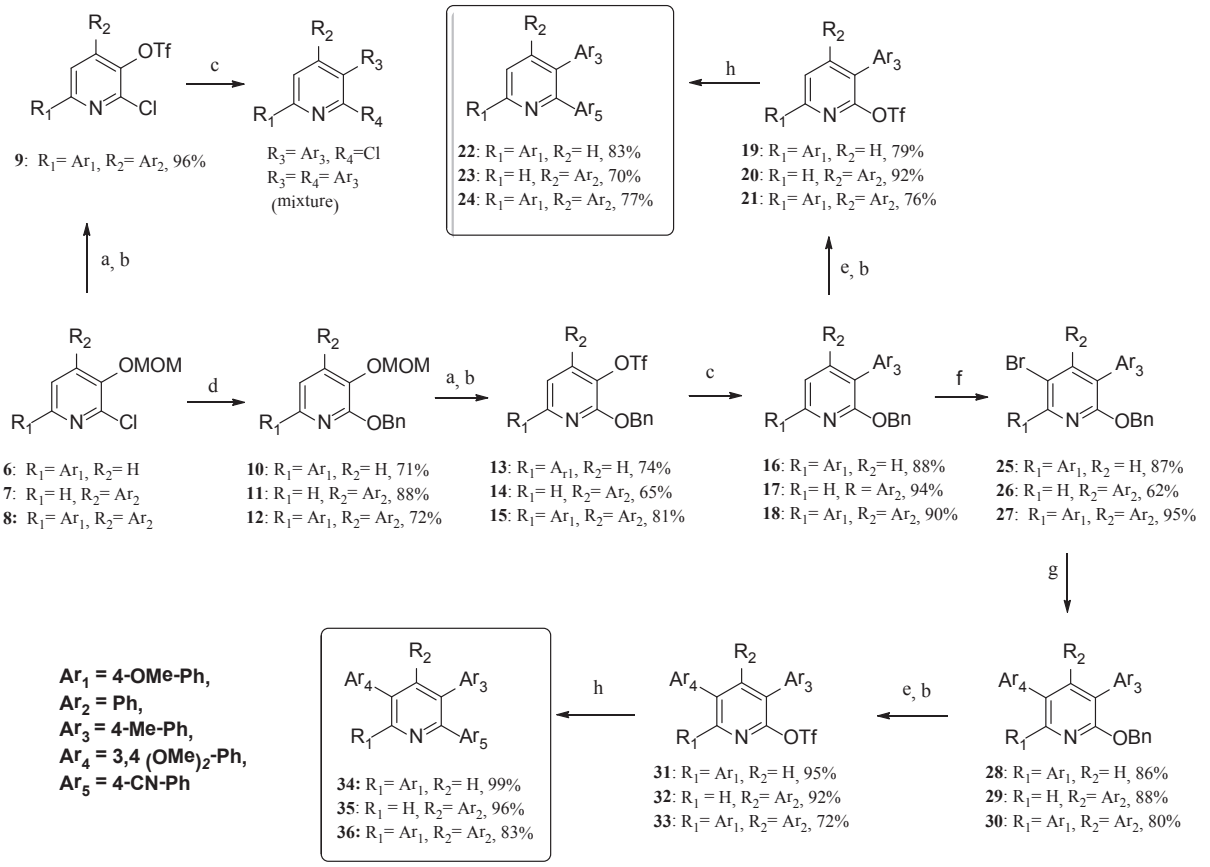
Scheme 2 Preparation of key intermediates **3- 5** leading to successive regiocontrolled C-arylation of tri-, tetra-, and pentasubstituted pyridines

Notably, the OH group in hydroxypyridine 2 plays a double role: i) as an ortho-para-directing group, it favors further halogenations in position 6 and/or 4 of the pyridine nucleus, and ii) it could be easily transformed into OTf or ONf,[33] and thus could be employed for further C-arylation reactions. Finally, the resulting aryl pyridines 6-8 seemed to be promising candidates for building highly polyarylated pyridines (Scheme 3). However, their application, particularly in the synthesis of pentaarylpyridine is limited by some drawbacks. Reissig and co-workers already emphasized the rather disappointing reactivity of the highly hindered 3-OTf and 3-ONf derivatives of 2,4,5,6-tetra(2-thienyl)pyridine, as shown in Scheme 1 and the yield of 2,3,4,5,6-penta(2-thienyl)pyridine (26-41%) could not be optimized. Moreover, they recovered approximately 35% of 2,4,5,6-tetra(2-thienyl)pyridine owing to the reductive elimination of 3-OTf or 3-ONf groups at position 3 of pyridine (Scheme 1).

A poor regioselectivity was also observed for 2-Cl-3-OTf intermediate 9, as its C-arylation using of p-tolylboronic acid resulted in a complex mixture of 2-p-tolyl and 2,3-di-p-tolyl pyridine (Scheme 3).

From these results, it became clear that the last C-arylation step to be performed on a highly hindered tetraarylpyridine should be carried out at the least bulky position, i.e., position 2 close to the pyridine nitrogen. An OBn group is the most suitable protecting group for 2-OH because: i) its ortho/para-directing effect would allow bromination at position 5 (pyridines 25-27), and ii) it could be deprotected and the resulting 2-OH group

can be transformed to the 2-OTf group for further reaction (pyridines 19-21 and 31-33). Different reaction conditions were explored for the preparation of the OBn-MOM ethers 10-12. As previously reported,[39] in the presence of $Pd(OAc)_2$ and BINAP, the reaction proceeded very sluggishly (10% yield). When BINAP was replaced by JOSYPHOS, MOM ether 12 was obtained in nearly quantitative yield on a small scale however, the yields varied on larger scales. Finally, the use of XANTPHOS afforded after purification, the expected 2-OBn-3-OMOM derivatives 10-12 in 71-88% yields. Starting from compound 11 (R_1 = H, R_2 = Ph) corresponding OTf 14 was recovered after the chemoselective deprotection of O-MOM protecting group using Amberlyst® (15 Wet) followed by the treatment with triflic anhydride. Surprisingly, pyridine-OTf 14 reacted smoothly with p-tolylboronic acid (17, Ar_3=p-MePh, 94%), in spite of the expected neighboring effects of both the phenyl group at position 3 and the OBn group at position 2. The resulting product, 3,4-diaryl-2-OBn-pyridine 17 was then deprotected and transformed to 2-OTf intermediate 20, which then afforded corresponding 2,3,4-triaryl pyridine 23 after an additional Suzuki-Miyaura reaction using p-cyanophenylboronic acid. One of the key steps leading to pentaarylpyridines involves the additional functionalization at position 5 of 2-benzyloxypyridines 16-18. The bromination of 17 was carried out using NBS in DMF to afford 5-bromoderivative 26 in 62% yield, which was reacted with 3,4-dimethoxy-phenylboronic acid to afford triaryl-2-OBn-pyridine 29 in good yield. After the deprotection of 29 and the O-triflation of the corresponding 2-hydroxypyridine intermediate, the last sequential Suzuki-Miyaura reaction afforded 2,3,4,5 tetraarylpyridine 35 in 96% yield (15% yield over 11 steps, scheme 3).



Reagents and conditions: (a) Amberlyst, CH_2Cl_2/MeOH, rt; (b) Tf_2O, Et_3N, CH_2Cl_2, rt; (c) 4-MePhB$(OH)_2$, 5% $Pd(PPh_3)_4$, K_3PO_4, 1,4-dioxane, 110°C; (d) BnOH, 2.5% $Pd(OAc)_2$, 5% Xantphos, Cs_2CO_3, 1,4-dioxane, 110°C; (e) HCl 4N/1,4-dioxane, CH_2Cl_2, 40°C; (f) NBS, DMF, 40°C; (g) 3,4-$(MeO)_2$PhB$(OH)_2$, 5% $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, toluene/EtOH/H_2O, 110°C; (h) 4-CNPhB$(OH)_2$, 5% $Pd(PPh_3)_4$, K_3PO_4, 1,4-dioxane, 110°C.

Scheme 3 Detailed strategy leading to diversely polyarylated pyridines

In order to validate our general strategy and establish the high versatility of 2-benzyloxypyridine key intermediates 16-18, in particular, novel differently substituted pentaarylpyridine 36 ($Ar_1 \neq Ar_2 \neq Ar_3 \neq Ar_4 \neq Ar_5$)

was prepared, starting from 18. The bromination of 18 followed by the C-arylation at position 5 (Ar_4= 3,4-$(MeO)_2Ph$) afforded the corresponding 3,4,5,6-tetraaryl-2-OBn-pyridine 30 in 80% yield. The debenzylation of 30 followed by O-triflation (72% for the two steps) afforded final OTf key intermediate 33 that reacted nearly quantitatively with p-cyanophenylboronic acid to afford pentaarylpyridine 36 (13% yield over 13 steps).

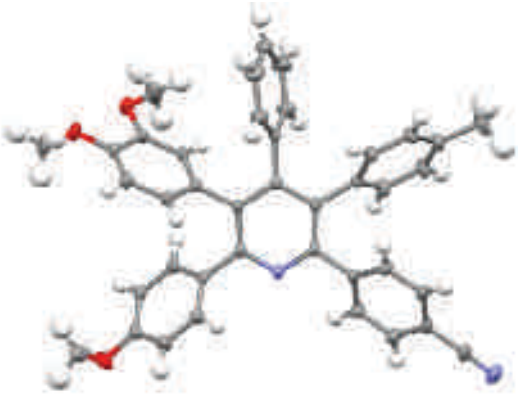
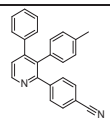
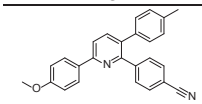
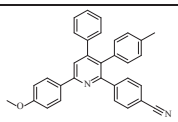
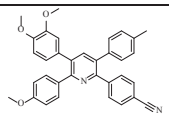
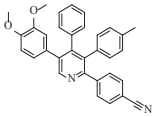


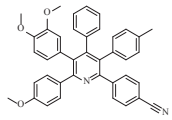
Figure 1 ORTEP drawing of **36** with 50% probability displacement ellipsoids

Crystal structure of the first described differently substituted pentaarylpyridine 36 has been determined (Figure 1). The five phenyl ring bonded to the pyridine core are not coplanar with the latter, with dihedral angles of 46,3°, 58,8°, 68,7°, 61,8°, 44,9° respectively, between the phenyl ring plans in the 2, 3, 4, 5, 6 positions of the pyridine ring. In addition, the bonds joining the aryl substituents to the pyridine ring are believed to be essentially σ bonds (1.488-1.497 Å).

The photophysical properties of the unsymmetrically substituted pyridine derivatives in various solvents are listed in Table 1. The pyridine derivatives show intense and broad absorption spectra with a maximum centered around 300 nm (Table 1).

Influence of the substituent attached to the pyridine moiety on the absorption properties appeared limited, as only slight bathochromic shifts were observed when the number of aromatic rings increased around the central pyridine ring.

Compounds	Solvent	Absorption		Emission		Stokes shift
		λ_{max} (nm)	ε (x 10^{-4} $M^{-1}.cm^{-1}$)	λ_{max} (nm)	Φ (%)	(cm^{-1})
	$CHCl_3$	293	1.9	400	1.9	9130
	EtOH	290	1.5	402	2.1	9610
23	DMSO	290	1.8	412	4.0	10200
	$CHCl_3$	308	5.2	439	3.5	9690
	EtOH	308	5.2	445	4.1	10000
22	DMSO	308	4.4	456	6.6	10540
	$CHCl_3$	295	4.0	415	2.9	9800
	EtOH	295	3.7	421	2.5	10140
24	DMSO	295	4.4	434	2.5	10860
	$CHCl_3$	326	3.1	459	20	8890
	EtOH	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
34	DMSO	316	3.0	503	48	11760
	$CHCl_3$	315	2.3	432	39	8600
	EtOH	314	2.6	478	48	10930
	DMSO	316	2.6	502	43	11720

35						
	Cyclohexane	322	1.4	414	7	6900
	$CHCl_3$	316	2.2	454	31	9620
	AcOEt	319	1.5	454	31	9320
36	EtOH	316	1.7	483	47	10940
	DMSO	316	2.1	507	43	10940

Errors on the ε and on Φ values are estimated at 10 %. n.d : not determined because **34** is very slightly soluble in EtOH

Table 1: Fluorescence properties of compounds **22 - 24** and **34 - 36**

Unlike the absorption spectra, the emission spectra were found to be quite sensitive to the substitution pattern. Indeed, when the central pyridine moiety is substituted by three aromatic rings, an additional substitution at position 6 with *p*-methoxyphenyl shifted the emission maximum to the red and increased the quantum yield, as shown by the comparison of compounds **22** and **23**. In contrast, these parameters were less affected when a phenyl ring was inserted at position 4, as can be seen from the comparison of compound **24** with compound **22**. While large Stokes shifts of about 95000 cm^{-1} were observed for all three compounds (**22**, **23**, **24**), their maximum emission wavelengths showed only a limited dependence on the solvent. *Ab initio* calculations on compound **24** taken as an example (fig.2), showed that the electronic distribution in the highest occupied molecular orbital (HOMO) is mainly located on the p-methoxyphenyl substituent at position 6. In contrast, this electronic distribution is shifted toward the benzonitrile substituent at position 2 in the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO), indicating an internal charge transfer (ICT) between the ground and excited states. Accordingly, the charge density on the p-methoxyphenyl group increases from 0.08 to 0.31 and that of the benzonitrile substituent decreases from 0.04 to -0.29 in the S0→S1 transition. Furthermore, TDDFT/6-31g calculations indicated substantial structural changes in the geometry of the S1 state as compared to the S0 one; the most remarkable changes being the decrease from 39° to 23° of the angle between the benzonitrile substituent and the pyridine ring on one hand and the decrease from 15° to 8° for the angle between the p-methoxyphenyl and pyridine rings, on the other hand. These structural changes between the S0 and S1 states are in line with a conformational relaxation in the excited state that may well explain the large Stokes shift observed with compound **24**. Moreover, the calculated magnitude of the dipole moment in chloroform was found to increase from 6.5 D in the ground state S0 to 16 D in the excited state S1. This limited increase in the dipole moment that accompanies the ICT in the S0 → S1 transition is consistent with the limited solvatochromism observed with this compound.

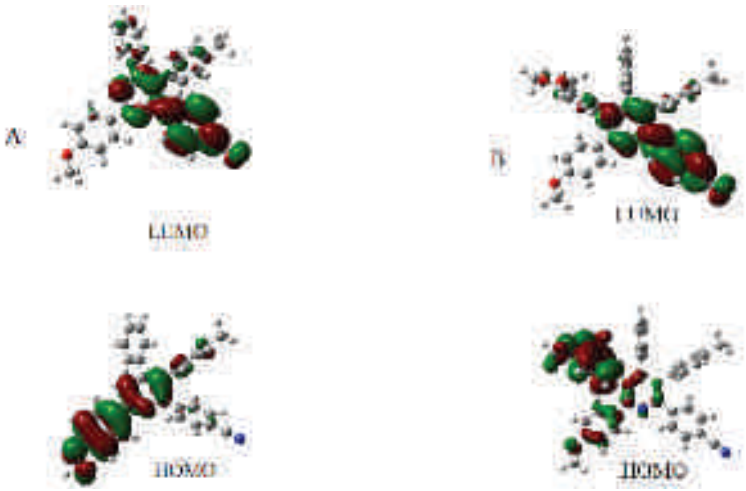


Figure 2 Frontier molecular orbitals involved in the electronic transitions of compounds **24** (A) and **36** (B).

Importantly, a dramatic increase in the quantum yield as well as a strong solvatochromism were observed for compounds **34**, **35** and **36** where position 5 of the pyridine ring was substituted with the electron-donor 3,4-$(MeO)_2Ph$ substituent. For compound **36**, the electronic distribution in HOMO (Fig.2B) is mainly located on the

3,4-$(MeO)_2Ph$ substituent. Oppositely in LUMO, this electron distribution is located on the electron acceptor benzonitrile group at position 2 of the pyridine ring. This indicates that the S0→S1 transition is accompanied by an ICT between the two substituents, which resulted in a strong increase (from 0.06 to 0.51) of the charge density on the 3,4-$(MeO)_2Ph$ substituent together with a strong decrease (0.027 to -0.38) of the charge density on the benzonitrile group. In line with these larger changes in charge densities as compared to compound **24**, a value of 27 D was calculated for the excited-state dipole moment of compound **36** in chloroform. This large value as compared to the 6.6 D value of the S0 dipole moment readily explains the strong solvatochromism observed for compound **36**. This similar strong solvatochromism is typical for compounds exhibiting ICT between their donor-acceptor substituents[40-46]. Moreover, as for compound **24**, the substantial change in the geometry of the S1 state as compared to the S0 state, with notably a decrease from 36° to 6° of the angle between the benzonitrile and pyridine rings as well as a decrease from 63° to 50° of the angle between the 3,4-$(MeO)_2Ph$ and pyridine rings, well explains the large Stokes shift observed with compound **36** in apolar solvents.

CONCLUSION

The stepwise synthesis of differently tetrasubstituted (2,3,4,5, 2,3,5,6 and 2,3,4,6) pyridines described in this paper consists of a highly efficient strategy based on the region and chemocontrol of the reactivity of differently substituted functional groups (halides and OTf) on the pyridine nucleus. This allows progressive C-arylation of the different combinations of positions on pyridine when prototypical Pd-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions are used. All the different intermediates were prepared in good yields. The selection of position 2 of pyridine as the last step of substitution in highly substituted pyridines was proved to be highly efficient, because the 2-OBn pyridine intermediates still allowed sufficient reactivity for additional bromination at position 5 and could finally afford a reactive 2-OTf species for the last substitution reaction. In summary, the method was applied successfully to the first synthesis of a prototypical pentaarylpyridine bearing five different substituents ($Ar_1 \neq Ar_2 \neq Ar_3 \neq Ar_4 \neq Ar_5$). The high versatility of the strategy presented here opens a large avenue to novel applications of this efficient method for building, in a combinatorial manner, pyridines bearing up to five different substituents, if we consider the possible use of alkenyl or alkyl boronic acids, or the introduction of various substituted alkynes using Sonogashira reaction and other types of C-C substitution reactions using Pd or Cu catalysts. This method offers an enlarged chemical diversity around the pyridine nucleus and may lead to novel pyridine compounds with new chemical or pharmacological properties. In particular, the photophysical properties of the novel compounds were investigated. Compounds 34, 35, and 36 may be of special interest, owing to their very large Stokes shifts (up to 12000 cm^{-1}), their fluorescence quantum yields (up to 47%) and strong solvatochromic properties. Therefore, these compounds are promising building blocks for the development of environment-sensitive probes.

ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information.

Optimization data, NMR spectra, fluorescent spectra and X-ray crystallographic data (CIF). This material is available free of charge via the Internet at http://pubs.acs.org.

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

* mschmitt@unistra.fr

Author Contributions

-‡ J.J.B and M.S contributed equally

Notes

We declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to MESR for a doctoral fellowship, Dr. Lydia Karmazin-Brelot for the X-ray crystallographic determination, Pascale Buisine and Patrick Wehrung for HRMS results and Dr Gilbert Schlewer for helpful discussions.

REFERENCES

(1) Fu, P.; Wang, S.; Hong, K.; Li, X.; Liu, P.; Wang, Y.; Zhu, W. *J. Nat. Prod.* **2011**, 1751–1756.
(2) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 627–646.
(3) Plunkett, A. O. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 581–590.
(4) Pinder, A. R. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *4*, 491–504.
(5) Daly, J. W.; Martin Garraffo, H.; Spande, T. F.; Decker, M. W.; Sullivan, J. P.; Williams, M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 131–135.
(6) Coppola, G. M.; Schuster, H. F. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Wiley-VCH: New York; 1981.
(7) Spande, H. F. *The Alkaloids*; Academic Press: New York; 1987; Vol. 31.
(8) Chen, Y. L.; Braselton, J.; Forman, J.; Gallaschun, R. J.; Mansbach, R.; Schmidt, A. W.; Seeger, T. F.; Sprouse, J. S.; Tingley, F. D.; Winston, E.; Schulz, D. W. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1377–1384.
(9) Basnet, A.; Thapa, P.; Karki, R.; Na, Y.; Jahng, Y.; Jeong, B.-S.; Jeong, T. C.; Lee, C.-S.; Lee, E.-S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 4351–4359.
(10) Langtry, H. D.; Markham, A. *Drugs* **1999**, *58*, 725–742.
(11) Riendeau, D.; Percival, M. D.; Brideau, C.; Charleson, S.; Dubé, D.; Ethier, D.; Falgueyret, J. P.; Friesen, R. W.; Gordon, R.; Greig, G.; Guay, J.; Mancini, J.; Ouellet, M.; Wong, E.; Xu, L.; Boyce, S.; Visco, D.; Girard, Y.; Prasit, P.; Zamboni, R.; Rodger, I. W.; Gresser, M.; Ford-Hutchinson, a W.; Young, R. N.; Chan, C. C. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, *296*, 558–566.
(12) Kletas, D.; Li, W.; Han, Z.; Papadoulos, V. *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *67*, 1927–1932.
(13) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry, 5th Eds, Willey-Blackwell: Oxford, UK*; 2010.
(14) Durola, F.; Sauvage, J.-P.; Wenger, O. S. *Chem. Commun.* **2006**, *2*, 171–173.
(15) Kozhevnikov, V. N.; Kozhevnikov, D. N.; Nikitina, T. V; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Zabel, M.; König, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2882–2888.
(16) Sweetman, B. A.; Müller-Bunz, H.; Guiry, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4643–4646.
(17) Tang, B.; Yu, F.; Li, P.; Tong, L.; Duan, X.; Xie, T.; Wang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3016–3023.
(18) Havas, C. F.; Leygue, N.; Danel, M.; Mestre, B.; Galaup, C.; Picard, C. *Tetrahedron* **2009**, 7673–7686.
(19) Yan, B.-P.; Cheung, C. C. C.; Kui, S. C. F.; Xiang, H.-F.; Roy, V. a. L.; Xu, S.-J.; Che, C.-M. *Adv Mater* **2007**, *19*, 3599–3603.
(20) Kaes, C.; Katz, A.; Hosseini, M. W. *Chem Rev* **2000**, *100*, 3553–3590.
(21) Linder, I.; Gerhard, M.; Schefzig, L.; Andrä, M.; Bentz, C.; Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *30*, 6070–6077.
(22) Martin, R. M.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2501–2507. Takahashi,T. ;Tsai, F.Y. ; li, Y.;Wang, H.; Kondo,Y.; Yamanaka, M.; Nakajima, K. ; Kotora, M. *J. Am.Chem .Soc,* **2002**, *124*, 5059-5067Takahashi,T. Tsai, F.Y., Kotora, M. *J. Am.. Chem., Soc,* **2000**, *122*, 4994-4995.
(23) Diring, S.; Retailleau, P.; Ziessel, R. *Synlett* **2007**, *19*, 3027–3031.
(24) Gorobets, N. Y.; Yousefi, B. H.; Belaj, F.; Kappe, C. O. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8633–8644.
(25) Spinella, S. M.; Guan, Z.-H.; Chen, J.; Zhang, X. *Synthesis* **2009**, *18*, 3094–3098.
(26) Mello, J. V; Finney, N. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4263–4265.
(27) Doebelin, C.; Wagner, P.; Bertin, I.; Simonin, F.; Schmitt, M.; Bihel, F.; Bourguignon, J.-J. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 10296–10300.
(28) Usuki, T.; Yamada, H.; Hayashi, T.; Yanuma, H.; Koseki, Y.; Suzuki, N.; Masuyama, Y.; Lin, Y. Y. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3233–32355.
(29) Bracher, F.; Daab, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *14*, 2288–2291.
(30) Daykin, L. M.; Siddle, J. S.; Ankers, A. L.; Batsanov, A. S.; Bryce, M. R. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 668–675.
(31) Ehlers, P.; Neubauer, A.; Lochbrunner, S.; Villinger, A.; Langer, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1618–1621.
(32) Bera, M. K.; Hommes, P.; Reissig, H.-U. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11838–11843.
(33) Gholap, S. L.; Hommes, P.; Neuthe, K.; Reissig, H.-U. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 318–321.
(34) Palacios, F.; Alonso, C.; Rubiales, G.; Ezpeleta, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *11*, 2115–2122.
(35) He, Z.; Dobrovolsky, D.; Trinchera, P.; Yudin, A. K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 334–337.
(36) Wishka, D. G.; Graber, D. R.; Seest, E. P.; Dolak, L. a.; Han, F.; Watt, W.; Morris, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7851–7859.
(37) Lin, W.; Chen, L.; Knochel, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2787-2797.
(38) Song, J. J.; Yee, N. K.; Tan, Z.; Xu, J.; Kapadia, S. R.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4905–4907.
(39) Maligres, P. E.; Li, J.; Krska, S. W.; Schreier, J. D.; Raheem, I. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9071–9074.
(40) Katan, C.; Terenziani, F.; Mongin, O.; Werts, M. H. V.; Porres, L.; Pons, T.; Mertz, J.; Tretiak, S.; Blanchard-Desce, M. *J. Phys. Chem. A.* **2005**, *109*, 3024-3037.
(41) Diwu, Z.; Zhang, C.; Klaubert, R. P.; Haughland, J. *J. Photochem. Photobiol.* **2000**, *131*, 95-100.
(42) Detert, H.; Schmidt, V. *J. Phys. Org. Chem.* **2004**, *17*, 1051-1056.
(43) Lartia, R., Allain, C., Bordeau, G., Schmidt, F., Fiorini-Debuisscert, C., Charra, F., Teulade-Fichou, M.-P., *J. Org. Chem*., **2008**, *73*, 1732-1744.
(44) Panthi, K.; Adhikari, R. M.; Kinstle, T. H. *J. Phys. Chem. A*, **2010**, *114*, 4542–4549.
(45) Cornec, A. S.; Baudequin, C.; Fiol-Petit, C.; Plé, N.; Dupas, G.; Ramondenc, Y., *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, *10*, 1908–1915.
(46) Achelle, S., Robin-le Guen, F., *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 4491-4496.
(47) Brouwer, A. M., *Pure Appl. Chem.*, **2011**, *83*, 2213–2228.
(48) Weast, R. C., Handbook of Chemistry and Physics ; 56th edition ; Cleveland (Ohio) C.R.C. press inc. **1975**.
(49) Kenfack, .C. A., Klymchenko, A. S. ; Duportail, G.; Burger, A.; Mély, Y. *Phys. Chem. Chem. Phys*., **2012**, *14*, 8910-8918.

1.5. Conclusion sur la synthèse de pyridines polysubstituées

L'ensemble de ses travaux nous a permis de développer une méthodologie de synthèse efficace pour la polysubstitution des pyridines. Cette stratégie consiste à introduire le substituant en position 2 de la pyridine en dernière étape de la synthèse et pourrait de ce fait être aussi efficace pour la synthèse des 2-aminoalkylpyridines polysubstituées (composés **328**, **344**, **351**, etc).

Le contrôle de la régiosélectivité étant totale, il est facile d'imaginer la substitution des différentes positions de la pyridine par d'autres réactions pallado-catalysées (Buchwald-Hartwig, Sonogashira, Negishi,…) pour insérer de la diversité autour de cette plateforme azahétérocyclique.

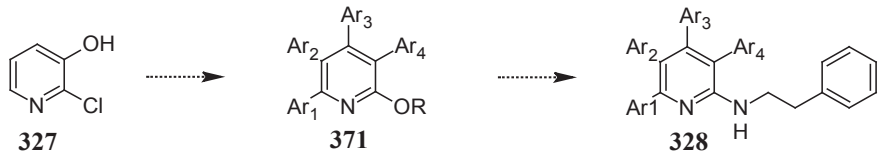


Schéma 103: Possibilité d'obtenir les 2-amino-tétraarylpyridines **328** à partir du dérivé **371**

2. Synthèse de différents azahétérocyles via une substitution nucléophile d'un groupement azido.

2.1. Etude d'une réaction inattendue

Lors de la réalisation du couplage peptidique entre l'aniline **290** et l'acide 3-azidopropionique (chapitre IV), une réaction inattendue s'est produite. Le produit isolé de cette réaction, correspondait après analyse RMN à une urée cyclique. Cette réaction a été réalisée en présence de HATU à 40°C.

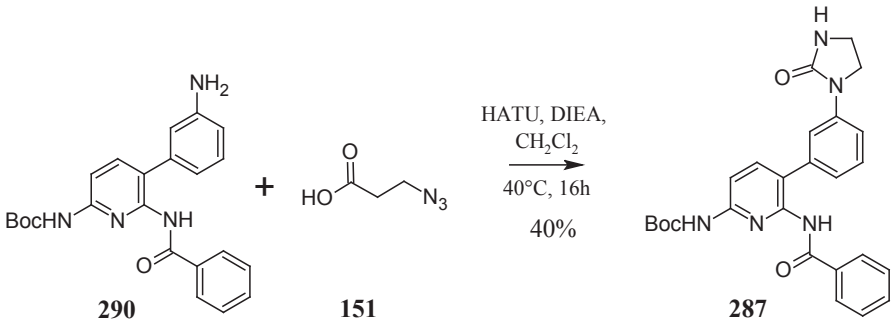


Schéma 104: Réaction de couplage peptidique engendrant la formation d'une urée cyclique.

Pour mieux comprendre cette réaction inattendue, nous l'avons explorée avec un synthon moins complexe. L'analyse LC/MS du brut réactionnel a montré en plus de l'urée cyclique **372**, la présence d'un dérivé acrylamide **373** et d'un ester méthylique portant une aniline **374**. Le résultat obtenu nous indique une mobilité du groupement azido. La formation de l'urée **372** sous entend une réaction de Curtius. La présence de l'acrylamide **373** suggère une élimination de l'azide et l'ester **374** pourrait résulter d'une réaction de substitution nucléophile du N_3 par l'aniline.

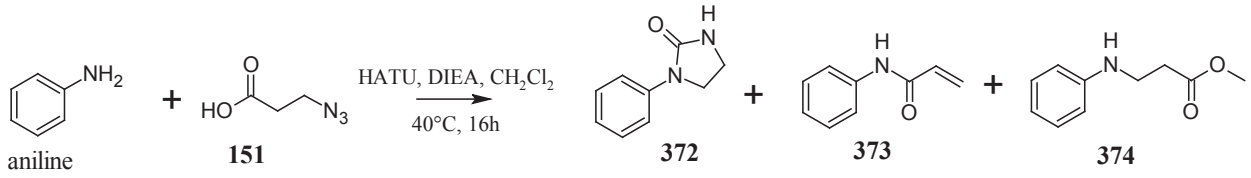


Schéma 105: Produits formés lors du couplage peptidique entre l'aniline et l'acide 3-azisopropanoique **151**.

Nous avons également mis en réaction des dérivés de phénylhydrazine qui ont la propriété d'être des dinucléophiles. Cette double nucléophilie nous a permis de déterminer l'ordre des réactions sur l'acide 3-azidopropionique activé : le couplage peptidique ou la substitution du groupement azido et a conduit à l'obtention de la pyrrolidin-3-one **375**. D'après les analyses RMN, le groupe phényle se trouve sur l'azote en α du carbonyle. La structure du composé **375** indique que la première réaction se situe au niveau du carbone portant le N_3 suivie de la réaction sur le carbonyle activé.

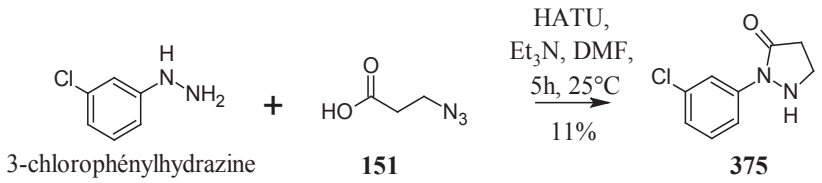


Schéma 106: Formation d'une pyrrolidin-3-one **375** à partir d'une hydrazine

Les rendements initialement obtenus n'ont pas été satisfaisants. Pour augmenter la proportion de pyrrolidin-3-one formée, nous avons modulé plusieurs paramètres : nature de l'agent de couplage, base, solvant.

La mise en réaction de divers substrats aminés avec l'acide 3-azidopropanoique en présence de DIC permet la synthèse de divers azahétérocycles. Nous avons ainsi obtenu des dérivés de type pyrrolidin-3-one (composé **375**), un bicyle (composé **377**) et un tricycle azoté (composé **378**), ainsi que des imidazolin-2-ones substituées (composé **372)**. Un mécanisme réactionnel a pu être postulé d'après les analyses RMN réalisées au cours de la réaction.

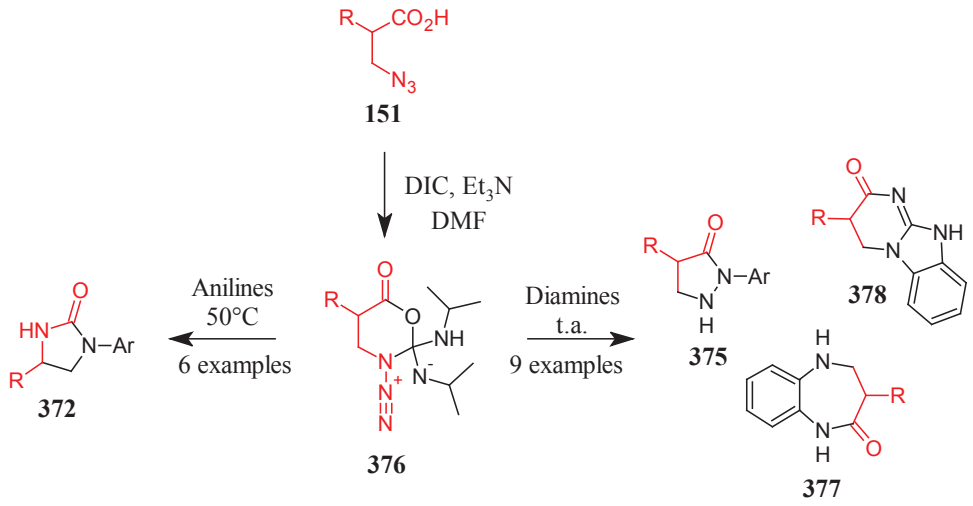


Schéma 107: Formation de divers azahétérocycle à partir de dérivés d'acide 3-azidopropionique

L'ensemble de ces travaux est décrit dans le manuscrit ci-joint et est actuellement en cours de soumission.

2.2. Publication

Nucleophilic substitution of azide acting as a pseudo leaving group: one-step synthesis of various azaheterocycles

Doebelin, C. ; Schmitt, M. ; Antheaume, C. ; Bourguignon, J.-J. ; Bihel, F.; *J. Org. Chem.,* **2013***, 78*, 11335-11341.

JOC The Journal of Organic Chemistry

Article

pubs.acs.org/joc

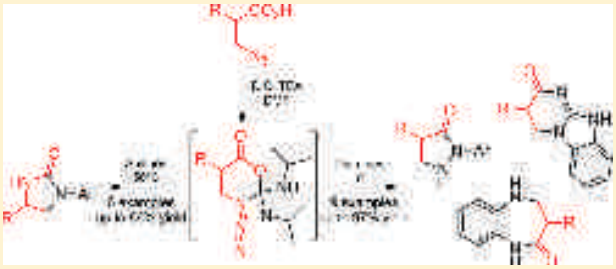
Nucleophilic Substitution of Azide Acting as a Pseudo Leaving Group: One-Step Synthesis of Various Aza Heterocycles

Christelle Doebelin, Martine Schmitt, Cyril Antheaume, Jean-Jacques Bourguignon, and Frédéric Bihel*

Laboratoire d'Innovation Thérapeutique, UMR7200, CNRS, Université de Strasbourg, Faculté de pharmacie, 74, route du rhin, 67400 Illkirch, France

Supporting Information

ABSTRACT: The reaction of 3-azidopropanoic acid with the carbodiimide-based coupling reagent DIC leads to a six-membered-ring intermediate acting as a versatile precursor to a diverse set of aza heterocycles, including mono-, bi-, and tricyclic compounds.



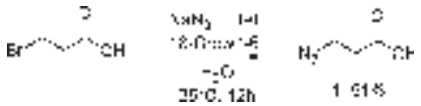
INTRODUCTION

Since the first description of phenyl azides by Grieß in 1864,[1] organic chemistry involving organic azides has been extensively developed, leading to the synthesis of amino acids as well as a diverse range of aza heterocycles.[2] Over the last decades, organic azides have been reported to exhibit a wide range of chemical reactivities. Because of their 1,3-dipolar character, azides react with electron-deficient compounds at N_1 and with electron-rich compounds at N_3, providing access to [3 + 2] cycloaddition reactions with unsaturated substrates.[3] Organic azides can also behave as pseudonitrenes and allow for the formation of a new bond to nitrogen N^1, with loss of molecular nitrogen.[4] In contrast, the pseudohalogenic character of aliphatic azides is less well-known. Although azides have been reported to undergo elimination to form alkenes,[5] to our knowledge no nucleophilic substitution has ever been reported of an azido group in an aliphatic chain. Herein, we describe the unexpected reactivity of 3-azidopropionic acid with standard coupling reagents such as carbodiimides, opening access to a variety of aza heterocyclic systems under mild conditions.

RESULTS AND DISCUSSION

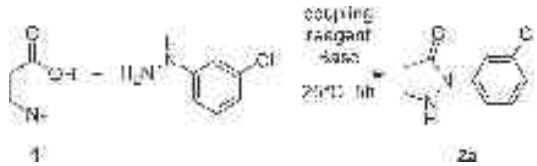
During our work on chemical probe synthesis using Click chemistry, we planned to couple the short spacer 3-azidopropanoic acid **1** (Scheme 1) with a phenylhydrazine derivative, using classical

Scheme 1. One-Step Synthesis of 3-Azidopropionic Acid 1 As Described by Kuang et al.[6]



reaction conditions (COMU, TEA, DMF, room temperature, 5 h). Surprisingly, the expected hydrazide was not formed, and only pyrazolidin-3-one **2a** was isolated in moderate yield (Table 1, entry 1).

Table 1. Optimization of the Synthesis of the Pyrazolidin-3-one 2a[a]



entry	coupling reagent	base	solvent	yield, %[b]
1	COMU	TEA	DMF	49
2	PyBOP	TEA	DMF	16
3	HATU	TEA	DMF	11
4	DIC	TEA	DMF	91 (82)[c]
5	DCC	TEA	DMF	89
6	EDCI	TEA	DMF	38
7	DIC	DIEA	DMF	78
8	DIC	NMM	DMF	57
9	DIC	DBU	DMF	0
10	DIC	K_2CO_3	DMF	23
11	DIC	TEA	DMSO	71
12	DIC	TEA	MeCN	60
13	DIC	TEA	dioxane	43
14	DIC	TEA	DCM	24

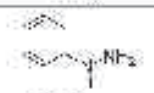
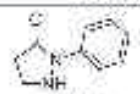
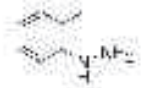
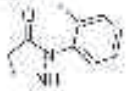
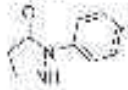
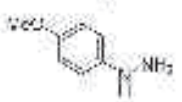
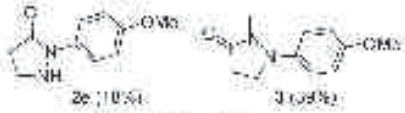
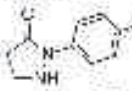
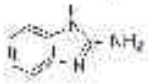
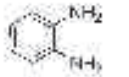
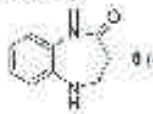
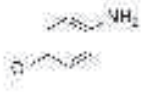
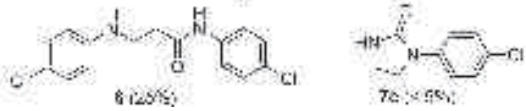
[a]Reactions were carried out on a scale of 0.26 mmol of arylhydrazine hydrochloride and 0.47 mmol of **1** in the presence of coupling reagent (0.51 mmol) and base (0.78 mmol) in 3 mL of solvent under an argon atmosphere. [b]Yield determined by HPLC/UV using caffeine as internal standard. [c]Isolated yield.

Other classical coupling reagents were also screened (Table 1); while the phosphonium salt PyBOP and the uronium salt HATU afforded **2a** in low yields, the carbodiimides DIC and DCC led to

Received: August 27, 2013
Published: October 3, 2013

 © 2013 American Chemical Society

Table 2. DIC-Mediated Cyclization Using Various Amines

Entry	Amine	Product (Isolated yield)[a]
1		 2b (69%) - (97%)[b]
2		 2c (80%)
3		 2d (58%)
4		 2e (18%) 3 (39%)
5		 2f (44%)[c]
6		4 (85%)
7		 5 (97%)
8		 6 (25%) 7c (5%)

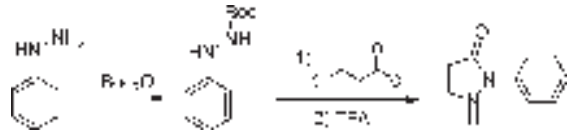
[a]Reactions were carried out on a scale of 0.26 mmol of amine hydrochloride and 0.47 mmol of **1** in the presence of coupling reagent (0.51 mmol) and base (0.78 mmol) in 3 mL of solvent under an argon atmosphere. [b]Reaction was carried out on a scale of 2 mmol of arylhydrazine. [c]Reaction mixture was heated to 50 °C.

excellent yields (entries 4 and 5). However, the water-soluble EDCI afforded **2a** in only 38% yield. Several bases were screened, with DIEA giving a result similar to that with TEA (Table 1, entries 4 and 7). In contrast, the weakly basic *N*-methylmorpholine (NMM) was found to be less efficient (entry 8), and no reaction occurred with the strongly basic DBU (entry 9). The mineral base K_2CO_3 (entry 10) was entirely ineffective. In addition to DMF, other solvents such as DMSO and MeCN gave **2a** in moderate yields (entries 11 and 12), while dioxane or DCM led to lower yields (entries 13 and 14).

When the reaction was conducted on a small or large scale (0.2 or 2 mmol of phenylhydrazine, respectively), **2b** was recovered in excellent yield (Table 2). A set of experiments employing substituted phenylhydrazines illustrated the transformation's general substituent tolerance. The sterically hindered *o*-tolylhydrazine afforded **2c** in 80% yield. With the electron-withdrawing 4-nitrophenyl group, the reaction mixture had to be heated to 50 °C to afford **2f** in 44% yield. In contrast, the electron-donating group 4-methoxyphenyl led to an increase in the nucleophilicity of the nitrogen bearing the aromatic ring, affording **2e** in only 18% yield and its regioisomer 1-(4-methoxyphenyl)-pyrazolidin-3-one (**3**) in 39% yield.

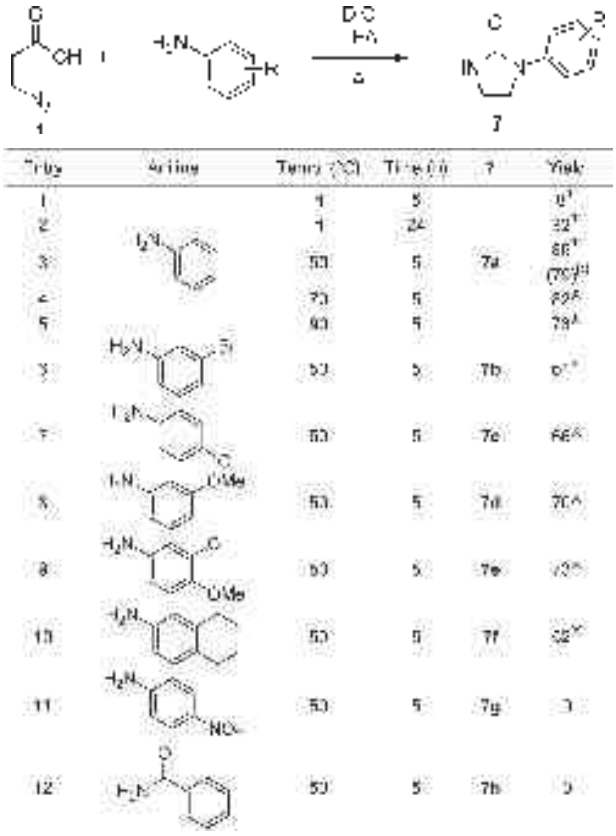
As a comparison, the synthesis of 2-arylpyrazolidin-3-one **2b** was previously described starting with Boc protection of the hydrazine NH_2 group, followed by cyclization with 3-chloropropanoyl chloride and, finally, N-Boc deprotection. This three-step strategy afforded 2-phenylpyrazolidin-3-one (**2b**) in 52% global yield (Scheme 2).[7]

Scheme 2. Reported Synthesis of 2-Arylpyrazolidin-3-one 2b[7]



We next extended the reaction to other nucleophiles bearing two amino groups. Thus, 2-aminobenzimidazole and 1,2-diaminobenzene afforded the [6 + 5 + 6] tricyclic guanidine **4**[8] and the [6 + 7] bicyclic compound **5**, respectively, in excellent yields. In contrast to the arylhydrazines and aryldiamines studied, aliphatic amines or hydrazines are too reactive and lead to complex mixtures. However, the monoamine 4-chloroaniline afforded the target compound **6** in poor yield, and a number of byproducts were also formed. Among the byproducts, we were able to identify the cyclic urea 1-(4-chlorophenyl)imidazolidin-2-one (**7c**) as a component of the product mixture (Table 2, entry 8). Nevertheless, the recovery of cyclic urea **7c** suggested a mechanism involving a Curtius rearrangement. Indeed, by just heating the reaction mixture at 50 °C, imidazolidin-2-one **7a** could be obtained in 86% yield (Table 3, entry 3). Higher temperatures did not improve the yield of **7a**. A set of substituted anilines were screened, and imidazolidinones **7a–f** were obtained in yields ranging from 52% to 86% (Table 3, entries 6–10). No reaction occurred with the electron-withdrawing 4-nitroaniline (Table 3, entry 11). Similarly, benzamide did not appear to be nucleophilic enough to react (Table 3, entry 12).

Table 3. Optimization of the Synthesis of Imidazolidinones 7[a]



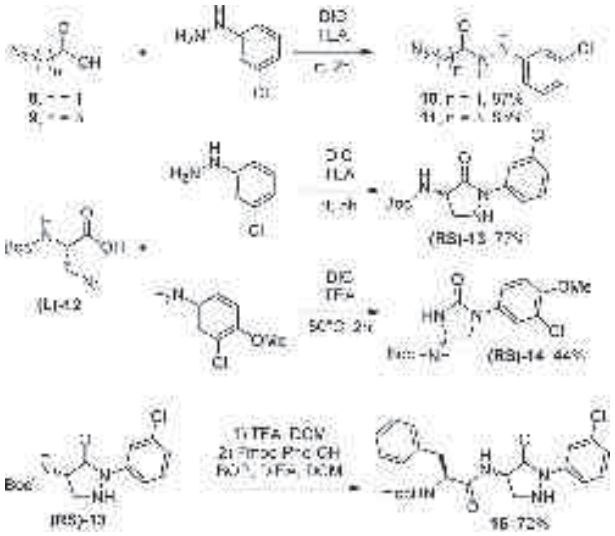
[a]Reactions were carried out on a scale of 0.39 mmol of arylamine and 0.70 mmol of **1** in the presence of coupling reagent (0.78 mmol) and base (0.78 mmol) in 4.5 mL of solvent under an argon atmosphere. [b]Yield determined by HPLC/UV using internal standard. [c]Isolated yield.

We next focused on homologues of 3-azidopropanoic acid (**1**) (Scheme 3). When 2-azidoacetic acid[9] (**8**) or 4-azidobutanoic acid[10] (**9**) was used with 3-chlorophenylhydrazine, the expected cyclic products were not obtained. Instead, the corresponding 2-azidoacetohydrazide (**10**) and 4-azidobutanehydrazide (**11**) were obtained in good yields, highlighting the importance of the *β*-position of the azido group in the transformation.

Additional insights were gained when the chiral serine azido derivative **12** (described by Panda et al.)[11] was subjected to the transformation. The reaction of (**L**)-**12** with 3-chlorophenylhydrazine in the presence of DIC and TEA at 50 °C led to the completely racemized pyrazolidin-3-one (**RS**)-**13** in 77% yield. The analogous reaction of (**L**)-**12** with 3-chloro-4-methoxyaniline afforded the racemic cyclic urea (**RS**)-**14** in 44% yield (Scheme 3). Loss of chirality in **13** was verified by the introduction of a second chiral group (Scheme 3). Briefly, the Boc group was cleaved with trifluoroacetic acid, and the resulting amino function was coupled with Fmoc-L-Phe-OH to form **15** in 72% global yield. ^{1}H and ^{13}C NMR analysis established that **15** was recovered as a mixture of two diastereoisomers in a 1:1 ratio, highlighting the racemic form of the precursor **13**. The racemization was confirmed by starting with the enantiomer (**D**)-**12** (data not shown).

This set of experiments allowed us to gain an insight into the possible mechanism by which this reaction may be operating. In the reaction leading to 2-arylpyrazolidin-3-ones **2**, the presence

Scheme 3. DIC-Mediated Cyclization Using Various Azido Derivatives



of an aryl group at the 2-position led us to hypothesize that the initial nucleophilic attack by the hydrazine displaces the azido group. However, an unmodified azido group is not considered to be a good leaving group. Consequently, we postulate the formation of an intermediate showing electrophilic nature at the position bearing the azide. In the absence of a coupling reagent, no reaction occurred, and hence, we propose **A** to be the first intermediate of a possible mechanism (Figure 1).

Then, taking into account that the known ability of the nitrogen N_1 of the azido group to react with electrophilic centers such as ketones and aldehydes[12] and that the reaction did not proceed with homologous azidoalkanoic acids **8** and **9**, we proposed the formation of the six-membered-ring intermediate **B**, resulting from intramolecular nucleophilic attack of the azido N_1 at the oxygen-bearing carbon of the ureido ether moiety of intermediate **A**. Moreover, we have seen with the chiral serine azido derivative (**L**)-**12** that the reaction led to compound (**RS**)-**13** through a complete racemization of the chiral center originally present. One way to explain this racemization is to consider an equilibrium between **B** and the corresponding acrylate derivative **C**. To validate this hypothesis, the reaction was followed by NMR analysis in the absence of hydrazine, in order to identify the reaction intermediates. After a few minutes in DMF-d_7, quantitative ^{13}C and ^{1}H NMR analysis indicated the complete disappearance of the starting carboxylic acid **1**, which was replaced by a mixture of two new compounds in a 9:1 ratio.[13] The minor compound **C** gave the characteristic peaks of an acrylate derivative, while the major compound **B** still showed both CH_2 groups. This mixture appeared to be stable for more than 1 h in DMF-d_7 at 25 °C. Addition of hydrazine led to the rapid disappearance of both compounds **B** and **C**. In model studies carried out under the experimental conditions described in Table 2, no 1,4-aza-Michael addition was observed between ethyl acrylate and phenylhydrazine or aniline (Scheme 4).

This result suggests **B** as the likely key intermediate. Moreover, an equilibrium between **B** and **C** is probably achieved very quickly, as only traces of acrylhydrazide derivatives were detected by LCMS at the end of the reaction. Intermediate **B** could then react quickly with the NH_2 group of the arylhydrazine, opening the ring to form intermediate **D**. A final intramolecular ring

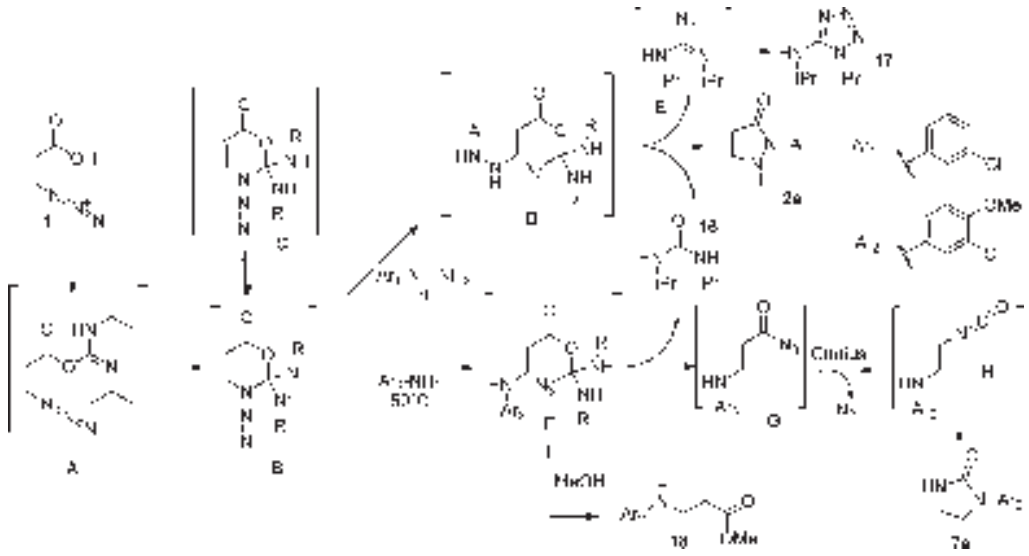
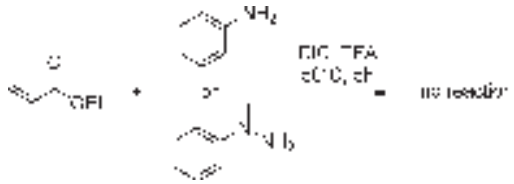


Figure 1. Possible mechanism.

Scheme 4. Reaction between Ethyl Acrylate and Phenylhydrazine or Aniline



closure then occurs, leading to **2a**, along with byproducts such as the expected urea **16** and the 5-aminotetrazole **17**. By HPLC, we were able to observe the concomitant formation of **2a** and **17** (Figure 2). The tetrazole ring results from the electrocyclization

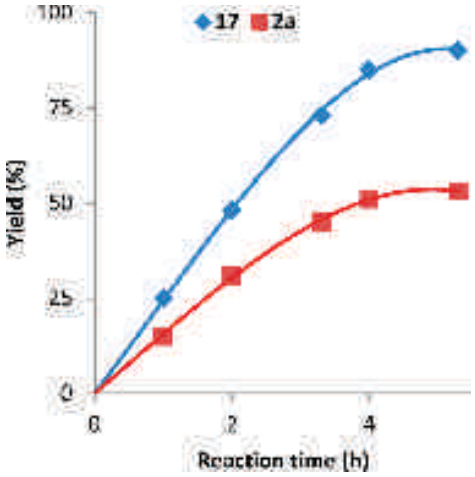


Figure 2. Concomitant formation of **2a** and **17**.

of intermediate **E**, as proposed by Batey et al.[14] An earlier electrocyclization has been also considered, but in this case, the azide group would not have been available for the Curtius rearrangement. Intermediate **B** can also react with aniline, leading to **F** after ring opening. Nucleophilic attack of the amino group to form a four-membered ring was not observed, and with heating (50 °C), Curtius rearrangement occurred via intermediate **G**, leading to urea **7e**. Kinetic experiments were performed using HPLC/UV after quenching of the reaction with methanol (Figure 3). During the first 20 min following the

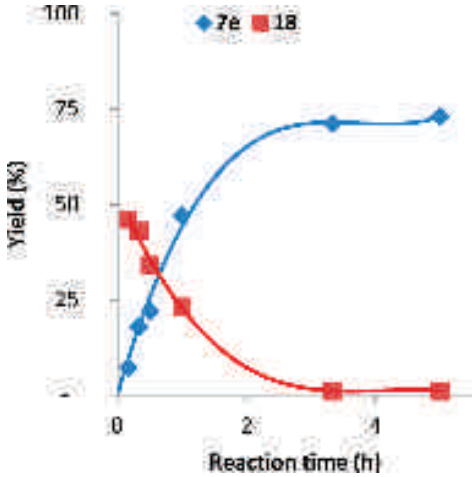


Figure 3. Kinetics of formation of the urea **7e** through the intermediate **F**. The reaction was quenched with methanol at different times. **7e** and **18** were quantified by HPLC/UV. By measuring the disappearance of **18** resulting from the reaction of intermediate **F** with methanol, we were able to observe the concomitant formation of **7e** with the disappearance of **F** during the course of the reaction.

aniline addition, the major compound was found to be the ester **18**; its proportion gradually decreased along with the appearance of **7e**. The reaction rate appeared to be determined by the Curtius rearrangement.

■ CONCLUSION

We have shown for the first time that an aliphatic azido group can act formally as a pseudo leaving group in a nucleophilic substitution under mild conditions. This reaction proceeds through an original mechanism, opening a highly efficient access to a variety of aza heterocycles, including mono-, di- and tricycles.

EXPERIMENTAL SECTION

General Experimental Methods. Chemicals and solvents were purchased from commercial suppliers. Abbreviations: COMU, (1-cyano-2-ethoxy-2-oxoethylideneaminooxy)dimethylaminomorpholino-carbenium hexafluorophosphate; DCC, *N*,*N*′-dicyclohexylcarbodiimide; DIC, *N*,*N*′-diisopropylcarbodiimide; EDCI, *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N*′-ethylcarbodiimide hydrochloride; HATU, 1-[bis(dimethylamino)-methylene]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium 3-oxide hexafluorophosphate; PyBOP, (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate. Analytical thin-layer chromatography was performed using silica gel plates, and plates were visualized by exposure to ultraviolet light. Compounds were purified using flash chromatography on silica gel (particle size 0.040−0.063 mm) or on a reverse-phase column. Yields refer to isolated compounds, estimated to be >97% pure as determined by ^{1}H NMR or HPLC. ^{1}H and ^{13}C NMR spectra were recorded on 300, 400, and 500 MHz spectrometers for proton and 100 or 125 MHz for carbon. The 500 MHz spectrometer was equipped with a cryoprobe to provide quantitative and high-sensitivity carbon spectra. All chemical shift values and coupling constants *J* are quoted in ppm and in Hz, respectively. Infrared analyses were performed by FT-IR. Analytical RP-HPLC-MS was performed using a C18 column (30 mm × 1 mm; 1.9 μm) using the following parameters: (1) the solvent system A (acetonitrile) and B (0.05% TFA in H2O); (2) the linear gradient t = 0 min with 98% B, t = 5 min with 5% B, t = 6 min with 5% B, t = 7 min with 98% B, and t = 9 min with 98% B; (3) flow rate of 0.3 mL/min; (4) column temperature 50 °C; (5) ratio of products determined by integration of spectra recorded at 210 or 254 nm; (6) ionization mode MM-ES+APCI. High-resolution spectra (HRMS) were recorded on a QTOF mass analyzer with electrospray ionization (ESI).

Warning! Low-molecular-weight carbon azides used in this study are potentially explosive. As free azide ion is formed during the reaction, there is also a potential for the formation of hydrazoic acid as well. Appropriate protection measures should always be taken when handling these compounds.

General Methods. *Method A: Preparation of the Compounds **2a−f, 3−6, 10, 11, and 13**.* Diisopropylcarbodiimide (DIC; 2 equiv, 81 μL, 0.51 mmol) and Et_3N (3 equiv, 109 μL, 0.78 mmol) were mixed together, and then 3-azidopropanoic acid (**1**; 1.8 equiv, 0.47 mmol) in DMF (5 mmol/mL) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at 25 °C for 5 min. Then, a solution of amine hydrochloride (1 equiv, 0.26 mmol) in DMF (0.09 mmol/mL) was flushed with argon for 10 min and added dropwise to the reaction. The reaction vial was wrapped with aluminum foil to protect it from light, and the reaction mixture was stirred at 25 °C for 5 h under argon. The solvent was concentrated under vacuum, and the crude product was purified by reverse-phase flash chromatography using H_2O (0.05%TFA)/MeOH to give the expected products: **2a−f**, **3−6**, **10**, **11**, and **13**.

*Method B: Preparation of the Compounds **7a−f** and **14**.* DIC (2 equiv, 120 μL, 0.78 mmol) and Et_3N (2 equiv, 109 μL, 0.78 mmol) were mixed together, and then 3-azidopropanoic acid (**1**; 1.8 equiv, 0.70 mmol) in DMF (5 mmol/mL) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at 25 °C for 5 min. Then, a solution of aniline (1 equiv, 0.39 mmol) in DMF (0.09 mmol/mL) was flushed with argon for 10 min and added dropwise to the reaction. The reaction vial was wrapped with aluminum foil to protect it from light, and the reaction mixture was stirred at 50 °C for 5 h under argon. The solvent was concentrated under vacuum, and the crude product was purified by silica gel flash chromatography using EtOAc/heptane to give the expected products: **7a−f** and **14**.

2-(3-Chlorophenyl)pyrazolidin-3-one (2a).[15] Following the general method A, **2a** was obtained as an oil (42 mg, 0.21 mmol, 82%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.91 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 172.0, 139.9, 134.5, 129.8, 124.1, 118.1, 116.0, 43.7, 35.6. IR (cm^{-1}): 1688, 1591, 1481, 777. HPLC: t_R = 2.69 min. ESI-MS: *m*/*z* 197.0, [M + H]$^+$.

2-Phenylpyrazolidin-3-one (2b).[16] Following the general method A, **2b** was obtained as an oil (38 mg, 0.24 mmol, 92%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.10−7.22 (m, 1H), 3.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H). ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz): δ 174.5, 140.2, 129.7, 125.7, 120.2, 44.4, 36.4. IR (cm^{-1}): 1682, 1595, 1495, 755. HPLC: t_R = 1.30 min. ESI-MS: *m*/*z* 161.3, [M + H]$^+$.

2-(2-Methylphenyl)pyrazolidin-3-one (2c). Following the general method A, **2c** was obtained as an oil (37 mg, 0.20 mmol, 80%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.19−7.34 (m, 4H), 3.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H). ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz): δ 174.3, 137.4, 137.2, 132.1, 129.8, 128.1, 127.7, 45.2, 34.3, 18.1. IR (cm^{-1}): 1681, 1495, 762. HPLC: t_R = 1.16 min. HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* [M + H]$^+$ calcd for $C_{10}H_{12}N_2O$, 177.1022; found, 177.1018.

2-(4-Bromophenyl)pyrazolidin-3-one (2d). Following the general method A, **2d** was obtained as a white solid (35 mg, 0.15 mmol, 56%). Mp: 126−128 °C. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.71−7.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.43−7.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 174.7, 139.6, 132.7, 121.5, 118.0, 44.4, 36.4. IR (cm^{-1}): 1672, 1588, 1485, 1075. HPLC: t_R = 2.81 min. HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* [M + H]$^+$ calcd for $C_9H_9BrN_2O$, 240.9971; found, 240.9968.

2-(4-Methoxyphenyl)pyrazolidin-3-one (2e). Following the general method A, **2e** was obtained as a white solid (9 mg, 0.047 mmol, 18%). Mp: 114−115 °C. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H). ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz): δ 173.7, 158.4, 133.2, 122.3, 114.8, 55.9, 44.3, 36.0. IR (cm^{-1}): 1681, 1508, 1245, 1032, 830. HPLC: t_R = 1.74 min. HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* [M + H]$^+$ calcd for $C_{10}H_{12}N_2O_2$, 193.0972; found, 193.0968.

2-(4-Nitrophenyl)pyrazolidin-3-one (2f). Following the general method A (the reaction mixture was heated at 50 °C), **2f** was obtained as a yellow solid (28 mg, 0.11 mol, 44%). Mp: 186−187 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.27 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 6.47 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.38 (m, 2H), 2.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 100 MHz): δ 173.9, 144.6, 142.1, 124.9, 117.2, 43.0, 35.2. IR (cm^{-1}): 1693, 1593, 1510, 1496, 1312, 847. HPLC: t_R = 2.31 min. HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* [M + H]$^+$ calcd for $C_9H_9N_3O_3$, 208.0717; found, 208.0710.

1-(4-Methoxyphenyl)pyrazolidin-3-one (3). Following the general method A, **3** was obtained as a white solid (19 mg, 0.10 mmol, 39%). Mp: 145−147 °C (lit.[17] mp 144−146 °C). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.81 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.50 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz): δ 177.2, 157.5, 146.5, 119.6, 115.5, 57.0, 56.0, 30.7. IR (cm^{-1}): 1673, 1508, 1247, 1034, 833. HPLC: t_R = 2.10 min. ESI-MS: *m*/*z* 193.0, [M + H]$^+$.

2,10-Dihydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazol-4(3H)-one (4). Following the general method A, **4** was obtained as a white solid (41 mg, 0.22 mmol, 85%). Mp: 264−165 °C (lit.[18] mp 260−262 °C). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11.43 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.03−7.19 (m, 2H), 4.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 100 MHz): δ 168.1, 148.1, 141.8, 132.9, 121.2, 120.6, 117.2, 108.8, 40.1, 36.9, 30.0. IR (cm^{-1}): 1681, 1516, 1453, 746. HPLC: t_R = 0.98 min. ESI-MS: *m*/*z* 188.2, [M + H]$^+$.

1,3,4,5-Tetrahydro-2*H*-1,5-benzodiazepin-2-one (5). Following the general method A, **5** was obtained as a white solid (37 mg, 0.23 mmol, 87%). Mp: 138−140 °C (lit.[19] mp 140−141 °C). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 6.88−6.99 (m, 2H), 6.74−6.87 (m, 2H), 3.56−3.64 (m, 2H), 2.54−2.65 (m, 2H). ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz): δ 176.5, 141.2, 128.2, 126.6, 123.3, 121.2, 121.2, 47.6, 36.6. IR (cm^{-1}): 1662, 1175, 1131. HPLC: t_R = 0.86 min. ESI-MS: *m*/*z* 163.0, [M + H]$^+$.

***N*-(4-Chlorophenyl)-3-[(4-chlorophenyl)amino]propanamide (6).** Following the general method A (3.6 equiv of 4-chloroaniline was used; 120 mg, 0.94 mmol), **6** was obtained as a white solid (20 mg, 0.065 mmol, 25%). Mp: 138−140 °C (lit.[20] mp 141 °C). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.46 (dd, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.65 (dd, *J* = 6.7 Hz, 2H). ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz): δ 172.8, 148.7, 138.8, 130.1, 130.0, 129.8, 122.7, 122.6, 115.3, 41.2, 37.6. IR (cm^{-1}): 3306, 2924, 1657, 1492, 1090. HPLC: t_R = 4.48 min. ESI-MS: *m*/*z* 309.0, [M + H]$^+$.

1-Phenylimidazolidin-2-one (7a). Following the general method B, **7a** was obtained as a white solid (50 mg, 0.31 mmol, 79%). Mp: 163−164 °C (lit.[21] mp 162−163 °C). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.32−7.42 (m, 2H), 7.03−7.15 (m, 1H), 3.91−4.03 (m, 2H), 3.55−3.66 (m, 2H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 159.8, 140.0, 128.9, 122.8, 118.0, 45.4, 37.5. IR (cm^{-1}): 3264, 1682. HPLC: t_R = 2.22 min. ESI-MS: m/z 163.0, [M + H]$^+$.

1-(3-Bromophenyl)imidazolidin-2-one (7b). Following the general method B, **7b** was obtained as a light yellow solid (57 mg, 0.24 mmol, 61%). Mp: 127−129 °C (lit.[22] mp 127−130 °C). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.72 (s, 1H), 7.47 (dt, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.12−7.23 (m, 2H), 5.65 (brs, 1H), 3.89 (dd, J = 8.0 Hz, 2H), 3.58 (dd, J = 8.0 Hz, 2H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 159.6, 141.3, 130.0, 125.5, 122.6, 120.5, 116.1, 45.1, 37.3. IR (cm^{-1}): 3257, 2922, 1678, 1479. HPLC: t_R = 3.18 min. ESI-MS: m/z 241.0, [M + H]$^+$.

1-(3-Chlorophenyl)imidazolidin-2-one (7c). Following the general method B, **7c** was obtained as a white solid (51 mg, 0.26 mmol, 66%). Mp: 105−107 °C. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.92 (dd, J = 8.0 Hz, 2H), 3.53 (dd, J = 8.0 Hz, 2H). ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz): δ 140.8, 129.9, 129.0, 120.9, 46.9, 38.6. IR (cm^{-1}): 3446, 2923, 1696, 1496, 845. HPLC: t_R = 2.97 min. HRMS (ESI-TOF): m/z [M + H]$^+$ calcd for $C_9H_9ClN_2O$, 197.0476; found, 197.0471.

1-(3-Methoxyphenyl)imidazolidin-2-one (7d). Following the general method B, **7d** was obtained as a light yellow solid (52 mg, 0.27 mmol, 70%). Mp: 118−121 °C (lit.[23] mp 123 °C). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.25 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 8.2, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 6.62 (ddd, J = 8.3, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 8.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.52 (dd, J = 8.0 Hz, 2H). ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz): δ 161.6, 142.8, 130.5, 111.5, 109.4, 105.7, 55.7, 46.8, 38.4. IR (cm^{-1}): 3448, 2928, 1693, 841. HPLC: t_R = 2.54 min. ESI-MS: m/z 193.0, [M + H]$^+$.

1-(3-Chloro-4-methoxyphenyl)imidazolidin-2-one (7e). Following the general method B, **7e** was obtained as a white solid (65 mg, 0.28 mmol, 73%). Mp: 160−162 °C. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 8.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.52 (dd, J = 8.3 Hz, 2H). ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz): δ 162.1, 152.4, 135.5, 126.8, 123.5, 122.0, 119.1, 113.7, 101.4, 78.1, 75.8, 56.9, 46.9, 38.4. IR (cm^{-1}): 2927, 1697, 1504, 843. HPLC: t_R = 2.86 min. HRMS (ESI-TOF): m/z [M + H]$^+$ calcd for $C_{10}H_{11}ClN_2O_2$, 227.0582; found, 227.0578.

1-(5,6,7,8-Tetrahydronaphthalen-2-yl)imidazolidin-2-one (7f). Following the general method B, **7f** was obtained as a white solid (44 mg, 0.20 mmol, 52%). Mp: 186−188 °C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.43 (brs, 1H), 3.81 (dd, J = 8.0 Hz, 2H), 3.47 (dd, J = 8.0 Hz, 2H), 2.58−2.75 (m, 4H), 1.66−1.79 (m, 4H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 159.2, 136.5, 136.5, 130.9, 128.4, 117.8, 115.0, 44.7, 36.6, 28.7, 27.8, 22.3, 22.2. IR (cm^{-1}): 3236, 2928, 1682. HPLC: t_R = 3.16 min. HRMS (ESI-TOF): m/z [M + H]$^+$ calcd for $C_{13}H_{16}N_2O$, 217.1335; found, 217.1337.

2-Azido-*N*′-(3-chlorophenyl)acetohydrazide (10). Following the general method A, **10** was obtained as a light yellow oil (51 mg, 0.23 mmol, 87%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75−6.81 (m, 2H), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H). ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz): δ 170.3, 151.3, 135.9, 131.3, 120.7, 113.7, 112.3, 51.8. IR (cm^{-1}): 3276, 2107, 1681, 1598, 773. HPLC: t_R = 2.83 min. HRMS (ESI-TOF): m/z [M + H]$^+$ calcd for $C_8H_8ClN_5O$, 226.0490; found, 226.0479.

4-Azido-*N*′-(3-chlorophenyl)butanehydrazide (11). Following the general method A, **11** was obtained as a light brown oil (55 mg, 0.22 mmol, 83%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73−6.79 (m, 2H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.38 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.92 (m, 2H). ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz): δ 174.9, 151.6, 135.9, 131.3, 120.5, 113.6, 113.1, 112.2, 51.9, 31.8, 25.9. IR (cm^{-1}): 3270, 2094, 1662, 1596, 771. HPLC: t_R = 3.28 min. HRMS (ESI-TOF): m/z [M + H]$^+$ calcd for $C_{10}H_{12}ClN_5O$, 254.0803; found, 254.0795.

***tert*-Butyl[1-(3-chlorophenyl)-5-oxopyrazolidin-4-yl]carbamate ((RS)-13).** Following the general method A (preactivation of the acid **12** with DIC and TEA was performed at 50 °C for 5 min), (**RS**)-**13** was obtained as a white solid (62 mg, 0.20 mmol, 77%). Mp: 148−150 °C. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 11.3, 9.3 Hz, 1H), 3.17 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H). ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz): δ 172.3, 158.0, 141.5, 135.4, 131.0, 125.3, 119.3, 117.5, 55.9, 50.1, 28.7. IR (cm^{-1}): 1688, 1592, 1366, 777. HPLC: t_R = 3.96 min. HRMS (ESI-TOF): m/z [M + Na]$^+$ calcd for $C_{14}H_{18}ClN_3O_3$, 334.0934; found, 334.0929.

***tert*-Butyl[1-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-2-oxoimidazolidin-4-yl]carbamate ((RS)-14).** Following the general method B (preactivation of the acid **12** with DIC and TEA was performed at 50 °C for 5 min), (**RS**)-**14** was obtained as a white solid (59 mg, 0.17 mmol, 44%). Mp: 280−282 °C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.40−5.53 (m, 2H), 5.28−5.38 (m, 1H), 4.16 (dd, J = 8.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.59 (dd, J = 8.5, 3.4 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 151.2, 133.0, 122.7, 120.4, 117.7, 112.5, 56.4, 52.1, 28.3. IR (cm^{-1}): 3257, 2975, 1689, 1507. HPLC: t_R = 3.77 min. HRMS (ESI-TOF): m/z [M + H]$^+$ calcd for $C_{15}H_{20}ClN_3O_4$, 342.1215; found, 342.1209.

(9*H*-Fluoren-9-yl)methyl((2*S*)-1-((1-(3-chlorophenyl)-5-oxopyrazolidin-4-yl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamate (15). (**RS**)-**13** (21 mg, 0.067 mmol) was solubilized in 0.5 mL of CH_2Cl_2 and 0.5 mL of TFA. The solution was stirred for 1 h at room temperature. The reaction was monitored by HPLC. Solvents were concentrated under vacuum to afford a light yellow solid directly used in the next step. Fmoc-Phe-OH (34 mg, 0.087 mmol) was solubilized in 1 mL of CH_2Cl_2 followed by the addition of DIEA (44 μL, 0.27 mmol) and BOP (35 mg, 0.080 mmol). The obtained solution was added to the deprotected amine. The reaction solution was stirred overnight at room temperature. The solvent was concentrated under vacuum, and the obtained residue was diluted in EtOAc. The organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$, aqueous HCl 1 N, and brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated under vacuum. The crude product was purified by chromatography on silica gel using EtOAc/heptane 7/3 to afford a diastereomeric mixture of **15** as a white solid (28 mg, 0.048 mmol, 72%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.57 (m, 1H), 7.82−7.93 (m, 3H), 7.75−7.82 (m, 1H), 7.59−7.75 (m, 3H), 7.36−7.47 (m, 3H), 7.21−7.36 (m, 6H), 7.13−7.21 (m, 2H), 6.20−6.33 (m, 1H), 4.76−4.96 (m, 1H), 4.23−4.38 (m, 1H), 4.05−4.16 (m, 2H), 3.49−3.69 (m, 1H), 2.93−3.16 (m, 2H), 2.77−2.92 (m, 1H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 100 MHz): δ 172.4, 172.3, 170.8, 170.7, 156.3, 156.3, 144.2, 144.2, 141.1, 141.1, 140.8, 140.8, 138.5, 138.4, 133.6, 133.6, 131.0, 131.0, 129.7, 129.7, 128.6, 128.5, 128.1, 128.1, 127.5, 127.5, 126.8, 126.7, 125.9, 125.8, 123.9, 123.9, 120.5, 120.5, 117.2, 117.2, 116.2, 116.2, 66.2, 66.2, 56.6, 56.6, 53.4, 53.3, 48.9, 48.6, 47.0. IR (cm^{-1}): 3275, 2926, 1709, 1686, 1657, 1531, 1262. HPLC: t_R = 5.18 min. HRMS (ESI-TOF): m/z [M + H]$^+$ calcd for $C_{33}H_{29}ClN_4O_4$, 581.1950; found, 581.1957.

***N*,*N*′-Dipropan-2-ylcarbamimidic Azide (17).** Following the general method A, **17** was quantified by HPLC. Mp: 139−140 °C. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 6.57 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.56 (dt, J = 13.3, 7.0 Hz, 1H), 3.80 (dq, J = 13.3, 7.0 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 100 MHz): δ 154.0, 47.2, 45.5, 22.4, 21.5. IR (cm^{-1}): 3268, 2978, 1673, 1594, 1139. HPLC: t_R = 2.21 min. HRMS (ESI-TOF): m/z [M + H]$^+$ calcd for $C_7H_{15}N_5$, 170.1400; found, 170.1395.

Methyl 3-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)amino]propanoate (18). Following the general method B, the reaction was quenched with MeOH, and **18** was quantified by HPLC. Mp: 43−44 °C. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (s, 4H), 3.33 (dd, J = 6.8 Hz, 3H), 2.57 (dd, J = 6.8 Hz, 2H). ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz): δ 174.3, 148.6, 144.6, 124.4, 116.1, 115.8, 113.5, 57.5, 52.1, 41.2, 34.6. IR (cm^{-1}): 3390, 2951, 1729, 1504, 1230, 1059, 1018. HPLC: t_R = 3.13 min. HRMS (ESI-TOF): m/z [M + H]$^+$ calcd for $C_{11}H_{14}ClNO_3$, 244.0735; found, 244.0734.

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

Text and figures giving ^{1}H and ^{13}C NMR spectra of intermediates **B** and **C**, along with spectra of the reported compounds. This

material is available free of charge via the Internet at http://pubs.acs.org.

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail for F.B.: fbihel@unistra.fr.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the MESR for a doctoral fellowship.

REFERENCES

(1) Griess, P. *Philos. Trans. R. Soc. London* **1864**, *13*, 377.

(2) For reviews, see (a) Chiba, S. *Synlett* **2012**, *2012*, 21−44. (b) Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188−5240. (c) Scriven, E. F. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297−368. (d) L'Abbé, G. *Chem. Rev.* **1968**, *1*, 345−363.

(3) For reviews, see: (a) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952−3015. (b) Schilling, C.; Jung, N.; Bräse, S. In *Organic Azides: Synthesis and Applications*; Bräse, S., Banert, K., Eds.; Wiley: Chichester, U.K., 2010; pp 269−284.

(4) For reviews, see: (a) Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1304−1309. (b) Driver, T. G. *Org. Biomolec. Chem.* **2010**, *8*, 3831−46.

(5) Selected examples: (a) Chabaud, L.; Landais, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6995−6998. (b) Chabaud, L.; Landais, Y.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4257−4260. (c) Masterson, D. S.; Porter, N. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4253−4256. (d) Mcdonald, F. E.; Connolly, J. C. B.; Gleason, M. M.; Towne, T. B.; Treiber, K. D. *J. Org. Chem.* **1993**, 6952−6953. (e) Wrobleski, A.; Aubé, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 886−889. (f) Garcia-Martin, M. G.; de Paz Banez, M. V.; Galbis, J. A. *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, *20*, 145−157.

(6) Kuang, G.-C.; Michaels, H. A.; Simmons, J. T.; Clark, R. J.; Zhu, L. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6540−6548.

(7) Fabio, R. D.; Araldi, G.; Baraldi, D.; Cugola, A.; Donati, D.; Gastaldi, P.; Giacobbe, S. A.; Micheli, F.; Pentassuglia, G. *Farmaco* **2001**, *56*, 791−798.

(8) The position of the double bond was determined by 2D-NMR (NOESY).

(9) Choi, I.; Kim, Y.-K.; Min, D.-H.; Lee, S.; Yeo, W.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16718−16721.

(10) Chouhan, G.; James, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2754−2757.

(11) Panda, G.; Rao, N. V. *Synlett* **2004**, 714−716.

(12) Gracias, V.; Frank, K. E.; Milligan, G. L.; Aubé, J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16241−16252.

(13) ^{1}H and ^{13}C NMR spectra of intermediates **B** and **C** are given in the Supporting Information.

(14) Batey, R. A.; Powell, D. a. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3237−3240.

(15) Siddiqui, M. A.; Mansoor, U. F.; Reddy, P. A. P.; Madison, V. S. *U. S. Pat. Appl. Pub.* US 2007/0167426 A1, 2007.

(16) Eberle, M. K.; Brzechffa, L. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3775−3780.

(17) Zhurin, R. B.; Lishenok, O. E.; Abritalin, V. L.; Simonova, N. I. *Zh. Obshch. Khim.* **1961**, *31*, 2758−2761.

(18) Shazhenov, A. A.; Kadyrov, C. S. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1977**, *10*, 1389−1393.

(19) Bachman, G. B.; Heisey, L. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1985−1988.

(20) Michurin, A. A.; Zil'berman, E. N. *Zh. Obshch. Khim.* **1964**, *34*, 575−579.

(21) McKay, A. F.; Braun, R. O. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 1829−1834.

(22) Shinde, A. K.; Chouhan, B. S.; Dasgupta, S.; Giridhar, R.; Rosenthal, P.; Gut, J.; Yadav, M. R. *Lett. Drug Des. Discovery* **2009**, *6*, 258−267.

(23) Llopart, C. C.; Ferrer, C.; Joule, J. A. *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 1649−1661.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Mon projet de recherche s'inscrivait clairement dans une problématique pharmacochimique, à savoir la conception et la synthèse d'outils pharmacologiques pouvant contribuer à une meilleure compréhension des rôles physiologiques respectifs des deux types de récepteurs couplés aux protéines G, les R-NPFF (existence de deux sous-types) et GPR54. Il faut noter que ces RCPG's appartiennent à une sous-famille de récepteurs de neuropeptides contenant d'autres candidats (GPR10, GPR103, récepteurs du NPY, récepteurs opiacés, etc), et qu'il est quasi impossible avec les moyens offerts en milieu académique de suivre en parallèle pour tous les composés synthétisés l'affinité pour tous ces RCPG's. Malgré tout nous avions pour ce projet d'équipe l'ambition d'étudier en parallèle cinq RCPG's $NPFF_1$ et $NPFF_2$, GPR54, GPR103 et GPR10. L'équipe de Biologie Moléculaire responsable du "screening" était fortement occupé par cette mission. Nous avions utilisé initialement un tétrapeptide le FFRFamide pour pouvoir disposer d'un radio-ligand (marquage à l'iode 125). Nous avons alors eu la mauvaise surprise de retrouver des résultats significativement différents des résultats initialement obtenus. Pendant cette période de transition (2012-2013), il a fallu retester en urgence environ 20% de l'ensemble de la chimiothèque globale produite autour de cette thématique (environ 2000 composés). Ceci a engendré un retard dans la production des résultats (% d'inhibition à deux doses puis Ki) et une difficulté à mener à bien mon projet compte-tenu des projets et familles chimiques prioritaires (plusieurs brevets en cours de dépôt, etc).

Nous avons ainsi eu du temps pour mettre au point des méthodologies assez diversifiées synthèse de dérivés N-benzoylés du dipeptide Arg-Phe sur support solide, peptidomimétiques dérivés de pipérazinones, imidazole-4-carboxamides, indole-2-carboxamides, gem-diaminals.

Les quelques résultats souvent assez partiels, obtenus récemment nous ont montré les pistes qu'il fallait continuer à explorer.

1-une nouvelle série d'agonistes dipeptidiques de GPR54 dont un représentant est en cours d'évaluation *in vivo*.

2-la série des pipérazinones est prometteuse. Nous connaissons maintenant, au vu des résultats *in vitro* récemment obtenus, les décorations les plus pertinentes à introduire sur ce châssis moléculaire. Ces travaux sont actuellement continués au laboratoire.

3-beaucoup d'efforts ont été investis pour comprendre le rôle des différents fragments portés par la cyanopyridine décrite, comme ligand de GPR54, y compris le rôle de l'azote de la pyridine, à travers la synthèse d'isostères. Il semblerait que cette molécule présente un arrangement électronique bien spécifique qui nécessite la présence d'un groupe cyano (inducteur d'un courant électronique), et la présence autour de l'azote sp^2 de deux systèmes accepteurs-donneurs de liaison hydrogène (un orthophénol, et un groupe NH-acyle). Cependant cette molécule a été dérivatisée avec succès en ligand fluorescent permettant l'étude future de nouveaux composés synthétisés à l'aide d'un test de fluorescence bien plus facile à manipuler que le test utilisant un ligand peptidique radioactif souvent peu stable (radiolyse, instabilité chimique des peptides de grande taille, etc).

Au cours de mes travaux j'ai réalisé un grand nombre de réactions pallado-catalysées (Suzuki-Miyaura, Buchwald-Hartwig, Sonogashira), et traversé des domaines très divers de la chimie. J'ai eu le loisir d'étudier certains mécanismes plus complexes et rendant compte des décours réactionnels inattendus (couplage d'arylamine avec l'acide 3-azidopropionique).
Les études visant l'introduction de substituants variés sur les 2-alkylamino pyridines m'a finalement amené à contrôler la substitution régiosélective des cinq positions de la pyridine. En première application de cette approche la synthèse de la première pentaarylpyridine portant cinq cycles aromatiques différents a été décrite. Ces travaux ouvrent ainsi une avenue de perspectives de synthèse autour du cycle pyridine passionnantes dans différents domaines (chimie médicinale, nouveaux matériaux, etc).

Annexes

Annexe 1: Synthèse de peptides sur support solide

La synthèse de peptide est couramment réalisée sur phase solide. Cette méthode a été développée par B. Merrifield en 1963.[147] Elle est depuis couramment utilisée, même à grande échelle, pour la synthèse de peptides comprenant généralement entre 20 et 30 acides aminés. L'avantage de cette méthode est qu'elle est plus rapide que la synthèse en phase liquide, car elle évite les purifications des intermédiaires. Le composé désiré est synthétisé sur un support solide insoluble dans la plupart des solvants organique, ce qui facilite la purification par simple lavage. La résine étant insoluble, l'excès de réactifs et les sous-produits de réactions sont facilement éliminés par filtration et lavages successifs. Cela limite fortement les manipulations et les purifications.

1. Généralité sur la stratégie de synthèse sur support solide

1.1. Propriétés et natures des résines

Le support solide se comporte de deux parties : une matrice de support et un groupement fonctionnel.
Selon Kates et al,[2] la matrice doit être:

- physiquement stable aux différents réactifs et solvants utilisés lors de la synthèse et des lavages.
- expansible dans les solvants de réaction pour permettre la pénétration des réactifs entre les pores du support
- greffée par un groupement fonctionnel permettant l'insertion du premier acide aminé

Le support est une matrice polymérique qui peut gonfler dans les solvants organiques tels que le dichlorométhane ou la diméthylformamide, ce qui va permettre aux réactifs d'atteindre les groupements fonctionnels logés à l'intérieur des pores de la matrice. A l'inverse, le polymère se rétracte dans les solvants protiques tels que les alcools et l'eau, cette propriété permet d'éjecter des pores du support les impuretés issues de la réaction.

Le support peut être constitué de cellulose, de verre poreux ou d'un polymère. C'est surtout ces derniers qui sont couramment utilisés. On retrouve principalement trois types de polymères. La matrice polystyrène est un polymère de styrène avec 1-2% de divinylbenzène, mise au point par Merrifield. La résine polyacrylamide est un support plutôt hydrophile. Les résines polyéthylène glycol sont un mélange de polystyrène comportant un espaceur polyéthylène glycol avant fixation du groupement fonctionnel. Elles sont préférée pour la synthèse de peptides long (>25 acides aminés).
Les billes de polymères sont généralement utilisées avec un diamètre de 200 à 400 mesh. Elles portent en général entre 0,5 et 0,9mmol/g de groupement fonctionnel. Pour la synthèse de peptide long, il est préférable d'utiliser des résines greffées à 0,1-0,2mmol/g, pour éviter au maximum l'encombrement stérique.

La synthèse biologique des peptides est réalisée de la partie N-terminale vers la partie C-terminale. La synthèse chimique se fait dans le sens inverse pour limiter les réactions secondaires. Nous nous limiterons à la présentation des méthodes générales de synthèse des peptides linéaires.
Le premier acide aminé est fixé par un lien covalent au groupement fonctionnel présent à la surface de la résine. Il existe un grand nombre de fonctions différentes. Nous ne citerons que les plus couramment utilisées. Pour obtenir une fonction acide en partie C-terminale du peptide, les chimistes utilisent par exemple la résine de Wang, qui présente une fonction alcool. Un amide primaire peut-être obtenu avec une résine Rink amide qui présente une fonction amine. Les amides secondaires peuvent être synthétisés par l'utilisation de la résine de BAL qui présente une fonction aldéhyde à la surface de la résine[148]. Les différentes fonctions peuvent être greffées sur tous les supports énoncés auparavant. Pour un formalisme d'écriture le support solide est usuellement représenté par une bille.

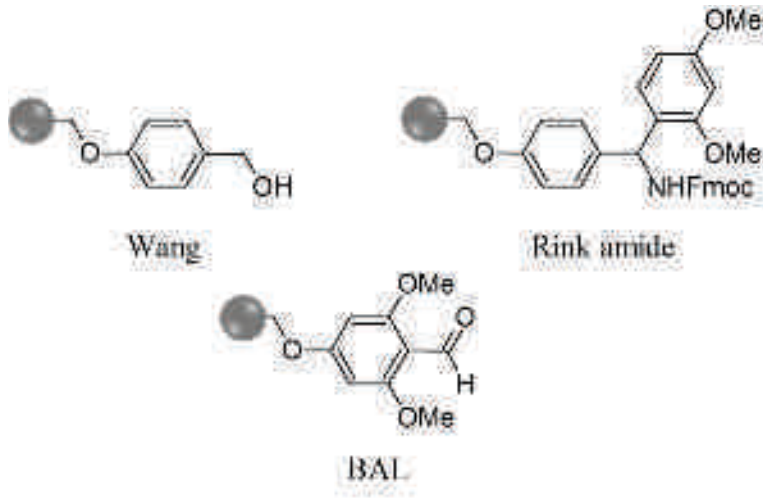


Schéma 108: Exemples de quelques fonctions qui peuvent être greffées sur le support

1.2. Stratégie de synthèse

Pour la synthèse sur support solide deux stratégies peuvent être utilisées : Boc ou Fmoc. Lorsque les acides aminés sont introduit protégés en partie N-terminal par un groupement Boc, la déprotection avant le couplage suivant se fait en milieu TFA et le clivage de la résine est alors réalisé avec du HF. Cet acide étant très nocif, cette stratégie très populaire par le passé, est moins utilisée aujourd'hui. La synthèse est préférentiellement réalisée en stratégie Fmoc. Le groupement protecteur est facilement éliminé en milieu basique (piperidine, DBU), avant la fixation du second acide aminé. Pour protéger les groupements chimiquement réactifs présents sur les chaînes latérales de certains acides aminés (Tyr, Ser, Thr, Asp/Glu, Asn/Gln, Cys, Trp, His, Lys, Arg) une protection orthogonale doit être mise en place. En stratégie Fmoc, les fonctions sur les chaînes latérales sont généralement protégées tout au long de la synthèse par des groupements protecteurs labiles en milieu acide (Boc, Trt, Pbf, OtBu) ou facilement éliminable en présence de palladium (OAll, Alloc)[149].

Lors de ces travaux de thèse nous avons utilisé une stratégie Fmoc. Le principe général de la synthèse sur support consiste à une série de couplage, lavage, déprotection, lavage.

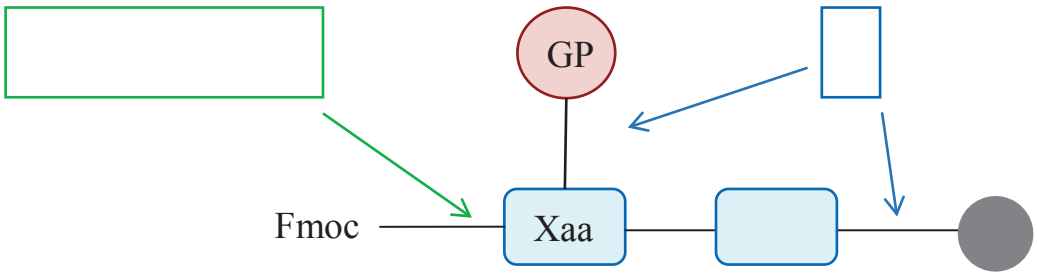
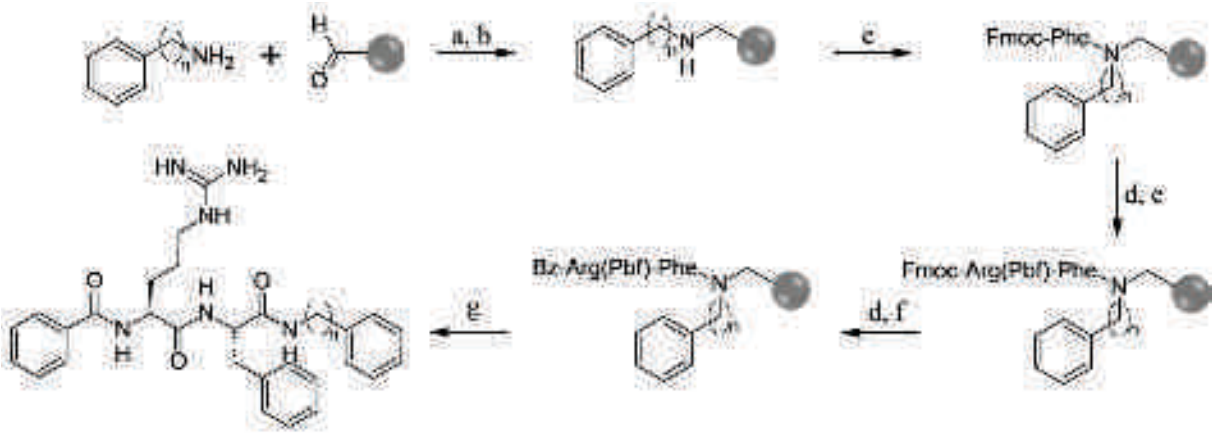


Schéma 109: Stratégie Fmoc

2. Méthodes de synthèse sur support solide utilisées au sein du laboratoire

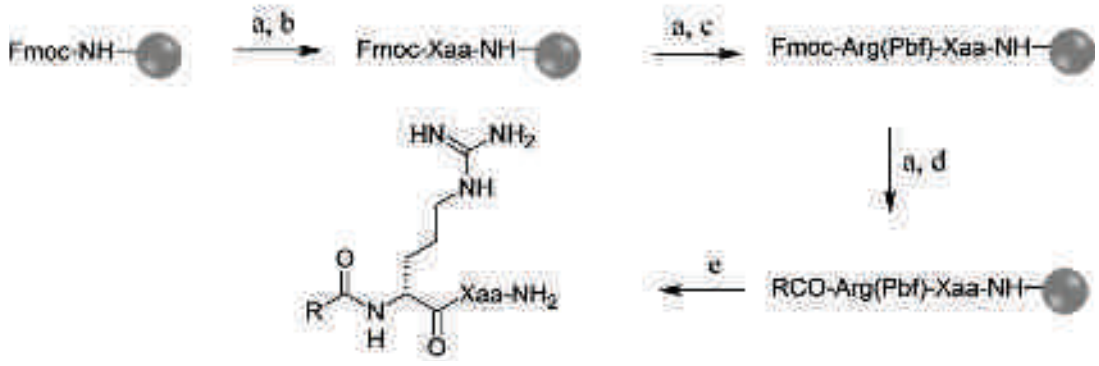
Lors de ces travaux de thèse nous avons synthétisé des dipeptides comportant un amide secondaire diversement substitué en partie C-terminale, pour cela nous avons utilisé une résine BAL. La première étape est la condensation d'une amine primaire par amination-réductrice sur l'aldéhyde porté par la résine. Une suite de couplage peptidique/déprotection permet d'obtenir les dipeptides présentés dans le schéma 110.



a) TMOF/MeOH, t.a., 1h30; b) $NaBH_3CN$, µw, 80°C, 25min; c) Fmoc-Phe-OH, HATU, DIEA, DMF/CH_2Cl_2, t.a., 18h; d) DBU, pipéridine, DMF, t.a., 30min; e) Fmoc-Arg(Pbf)-OH, BOP, DIEA, CH_2Cl_2, t.a., 10h; f) BzCl, DIEA, CH_2Cl_2, t.a., 2h; g) 3% TIS dans le TFA, t.a., 2x45min

Schéma 110: Exemple de synthèse de dérivés peptidiques sur résine BAL

Les dipeptides comportant un amide primaire en partie C-terminale ont été synthétisés sur une résine Rink amide suivant la séquence réactionnel décrite dans le schéma 111.



a) DBU, pipéridine, DMF, t.a., 30min; b) Fmoc-Xaa-OH, BOP, DIEA, CH_2Cl_2, t.a., 2h; c) Fmoc-Arg(Pbf)-OH, BOP, DIEA, CH_2Cl_2, t.a., 2h; d) acide carboxylique, BOP, DIEA, CH_2Cl_2, t.a., 2h; e) 5% thioanisole, 3% TIS dans le TFA, t.a., 2x45min.

Schéma 111: Synthèse générale des dipeptides sur support solide

2.1. Couplage peptidique

Lors de la synthèse peptidique en stratégie Fmoc, les acides aminés sont introduits par couplage peptidique. Le couplage entre une amine primaire et un acide carboxylique se fait généralement en présence de BOP. L'agent de couplage HATU est quant à lui conseillé pour le couplage avec une amine secondaire (schéma 110). D'autres agents de couplage commercialement disponibles (PyBOP, HBTU, COMU, etc) peuvent également être utilisés.

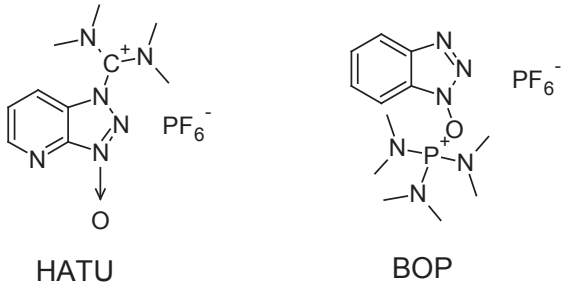


Schéma 112: Structures des agents de couplage HATU et BOP

Dans certain cas, il peut rester des fonctions amines qui n'ont pas réagi lors du couplage peptidique. Pour éviter la formation de produits secondaires, un "capping" est réalisé. La réaction des amines avec une solution d'anhydride acétique (20% dans le DMF, 10min à t.a.) permet leurs acylations et empêche ainsi la fixation de nouveaux acides aminés sur ce fragment.

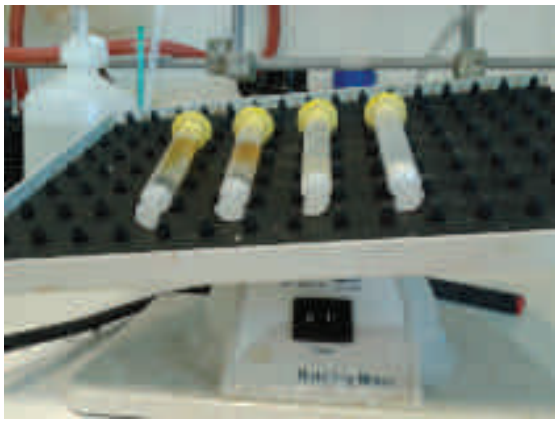


Image 2: Agitation du milieu réactionnel sur un agitateur orbitalaire

2.2. Lavage du support solide

Les lavages sont essentiels pour éliminer les excès de réactifs et les sous-produits. Trois solvants sont principalement utilisés. Le DMF car il a un haut pouvoir solubilisant, le CH_2Cl_2 car il fait gonfler la résine et le MeOH qui en faisant se rétracter les pores de la résine permet d'expulser les impuretés.

Image 3: Filtration des solvants avec un extracteur sous vide

2.3. Suivi de réactions

Comme aucune purification, ni caractérisation précise ne peut être réalisées avant clivage du composé synthétisé, il existe différentes méthodes permettant le suivi des réactions. De manière rapide et

qualitative, un Kaiser test permet de montrer par méthode colorimétrique la présence de fonctions amines primaires. Le test de Kaiser se compose d'un mélange de trois solutions (A: 5% ninhydrine dans l'EtOH ; B: 80% phénol dans l'EtOH ; C: 2%KCN dans la pyridine). Quelques billes de polymères sont introduites dans un mélange d'environ deux gouttes de chacune des trois solutions, puis chauffées à 100°C durant 2-3min. Ce test révèle la présence d'amine primaire en rendant les billes de support solide bleues. Lorsqu'aucune amine primaire n'est présente les billes restent incolores.

Image 4: Kaiser test positif

Une mesure IR permet lors de l'amination réductrice réalisée en première étape sur la résine de BAL (schéma 109) d'observer qualitativement la conversion de l'aldéhyde. L'absence de la bande caractéristique de l'aldéhyde (~1690cm^{-1}) indique sa consommation au cours de la réaction.
Les rendements de réactions peuvent être déterminés quantitativement par un dosage de Fmoc. Il permet de déterminer les rendements de réaction lors des couplages peptidiques. Le protocole suivit au sein du laboratoire est le suivant. Environ 5mg de résine (pesés exactement) sont prélevés après séchage préalable à la rampe à vide. La résine est mise à agité 35min dans une solution contenant 20% de DBU dans le DMF avec 1mg/mL de caféine (la caféine est utilisée comme étalon interne pour le dosage par HPLC). 10µL de la solution sont ensuite prélevés et dilués dans 950µL de MeOH. En présence du DBU, le Fmoc a été coupé de l'acide aminé pour former le dibenzofulvène qui va pouvoir être dosé par HPLC après avoir établi au préalable une droite d'étalonnage du dibenzofulvène (schéma 112) et de la caféine.

2.4. Déprotection du groupement protecteur Fmoc

La déprotection du groupement Fmoc est réalisée avec une solution contenant 2% de DBU, 2% de pipéridine dans le DMF 45 min à t.a.

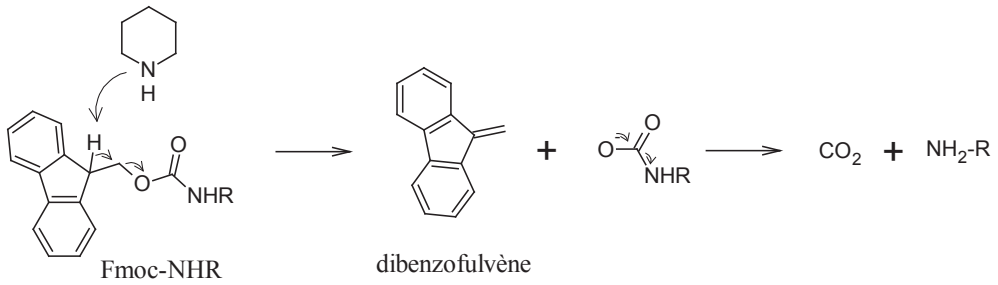


Schéma 113: Mécanisme de déprotection du groupement Fmoc en présence de pipéridine

2.5. Clivage

La coupure du composé synthétisé du support solide est réalisée en milieu TFA. Les groupements protecteurs labiles en milieu acide sont également éliminés à ce moment de la synthèse. Ces derniers forment souvent des carbocations stables qui peuvent réagir avec des groupements riches en électrons, des chaînes latérales, des acides aminés (alcools, amines, aromatiques..). Pour empêcher ces réactions parasites, des scavengers capables de capter ces carbocations vont être introduit dans le TFA à hauteur de 1-5%. Les dérivés de silanes et de thiols ont montrés leurs efficacités pour leur capacité à capter les carbocations.

Annexe 2: Partie experimentale: Trisubstitution of pyridine through sequential and regioselective palladium cross-coupling reactions affording analogs of known GPR54 antagonists.

Christelle Doebelin, Patrick Wagner, Isabelle Bertin, Frédéric Simonin, Martine Schmitt, Frédéric Bihel, Jean-Jacques Bourguignon

Content

Experimental procedures……..…..……...…… 231

Analytical caracterization …… ……... 245

Cell membrane preparation and GPR54 receptor binding assay..……..……246

General experimental methods:

Chemicals and solvents were purchased from sigma-aldrich and boronic acids were purchased from combi-blocks. 2,6-dichloro-4-iodopyridine was purchased from alfa aesar. Analytical thin-layer chromatography was performed using silica gel plates Merck 60F254 and plates were visualized by exposure to ultraviolet light. Compounds were purified using Armen spot flash chromatography on silica gel Merck 60 (particle size 0.040-0.063mm), or on simply connect C18 from AIT. Yields refer to isolated compounds, estimated to be >97% pure as determined by ^{1}H NMR or HPLC/MS. The melting points are uncorrected. ^{1}H and ^{13}C NMR spectra were recorded on Bruker Avance Spectrometer operating at 300 MHz / 400 MHz and 100 MHz, respectively. All chemical shift values and coupling constants J are quoted in ppm and in Hz, respectively. The low–resolution mass spectra were performed on Agilent Technologie 6100 Series by Analytical Service. Elementary analyses were obtained on a Perkin-Elmer 2400 elemental analyser. Microwave irradiation has been performed using Biotage Initiator EXP.

Suzuki reaction:

Method A: 2, 6-dichloro-4-iodopyridine (1 eq.), corresponding boronic acid (1.05 eq.), Na_2CO_3 (3 eq.) were introduced in a process vial under nitrogen followed by the addition of a mixture of H_2O/CH_3CN (2/3). The mixture was nitrogen-flushed and $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.05 eq.) was introduced. The reaction mixture was then capped properly and heated overnight at 70°C. The reaction mixture was cooled to r.t. and diluted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by chromatography on silica gel to give the expected products: **7a**, **7b**, **7c**, **7d**.

Method B: Pyridine derivative (1 eq.), appropriate boronic acid (1 eq.), Na_2CO_3 (3 eq.) were introduced in a process vial under nitrogen followed by the addition of a mixture of DME/H_2O (3/1). The mixture was nitrogen-flushed and $Pd(PPh_3)_4$ (0.1eq.) was introduced. The reaction mixture was then capped properly and heated at 120°C under microwave irradiation for 20min. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the crude product was purified by chromatography on silica gel to give the expected products: **11a**, **11b**, **11c**, **11d**, **15**, **17**, **19**, **20**, **24**.

Buchwald-Hartwig amination reaction:

Method C: Pyridine derivative (1eq.), appropriate amide (1eq.), Xantphos (0.1eq.), Cs_2CO_3 (2eq.), were introduced with anhydrous 1,4-dioxane (0.3mmol/mL) in a process vial under nitrogen. The mixture was nitrogen-flushed before the addition of $Pd(OAc)_2$ (0.05eq.). The reaction mixture was then capped properly and heated at 110°C for 4-7 hours. The reaction mixture was concentrated and the crude product was purified by chromatography on silica gel to give the expected products: **8**, **12a**, **12b**, **12c**, **12d**, **13a**, **13b**, **13c**, **13e**, **13f**.

Method D: Pyridine derivative (1eq.), appropriate amide (1eq.), Xantphos (0.1eq.), Cs_2CO_3 (2eq.), were introduced with anhydrous 1,4-dioxane (0.3mmol/mL) in a process vial under nitrogen. The mixture was nitrogen-flushed followed by the addition of $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ (0.05eq.). The reaction mixture was then capped properly and heated at 110°C for 4-7 hours. The reaction mixture was concentrated and the crude product was purified by chromatography on silica gel to give the expected product: **12b**.

Method E: Pyridine derivative (1eq.), appropriate amine (1eq.), BINAP (0.1eq.), Cs_2CO_3 (2eq.), were introduced with anhydrous 1,4-dioxane (0.3mmol/mL) in a process vial under nitrogen. The mixture was nitrogen-flushed followed by the addition of $Pd(OAc)_2$ (0.05eq.) The reaction mixture was then capped properly and heated at 110°C for 4-7 hours. The reaction mixture was concentrated and the crude product was purified by chromatography on silica gel to give the expected products: **13d**, **13g**.

Acylation:

Method F:

Aminopyridine derivative (1eq.) was solubilized at r.t. in pyridine (0.15mmol/mL) followed by the addition of acid chloride (1eq.). The solution was stirred at r.t. for 1h. Pyridine was evaporated and the crude product was purified by chromatography on silica gel to give the expected product: **23**.

Coupling reaction:

Method G:

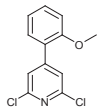
Boc-β-Ala-OH (1.1 eq.) was pre-activated with HATU (1.2 eq.) and DIEA (1.3 eq.) in CH_2Cl_2/DMF: 1/2. Aniline derivative (1 eq.) was added after 10 min. at r.t. The solution was stirred overnight at r.t. The solvent was

evaporated and the crude product was purified by chromatography on silica gel to give the expected products: **7e**, **14a$_2$**, **14c$_2$**, **18$_1$**, **21$_2$**, **26$_1$**.

Reduction of nitro group:

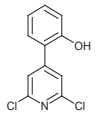
Method H:

To a solution of nitroaryl (1eq.) in EtOH/H_2O: 1/1 (0.02mmol/mL) was added NH_4Cl (6.4eq.) and Fe (6eq.). The resulting reaction mixture was stirred at 80°C for 1h. The reaction mixture was filtered over celite and the filtrate was concentrated under vacuum. The crude product was purified by chromatography on silica gel to give the expected products: **14a$_1$**, **14c$_1$**, **21$_1$**.



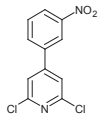
2,6-dichloro-4-(2-methoxyphenyl)pyridine 7a :

Following the general method A and starting from 2,6-dichloro-4-iodopyridine (300mg, 1.1mmol) and 2-methoxyphenylboronic acid (175mg, 1.15mmol), **7a** was obtained as a light yellow solid (274mg, 1.07mmol). Yield 98%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 8/2. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ= 7.46 (s, 2H), 7.41 - 7.45 (m, 1H), 7.32 (dd, *J* = 1.88, 7.50 Hz, 1H), 7.07 (dt, *J* = 1.00, 7.53 Hz, 1H), 7.01 - 7.04 (m, 1H), 3.87 (s, 3H)



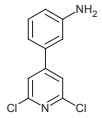
2-(2,6-dichloropyridin-4-yl)phenol 7b :

Following the general method A and starting from 2,6-dichloro-4-iodopyridine (300mg, 1.1mmol) and 2-hydroxyphenylboronic acid (159mg, 1.15mmol), **7b** was obtained as a white solid (254mg, 1.06mmol). Yield 97%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 7/3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.52 (s, 2H), 7.31 - 7.40 (m, 2H), 7.03 - 7.12 (m, 1H), 6.88 - 6.96 (m, 1H), 5.19 (s, 1H).



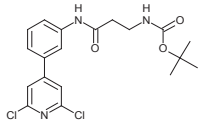
2,6-dichloro-4-(3-nitrophenyl)pyridine 7c :

Following the general method A and starting from 2,6-dichloro-4-iodopyridine (100mg, 0.365mmol) and 3-nitrophenylboronic acid (64mg, 0.385mmol), **7c** was obtained as a light yellow solid (80mg, 0.297mmol). Yield 81%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 9/1. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ= 8.48 (t, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 8.40 - 8.36 (m, 1 H), 7.96 - 7.92 (m, 1 H), 7.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.53 (s, 2 H).



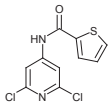
3-(2,6-dichloropyridin-4-yl) aniline 7d:

Following the general method A and starting from 2,6-dichloro-4-iodopyridine (1200mg, 4.38mmol) and 3-aminophenylboronic acid hydrochloride (836mg, 4.82mmol), **7d** was obtained as a light yellow solid (1008mg, 4.22mmol). Yield 96%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 8/2. ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 7.44 (s, 2 H), 7.26 (m, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1 H), 6.87 (t, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 6.80 (dd, *J* = 2.4, 8.2 Hz, 1 H), 3.85 (br. s., 2 H).



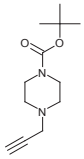
tert-butyl (3-{[3-(2,6-dichloropyridin-4-yl)phenyl]amino}-3-oxopropyl)carbamate 7e:

Following the general method G and starting from Boc-β-Ala-OH (297mg, 1.57mmol) and aniline **7d** (250mg, 1.05mmol), **7e** was obtained as a yellow solid (410mg, 1.0mmol). Yield 73%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 1/1. ^{1}H NMR (400MHz ,$CDCl_3$): δ = 8.13 (br. s., 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.58 - 7.53 (m, 1 H), 7.48 (s, 2 H), 7.47 - 7.43 (m, 1 H), 7.36 - 7.31 (m, 1 H), 5.12 (br.s., 1H), 3.58 - 3.51 (m, 2 H), 2.67 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 1.46 (s, 9 H).



N-(2,6-dichloropyridin-4-yl)thiophene-2-carboxamide 8:

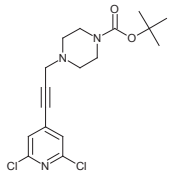
Following the general method C and starting from 2,6-dichloro-4-iodopyridine (100mg, 0.365mmol) and 2-thienylamide (46mg, 0.365mmol), **8** was obtained as a white solid (90mg, 0.329mmol). Yield: 90%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 8/2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.11 (br. s., 1H), 7.70 (dd, *J* = 1.25, 3.76 Hz, 1H), 7.63 - 7.67 (m, 3H), 7.16 (dd, *J* = 3.76, 5.02 Hz, 1H)



tert-butyl 4-(prop-2-yn-1-yl)piperazine-1-carboxylate:

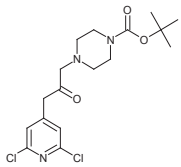
Step 1: Piperazine (3440mg, 39.94mmol)) was solubilized in CH_2Cl_2 (100mL) at r.t., then a solution of Boc_2O (4358mg, 19.97mmol) in CH_2Cl_2 (50mL) was added dropwise. The solution was stirred overnight at r.t. The solvent was evaporated and the residue was triturated in H_2O. The precipitate was filtered and the filtrate was extracted with CH_2Cl_2 and the organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to give a white solid (2289mg, 12.29mmol). Yield 62%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.42 (s, 9 H) 2.70 - 2.78 (m, 4 H) 3.29 - 3.35 (m, 4 H).

Step 2: tert-butyl piperazine-1-carboxylate (1g, 5.37mmol), Cs_2CO_3(1,75g, 5.37mmol) and propargyl bromide (404µL, 5.37mmol) were solubilized in acetone (15mL) at 0°C. The solution was stirred overnight at r.t. The precipitated was filtered and washed with acetone. The filtrate was concentrated and the residue was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with a saturated solution of $NaHCO_3$, dried over Na_2SO_4. Evaporation under reduce pressure afford the pure piperazine-1-carboxylate (**9_{alkyne}**) derivative as an orange oil (1,14mg, 5.09mmol). Yield 95%.^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= ppm 3.44 - 3.53 (m, 4 H) 3.33 (d, *J*=2.50 Hz, 2 H) 2.50 - 2.56 (m, 4 H) 2.27 (t, *J*=2.34 Hz, 1 H) 1.47 (s, 9 H).



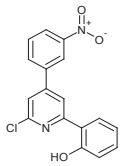
tert-butyl 4-[3-(2,6-dichloropyridin-4-yl)prop-2-yn-1-yl]piperazine-1-carboxylate 9:

2,6-dichloro-4-iodopyridine (400mg, 1.46mmol), tert-butyl 4-(prop-2-yn-1-yl)piperidine-1-carboxylate (360mg, 1.61mmol), anhydrous THF (3mL) and Et_3N (1 mL, 7.30mmol) were added in a flamed dried microwave tube nitrogen. The reaction mixture was nitrogen-flushed then $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (51mg, 0.073mmol) and CuI (28mg, 0.146mmol) were added. The reaction mixture was then capped properly and stirred overnight at r.t.. The reaction mixture was concentrated and the crude product was purified by chromatography on silica gel using heptane/EtOAc: 6/4 to afford **9** as a yellow oil (513mg, 1.38mmol). Yield 95%. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 7.26 (s, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 3.53 - 3.48 (m, 4 H), 2.60 - 2.53 (m, 4 H), 1.48 (s, 9 H).



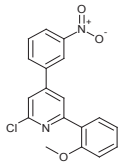
tert-butyl 4-[3-(2,6-dichloropyridin-4-yl)-2-oxopropyl]piperazine-1-carboxylate 10 :

2,6-dichloro-4-iodopyridine (100mg, 0.365mmol), tert-butyl 4-(prop-2-yn-1-yl)piperidine-1-carboxylate (90mg, 0.402mmol), anhydrous THF (3mL) and DIEA (189µL, 1.83mmol) were added in a flamed dried microwave tube nitrogen. The reaction mixture was nitrogen-flushed then $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (13mg, 0.018mmol) and CuI (7mg, 0.037mmol) were added. The reaction mixture was then capped properly and stirred overnight at 70°C. The reaction mixture was concentrated and the crude product was purified by chromatography on silica gel using heptane/EtOAc: 6/4 to afford **10** as a yellow oil (105mg, 0.27mmol). Yield 74%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.16 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.45 - 3.53 (m, 4H), 3.25 (s, 2H), 2.45 (t, *J* = 5.14 Hz, 4H), 1.47 (s, 9H).



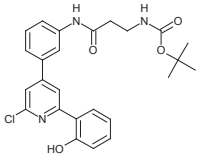
2-[6-chloro-4-(3-nitrophenyl)pyridin-2-yl]phenol 11a :

Following the general method B and starting from **7c** (100mg, 0.372mmol) and 2-hydroxyphenylboronic acid (51mg, 0.372mmol), **11a** was obtain as a light yellow solid (86mg, 0.263mmol). Yield 70%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 8/2. ^{1}H NMR (400MHz , $CDCl_3$): δ = 12.51 (s, 1H), 8.55 (t, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.42 - 8.38 (m, 1 H), 8.00 (d, *J* = 1.0 Hz, 2 H), 7.87 (dd, *J* = 1.5, 8.0 Hz, 1 H), 7.76 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 7.39 (ddd, *J* = 1.5, 7.2, 8.4 Hz, 1 H), 7.08 (dd, *J* = 1.1, 8.4 Hz, 1 H), 7.01 - 6.96 (m, 1 H).



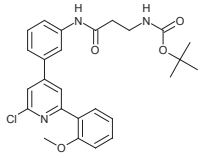
2-chloro-6-(2-methoxyphenyl)-4-(3-nitrophenyl)pyridine 11b :

Following the general method B and starting from **7c** (200mg, 0.743mmol) and 2-methoxyphenylboronic acid (113mg, 0.743mmol), **11b** was obtained as a white solid (177mg, 0.52mmol). Yield 71%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 7/3. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 8.53 (t, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.38 - 8.31 (m, 1 H), 8.10 (d, *J* = 0.9 Hz, 1 H), 7.99 (td, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1 H), 7.92 (dd, *J* = 1.7, 7.6 Hz, 1 H), 7.74 - 7.68 (m, 1 H), 7.49 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.47 - 7.41 (m, 1 H), 7.16 - 7.10 (m, 1 H), 7. 05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H).



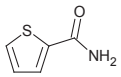
tert-butyl (3-((3-(2-chloro-6-(2-hydroxyphenyl)pyridin-4-yl)phenyl)amino)-3-oxopropyl)carbamate 11c :

Following the general method B and starting from **7e** (100mg, 0.24mmol) and 2-hydroxyphenylboronic acid (34mg, 0.24mmol), **11c** was obtained as a light yellow solid (58mg, 0.12mmol). Yield 51%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 8/2. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ= 8.02 - 8.05 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (dd, *J* = 1.42, 8.04 Hz, 1H), 7.54 - 7.57 (m, 1H), 7.41 - 7.47 (m, 2H), 7.34 - 7.38 (m, 1H), 7.29 - 7.34 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.51 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.42 (t, *J* = 6.50 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 6.46 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H).



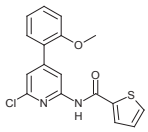
tert-butyl (3-((3-(2-chloro-6-(2-methoxyphenyl)pyridin-4-yl)phenyl)amino)-3-oxopropyl)carbamate 11d :

Following the general method B and starting from **7e** (1000mg, 2.44mmol) and 2-methoxyphenylboronic acid (370mg, 2.44mmol), **11d** was obtained as a light yellow solid (941mg, 1.95mmol). Yield 80%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 9/1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 8.06 (br. s., 1H), 7.94 (d, *J* = 1.51 Hz, 1H), 7.87 - 7.91 (m, 1H), 7.78 (dd, *J* = 1.88, 7.65 Hz, 1H), 7.45 - 7.52 (m, 1H), 7.36 - 7.41 (m, 2H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.02 (dt, *J* = 1.13, 7.47 Hz, 1H), 6.92 - 6.97 (m, 1H), 5.08 (br. s., 1H), 3.82 (s, 3H), 3.45 (q, *J* = 5.90 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 5.90 Hz, 2H), 1.36 - 1.38 (m, 9H).



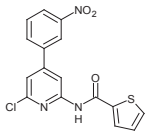
thiophene-2-carboxamide :

2-thiophenecarbonyl chloride (3g, 20.5mmol) was solubilized in H_20 (10mL) followed by the dropwise addition of an aqueous solution of NH_3 30% (5.28 mL, 25.46mmol). After 2h at r.t., a precipitated was formed and it was filtered to obtain a white solid (2.05g, 16.195mmol). Yield 79%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.55 (dd, *J*=3.64, 1.20 Hz, 1 H), 7.53 (dd, *J*=4.89, 1.20 Hz, 1 H), 7.11 (dd, *J*=4.89, 3.64 Hz, 1 H), 5.68 (br. s., 2 H).



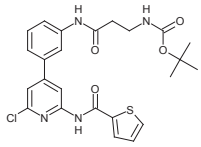
***N*-[6-chloro-4-(2-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]thiophene-2-carboxamide 12a:**

Following the general method C and starting from **7a** (268mg, 1.055mmol) and thiophene-2-carboxamide (134mg, 1.055mmol), **12a** was obtained as a white solid (160mg, 0.464mmol). Yield 44%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 5/5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 8.45 (s, 1H), 8.41 (br. s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 1.00, 3.76 Hz, 1H), 7.58 - 7.64 (m, 1H), 7.37 - 7.46 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.14 - 7.20 (m, 1H), 6.99 - 7.10 (m, 2H), 3.88 (s, 3H).



***N*-[6-chloro-4-(3-nitrophenyl)pyridin-2-yl]thiophene-2-carboxamide 12b:**

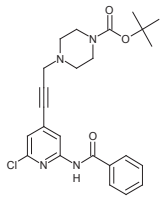
Following the general method C and starting from **7c** (500mg, 1.85mmol) and thiophene-2-carboxamide (236mg, 1.85mmol), **12b** was obtained as a light yellow solid (226mg, 0.74mmol). Yield 40%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 7/3. Using the general method D, yield is 70%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.61 (d, *J* = 1.51 Hz, 1H), 8.53 (t, *J* = 2.01 Hz, 1H), 8.48 (br. s, 1H), 8.35 (ddd, *J* = 1.00, 2.26, 8.28 Hz, 1H), 8.03 (td, *J* = 1.51, 7.78 Hz, 1H), 7.68 - 7.74 (m, 2H), 7.66 (dd, *J* = 1.25, 5.02 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.51 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 3.76, 5.02 Hz, 1H).



tert-butyl (3-((3-(2-chloro-6-(thiophene-2-carboxamido)pyridin-4-yl)phenyl)amino)-3-oxopropyl)carbamate 12c:

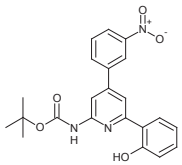
Following the general method C and starting from **7e** (103mg, 0.261mmol) and thiophene-2-carboxamide (33mg, 0.261mmol), **12c** was obtained as a light yellow solid (46mg, 0.091mmol). Yield 35%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 6/4. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 8.54 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.00 (br. s., 1H), 7.89 -7.86 (m, 2 H), 7.69 (dd, *J* = 1.3, 3.8 Hz, 1 H), 7.67 (br. s., 1H), 7.64 (dd, *J* = 1.1, 4.9 Hz, 1 H),

7.48 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 7.18 (dd, *J* = 3.9, 4.9 Hz, 1 H), 5.15 (br. s., 1H), 3.54 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 2.72 - 2.61 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H).



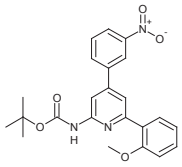
tert-butyl 4-(3-(2-benzamido-6-chloropyridin-4-yl)prop-2-yn-1-yl)piperazine-1-carboxylate 12d :

Following the general method C and starting from **9** (513mg, 1.38mmol) and benzamide (269mg, 2.22mmol), **12d** was obtained as a light yellow oil (300mg, 0.659mmol). Yield 48%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 6/4. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 8.52 (s, 1 H), 8.37 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 7.95 - 7.88 (m, 2 H), 7.64 - 7.57 (m, 1 H), 7.57 - 7.49 (m, 2 H), 7.12 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 3.53 (m, 4 H), 2.62 (m, 4 H), 1.48 (s, 9 H).



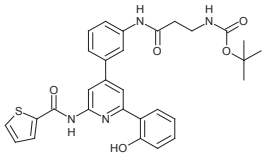
tert-butyl (6-(2-hydroxyphenyl)-4-(3-nitrophenyl)pyridin-2-yl)carbamate 13a:

Following the general method C and starting from **11a** (50mg, 0.153mmol) and tert-butyl carbamate (27mg, 0.23mmol), **13a** was obtained as a light yellow solid (50mg, 0.123mmol). Yield 80%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 7/3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 8.56 - 8.59 (m, 1H), 8.32 - 8.37 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.03 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 1.51, 7.78 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71 (t, *J* = 8.03 Hz, 1H), 7.32 - 7.39 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.28 Hz, 1H), 6.92 - 7.01 (m, 1H), 5.27 (br. s., 1H), 1.59 (s, 9H).



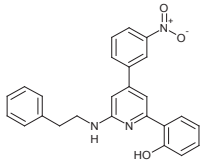
tert-butyl (6-(2-methoxyphenyl)-4-(3-nitrophenyl)pyridin-2-yl)carbamate 13b :

Following the general method C and starting from **11b** (83mg, 0.244mmol) and tert-butyl carbamate (43mg, 0.365mmol), **13b** was obtained as a light yellow solid (92mg, 0.22mmol). Yield 90%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 7/3. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 8.55 (t, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.32 - 8.27 (m, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.06 (dd, *J* = 1.3, 8.0 Hz, 1 H), 7.77-7.75 (m, 2 H), 7.66 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.47 (br. s., 1 H), 7.44 - 7.38 (m, 1 H), 7.14 - 7.07 (m, 1 H), 7.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 1.56 (s, 9 H).



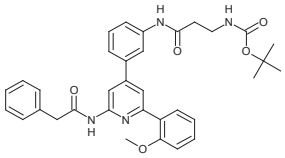
tert-butyl (3-((3-(2-(2-hydroxyphenyl)-6-(thiophene-2-carboxamido)pyridin-4-yl)phenyl)amino)-3-oxopropyl)carbamate 13c:

Following the general method C and starting from **11c** (150mg, 0.459mmol) and thiophene-2-carboxamide (88mg, 0.689mmol), **13c** was obtained as a light yellow solid (109mg, 0.261mmol). Yield 57%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 7/3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 12.99 (br. s., 1H), 8.52 (br. s., 1H), 8.43 (s,1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.84 (dd, *J* = 1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.79 (m, 1H), 7.77 (dd, *J* =0.9, 3.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 1.1, 4.9 Hz, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 3.8, 4.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 1.0, 8.3 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.28 (br. s.,1H), 3.57 (m, 2H), 2.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).



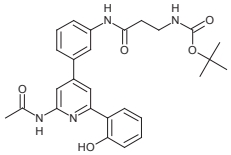
2-(4-(3-nitrophenyl)-6-(phenethylamino)pyridin-2-yl)phenol 13d:

Following the general method E and starting from **11a** (80mg, 0.245mmol) and phenethylamine (45µL, 0.367mmol), **13d** was obtained as a light yellow solid (57mg, 0.139mmol). Yield 57%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 8/2. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 14.20 (br. s., 1H), 8.48 (t, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 8.34 - 8.28 (m, 1 H), 7.96 - 7.92 (m, 1 H), 7.85 (dd, *J* = 1.3, 8.0 Hz, 1 H), 7.68 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.40 - 7.28 (m, 7 H), 7.03 (dd, *J* = 1.0, 8.0 Hz, 1 H), 6.96 - 6.89 (m, 1 H), 6.49 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 4.76 (t, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 3.77 - 3.69 (m, 2 H), 3.04 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H).



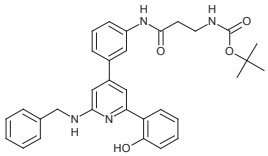
tert-butyl (3-((3-(2-(2-methoxyphenyl)-6-(2-phenylacetamido)pyridin-4-yl)phenyl)amino)-3-oxopropyl)carbamate 13e:

Following the general method C and starting from **11d** (100mg, 0.201mmol) and phenylacetamide (42mg, 0.311mmol), **13e** was obtained as a light yellow solid (72mg, 0.124mmol). Yield 60%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 6/4. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.59 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 7.88 (dd, *J* = 1.76, 7.53 Hz, 1H), 7.75 (br. s., 1H), 7.69 (d, *J* = 1.51 Hz, 1H), 7.57 - 7.66 (m, 2H), 7.28 - 7.39 (m, 6H), 7.24 - 7.26 (m, 1H), 6.95 - 7.03 (m, 2H), 5.31 (t, *J* = 5.90 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.38 - 3.53 (m, 2H), 2.50 - 2.61 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).



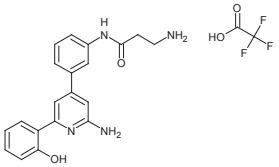
tert-butyl (3-((3-(2-acetamido-6-(2-hydroxyphenyl)pyridin-4-yl)phenyl)amino)-3-oxopropyl)carbamate 13f:

Following the general method C and starting from **11c** (80mg, 0.171mmol) and acetamide (15mg, 0.256mmol), **13f** was obtained as a light yellow solid (62mg, 0.126mmol). Yield 74%. Eluent for the purification: heptane/AcOEt: 7/3. Yield 74%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 8.31 (br. s., 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 - 8.03 (m, 1H), 7.88 - 7.93 (m, 1H), 7.76 - 7.81 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 3.64, 7.15 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 5.27 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 6.78 Hz, 1H), 7.01 - 7.06 (m, 1H), 6.88 (t, *J* = 7.53 Hz, 1H), 5.41 (br. s., 1H), 3.57 (q, *J* = 6.02 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 5.77 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).



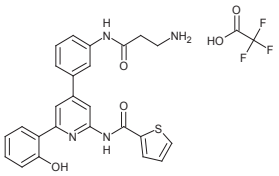
tert-butyl (3-((3-(2-(benzylamino)-6-(2-hydroxyphenyl)pyridin-4-yl)phenyl)amino)-3-oxopropyl)carbamate 13g:

Following the general method E and starting from **11c** (89mg, 0.19mmol) and benzylamine (31µL, 0.285mmol), **13g** was obtained as a light yellow solid (81mg, 0.15mmol). Yield 79%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 7/3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 14.22 (s, 1H), 7.88 - 7.97 (m, 2H), 7.80 - 7.86 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.53 Hz, 1H), 7.29 - 7.43 (m, 9H), 6.94 - 7.02 (m, 1H), 6.89 (t, *J* = 7.53 Hz, 1H), 6.51 - 6.58 (m, 1H), 5.10 - 5.21 (m, 1H), 5.00 (br. s., 1H), 4.60 (d, *J* = 5.27 Hz, 2H), 3.54 (q, *J* = 6.11 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 6.02 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).



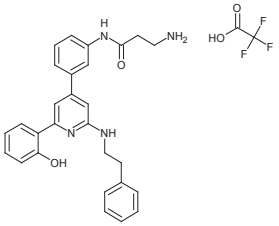
3-amino-N-(3-(2-amino-6-(2-hydroxyphenyl)pyridin-4-yl)phenyl)propanamide trifluoroacetic acid 14a :

Step 1: Following the general method H for the reduction of the nitro group and starting from **13b** (100mg, 0.237mmol), tert-butyl (4-(3-aminophenyl)-6-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl)carbamate (**14a$_1$**) was obtained as a white solid (64mg, 0.163mmol). Yield 69%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 7/3. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 8.01 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=7.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.24 - 7.34 (m, 2 H), 7.12 - 7.18 (m, 1 H), 6.92 - 7.05 (m, 4 H), 6.64 - 6.69 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.71 (br. s., 2 H), 1.47 (s, 9 H).
Step 2: Starting from **14a$_1$** (60mg, 0.153mmol) and following the general method G for coupling reaction tert-butyl N-{4-[3-(3-{[(tert-butoxy) carbonyl]amino}propanamido) phenyl]-6-(2-methoxyphenyl) pyridin-2-yl} carbamate (**14a$_2$**) was obtained as a white solid (69mg, 0.122mmol). Yield 80%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 6/4. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 8.03 (s, 1H), 7.70 (br. s., 1H), 7.59 - 7.67 (m, 3H), 7.27 - 7.46 (m, 4H), 6.97 - 7.02 (m, 1H), 6.92 - 6.96 (m, 1H), 5.10 (br. s., 1H), 4.97 (br. s., 1H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (q, *J* = 6.44 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 5.90 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.36 (s, 9H).
Step 3: The resulting solid **14a$_2$** and TFA (1mL) were mixed in CH_2Cl_2 (1 mL). After 1 hour at r.t., the volatiles were evaporated and 3-amino-N-{3-[2-amino-6-(2-methoxyphenyl)pyridin-4-yl]phenyl}propanamide; trifluoroacetic acid was obtained as a light yellow oil (68mg, 0.116mmol). Yield 95%. The resulting oil was directly submitted to deprotection of the methoxy group.
Step 4: The crude oil (68mg, 0.116mmol) and anhydrous CH_2Cl_2 (1.1mL) were introduced in a process vial followed by the addition of BBr_3 1M (CH_2Cl_2, 0.9mL, 0.92mmol). The reaction mixture was capped properly and heated at 110°C under microwave irradiation for 10min. The reaction mixture was then cooled at r.t. and excess of BBr_3 was hydrolyzed with MeOH and concentrated under vacuum. The crude product was purified on reverse phase using H_2O(0.05%TFA)/MeOH to afford **14a** after lyophilisation as a light yellow solid (38mg, 0.082mmol). Yield 71%. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 8.17 (s, 1H), 7.65 - 7.76 (m, 2H), 7.50 - 7.60 (m, 2H), 7.40 - 7.50 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.02 - 7.10 (m, 2H), 3.30 – 3.33 (m, 2H), 2.89 (t, *J* = 6.40 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD): δ = 170.8, 157.1, 156.8, 155.9, 147.9, 140.8, 138.4, 133.9, 131.1, 130.8, 124.0, 123.1, 121.6, 119.7, 119.5, 117.7, 111.7, 108.4, 36.8, 33.9.



N-{4-[3-(3-aminopropanamido)phenyl]-6-(2-hydroxyphenyl)pyridin-2-yl}thiophene-2-carboxamide; trifluoroacetic acid 14b:

13c (35mg, 0.063mmol) and TFA (1mL) were mixed in CH_2Cl_2 (1mL). After 1 hour at r.t., the volatiles were evaporated and the crude product was purified by chromatography on reverse phase using H_2O(0.05%TFA)/MeOH, to afford after trituration in ether **14b** as a white solid (35mg, 0.061mmol). Yield 98%. ^{1}H NMR (400MHz, MeOD): δ = 8.08 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.96 (dd, *J* = 1.1, 3.9 Hz, 1 H), 7.91 - 7.86 (m, 2 H), 7.71 (dd, *J* = 1.0, 5.0 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.50 - 7.45 (m, 1 H), 7.44 - 7.37 (m, 1 H), 7.25 - 7.19 (m, 1 H), 7.13 (dd, *J* = 4.0, 5.0 Hz, 1 H), 6.90 - 6.82 (m, 2 H), 3.20 (m, 2H), 2.77 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H); ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD): δ = 170.81, 162.99, 159.68, 156.89, 153.55, 151.22, 140.52, 140.08, 139.89, 133.78, 132.72, 131.38, 130.85, 129.17, 128.49, 124.08, 122.15, 120.53, 120.44, 119.85, 119.08, 114.65, 111.38, 36.88, 33.78.

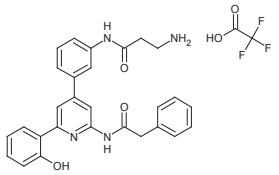


3-amino-N-{3-[2-(2-hydroxyphenyl)-6-[(2-phenylethyl)amino]pyridin-4-yl]phenyl}propanamide; trifluoroacetic acid 14c :

Step 1: Following the general method H for the reduction of the nitro group and starting from **13d** (50mg, 0.122mmol), 2-[4-(3-aminophenyl)-6-[(2-phenylethyl)amino]pyridin-2-yl]phenol (**14c$_1$**) was obtained as a white solid (28mg, 0.073mmol). Yield 60%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 7/3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ =14.37 (br. s., 1H) 7.82 - 7.90 (m, 1H), 7.32 - 7.39 (m, 3H), 7.21 - 7.32 (m, 5H), 7.01 (d, *J* = 8.03 Hz, 2H), 6.86 - 6.95 (m, 2H), 6.77 (td, *J* = 1.35, 7.84 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.62 (br. s., 1H), 3.64 - 3.74 (m, 2H), 3.02 (t, *J* = 6.78 Hz, 2H).

Step 2: Starting from **14c$_1$** (21mg, 0.055mmol) and following the general method G for coupling reaction, tert-butyl N-[2-({3-[2-(2-hydroxyphenyl)-6-[(2-phenylethyl)amino]pyridin-4-yl]phenyl}carbamoyl)ethyl]carbamate (**14c$_2$**) was obtained as a light yellow oil (21mg, 0.038mmol). Yield 70%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 5/5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.98 (br. s., 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.84 (d, *J* = 8.03 Hz, 1H), 7.55 - 7.61 (m, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.78 Hz, 1H), 7.31 - 7.39 (m, 4H), 7.22 - 7.31 (m, 5H), 7.01 (d, *J* = 8.28 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 7.53 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.15 (br. s., 1H), 3.65 - 3.72 (m, 2H), 3.50 - 3.59 (m, 2H), 3.01 (t, *J* = 7.03 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 6.02 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H).

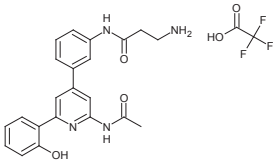
Step 3: The resulting oil **14c$_2$** and TFA (1mL) were mixed in CH_2Cl_2 (1mL). After 1 hour at r.t., the volatiles were evaporated. The crude product was purified by chromatography on reverse phase using H_2O(0.05%TFA)/MeOH to afford after lyophilisation **14c** as a light yellow solid (15mg, 0.026mmol). Yield 70%. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 8.16 (s, 1H), 7.72 - 7.78 (m, 1H), 7.68 - 7.72 (m, 1H), 7.52 - 7.57 (m, 2H), 7.40 - 7.50 (m, 1H), 7.28 - 7.39 (m, 5H), 7.16 - 7.26 (m, 1H), 6.99 - 7.13 (m, 3H), 3.78 (t, *J* = 7.03 Hz, 2H), 3.33 – 3.30 (m, 2H), 3.07 (t, *J* = 7.03 Hz, 2H), 2.89 (t, *J* = 6.27 Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD): δ = 170.8, 156.9, 154.4, 148.2, 140.7, 139.5, 138.5, 134.0, 131.0, 130.6, 130.1, 129.8, 127.9, 124.2, 123.1, 121.8, 119.7, 119.1, 117.9, 44.8, 36.8, 36.0, 33.9.



3-amino-N-{3-[2-(2-hydroxyphenyl)-6-(2-phenylacetamido)pyridin-4-yl]phenyl}propanamide; trifluoroacetic acid 14d:

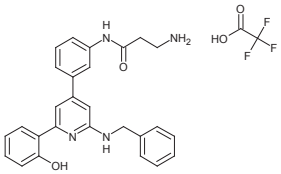
Step 1: **13e** (90mg, 0.155mmol) and TFA (1mL) were mixed in CH_2Cl_2 (1mL). After 1 hour at r.t., the volatiles were evaporated. The resulting oil was directly submitted to deprotection of the methoxy group.

Step 2: The crude oil and anhydrous CH_2Cl_2 (1mL) were introduced in a process vial followed by the addition of BBr_3 1M (CH_2Cl_2, 1.2mL, 1.24mmol). The reaction mixture was then capped properly and heated at 110°C under microwave irradiation for 10min. The reaction mixture was then cooled at r.t. and excess of BBr_3 was hydrolyzed with MeOH and concentrated under vacuum. The crude product was purified by chromatography on reverse phase using H_2O(0.05%TFA)/MeOH to afford after lyophilisation **14d** as a light yellow solid (45mg, 0.077mmol). Yield 50%. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 7.98 - 8.02 (m, 1H), 7.76 - 7.85 (m, 3H), 7.58 (td, *J* = 1.94, 7.40 Hz, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 6H), 7.22 - 7.29 (m, 2H), 6.83 - 6.92 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.27 (t, *J* = 6.27 Hz, 2H), 2.81 (t, *J* = 6.40 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD): δ = 173.3, 170.8, 159.5, 154.1, 150.6, 140.5, 139.4, 136.0, 133.0, 130.8, 130.5, 129.7, 128.6, 128.2, 124.0, 122.4, 120.7, 119.7, 119.7, 119.0, 114.6, 110.5, 44.6, 36.9, 33.8.



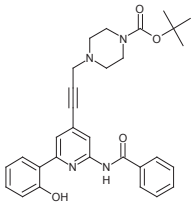
3-amino-N-{3-[2-acetamido-6-(2-hydroxyphenyl)pyridin-4-yl]phenyl}propanamide; trifluoroacetic acid 14e:

13f (59mg, 0.12mmol) and TFA (1mL) were mixed in CH_2Cl_2 (1mL). After 1 hour at r.t., the volatiles were evaporated. The crude product was purified by chromatography on reverse phase using H_2O(0.05%TFA)/MeOH to afford after lyophilisation **14e** as a light yellow solid (48mg, 0.095mmol). Yield 79%. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 8.06 (s, 1H), 7.81 - 7.88 (m, 2H), 7.64 (td, *J* = 2.67, 5.96 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41 - 7.50 (m, 2H), 7.29 - 7.39 (m, 1H), 6.91 - 6.99 (m, 2H), 3.31 - 3.32 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 6.40 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD): δ = 173.1, 170.8, 159.0, 155.0, 153.6, 150.0, 140.6, 138.7, 133.6, 130.9, 129.1, 124.1, 122.8, 121.0, 119.8, 118.9, 118.8, 114.8, 110.2, 36.9, 33.9, 24.2.



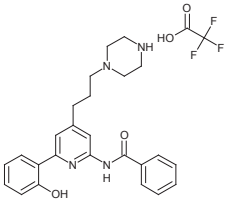
3-amino-N-{3-[2-(benzylamino)-6-(2-hydroxyphenyl)pyridin-4-yl]phenyl}propanamide; trifluoroacetic acid 14f:

13g (75mg, 0.139mmol) and TFA (1mL) were mixed in in CH_2Cl_2 (1mL). After 1 hour at r.t., the volatiles were evaporated. The crude product was purified by chromatography on reverse phase using H_2O(0.05%TFA)/MeOH to afford after lyophilisation **14f** as a light yellow solid (53mg, 0.096mmol). Yield 69%. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 8.07 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 1.76, 8.03 Hz, 1H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.38 - 7.44 (m, 4H), 7.32 - 7.38 (m, 4H), 7.25 - 7.32 (m, 1H), 6.94 - 7.03 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 3.22 - 3.25 (m, 2H), 2.81 (t, *J* = 6.40 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD): δ = 170.9, 157.0, 156.7, 154.3, 148.6, 140.7, 138.4, 137.5, 134.1, 131.0, 130.4, 130.1, 129.2, 128.7, 124.1, 123.2, 121.8, 119.8, 118.8, 118.1, 110.9, 47.0, 36.9, 33.9.



tert-butyl 4-(3-(2-benzamido-6-(2-hydroxyphenyl)pyridin-4-yl)prop-2-yn-1-yl)piperazine-1-carboxylate 15:

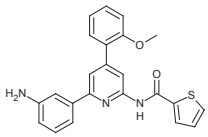
Following the general method B and starting from **12d** (162mg, 0.355mmol) and 2-hydroxyphenylboronic acid (59mg, 0.426mmol), **15** was obtained as a white solid (114mg, 0.22mmol). Yield 62%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 6/4. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 12.74 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.35 - 8.32 (m, 1 H), 7.96 - 7.90 (m, 2 H), 7.78 (dd, *J* = 1.4, 7.9 Hz, 1 H), 7.71 - 7.68 (m, 1 H), 7.66 - 7.61 (m, 1 H), 7.59 - 7.52 (m, 2 H), 7.38 - 7.32 (m, 1 H), 7.03 (dd, *J* = 1.0, 8.3 Hz, 1 H), 6.99 - 6.99 (m, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 3.58 (m, 4 H), 2.70 (m, 4 H), 1.49 (s, 9 H).



N-[6-(2-hydroxyphenyl)-4-[3-(piperazin-1-yl)propyl]pyridin-2-yl]benzamide; trifluoroacetic acid 16:

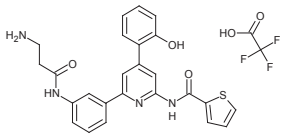
Step 1: The alkyne **15** (110mg, 0.212mmol) was dissolved in MeOH (0.05mmol/mL). The solution was nitrogen-flushed followed by the addition of Pd/C (10%w, 11mg). The hydrogenation was carried out at H_2-pressure of 60psi at r.t. for 30min, whereupon HPLC showed the reaction was complete. The solid was filtered off, and the MeOH was removed in vacuum. The crude product was purified by chromatography on silica gel using

heptane/EtOAc: 6/4 to afford tert-butyl 4-{3-[2-benzamido-6-(2-hydroxyphenyl)pyridin-4-yl]propyl}piperazine-1-carboxylate **16$_1$** as a colorless oil (90mg, 0.174mmol). Yield 82%.
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 13.14 (s, 1H), 8.36 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.93 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.83 - 7.77 (m, 1 H), 7.66 - 7.58 (m, 1 H), 7.58 - 7.50 (m, 3 H), 7.38 - 7.29 (m, 1 H), 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 3.52 - 3.40 (m, 4 H), 2.81 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 2.49 - 2.35 (m, 4 H), 1.94 (quin, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 1.47 (s, 9 H), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H).
Step 2: The resulting oil **16$_1$** and TFA (1mL) were mixed in CH_2Cl_2 (1mL). After 1 hour at r.t., the volatiles were evaporated. The crude product was purified by chromatography on reverse phase using H_2O(0.05%TFA)/MeOH to afford **16** as a yellow solid after lyophilisation (90mg, 0.170mmol). Yield 97%. ^{1}H NMR (400MHz, MeOD): δ = 7.79 - 7.73 (m, 2 H), 7.67 - 7.63 (m, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.42 - 7.35 (m, 1 H), 7.31 - 7.25 (m, 2 H), 7.16 - 7.09 (m, 1 H), 6.77 - 6.71 (m, 2 H), 3.57 - 3.53 (m, 8 H), 2.66 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 2.02 - 1.91 (m, 2 H), 1.86 - 1.81 (m, 2 H); ^{13}C NMR (101MHz, MeOD): δ = 169.7, 159.2, 157.7, 154.3, 150.5, 134.9, 133.9, 133.4, 129.8, 129.1, 120.9, 119.4, 118.8, 117.8, 113.7, 57.5, 49.2, 48.8, 33.6, 25.7.



N-[6-(3-aminophenyl)-4-(2-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]thiophene-2-carboxamide 17:

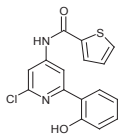
Following the general method B and starting from **12a** (70mg, 0.203mmol) and 3-aminophenylboronic acid hydrochloride (53mg, 0.305mmol), **17** was obtained as a light yellow solid (73mg, 0.183mmol). Yield 90%. . Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 5/5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.57 (br. s., 1H), 8.46 (d, *J* = 1.25 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 1.13, 3.89 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.51 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 1.13, 4.89 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 1.76, 7.53 Hz, 1H), 7.38 - 7.44 (m, 1H), 7.36 - 7.35 (m, 2H), 7.28 (t, *J* = 8.20 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 3.51, 5.02 Hz, 1H), 7.08 (dt, *J* = 1.13, 7.47 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.28 Hz, 1H), 6.77 (ddd, *J* = 1.13, 2.38, 7.78 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (br. s., 2H).



N-{6-[3-(3-aminopropanamido)phenyl]-4-(2-hydroxyphenyl)pyridin-2-yl}thiophene-2-carboxamide; trifluoroacetic acid 18:

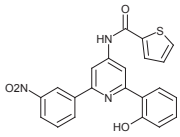
Step 1: Following the general method G and starting from **17** (80mg, 0.199mmol), tert-butylN-[2-({3-[4-(2-methoxyphenyl)-6-(thiophene-2-amido)pyridin-2-yl]phenyl}carbamoyl)ethyl]carbamate (**18$_1$**) was obtained as a a light yellow solid (102mg, 0.178mmol). Yield 89%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 6/4. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.63 (br. s., 1H), 8.46 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.84 (br. s., 1H), 7.76 (dd, *J* = 1.00, 3.76 Hz, 1H), 7.68 - 7.75 (m, 2H), 7.58 - 7.67 (m, 2H), 7.39 - 7.51 (m, 3H), 7.17 (dd, *J* = 3.64, 5.14 Hz, 1H), 7.05 - 7.11 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.28 Hz, 1H), 5.18 (br. s., 1H), 3.88 (s, 3H), 3.45 - 3.59 (m, 2H), 2.65 (t, *J* = 6.27 Hz, 2H), 1.38 - 1.49 (m, 9H).
Step 2: The resulting solid **18$_1$** (95mg, 0.166mmol) and TFA (1mL) were mixed in CH_2Cl_2 (1mL). After 1 hour at r.t., the volatiles were evaporated. The resulting oil was directly submitted to deprotection of the methoxy group.
Step 3: The crude oil and anhydrous CH_2Cl_2 (3mL) were introduced in a process vial followed by the addition of BBr_3 1M (CH_2Cl_2, 1.5mL, 1.5mmol). The reaction mixture was then capped properly and heated at 110°C under microwave irradiation for 10min. The reaction mixture was then cooled to r.t. and excess of BBr_3 was hydrolyzed with MeOH and concentrated under vacuum. The crude product was purified by chromatography on reverse phase using H_2O(0.05%TFA)/MeOH to afford, after lyophilisation, **18** as a light yellow solid (62mg, 0.108mmol). Yield 65%. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 8.27 - 8.33 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (dd, *J* = 0.75, 3.76 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 0.88, 4.89 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.28 Hz, 2H), 7.44 - 7.54 (m, 2H), 7.28 - 7.37 (m, 1H), 7.20 - 7.26 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.78 Hz, 2H), 3.28 – 3.33-(m, 2H), 2.85 (t, *J* = 6.40 Hz, 2H); ^{13}C

NMR (101 MHz, MeOD): δ = 170.8, 164.0, 156.6, 154.8, 152.5, 151.5, 140.6, 138.9, 137.4, 134.8, 132.6, 132.1, 131.4, 130.9, 129.5, 125.3, 123.7, 122.8, 121.4, 119.3, 119.1, 117.7, 114.7, 36.9, 33.9.



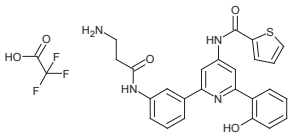
N-[2-chloro-6-(2-hydroxyphenyl)pyridin-4-yl]thiophene-2-carboxamide 19:

Following the general method B and starting from **8** (476mg, 1.74mmol) and 2-hydroxyphenylboronic acid (240mg, 1.74mmol), **19** was obtained as a white solid (416mg, 1.26mmol). Yield 72%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 8/2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.80 (br. s., 1H), 8.17 (d, *J* = 1.76 Hz, 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.77 (dd, *J* = 1.63, 8.16 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 1.25, 3.76 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 1.25, 5.02 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 1.76 Hz, 1H), 7.34 (ddd, *J* = 1.63, 6.96, 8.47 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 3.64, 5.14 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 1.25, 8.28 Hz, 1H), 6.92 (ddd, *J* = 1.38, 7.03, 8.16 Hz, 1H).



N-[2-(2-hydroxyphenyl)-6-(3-nitrophenyl)pyridin-4-yl]thiophene-2-carboxamide 20 :

Following the general method B and starting from **19** (50mg, 0.15mmol) and 3-nitrophenylboronic acid (27mg, 0.196mmol), **20** was obtained as a white solid (52mg, 0.125mmol). Yield 82%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 7/3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.08 (s, 1H), 8.68 (t, *J* = 2.01 Hz, 1H), 8.26 - 8.29 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (br. s., 1H), 7.97 (d, *J* = 2.01 Hz, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 7.70 (dd, *J* = 1.13, 3.64 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 8.03 Hz, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 1H), 7.15 (dd, *J* = 3.51, 5.02 Hz, 1H), 6.97 - 7.02 (m, 1H), 6.89 (t, *J* = 8.16 Hz, 1H).

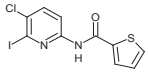


N-{2-[3-(3-aminopropanamido)phenyl]-6-(2-hydroxyphenyl)pyridin-4-yl}thiophene-2-carboxamide; trifluoroacetic acid 21:

Step 1: Following the general method H of the reduction of the nitro group and starting from **20** (52mg, 0.125mmol), *N*-[2-(3-aminophenyl)-6-(2-hydroxyphenyl)pyridin-4-yl]thiophene-2-carboxamide **21$_1$** was obtained as a white solid (30mg, 0.077mmol). Yield 60%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 6/4. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ =14.37 (br. s., 1H), 8.20 - 8.23 (m, 1H), 8.00 (br. s., 1H), 7.90 - 7.93 (m, 1H), 7.86 (dd, *J* = 1.76, 8.03 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 0.75, 4.02 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 1.00, 5.02 Hz, 1H), 7.29 - 7.37 (m, 3H), 7.24 - 7.26 (m, 1H), 7.21 (dd, *J* = 3.76, 5.02 Hz, 1H), 7.03 - 7.07 (m, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.53 Hz, 1H), 6.76 - 6.81 (m, 1H).

Step 2: Starting from **21$_1$** (28mg, 0.072mmol) and following the general method G of coupling reaction, tert-butyl N-[2-({3-[6-(2-hydroxyphenyl)-4-(thiophene-2-amido)pyridin-2-yl]phenyl}carbamoyl)ethyl]carbamate (**21$_2$**) was obtained as a light yellow solid (34mg, 0.061mmol). Yield 84%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 5/5. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 8.49 (s, 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 3.01 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.78 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.53 Hz, 1H), 7.56 - 7.60 (m, 2H), 7.38 (t, *J* = 8.03 Hz, 1H), 7.21 - 7.26 (m, 1H), 7.10 (t, *J* = 4.27 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 7.78 Hz, 1H), 3.37 (t, *J* = 6.40 Hz, 2H), 2.52 (t, *J* = 6.15 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H).

Step 3: The resulting **21$_2$** (31mg, 0.055mmol) and TFA (1mL) were mixed in CH_2Cl_2 (1mL). After 1 hour at r.t., the volatiles were evaporated. The crude product was purified on reverse phase using H_2O (0.05%TFA)/MeOH to afford, after lyophilisation, **21** as a white solid (25mg, 0.044mmol). Yield 80%. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 8.38 (d, *J* = 2.01 Hz, 1H), 8.30 - 8.36 (m, 2H), 8.04 (dd, *J* = 1.26, 3.76 Hz, 1H), 7.88 - 7.95 (m, 1H), 7.84 (dd, *J* = 1.26, 5.02 Hz, 1H), 7.65 - 7.73 (m, 2H), 7.48 - 7.58 (m, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 1H), 7.21 - 7.29 (m, 1H), 6.94 - 7.04 (m, 2H), 3.30 – 3.33 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 6.15 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD): δ = 170.7, 163.2, 160.5, 159.5, 156.7, 150.2, 140.6, 140.0, 133.9, 132.7, 131.1, 130.7, 129.2, 127.8, 123.6, 122.2, 120.3, 120.2, 119.3, 119.0, 110.9, 109.2, 36.8, 33.6.

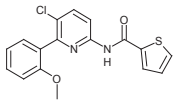


N-(5-chloro-6-iodopyridin-2-yl)thiophene-2-carboxamide 23:

Step 1: 2-amino-6-bromopyridine (2000mg, 11.56mmol), CuI (110mg, 0.578mmol), NaI (3465mg, 23.12mmol), N,N-dimethylethyldiamine (126µL, 1.156mmol), and 1,4-dioxane (16mL) were introduced in a process vial under nitrogen. The solution was nitrogen-flushed. The reaction mixture was then capped properly and heated at 110°C for 6h. The solvent was removed under vacuum and the obtained residue was diluted in CH_2Cl_2. The organic layer was washed with a concentrated solution of $NaHCO_3$, brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was purified by chromatography on silica gel using CH_2Cl_2/MeOH: 99/1 to afford 2-amino-6-iodopyridine (**23$_1$**) as a white solid (2425mg, 11.072mmol). Yield 89%. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 7.13 - 6.99 (m, 2 H), 6.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 4.59 (br. s., 2 H).

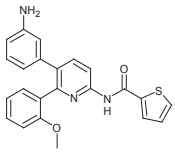
Step 2: 2-amino-6-iodopyridine **23$_1$** (1115mg, 5.091mmol) was solubilized in DMF (15mL), following by the addition of NCS (748mg, 5.600mmol). The reaction mixture was stirred overnight at r.t. The solvent was removed under vacuum and the resulting residue was diluted in CH_2Cl_2. The organic layer was washed with H_2O, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vaccum. The crude product was purified by chromatography on silica gel using CH_2Cl_2 to afford 2-iodo-3-chloro-6-aminopyridine (**23$_2$**) as a white solid (971mg, 3.818mmol). Yield 75%. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 4.59 (br. s., 2 H).

Step 3: Following the general method F and starting from **23$_2$** (200mg, 0.786mmol) and 2-thiophenecarbonyl chloride (101µL, 0.943mmol), **23** was obtained as a light orange solid (229mg, 0.628mmol). Yield 80%. Eluent for the purification: heptane/AcOEt: 10/0 to 8/2. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 8.40 (br. s., 1 H), 8.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.70 - 7.66 (m, 2 H), 7.63 (dd, *J* = 1.1, 4.9 Hz, 1 H), 7.17 (dd, *J* = 3.8, 5.0 Hz, 1 H).



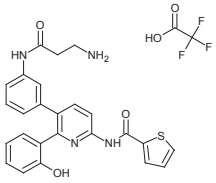
N-(5-chloro-6-(2-methoxyphenyl)pyridin-2-yl)thiophene-2-carboxamide 24:

Following the general method B and starting from **23** (220mg, 0.603mmol) and 2-methoxyphenylboronic acid (110mg, 0.724mmol), **24** was obtained as a light yellow solid (197mg, 0.578mmol). Yield 95%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 6/4. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 8.51 (br. s., 1 H), 8.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 7.59 (dd, *J* = 1.1, 4.9 Hz, 1 H), 7.45 (dt, *J* = 1.8, 7.9 Hz, 1 H), 7.29 (dd, *J* = 1.6, 7.4 Hz, 1 H), 7.15 - 7.12 (m, 1 H), 7.12 - 7.07 (m, 1 H), 7.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H).



N-(5-(3-aminophenyl)-6-(2-methoxyphenyl)pyridin-2-yl)thiophene-2-carboxamide 25:

24 (100mg, 0.274mmol), 3-aminophenylboronic hydrochloride acid (52mg, 0.302mmol), K_2CO_3 (141mg, 1.10mmol), CH_3CN/H_2O: 4/1 (1mL) were introduced in a process vial under nitrogen. The reaction mixture was nitrogen-flushed followed by the addition of S-phos (11mg, 0.027mmol) and $Pd(OAc)_2$ (3mg, 0.014mmol). The reaction mixture was capped properly and heated under microwave irradiation at 110°C for 15min. Solvents were evaporated and the crude product was purified by chromatography on silica gel using heptane/EtOAc: 8/2 to 4/6 to afford **25** as a white solid (52mg, 0.13mmol). Yield 47%. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 8.93 (br. s., 1 H), 8.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.63 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H), 7.55 (dd, *J* = 1.0, 5.0 Hz, 1 H), 7.34 - 7.24 (m, 2 H), 7.09 (dd, *J* = 3.9, 4.9 Hz, 1 H), 6.96 (q, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 6.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.56 - 6.48 (m, 2 H), 6.47 - 6.44 (m, 1 H), 3.70 (br. s., 2 H), 3.37 (s, 3 H).



N-{5-[3-(3-aminopropanamido)phenyl]-6-(2-hydroxyphenyl)pyridin-2-yl}thiophene-2-carboxamide; trifluoroacetic acid 26:

Step 1: Following the general method G for coupling reaction and starting from **25** (48mg, 0.12mmol), tert-butyl-N-[2-({3-[2-(2-methoxyphenyl)-6-(thiophene-2-amido)pyridin-3-yl]phenyl}carbamoyl)ethyl]carbamate (**26_1**) was obtained as a white solid (65mg, 0.113mmol). Yield: 94%. Eluent for the purification: heptane/EtOAc: 5/5. ^{1}H NMR (400MHz , $CDCl_3$): δ = 8.84 (br. s., 1H) 8.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.89 (br. s., 1H) 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H), 7.56 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.32 - 7.21 (m, 3 H), 7.13 - 7.08 (m, 2 H), 6.95 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 6.79 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 6.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 5.23 (br. s., 1 H), 3.50 - 3.39 (m, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 2.54 (br. s., 2 H), 1.43 (s, 9 H).

Step 2: The obtained compound **26_1** and TFA (1mL) were mixed in CH_2Cl_2 (1mL). After 1 hour at r.t., the volatiles were evaporated and N-{5-[3-(3-aminopropanamido)phenyl]-6-(2-methoxyphenyl)pyridin-2-yl}thiophene-2-carboxamide; trifluoroacetic acid (**26_2**) was obtained as a white solid (66mg, 0.113mmol). Yield: 99%. ^{1}H NMR (400MHz, MeOD): δ = 8.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.06 (dd, *J* = 0.5, 3.8 Hz, 1 H), 7.92 (dd, *J* = 0.8, 5.0 Hz, 1 H), 7.58 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.47 - 7.40 (m, 1 H), 7.32 (dd, *J* = 1.8, 7.3 Hz, 1 H), 7.30 - 7.26 (m, 1 H), 7.21 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 6.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 3.27 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H), 2.80 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H). The resulting solid was directly submitted to deprotection of the methoxy group.

Step 3: The obtained compound **26_2** (66mg, 0.113mmol) and anhydrous CH_2Cl_2 (1mL) were introduced in a process vial followed by the addition of BBr_3 1M (CH_2Cl_2, 955µL, 0.955mmol). The reaction mixture was capped properly and heated at 110°C under microwave irradiation for 10min. The reaction mixture was then cooled at r.t. and excess of BBr_3 was hydrolyzed with MeOH. The reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude product was purified on reverse phase using H_2O(0.05%TFA)/MeOH to afford, after lyophilisation, **26** as a white solid (43mg, 0.079mmol). Yield 70%. ^{1}H NMR (400MHz, MeOD): δ = 7.96 - 7.91 (m, 3 H), 7.75 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 7.49 - 7.42 (m, 2 H), 7.18 - 7.11 (m, 2 H), 7.08 (t, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 6.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.57 - 6.49 (m, 1 H), 3.15 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 2.68 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD): δ 170.6, 162.8, 162.8, 157.3, 157.3, 155.8, 151.1, 142.8, 140.0, 133.6, 132.7, 131.2, 131.1, 130.0, 129.3, 126.4, 125.8, 125.8, 121.8, 120.0, 119.9, 118.0, 114.4, 37.0, 33.8.

Analytical characterization:

- HPLC-MS methods:

Method A : Analytical RP-HPLC-MS was performed using a LC Agilent 1200SL–Trappe Bruker HCT ultra with a Thermo Hypersilgold® column (C18, 30 mm × 1 mm; 1.9 µm) using the following parameters : 1) the solvent system : A (0.01% formic acid in acetonitrile) and B (0.01% formic acid in H2O); 2) a linear gradient : t = 0 min, 95%B; t = 7 min, 5% B; t = 9 min, 5%B; t = 9.50 min, 95%B; 3) flow rate of 0.5 mL/min; 4) Column temperature : 60°C; 5) The ratio of products was determined by integration of spectra recorded at 210 nm or 254 nm; 6) Ionization mode : ESI.

Method B : Analytical RP-HPLC-MS was performed using a LC-MSD 1200SL Agilent with a Thermo Hypersilgold® column (C18, 30 mm × 1 mm; 1.9 µm) using the following parameters : 1) The solvent system : A (acetonitrile) and B (0.05% TFA in H2O); 2) A linear gradient : t = 0 min, 98%B; t = 5 min, 5% B; t = 6 min, 5%B; t = 7 min, 98%B; t = 9 min, 98%B; 3) Flow rate of 0.3 mL/min; 4) Column temperature : 50°C; 5) The ratio of products was determined by integration of spectra recorded at 210 nm or 254 nm; 6) Ionization mode : MM-ES+APCI.

- HPLC-MS data:

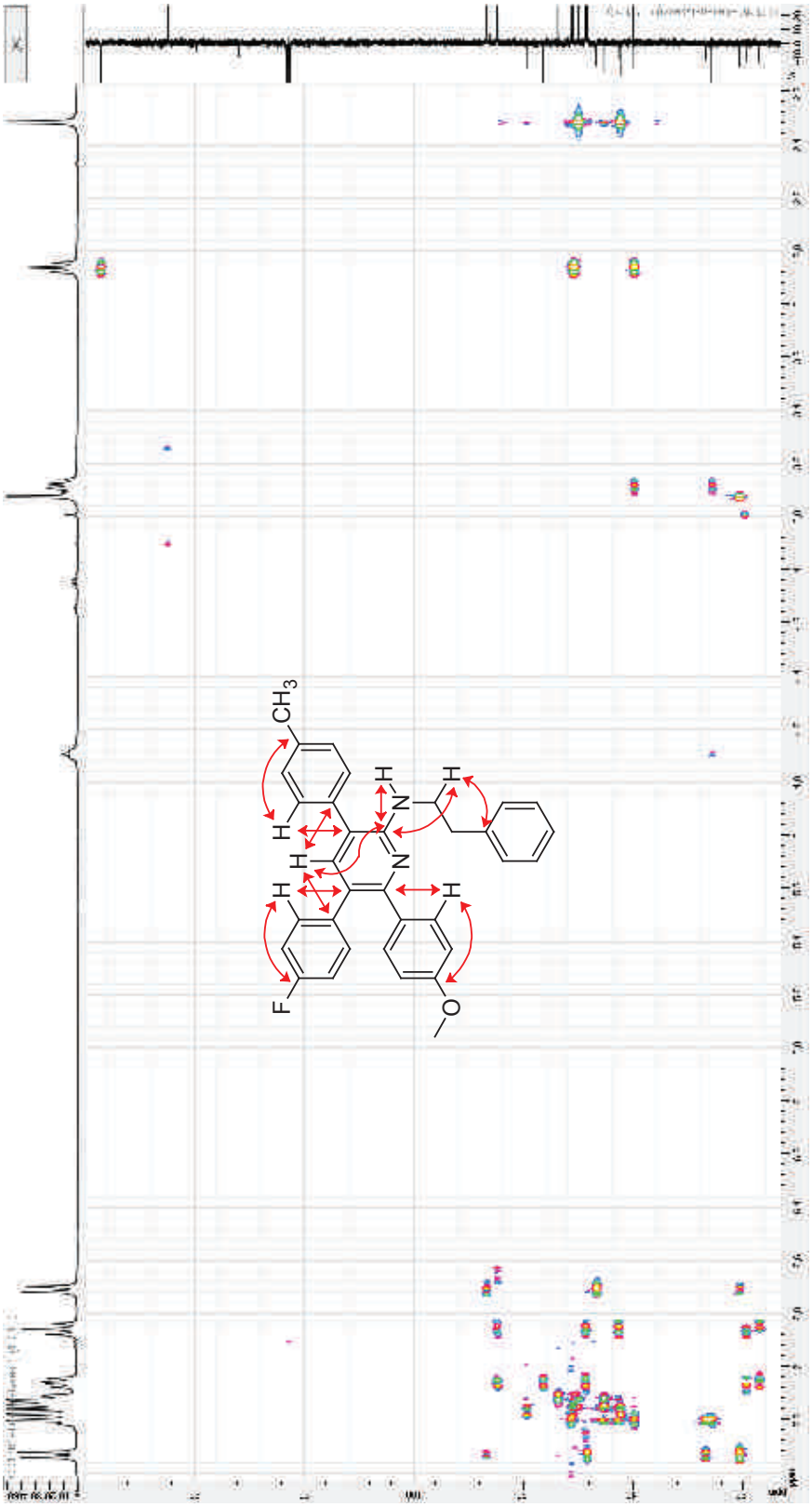
Compound	HPLC Method	t_R(min)	Calc. m/z	Exp. m/Z	Compound	HPLC Method	t_R(min)	Calc. m/z	Exp. m/Z
7a	B	4.75	254.0	254.0	**14b**	A	3.20	459.1	459.1
7b	B	3.13	240.0	240.0	**$14c_1$**	B	4.64	382.2	382.2
7c	B	4.45	269.0	269.0	**$14c_2$**	B	5.23	553.3	553.2
7d	B	3.67	239.0	239.0	**14c**	B	3.59	453.2	453.2
7e	B	4.59	410.1	410.0	**14d**	B	3.85	467.2	467.2
8	B	4.00	272.9	273.0	**14e**	B	3.18	391.2	391.2
9_{alkyne}	B	2.19	169.1[a]	169.2[a]	**14f**	B	3.69	439.2	439.2
9	A	3.60	370.1	370.1	**15**	B	4.52	513.2	513.2
10	A	3.00	388.1	388.1	**16_1**	B	3.91	517.3	517.2
11a	B	5.14	327.0	327.0	**16**	B	3.03	417.2	417.2
11b	B	5.12	341.1	341.0	**17**	B	4.35	402.2	402.2
11c	B	4.82	468.2	468.2	**18_1**	B	5.04	573.2	573.2
11d	B	4.96	482.2	482.2	**18**	B	3.89	459.1	459.0
12a	B	4.80	345.0	345.0	**19**	B	4.80	331.0	331.0
12b	B	4.55	360.0	360.0	**20**	B	5.13	418.1	418.0
12c	B	4.69	401.1[b]	401.0[b]	**21_1**	B	4.33	388.1	388.2
12d	B	4.23	399.1[a]	399.2[a]	**21_2**	B	5.00	559.2	559.2
13a	B	5.33	408.1	408.0	**21**	B	3.48	459.2	459.2
13b	B	5.38	422.2	422.1	**23_1**	B	1.38	221.0	221.0
13c	B	4.93	559.2	559.2	**23_2**	B	3.06	254.9	255.0
13d	B	5.48	412.2	412.2	**23**	B	4.39	365.0	364.9
13e	B	4.82	581.3	581.2	**24**	B	4.77	345.0	345.0
13f	B	4.43	491.2	491.2	**25**	B	3.80	402.1	402.1
13g	B	5.08	539.3	539.2	**26_1**	B	4.86	573.2	573.2
$14a_1$	B	4.22	336.1[a]	336.2[a]	**26_2**	B	3.54	473.2	473.2
$14a_2$	B	4.92	563.3	563.2	**26**	B	3.47	459.2	459.0
14a	B	2.47	349.2	349.2	a: [m-tBu]/z; b: [m-Boc]/z				

Cell membrane preparation and receptor binding assay

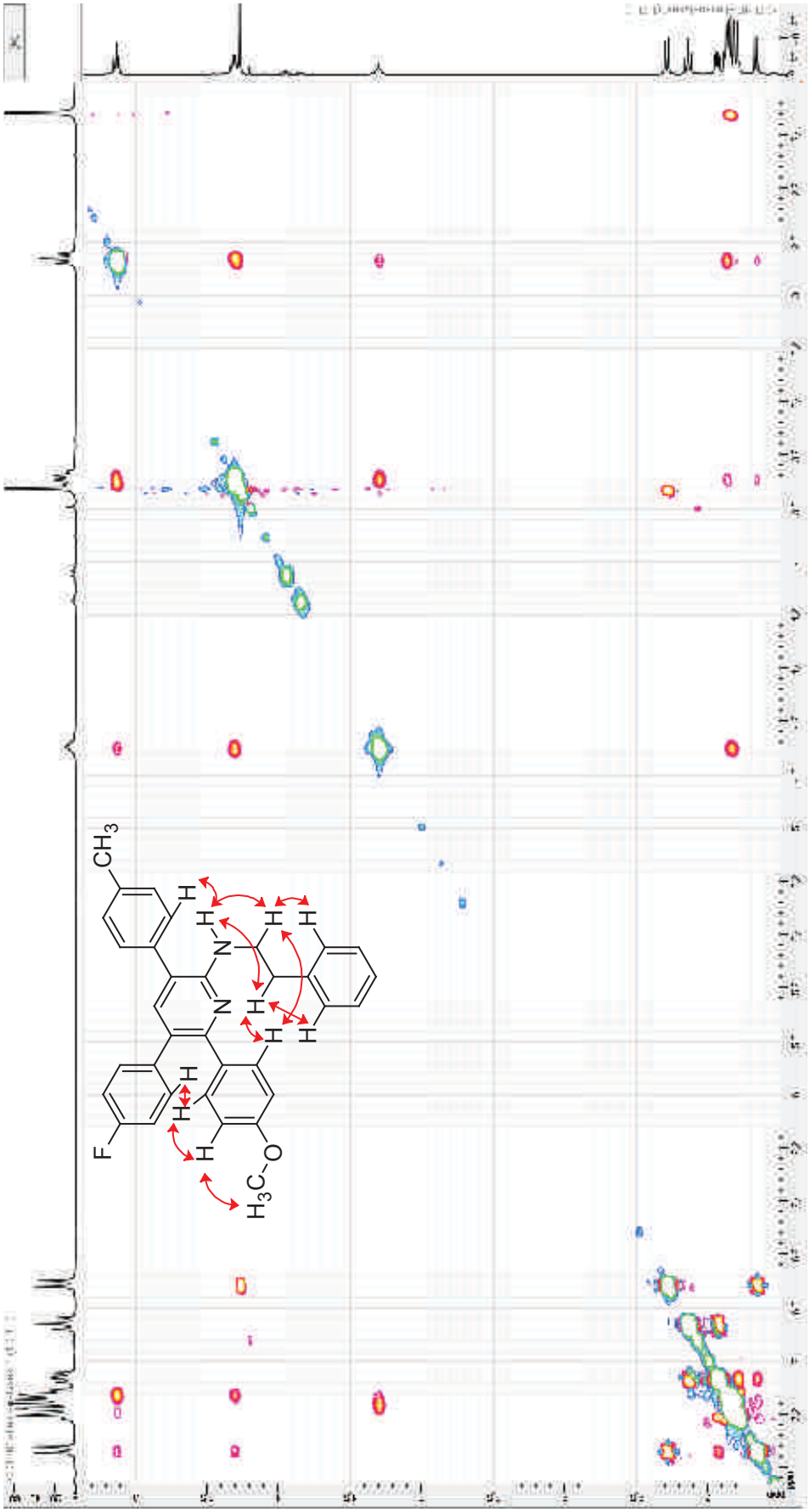
Wild-type human GPR54 receptor cDNA was cloned into pCDNA3.1 (in vitrogen) expression vector in fusion at its 5' end with a sequence encoding a signal sequence and a flag eptitope (Guan et al., 1992). The resulting contruct (SF-hGPR54) was then stably transfected into CHO cells. For membrane preparations, cell pellets were homogenized in 15 mM Tris-Hcl pH 7.5, 2mM $MgCL_2$, 0.3 mM EDTA and 1mM EGTA using a glass homogenizer and centrifuge at 4°C for 30 min. at 100 000 X g. The pellets were resuspended in the same buffer, centrifuge again in the same conditions and membrane pellets were finally resuspended in 75 mM Tris-Hcl pH 7.5, 12.5 mM $MgCL_2$, 0.3 mM EDTA, 1mM EGTA and 250 mM sucrose. GPR54 membranes (10µg) were incubated for 60 min at 25 °C in a final volume of 0.25 ml containing 50 mM Tris-HCl pH 7.4, 10 mM $MgCl_2$, EDTA 1mM, 0.5% bovine serum albumin, 0.02 nM [^{125}I]-Tyr-Kiss10 (Perkin Elmer, Courtaboeuf, France; specific activity, 2200 Ci/mmol) and the ligands to be tested. Non-specific binding was determined in presence of 1 µM Kiss-10. Typical total and nonspecific binding were around 1200 and 200 cpm, respectively. Incubation mixtures were rapidly filtered and washed with the binding buffer, on 96 wells GF/B unifilter (Perkin Elmer). Unifilter plates where then dryied for 1hr at 65°C and bound radioactivity was determined by scintillation counting with 30 µl of scintillation cocktail (O-scint, Perkin Elmer) per well on a Topcount scintillation apparatus (Perkin Elmer).

Annexe 3: Spectre RMN 2D de la 3,4,5-triaryl-2-aminoalkylpyridine 337

Spectre HMBC de la 3,5,6-triaryl-2-aminopyridine **337** ($CDCl_3$)



Spectre NOESY de la 3,5,6-triaryl-2-aminopyridine **337** ($CDCl_3$)



Annexe 4: Partie experimentale: Fully Regiocontrolled Polyarylation of Pyridine

Christelle Doebelin[a], Patrick Wagner[a], Frédéric Bihel[a], Nicolas Humbert[b], Yves Mely[b], Cyril Kenfack[c], Jean-Jacques Bourguignon[a‡], Martine Schmitt[a*‡]

[a]Laboratoire d'Innovation Thérapeutique, UMR7200 CNRS-Université de Strasbourg, 74 route du Rhin, BP 60024, 67401 Illkirch, France, [b]Laboratoire de Biophotonique et Pharmacologie, UMR7213 CNRS-Université de Strasbourg, 74 route du Rhin, BP 60024, 67401 Illkirch, France, and [c]Laboratoire d'Optique et Applications, Centre de Physique Atomique Moléculaire et Optique Quantique, Université de Douala, BP 8580, Douala, Cameroon

PHONE: +33(3)68854231
Fax: +33(3)68854310

mschmitt@unistra.fr

Table of contents

Experimental section…….....…….250

Optimization study…….....259

Crystallization of **36**……....261

Absorption and emission spectra of compound **36**…….262

Experimental section

General Considerations All reactions were carried out under a nitrogen atmosphere. Chemicals and solvents were used without further purification. All reactions were performed under argon atmosphere in flame dried glassware. Analytical TLC was performed using silica gel plates and plates were visualized by exposure to ultraviolet light. Compounds were purified using flash chromatography on silica gel (particle size 0.040-0.063mm). Yields refer to isolated compounds, estimated to be >97% pure as determined by ^{1}H NMR or HPLC. ^{1}H and ^{13}C NMR spectra were recorded at 300 MHz / 400 MHz and 100 MHz, respectively. All chemical shift values δ and coupling constants J are quoted in ppm and in Hz, respectively, multiplicity (s= singlet, d= doublet, t = triplet, m = multiplet, br. Broad). RP-HPLC-MS was performed using a C18 column (30 mm × 1 mm; 1.9 µm) using the following parameters : 1) The solvent system : A (CH_3CN) and B (0.05% TFA in H_2O); 2) A linear gradient : t = 0 min, 98%B; t = 5 min, 5% B; t = 6 min, 5%B; t = 7 min, 98%B; t = 9 min, 98%B; 3) Flow rate of 0.3 mL/min; 4) Column temperature : 50°C; 5) The ratio of products was determined by integration of spectra recorded at 210 nm or 254 nm; 6) Ionization mode : MM-ES+APCI. High-resolution spectra (HRMS) were recorded on a QTOF mass analyzer with electrospray ionization (ESI). HPLC were performed using the following parameters: Flow rate of 0.5 mL/min, column temperature: 30°C, solvent system: A (MeOH) and B (0.05% TFA in H_2O), t= 0 min to 1 min: 50 to 60% of B then t= 1min to t= 10min: 60 to 100% of B and t= 10min to t= 15min: 100% of B. Infra-Red analyses were performed by FT-IR, and wavenumber were expressed in cm^{-1} Absorbance spectra were recorded with a UV-vis spectrophotometer equipped with a thermostated multicell holder maintained at 20.0°C. Fluorescence spectra were measured with a spectrofluorimeter equipped with a thermostated cell compartment at 20.0°C. Spectra were corrected for the emission of the solvent, the lamp fluctuations and the wavelength dependence of the optics and detectors in the emission pathway. All solvents (cyclohexane, chloroform, ethyl acetate, ethanol and dimethylsulfoxide) were of spectroscopic grade. Fluorescence intensities were recorded in dilute solutions (ca. 1 µM) and quantum yields were calculated using quinine sulfate in 0.05 M H_2SO_4 as a reference [0.53 ± 0.02[47]], with an excitation wavelength of 316 nm. The refractive indices of the organic solvents for the compounds (1.424 for cyclohexane, 1.444 for chloroform, 1.370 for ethyl acetate, 1.359 for ethanol and 1.476 for dimethylsulfoxide) and the aqueous solvent for the standard (1.333) were taken into account for quantum yield calculations[48].

Computational Method Ab initio calculations were performed as described in Kenfack et al[49]. The equilibrium structure of compounds 36 at the ground state S0 was determined using the density functional theory (DFT) in conjunction with the 6-31g basis set for all atoms, starting from the X-ray crystallographic structure of compound 36 (Fig.1). For the ground state structure of compound 24, we used the same protocol, except that we replaced in the crystallographic structure of compound 36, the 3,4-$(MeO)_2Ph$ substituent by a hydrogen atom. The most stable conformations of the first excited state for both compounds were also calculated using the time dependent density functional theory (TDDFT) with the same basis set. The global hybrid functional PBE0 was adopted in all our calculations.

General Procedures for Pd(0) catalyzed Suzuki reaction:

Method A: General Suzuki-Miyaura procedure associate with the use of Na_2CO_3 (preparation of compounds **6**, **7**, **8**, **37**)

A microwave vial (oven-dried and under nitrogen) containing a Teflon® stirred bar was charged with the corresponding halogeno-pyridine derivatives (1 eq, 1 mmol, compounds **3**, **4**, **5**, **37),** corresponding boronic acid (0.9 eq., 0,9 mmol), Na_2CO_3 (2 eq., 2 mmol) followed by the addition of a mixture of toluene/EtOH/H_2O : 6/1/1 (10 mL). The vessel was evacuated and backfilled with nitrogen (this process was repeated a total of 3 times) and $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 eq., 0.05 mmol) was introduced. The reaction mixture was then capped properly and placed in a preheated oil bath at 90°C until complete conversion of the starting material was detected. The reaction mixture was monitored by HPLC analysis and was usually complete within 2 hours. The reaction mixture was then concentrated under vacuum and the crude product was purified by chromatography on silica gel using EtOAc/heptane: 1/9 to afford the expected products: **6**, **37**, **7**, **8**.

Method B: General Suzuki-Miyaura procedure associate with the use of OTf-pyridine derivatives (preparation of compounds **16**, **17**, **18**, **22**, **23**, **24**, **34**, **35**, **36**)
A microwave vial (oven-dried and under nitrogen) containing a Teflon® stirred bar was charged with the corresponding OTf-pyridine derivatives (1 eq, 1 mmol, compounds **13**, **14**, **15**, **19**, **20**, **21**, **31**, **32**, **33**), corresponding boronic acid (1.5 eq., 1,5 mmol), K_3PO_4 (3 eq., 3 mmol) followed by the addition of anhydrous 1,4-dioxane (10 mL). The vessel was evacuated and backfilled with nitrogen (this process was repeated a total of 3 times) and $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 eq., 0,05 mmol) was introduced. The reaction mixture was then capped properly and placed in a preheated oil bath at 110°C until complete conversion of the starting material was detected. The reaction mixture was monitored by HPLC analysis and was usually complete within 2 hours. The reaction mixture was concentrated under vacuum and the crude product was purified by chromatography on silica gel using EtOAc/heptane: 1/9 to give the expected products: **17**, **18**, **22**, **23**, **24**, **34**, **35**, **36**.

Method C: General Suzuki-Miyaura procedure associate with the use of 3,4-dimethoxyphenylboronic acid (preparation of compounds **28**, **29**, **30**)
A microwave vial (oven-dried and under nitrogen) containing a Teflon® stirred bar was charged with the corresponding 5-bromopyridine derivatives (1 eq, 1 mmol, compounds **25**, **26**, **27**), 3,4-dimethoxyphenylboronic acid (2 eq., 2 mmol), Na_2CO_3 (3 eq., 3 mmol) followed by the addition of a mixture of toluene/EtOH/H_2O : 6/1/1 (10mL). The mixture vessel was evacuated and backfilled with nitrogen (this process was repeated a total of 3 times) and $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 eq., 0,05mmol) was introduced. The reaction mixture was then capped properly and placed in a preheated oil bath at 110°C until complete conversion of the starting material was detected. The reaction mixture was monitored by HPLC analysis and was usually complete within 2 hours. The reaction mixture was concentrated under vacuum and the crude product was purified by chromatography on silica gel using EtOAc/heptane: 1/9 to give the expected products: **28**, **29**, **30**.

General procedure for the Buchwald-Hartwig reaction: preparation of 2-OBn pyridines (preparation of compounds 10, 11, 12)
Method D: General procedure for the Buchwald-Hartwig reaction using Xantphos
A microwave vial (oven-dried and under nitrogen) containing a Teflon® stirred bar was charged with the corresponding 2-Cl-Pyridine derivatives (1 eq, 1 mmol, compounds **6**, **7**, **8**), benzyl alcohol (3 eq., 3 mmol), Cs_2CO_3 (4 eq., 4 mmol), followed by the addition of anhydrous toluene (C = 2.5 mL). The mixture vessel was evacuated and backfilled with nitrogen (this process was repeated a total of 3 times) and then $Pd(OAc)_2$ (0.025 eq., 0.025 mmol) and Xantphos (0.05 eq., 0.05 mmol) were added. The reaction mixture was then capped properly and placed in a preheated oil bath at 110°C until complete conversion of the starting material was detected. The reaction mixture was monitored by HPLC analysis and was usually complete within 2 hours. The reaction mixture was concentrated and the crude product was purified by chromatography on silica gel using EtOAc/heptane: 1/9 to give the expected products: **10**, **11**, **12**.

Method E: General procedure for the Buchwald-Hartwig reaction using Josiphos
A microwave vial (oven-dried and under nitrogen) containing a Teflon® stirred bar was charged with the corresponding 2-Cl-Pyridine derivatives (1 eq., 1 mmol, compound **8**) benzyl alcohol (1.5 eq., 1.5 mmol), Cs_2CO_3 (2 eq., 2 mmol), followed by the addition of anhydrous toluene (6.7 mL). The mixture vessel was evacuated and backfilled with nitrogen (this process was repeated a total of 3 times) and then $Pd(OAc)_2$ (0.05 eq., 0.05 mmol) and Josiphos (0.1 eq., 0.1 mmol) were added. The reaction mixture was then capped properly and placed in a preheated oil bath at 110°C until complete conversion of the starting material was detected. The reaction mixture was monitored by HPLC analysis and was usually complete within 2 hours. The reaction mixture was concentrated and the crude product was purified by chromatography on silica gel using EtOAc/heptane: 1/9 to give the expected products: **12**.

General procedure for removal of the MOM ether group and preparation of pyridin-3- yl trifluoromethanesulfonate derivatives (preparation of compounds 9, 13, 14, 15)
Method F:
Step1: Removal of the MOM ether group

A round bottom flask containing a stir bar was charged with MOM- protected pyridine derivatives (1 eq., 1 mmol, compounds, **8, 10, 11, 12**), CH_2Cl_2/MeOH:1/9 (50 mL) and Amberlyst® (15 mmol/g, 10 eq., 10 mmol). The flask was cupped with a rubber septum and placed under nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred vigorously at r.t. until complete conversion of the starting material was detected. The reaction mixture was monitored by HPLC analysis and was usually complete within 2 hours. After filtration through a pad of Celite® the solvent was evaporated *in vacuo* to afford the corresponding 3-hydroxypyridine as a yellow oil which was immediately used without further purification for the preparation of the pyridine-3yl trifluoromethanesulfonate.
Step2: Preparation of pyridine-3-yl trifluoromethanesulfonate
The crude 3-hydroxypyridine derivative was dissolved in anhydrous CH_2Cl_2 (5 mL) and cooled to 0°C via an ice bath. Et_3N (1.5 eq., 1.5 mmol) was added, followed by triflic anhydride (1.2 eq., 1.2 mmol). The ice bath was removed after 5 min and the solution was stirred at r.t. an additional 2 hours. Solvent was concentrated and the crude product was purified by chromatography on silica gel using EtOAc/heptane: 1/9 to give the expected products: **9, 13**, **14**, **15**.

General procedure for removal of Bn ether group and preparation of pyridine-2-yl trifluoromethanesulfonate derivatives (preparation of compounds 19, **20**, **21**, **31**, **32**, **33)**
Method G:
Step 1: Removal of the Bn ether group
A round bottom flask containing a stir bar was charged with 2-O-Benzyl protected pyridine derivatives (1 eq., 1 mmol, compound **16**, **17**, **18**, **28**, **29**, **30**) in a mixture of anhydrous CH_2Cl_2 (6.7 mL) and HCl 4N/dioxane (10 eq., 10 mmol). The reaction mixture was stirred at 40°C until complete conversion of the starting material was detected. The reaction mixture was monitored by HPLC analysis and was usually complete within 2 hours. After evaporation of the volatiles the residue was diluted with EtOAc, successively washed with brine and water. The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was immediately used without further purification for the preparation of the pyridine-2yl trifluoromethanesulfonate.
Step 2: Preparation of pyridine-2-yl trifluoromethanesulfonate
To a solution of the crude 2-hydroxypyridine derivative in anhydrous CH_2Cl_2 (6.7 mL) was added pyridine (3 eq., 3 mmol) followed by triflic anhydride (1.2 eq., 1.2 mmol). The solution was stirred at r.t. for 2 hours. Solvent was concentrated and the crude product was purified by chromatography on silica gel using EtOAc/heptane: 1/9 to give the expected products: **19**, **20**, **21**, **31**, **32**, **33**.

Representative preparation of 2-OBn-5-bromo-pyridine derivatives (preparation of compounds 25, **26**, **27)**
Method H: To a solution of the corresponding 2-OBn pyridine derivatives (1 eq., 1 mmol, compound **16**, **17**, **18**) in anhydrous DMF (10 mL) was added NBS (1 eq., 1 mmol). The reaction mixture was stirred at 40°C until complete conversion of the starting material was detected. The reaction mixture was monitored by HPLC analysis and was usually complete within 1-3 hours Solvent was concentrated and the crude product was purified by chromatography on silica gel using EtOAc/heptane: 1/9 to give the expected products: **25**, **26**, **27.**

2-chloro-6-iodopyridin-3-ol 2: 2-chloro-3-pyridinol **1** (10 g, 77.2 mmol) and Na_2CO_3 (18 g, 169.8 mmol) were solubilized in H_2O (200 mL), then I_2 (19.6 g, 77.2 mmol) was added. The solution was stirred at r.t. for 2hours. The pH of the solution was brought down with HCl 2N until pH=6. The resulting precipitate was filtered, washed with cooled water and dried. The solid is then dissolved in a minimum of EtOAc (15 mL) and dropped into heptane (70 mL) where it precipitates. This precipitate was filtered. Filtrate was concentrated and this precipitation process was repeated twice. All recovered solid was mixed together. 2-chloro-6-iopyridin-3-ol **8** (13.5 g, 52.7 mmol, 68%) was obtained as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.03 (s, 1 H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ = 150.2, 137.6, 134.5, 126.5, 100.7; IR: 2961, 2824, 2746, 2662, 2697, 1552, 1452, 1392, 1286, 1222, 1085, 615; mp: 141-143°C.

2-chloro-6-iodo-3-(methoxymethoxy)pyridine 3: A round bottom flask (oven-dried and under Argon) containing a stir bar was charged with 2-chloro-6-iopyridin-3-ol **2** (3.0 g, 11.7 mmol), iPr_2NH (2.67 mL, 18.8 mmol) and anhydrous CH_2Cl_2 (75 mL). Chloro(methoxy)methane (1.41 g, 17.6 mmol) was then added and the

resulting reaction mixture was stirred at RT until complete conversion of the starting material was detected. The reaction mixture was monitored by HPLC analysis and was complete within 2 hours. After evaporation of the volatiles the residue was diluted with EtOAc, successively washed with brine and water. The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by chromatography on silica gel using EtOAc/heptane: 1/9 to afford **3** (3.33 g, 11.1 mmol, 95%) as a white solid.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 3.51 (s, 3 H).; ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 149.6, 140.7, 133.8, 125.0, 103.2, 94.8, 56.3; IR: 2959, 2831, 1549, 1426, 1069, 963; mp:35-37°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_7H_7ClINO_2$ 299.9283 , found 299.9288.

4-bromo-2-chloro-6-iodo-3-(methoxymethoxy)pyridine 4: A round bottom flask (oven-dried and under Argon) containing a stir bar was charged with 2-chloro-6-iodopyridin-3-ol **2** (5.0 g, 19.6 mmol), anhydrous CH_2Cl_2 (120 mL), iPr_2NH (4.43 mL, 31.3 mmol) and NBS (3.5 g, 19.6 mmol). The resulting reaction mixture was stirred at RT until complete conversion of the starting material was detected. The reaction mixture was monitored by HPLC analysis and was complete within 2 hours. Chloro(methoxy)methane (2.36 g, 29.36 mmol) was then added and the solution was stirred an additional 1 hour. After evaporation of the volatiles the residue was diluted with EtOAc, successively washed with brine and water. The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by chromatography on silica gel using EtOAc/heptane:1/9 to afford **4** (6.80 g, 18.0 mmol, 92%) as a light yellow solid. Chemical purity (90%), 10% of the corresponding 4, 6-dibromo-2-chloro- -3-(methoxymethoxy)pyridine was detected by LC/MS. The product was used for next steps without further purification. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.87 (s, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 3.69 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 148.4, 145.6, 137.8, 129.8, 107.2, 99.8, 58.6; IR: 3090, 2958, 2830, 1513, 1418, 1380, 1311, 1204, 1159, 1065, 1099, 908, 652; mp: 91-93°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$]-MOM calcd for $C_5H_2BrClINO$ 333.8126, found 333.8127.

4-bromo-2-chloro-3-(methoxymethoxy)pyridine 5: A round bottom flask (oven-dried and under Argon) containing a stir bar was charged with 4-bromo-2-chloro-6-iodo-3-(methoxymethoxy)pyridine **4** (2.5 g, 6.6 mmol) and anhydrous THF (12 mL). The resulting mixture was cooled at -78°C and a solution of iPrMgCl 2M in THF (3.14 mL, 6.28 mmol) was added dropwise. After 45min at -78°C MeOH (1.14 mL, 28.1 mmol) was added followed by NH_4Cl (4 mL). The reaction mixture was extracted with EtOAc, the organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was purified by chromatography on silica gel using EtOAc/heptane: 5/95 to afford **5** (1.24 g, 4.93 mmol, 79%) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.99 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 7.47 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 3.72 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 147.7, 146.3, 144.3, 128.5, 127.5, 99.4, 58.2; IR: 2930, 1540, 1368, 1160, 1068, 922; mp: 76-78°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$]-MOM calcd for $C_5H_3BrClNO$ 207.9159, found 207.9160.

2-chloro-3-(methoxymethoxy)-6-(4-methoxyphenyl)pyridine 6: Following the general method A and starting from **3** (2.29 g, 7.63 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (1.06 g, 6.96 mmol), **6** was obtained as a light yellow solid (1.71 g, 6.11 mmol, 88%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.58 - 7.49 (m, 2 H), 6.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 5.29 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.55 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 160.3, 150.5, 147.7, 141.0, 130.3, 127.8, 124.6, 118.8, 114.1, 95.3, 56.5, 55.3; IR: 2958, 2935, 2901, 2843, 1607, 1514, 1438, 1252, 1144, 1067, 819; mp: 91-93°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{14}H_{14}ClNO_3$ 280.0735, found 280.0741.

2-chloro-3-(methoxymethoxy)-4-phenylpyridine 7: Following the general method A and starting from **5** (1.38 g, 4.39 mmol) and phenylboronic acid (509 mg, 4.17 mmol), **7** was obtained as a white solid (959 mg, 3.84 mmol, 92%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.13 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 7.50 - 7.46 (m, 2 H), 7.42 - 7.32 (m, 3 H), 7.16 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 4.75 (s, 2 H), 3.05 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 147.0, 146.5, 145.4, 144.5, 135.6, 129.0, 128.8, 128.6, 124.5, 99.2, 57.5; IR: 2958, 2829, 1579, 1370, 1158, 1061, 927; mp: 66-68°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{13}H_{12}ClNO_2$ 250.0629, found 250.0636.

2-chloro-3-(methoxymethoxy)-6-(4-methoxyphenyl)-4-phenylpyridine 8: Following the general method A and starting from **37** (464 mg, 1.30 mmol) and phenylboronic acid (144 mg, 1.18 mmol), **8** was obtained as a

white solid (414 mg, 1.17 mmol, 99%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.61 (d, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.54 - 7.41 (m, 3 H), 6.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 4.85 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.14 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 160.6, 152.7, 145.9, 145.8, 145.1, 136.1, 130.1, 129.1, 128.7, 128.6, 128.2, 120.3, 114.1, 99.3, 57.5, 55.4; IR: 2950, 2910, 2826, 1606, 1592, 1416, 1247, 1148, 1030, 935; mp: 114-116°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{20}H_{18}ClNO_3$ 356.1048, found 356.1047.

2-chloro-6-(4-methoxyphenyl)-4-phenylpyridin-3-yl trifluoromethanesulfonate 9: Following the general method F and starting from **8** (500 mg, 1.40 mmol), **9** was obtained as a white solid (598 mg, 1.35 mmol, 96%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.53 (s, 5 H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 161.5, 156.2, 146.5, 145.0, 138.3, 133.8, 129.9, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 120.6, 118.0 (q, *J* = 317 Hz), 114.4, 55.4; IR: 2923, 2853, 1590, 1516, 1426, 1412, 1209, 1177, 1133, 874; mp: 143-145°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{19}H_{13}ClF_3NO_4S$ 444.0279, found 444.0289.

2-(benzyloxy)-3-(methoxymethoxy)-6-(4-methoxyphenyl)pyridine 10: Following the general method D and starting from **6** (672 mg, 2.40 mmol) and benzyl alcohol (747 µL, 7.21 mmol), **10** was obtained as a white solid (595 mg, 1.70 mmol, 71%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.40 - 7.35 (m, 2 H), 7.33 - 7.28 (m, 1 H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 5.62 (s, 2 H), 5.25 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.53 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 159.8, 153.8, 147.1, 139.9, 137.9, 131.6, 128.4, 128.0, 127.7, 127.5, 124.7, 114.0, 112.4, 95.6, 67.5, 56.3, 55.3; IR: 2953, 2834, 1609, 1455, 1244, 1155, 981; mp: 79-81°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{21}H_{21}NO_4$ 352.1543, found 352.1552.

2-(benzyloxy)-3-(methoxymethoxy)-4-phenylpyridine 11: Following the general method D and starting from **7** (182 mg, 0.729 mmol) and benzyl alcohol (226 µL, 2.19 mmol), **11** was obtained as a white solid (206 mg, 0.641 mmol, 88%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.97 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 7.61 - 7.57 (m, 2 H), 7.52 - 7.48 (m, 2 H), 7.47 - 7.42 (m, 2 H), 7.42 - 7.36 (m, 3 H), 7.36 - 7.30 (m, 1 H), 6.93 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 4.94 (s, 2 H), 2.95 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 157.5, 143.8, 141.0, 137.6, 137.2, 136.3, 129.3, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 118.7, 98.1, 68.0, 56.9; IR: 3061, 3031, 2953, 1594, 1422, 1355, 953.; mp: 80-82°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{20}H_{19}NO_3$ 322.1438, found 322.1445.

2-(benzyloxy)-3-(methoxymethoxy)-6-(4-methoxyphenyl)-4-phenylpyridine 12: Following the general method D and starting from **8** (1.03 g, 2.89 mmol) and benzyl alcohol (450 µL, 3.34 mmol), **12** and **41** were obtained. **12** as a colorless oil (1894 mg, 2.09 mmol, 72%) and **41** as a white solid (229 mg, 0.714 mmol, 25%). Following the general method E and starting from **8** (300 mg, 0.84 mmol) and benzyl alcohol (131 µL, 1.26 mmol), **12** as a colorless oil (299 mg, 0,70 mmol, 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.54 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.49 - 7.43 (m, 2 H), 7.41 - 7.37 (m, 3 H), 7.35 - 7.33 (m, 2 H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 5.61 (s, 2 H), 4.95 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 160.1, 156.5, 148.7, 144.4, 137.6, 136.8, 136.0, 131.5, 129.3, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 114.2, 114.0, 98.2, 67.8, 56.9, 55.3; IR: 3032, 2955, 2835, 1608, 1450, 1351, 1249, 1157, 952; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{27}H_{25}NO_4$ 428.1856, found 428.1861.

2-(benzyloxy)-6-(4-methoxyphenyl)pyridin-3-yl trifluoromethanesulfonate 13: Following the general method F and starting from **10** (579 mg, 1.65 mmol), **13** was obtained as a white solid (535 mg, 1.22 mmol, 74%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.54 - 7.51 (m, 2 H), 7.43 - 7.38 (m, 2 H), 7.36 - 7.33 (m, 1 H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.00(d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 5.61 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 161.0, 154.6, 154.1, 136.4, 132.2, 131.5, 130.1, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 114.2, 112.4, 118.7 (q, *J* = 316 Hz), 68.4, 55.4; IR: 2960, 1608, 1599, 1455, 1423, 1362, 1246, 870; mp: 50-52°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{20}H_{16}F_3NO_5S$ 440.0774, found 440.0782.

2-(benzyloxy)-4-phenylpyridin-3-yl trifluoromethanesulfonate 14: Following the general method F and starting from **11** (400 mg, 1.12 mmol), **14** was obtained as a colorless oil (296 mg, 0.723 mmol, 65%). ^{1}H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.17 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 7.58 - 7.52 (m, 2 H), 7.49 (s, 5 H), 7.44 - 7.38 (m, 2 H), 7.38 - 7.33 (m, 1 H), 7.00 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 5.55 (s, 2 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 156.4, 145.5, 144.7, 136.0, 133.5, 131.2, 129.5, 128.9, 128.8, 128.4, 128.2, 128.1, 119.0, 118.0 (q, *J* = 318Hz), 69.0; IR: 3033, 2927, 1611, 1424, 1208, 1137; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{19}H_{14}F_3NO_4S$ 410.0668, found 410.0682.

2-(benzyloxy)-6-(4-methoxyphenyl)-4-phenylpyridin-3-yl trifluoromethanesulfonate 15: Following the general method F and starting from **12** (880 mg, 2.06 mmol), **15** was obtained as a white solid (859 mg, 1.66 mmol, 81%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.51 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.48 - 7.38 (m, 5 H), 7.38 - 7.31 (m, 2 H), 7.31 - 7.22 (m, 2 H), 6.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 5.58 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 160.9, 155.5, 153.2, 145.2, 136.4, 134.1, 130.2, 129.6, 129.4, 128.9, 128.7, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 118.1 (q, *J* = 323 Hz), 114.4, 114.1, 68.8, 55.4; IR: 3033, 2936, 2838, 1608, 1549, 1420, 1352, 1204, 1176, 1137; mp: 129-130°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{26}H_{20}F_3NO_5S$ 516.1087, found 516.1092.

2-(benzyloxy)-6-(4-methoxyphenyl)-3-(p-tolyl)pyridine 16: Following the general method B and starting from **13** (523 mg, 1.19 mmol) and 4-methylphenylboronic acid (243 mg, 1.78 mmol), **16** was obtained as a white solid (399mg, 1.05mmol, 88%). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 7.41 - 7.30 (m, 4 H), 7.30 - 7.21 (m, 2 H), 7.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 5.62 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 160.3, 159.5, 152.8, 139.2, 138.2, 137.0, 133.8, 131.6, 129.0, 128.9, 128.3, 127.9, 127.5, 127.3, 122.1, 114.0, 112.6, 67.3, 55.3, 21.2; IR: 3029, 2922, 1608, 1585, 1450, 1246, 811; mp: 117-119°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{26}H_{23}NO_2$ 382.1801, found 382.1812.

2-(benzyloxy)-4-phenyl-3-(p-tolyl)pyridine 17: Following the general method B and starting from **14** (326 mg, 0.796 mmol) and 4-methylphenylboronic acid (162 mg, 1.19 mmol), **17** was obtained as a white solid (263 mg, 0.748 mmol, 94%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.20 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 7.39 - 7.31 (m, 4 H), 7.30 - 7.25 (m, 1 H), 7.25 - 7.21 (m, 3 H), 7.15 – 7.13 (m, 2 H), 7.10 - 7.03 (m, 4 H), 7.01 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 2.34 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 161.2, 150.8, 145.1, 139.4, 138.0, 136.4, 132.0, 131.0, 129.4, 128.4, 128.2, 128.0, 127.3, 127.2, 127.1, 123.2, 119.0, 67.5, 21.3; IR: 3029, 2922, 1584, 1548, 1409, 1352, 1320, 1001; mp: 116-118°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{25}H_{21}NO$ 352.1696, found 352.1709.

2-(benzyloxy)-6-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-3-(p-tolyl)pyridine 18: Following the general method B and starting from **15** (90 mg, 0.148 mmol) and 4-methylphenylboronic acid (30 mg, 0.223 mmol), **18** was obtained as a white solid (62 mg, 0.134 mmol, 90%); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.42 - 7.36 (m, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.32 -7.28 (m, 2 H), 7.25 - 7.18 (m, 4 H), 7.15 - 7.12 (m, 2 H), 7.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 7.03 - 6.99 (m, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 5.56 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 160.5, 160.4, 152.5, 151.5, 140.0, 138.4, 136.2, 132.1, 131.7, 131.1, 129.4, 128.4, 128.2, 128.0, 128.0, 127.3, 127.2, 120.9, 114.4, 114.0, 67.4, 55.4, 21.3; IR: 3030, 2929, 2835, 1607, 1588, 1513, 1343, 1250, 1173, 1137; mp: 112-114°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{32}H_{27}NO_2$ 458.2114, found 458.2100.

6-(4-methoxyphenyl)-3-(p-tolyl)pyridin-2-yl trifluoromethanesulfonate 19: Following the general method G and starting from **16** (270 mg, 0.708 mmol), **19** was obtained as a white solid (236 mg, 0.557 mmol, 79%). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 161.3, 154.8, 152.7, 141.9, 138.7, 130.8, 129.5, 129.2, 128.8, 128.3, 125.7, 119.2, 118.6 (q, *J* = 312Hz), 114.4, 55.4, 21.3; IR: 2928, 1603, 1460, 1419, 1213, 1133, 905, 833, 815; mp: 84-86°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{20}H_{16}F_3NO_4S$ 424.0825, found 424.0835.

4-phenyl-3-(p-tolyl)pyridin-2-yl trifluoromethanesulfonate 20: Following the general method G and starting from **17** (164 mg, 0.467 mmol), **20** was obtained as a white solid (169 mg, 0.430 mmol, 92%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.38 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 7.43 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 7.30 - 7.21 (m, 3 H), 7.15 - 7.07 (m, 4 H),

7.04 - 6.97 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 154.4, 154.0, 146.4, 138.1, 137.4, 130.3, 129.2, 129.0, 128.9, 128.3, 128.3, 127.6, 125.5, 118.3 (q, *J* = 321 Hz), 21.3; IR: 2926, 1596, 1419, 1207, 910; mp: 110-112°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{19}H_{14}F_3NO_3S$ 394.0719, found 394.0728.

6-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-3-(p-tolyl)pyridin-2-yl trifluoromethanesulfonate 21: Following the general method G and starting from **18** (150 mg, 0.329 mmol), **21** was obtained as a white solid (124 mg, 0.248 mmol, 76%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.31 - 7.25 (m, 3 H), 7.18 – 7.15 (m, 2 H), 7.13 - 7.07 (m, 2 H), 7.05 - 7.00 (m, 4 H), 3.89 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 161.3, 154.5, 154.5, 154.0, 138.1, 137.9, 130.4, 129.3, 129.2, 129.1, 128.9, 128.3, 128.3, 128.2, 124.6, 120.6, 118.5 (q, *J* = 323 Hz), 114.3, 55.4, 21.3; IR: 2925, 1599, 1418, 1218, 1176; mp: 134-136°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{26}H_{20}F_3NO_4S$ 500.1138, found 500.1146.

4-(6-(4-methoxyphenyl)-3-(p-tolyl)pyridin-2-yl)benzonitrile 22: Following the general method B and starting from **19** (80 mg, 0.189 mmol) and 4-cyanophenylboronic acid (42 mg, 0.283 mmol), **22** was obtained as a white solid (59 mg, 0.157 mmol, 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.09 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.80 - 7.74 (m, 2 H), 7.63 - 7.54 (m, 4 H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 160.7, 155.5, 154.1, 145.2, 139.5, 137.4, 136.1, 134.0, 131.5, 131.2, 130.8, 129.3, 129.3, 128.1, 119.0, 118.6, 114.1, 111.2, 55.3, 21.1; IR: 2923, 2836, 2226, 1607, 1581, 1448, 1249, 815; mp: 173-174°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{26}H_{20}N_2O$ 377.1648, found 377.1657.

4-(4-phenyl-3-(p-tolyl)pyridin-2-yl)benzonitrile 23: Following the general method B and starting from **20** (156 mg, 0.397 mmol) and 4-cyanophenylboronic acid (87 mg, 0.595 mmol), **23** was obtained as a white solid (95 mg, 0.275 mmol, 70%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.41 - 7.35 (m, 3 H), 7.26 - 7.19 (m, 3 H), 7.12 - 7.04 (m, 2 H), 6.92 - 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 6.76 - 6.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 156.4, 150.3, 148.3, 145.5, 138.9, 137.0, 134.8, 133.7, 131.4, 131.0, 130.6, 129.2, 128.8, 128.0, 127.6, 124.6, 118.9, 111.0, 21.2; IR: 3052, 2922, 2226, 1607, 1576, 1391; mp: 131-133°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{25}H_{18}N_2$ 347.1543, found 347.1551.

4-(6-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-3-(p-tolyl)pyridin-2-yl)benzonitrile 24: Following the general method B and starting from **21** (110 mg, 0.220 mmol) and 4-cyanophenylboronic acid (49 mg, 0.33 mmol), **24** was obtained as a white solid (77 mg, 0.170 mmol, 77%); ^{1}H NMR (300 MHz , $CDCl_3$) δ = 8.13 - 8.06 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 7.51 - 7.45 (m, 4 H), 7.26 - 7.20 (m, 3 H), 7.16 - 7.08 (m, 2 H), 7.05 - 6.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 6.92 - 6.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 6.78 - 6.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz , $CDCl_3$) δ = 160.7, 155.7, 155.4, 150.9, 146.0, 139.5, 136.7, 134.0, 132.4, 131.3, 131.3, 131.1, 130.8, 129.2, 128.7, 128.2, 128.0, 127.4, 120.3, 119.0, 114.1, 110.8, 55.4, 21.1; IR: 2925, 2226, 1607, 1582, 1513, 1251; mp: 170-172°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{32}H_{24}N_2O$ 453.1961, found 453.1962.

2-(benzyloxy)-5-bromo-6-(4-methoxyphenyl)-3-(p-tolyl)pyridine 25: Following the general method H and starting from **16** (300 mg, 0.708 mmol), **25** was obtained as a white solid (282 mg, 0.613 mmol, 87%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.89 (s, 1 H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.40 - 7.33 (m, 2 H), 7.32 - 7.29 (m, 1 H), 7-29 - 7.25 (m, 2 H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 5.50 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 159.9, 158.3, 152.2, 143.3, 137.8, 137.6, 132.1, 131.6, 131.0, 129.0, 129.0, 128.3, 127.6, 127.5, 124.3, 113.2, 110.2, 67.8, 55.3, 21.2; IR: 3031, 2929, 2835, 1608, 1510, 1428, 1248, 1030, 820; mp: 143-145°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{26}H_{22}BrNO_2$ 460.0907, found 460.0902.

2-(benzyloxy)-5-bromo-4-phenyl-3-(p-tolyl)pyridine 26: Following the general method H and starting from **17** (263 mg, 0.748 mmol), **26** was obtained as a white solid (200 mg, 0.465 mmol, 62%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.36 (s, 1 H), 7.33 - 7.30 (m, 4 H), 7.29 - 7.26 (m, 1 H), 7.26 - 7.20 (m, 3 H), 7.05 - 7.01 (m, 2 H), 6.99 - 6.91 (m, 4 H), 5.43 (s, 2 H), 2.27 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 160.3, 151.0, 146.8, 138.0, 137.5, 136.6, 131.6, 130.4, 129.6, 128.2, 128.2, 127.7, 127.5, 127.4, 127.2, 126.0, 114.3, 67.7, 21.2; IR: 3029,

2923, 1562, 1405, 1306, 1243, 1034; mp: 107-109°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{25}H_{20}BrNO$ 430.0801, found 430.0810.

2-(benzyloxy)-5-bromo-6-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-3-(p-tolyl)pyridine 27: Following the general method H and starting from **18** (293 mg, 0.64 mmol), **27** was obtained as a white solid (327 mg, 0.61mmol, 95%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.28 - 7.22 (m, 4 H), 7.22 - 7.11 (m, 5 H), 6.99 (m, 2 H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.89 – 6.87 (m, 3 H), 5.36 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 159.8, 159.1, 153.7, 152.9, 139.4, 137.9, 136.4, 133.0, 131.8, 131.2, 130.5, 129.7, 128.2, 128.2, 127.6, 127.4, 127.3, 127.0, 124.2, 113.1, 112.8, 67.6, 55.3, 21.2; IR: 2929, 1608, 1513, 1412, 1341, 1249, 1031; mp: 61-63°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{32}H_{26}BrNO_2$ 536.1219, found 536.1207.

2-(benzyloxy)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-3-(p-tolyl)pyridine 28: Following the general method C and starting from **25** (222 mg, 0.482 mmol) and 3,4-dimethoxyphenylboronic acid (175 mg, 0.964 mmol), **28** was obtained as a light yellow solid (214 mg, 0.413 mmol, 86%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.69 (s, 1 H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.48 (d, *J* = 7.0 Hz 2 H), 7.42 - 7.36 (m, 4 H), 7.33 - 7.28 (m, 1 H), 7.26 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 6.86 - 6.83 (m, 2 H), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.68 (s, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 159.3, 158.4, 151.6, 148.6, 148.0, 141.5, 138.2, 137.3, 133.5, 132.9, 132.4, 131.2, 129.1, 129.0, 128.9, 128.3, 127.6, 127.4, 122.3, 121.7, 113.3, 113.2, 111.2, 67.5, 55.9, 55.7, 55.2, 21.2; IR: 2999, 2930, 2835, 1607, 1513, 1429, 1246; mp: 65-68°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{34}H_{31}NO_4$ 518.2326, found 518.2316.

2-(benzyloxy)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-phenyl-3-(p-tolyl)pyridine 29: Following the general method C and starting from **26** (149 mg, 0.346 mmol) and 3,4-dimethoxyphenylboronic acid (126 mg, 0.693 mmol), **29** was obtained as a light yellow solid (149 mg, 0.306 mmol, 88%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.24 (s, 1 H), 7.38 - 7.30 (m, 4 H), 7.29 - 7.25 (m, 1 H), 7.06 - 6.97 (m, 7 H), 6.86 - 6.81 (m, 2 H), 6.79 - 6.76 (m, 2 H), 6.35 - 6.31 (m, 1 H), 5.51 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 160.3, 149.6, 148.0, 147.7, 145.7, 138.0, 137.9, 136.1, 132.2, 131.0, 130.8, 130.7, 130.6, 128.2, 128.2, 127.5, 127.2, 127.1, 126.6, 123.8, 121.8, 113.7, 110.7, 67.4, 55.7, 55.5, 21.2; IR: 2930, 1604, 1517, 1453, 1250, 1237, 1027; mp: 58-60°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{33}H_{29}NO_3$ 488.2220, found 488.2235.

2-(benzyloxy)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-3-(p-tolyl)pyridine 30: Following the general method C and starting from **27** (300 mg, 0.56 mmol) and 3,4-dimethoxyphenylboronic acid (204 mg, 1.12 mmol), **30** was obtained as a white solid (265 mg, 0.446 mmol, 80%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.40 - 7.36 (m, 2 H), 7.35 - 7.23 (m, 5 H), 7.03 - 6.94 (m, 7 H), 6.82 - 6.72 (m, 4 H), 6.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.39 (dd, *J* = 2.0, 8.3 Hz, 1 H), 6.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 5.56 (s., 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.44 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 159.2, 158.8, 152.7, 151.8, 148.0, 147.2, 138.6, 138.5, 135.9, 133.4, 132.6, 131.3, 131.2, 130.8, 130.4, 128.1, 128.1, 127.4, 127.1, 127.1, 126.1, 124.3, 122.2, 115.4, 115.4, 112.9, 110.3, 67.2, 55.6, 55.6, 55.2, 21.2; IR: 2928, 2835, 1607, 1514, 1416, 1345, 1242, 1237; mp: 75-77°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{40}H_{35}NO_4$ 594.2639, found 594.2650.

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-3-(p-tolyl)pyridin-2-yl trifluoromethanesulfonate 31: Following the general method G and starting from **28** (199 mg, 0.38 mmol), **31** was obtained as a white solid (205 mg, 0.366 mmol, 95%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.86 (s, 1 H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.43 - 7.36 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 7.35 - 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 6.90 - 6.85 (m, 2 H), 6.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 6.70 (s, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 160.0, 153.6, 151.1, 148.9, 148.9, 143.8, 138.9, 136.0, 131.4, 131.0, 130.5, 130.1, 129.6, 128.9, 126.1, 121.7, 118.6 (q, *J* = 293 Hz), 113.5, 112.8, 111.4, 55.9, 55.8, 55.3, 21.3; IR: 2935, 2838, 1607, 1513, 1420, 1251, 1220; mp: 153-155°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{28}H_{24}F_3NO_6S$ 560.1349, found 560.1362.

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-phenyl-3-(p-tolyl)pyridin-2-yl trifluoromethanesulfonate 32: Following the general method G and starting from **29** (122 mg, 0.25 mmol), **32** was obtained as a white solid (121 mg, 0.229 mmol, 92%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.42 (s, 1 H), 7.13 - 7.01 (m, 5 H), 6.98 - 6.91 (m, 2 H), 6.85 -

6.78 (m, 4 H), 6.37 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 153.2, 152.2, 148.6, 148.4, 147.2, 137.8, 137.6, 136.3, 130.2, 130.2, 129.2, 129.0, 128.7, 128.4, 127.9, 127.4, 122.1, 118.4 (q, *J* = 316 Hz), 113.3, 110.9, 55.8, 55.6, 21.2; IR: 2933, 1587, 1512, 1417, 1212, 1136, 922; mp: 62-64°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{27}H_{22}F_3NO_5S$ 530.1243, found 530.1241.

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-3-(p-tolyl)pyridin-2-yl trifluoromethanesulfonate 33: Following the general method G and starting from **30** (265 mg, 0.45 mmol), **33** was obtained as a white solid (203 mg, 0.319 mmol, 72%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.31 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.07 - 6.92 (m, 7 H), 6.82 - 6.69 (m, 4 H), 6.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.43 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1 H), 6.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 3.79 (s, 6 H), 3.46 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 159.6, 154.9, 154.6, 152.4, 148.4, 147.9, 137.5, 137.0, 135.0, 131.5, 131.0, 130.3, 130.0, 129.6, 129.5, 128.6, 127.4, 126.9, 126.2, 123.8, 118.4 (q, *J* = 318 Hz), 114.7, 113.2, 110.6, 55.7, 55.6, 55.2, 21.2; IR: 2932, 1607, 1517, 1416, 1252, 1226, 1209, 735;mp: 83-85°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{34}H_{28}F_3NO_6S$ 636.1662, found 636.1664.

4-(5-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-3-(p-tolyl)pyridin-2-yl)benzonitrile 34: Following the general method B and starting from **31** (190 mg, 0.30 mmol) and 4-cyanophenylboronic acid (866 mg, 0.45 mmol), **34** was obtained as a white solid (175 mg, 0.297 mmol, 99%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.77 (s, 1 H), 7.65 - 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.58 - 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.18 - 7.09 (m, 4 H), 6.93 - 6.84 (m, 2 H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 159.6, 155.2, 152.7, 148.7, 148.6, 144.8, 141.0, 137.6, 136.0, 134.7, 134.3, 132.3, 132.0, 131.6, 131.3, 130.8, 129.4, 129.3, 121.7, 119.0, 113.5, 113.0, 111.3, 111.2, 55.9, 55.8, 55.3, 21.2; IR: 2933, 2836, 2226, 1607, 1514, 1429, 1248; mp: 275-277°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{34}H_{28}N_2O_3$ 513.2173, found 513.2176.

4-(5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-phenyl-3-(p-tolyl)pyridin-2-yl)benzonitrile 35: Following the general method B and starting from **32** (109 mg, 0.206 mmol) and 4-cyanophenylboronic acid (45 mg, 0.309 mmol), **35** was obtained as a white solid (95 mg, 0.197 mmol, 96%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.78 (s, 1 H), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.09 - 7.02 (m, 3 H), 6.89 - 6.79 (m, 6 H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 6.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 154.8, 149.3, 148.4, 148.4, 148.2, 145.5, 137.3, 136.6, 135.9, 135.4, 134.1, 131.4, 131.0, 130.5, 130.4, 130.1, 128.6, 127.7, 126.8, 122.1, 118.9, 113.5, 110.9, 110.8, 55.8, 55.5, 21.1; IR: 2933, 2835, 2226, 1605, 1510, 1250; mp: 217-219°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{33}H_{26}N_2O_2$ 483.2067, found 483.2075.

4-(5-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-3-(p-tolyl)pyridin-2-yl)benzonitrile 36: Following the general method B and starting from **33** (80 mg, 0.189 mmol) and 4-cyanophenylboronic acid (42 mg, 0.283 mmol), **36** was obtained as a white solid (59 mg, 0.157 mmol, 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.49 (dd, *J* = 8.5 Hz, 4 H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.03 - 6.95 (m, 3 H), 6.87 - 6.70 (m, 8 H), 6.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.45 (dd, *J* = 2.0, 8.3 Hz, 1 H), 6.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 3.84 - 3.74 (m, 6 H), 3.46 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 159.1, 156.4, 154.1, 150.6, 148.1, 147.5, 145.7, 138.1, 136.4, 134.6, 134.1, 133.8, 133.6, 133.2, 131.3, 131.3, 131.0, 130.8, 130.6, 128.4, 126.3, 123.9, 119.0, 116.3, 115.0, 113.1, 110.7, 110.4, 55.6, 55.6, 55.2, 21.1; IR: 2927, 2226, 1607, 1513, 1246; mp: 240-242°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{40}H_{32}N_2O_3$ 589.2486, found 589.2495.

4-bromo-2-chloro-3-(methoxymethoxy)-6-(4-methoxyphenyl)pyridine 37: Following the general method A and starting from **4** (1.0 g, 2.64 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (366 mg, 2.41 mmol), **37** was obtained as a white solid (763 mg, 2.13 mmol, 88%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 6.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 5.24 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 161.0, 153.2, 145.7, 145.7, 129.3, 128.8, 128.3, 123.3, 114.3, 99.7, 58.5, 55.4; IR: 3012, 2971, 2936, 2832, 1604, 1506, 1232, 1155, 1061, 1021, 921;mp: 93-95°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{14}H_{13}BrClNO_3$ 357.9840, found 357.9847.

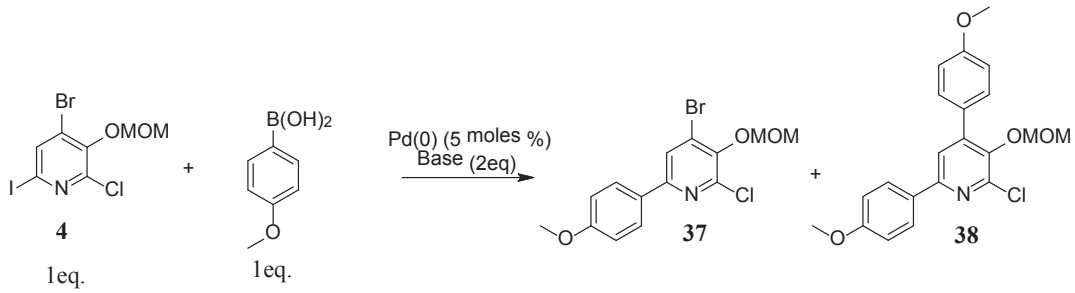
2-chloro-3-(methoxymethoxy)-4,6-bis(4-methoxyphenyl)pyridine 38: Following the general method A and starting from **4** (1.0 g, 2.64 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (366 mg, 2.41 mmol), **38** was obtained as

side product ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ δ = 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 4.85 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 160.6, 160.0, 152.6, 145.8, 145.3, 144.9, 130.3, 130.2, 128.2, 128.1, 120.1, 114.1, 114.0, 99.1, 57.7, 55.3, 55.3; IR: 2929, 2836, 1607, 1507, 1434, 1242, 1174, 1157, 928; colorless oil; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{21}H_{20}ClNO_4$ 386.1153, found 386.1162.

5-(methoxymethoxy)-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenylpyridine 41: Following the general method D and starting from **8** (1.03 g, 2.89 mmol) and benzyl alcohol (450 µL, 3.34 mmol), were obtained **41** as a white solid (229 mg, 0.714 mmol, 25%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.75 (s, 1 H), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.67 - 7.60 (m, 2 H), 7.56 - 7.43 (m, 3 H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.45 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 160.9, 150.3, 149.8, 135.6, 135.2, 129.1, 129.0, 128.5, 128.4, 122.5, 114.5, 95.9, 77.3, 76.7, 56.5, 55.4; IR: 2937, 2837, 1607, 1477, 1243, 1150, 976; mp: 79-81°C; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H$^+$] calcd for $C_{20}H_{19}NO_3$ 322.1438, found 322.1440.

Optimization studies:

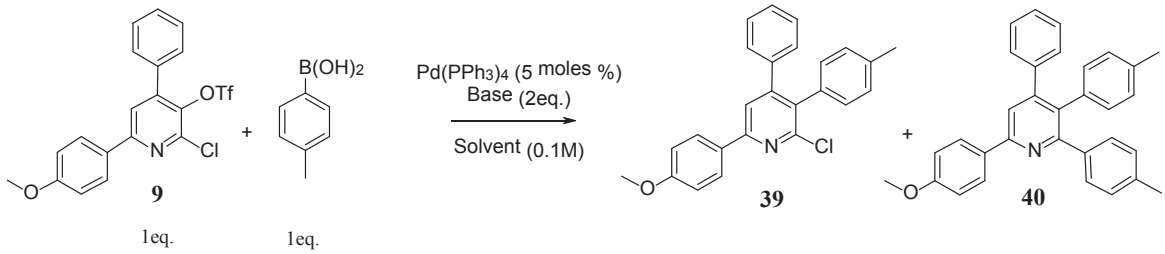
Table SI-1: Study on the Suzuki-Miyaura cross coupling reactions of the 4-Br-6-I-pyridine **4**:



Entry	Pd(0)	Base	Solvents	C (mmol/mL)	T° (°C)	Time (min)	HPLC ratio[a] (%) **4**	**37**	**38**
1	$Pd(OAc)_2$	KF	MeOH	0.3	90	120	50	10	45
2	$Pd(PPh_3)_4$	Na_2CO_3	DME/H_2O:4/1	0.3	60	10[b]	79	10	3
3	$Pd(PPh_3)_4$	Na_2CO_3	DME/H_2O:4/1	0.3	100	10[b]	10	56	29
4	$Pd(PPh_3)_4$	Na_2CO_3	DME/H_2O:4/1	0.2	100	10[b]	100	0	0
5	$Pd(PPh_3)_4$	Na_2CO_3	toluene/EtOH/H_2O:5/1/1	0.1	90	120	0	95[c]	3

[a] Ratio was determined by HPLC at 210nm with caffeine as external standard, [b]Reaction mixture was heated under micro-waves, [c]Isolated yield 88%

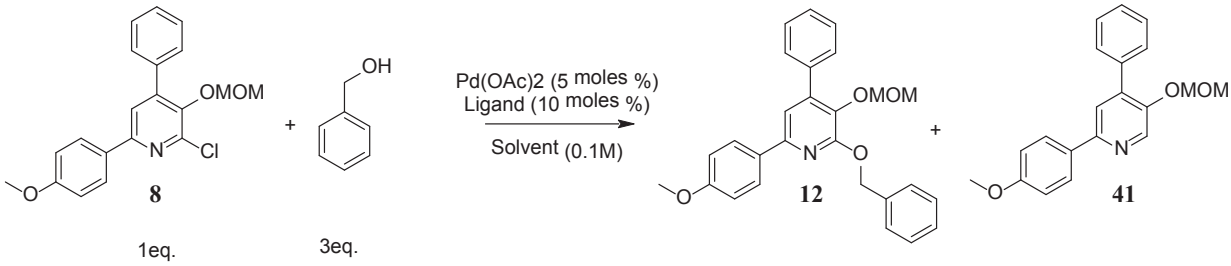
Table SI-2: Study of the Suzuki-Miyaura cross coupling reaction of the 2-Cl-3-OTf-pyridine **9**:



Entry	Base	Solvents	T° (°C)	Tps (h)	HPLC ratio (%)[a] **9**	**39**[b]	**40**[b]
1	Na_2CO_3	toluene/EtOH/H_2O:5/1/1	90	2	1	1	1
2	K_3PO_4	1,4-dioxane	110	2	1	1	1

[a]Ratio was determined by HPLC at 210nm with caffeine as external standard, [b]354 and 355 are very non polar compounds (Rf=0.8 EtOAc/heptane: 5/95) and therefore not separable by flash chromatography, structures of compounds **39** ($M+H^+$= 386.0) and **40** ($M+H^+$= 442.2) were identified by LC/MS.

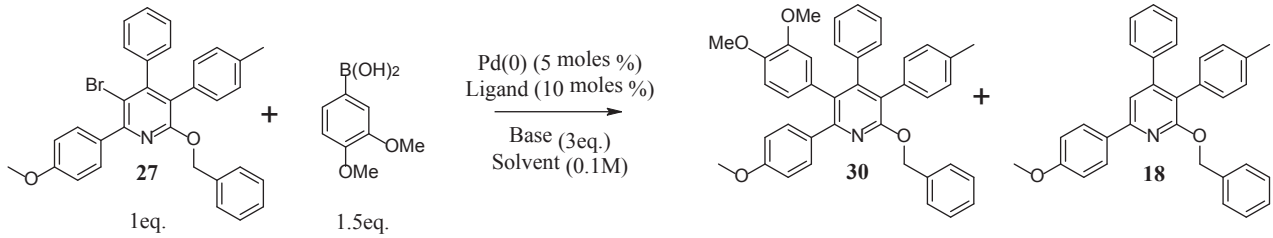
Table SI-3: Study of the Pd-catalyzed Buchwald-Hartwig reaction for the formation of C-O bond.



Entry	Ligand	Base	Solvent	T° (°C)	Time (h)	HPLC ratio[a] (%) **8**	**12**	**41**
1[b]	/	NaH (1.2eq.)	THF	90	1	100	0	0
2[b]	/	NaH (1.2eq.)	DMF	120	2	75	25	0
3	BINAP	K_2CO_3 (3eq.)	toluene	100	8	85	15	0
4	Josiphos	Cs_2CO_3 (2eq.)	toluene	100	2	0	83[c]	17
5	Xantphos	Cs_2CO_3 (2eq.)	toluene	110	2	0	75	25

[a]Ratio was determined by HPLC at 210 nm with caffeine as external standard. [b]SNAr reaction, HOBn(1.1eq.). [c]0.8 mmol of **8** led to 89% of compound **12**. In larger scale (1.5 mmol) the expected product was isolated in 68% yield.

Table SI-4: Study of the Suzuki-Miyaura cross coupling reaction of the 5-Br-pyridine **27**:



Entry	"Pd"	Ligand	Base	Solvents	C (M)	T° (°C)	Time (h)	HPLC ratio[a] (%)		
								27	**30**	**18**
1	$Pd(PPh_3)_4$	/	K_3PO_4	1,4-dioxane	0.08	110	8	12	64	24
2	$Pd(PPh_3)_4$	/	Na_2CO_3	toluene/EtOH/H_2O:5/1/1	0.16	110	2	0	94[b]	6
3	$Pd(OAc)_2$	XPhos	K_3PO_4	nBuOH/H_2O:16/1	0.05	90	2	0	15	85

[a] Ratio was determined by HPLC at 210 nm with caffeine as external standard. [b]Isolated yield 80%

X-Ray Crystal Structure of 36:

Crystallization of 4-(5-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-3-(p-tolyl)pyridin-2-yl)benzonitrile: **36** was carried out in a crystallization tube. 3mg of **36** was solubilized in EtOAc (0.4 mL) followed by the slow addition of isopropanol (0.8 mL). Slow crystallization (2weeks) at r.t. resulted in the formation of the triclinic crystals. The crystallographic coordinates have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre; deposition no.933456. These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: (+44) 1223-336-033; via www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html or deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Absorption and emission spectra of compound 36:

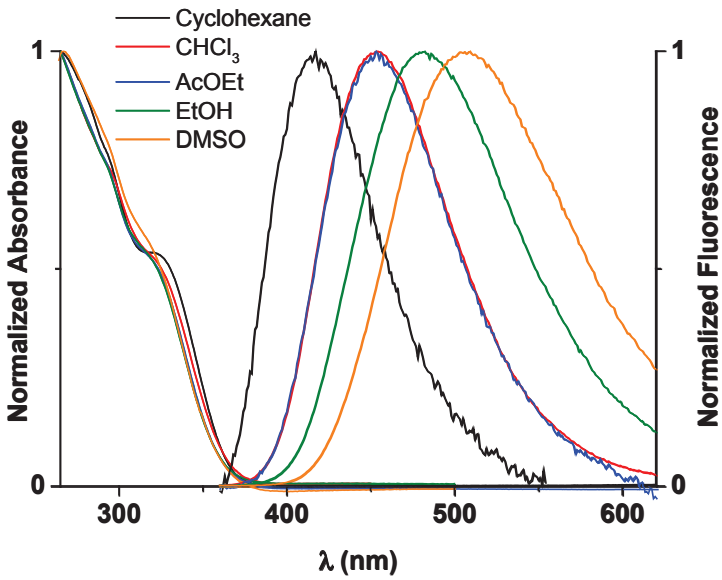


Figure SI-1: Dependence of the absorption and emission spectra of compound **36** on the solvents. For the emission spectra, excitation was at 316 nm.

Ab initio calculations

For compound **24**, our *ab initio* calculations in chloroform give a highly allowed transition at 311 nm for the transition of the ground state S0 to the Franck Condon excited state S1 (FC), in reasonable agreement with the 295 nm absorption wavelength observed experimentally. Thus, the Franck Condon excited state S1 (FC) state was calculated to be 3.98 eV above the S0 state. Moreover, an energy gap of 3.0 eV was calculated between the vibrational equilibrated excited state S1 and the Franck Condon ground state S0 (FC) from the 413 nm value (in line with the experimental 415 nm value) calculated for the fluorescence band position. Thus, our calculations in chloroform revealed that S0 (FC) is 0.35 eV above S0, and thus, that the value of the relaxation energy, that represents the gap between S1 and S1(FC) is -0.63eV.

For compound **36**, we obtained a S0 →S1 (FC) transition band at 314 nm (experimental, 316 nm), so that the calculated gap between S0 and S1 (FC) is 3.95 eV. Our calculations also position the fluorescence band at 446 nm (2.78 eV) in agreement with the experimental value (454 nm), and provide a 0.29 eV value for the energy gap between S0 and S0 (FC). Thus, the relaxation energy is then -0.88 eV, which is significantly higher than the value associated to compound **24**, reflecting the higher magnitude of the S1 dipole moment of compound **36**.

Annexe 5: Partie expérimentale: Nucleophilic substitution of azide acting as a pseudo leaving group: one-step synthesis of various azaheterocycles

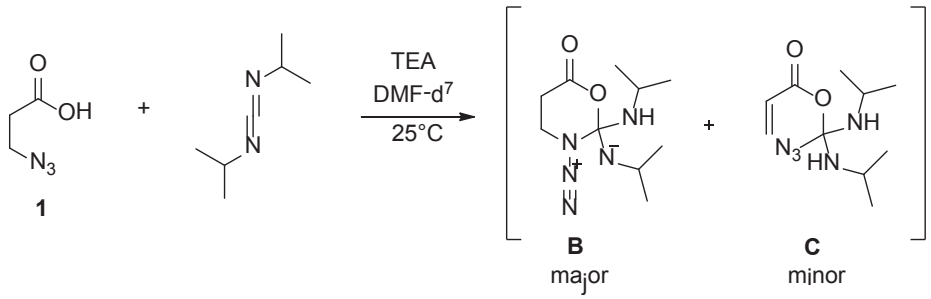
Christelle Doebelin, Martine Schmitt, Cyril Antheaume, Jean-Jacques Bourguignon, Frédéric Bihel*.

Table of contents

1H and 13C NMR analysis of the reaction mechanism……..264

NMR spectra……...268

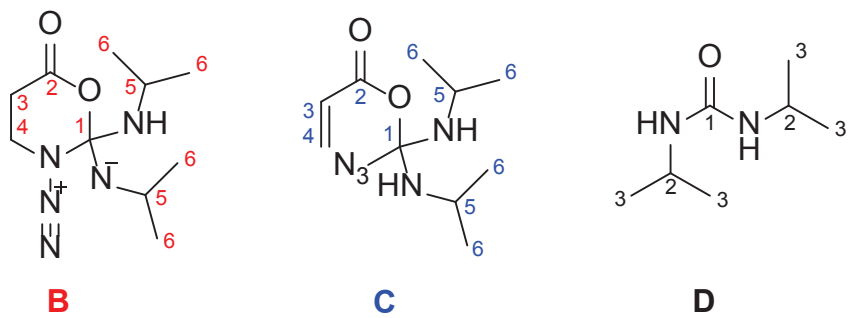
1H and 13C NMR analysis of the reaction mechanism



To a mixture of DIC (1.1 eq) with TEA (1.65 eq) was added 3-azidopropanoic acid 1 (1 eq) and the mixture was solubilized in DMF-d7 before to be added into a NMR tube. The reaction mixture was analyzed on Bruker Avance III 500MHz spectrometer equipped with DCH-Cryoprobe to provide high sensitivity carbon spectra. Inverse gated pulse program was used for carbon detection, with 10 seconds relaxation delay between each pulse.

Based on this study and on other chemical evidences, intermediates **B** and **C** were proposed as the key-intermediates for the synthesis of pyrazolidin-3-one or imidazolidin-2-one. The signals at 41 and 48 ppm were attributed to the two CH_2 of the 6-membered ring **B**, while the signals at 130 and 133 ppm were attributed to the double bond of the acrylate derivative **C**.
Complete attribution of the NMR signals was performed for every intermediate (Fig 1 & 2):

B : ^{1}H NMR (DMF-d^{7} ,500MHz): δ = 1.32 (d, *J*=6.8 Hz, 12 H), 2.52 (t, *J*=6.4 Hz, 2 H), 3.63 (t, *J*=6.4 Hz, 2 H), 3.68 (m, *J*=6.4 Hz, 2 H).^{13}C NMR (DMF ,126MHz): δ = 174.7, 140.2, 48.9, 48.6, 36.2, 24.6.
C : ^{1}H NMR (DMF-d^{7} ,500MHz): δ = 1.32 (d, *J*=6.8 Hz, 12 H), 3.68 (m, *J*=6.4 Hz, 2 H), 6.26 (dd, *J*=1.9, 10.0 Hz, 1 H), 6.37 (dd, *J*=10.1, 16.9 Hz, 1 H), 6.60 (dd, *J*=1.9, 16.9 Hz, 1 H).^{13}C NMR (DMF ,126MHz): δ = 171.7, 140.2, 133.4, 130.0, 48.9, 24.6.
A small amount of DIPU (Diisopropylurea **19**), resulting from a DIC hydrolysis, was also observed. ^{1}H NMR (DMF-d^{7} ,500MHz): δ = 1.20 (d, *J*=6.8 Hz, 12 H), 3.91 (m, 2H). ^{13}C NMR (DMF ,126MHz): δ = 157.8, 41.4, 23.4.



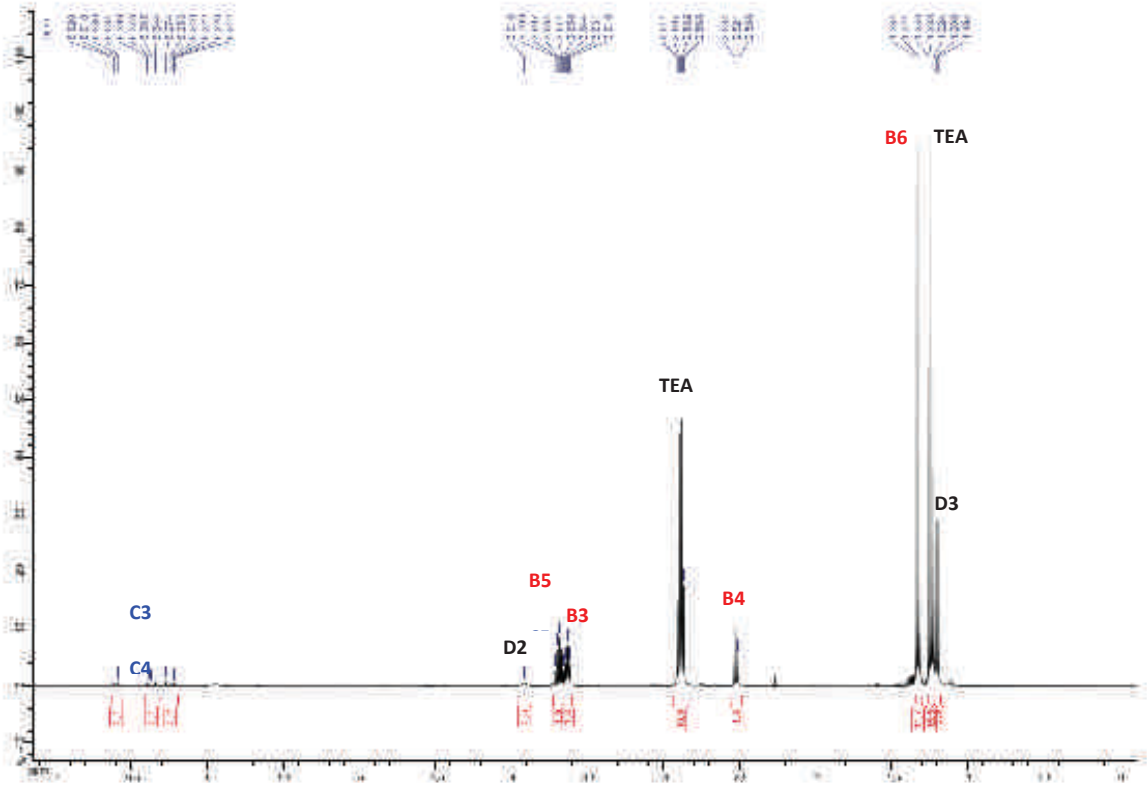
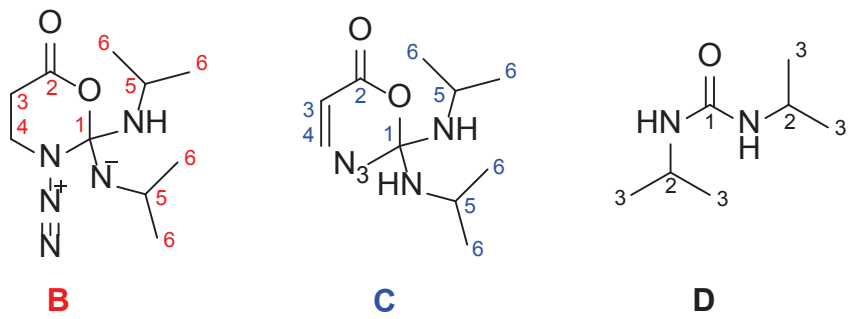


Figure 1. 1H NMR of the reaction mixture



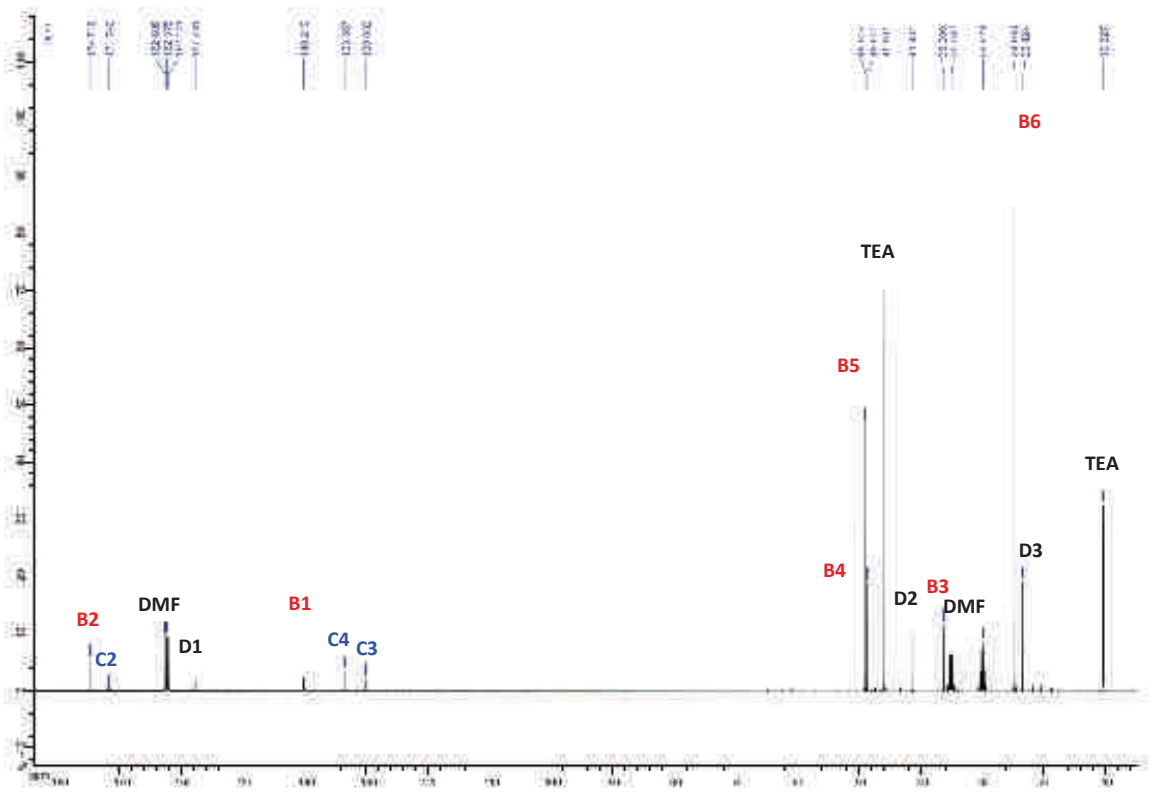


Figure 2. ^{13}C NMR of the reaction mixture

Quantitative integration of the ^{1}H NMR signals allowed to determine a [9:1] ratio in favor of **B**. The sp3 quaternary carbon bearing 4 heteroatoms is the key atom of this mechanism. It appeared that the sp3 quaternary carbon for both intermediates **B** and **C** has a common chemical shift at 140 ppm. This signal is broader than other signals such as those corresponding to the double bond of the acrylate **C** (Figure 3). That means that this carbon is involved in a slow dynamic contribution between both intermediates **B** and **C**. In consistency with the previous observation, isopropyl groups appeared chemically equivalent and their integrations match this observation.

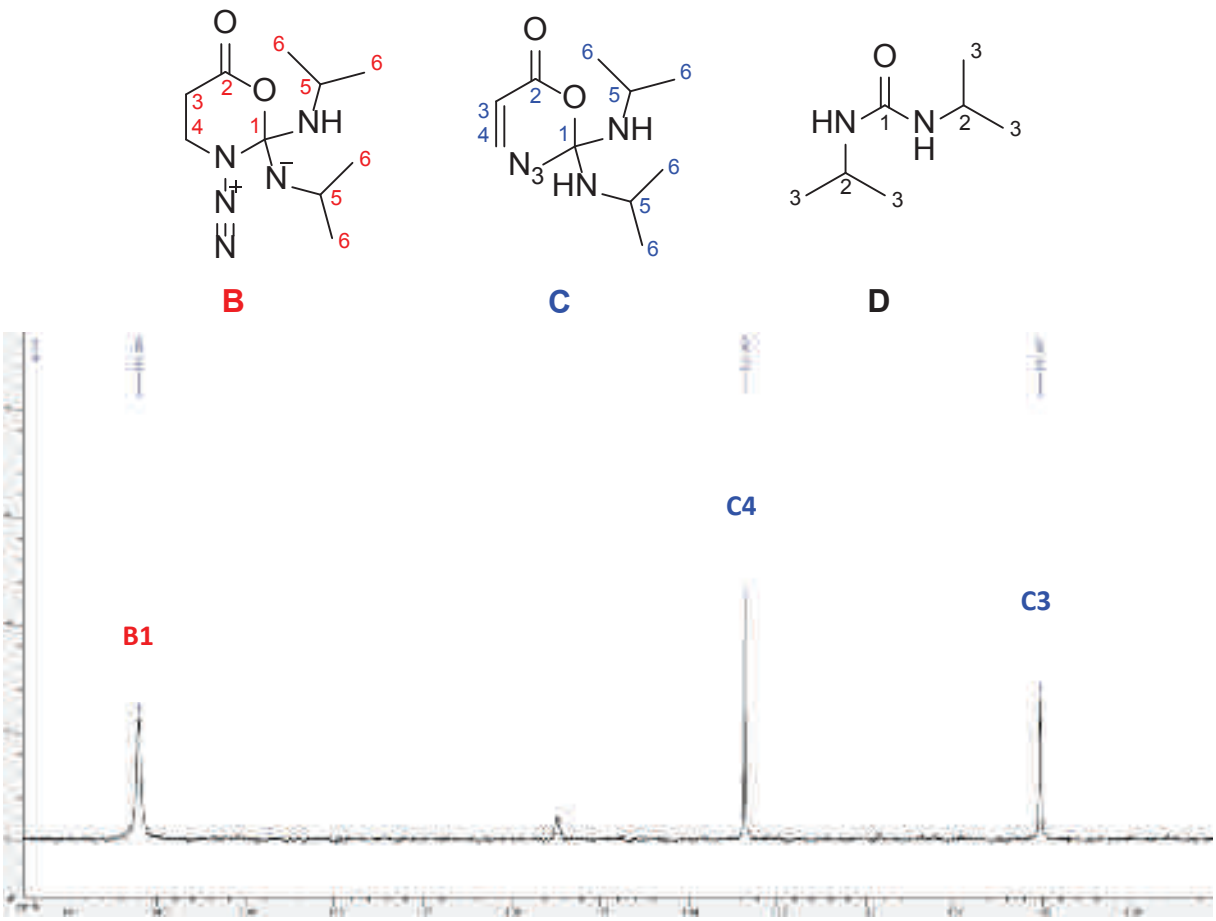
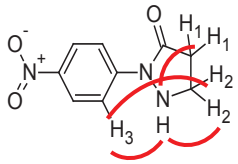
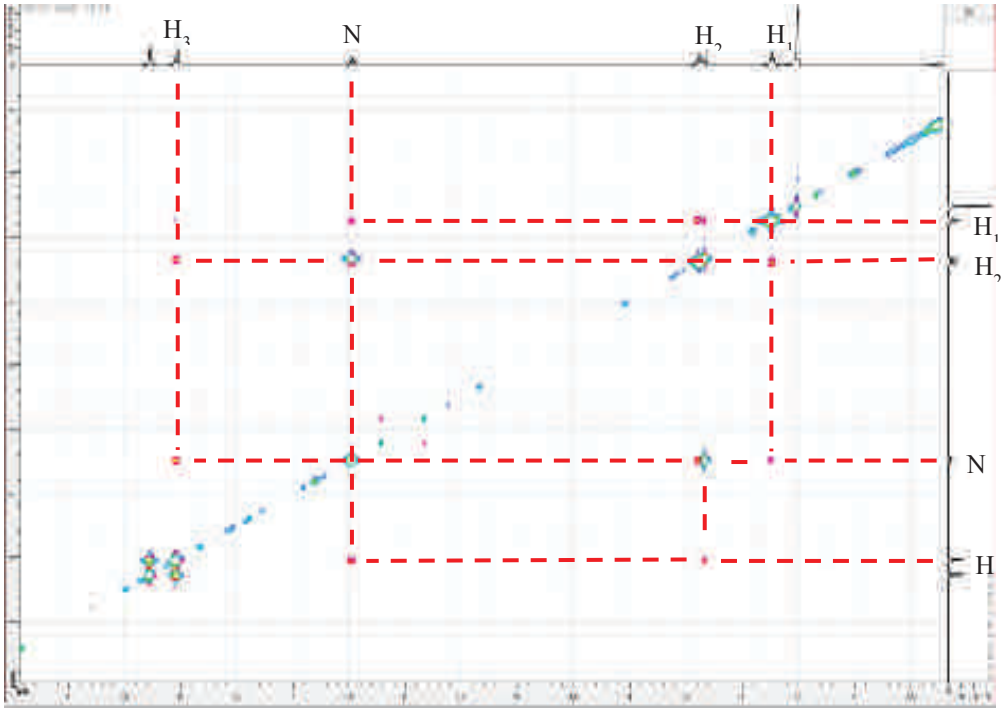


Figure 3. The sp3 quaternary carbon **1** appeared broader than other signals

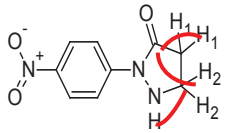
NMR spectra:

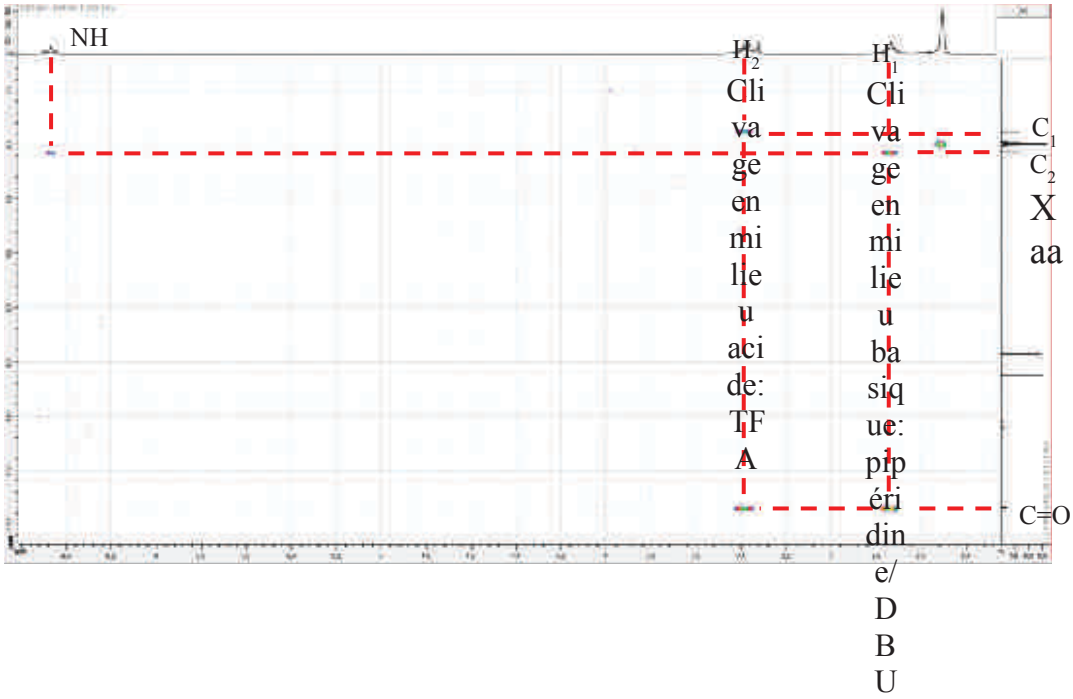
NOESY **2f**:



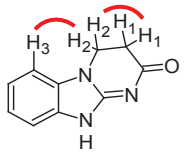


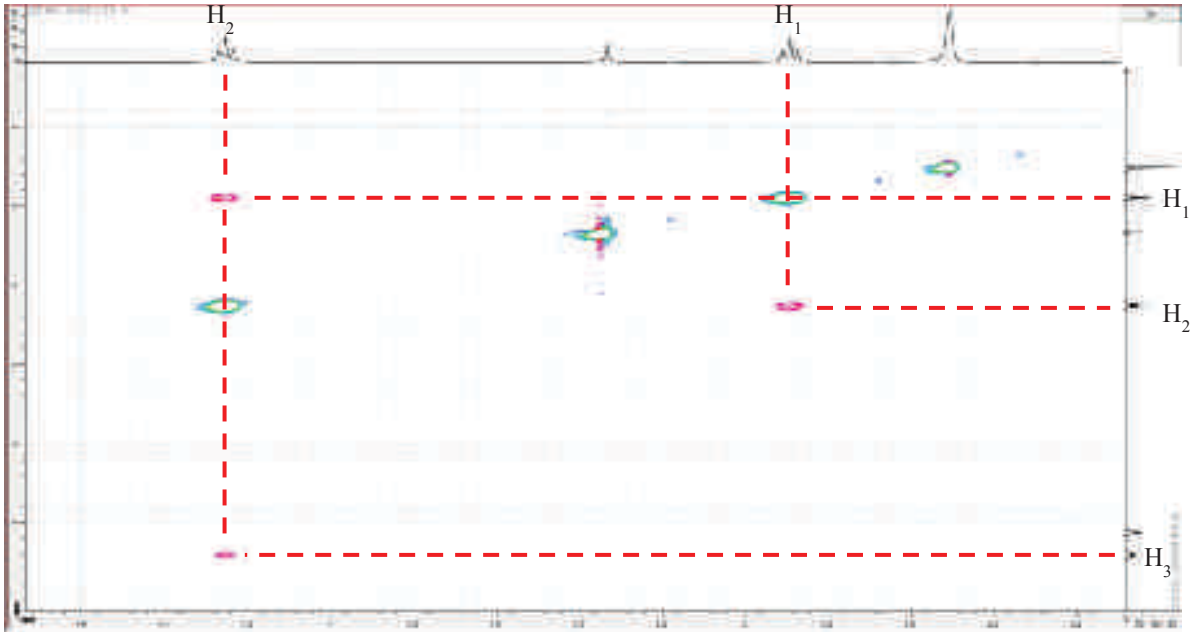
HMBC **2f**:



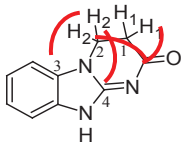

NH
H2
Clivage en milieu acide: TFA
H1
Clivage en milieu basique: pipéridine/DBU
C1
C2
Xaa
C=O

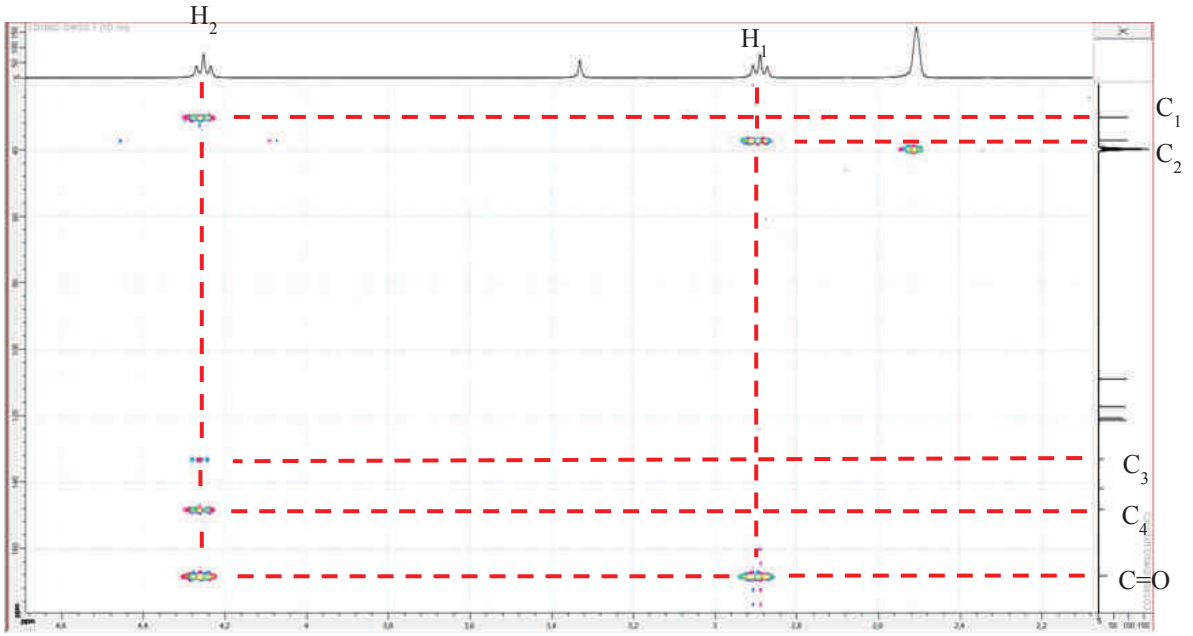
NOESY **4**:



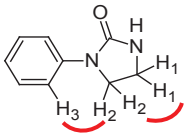


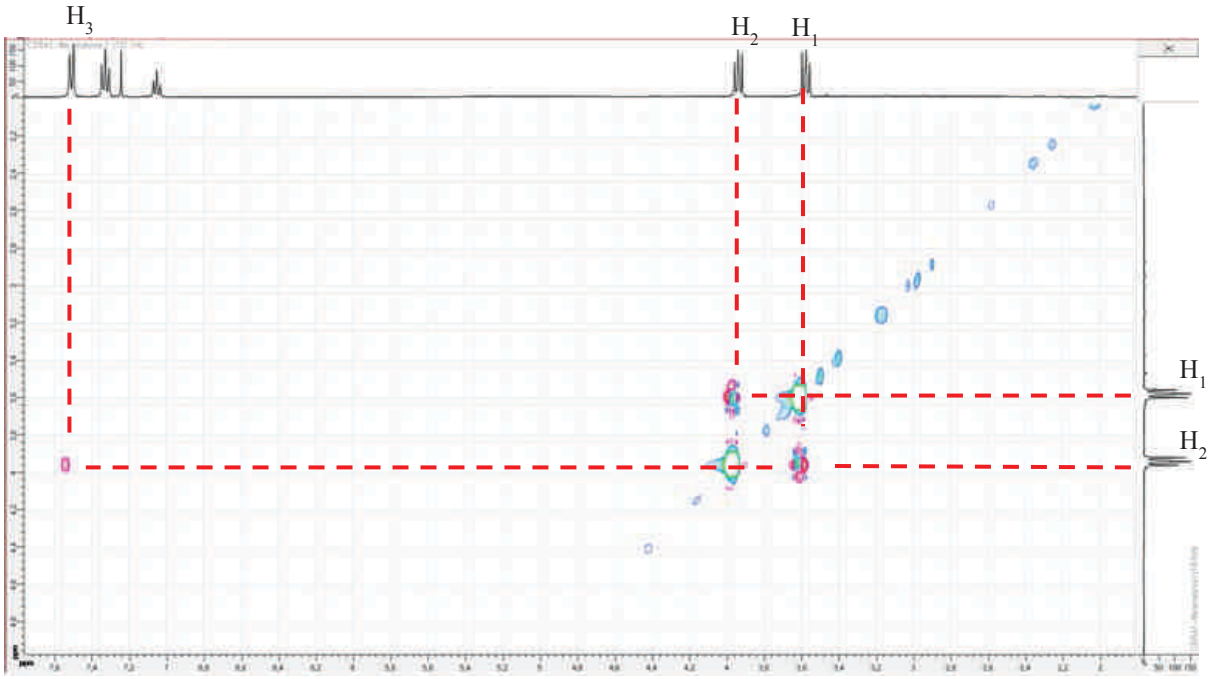
HMBC **4**:



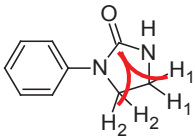


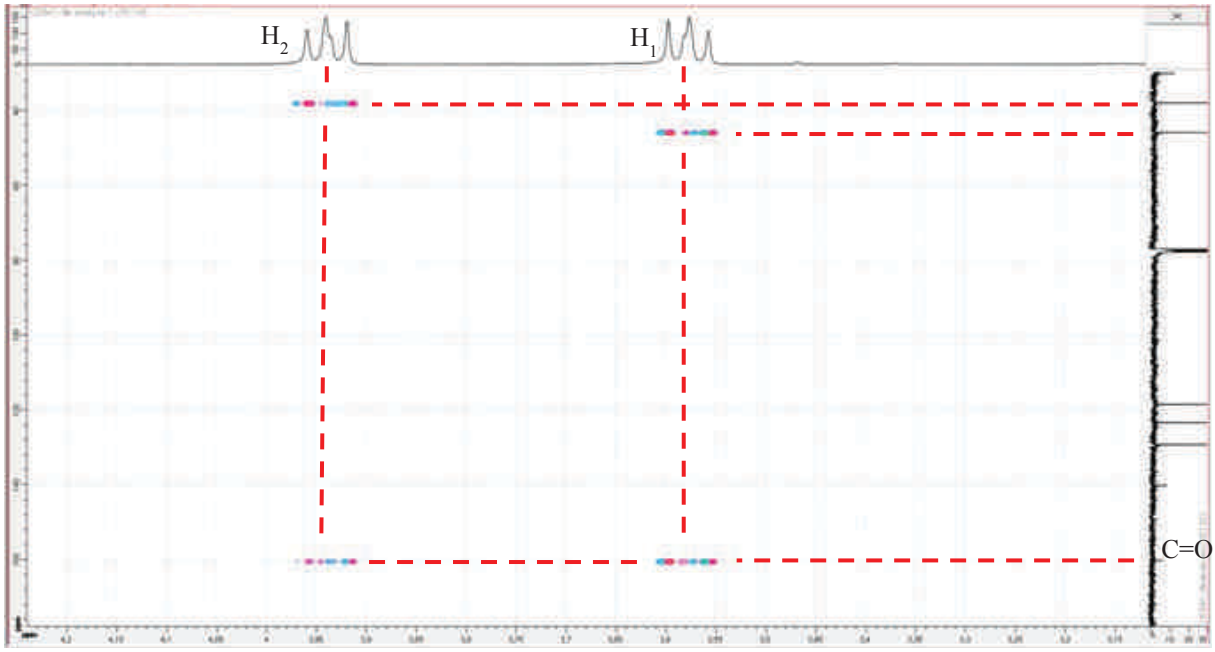
NOESY **7a**:





HMBC **7a**:





Partie expérimentale

Partie expérimentale

Procédure générale

• Les réactifs et les solvants anhydres utilisés pour les synthèses ont été commandés chez Sigma-Aldrich, Alfa-Aesar, Lancaster, Acros ou CombiBlock et ils ont été utilisés sans purification. Les catalyseurs proviennent essentiellement de sources commerciales.

• L'évolution des réactions a été suivie par chromatographie sur couche mince (plaque de gel de silice commerciale Merck 0,25 mm Kieselgel) qui ont été révélées soit sous lumière UV (λ=254 nm) ou par chauffage après immerssion dans un révélateur au cérium/molybdate (eau/H_2SO_4 concentré/$(NH_4)_6Mo_7O_{24}.4H_2O$/$Ce(SO_4)_2.3H_2O$: 90/10/15/1), à la ninhydrine ou au $KMnO_4$.

• Les réactions sous irradiation micro-ondes ont été effectuées avec un appareil Biotage Initiator EXP où la température choisie est constante et réglée par irradiation.

• Les chromatographies sur colonne ont été effectuées selon 3 modèles:

- ✓ Soit sous faible courant d'air comprimé, sur gel de silice Merck Si 60 (40-63µm).
- ✓ Soit par chromatographie Flash (ARMEN Spot 1 et 2) phase normal avec une colonne Interchim 25g sur gel de silice de 30µm.
- ✓ Soit par chromatographie Flash (ARMEN Spot 1 et 2) phase inverse avec une colonne Symply Connect sur gel de silice C18 (40-60µm).

• Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du proton (^1H) ont été enregistrés, à température ambiante, sur des spectromètres Bruker DPX à 300, 400 ou 500 MHz à transformée de Fourier. Les déplacements chimiques (δ) ont été indiqués en ppm par rapport au signal résiduel du $CDCl_3$, du MeOD-d_4 ou du DMSO-d_6.

• Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du carbone (^{13}C) ont été enregistrés, à température ambiante, sur des spectromètres Bruker DPX à 101 MHz à transformée de Fourier. Les déplacements chimiques (δ) ont été indiqués en ppm par rapport au signal résiduel du $CDCl_3$, du MeOD-$d_4$ou du DMSO-d_6.

• Les constantes de couplage *J* sont exprimées en Hertz. Les abréviations s, br s, d, t, q, m, dd, td (…) correspondent respectivement à singulet, singulet élargi, doublet, triplet, quadruplet, multiplet, doublet dédoublé, triplet dédoublé (…).

• Les spectres de masse (LCMS) ont été réalisés en mode électrospray sur un spectromètre Agilent 1200SL. Les temps de rétention sont donnés en minutes et les produits ont été passés selon un gradient (MeCN 1 à 100% dans H_2O + 0.1% d'HCO_2H).

• Les spectres de masse en haute résolution (HRMS) ont été réalisés en mode électrospray sur un spectromètre Agilent 6520Accurate Masse Q-TOF. Les temps de rétention sont donnés en

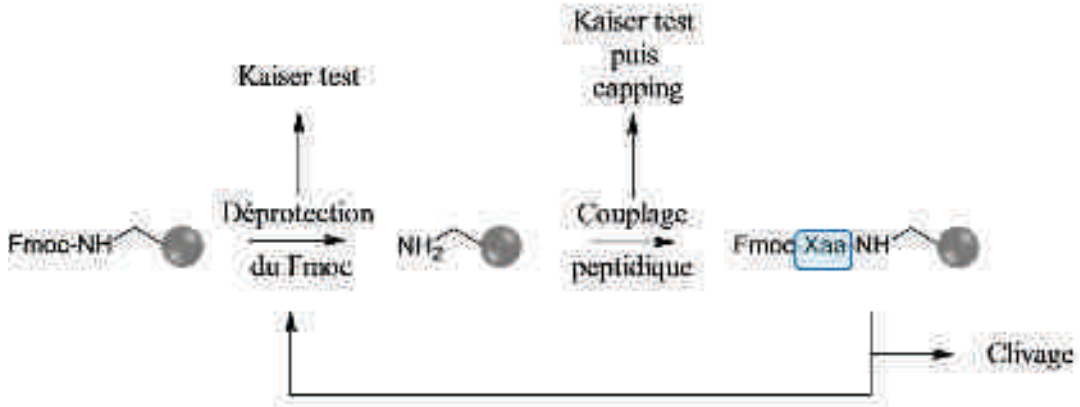
minutes et les produits ont été passés selon un gradient (MeCN 2 à 100% dans H_2O + 0.05% d'HCO_2H).

• Les spectres HPLC ont été réalisés sur une Dionex UltiMate 300. Les temps de rétention sont donnés en minutes et les produits ont été passés selon un gradient (MeOH 1 à 100% dans H_2O + 0.05% de TFA).

• Le nom des molécules a été établi par le programme ChemDraw Ultra12 du CambridgeSoft, tenant compte des règles établies par IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry).

• Tous les rendements sont des rendements isolés.

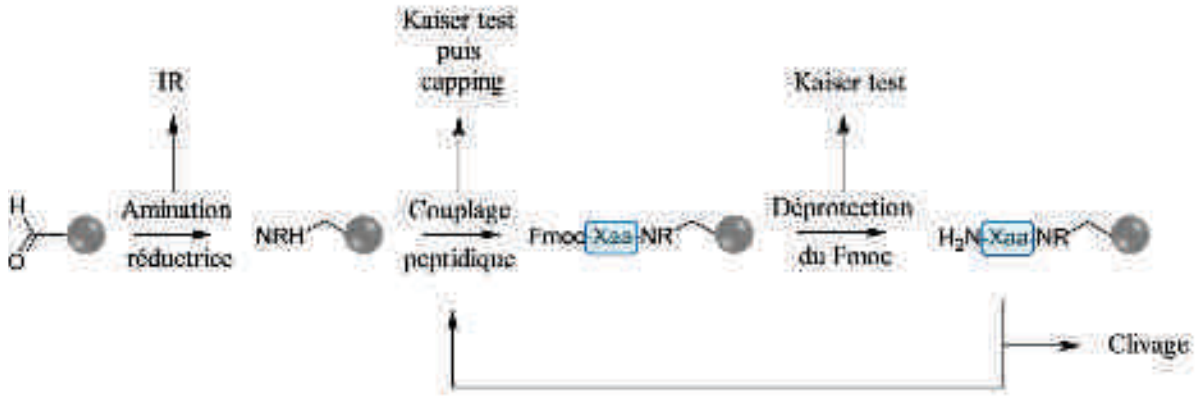
Procédure générale pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide: A (synthèses des composés 16 à 23, 26 à 28, 32, 33, 37, 46a-c, 47a-c, 48a-c, 49a-c, 50 à 59, 66a-h, 73):



La résine Rink amide (1éq.) est lavée avec du CH_2Cl_2 (1x5min) et du DMF (1x5min).
Déprotéction du Fmoc: 2% DBU, 2% pipéridine dans le DMF (1x5min, 1x30min).
Lavage: DMF (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), MeOH (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), DMF (2x1min).
Kaiser test: positif (dans le cas ou le Kaiser test est négatif, la déprotection du Fmoc est relancée dans les mêmes conditions)
Couplage peptidique: Le premier acide aminé (3,1éq.) est préactivé dans du CH_2Cl_2 en présence de DIEA (4,5éq.) et de BOP (3éq.) durant 5min à t.a. La solution est ajoutée au support solide et le mélange est agité 1h à t.a.
Lavage: DMF (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), MeOH (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), DMF (2x1min).
Kaiser test: negatif (dans le cas ou le Kaiser test est positif, le couplage peptidique est relancé dans les mêmes conditions)
Capping: 20% d'anhydride acétique dans le DMF (1x10min)
Lavage: DMF (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), MeOH (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), DMF (2x1min).
Déprotéction du Fmoc: 2% DBU, 2% pipéridine dans le DMF (1x5min, 1x30min).
Lavage: DMF (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), MeOH (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), DMF (2x1min).
Kaiser test: positif (dans le cas ou le Kaiser test est négatif, la déprotection du Fmoc est relancée dans les mêmes conditions)
Couplage peptidique: Le second acide aminé (3,1éq.) est préactivé dans du CH_2Cl_2 en présence de DIEA (4,5éq.) et de BOP (3éq.) durant 5min à t.a. La solution est ajoutée au support solide et le mélange est agité 1h à t.a.
Lavage: DMF (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), MeOH (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), DMF (2x1min).
Kaiser test: negatif (dans le cas ou le Kaiser test est positif, le couplage peptidique est relancé dans les mêmes conditions)
Capping: 20% d'anhydride acétique dans le DMF (1x10min)

Lavage: DMF (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), MeOH (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), DMF (2x1min).
Déprotéction du Fmoc: 2% DBU, 2% pipéridine dans le DMF (1x5min, 1x30min).
Lavage: DMF (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), MeOH (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), DMF (2x1min).
Kaiser test: positif (dans le cas ou le Kaiser test est négatif, la déprotection du Fmoc est relancée dans les mêmes conditions)
Couplage peptidique: L'acide carboxylique (3,1éq.) est préactivé dans du CH_2Cl_2 en présence de DIEA (4,5éq.) et de BOP (3éq.) durant 5min à t.a. La solution est ajoutée au support solide et le mélange est agité 1h à t.a. ou Acylation: La résine est mise en suspension dans du CH_2Cl_2 suivi de l'ajout de DIEA (4,5éq.) et du chlorure d'acide (3éq.). Le mélange est agité 1h à t.a
Lavage: DMF (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), MeOH (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), DMF (2x1min).
Kaiser test: negatif (dans le cas ou le Kaiser test est positif, le couplage peptidique ou l'acylation est relancé dans les mêmes conditions)
Capping: 20% d'anhydride acétique dans le DMF (1x10min)
Clivage: Le composé est clivé de la résine par une solution contenant 5% de thioanisole et 3% de TIS dans le TFA (1x30min, 1x15min). Le TFA est concentré et le produit désiré est précipité dans l'Et_2O puis purifié par chromatographie sur C18.

Procédure générale pour la synthèse des dipeptides sur résine de Bal: B (synthèses des composés 38 à 41):



Dans un tube micro-onde est introduit la résine Bal (1éq.), un mélange TMOF/MeOH: 4/1 (C=0,06mmol/mL) et l'amine (10éq.). Le mélange est agité 1h30 à t.a., suivi de l'ajout de $NaBH_3CN$ (10éq.). Le milieu réactionnel est scellé et chauffé au µw durant 25min à 80°C.
Lavage: MeOH (2x1min) puis CH_2Cl_2 (2x1min)
IR: une analyse IR est réalisée sur une petite portion de résine
Couplage peptidique: Le premier acide aminé (5,2éq.) est préactivé dans un mélange DMF/CH_2Cl_2: 2/1 en présence de DIEA (10éq.) et d' HATU (5éq.) durant 5min à t.a. La solution est ajoutée au support solide et le mélange est agité 2h à t.a.
Lavage: DMF (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), MeOH (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), DMF (2x1min).

Kaiser test: negatif (dans le cas ou le Kaiser test est positif, le couplage peptidique est relancé dans les mêmes conditions)
Capping: 20% d'anhydride acétique dans le DMF (1x10min)
Lavage: DMF (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), MeOH (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), DMF (2x1min).
Déprotéction du Fmoc: 2% DBU, 2% pipéridine dans le DMF (1x5min, 1x30min).
Lavage: DMF (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), MeOH (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), DMF (2x1min).
Kaiser test: positif (dans le cas ou le Kaiser test est négatif, la déprotection du Fmoc est relancée dans les mêmes conditions)
Couplage peptidique: Le second acide aminé (3,1éq.) est préactivé dans du CH_2Cl_2 en présence de DIEA (4,5éq.) et de BOP (3éq.) durant 5min à t.a. La solution est ajoutée au support solide et le mélange est agité 1h à t.a.
Lavage: DMF (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), MeOH (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), DMF (2x1min).
Kaiser test: negatif (dans le cas ou le Kaiser test est positif, le couplage peptidique est relancé dans les mêmes conditions)
Capping: 20% d'anhydride acétique dans le DMF (1x10min)
Lavage: DMF (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), MeOH (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), DMF (2x1min).
Déprotéction du Fmoc: 2% DBU, 2% pipéridine dans le DMF (1x5min, 1x30min).
Lavage: DMF (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), MeOH (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), DMF (2x1min).
Kaiser test: positif (dans le cas ou le Kaiser test est négatif, la déprotection du Fmoc est relancée dans les mêmes conditions)
Acylation: La résine est mise en suspension dans du CH_2Cl_2 suivi de l'ajout de DIEA (4,5éq.) et du chlorure d'acide (3éq.). Le mélange est agité 1h à t.a
Lavage: DMF (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), MeOH (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), DMF (2x1min).
Kaiser test: negatif (dans le cas ou le Kaiser test est positif, l'acylation est relancée dans les mêmes conditions)
Clivage: Le composé est clivé de la résine par une solution contenant 3% de TIS dans le TFA (1x30min, 1x15min). Le TFA est concentré et le produit désiré est précipité dans l'Et_2O puis purifié par chromatographie sur C18

Méthode générale pour la réaction de couplage peptidique en phase liquide avec le BOP: C_1 (composés 25, 94a-b, 96b, 102b-d, 104c-n, 105a-b, 127a-e, 194a-f):

L'acide carboxylique (1,2 éq.) est préactivé dans du CH_2Cl_2 (C = 0,1mmol/mL) en présence de DIEA (1,5éq.) et de BOP (1,2éq.). La solution est agitée 5min à t.a., suivi de l'ajout de l'amine (1éq.). Le milieu réactionnel est agité 16h à t.a. Le traitement de la réaction est dépendant du produit attendu.

Méthode générale pour la réaction de couplage peptidique en phase liquide avec l'HOBT/EDCI: C_2 (composés 160, 164, 167a-b):

L'acide carboxylique (1éq.) est préactivé dans du DMF (C = 0,2mmol/mL) en présence d' HOBT (1éq.), d'EDCI (1éq.) et de DMAP (0,1éq.). La solution est agitée 5min à t.a., suivi de l'ajout de l'amine (2,1éq.). Le milieu réactionnel est agité 16h à t.a., puis le solvant est évaporé avant extration ou purification par chromatographie sur gel de silice.

Méthode générale pour la réaction de couplage peptidique en phase liquide avec HATU: C_3 (composés 207, 216, 237, 251, 271, 279, 287, 291, 293, 301):

L'acide carboxylique (1,1 éq.) est préactivé dans un mélange DMF/CH_2Cl_2:1/1 (C = 0,1mmol/mL) en présence de DIEA (1,5éq.) et d'HATU (1,2éq.). La solution est agitée 5min à t.a., suivi de l'ajout de l'amine (1éq.). Le milieu réactionnel est agité 16h à t.a., puis le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est repris dans de l'AcOEt/H_2O. La phasse aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3fois). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de $NaHCO_3$ et de NaCl puis séchées sur Na_2SO_4 et concentrées. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Méthode générale pour la déprotection du groupement Fmoc en phase liquide: D (composés 24, 92b, 95a-b, 101, 128a-e):

Le composé à déprotéger (1éq.) est mis suspension dans du CH_2Cl_2 (C = 0,05mmol/mL), suivi de l'ajout de DBU (2éq.). La solution est agitée 1h à t.a., puis le solvant est évaporé avant purification par chromatographie sur gel de silice.

Méthode générale pour la réaction de Sonogashira en phase liquide: E_1 (composés 42a-f):

Dans un tube micro-onde anhydre et sous Ar sont introduits l'iodoaryl (1éq.), l'alcyne (5éq.), l'Et_3N (5éq.) et le THF anhydre (C = 0,2mmol/mL). La solution est dégazée avec de l'Ar (3fois) suivi de l'introduction de $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,05éq.) et de CuI (0,1éq.). Le tube est scéllé et agité 5h à t.a., puis le solvant est évaporé. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Méthode générale pour la réaction de Sonogashira sur support solide: E_2 (composés 58, 66a-h, 73):

Après séchage de la résine (1éq.) au lyophilisateur, y sont ajoutés le DMF anhydre (C = 0,1mmol/mL), la DIEA (20éq.) et l'alcyne (5éq.). Le milieu est dégazé avec de l'Ar, suivi de l'ajout de $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,2éq.) et de CuI (0,4éq.). La seringue est fermée avec du parafilm et la réaction est agitée 10h à r.t. Puis la résine est lavée avec DMF (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), MeOH (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min).

Méthode générale pour la réaction de Sonogashira sur support solide: E_3 (composés 66a-h):

Après séchage de la résine (1éq.) au lyophilisateur, celle-ci est introduite dans un tube micro-onde anhydre sous Ar, suivi de l'ajout d'un mélange DMF anhydre/pipéridine: 1/1 (C = 0,28mmol/mL) et de l'halogénoaryle (5éq.). Le milieu est dégazé avec de l'Ar, suivi de l'ajout de $PdCl_2(PhCN)_2$ (0,05éq.), du $PtBu_3.HBF_4$ (0,1éq.) et de CuI (0,1éq.). Le tube est scellé et chauffé au µw 10min à 80°C. Puis la résine est lavée avec DMF (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), MeOH (2x1min), CH_2Cl_2 (2x1min), Et_2O (2x1min) et clivée avec une solution de 3%TIS, 5%Thioanisole dans le TFA. Après évaporation du TFA, le produit est précipité avec de l'Et_2O et purifié par chromatographie sur C18.

Méthode générale pour l'hydrolyse des esters en phase liquide: F (composés 43a-f, 45a-f):

L'ester (1éq.) est solubilisé dans un mélange EtOH/H_2O: 2/1 (C = 0,5mmol/mL) suivi de l'ajout de LiOH (2éq.). Le milieu réactionnel est agité de 1h à 4h à 40°C, puis l'EtOH est évaporé. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt, puis acidifiée avec une solution aqueuse d'HCl 1N jusqu'à pH = 2 et extraite avec de l'AcOEt (3fois). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur Na_2SO_4 et concentrées.

Méthode générale pour l'hydrogénation des alcynes en phase liquide: G (composés 44a-f):

L'alcyne (1éq.) est solubilisé dans du MeOH (C = 0,3mmol/mL), puis dégazé avec de l'Ar. Le Pd/C (10% en masse) est ajouté. L'hydrogénation est réalisée avec de l'H_2 à 60psi, 16h à t.a. Le milieu réactionnel est filtré sur cellite et le filtrat est concentré.

Méthode générale pour l'acylation des amines en phase liquide en présence de DIEA: H_1 (composés 96a-b, 131a-e):

L'amine (1éq.) est mise en solution dans du CH_2Cl_2 (C = 0,05mmol/mL), suivi de l'ajout de DIEA (2éq.) et de chlorure de benzoyle (1,5éq.). La solution est agitée 2h à t.a. puis le solvant est évaporé. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Méthode générale pour l'acylation des amines en phase liquide en présence de pyridine: H_2 (composés 221a, 221c, 232, 257b, 289, 300):

L'aminopyridine ou l'aminopyrimidine (1éq.) est mise en solution dans de la pyridine (C = 0,2mmol/mL), suivi de l'ajout du chlorure d'acide (1,1éq.). La solution est agitée 1h à t.a. puis le solvant est évaporé. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Méthode générale pour la déprotection du groupement Boc en phase liquide: I_1 (composés 111a-e, 126a-b, 170a-e, 207, 210, 211, 214, 216, 235):

Le composé est solubilisé dans un mélange CH_2Cl_2/TFA: 1/1 (C = 0,05mmol/mL) et est agité 1h à t.a. Les solvants sont évaporés et le produit est précipité dans l'Et_2O.

Méthode générale pour la déprotection du Pbf en phase liquide: I_2 (composés 99a-b, 105a-n, 109):

Le composé est solubilisé dans une solution contenant 3% TIS dans le TFA et est agité 1h à t.a. Les solvants sont évaporés, le produit est précipité dans l'Et_2O et purifié par chromatographie sur C18.

Méthode générale pour la convertion des amides primaires en amines primaires avec l'IBTFA en phase liquide: J (composés 97a-b, 104c-n, 105a-b):

L'amide (1éq.) est mis en solution dans un mélange DMF/H_2O: 2/1 suivi de l'ajout de pyridine (2,2éq.) et d'IBTFA (1,1éq.). Le milieu réactionnel est agité 30min à t.a., puis celui-ci est dilué avec de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution saturée de $NaHCO_3$ (3fois), de $KHSO_4$, de NaCl, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit est ensuite précipité dans l'Et_2O et filtré.

Méthode générale pour la réaction de nosylation des amines en phase liquide: K (composés 128a-e):

L'amine (1éq.) est solubilisée dans un mélange DMF/CH_2Cl_2: 3/2 (C = 0,1mmol/mL), suivi de l'ajout d'Et_3N (2,2éq.) et du chlorure de 2-nitrobenzenesulfonique (1,1éq.). La solution est agitée 2h à t.a., puis le solvant est évaporé. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Méthode générale pour la réaction de cyclisation conduisant à la formation de la pipérazinone en phase liquide: L (composés 129a-e):

Le composé précédement nosylé (1éq.) est solubilisé dans du DMF (C = 0,1mmol/mL) suivi de l'ajout de K_2CO_3 (9,6éq.) et de 1,2-dibromoéthane (4,8éq.). Le mélange réactionnel est agité 36h à 75°C, puis le DMF est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'H_2O. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3fois). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Méthode générale pour la dénosylation des amines avec le mercaptophénol en phase liquide: M (composés 130a-e):

Le produit (1éq.) est solubilisé dans du CH_3CN (C = 0,1mmol/mL) suivi de l'ajout de K_2CO_3 (4,7éq.) et de 4-mercaptophénol (2,3éq.). Le mélange réactionnel est agité 16h à 75°C, puis le solvant est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'H_2O. La phasse aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3fois). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de $NaHCO_3$ et de NaCl puis séchées sur Na_2SO_4 et concentrées. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Méthode générale pour la guanilation des amines primaires en phase liquide: N (composés 111a-e, 170a-e, 211, 269, 278):

L'amine (1éq.) est mise en solution dans du CH_2Cl_2 (C = 0,05mmol/mL), suivi de l'ajout d'Et_3N (6éq.), de N,N′-diboc-S-méthylisothiourée (1éq.) et d'$HgCl_2$ (1,1éq.). Le milieu réactionnel est agité 16h à t.a., puis est filtré sur cellite et le filtrat est concentré. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Méthode générale pour la réaction de Japp-Klingemann en phase liquide, formation des éthyle indole-2-carboxylates: O (composés 178a-b):

Le KOH (1,1éq.) est solubilisé dans de l'EtOH anhydre (C = 7mmol/mL) dans un ballon anhydre sous Ar. Cette solution est introduite dans une solution de diéthyl 2-(3-chloropropyl)propanedioate (1éq.) dans l'EtOH anhydre (C = 1,8mmol/mL) préalablement préparée dans un ballon anhydre sous Ar. La solution est agitée 2h à t.a.
Parrallelement, le diazonium est préparé. L'aniline (1,01éq.) est solubilisée dans de l'H_2O (C = 7mmol/mL) avec de l'HCl 12N (3,2éq.) à 0°C. Puis une solution d'$NaNO_2$ (1,1éq.) dans l'H_2O (C = 46mmol/mL) est ajoutée au goutte à goutte. Le mélange est agité 1h à 0°C, puis le pH de la solution est ajusté à 6 avec une solution de Na_2CO_3 (10% en masse).
La première solution est refroidie à 0°C, puis la solution contenant le diazonium y est ajoutée au goutte à goutte. Le pH est ajusté à 7,5 avec une solution de Na_2CO_3 (10% en masse) et le mélange est agité 1h à 0°C, puis acidifié jusqu'à pH=6 avec de l'AcOH. La réaction est agitée 16h à t.a. Les solvants sont évaporés, le résidu obtenu est repris dans le CH_2Cl_2/H_2O. La phase organique est lavée avec une solution de NaOH 2N (2fois) puis une solution saturée de NaCl, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le résidu obtenu est solubilisé dans du butanol (C = 0,05mmol/mL) et 1 goutte d'H_2O, puis chauffé 16h à reflux. Le milieu réactionnel est concentré à moitié, puis refroidi dans un bain de glace jusqu'à précipitation. Le solide est récupéré par filtration et lavé avec de l'Et_2O.

Méthode générale pour la protection des amines primaires par un goupement Boc en phase liquide: P (composés 192a-b):

L'amine (1éq.) est mise en solution dans du CH_2Cl_2 (C = 0,2mmol/mL) suivi de l'ajout d'Et3N (2,2éq.) et de Boc_2O (1,2éq.). Le milieu réactionnel est agité 1h à t.a., puis le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est repris dans de l'AcOEt/H_2O. La phasse aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3fois). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de $NaHCO_3$ et de NaCl puis séchées sur Na_2SO_4 et concentrées.

Méthode générale pour la réaction de Suzuki-Miyaura en phase liquide avec $Pd(PPh_3)_4$: Q_1 (composés 214, 230, 231, 236, 258b, 294):

Dans un tube micro-onde sous Ar sont introduits l'halogénoaryle (1éq.), l'acide boronique (1 à 1,2éq.), le Na_2CO_3 (3éq.) et un mélange DME/H_2O: 4/1 (C = 0,2mmol/mL). Le milieu réactionnel est dégazé suivi de l'ajout de $Pd(PPh_3)_4$ (0,1éq). Le tube est scellé et chauffé au µw 20min à 120°C. Les solvants sont évaporés. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Méthode générale pour la réaction de Suzuki-Miyaura en phase liquide avec $PdCl_2(PPh_3)_2$: Q_2 (composés 251, 293):

Dans un tube micro-onde sous Ar sont introduits l'iodoaryle (1éq.), l'acide boronique (1,05éq.), le Na_2CO_3 (3éq.) et un mélange CH_3CN/H_2O: 3/1 (C = 0,1mmol/mL). Le milieu réactionnel est dégazé suivi de l'ajout de $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,05éq). Le tube est scellé et chauffé 16h à 70°C. Les solvants sont évaporés. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Méthode générale pour la réaction de Suzuki-Miyaura en phase liquide avec $Pd(PPh_3)_4$: Q_3 (composés 335, 337, 348, 353):

Dans un tube micro-onde sous Ar sont introduits l'halogénopyridine (1éq.), l'acide boronique (1 à 1,5éq.), le Na_2CO_3 (2éq.) et un mélange toluène/EtOH/H_2O: 4/1/1 (C = 0,1mmol/mL). Le milieu réactionnel est dégazé suivi de l'ajout de $Pd(PPh_3)_4$ (0,05éq). Le tube est scellé et chauffé 2h à 100°C. Les solvants sont évaporés. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Méthode générale pour la réduction du groupement nitro en amine en phase liquide: R (composés 207, 234, 264, 301):

Le composé nitré (1éq.) est solubilisé dans un mélange EtOH/H_2O: 1/1 (C = 0,03mmol/mL) suivi de l'ajout de Fe (6éq.) et de NH_4Cl (6,4éq.). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 2h, puis il est filtré sur celite® et le filtrat est concentré.

Méthode générale pour la déméthylation des méthoxy avec BBr_3 en phase liquide: S (composés 207, 210, 216, 239):

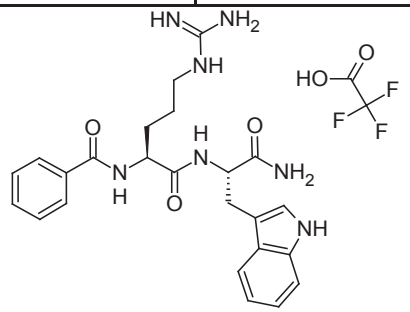
Dans un tube micro-onde anhydre sous Ar sont introduits le méthoxyphénol (1éq.), du CH_2Cl_2 anhydre (C = 0,1mmol/mL) et du BBr_3 2M/CH_2Cl_2. Le tube est scellé et le mélange est agité soit 16h à t.a. soit 10min au µw à 100°C. Puis le milieu réactionnel est hydrolysé au MeOH et concentré. Le produit obtenu purifié par chromatographie sur C18.

Méthode générale pour la réaction de Buchwald-Hartwig avec des amides en phase liquide: T_1 (composés 263, 276):

Dans un tube micro-onde anhydre sous Ar sont introduits la 2-aminopyridine (1éq.), l'amide (1,5éq.), le Cs_2CO_3 (3éq.) et le dioxane anhydre (C = 0,5mmol/mL). Le milieu réactionnel est dégazé suivi de l'ajout de $Pd(OAc)_2$ (0,05éq) et de Xantphos (0,1éq.). Le tube est scellé et chauffé 4h à 6h à 100°C. Le solvant est évaporé. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

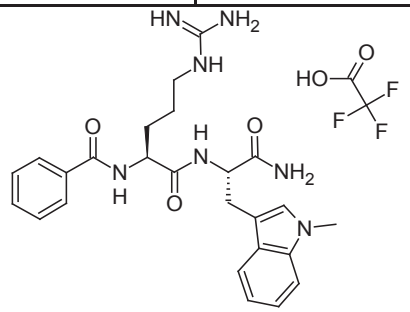
Méthode générale pour la réaction de Buchwald-Hartwig avec des amines primaires en phases liquide: T_2 (composés 332, 342, 349):

Dans un tube micro-onde anhydre sous Ar sont introduits la 2-aminopyridine (1éq.), l'amine (1,5éq.), le Cs_2CO_3 (3éq.) et le dioxane anhydre (C = 0,5mmol/mL). Le milieu réactionnel est dégazé suivi de l'ajout de $Pd(OAc)_2$ (0,05éq) et de BINAP (0,1éq.). Le tube est scellé et chauffé 4h à 6h à 100°C. Le solvant est évaporé. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

N-Bz-Arg-Trp-NH_2.TFA	16
Formule brute: $C_{26}H_{30}F_3N_7O_5$ **Masse molaire:** 577,56 g.mol^{-1} **Rendement:** 57%	

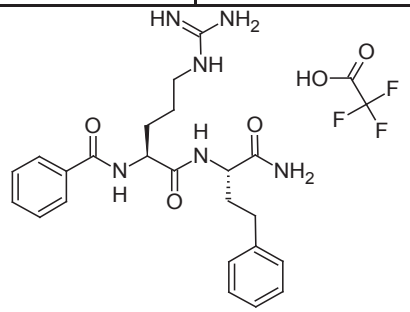
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (75mg, 0,05mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et BzCl. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (20mg, 0,029mmol).

RMN-^{1}H (500 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.79-7.72 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 7.0-6.95 (m, 1H), 4,72 (dd, *J* = 5.8, 8.0Hz, 2H), 4.52 (dd, *J* = 6.3, 8.2Hz, 1H), 3.23-3.14 (m, 4H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.56 (s, 2H).
RMN-^{13}C (126 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 176.9, 174.0, 170.9, 158.9, 138.3, 135.3, 133.3, 129.9(2C), 129.1, 128.9(2C), 125.0, 122.8, 120.2, 119.6, 112.6, 111.1, 55.4, 55.2, 42.2, 30.1, 29.2, 26.5.
LC/MS: M+H$^+$= 462,2 ; tr= 2,66min

N-Bz-Arg-Trp(Me)-NH_2.TFA	17
Formule brute: $C_{27}H_{37}F_3N_7O_5$ **Masse molaire:** 591,58 g.mol^{-1} **Rendement:** 34%	

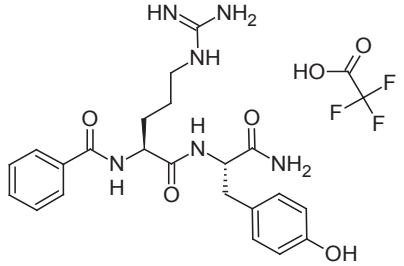
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (75mg, 0,05mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Trp(Me)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et BzCl. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (10mg, 0,017mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.79-7.72 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 4.70 (dd, *J* = 5.5, 8.0Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 6.3, 8.3Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 3H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 177.9, 173.8, 171.1, 169.8, 138.6, 135.1, 133.2, 129.8(2C), 129.2, 128.7(2C), 127.6, 122.7, 120.1, 119.8, 110.4, 110.3, 55.2, 55.0, 49.3, 42.1, 32.7, 29.7, 28.9, 26.4.
LC/MS: M+H$^+$= 478,2 ; tr= 2,97min

N-Bz-Arg-HPA-NH_2.TFA	18
Formule brute: $C_{25}H_{31}F_3N_6O_5$ **Masse molaire:** 552,55 g.mol^{-1} **Rendement:** 29%	

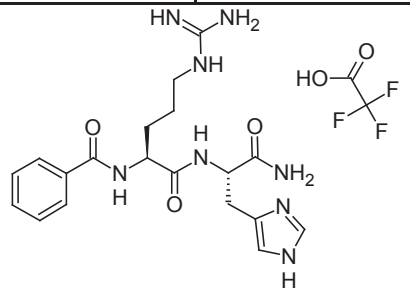
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (75mg, 0,05mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-HPA-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et BzCl. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (8mg, 0,014mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.92-7.82 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.08-7.26 (m, 5H), 4.64 (dd, *J* = 6.0, 8.3Hz, 1H), 4.44-4.32 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 2H), 2.78-2.60 (m, 2H), 2.16-2.06 (m, 1H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 174.2, 174.0, 170.6, 159.4, 142.5, 135.2, 133.2, 133.2(2C), 129.6(2C), 128.7(2C), 127.3(2C), 55.0, 54.3, 42.2, 35.4, 33.2, 30.1, 26.5.
LC/MS: M+H$^+$ = 437,2 ; tr = 2,93min

N-Bz-Arg-Tyr-NH_2.TFA	19
Formule brute: $C_{24}H_{29}F_3N_6O_6$ **Masse molaire:** 554,52 g.mol^{-1} **Rendement:** 57%	

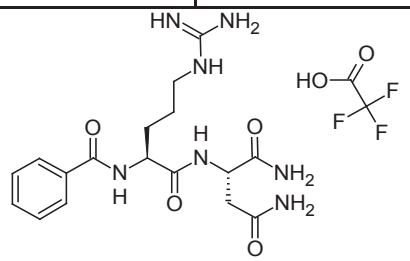
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (75mg, 0,05mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et BzCl. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (15mg, 0,03mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.86-7.78 (m, 2H), 7.56 (t. *J* = 7.4Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.5Hz, 2H), 6.68-6.57 (m, 2H), 4.59 (dd, *J* = 5.6, 8.7Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 5.6. 8.7Hz, 1H), 3.18 (t, *J* = 7.2Hz, 2H), 3.07 (dd, *J* = 5.6, 13.9Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 5.6, 13.9Hz, 1H), 1.95-1.72 (m, 2H), 1.70-1.52 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 176.3, 173.8, 170.8, 158.7, 157.4, 135.0, 133.2(2C), 131.5(2C), 129.8(2C), 129.1, 128.7(2C), 116.4, 56.0, 55.1, 42.1, 38.2, 29.9, 26.4.
LC/MS: M+H$^+$ = 441,2 ; tr = 1,97min

N-Bz-Arg-His-NH_2.TFA	20
Formule brute: $C_{21}H_{27}F_3N_6O_5$ **Masse molaire:** 558,48 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 16%	

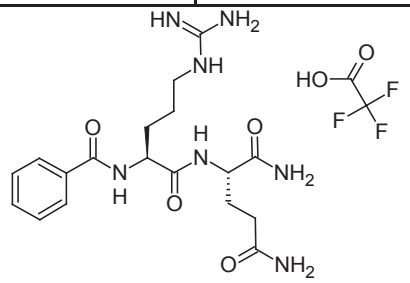
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (75mg, 0,05mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et BzCl. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (4mg, 0,01mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 8.77 (d, *J* = 1.3Hz, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.63-7.52 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 1.3Hz, 1H), 4.76 (dd, *J* = 5.0, 8.5Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 5.1, 8.5Hz, 1H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.23 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 3.13 (dd, *J* = 8.5, 15.6Hz, 1H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.80-1.61 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 174.5, 174.4, 170.8, 161.4, 135.0, 135.0, 133.3, 131.1, 129.8(2C), 128.8(2C), 118.7, 55.6, 53.3, 42.1, 29.7, 28.3, 26.7.
LC/MS: $M+H^+$ = 415,2 ; tr = 0,35min

N-Bz-Arg-Asn-NH_2.TFA	21
Formule brute: $C_{19}H_{26}F_3N_7O_6$ **Masse molaire:** 505,45 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 67%	

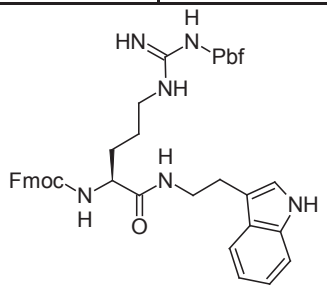
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (75mg, 0,05mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et BzCl. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (16mg, 0,03mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.92-7.84 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 4.76-4.69 (m, 1H), 4.54 (dd, *J* = 8.3, 6.0Hz, 1H), 3.24 (t, *J* = 7.3Hz, 2H), 2.75 (d, *J* = 6.8Hz, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 175.7, 175.3, 174.1, 171.1, 158.8, 135.1, 133.2, 129.7(2C), 128.8(2C), 55.6, 51.6, 42.2, 42.1. 37.7, 29.8, 26.5.
LC/MS: $M+H^+$ = 392,2 ; tr = 0,45min

N-Bz-Arg-Gln-NH_2.TFA	22
Formule brute: $C_{20}H_{28}F_3N_7O_6$ **Masse molaire:** 519,47 g.mol^{-1} **Rendement:** 62%	

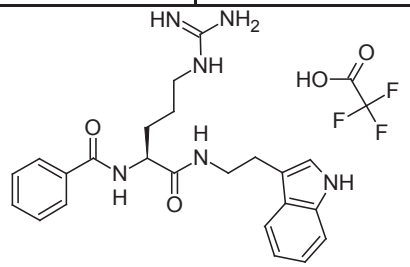
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (75mg, 0,05mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et le BzCl. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (16mg, 0,03mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.90-7.84 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 4.56 (dd, *J* = 6.0, 8.0Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 4.6, 9.4Hz, 1H), 3.24 (t, *J* = 7.2Hz, 2H), 2.40-2.31 (m, 2H), 2.22-2.09 (m, 1H), 2.05-1.91 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 177.8, 176.2, 174.1, 170.6, 158.6, 135.0, 133.0, 129.5, 128.5, 55.1, 53.9, 41.9, 32.4, 29.9, 28.9, 26.3.
LC/MS: M+H$^+$= 406,2 ; tr = 0,67min

Fmoc-Arg(Pbf)-tryptamine	25
Formule brute: $C_{44}H_{50}N_6O_6S$ **Masse molaire:** 790,37 g.mol^{-1} **Rendement:** 83%	

Le Fmoc-Arg(Pbf)-OH (1,21g, 1,87mmol) est couplé à la tryptamine (250mg, 1,56mmol) suivant la méthode générale **C_1**. Le milieu réactionnel est agité 16h à t.a. La phase organique est lavée avec une solution d'HCl 1N, puis avec une solution saturée de $NaHCO_3$, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 puis 9/1 pour obtenir un solide blanc (1,03g, 1,30mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.69 (br s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.5Hz, 2H), 7.56-7.53 (m, 3H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.16-7.07 (m, 1H), 7.07-6.97 (m, 2H), 6.65 (br s, 1H), 6.23 (br s, 2H), 6.10 (br s, 1H), 5.77 (d, *J* = 9.4Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 6.9Hz, 2H), 4.13 (t, *J* = 6.9Hz, 2H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.55-3.43 (m, 1H), 3.20-3.04 (m, 2H), 3.02-2.86 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.87-1.71 (m, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.36-1.22 (m, 2H).
HPLC: tr = 1,24min

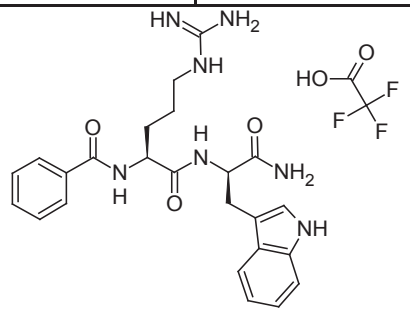
N-Bz-Arg-tryptamine.TFA	24
Formule brute: $C_{25}H_{29}F_3N_6O_4$ **Masse molaire:** 534.53 g.mol^{-1} **Rendement:** 42%	

Le groupement Fmoc du composé **25** (250mg, 0,316mmol) est déprotégé suivant la méthode générale **D**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 8/2 pour obtenir un solide beige (168mg, 0,29mmol, 93%), le produit est directement utilisé pour le couplage peptidique.
HPLC: tr = 2,74min

L'amine précédemment obtenue (160mg, 0,28mmol, 1éq.) est couplée à l'acide benzoïque (41mg, 0,34mmol, 1,2éq.) suivant la méthode générale $\mathbf{C_1}$. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 9/1 pour obtenir une huile jaune (179mg, 0,266mmol, 95%).
HPLC: tr = 3,28min

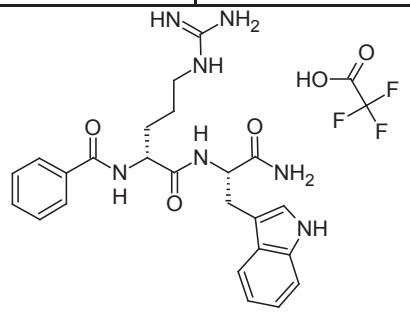
Le groupement Pbf est ensuite déprotégé par une solution de TFA contenant 5% Thioanisole, 3% Phénol et 3%H_2O/CH_2Cl_2: 1/1, 1h à t.a. Le milieu réactionnel est concentré et le résidu est précipité dans l'Et_2O, purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide jaune (61mg, 0,114mmol, 43%).

RMN-^{1}H (500 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.87-7.79 (m, 2H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.2Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 1H), 4.56 (dd, *J* = 5.8, 8.7Hz, 1H), 3.62-3.47 (m, 2H), 3.23-3.09 (m, 2H), 2.98 (t, *J* = 7.3Hz. 2H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.70-1.48 (m, 2H).
RMN-^{13}C (126 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 174.3, 170.8, 159.1, 138.7, 135.6, 133.5, 130.0(2C), 129.0(2C), 124.1, 122.8, 120.1, 119.7, 113.5, 112.7, 55.2, 42.4, 41.9, 30.8, 26.9, 26.7.
LC/MS: M+H$^+$= 421,2 ; tr = 2,93min

N-Bz-Arg-Trp^{D}-NH$_2$.TFA	26
Formule brute: $C_{26}H_{30}F_3N_7O_5$ **Masse molaire:** 577,56 g.mol^{-1} **Rendement:** 65%	

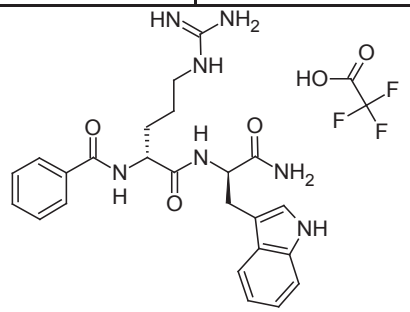
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (75mg, 0,05mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Trp^{D}(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et BzCl. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (19mg, 0,033mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.81-7.74 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.9Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.2Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 4.75 (dd, *J* = 4.7, 9.5Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 6.8, 7.7Hz, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.14-3.09 (m, 1H), 3.02-2.89 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.64-1.59 (m, 1H), 1.31-1.41 (m, 1H), 1.25-1.18 (m, 1H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) 177.1, 174.4, 170.8, 158.9, 138.4, 135.2, 133.3, 129.9(2C), 129.0, 128.8(2C), 125.0, 122.8, 120.3, 119.7, 112.6, 111.5, 55.6, 55.5, 42.2, 29.8, 29.0, 26.2.
LC/MS: M+H^{+}= 464,2 ; tr = 2,46min

N-Bz-Arg^{D}-Trp-NH$_2$.TFA	27
Formule brute: $C_{26}H_{30}F_3N_7O_5$ **Masse molaire:** 577,56 g.mol^{-1} **Rendement:** 62%	

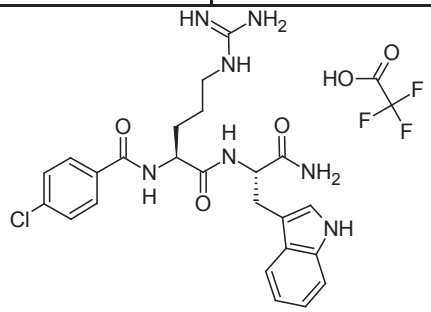
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (100mg, 0,067mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Arg ^{D}(Pbf)-OH et BzCl. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (24mg, 0,041mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.81 (d, *J* = 7.3Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.13-7.03 (m, 1H), 7.03-6.94 (m, 1H), 4.74 (dd, *J* = 5.5, 8.5Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.17-3.28 (m, 1H), 3.14 (t, *J* = 7.2Hz, 2H), 1.89-1.75 (m, 2H), 1.62-1.45 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 177.0, 174.2, 171.0, 158.7, 138.1, 134.8, 133.2, 129.7(2C), 129.0, 128.8(2C), 124.9, 122.6, 120.0, 119.5, 112.5, 110.8, 55.7, 55.4, 42.0, 29.6, 28.6, 26.3.
LC/MS: M+H^{+}= 464,0 ; tr = 2,68min

N-Bz-Arg^D-Trp^D-NH$_2$.TFA	28
Formule brute: $C_{26}H_{30}F_3N_7O_5$ **Masse molaire:** 577,56 g.mol^{-1} **Rendement:** 69%	

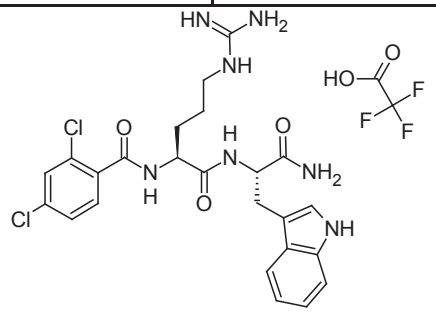
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (100mg, 0,067mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Trp^D(Boc)-OH, Fmoc-Arg ^{D}(Pbf)-OH et BzCl. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (27mg, 0,046mmol).

RMN-^{1}H (500 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.84 (d, *J* = 7.3Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.59-7.49 (m, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.5Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13-7.05 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 4.78 (dd, *J* = 4.6, 10.4Hz, 1H), 4.41-4.37 (m. 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.14 (dd, *J* = 10.3, 14.8Hz, 1H), 3.06-2.88 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.40-1.29 (m, 1H), 1.24-1.09 (m, 1H).
RMN-^{13}C (126 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 177.8, 174.7, 171.1, 158.9, 138.4, 134.7, 133.5, 129.9(2C), 129.1, 128.9(2C), 125.2, 122.8, 120.2, 119.7, 112.7, 111.3, 56.2, 55.6, 42.2, 29.4, 29.1, 26.2.
LC/MS: M+H$^+$= 463,8 ; tr = 2,52min

N-4-chlorobenzoyl-Arg-Trp-NH$_2$.TFA	32
Formule brute: $C_{26}H_{29}ClF_3N_7O_5$ **Masse molaire:** 612,00 g.mol^{-1} **Rendement:** 65%	

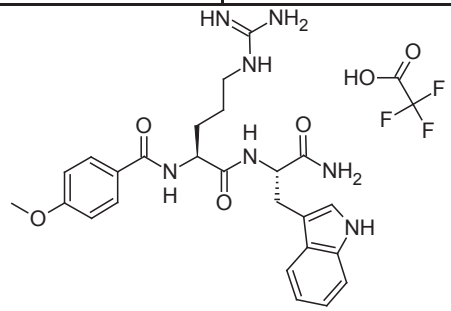
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (75mg, 0,05mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide 4-chlorobenzoique. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (20mg, 0,033mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.78-7.68 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.5Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.02-6.92 (m, 1H), 4.72 (dd, *J* = 5.8, 8.0Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 6.3, 8.3Hz, 1H), 3.35-3.27 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 3.13 (t, *J* = 7.4Hz, 2H), 1.90-1.68 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 177.0, 174.0, 169.8, 159.0, 139.4, 138.4, 133.9, 130.6, 130.1(2C), 129.1(2C), 125.0, 122.8, 120.2, 119.7, 112.7, 111.1, 55.5(2C), 42.2, 30.0, 29.2, 26.5.
LC/MS: M+H$^+$= 498,2 ; tr = 2,93min

N-2,4-dichlorobenzoyl-Arg-Trp-NH_2.TFA	33
Formule brute: $C_{26}H_{28}Cl_2F_3N_7O_5$ **Masse molaire:** 646,15 g.mol^{-1} **Rendement:** 34%	

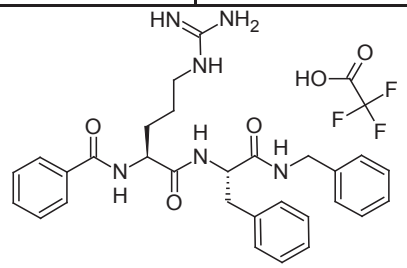
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (75mg, 0,05mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide 2,4-dichlorobenzoique. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (11mg, 0,017mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.91 (d, *J* = 1.8Hz, 1H), 7.67-7.57 (m, 3H), 7.27 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 4.72 (dd, *J* = 5.6, 8.2Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 6.5, 8.0Hz, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.21-3.09 (m, 3H), 1.90-1.68 (m, 2H), 1.61-1.49 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 176.7, 173.6, 168.1, 158.8, 138.1, 137.1, 135.2, 133.8, 131.9, 130.9, 128.9, 128.5, 124.8, 122.6, 120.0, 119.4, 112.4, 110.8, 55.3, 55.2, 42.0, 29.7, 29.0, 26.3.
LC/MS: M+H$^+$= 532,2 ; tr = 3,23min

N-4-méthoxybenzoyl-Arg-Trp-NH_2.TFA	37
Formule brute: $C_{27}H_{32}F_3N_7O_6$ **Masse molaire:** 607,58 g.mol^{-1} **Rendement:** 59%	

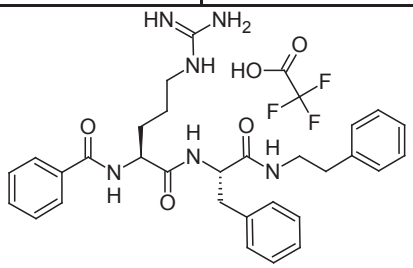
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (75mg, 0,05mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide anisique. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (18mg, 0,030mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.79-7.69 (m, 2H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.33-7.24 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 7.01-6.94 (m, 3H), 4.71 (dd, *J* = 5.9, 7.9Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 6.0, 8.3Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.16-3.13 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 1H), 1.61-1.48 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 176.8, 174.1, 170.3, 164.4, 158.7, 138.1, 130.6(2C), 128.9, 127.0, 124.8, 122.6, 120.0, 119.5, 114.9(2C), 112.5, 110.8, 69.0, 56.1, 55.1, 42.0, 29.9, 28.9, 26.6, 26.3.
LC/MS: M+H$^+$= 494,2 ; tr = 2,63min

N-Bz-Arg-Phe-benzylamine.TFA	38
Formule brute: $C_{31}H_{33}F_3N_6O_5$ **Masse molaire:** 628,64 g.mol^{-1} **Rendement:** 22%	

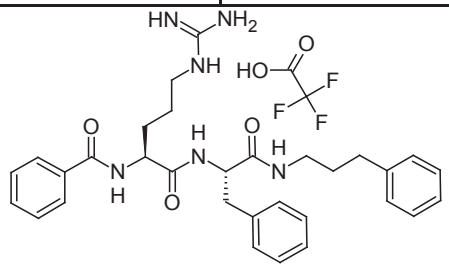
En suivant la méthode générale **B** pour la synthèse des dipeptides sur résine Bal (100mg, 0,12mmol), ont été introduits successivement: la benzylamine, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et BzCl. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (16mg, 0,026mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.85-7.77 (m, 2H), 7.56 (t, *J* = 7.4Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.5Hz, 2H), 7.31-7.12 (m, 10H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 5.5Hz, 2H), 3.22-3.10 (m, 3H), 3.04-2.93 (m, 1H), 1.95-1.73 (m, 2H), 1.66-1.53 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 173.9, 173.4, 170.6, 161.3, 139.6, 138.3, 135.0, 133.2, 130.5(2C), 129.7(2C), 129.7(2C), 129.6(2C), 128.8(2C), 128.7(2C), 128.3, 128.0, 56.4, 55.0, 44.3, 42.1, 39.0, 30.0, 26.3.
LC/MS: M+H$^+$= 515,2 ; tr = 3,48min

N-Bz-Arg-Phe-phénéthylamine.TFA	39
Formule brute: $C_{32}H_{37}F_3N_6O_5$ **Masse molaire:** 642,67 g.mol^{-1} **Rendement:** 47%	

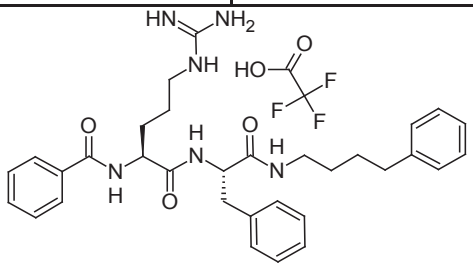
En suivant la méthode générale **B** pour la synthèse des dipeptides sur résine Bal (100mg, 0,12mmol), ont été introduits successivement: la phénéthylamine, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et BzCl. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (36mg, 0,056mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.89-7.80 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.20-7.11 (m, 8H), 4.64-4.49 (m, 2H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.17 (t, *J* = 7.2Hz, 2H), 3.07 (dd, *J* = 6.0, 13.8Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 8.5, 13.8Hz, 1H), 2.70 (t, *J* = 7.3Hz, 2H), 1.90-1.73 (m, 2H), 1.69-1.53 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 173.8, 173.3, 170.6, 158.8, 140.5, 138.4, 135.0, 133.2, 130.5(2C), 129.9(2C), 129.7(2C), 129.6(2C), 129.6(2C), 128.8(2C), 127.9, 127.5, 56.2, 55.1, 42.2, 42.1, 39.1, 36.5, 29.9, 26.4.
LC/MS: M+H$^+$= 529,2 ; tr = 3,69min

N-Bz-Arg-Phe-phénylpropylamine.TFA	40
Formule brute: $C_{33}H_{39}F_3N_6O_5$ **Masse molaire:** 656,70 g.mol^{-1} **Rendement:** 36%	

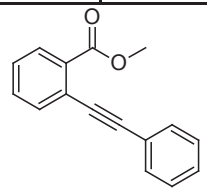
En suivant la méthode générale **B** pour la synthèse des dipeptides sur résine Bal (100mg, 0,12mmol), ont été introduits successivement: la phénylpropylamine, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et BzCl. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (28mg, 0,043mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.88-7.80 (m, 2H), 7.56 (t, *J* = 7.4Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.5Hz, 2H), 7.29-7.09 (m, 10H), 4.65-4.57 (m, 1H), 4.52 (t, *J* = 7.3Hz, 1H), 3.19-3.08 (m, 5H), 2.97 (dd, *J* = 8.4, 13.7Hz, 1H), 2.52 (t, *J* = 7.8Hz, 2H), 1.82 (td, *J* = 8.2, 16.8Hz, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 173.9, 173.3, 170.6, 158.8, 143.1, 138.4, 135.0, 133.2, 130.5(2C), 129.7(2C), 129.6(2C), 129.6(2C), 129.5(2C), 128.8(2C), 128.0, 127.0, 56.3, 55.2, 42.1, 40.2, 39.0, 34.2, 32.1, 29.9, 26.4.
LC/MS: M+H$^+$= 543,2 ; tr = 3,86min

N-Bz-Arg-Phe-phénylbutylamine.TFA	41
Formule brute: $C_{34}H_{41}F_3N_6O_5$ **Masse molaire:** 670,72 g.mol^{-1} **Rendement:** 29%	

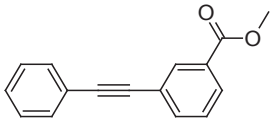
En suivant la méthode générale **B** pour la synthèse des dipeptides sur résine Bal (100mg, 0,12mmol), ont été introduits successivement: la phénylbutylamine, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et BzCl. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (24mg, 0,035mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.84 (d, *J* = 7.5Hz, 2H), 7.56 (t, *J* = 7.4Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.5Hz, 2H), 7.28-7.10 (m, 10H), 4.58 (t, *J* = 7.3Hz, 1H), 4.50 (t, *J* = 7.0Hz, 1H), 3.26-3.05 (m, 6H), 2.56 (t, *J* = 7.3Hz, 2H), 1.92-1.75 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.47-1.37 (m, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.3Hz, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 173.8, 173.3, 170.6, 158.8, 144.5, 138.4, 135.0, 133.2, 130.4(2C), 129.8(2C), 129.4(2C), 129.5(2C), 129.5(2C), 128.9(2C), 128.1, 126.4, 56.4, 55.1, 42.0, 38.9, 38.5, 32.2, 31.8, 30.7, 30.0, 26.2.
LC/MS: M+H$^+$= 557,2 ; tr = 4,04min

méthyl 2-(phényléthynyl)benzoate	42a
Formule brute: $C_{16}H_{12}O_2$ **Masse molaire:** 236,27 g.mol^{-1} **Rendement:** 95%	

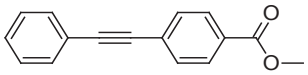
Le 2-iodobenzoate de méthyle (393µL, 2,67mmol) est engagé dans une réaction de Sonogashira suivant la méthode générale **E$_1$** avec du phénylacétylène (440µL, 4,00mmol). Après purification par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 1/9, un solide jaune est obtenu (599mg, 2,53mmol).

RMN-^{1}H (300 MHz, CDCl$_3$) δ = 8.03-7.93 (m, 1H), 7.73-7.55 (m, 3H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.46-7.33 (m, 4H), 3.98 (s, 3H).
HPLC: tr = 4,47min

méthyl 3-(phényléthynyl)benzoate	42b
Formule brute: $C_{16}H_{12}O_2$ **Masse molaire:** 236,27 g.mol^{-1} **Rendement:** 96%	

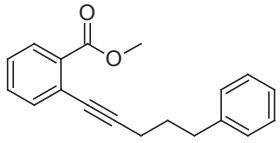
Le 3-iodobenzoate de méthyle (550mg, 2,10mmol) est engagé dans une réaction de Sonogashira suivant la méthode générale **E$_1$** avec du phénylacétylène (346µL, 3,15mmol). Après purification par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 1/9, un solide jaune est obtenu (477mg, 2,02mmol).

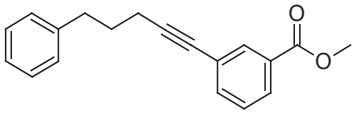
RMN-^{1}H (400 MHz, CDCl$_3$) δ = 8.22 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 3H), 3.95 (s, 3H).
HPLC: tr = 4,84min

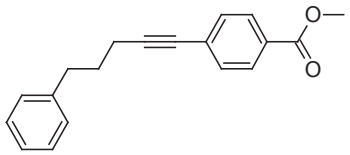
méthyl 4-(phényléthynyl)benzoate	42c
Formule brute: $C_{16}H_{12}O_2$ **Masse molaire:** 236,27 g.mol^{-1} **Rendement:** 73%	

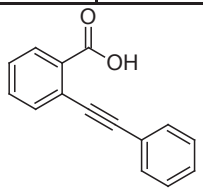
Le 4-iodobenzoate de méthyle (700mg, 2,67mmol) est engagé dans une réaction de Sonogashira suivant la méthode générale **E$_1$** avec du phénylacétylène (439µL, 4,00mmol). Après purification par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 1/9, un solide jaune est obtenu (457mg, 1,93mmol).

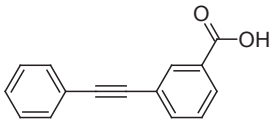
RMN-^{1}H (400 MHz, CDCl$_3$) δ = 8.08-7.98 (m, 2H), 7.68-7.48 (m, 4H), 7.42-7.31 (m, 3H), 3.94 (s, 3H).
HPLC: tr = 5,08min

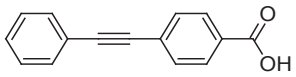
méthyl 2-(5-phénylpent-1-yn-1-yl)benzoate	42d
Formule brute: $C_{19}H_{18}O_2$ **Masse molaire:** 278,35 g.mol^{-1} **Rendement:** 98%	
Le 2-iodobenzoate de méthyle (393µL, 2,67mmol) est engagé dans une réaction de Sonogashira suivant la méthode générale **E$_1$** avec du phénylpentenyl (608µL, 4,00mmol). Après purification par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 1/9, une huile jaune est obtenue (728mg, 2,62mmol). **RMN-^{1}H (300 MHz, CDCl$_3$)** δ = 7.90 (dd, *J* = 1.0, 7.8Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.36-7.16 (m, 6H), 3.92 (s, 3H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.51 (t, *J* = 6.9Hz, 2H), 2.02-1.90 (m, 2H) **HPLC:** tr = 4,74min	

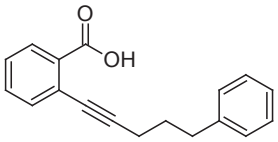
méthyl 3-(5-phénylpent-1-yn-1-yl)benzoate	42e
Formule brute: $C_{19}H_{18}O_2$ **Masse molaire:** 278,35 g.mol^{-1} **Rendement:** 94%	
Le 3-iodobenzoate de méthyle (550mg, 2,10mmol) est engagé dans une réaction de Sonogashira suivant la méthode générale **E$_1$** avec du phénylpentenyl (478µL, 3,15mmol). Après purification par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 1/9, une huile jaune est obtenue (549mg, 1,97mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, CDCl$_3$)** δ = 8.09 (s, 1H), 7.99-7.92 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.35-7.15 (m, 5H), 3.93 (s, 3H), 2.81 (t, *J* = 7.5Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H). **HPLC:** tr = 5,09min	

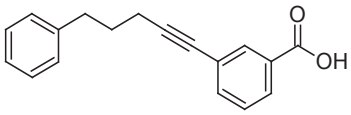
méthyl 4-(5-phénylpent-1-yn-1-yl)benzoate	42f
Formule brute: $C_{19}H_{18}O_2$ **Masse molaire:** 278,35 g.mol^{-1} **Rendement:** 98%	
Le 4-iodobenzoate de méthyle (700mg, 2,67mmol) est engagé dans une réaction de Sonogashira suivant la méthode générale **E$_1$** avec du phénylpentenyl (608µL, 4,00mmol). Après purification par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 1/9, une huile jaune est obtenue (728mg, 2,62mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, CDCl$_3$)** δ = 8.02-7.93 (m, 2H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.39-7.13 (m, 5H), 3.92 (s, 3H), 2.81 (t, *J* = 7.5Hz, 2H), 2.46 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 2.03-1.91 (m, 2H). **HPLC:** tr = 5,44min	

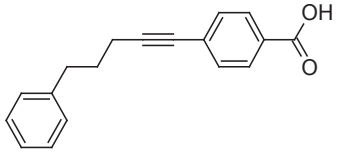
acide 2-(phényléthynyl)benzoïque	43a
Formule brute: $C_{15}H_{10}O_2$ **Masse molaire:** 222,24 g.mol^{-1} **Rendement:** 99%	
Le composé **42a** (340mg, 1,44mmol) est hydrolysé suivant la méthode générale **F**. Un solide jaune est obtenu (317mg, 1,42mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, CDCl$_3$)** δ = 8.15 (dd, *J* = 1.0, 7.8Hz, 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 3H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 3H). **HPLC:** tr = 4,47min	

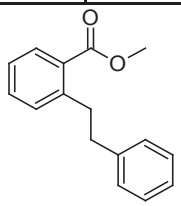
acide 3-(phényléthynyl)benzoïque	43b
Formule brute: $C_{15}H_{10}O_2$ **Masse molaire:** 222,24 g.mol^{-1} **Rendement:** 100%	
Le composé **42b** (234mg, 0,99mmol) est hydrolysé suivant la méthode générale **F**. Un solide beige est obtenu (220mg, 0,99mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, CDCl$_3$)** δ = 10.62 (br. s., 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.39-7.37 (m, 3H). **HPLC:** tr = 4,85min	

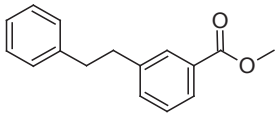
acide 4-(phényléthynyl)benzoïque	43c
Formule brute: $C_{15}H_{10}O_2$ **Masse molaire:** 222,24 g.mol^{-1} **Rendement:** 95%	
Le composé **42c** (230mg, 0,97mmol) est hydrolysé suivant la méthode générale **F**. Un solide beige est obtenu (206mg, 0,93mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 8.10-8.07 (m, *J* = 8.5Hz, 2H), 7.67-7.62 (m, *J* = 8.5Hz, 2H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 3H). **HPLC:** tr = 4,91min	

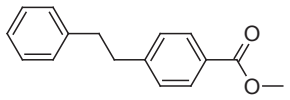
acide 2-(5-phénylpent-1-yn-1-yl)benzoïque	43d
Formule brute: $C_{18}H_{16}O_2$ **Masse molaire:** 264,32 g.mol^{-1} **Rendement:** 93%	
Le composé **42d** (450mg, 1,62mmol) est hydrolysé suivant la méthode générale **F**. Une huile incolore est obtenue (399mg, 1,51mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 8.07 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 1H), 7.34-7.16 (m, 5H), 2.83 (t, *J* = 7.5Hz, 2H), 2.51 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H). **HPLC:** tr = 4,73min	

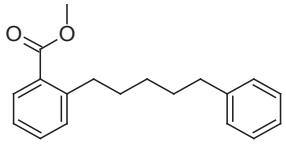
acide 3-(5-phénylpent-1-yn-1-yl)benzoïque	43e
Formule brute: $C_{18}H_{16}O_2$ **Masse molaire:** 264,32 g.mol^{-1} **Rendement:** 93%	
Le composé **42e** (320mg, 1,15mmol) est hydrolysé suivant la méthode générale **F**. Une huile jaune est obtenue (282mg, 1,07mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 8.16 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.36-7.17 (m, 5H), 2.81 (t, *J* = 7.5Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H). **HPLC:** tr = 5,21min	

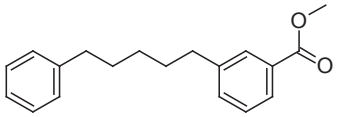
acide 4-(5-phénylpent-1-yn-1-yl)benzoïque	43f
Formule brute: $C_{18}H_{16}O_2$ **Masse molaire:** 264,32 g.mol^{-1} **Rendement:** 100%	
Le composé **42f** (380mg, 1,37mmol) est hydrolysé suivant la méthode générale **F**. Un solide beige est obtenu (362mg, 1,37mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 8.10-7.99 (m, *J* = 8.5Hz, 2H), 7.54-7.45 (m, *J* = 8.3Hz, 2H), 7.37-7.16 (m, 7H), 2.81 (t, *J* = 7.5Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H). **HPLC:** tr = 5,27min	

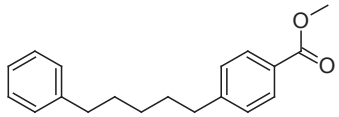
méthyl 2-(phényléthyl)benzoate	44a
Formule brute: $C_{16}H_{16}O_2$ **Masse molaire:** 240,30 g.mol^{-1} **Rendement:** 96%	
Le composé **42a** (333mg, 1,41mmol) est hydrogéné suivant la méthode générale **G**. Une huile incolore est obtenue (326mg, 1,36mmol). **RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$)** δ = 7.91 (dd, *J* = 1.3, 7.8Hz, 1H), 7.42 (dt, *J* = 1.5, 7.5Hz, 1H), 7.34-7.17 (m, 7H), 3.92 (s, 3H), 3.31-3.23 (m, 2H), 2.97-2.87 (m, 2H). **HPLC:** tr = 4,65min	

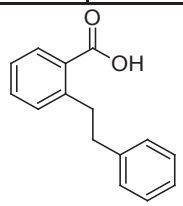
méthyl 3-(phényléthyl)benzoate	44b
Formule brute: $C_{16}H_{16}O_2$ **Masse molaire:** 240,30 g.mol^{-1} **Rendement:** 99%	
Le composé **42b** (266mg, 1,13mmol) est hydrogéné suivant la méthode générale **G**. Une huile incolore est obtenue (275mg, 1,14mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 7.94-7.85 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.03-2.90 (m, 4H) **HPLC:** tr = 4,65min	

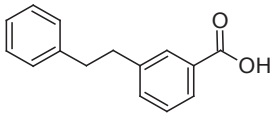
méthyl 4-(phényléthyl)benzoate	44c
Formule brute: $C_{16}H_{16}O_2$ **Masse molaire:** 240,30 g.mol^{-1} **Rendement:** 89%	
Le composé **42c** (220mg, 0,93mmol) est hydrogéné suivant la méthode générale **G**. Une huile incolore est obtenue (200mg, 0,83mmol). **RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$)** δ = 7.96 (d, *J* = 8.3Hz, 2H), 7.35-7.13 (m, 7H), 3.91 (s, 3H), 3.05-2.88 (m, 4H). **HPLC:** tr = 4,66min	

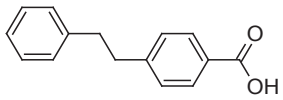
méthyl 2-(5-phénylpentyl)benzoate	44d
Formule brute: $C_{19}H_{22}O_2$ **Masse molaire:** 282,38 g.mol^{-1} **Rendement:** 97%	
Le composé **42d** (431mg, 1,55mmol) est hydrogéné suivant la méthode générale **G**. Une huile incolore est obtenue (422mg, 1,49mmol). **RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$)** δ = 7.86 (dd, *J* = 1.4, 8.0Hz, 1H), 7.48-7.38 (m, 1H), 7.33-7.13 (m, 7H), 3.89 (s, 3H), 3.01-2.90 (m, 2H), 2.68-2.58 (m, 2H), 1.72-1.59 (m, 4H), 1.49-1.36 (m, 2H). **HPLC:** tr = 4,85min	

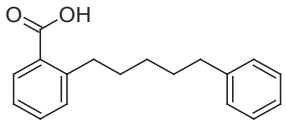
méthyl 3-(5-phénylpentyl)benzoate	44e
Formule brute: $C_{19}H_{22}O_2$ **Masse molaire:** 282,38 g.mol^{-1} **Rendement:** 99%	
Le composé **42e** (320mg, 1,15mmol) est hydrogéné suivant la méthode générale **G**. Une huile incolore est obtenue (321mg, 1,14mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 7.90-7.84 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.68-2.60 (m, 4H), 1.70-1.63 (m, 4H), 1.45-1.37 (m, 2H). **HPLC:** tr = 5,17min	

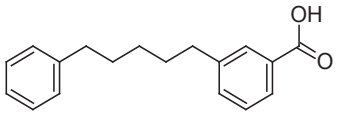
méthyl 4-(5-phénylpentyl)benzoate	44f
Formule brute: $C_{19}H_{22}O_2$ **Masse molaire:** 282,38 g.mol^{-1} **Rendement:** 89%	
Le composé **42f** (380mg, 1,37mmol) est hydrogéné suivant la méthode générale **G**. Une huile incolore est obtenue (342mg, 1,21mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 7.96 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 7.33-7.15 (m, 7H), 3.91 (s, 3H), 2.71-2.57 (m, 4H), 1.72-1.61 (m, 4H), 1.43-1.35 (m, 2H). **HPLC:** tr = 5,20min	

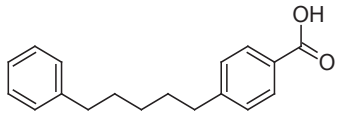
acide 2-(phényléthyl)benzoïque	45a
Formule brute: $C_{15}H_{14}O_2$ **Masse molaire:** 226,27 g.mol^{-1} **Rendement:** 64%	
Le composé **44a** (305mg, 1,27mmol) est hydrolysé suivant la méthode générale **F**. Un solide blanc est obtenu (184mg, 0,81mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 8.01 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.28-7.07 (m, 7H), 3.31-3.22 (m, 2H), 2.92-2.83 (m, 2H). **HPLC:** tr = 4,52min	

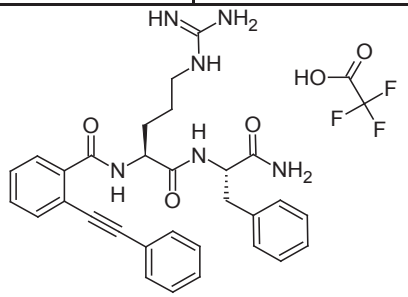
acide 3-(phényléthyl)benzoïque	45b
Formule brute: $C_{15}H_{14}O_2$ **Masse molaire:** 226,27 g.mol^{-1} **Rendement:** 95%	
Le composé **44b** (270mg, 1,12mmol) est hydrolysé suivant la méthode générale **F**. Un solide beige est obtenu (241mg, 1,06mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 8.01-7.94 (m, 2H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.25-7.14 (m, 3H), 3.06-2.93 (m, 4H). **HPLC:** tr = 4,56min	

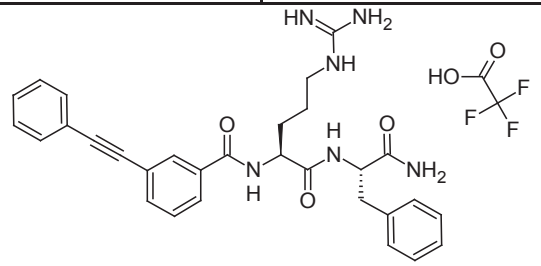
acide 4-(phényléthyl)benzoïque	45c
Formule brute: $C_{15}H_{14}O_2$ **Masse molaire:** 226,27 g.mol^{-1} **Rendement:** 81%	
Le composé **44c** (240mg, 0,83mmol) est hydrolysé suivant la méthode générale **F**. Un solide blanc est obtenu (152mg, 0,67mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 7.95 (d, *J* = 8.3Hz, 2H), 7.25-7.06 (m, 7H), 2.98-2.83 (m, 4H). **HPLC:** tr = 4,62min	

acide 2-(5-phénylpentyl)benzoïque	45d
Formule brute: $C_{18}H_{20}O_2$ **Masse molaire:** 268,35 g.mol^{-1} **Rendement:** 69%	
Le composé **44d** (410mg, 1,45mmol) est hydrolysé suivant la méthode générale **F**. Une huile incolore est obtenue (268mg, 1,00mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 8.02 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.47 (dt, *J* = 1.3, 7.5Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 4H), 7.20-7.13 (m, 3H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.62 (t, *J* = 7.8Hz, 2H), 1.69-1.63 (m, 4H), 1.51-1.41 (m, 2H). **HPLC:** tr = 5,17min	

acide 3-(5-phénylpentyl)benzoïque	45e
Formule brute: $C_{18}H_{20}O_2$ **Masse molaire:** 268,35 g.mol^{-1} **Rendement:** 97%	
Le composé **44e** (320mg, 1,13mmol) est hydrolysé suivant la méthode générale **F**. Une huile jaune est obtenue (293mg, 1,09mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 7.94 (s, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 3H), 7.22-7.13 (m, 3H), 2.73-2.57 (m, 4H), 1.75-1.59 (m, 4H), 1.47-1.36 (m, 2H). **HPLC:** tr = 5,33min	

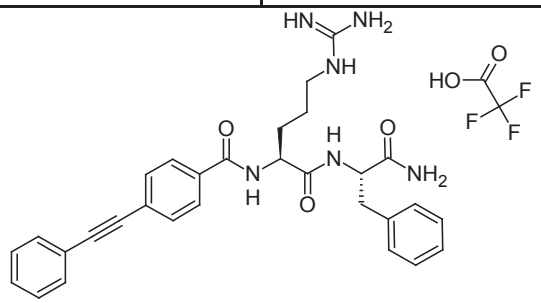
acide 4-(5-phénylpentyl)benzoïque	45f
Formule brute: $C_{18}H_{20}O_2$ **Masse molaire:** 268,35 g.mol^{-1} **Rendement:** 98%	
Le composé **44f** (340mg, 1,20mmol) est hydrolysé suivant la méthode générale **F**. Un solide blanc est obtenu (317mg, 1,18mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 8.03 (d, *J* = 8.3Hz, 2H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.23-7.15 (m, 3H), 2.69 (t, *J* = 7.8Hz, 2H), 2.66-2.58 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 4H), 1.44-1.36 (m, 2H). **HPLC:** tr = 5,39min	

N-(2-phényléthynylbenzoyl)-Arg-Phe-NH_2.TFA	46a
Formule brute: $C_{32}H_{32}F_3N_6O_5$ **Masse molaire:** 638,64 g.mol^{-1} **Rendement:** 20%	
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (130mg, 0,086mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide **43a**. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (11mg, 0,017mmol). **RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4)** δ = 7.70-7.62 (m, 2H), 7.58-7.44 (m, 4H), 7.41-7.36 (m, 3H), 7.25-7.18 (m, 5H), 4.71-4.57 (m, 2H), 3.13 (dd, *J* = 5.9, 13.7Hz, 1H), 3.04 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 2.92 (dd, *J* = 8.8, 14.1Hz, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 2H). **RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4)** δ = 175.9, 173.1, 170.2, 158.6, 143.8, 138.2, 138.1, 134.4, 132.8, 131.8, 130.4(2C), 130.1, 129.7(2C), 129.7, 129.6, 129.5(2C), 127.8(2C), 121.9, 95.4, 88.0, 55.6, 54.8, 42.0, 39.1, 30.4, 26.1. **HRMS**: $M+H^+$ = 525,2644 ; tr = 1,96min	

N-(3-phényléthynylbenzoyl)-Arg-Phe-NH_2.TFA	46b
Formule brute: $C_{32}H_{32}F_3N_6O_5$ **Masse molaire:** 638,64 g.mol^{-1} **Rendement:** 22%	

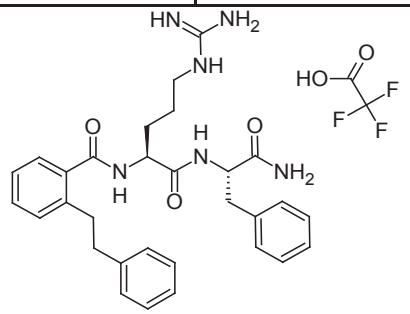
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (135mg, 0,09mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide **43b**. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (13mg, 0,020mmol).

RMN-^{1}H (500 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.96-8.00 (m, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.49-7.58 (m, 3H), 7.37-7.44 (m, 3H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.11-7.17 (m, 1H), 4.68 (dd, *J* = 5.4, 9.1Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 6.5, 8.4Hz, 1H), 3.14-3.23 (m, 3H), 2.95 (dd, *J* = 9.1, 13.9Hz, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.74-1.83 (m, 1H), 1.51-1.65 (m, 2H).
RMN-^{13}C (126 MHz, MeOD-d$_4$) δ 176.0, 173.6, 169.5, 158.6, 138.4, 135.7, 135.4, 132.6(2C), 131.6, 130.4(2C), 129.9, 129.9, 129.7(2C), 129.5(2C), 128.6, 127.8, 125.0, 124.2, 91.2, 89.1, 55.6, 54.9, 41.9, 38.9, 29.7, 26.2.
HRMS: M+H$^+$ = 525,2667 ; tr = 2,07min

N-(4-phényléthynylbenzoyl)-Arg-Phe-NH_2.TFA	46c
Formule brute: $C_{32}H_{32}F_3N_6O_5$ **Masse molaire:** 638,64 g.mol^{-1} **Rendement:** 31%	

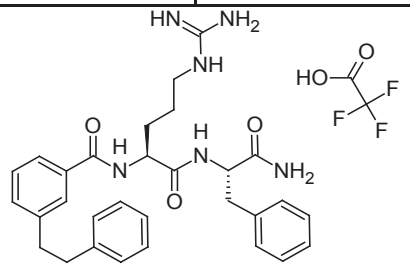
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (135mg, 0,09mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide **43c**. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (18mg, 0,028mmol).

RMN-^{1}H (500 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.83-7.86 (m, 2H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 1H), 4.66 (dd, *J* = 5.36, 9.14Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 6.3, 8.2Hz, 1H), 3.13-3.23 (m, 3H), 2.87-2.99 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 1H), 1.52-1.64 (m, 2H).
RMN-^{13}C (126 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 176.4, 174.1, 170.1, 159.1, 138.2, 134.4, 133.2(4C), 133.0(2C), 130.8(2C), 130.4, 130.1(2C), 129.9 (4C), 129.3(2C), 128.8, 128.3, 124.5, 93.2, 89.7, 56.1, 55.4, 42.4, 39.3, 30.2, 26.7.
HRMS: M+H$^+$ = 525,2669 ; tr = 2,11min

N-(2-phényléthylbenzoyl)-Arg-Phe-NH_2.TFA	47a
Formule brute: $C_{32}H_{37}F_3N_6O_5$ **Masse molaire:** 642,67 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 18%	

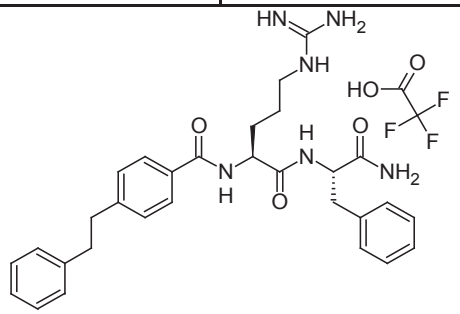
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (130mg, 0,086mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide **45a**. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (10mg, 0,015mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.34 (d, *J* = 6.8Hz, 2H), 7.31-7.08 (m, 12H), 4.72-4.61 (m, 1H), 4.54 (t, *J* = 6.9Hz, 1H), 3.23-3.10 (m, 3H), 3.07-2.93 (m, 3H), 2.91-2.80 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.68-1.55 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 173.5, 173.2, 170.4, 158.8, 143.2, 141.2, 138.3, 137.1, 131.5, 131.3, 130.5(2C), 129.7(2C), 129.6(2C), 129.5(2C), 128.7, 128.0, 127.2, 127.1, 55.7, 54.8, 42.1, 39.2, 39.1, 36.7, 30.3, 26.4.
HRMS: $M+H^+$ = 529,2991 ; tr = 1,91min

N-(3-phényléthylbenzoyl)-Arg-Phe-NH_2.TFA	47b
Formule brute: $C_{32}H_{37}F_3N_6O_5$ **Masse molaire:** 642,67 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 26%	

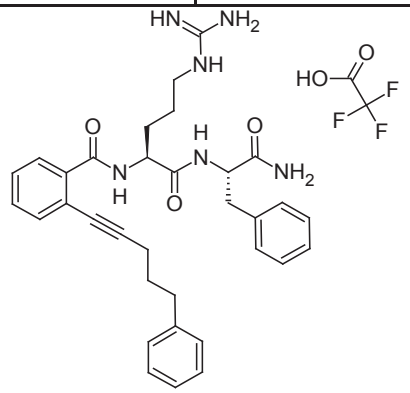
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (135mg, 0,09mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide **45b**. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (15mg, 0,023mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.60-7.70 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.20-7.29 (m, 4H), 7.06-7.20 (m, 6H), 4.67 (dd, *J* = 5.40, 9.16Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 6.27, 8.28Hz, 1H), 3.11-3.24 (m, 3H), 2.88-3.02 (m, 5H), 1.72-1.91 (m, 2H), 1.51-1.65 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ= 175.9, 173.7, 170.5, 158.5, 143.5, 142.6, 138.2, 134.7, 133.3, 130.2(2C), 129.5(2C), 129.5, 129.3(2C), 129.3(2C), 128.6, 127.7, 126.9, 126.2, 55.5, 54.8, 41.8, 38.7, 38.7, 38.6, 29.6, 26.1.
HRMS: $M+H^+$ = 529,2978 ; tr = 2,07min

N-(4-phényléthylbenzoyl)-Arg-Phe-NH_2.TFA	47c
Formule brute: $C_{32}H_{37}F_3N_6O_5$ **Masse molaire:** 642,67 g.mol^{-1} **Rendement:** 66%	

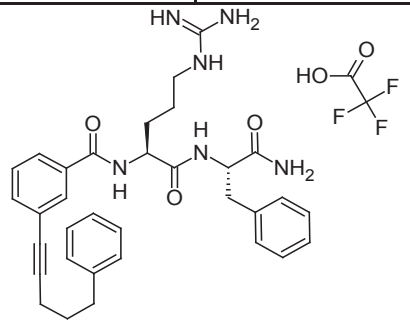
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (135mg, 0,09mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide **45c**. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (38mg, 0,059mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ 7.71 (d, *J* = 8.28Hz, 2H), 7.18-7.30 (m, 6H), 7.06-7.18 (m, 6H), 4.61-4.70 (m, 1H), 4.45-4.54 (m, 1H), 3.10-3.22 (m, 3H), 2.88-3.04 (m, 5H), 1.69-1.90 (m, 2H), 1.48-1,65 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ 176.0, 173.8, 170.5, 158.7, 147.7, 142.5, 138.3, 132.4, 130.4(2C), 129.9(2C), 129.6(2C), 129.5(2C), 129.4(2C), 128.7(2C), 127.8, 127.1, 55.6, 55.0, 42.0, 38.8, 38.7, 38.5, 29.7, 26.3.
LC/MS: M+H$^+$ = 529,2 ; tr = 3,91min

N-(2-(5-phénylpent-1-yn-1yl)benzoyl)-Arg-Phe-NH_2.TFA	48a
Formule brute: $C_{35}H_{39}F_3N_6O_5$ **Masse molaire:** 680,72 g.mol^{-1} **Rendement:** 55%	

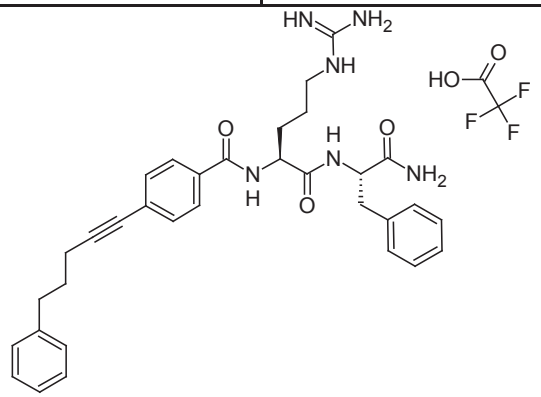
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (135mg, 0,09mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide **43d**. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (34mg, 0,05mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.70 (d, *J* = 7.0Hz, 1H), 7.56-7.40 (m, 3H), 7.33-7.14 (m, 10H), 4.68 (dd, *J* = 5.5, 8.8Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.7Hz, 1H), 3.21-3.11 (m, 3H), 2.95 (dd, *J* = 9.0, 13.8Hz, 1H), 2.78 (t, *J* = 7.5Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 1.98-1.85 (m, 3H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.67-1.55 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 173.3, 173.2, 170.0, 158.7, 142.9, 138.3, 137.3, 134.7, 131.9, 130.4(2C), 129.8, 129.7(2C), 129.6(2C), 129.6(2C), 129.2, 127.9, 127.1, 122.6, 97.5, 80.1, 55.8, 54.8, 42.0, 39.1, 36.0, 31.4, 30.6, 26.0, 19.9.
LC/MS: M+H$^+$ = 567,2 ; tr = 4,02min

N-(3-(5-phénylpent-1-yn-1yl)benzoyl)-Arg-Phe-NH_2.TFA	48b
Formule brute: $C_{35}H_{39}F_3N_6O_5$ **Masse molaire:** 680,72 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 63%	

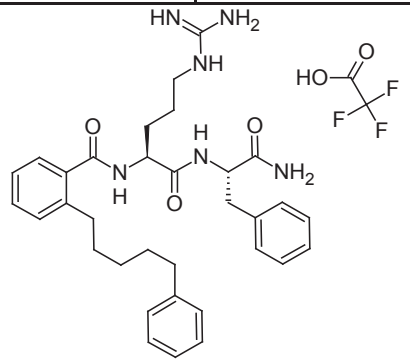
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (135mg, 0,09mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide **43e**. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (39mg, 0,057mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.85 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7,78Hz, 1H), 7.51-7.61 (m, 1H), 7.39-7.48 (m, 1H), 7.07-7.35 (m, 10H), 4.61-4.68 (m, 1H), 4.43-4.53 (m, 1H), 3.15-3.21 (m, 3H), 2.94-2.96 (m, 1H), 2.78 (t, *J* = 7.6Hz, 2H), 2.41 (t, *J* = 7.1Hz, 2H), 1.79-1.89 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 1H), 1.42-1.53 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ=176.1, 173.8, 169.9, 158.8, 142.9, 138.3, 135.8, 135.1, 131.8, 130.4(2C), 129.8, 129.6(2C), 129.5(2C), 129.5(2C), 128.0, 127.8, 127.1, 125.8, 92.2, 81.3, 55.8, 55.4, 42.1, 38.7, 35.9, 31.6, 29.6, 26.3, 19.4.
HRMS: $M+H^+$ = 567,3140 ; tr = 2,34min

N-4-(5-phénylpent-1-yn-1yl)benzoyl)-Arg-Phe-NH_2.TFA	48c
Formule brute: $C_{35}H_{39}F_3N_6O_5$ **Masse molaire:** 680,72 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 21%	

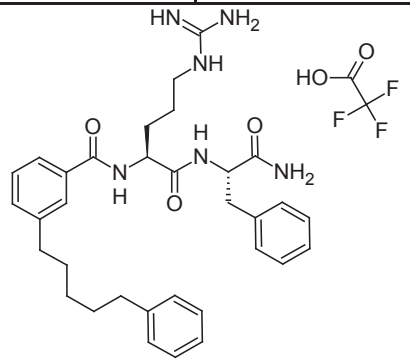
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (135mg, 0,09mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide **43f**. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (13mg, 0,019mmol).

RMN-^{1}H (500 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.62-7.73 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.5Hz, 2H), 6.98-7.20 (m, 10H), 4.56 (dd, *J* = 5.4, 9.1Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 6.3, 8.2Hz, 1H), 3.01-3.13 (m, 3H), 2.84 (dd, *J* = 8.9, 14.0Hz, 1H), 2.69 (t, *J* = 7.6Hz, 2H), 2.34 (t, *J* = 7.1Hz, 2H), 1.79-1.89 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 1H), 1.42-1.53 (m, 2H).
RMN-^{13}C (126 MHz, MeOD-d_4) δ = 176.1, 173.7, 169.8, 158.8, 143.0, 138.5, 133.9, 132.7(2C), 130.5(2C), 129.7(2C), 129.6 (4C), 128.8(2C), 127.9, 127.2(2C), 93.9, 81.5, 55.7, 55.0, 42.1, 39.0, 36.0, 31.7, 29.9, 26.3, 19.6.
HRMS: $M+H^+$ = 567,3149 ; tr = 2,25min

N-(2-(5-phénylpentenyl)benzoyl)-Arg-Phe-NH_2.TFA	49a
Formule brute: $C_{35}H_{43}F_3N_6O_5$ **Masse molaire:** 684,75 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 10%	

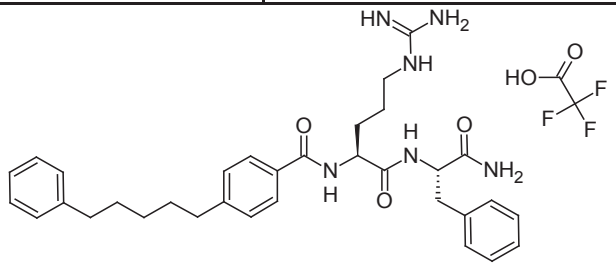
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (130mg, 0,086mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide **45d**. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (6mg, 0,009mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.40-7.33 (m, 1H), 7.32-7.17 (m, 9H), 7.17-7.08 (m, 3H), 4.70-4.62 (m, 1H), 4.57-4.48 (m, 1H), 3.16 (td, *J* = 7.6, 14.6Hz, 3H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.78-2.67 (m, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.7Hz, 2H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 4H), 1.39-1.25 (m, 4H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 175.1, 173.1, 169.9, 155.4, 143.9, 141.9, 138.2, 137.1, 131.1, 131.1, 130.4(2C), 129.5(2C), 129.4(2C), 129.3(2C), 128.4, 127.9, 126.8, 126.7, 55.6, 54.6, 42.0, 39.1, 36.9, 34.2, 32.6, 32.6, 30.2, 30.2, 26.3.
HRMS: $M+H^+$ = 571,3446 ; tr = 2,27min

N-(3-(5-phénylpentenyl)benzoyl)-Arg-Phe-NH_2.TFA	49b
Formule brute: $C_{35}H_{43}F_3N_6O_5$ **Masse molaire:** 684,75 g.mol^{-1} **Rendement:** 75%	

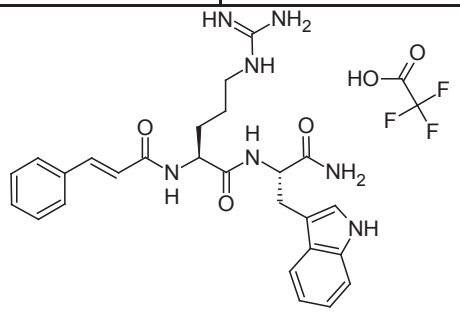
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (135mg, 0,09mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide **45e**. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (46mg, 0,067mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.61-7.71 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 2H), 7,25-7.21 (m, 4H), 7.03-7.19 (m, 6H), 4.70-4.61 (m, 1H), 4.51 (dd, *J* = 7.0Hz, 1H), 3.23-3.16 (m, 3H), 3.02-2.86 (m, 1H), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.63-2.49 (m, 2H), 1.92-1.74 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 4H), 1.51-1.51 (m, 2H), 1.47-1.31 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 173.9, 170.7, 163.0, 158.6, 144.6, 143.9, 138.4, 134.8, 133.3, 130.4(2C), 129.6, 129.5(2C), 129.4(2C), 129.3(2C), 128.7, 127.8, 126.7, 126.1, 55.7, 55.1, 42.0, 38.8, 36.8, 36.7, 32.5, 32.4, 29.9, 29.7, 26.3.
LC/MS: M+H$^+$ = 571,2 ; tr = 4,13min

N-(4-(5-phénylpentenyl)benzoyl)-Arg-Phe-NH_2.TFA	49c
Formule brute: $C_{35}H_{43}F_3N_6O_5$ **Masse molaire:** 684,75 g.mol^{-1} **Rendement:** 62%	

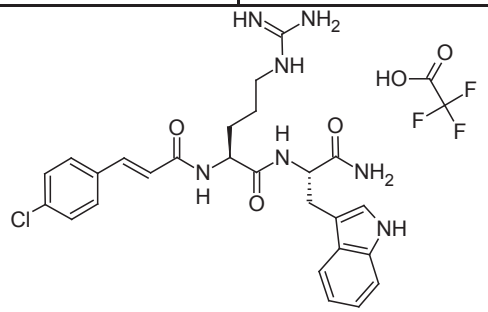
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (135mg, 0,09mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide **45f**. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (38mg, 0,055mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.74 (d, *J* = 8.3Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.3Hz, 2H), 7.25-7.19 (m, 4H), 7.19-7.09 (m, 6H), 4.71-4.61 (m, 1H), 4.52 (dd, *J* = 6.3, 8.3Hz, 1H), 3.22-3.12 (m, 3H), 2.94 (dd, *J* = 9.2, 13.9Hz, 1H), 2.74-2.62 (m, 3H), 2.59 (t, *J* = 7.5Hz, 2H), 1.92-1.71 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 4H), 1,61-1,49 (m, 2H), 1,47-1,30 (m, 2H)
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ=176.0, 173.8, 170.2, 158.7, 148.7, 143.8, 138.3, 132.3, 130.4(2C), 129.7(2C), 129.5(2C), 129.4, 129.3(2C), 128.7(2C), 127.8, 126.7(2C), 55.6, 54.9, 42.0, 38.9, 36.8, 36.7, 32.5, 32.2, 29.8(2C), 26.2.
LC/MS: M+H$^+$ = 571,2 ; tr = 4,40min

N-cinnamyl-Arg-Trp-NH_2.TFA	50
Formule brute: $C_{28}H_{32}F_3N_7O_5$ **Masse molaire:** 603,59 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 77%	

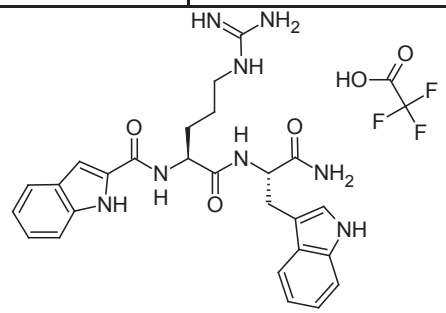
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (75mg, 0,05mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide cinnamique. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (22mg, 0,036mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.62-7.60 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 15.6Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.07-6.98 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 15.6Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 5.8, 8.0Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 6.3, 8.0Hz, 1H), 3.37-3.34 (m, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H), 3.11 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 1.82-1.62 (m, 2H), 1.56-1.46 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 176.7, 173.7, 169.0, 158.7, 142.7, 138.0, 136.1, 131.1, 130.0(2C), 129.0(2C), 128.8, 124.8, 122.5, 121.1, 120.0, 119.3, 112.4, 110.7, 55.2, 54.8, 41.9, 29.9, 28.7, 26.0.
LC/MS: $M+H^+$ = 490,2 ; tr = 2,92min

N-4-chlorocinnamyl-Arg-Trp-NH_2.TFA	51
Formule brute: $C_{28}H_{31}ClF_3N_7O_5$ **Masse molaire:** 638,04 g.mol^{-1} **Rendement:** 32%	

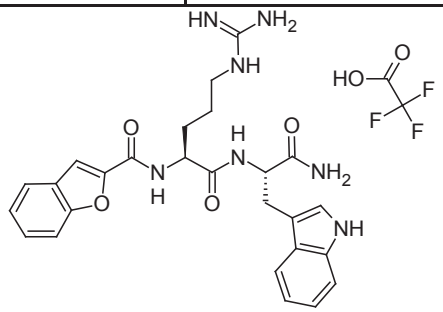
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (75mg, 0,05mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide (2E)-3-(4-chlorophényl)prop-2-enooique. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (10mg, 0,016mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.61 (d, 6.9Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 15.8Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.09-6.96 (m, 2H), 6.59 (d, *J* = 15.8Hz, 1H), 4.73-4.67 (m, 1H), 4.39 (dd, *J* = 6.1, 7.9Hz, 1H), 3.33-3.29 (m,1H), 3.21-3.08 (m, 3H), 1.83-1.62 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 176.6, 173.6, 168.6, 158.6, 141.2, 138.0, 136.8, 134.9, 130.5, 130.2, 128.8, 124.8, 122.5, 121.9, 120.0, 119.3, 112.4, 110.7, 55.2, 54.7, 41.9, 29.9, 28.8, 26.0.
LC/MS: M+H$^+$ = 424,2 ; tr = 3,38min

N-indol-2-yl-Arg-Trp-NH_2.TFA	52
Formule brute: $C_{28}H_{31}F_3N_8O_5$ **Masse molaire:** 616,59 g.mol^{-1} **Rendement:** 25%	

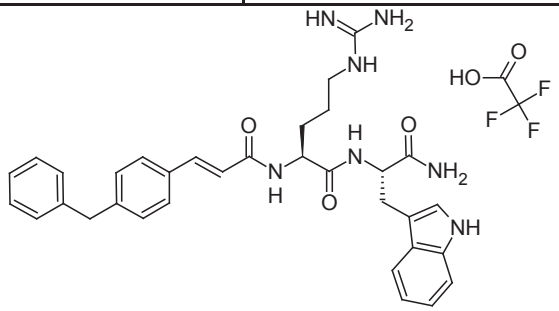
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (100mg, 0,067mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide indole-2-carboxylique. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (10mg, 0,016mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.67-7.56 (m, 2H), 7.45 (d, 8.3Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 3H), 7.05-6.92 (m, 2H), 4.72 (dd, *J* = 6.0, 8.0Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 6.3, 8.3Hz, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.21-3.10 (m, 3H), 1.92-1.71 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 176.7, 173.9, 171.6, 164.4, 138.5, 138.0, 131.3, 128.9, 128.7, 125.5, 124.7, 123.0, 122.5, 121.4, 119.9, 119.3, 113.2, 112.3, 110.7, 105.7, 55.2, 54.6, 41.9, 29.8, 28.8, 26.2.
LC/MS: M+H$^+$ = 505,2 ; tr = 2,89min

N-benzofuran-2-yl-Arg-Trp-NH_2.TFA	53
Formule brute: $C_{28}H_{30}F_3N_7O_6$ **Masse molaire:** 617,58 g.mol^{-1} **Rendement:** 37%	

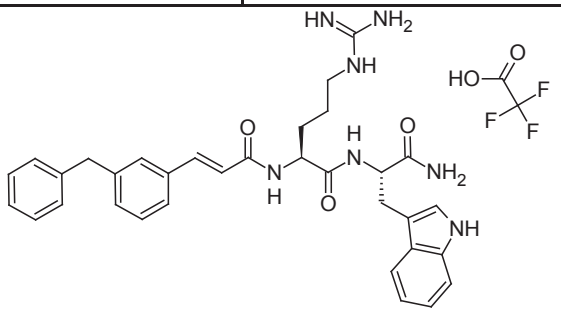
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (100mg, 0,067mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide benzofuran-2-carboxylique. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (15mg, 0,024mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.63 (d, *J* = 7.7Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.9Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.91-6.80 (m, 2H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.46 (dd, *J* = 6.0, 8.0Hz, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.12-3.00 (m, 3H), 1.81-1.62 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 176.5, 173.2, 161.1, 158.5, 156.4, 149.2, 137.9, 128.7, 128.7, 128.4, 124.9, 124.6, 123.8, 122.3, 119.8, 119.2, 112.8, 112.1, 112.0, 110.7, 55.2, 54.2, 41.8, 29.8, 28.9, 26.0.
LC/MS: M+H$^+$ = 504,2 ; tr = 2,78min

N-4-benzylcinnamyl-Arg-Trp-NH_2.TFA	54
Formule brute: $C_{35}H_{38}F_3N_7O_5$ **Masse molaire:** 693,72 g.mol^{-1} **Rendement:** 57%	

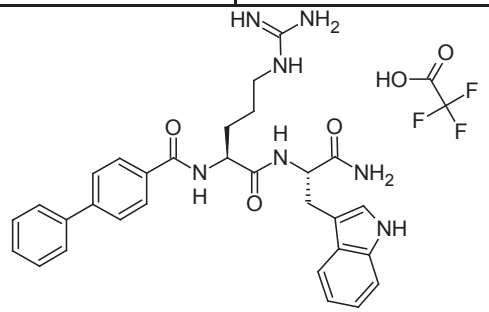
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (125mg, 0,08mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide **62a**. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (33mg, 0,048mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.68-7.59 (m, 1H), 7.55-7.43 (m, 3H), 7.34-7.16 (m, 8H), 7.13 (s, 1H), 7.09-6.98 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 15.8Hz, 1H), 4.77-4.68 (m, 1H), 4.41 (dd, *J* = 6.2, 7.9Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.37–3.34 (m, 1H), 3.19 (dd, *J* = 8.0, 14.8Hz, 1H), 3.11 (t, *J* = 7.2Hz, 2H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz. MeOD-d_4) δ = 176.7, 173.8, 169.2, 158.7, 145.3, 142.6, 142.3, 138.1, 134.1, 130.6(2C), 130.1(2C), 129.7(2C), 129.3(2C), 128.9, 127.3, 124.8, 122.6, 120.5, 120.1, 119.4, 112.4, 110.9, 55.3, 54.8, 42.7, 42.0, 30.0, 28.9, 26.1.
LC/MS: M+H$^+$ = 580,2 ; tr = 3,83min

N-3-benzylcinnamyl-Arg-Trp-NH_2.TFA	55
Formule brute: $C_{35}H_{38}F_3N_7O_5$ **Masse molaire:** 693,72 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 46%	

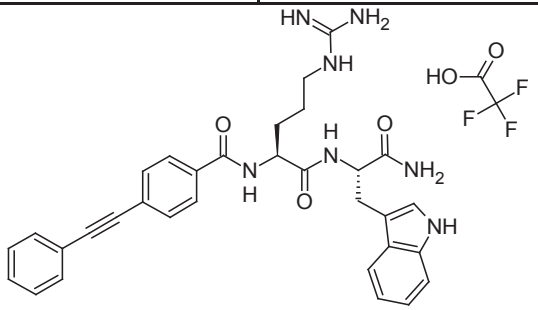
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (125mg, 0,08mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide **62b**. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (26mg, 0,037mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.56 (d, *J* = 6.8Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 15.8Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.32-7.11 (m, 8H), 7.07 (s, 1H), 7.01-6.90 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 15.8Hz, 1H), 4.66 (t, *J* = 6.7Hz, 1H), 4.34 (t, *J* = 6.9Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.18-3.01 (m, 3H), 1.75-1.56 (m, 2H), 1.54-1.40 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 176.6, 173.6, 168.9, 158.6, 143.6, 142.7, 142.3, 138.0, 136.3, 131.7, 130.1, 130.0, 129.6(2C), 129.4(2C), 128.8, 127.3, 126.9, 124.7, 122.5, 121.1, 120.0, 119.3, 112.4, 110.7, 55.2, 54.7, 42.6, 41.9, 29.9, 28.8, 26.0.
LC/MS: $M+H^+$ = 580,2 ; tr = 3,86min

N-4-phénylbenzoyl-Arg-Trp-NH_2.TFA	56
Formule brute: $C_{32}H_{34}F_3N_7O_5$ **Masse molaire:** 653,45 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 58%	

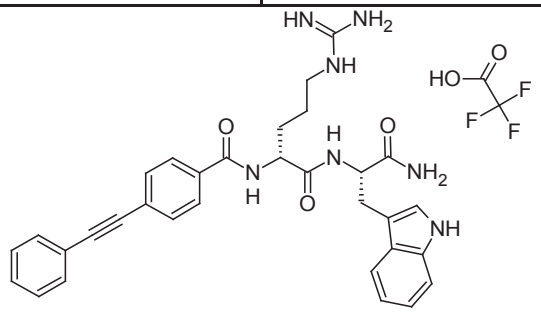
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (75mg, 0,05mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide 4-biphénylcarboxylique. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (18mg, 0,028mmol).

RMN-^{1}H (500 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.82 (d, *J* = 8.5Hz, 2H), 7.74-7.64 (m, 4H), 7.61 (d, *J* = 7.9Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 4.73 (dd, *J* = 5.8, 8.0Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 6.2, 8.4Hz. 1H), 3.37-3.34 (m, 1H), 3.25-3.18 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 2H), 1.91-1.72 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 2H).
RMN-^{13}C (126 MHz, MeOD-d_4) δ = 177.0, 174.2, 170.7, 158.9, 146.3, 141.4, 138.3, 133.7, 130.4(2C), 129.5, 129.5(2C), 129.0, 128.4(2C), 128.4(2C), 125.1, 122.8, 120.3, 119.6, 112.7, 110.9, 55.5, 55.4, 42.2, 30.0, 29.1, 29.1, 26.5.
LC/MS: $M+H^+$ = 540,2 ; tr = 3,45min

N-(4-phényléthynylbenzoyl)-Arg-Trp-NH_2.TFA	57
Formule brute: $C_{34}H_{34}F_3N_7O_5$ **Masse molaire:** 677,67 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 38%	

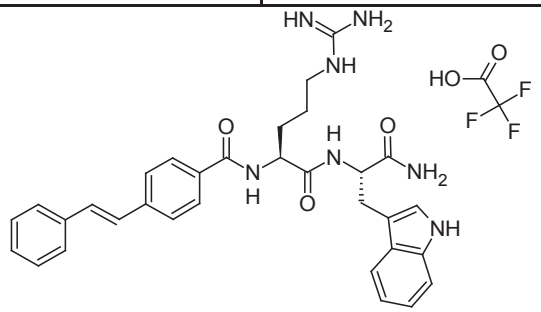
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (75mg, 0,05mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide **43c**. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (13mg, 0,019mmol).

RMN-^{1}H (500 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.77 (d, *J* = 8.5Hz, 2H), 7.64-7.58 (m. 3H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.29 (d, *J* = 8.2Hz, 1H), 7.12 (s. 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 4.73 (dd, *J* = 5.8, 8.0Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 6.3, 8.2Hz. 1H), 3.25-3.18 (m, 2H), 3.18-3.11 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H). 1.63-1.51 (m, 2H).
RMN-^{13}C (126 MHz, MeOD-d_4) δ = 176.6, 173.6, 169.7, 158.6, 138.0, 134.4, 132.7(2C), 132.6(2C), 130.0, 129.7(2C), 128.8(2C), 128.8, 128.2. 124.7, 124.1, 122.5, 119.9, 119.3, 112.3, 110.7, 92.7, 89.3, 55.1, 55.0, 41.9, 29.7, 28.9, 26.2.
LC/MS: $M+H^+$ = 564,2 ; tr = 3,80min

N-(4-phényléthynylbenzoyl)-Arg^D-Trp-NH_2.TFA	58
Formule brute: $C_{34}H_{34}F_3N_7O_5$ **Masse molaire:** 677,67 g.mol^{-1} **Rendement:** 55%	

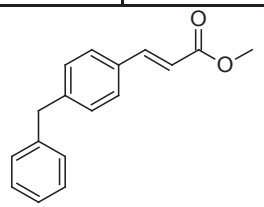
En suivant la méthode **A** générale pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (150mg, 0,128mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Arg^D(Pbf)-OH et l'acide 4-iodobenzoique. Puis une réaction de Sonogashira avec du phénylacétylène est réalisée en suivant la méthode générale **E_2**. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (47mg, 0,070mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.80 (d, *J* = 7.6Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.6Hz, 2H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11-7.00 (m, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 4.79-4.65 (m, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 3.46-3.34 (dd, *J* = 4.6, 14.5Hz, 1H), 3 .09 (dd, *J* = 10.0, 14.8Hz, 1H), 3.02-2.82 (m, 2H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.35-1.22 (m, 1H), 1.16-1.03 (m, 1H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 176.8, 173.8, 169.3, 158.1, 137.6, 133.5, 132.1(2C), 132.0(2C), 129.4, 129.1(2C), 128.4(2C), 128.1, 127.8, 124.3, 123.5, 122.0, 119.4, 118.9, 111.9, 110.5, 92.2, 88.7, 55.3, 54.8, 41.3, 28.7, 28.2, 25.4.
LC/MS: $M+H^+$ = 564,2 ; tr = 3,66min

N-4-styrylbenzoyl-Arg-Trp-NH_2.TFA	59
Formule brute: $C_{34}H_{36}F_3N_7O_5$ **Masse molaire:** 679,69 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 43%	

En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (100mg, 0,077mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide 4-iodobenzoique. La résine est séchée sur la rampe à vide, puis est introduite dans un tube micro-onde sous argon, avec le Na_2CO_3 (49mg, 0,46mmol, 6éq.), l'acide (E)-2-phényléthénylboronique (57mg, 0,38mmol, 5éq.) et 2mL de DME/H_2O: 3/1. Le mélange est dégazé avec de l'Ar, suivi de l'ajout du $Pd(PPh_3)_4$ (9mg, 0,008mmol, 0,1éq.). Le milieu réactionnel est chauffé au µw 20min à 80°C. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (28mg, 0,036mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.76 (d, *J* = 8.5Hz, 2H), 7.68-7.55 (m, 5H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.33-7.13 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 7.11-7.02 (m, 1H), 7.02-6.92 (m, 1H), 4.73 (dd, *J* = 5.8, 8.0Hz, 1H). 4.57-4.46 (m, 1H). 3.40-3.29 (m, 1H), 3.23-3.15 (m, 1H), 3.12 (t, *J* = 7.15Hz, 2H), 1.92-1.70 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 176.8, 173.9, 170.3, 158.7, 142.7, 138.5, 138.2, 133.5, 132.3, 129.9(2C), 129.3, 129.2(2C), 128.9, 128.6, 128.0(2C), 127.6(2C), 124.8, 122.6, 120.0, 119.5, 112.5, 110.9, 55.3, 55.2, 42.0, 29.9, 29.0, 26.3.
LC/MS: $M+H^+$ = 566,2 ; tr = 3,82min

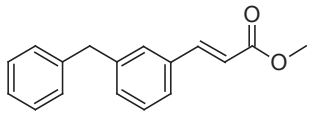
méthyl (2*E*)-3-(4-benzylphényl)prop-2-enoate	61a
Formule brute: $C_{17}H_{16}O_2$ **Masse molaire:** 252,31 g.mol^{-1} **Rendement:** 96%	

L'acide (2E)-3-(4-bromophényl)pro-2-enoique (400mg, 1,76mmol) est estérifié dans le MeOH (10mL) avec 1mL d'H_2SO_4 3h à 80°C. Le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est dilué dans AcOEt/H_2O. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées pour obtenir un solide blanc (426mg, 1,76mg, 100%).

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.63 (d, *J* = 16.1Hz, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.46-7.35 (m, 2H), 6.44 (d, *J* = 16.1Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).
HPLC: tr = 3,62min

L'ester précédemment obtenu (250mg, 1,04mmol, 1éq.) est introduit dans un tube micro-onde anhydre sous Ar, avec du K_3PO_4 (660mg, 3,11mmol, 3éq.), le N-Benzyl-9-BBN (0,5mol/L dans le THF, 4,15mL, 2,07mmol, 2éq.) et 8mL de THF anhydre. La solution est dégazée avec de l'Ar, suivi de l'ajout de $Pd(OAc)_2$ (11mg, 0,05mmol, 5%) et de SPhos (43mg, 0,10mmol, 10%). Le tube est scellé et le mélange est agité 3h à 90°C. Le milieu réactionnel est dilué avec AcOEt/H_2O. La phase aqueuse est extraite 3 fois. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées. Le produit est purifié par flash chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 1/9 à 6/4 pour obtenir un solide blanc (251mg, 0,99mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.68 (d, *J* = 16.1Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 5H), 6.41 (d, *J* = 16.1Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).
HPLC: tr = 4,10min

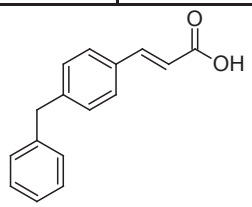
méthyl (2*E*)-3-(3-benzylphényl)prop-2-enoate	61b
Formule brute: $C_{17}H_{16}O_2$ **Masse molaire:** 252,31 g.mol^{-1} **Rendement:** 95%	

L'acide (2E)-3-(3-bromophényl)pro-2-enoique (400mg, 1,76mmol) est estérifié dans le MeOH (10mL) avec 1mL d'H_2SO_4 3h à 80°C. Le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est dilué dans AcOEt/H_2O. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na2SO4 et concentrées pour obtenir une huile jaune (384mg, 1,59mg, 90%).

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.67 (t, *J* = 1.8Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 16.1Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.29, 6.44 (d, *J* = 16.1Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).
HPLC: tr = 3,64min

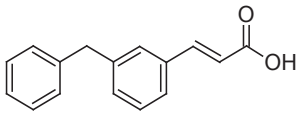
L'ester précédemment obtenu (250mg, 1,04mmol, 1éq.) est introduit dans un tube micro-onde anhydre sous Ar, avec du K_3PO_4 (660mg, 3,11mmol, 3éq.), le N-Benzyl-9-BBN (0,5mol/L dans le THF, 4,15mL, 2,07mmol, 2éq.) et 8mL de THF anhydre. La solution est dégazé avec de l'Ar, suivi de l'ajout de $Pd(OAc)_2$ (11mg, 0,05mmol, 5%) et de SPhos (43mg, 0,10mmol, 10%). Le tube est scellé et le mélange est agité 3h à 90°C. Le milieu réactionnel est dilué avec AcOEt/H_2O. La phase aqueuse est extraite 3 fois. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées. Le produit est purifié par flash chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 1/9 à 6/4 pour obtenir un solide blanc (245mg, 0,99mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.66 (d, *J* = 16.1Hz, 1H), 7.41-7.28 (m, 5H), 7.25-7.17 (m, 4H), 6.41 (d, *J* = 16.1Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).
HPLC: tr = 4,10min

acide (2*E*)-3-(4-benzylphényl)prop-2-enoïque	62a
Formule brute: $C_{16}H_{14}O_2$ **Masse molaire:** 238,28 g.mol^{-1} **Rendement:** 91%	

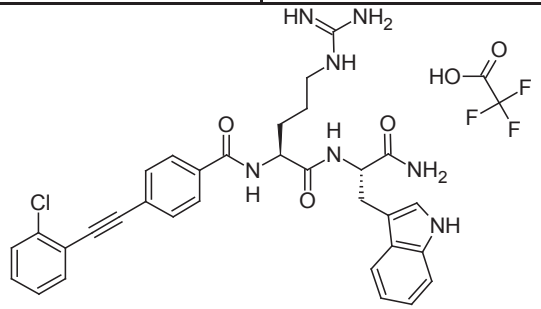
L'ester **61a** (245mg, 0.97mmol, 1éq.) est hydrolysé avec du LiOH (70mg, 2,91mmol, 3éq.) dans 10mL de THF/H_2O: 1/1, 10min à 100°C au µw. Le THF est évaporé. La phase aqueuse acidifiée avec du HCl 2N jusqu'à pH=2, puis extraite 3 fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées pour donner un solide blanc (211mg, 0,88mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.79 (d, *J* = 16.1Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.1Hz, 2H), 7.38-7.15 (m, 7H), 6.44 (d, *J* = 16.1Hz, 1H), 4.04 (s, 2H).
HPLC: tr = 3,85min

acide (2*E*)-3-(3-benzylphényl)prop-2-enoique	62b
Formule brute: $C_{16}H_{14}O_2$ **Masse molaire:** 238,28 g.mol^{-1} **Rendement:** 88%	

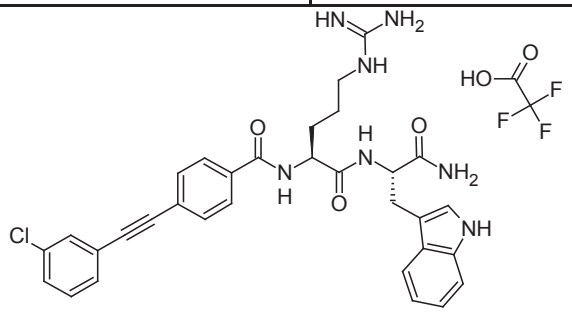
L'ester **61b** (245mg, 0,97mmol, 1éq.) est hydrolysé avec du LiOH (70mg, 2,91mmol, 3éq.), dans 10mL de THF/H_2O: 1/1, 10min à 100°C au µw. Le THF est évaporé. La phase aqueuse est acidifiée avec du HCl 2N jusqu'à pH = 2, puis extraite 3 fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées pour donner un solide blanc (203mg, 0,85mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.75 (d, *J* = 16.1Hz, 1H), 7.44-7.15 (m, 9H), 6.42 (d, *J* = 16.1Hz, 1H), 4.01 (s, 2H).
HPLC: tr = 3,84min

N-(4-(2-chlorophényl)-éthynylbenzoyl)-Arg-Trp-NH_2.TFA	66a
Formule brute: $C_{34}H_{33}ClF_3N_7O_5$ **Masse molaire:** 712,12 g.mol^{-1} **Rendement:** 75%	

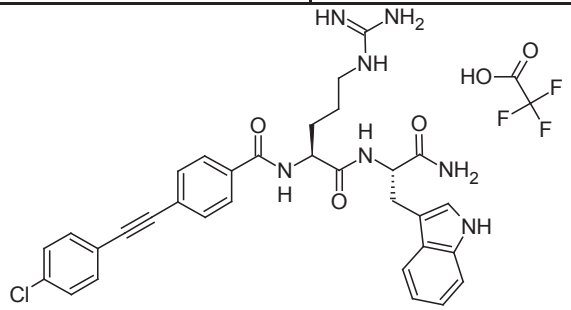
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (120mg, 0,067mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide 4-iodobenzoique. Puis une réaction de Sonogashira avec du triméthylsilylacétylène est réalisée en suivant la méthode générale **E_2**. L'alcyne vrai est obtenu après déprotection du $(CH_3)_3Si$ par le TBAF (1M/THF), 3h à t.a. Après avoir réalisé le lavage de la résine, celle-ci est séché à la rampe à vide. La seconde réaction de Sonogashira est réalisée suivant la méthode générale **E_3** avec le 2-chloro-iodobenzène. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (35mg, 0,050mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.81 (d, *J* = 8.28Hz, 2H), 7.66-7.51 (m, 4H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.43-7.31 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.03Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 7.02-6.92 (m, 1H), 4.72 (dd, *J* = 5.65, 8.41Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 6.53, 8.03Hz, 1H), 3.27-3.15 (m, 2H), 3.13 (t, *J* = 7.15Hz, 2H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.61-1.45 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 177.0, 174.0, 170.0, 158.7, 138.1, 137.0, 134.7, 134.6, 132.7(2C), 131.4, 130.6, 129.1(2C), 128.2, 127.8, 124.9, 122.6, 120.0, 119.5, 119.4, 116.6, 112.5, 110.8, 94.5, 89.4, 55.7, 55.4, 42.0, 29.6, 28.7, 26.4.
LC/MS: $M+H^+$ = 598,2 ; tr = 3,98min

N-(4-(3-chlorophényl)-éthynylbenzoyl)-Arg-Trp-NH_2.TFA	66b
Formule brute: $C_{34}H_{33}ClF_3N_7O_5$ **Masse molaire:** 712,12 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 85%	

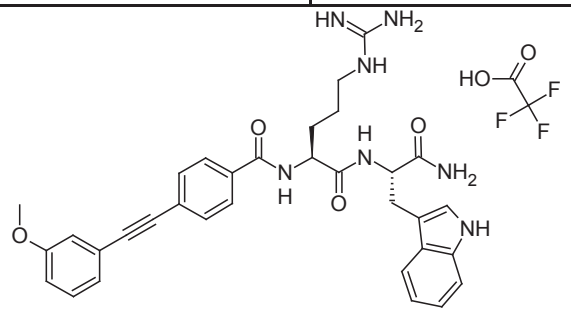
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (120mg, 0,067mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide 4-iodobenzoique. Puis une réaction de Sonogashira avec du triméthylsilylacétylène est réalisée en suivant la méthode générale **E_2**. L'alcyne vrai est obtenu après déprotection du $(CH_3)_3Si$ par le TBAF (1M/THF), 3h à t.a. Après avoir réalisé le lavage de la résine, celle-ci est séché à la rampe à vide. La seconde réaction de Sonogashira est réalisée suivant la méthode générale **E_3** avec le 3-chloro-bromobenzène. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (40mg, 0,057mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.79 (d, *J* = 8.3Hz, 2H), 7.61-7.59 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 7.01-6.92 (m, 1H), 4.71 (dd, *J* = 5.5, 8.3Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 7.0, 7.5Hz, 1H), 3.25-3.16 (m, 2H), 3.13 (t, *J* = 7.2Hz, 2H), 1.90-1.71 (m, 2H), 1.63-1.47 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 176.8, 174.0, 170.0, 158.4, 138.0, 135.5, 134.7, 132.8(2C), 132.3, 131.4, 131.2, 130.2, 129.0(2C), 127.6, 125.9, 124.9, 122.6, 120.1, 119.4, 116.6, 112.5, 110.7, 91.1, 90.6, 55.6, 55.3, 42.0, 40.4, 28.7, 26.8.
LC/MS: $M+H^+$ = 598,2 ; tr = 4,15min

N-(4-(4-chlorophényl)-éthynylbenzoyl)-Arg-Trp-NH_2.TFA	66c
Formule brute: $C_{34}H_{33}ClF_3N_7O_5$ **Masse molaire:** 712,12 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 39%	

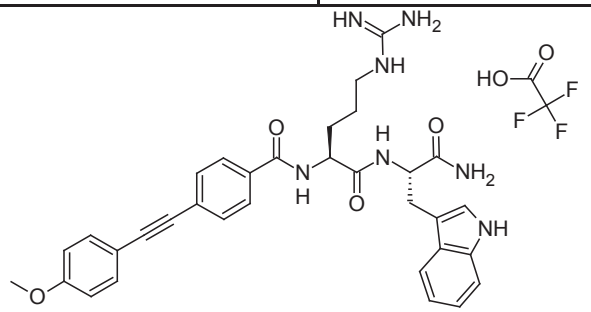
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (120mg, 0,067mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide 4-iodobenzoique. Puis une réaction de Sonogashira avec du triméthylsilylacétylène est réalisée en suivant la méthode générale $\mathbf{E_2}$. L'alcyne vrai est obtenu après déprotection du $(CH_3)_3Si$ par le TBAF (1M/THF), 3h à t.a. Après avoir réalisé le lavage de la résine, celle-ci est séchée à la rampe à vide. La seconde réaction de Sonogashira est réalisée suivant la méthode générale $\mathbf{E_3}$ avec le 4-chloro-iodobenzène. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (19mg, 0,026mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.69 (d, *J* = 8.3Hz, 2H), 7.54-7.48 (m, 3H), 7.44 (d, *J* = 8.5Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.5Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.92-6.83 (m, 1H), 4.66-4.57 (m, 1H), 4.38 (dd, *J* = 6.4, 8.4Hz, 1H), 3.14-3.06 (m, 2H), 3.04 (t, *J* = 7.2Hz, 2H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.52-1.39 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 176.8, 173.8, 170.0, 168.9, 138.2, 136.0, 134.6, 134.2(2C), 132.6(2C), 130.0(2C), 128.9(2C), 127.8, 124.7, 122.5, 119.9, 119.5, 119.3, 116.6, 112.4, 110.7, 94.6, 90.3, 55.3, 55.2, 41.9, 29.7, 28.7, 26.2.
LC/MS: $M+H^+$ = 598,2 ; tr = 4,19min

N-(4-(3-méthoxyphényl)-éthynylbenzoyl)-Arg-Trp-NH_2.TFA	66d
Formule brute: $C_{35}H_{36}F_3N_7O6$ **Masse molaire:** 707,70 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 42%	

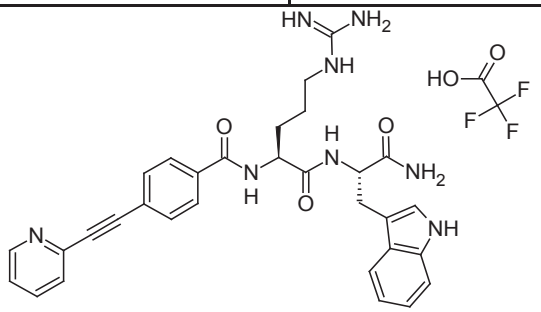
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (120mg, 0,067mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide 4-iodobenzoique. Puis une réaction de Sonogashira avec du triméthylsilylacétylène est réalisée en suivant la méthode générale $\mathbf{E_2}$. L'alcyne vrai est obtenu après déprotection du $(CH_3)_3Si$ par le TBAF (1M/THF), 3h à t.a. Après avoir réalisé le lavage de la résine, celle-ci est séché à la rampe à vide. La seconde réaction de Sonogashira est réalisée suivant la méthode générale $\mathbf{E_3}$ avec le 3-iodoanisole. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (20mg, 0,028mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.87-7.73 (m, 2H), 7.68-7.57 (m, 3H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.14-7.05 (m, 3H), 7.05-6.92 (m, 2H), 4.74 (dd, *J* = 5.5, 8.3Hz, 1H), 4.49 (dd, *J* = 6.3, 8.0Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.27-3.18 (m, 2H), 3.15 (t, *J* = 7.3Hz, 2H), 1.92-1.76 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 176.9, 173.8, 169,9, 161.1, 158.6, 138.0, 134.3, 132.6, 130.8, 128.9(2C), 128.8, 128.2, 125.2(2C), 125.0, 124.8, 122.5, 119.9, 119.3, 117.7, 116.3, 112.4, 110.7, 92.7, 89.1, 55.9, 55.4, 55.2, 41.9, 30.7, 26.2, 24.2.
LC/MS: $M+H^+$ = 594,2 ; tr = 3,89min

N-(4-(4-méthoxyphényl)-éthynylbenzoyl)-Arg-Trp-NH_2.TFA	66e
Formule brute: $C_{35}H_{36}F_3N_7O6$ **Masse molaire:** 707,70 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 75%	

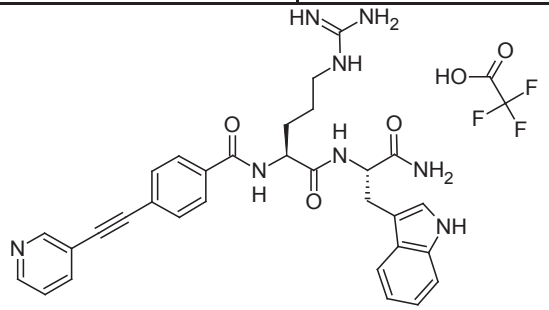
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (120mg, 0,067mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide 4-iodobenzoique. Puis une réaction de Sonogashira avec du triméthylsilylacétylène est réalisée en suivant la méthode générale $\mathbf{E_2}$. L'alcyne vrai est obtenu après déprotection du $(CH_3)_3Si$ par le TBAF (1M/THF), 3h à t.a. Après avoir réalisé le lavage de la résine, celle-ci est séché à la rampe à vide. La seconde réaction de Sonogashira est réalisée suivant la méthode générale $\mathbf{E_3}$ avec le 4-iodoanisole. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (35mg, 0,050mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.85-7.74 (m, 2H), 7.70 (d, *J* = 7.0Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.31-7.21 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 7.05-6.88 (m, 4H), 4.69 (dd, *J* = 5.7, 8.7Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 7.2Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.26-3.13 (m, 2H), 3.10 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 1.87-1.70 (m, 2H), 1.58-1.40 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 178.3, 173.9, 169.8, 164.0, 159.3, 136.5, 135.6, 133.4, 132.2(2C), 131.6, 131.3, 129.1(2C), 124.9, 122.5, 122.5, 119.5(2C), 116.6(2C), 116.5, 113.7, 112.4, 93.4, 87.6, 56.2, 55.7, 55.4, 42.0, 26.3, 24.7, 24.3.
LC/MS: $M+H^+$ = 594,2 ; tr = 3,03min

N-(4-(2-pyridinyl)-éthynylbenzoyl)-Arg-Trp-NH_2.TFA	66f
Formule brute: $C_{33}H_{33}F_3N_8O5$ **Masse molaire:** 678,66 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 68%	

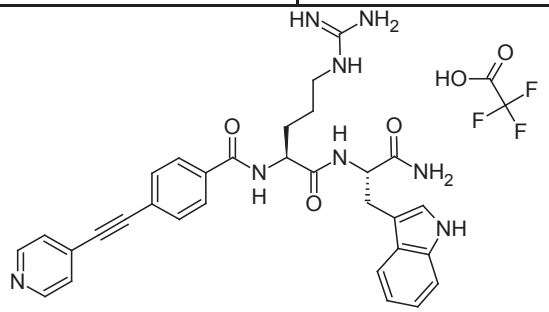
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (120mg, 0,067mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide 4-iodobenzoique. Puis une réaction de Sonogashira avec du triméthylsilylacétylène est réalisée en suivant la méthode générale $\mathbf{E_2}$. L'alcyne vrai est obtenu après déprotection du $(CH_3)_3Si$ par le TBAF (1M/THF), 3h à t.a. Après avoir réalisé le lavage de la résine, celle-ci est séché à la rampe à vide. La seconde réaction de Sonogashira est réalisée suivant la méthode générale $\mathbf{E_3}$ avec la 2-bromopyridine. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (31mg, 0,046mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 8.63-8.61 (m, 1H), 8.03-7.91 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.5Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.3Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.58-7.47 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.11-7.01 (m, 1H), 7.01-6.90 (m, 1H), 4.73 (dd, *J* = 5.5, 8.3Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 6.9, 7,7Hz, 1H), 3.24-3.18 (m, 2H), 3.14 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 1.93-1.74 (m, 2H), 1.62-1.44 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 177.4, 174.4, 170.3, 159.2, 151.0, 143.7, 139.8, 138.6, 135.8, 133.6(2C), 129.7, 129.6(2C), 127.2, 125.8, 125.3, 123.0, 122.8, 119.9, 117.0, 112.9, 111,2, 92.0, 90.5, 56.1, 55.8, 42.5, 30.0, 29.1, 26.8.
LC/MS: $M+H^+$ = 565,2 ; tr = 3,20min

N-(4-(3-pyridinyl)-éthynylbenzoyl)-Arg-Trp-NH_2.TFA	66g
Formule brute: $C_{33}H_{33}F_3N_8O5$ **Masse molaire:** 678,66 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 73%	

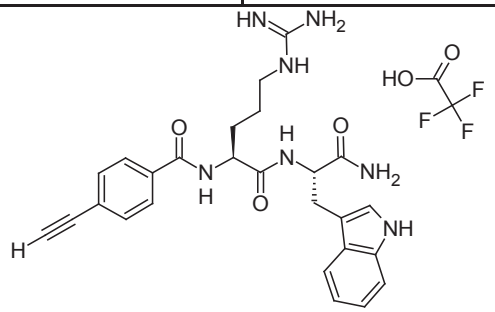
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (120mg, 0,067mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide 4-iodobenzoique. Puis une réaction de Sonogashira avec du triméthylsilylacétylène est réalisée en suivant la méthode générale $\mathbf{E_2}$. L'alcyne vrai est obtenu après déprotection du $(CH_3)_3Si$ par le TBAF (1M/THF), 3h à t.a. Après avoir réalisé le lavage de la résine, celle-ci est séché à la rampe à vide. La seconde réaction de Sonogashira est réalisée suivant la méthode générale $\mathbf{E_3}$ avec le 3-bromopyridine. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (33mg, 0,049mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 8.86-8.75 (m, 1H), 8.65-8.53 (m, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8,5Hz, 2H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.3Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 7.02-6.93 (m, 1H), 4.76-4.67 (m, 1H), 4.46 (dd, *J* = 7.2Hz, 1H), 3.37 -3.32 (m, 1H), 3.18-3.22 (m, 1H), 3.13 (t, *J* = 7.2Hz, 2H), 1.90-1.74 (m, 2H), 1.61-1.46 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 176.7, 173.8, 169.7, 158.5, 150.5, 142.9, 137.9, 135.1, 132.8(2C), 129.0, 128.9(2C), 128.6, 126.7, 124.7, 122.4, 122.1, 119.8, 119.2, 116.3, 112.3, 110.6, 93.9, 91.0, 55.4, 55.2, 41.8, 30.6, 29.4, 26.1.
LC/MS: $M+H^+$ = 565,2 ; tr = 3,09min

N-(4-(4-pyridinyl)-éthynylbenzoyl)-Arg-Trp-NH_2.TFA	69
Formule brute: $C_{33}H_{33}F_3N_8O5$ **Masse molaire:** 678,66 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 52%	

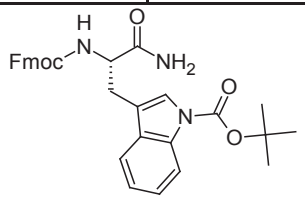
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (120mg, 0,067mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide 4-iodobenzoique. Puis une réaction de Sonogashira avec du triméthylsilylacétylène est réalisée en suivant la méthode générale $\mathbf{E_2}$. L'alcyne vrai est obtenu après déprotection du $(CH_3)_3Si$ par le TBAF (1M/THF), 3h à t.a. Après avoir réalisé le lavage de la résine, celle-ci est séché à la rampe à vide. La seconde réaction de Sonogashira est réalisée suivant la méthode générale $\mathbf{E_3}$ avec le 4-bromopyridine. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (24mg, 0,035mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 8.88-8.71 (m, 2H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.88-7.81 (d, *J* = 8.5Hz, 2H), 7.77-7.66 (d, *J* = 8.5Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.09-7.00 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 4.72 (dd, *J* = 5.5, 8.3Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 6.2, 7.9Hz, 1H), 3.21-3.15 (m, 2H), 3.14 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.58-1.56 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 176.8, 173.8, 169.6, 158.7, 146.2, 146.0, 138.0, 136.2, 133,4(2C), 129.2(2C), 128.8, 125.7, 124.8, 122.5, 119.9, 119.4(2C), 116.5(2C), 112.4, 110.7, 88.5, 88.3, 55.5, 55.3, 41.9, 29.5, 26.3, 24.2
LC/MS: $M+H^+$ = 565,2 ; tr = 2,90min

N-(4-éthynylbenzoyl)-Arg-Trp-NH_2.TFA	73
Formule brute: $C_{28}H_{30}F_3N_7O_5$ **Masse molaire:** 601,58 g.mol^{-1} **Rendement:** 65%	

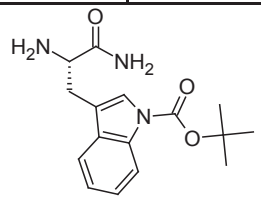
En suivant la méthode générale **A** pour la synthèse des dipeptides sur résine Rink amide (100mg, 0,067mmol), ont été introduits successivement: Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH et l'acide 4-iodobenzoique. Puis une réaction de Sonogashira avec du triméthylsilylacétylène est réalisée en suivant la méthode générale **E_2**. Le produit obtenu après clivage est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (26mg, 0,043mmol).

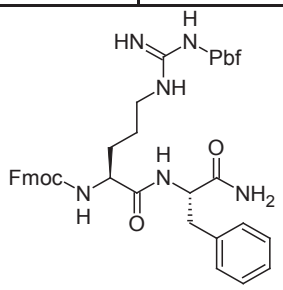
RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.75 (d, *J* = 8.3Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.3Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 7.01-6.91 (m, 1H), 4.71 (dd, *J* = 5.5, 8.3Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 6.5, 8.0Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.26-3,17 (m, 2H), 3.17-3.06 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 176.3, 174.2, 169.9, 159.3, 138.3, 135.1, 133.4(2C), 129.1(2C), 127.7, 125.1, 122.8, 120.2, 119.7, 119.6, 116.9, 111.0, 83.9, 81.6, 55,8, 55.6, 42.2, 29.8, 29.0, 26.6.
LC/MS: M+H$^+$ = 488,2 ; tr = 3,00min

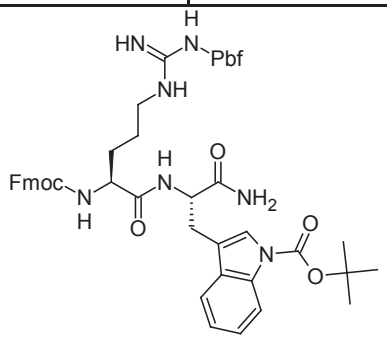
Fmoc-Trp(Boc)-NH_2	91
Formule brute: $C_{31}H_{31}N_3O_5$ **Masse molaire:** 525,59 g.mol^{-1} **Rendement:** 94%	

Le Fmoc-Trp(Boc)-OH (8,0g, 15,19mmol, 1éq.) et l'HOBT.NH_3 (2,54g, 16,71mmol, 1,1éq.) sont solubilisés dans 200mL de DMF, suivi de l'addition d'EDCI (3,49g, 18,23mmol, 1,2éq.). Le mélange est agité 1h à t.a. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est solubilisé dans l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit est précipité dans l'Et_2O pour donner un solide blanc (7,50g, 14,27mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 8.08 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 2.9, 7.4Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.5Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.38-7.16 (m, 7H), 4.52 (dd, *J* = 4.8, 9.5Hz, 1H), 4.42-4.33 (m, 1H), 4.20-4.11 (m, 2H), 3.33-3.27 (m, 1H) 3.10-2.97 (m, 1H), 1.56 (s, 9H).
HPLC: tr = 5,15min

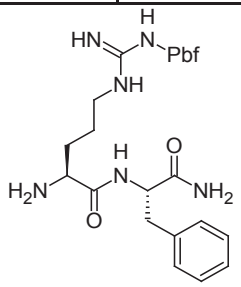
H-Trp(Boc)-NH_2	92b
Formule brute: $C_{16}H_{21}N_3O_3$ **Masse molaire:** 303,37 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 96%	
Le groupement Fmoc du composé **91** (269mg, 0,51mmol) est déprotégé suivant la méthode générale **D**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 99/1 à 93/7 pour obtenir un solide blanc (148mg, 0,49mmol). **RMN-^{1}H (300 MHz, MeOD-d_4)** δ = 8.10 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35-7.15 (m, 2H), 3.68 (dd, *J* = 5.9, 7.5Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 5.9, 14.8Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 7.5, 14.8Hz, 1H), 1.67 (s, 9H). **HPLC:** tr = 3,33min	

Fmoc-Arg(Pbf)-Phe-NH_2	94a
Formule brute: $C_{43}H_{50}N_6O_7S$ **Masse molaire:** 794,86 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 95%	
Fmoc-Arg(Pbf)-OH (948mg, 1,46mmol) est couplé à H-Phe-NH_2 (200mg, 1,22mmol) suivant la méthode générale **C_1**. Le produit formé précipite, celui-ci est filtré et lavé avec de l'H_2O, du CH_2Cl_2 et de l'Et_2O pour donner un solide beige (921mg, 1,16mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4)** δ = 7.79 (d, *J* = 7.3Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 5.3Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.3Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.5Hz, 2H), 7.19-7.09 (m, 5H), 4.61 (dd, *J* = 5.5, 9.0Hz, 1H), 4.46-4.30 (m, 2H), 4.23-4.16 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.20-3.04 (m, 3H), 3.01 (s, 2H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.65-1.47 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.34-1.27 (m, 2H). **HPLC:** tr = 5,02min	

Fmoc-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-NH_2	94b
Formule brute: $C_{50}H_{59}N_7O_9S$ **Masse molaire:** 934,12 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 93%	

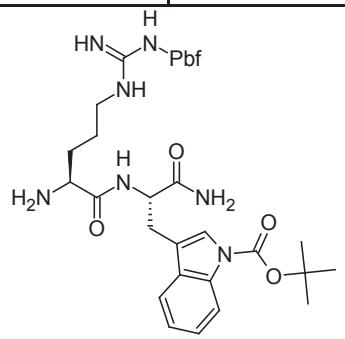
Fmoc-Arg(Pbf)-OH (434mg, 0,67mmol) est couplé à **92b** (169mg, 0,56mmol) suivant la méthode générale **C_1**. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit est précipité dans l'Et_2O pour donner un solide blanc (484mg, 0,52mmol).

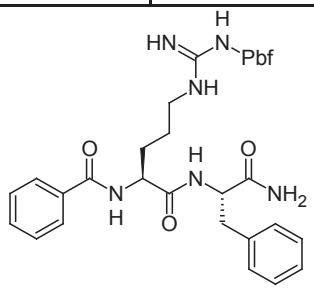
RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 8.03 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.3Hz, 2H), 7.68-7.61 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 7.32-7.16 (m, 4H), 4.76-4.68 (m, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 4.21-4.14 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.33-3.23 (m, 1H), 3.15-3.00 (m, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.55 (m, 9H), 1.66-1.50 (m, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.39-1.30 (m, 2H).
HPLC: tr = 4,48min

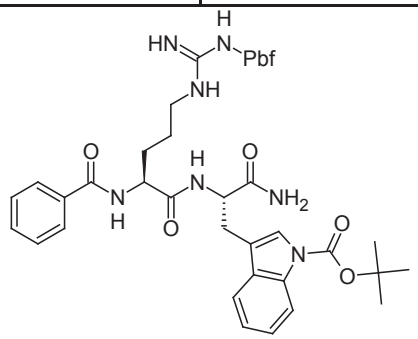
H-Arg(Pbf)-Phe-NH_2	95a
Formule brute: $C_{28}H_{39}N_6O_5S$ **Masse molaire:** 571,71 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 89%	

Le groupement Fmoc du composé **94a** (921mg, 1,16mmol) est déprotégé suivant la méthode générale **D**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 9/1 pour obtenir un solide blanc (591mg, 1,03mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.30-7.18 (m, 5H), 4.78-4.74 (m, 1H), 4.66 (dd, *J* = 5.2, 9.4Hz, 1H), 3.25-3.19 (m, 2H), 2.89-2.85 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.69-1.51 (m, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.34-1.20 (m, 2H).
HPLC: tr = 2,98min

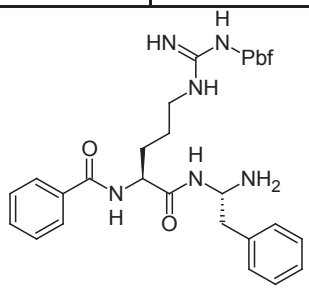
H-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-NH_2	95b
Formule brute: $C_{35}H_{48}N_7O_7S$ **Masse molaire:** 710,87 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 92%	
Le Fmoc du composé **94b** (170mg, 0,18mmol) est déprotégé suivant la méthode générale **D**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 8/2 pour obtenir une huile incolore (120mg, 0,17mmol). **RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4)** δ = 7.96 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.3Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.20-7.09 (m, 2H), 4.78-4.74 (m, 1H), 4.64 (dd, *J* = 5.6, 8.7Hz, 1H), 3.28-3.15 (m, 1H), 3.01-2.86 (m, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.97 (s, 3H),1.72-1.60 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.52-1.43 (m, 1H), 1.34 (s, 6H), 1.32-1.23 (m, 2H). **HPLC:** tr = 2,33min	

N-Bz-Arg(Pbf)-Phe-NH_2	96a
Formule brute: $C_{35}H_{44}N_6O_6S$ **Masse molaire:** 676,83 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 55%	
L'amine **95a** (590mg, 1,03mmol) est benzoylée suivant la méthode générale $\mathbf{H_1}$. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 95/5 pour obtenir un solide blanc (380mg, 0,56mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4)** δ = 7.85-7.79 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 1H), 4.63 (dd, *J* = 5.5, 9.0Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 6.3, 8.3Hz, 1H), 3.22-3.10 (m, 3H), 2.97 (s, 2H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.44 (s, 6H). **HPLC:** tr = 3,53min	

N-Bz-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-NH_2	96b
Formule brute: $C_{42}H_{53}N_7O_8S$ **Masse molaire:** 815,94 g.mol^{-1} **Rendement:** 84%	

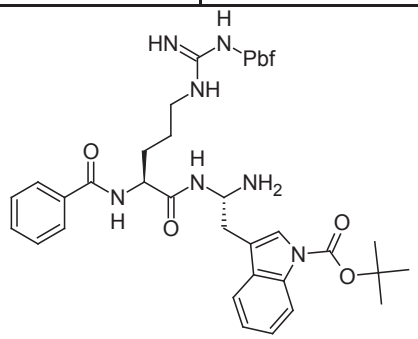
L'acide benzoïque (62mg, 0,51mmol) est couplé à **95b** (300mg, 0,42mmol) suivant la méthode générale **C_1**. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 95/5 pour obtenir un solide blanc (288mg, 0,35mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 8.03 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.5Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.26-7.14 (m, 2H), 4.75 (dd, *J* = 5.5, 8.5Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 5.9, 8.4Hz, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 3.20-3.07 (m, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.84-1.67 (m, 2H), 1.61 (s, 9H), 1.56-1.47 (m, 2H), 1.43 (s, 6H).
HPLC: tr = 4,22min

N-Bz-Arg(Pbf)-*N*-((*S*)-1-amino-2-phényléthyl)amine	97a
Formule brute: $C_{34}H_{44}N_6O_5S$ **Masse molaire:** 648,82 g.mol^{-1} **Rendement:** 82%	

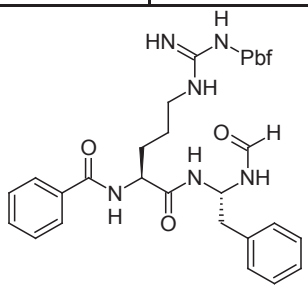
L'amide **96a** (380mg, 0,56mmol) est converti en amine suivant la méthode générale **J**. Le solide jaune obtenu (300mg, 0,46mmol) est utilisé tel quel pour l'étape suivante.

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.86-7.82 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 5H), 5.26 (dd, *J* = 5.6, 9.2Hz, 1H), 4.59 (t, *J* = 7.9Hz, 1H), 3.26-3.09 (m, 4H), 2.99 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 2H).
HPLC: tr = 3,01min

N-Bz-Arg(Pbf)- *N*-((*S*)-1-amino-(N-Boc-indol-3-yl)éthyl)amine	97b
Formule brute: $C_{41}H_{53}N_7O_7S$ **Masse molaire:** 787,97 g.mol^{-1} **Rendement:** 94%	

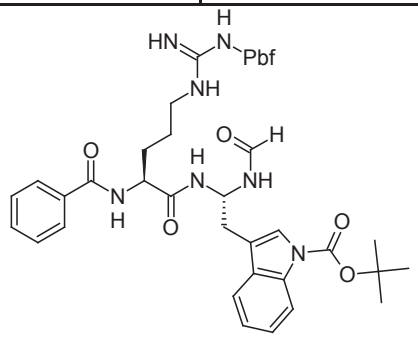
L'amide **96b** (280mg, 0,34mmol) est converti en amine suivant la méthode générale **J**. Le solide jaune obtenu (255mg, 0,32mmol) est utilisé tel quel pour l'étape suivante.

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 8.08 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 5.42 (dd, *J* = 6.0, 8.5Hz, 1H), 4.66-4.55 (m, 1H), 3.47-3.33 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.98 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.62 (s, 9H), 1.58-1.50 (m, 2H).
HPLC: tr = 3,54min

N-Bz-Arg(Pbf)- *N*-(1-(formylamino)-2-(S)-phényléthyl)amine	98a
Formule brute: $C_{35}H_{44}N_6O_6S$ **Masse molaire:** 676,83 g.mol^{-1} **Rendement:** 46%	

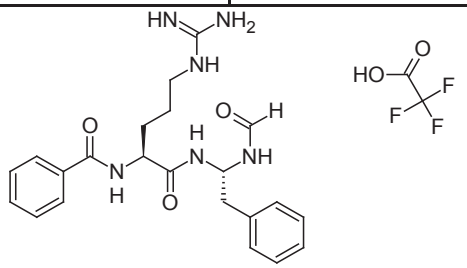
L'acide formique (30µL, 0,92mmol, 4éq.) est préactivé dans 2mL de CH_2Cl_2, avec de la DIEA (150µL, 0,92mmol, 4éq.) et de l'EDCI (177mg, 0,92mmol, 4éq.) pendant 5min à t.a. Puis le compose **97a** (150mg, 0,23mmol, 1éq.) est ajouté. La solution est agitée 16h à t.a. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée, d'HCl 1N, puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 95/5 pour obtenir un solide beige (72mg, 0,11mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.97 (s, 1H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.27-7.16 (m, 6H), 2.57 (m, 3H), 2.51(m, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.85-1.67 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 2H), 1.44 (s, 6H).
HPLC: tr = 3,60min

N-Bz-Arg(Pbf)- *N*-(1-(formylamino)-2-(S)-(N-Boc-indol-3-yl)éthyl)amine	98b
Formule brute: $C_{42}H_{53}N_7O_8S$ **Masse molaire:** 815,94 g.mol^{-1} **Rendement:** 43%	

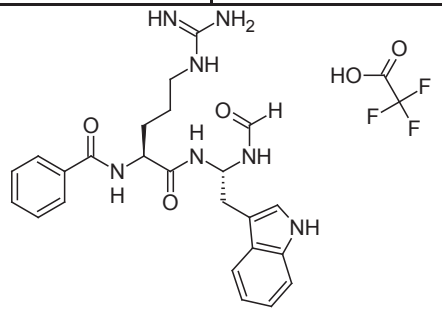
L'acide formique (50µL, 1,29mmol, 4éq.) est préactivé dans 2mL de CH_2Cl_2, avec de la DIEA (290µL, 1,78mmol, 5,5éq.) et de l'EDCI (248mg, 1,29mmol, 4éq.) pendant 5min à t.a. Puis le compose **97b** (255mg, 0,32mmol, 1éq.) est ajouté. La solution est agitée 16h à t.a. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée, d'HCl 1N, puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 95/5 pour obtenir un solide jaune (113mg, 0,14mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.99-7.93 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.3Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.21-7.06 (m, 2H), 5.87-5.84 (m, 1H), 4.46 (dd, *J* = 5.6, 8.7Hz, 1H), 3.18-2.97 (m, 4H), 2.87 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.79-1.59 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.49-1.42 (m, 2H), 1.34 (s, 6H).
HPLC: tr = 4,32min

N-Bz-Arg-*N*-(1-(formylamino)-2-(S)-phényléthyl)amine.TFA	99a
Formule brute: $C_{24}H_{29}F_3N_6O_5$ **Masse molaire:** 538,52 g.mol^{-1} **Rendement:** 28%	

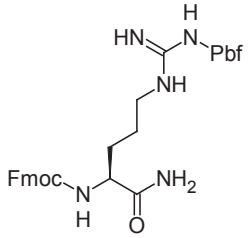
Le groupement Pbf du composé **98a** (75mg, 0,11mmol) est déprotégé en utilisant la méthode générale **I$_2$**. Après précipitation dans l'Et_2O, le produit est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (17mg, 0,031mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, CDCl$_3$) δ = 7.98 (s, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.29-7.08 (m, 5H), 5.84-5.80 (m, 1H), 4.53 (dd, *J* = 6.3, 8.0Hz, 1H), 3.20-3.17 (m, 2H), 3.06-3.03 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.71-1.53 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 173.1, 170.2, 163.2, 158.7, 137.7, 135.0, 133.1, 130.5(2C), 129.6(2C), 129.5(2C), 128.6(2C), 127.9, 57.7, 54.8, 42.0, 41.0, 30.1, 26.3.
LC/MS: M+H$^+$ = 425,2 ; tr = 2,71min

N-Bz-Arg- *N*-(1-(formylamino)-2-(S)-indol-3-yléthyl)amine.TFA	99b
Formule brute: $C_{26}H_{30}F_3N_7O_5$ **Masse molaire:** 577,56 g.mol^{-1} **Rendement:** 49%	

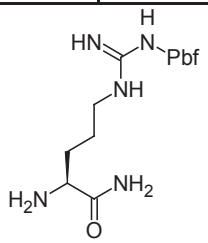
Le groupement Pbf et le groupement Boc portés par le composé **98b** (113mg, 0,14mmol) sont déprotégés en utilisant la méthode générale **I_2**. Après précipitation dans l'Et_2O, le produit est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide jaune pâle (40mg, 0,069mmol).

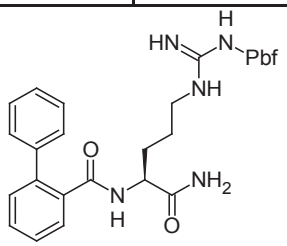
RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 8.00 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10-7.01 (m, 1H), 7.01-6.91 (m, 1H), 5.95-5.91 (m, 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 3.26-3.10 (m, 4H), 1.94-1.71 (m, 2H), 1.71-1.52 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 173.1, 170.7, 163.4, 158.6, 138.1, 135.01, 133.0, 129.6(2C), 128.9, 128.5(2C), 124.7, 122.5, 119.9, 119.4, 112.3, 110.3, 57.3, 54.8, 42.0, 31.1, 30.2, 26.2.
LC/MS: M+H$^+$= 494,2 ; tr= 2,78min

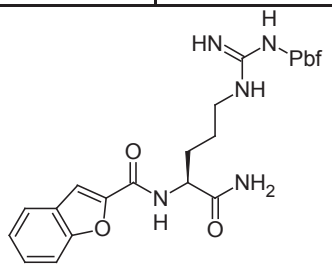
Fmoc-Arg(Pbf)-NH_2	100
Formule brute: $C_{34}H_{41}N_5O_6S$ **Masse molaire:** 647,78 g.mol^{-1} **Rendement:** 96%	

Le Fmoc-Arg(Pbf)-OH (4,0g, 6,17mmol, 1éq.) et l'HOBT.NH_3 (1,41g, 9,25mmol, 1,5éq.) sont solubilisés dans 110mL de DMF, suivi de l'addition d'EDCI (1,42g, 7,40mmol, 1,2éq.). Le mélange est agité 1h à t.a. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est solubilisé dans l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit est précipité dans l'Et_2O pour donner un solide blanc (3,92g, 6,04mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.78 (d, *J* = 6.9Hz, 2H), 7.64 (t, *J* = 6.9Hz, 2H), 7.37 (dt, *J* = 0.8, 7.7Hz, 2H), 7.33-7.22 (m, 2H), 4.46-4.36 (m, 2H), 4.23-4.17 (m, 1H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.28-3.08 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.67-1.45 (m, 3H), 1.41 (s, 6H).
HPLC: tr = 4,72min

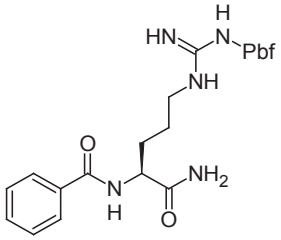
H-Arg(Pbf)-NH_2	101
Formule brute: $C_{19}H_{30}N_5O_4S$ **Masse molaire:** 425,55 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 90%	
Le groupement Fmoc du composé **100** (2,0g, 3,09mmol) est déprotégé suivant la méthode générale **D**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 9/1 à 8/2 pour obtenir un solide blanc (1,18g, 2,77mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4)** δ = 4.89-4.76 (m, 2H), 3.25-3.12 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.81-1.63 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.45 (s, 6H). **HPLC:** tr = 2,12min	

N-OPB-Arg(Pbf)-NH_2	102b
Formule brute: $C_{32}H_{39}N_5O_5S$ **Masse molaire:** 605,75 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 95%	
L'acide 2-biphénylcarboxylique (648mg, 3,27mmol) est couplé à **101** (1,16g, 2,73mmol) suivant la méthode générale $\mathbf{C_1}$. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 95/5 pour obtenir un solide blanc (1,57mg, 2,59mmol). **RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4)** δ = 7.57-7.49 (m, 2H), 7.46-7.23 (m, 7H), 4.27 (dd, *J* = 4.8, 9.3Hz, 1H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.68-1.55 (m, 1H), 1.43 (s, 6H), 1.41-1.35 (m, 1H), 1.19-1.08 (m, 2H). **HPLC:** tr = 3,48min	

N-benzufuran-2-yl-Arg(Pbf)-NH_2	102c
Formule brute: $C_{28}H_{35}N_5O_6S$ **Masse molaire:** 569,67 g.mol^{-1} **Rendement:** 96%	

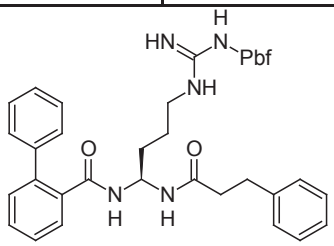
L'acide benzofuran-2-carboxylique (530mg, 3,27mmol) est couplé à **101** (1,16g, 2,73mmol) suivant la méthode générale **C_1**. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 95/5 pour obtenir un solide jaune (1,49g, 2,62mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.72 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 7.8, 8.3Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 4.62 (dd, *J* = 5.0, 9.3Hz, 1H), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.42 (s, 6H).
HPLC: tr = 3,43min

N-Bz-Arg(Pbf)-NH_2	102d
Formule brute: $C_{26}H_{35}N_5O_5S$ **Masse molaire:** 529,65 g.mol^{-1} **Rendement:** 98%	

L'acide benzoïque (403mg, 3,30mmol) est couplé à **101** (1,17g, 2,75mmol) suivant la méthode générale **C_1**. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 95/5 pour obtenir un solide blanc (1,43g, 2,69mmol).

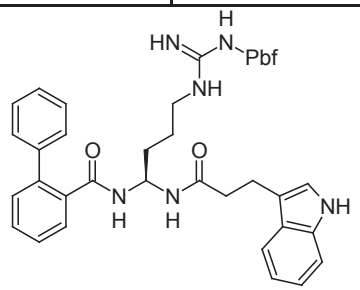
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.80 (d, *J* = 7.5Hz, 2H), 7.72 (br s, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.34-7.23 (m, 2H), 6.59 (br s, 1H), 6.37 (br s, 2H), 4.66-4.62 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03-1.90 (m., 2H), 1.68 -1.60 (m, 2H), 1.45(s, 6H).
HPLC: tr = 3,17min

(S)-N-(4-(3-((2,2,4,6,7-pentaméthyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)sulfonyl)guanidino)-1-(3-phénylpropanamido)butyl)-[1,1'-biphényl]-2-carboxamide	**104c**
Formule brute: $C_{40}H_{47}N_5O_5S$ **Masse molaire:** 709,90 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 54%	

L'amide **102b** (242mg, 0,40mmol) est converti en amine suivant la méthode générale **J**. Le solide jaune obtenu (180mg, 0,31mmol, 78%) est utilisé tel quel pour l'étape suivante.
HPLC: tr = 3,02min

L'acide 3-indolepropionique (50µL, 0,37mmol) est couplé à l'amine précédemment obtenue suivant la méthode générale $\mathbf{C_1}$. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 100/0 à 98/2 pour obtenir un solide blanc (149mg, 0,21mmol, 67%).

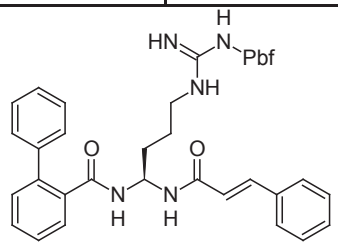
RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.53-7.15 (m, 14H), 5.35 (t, *J* = 7.8Hz, 1H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.43-2.39 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.43 (s, 6H), 1.41-1.36 (m, 2H), 1.16-1.05 (m, 2H).
HPLC: tr = 3,98min

(S)-N-(1-(3-(1H-indol-3-yl)propanamido)-4-(3-((2,2,4,6,7-pentaméthyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)sulfonyl)guanidino)butyl)-[1,1'-biphényl]-2-carboxamide	**104d**
Formule brute: $C_{42}H_{48}N_6O_5S$ **Masse molaire:** 748,93 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 48%	

L'amide **102b** (242mg, 0,40mmol) est converti en amine suivant la méthode générale **J**. Le solide jaune obtenu (180mg, 0,31mmol, 78%) est utilisé tel quel pour l'étape suivante.
HPLC: tr = 3,02min

L'acide 3-indolepropionique (70mg, 0,37mmol) est couplé à l'amine précédemment obtenue suivant la méthode générale $\mathbf{C_1}$. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 100/0 à 98/2 pour obtenir un solide blanc (142mg, 0,19mmol, 61%).

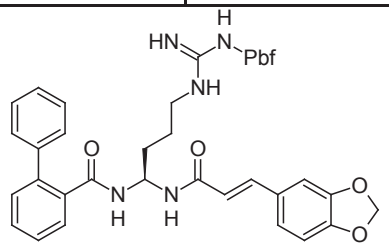
RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.58-7.47 (m, 2H), 7.45-7.22 (m, 9H), 7.09-6.93 (m, 3H), 5.41 (t, *J* = 7.3Hz, 1H), 3.03 (t, *J* = 7.8Hz, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.51-2.46 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.45-1.39 (m, 6H), 1.39-1.27 (m, 4H), 1.13-1.00 (m, 2H).
HPLC: tr = 4,03min

(S,E)-N-(1-cinnamamido-4-(3-((2,2,4,6,7-pentaméthyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)sulfonyl)guanidino)butyl)-[1,1'-biphényl]-2-carboxamide	**104e**
Formule brute: $C_{40}H_{45}N_5O_5S$ **Masse molaire:** 707,88 g.mol^{-1} **Rendement:** 39%	

L'amide **102b** (150mg, 0,25mmol) est converti en amine suivant la méthode générale **J**. Le solide jaune obtenu (100mg, 0,17mmol, 69%) est utilisé tel quel pour l'étape suivante.
HPLC: tr = 3,02min

L'acide cinnamique (24µL, 0,21mmol) est couplé à l'amine précédemment obtenue suivant la méthode générale **C_1**. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 100/0 à 98/2 pour obtenir un solide blanc (68mg, 0,096mmol, 56%).

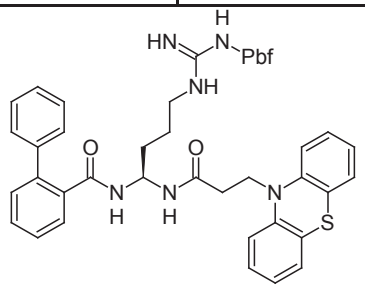
RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.58-7.54 (m, 2H), 7.54-7.47 (m, 3H), 7.44-7.36 (m, 7H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 15.8Hz, 1H), 5.57 (t, *J* = 7.6Hz, 1H), 3.11-3.05 (m, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.36-1.26 (m, 2H).
HPLC: tr = 4,02min

(S,E)-N-(1-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acrylamido)-4-(3-((2,2,4,6,7-pentaméthyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)sulfonyl)guanidino)butyl)-[1,1'-biphényl]-2-carboxamide	**104f**
Formule brute: $C_{41}H_{45}N_5O_7S$ **Masse molaire:** 751,89 g.mol^{-1} **Rendement:** 41%	

L'amide **102b** (150mg, 0,25mmol) est converti en amine suivant la méthode générale **J**. Le solide jaune obtenu (100mg, 0,17mmol, 69%) est utilisé tel quel pour l'étape suivante.
HPLC: tr = 3,02min

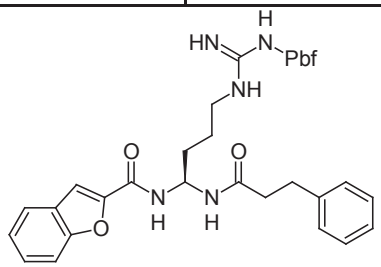
L'acide (E)-3-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)prop-2-enoique (39mg, 0,21mmol) est couplé à l'amine précédemment obtenue suivant la méthode générale **C_1**. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 100/0 à 98/2 pour obtenir un solide jaune (77mg, 0,10mmol, 59%).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.55-7.45 (m, 3H), 7.44-7.36 (m, 5H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.2Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 15.6Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.57 (t, *J* = 7.8Hz, 1H), 3.16-3.03 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.35-1.25 (m, 3H).
HPLC: tr = 4,01min

(S)-N-(1-(3-(10H-phénothiazin-10-yl)propanamido)-4-(3-((2,2,4,6,7-pentaméthyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)sulfonyl)guanidino)butyl)-[1,1'-biphényl]-2-carboxamide	**104g**
Formule brute: $C_{46}H_{50}N_6O_5S_2$ **Masse molaire:** 831,06 g.mol^{-1} **Rendement:** 37%	

L'amide **102b** (150mg, 0,25mmol) est converti en amine suivant la méthode générale **J**. Le solide jaune obtenu (100mg, 0,17mmol, 69%) est utilisé tel quel pour l'étape suivante.
HPLC: tr = 3,02min
L'acide **108** (56mg, 0,21mmol) est couplé à l'amine précédemment obtenue suivant la méthode générale $\mathbf{C_1}$. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 100/0 à 98/2 pour obtenir un solide blanc (76mg, 0,091mmol, 53%).

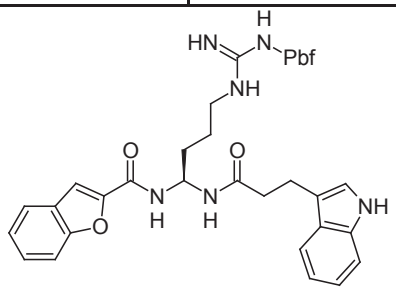
RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.54-7.46 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 3H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 7.5Hz, 2H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.95-6.86 (m, 2H), 5.42 (t, *J* = 7.4Hz, 1H), 4.22-4.18 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.58-2.55 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.41 (s, 6H), 1.41-1.37 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 2H).
HPLC: tr = 4,56min

(S)-N-(4-(3-((2,2,4,6,7-pentaméthyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)sulfonyl)guanidino)-1-(3-phénylpropanamido)butyl)benzofuran-2-carboxamide	**104h**
Formule brute: $C_{36}H_{43}N_5O_6S$ **Masse molaire:** 673,82 g.mol^{-1} **Rendement:** 52%	

L'amide **102c** (170mg, 0,30mmol) est converti en amine suivant la méthode générale **J**. Le solide jaune obtenu (150mg, 0,27mmol, 92%) est utilisé tel quel pour l'étape suivante.
HPLC: tr = 2,94min

L'acide 3-indolepropionique (47µL, 0,33mmol) est couplé à l'amine précédemment obtenue suivant la méthode générale **C_1**. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 100/0 à 98/2 pour obtenir un solide jaune (104mg, 0,15mmol, 56%).

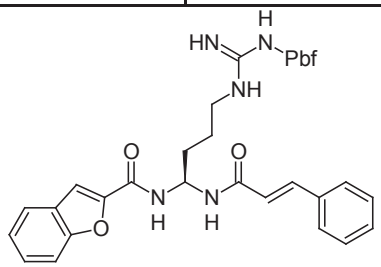
RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.77-7.70 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.0Hz, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 4H), 7.10-7.04 (m, 1H), 5.69 (t, *J* = 7.3Hz, 1H), 3.16 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.92-2.87 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.49-1.45 (m, 2H), 1.41 (d, *J* = 1.3Hz, 6H).
HPLC: tr = 3,92min

(S)-N-(1-(3-(1H-indol-3-yl)propanamido)-4-(3-((2,2,4,6,7-pentaméthyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)sulfonyl)guanidino)butyl)benzofuran-2-carboxamide	**104i**
Formule brute: $C_{38}H_{44}N_6O_6S$ **Masse molaire:** 712,85 g.mol^{-1} **Rendement:** 53%	

L'amide **102c** (170mg, 0,30mmol) est converti en amine suivant la méthode générale **J**. Le solide jaune obtenu (150mg, 0,27mmol, 92%) est utilisé tel quel pour l'étape suivante.
HPLC: tr = 2,94min

L'acide 3-indolepropionique (63mg, 0,33mmol) est couplé à l'amine précédemment obtenue suivant la méthode générale **C_1**. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 100/0 à 98/2 pour obtenir un solide jaune (114mg, 0,16mmol, 58%).

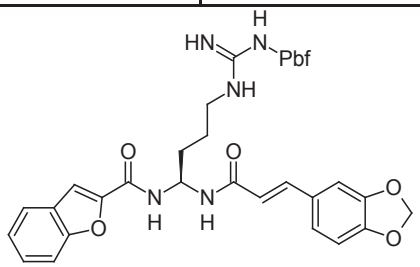
RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.62 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.88-6.79 (m, 1H), 5.59 (t, *J* = 7.0Hz, 1H), 3.05-2.91 (m, 4H), 2.82 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.95-1.90 (m, 3H), 1.69-1.50 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.27-1.24 (m, 2H).
HPLC: tr = 3,98min

(S,E)-N-(1-cinnamamido-4-(3-((2,2,4,6,7-pentaméthyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)sulfonyl)guanidino)butyl)benzofuran-2-carboxamide	**104j**
Formule brute: $C_{36}H_{41}N_5O_6S$ **Masse molaire:** 671,81 g.mol^{-1} **Rendement:** 40%	

L'amide **102c** (170mg, 0,30mmol) est converti en amine suivant la méthode générale **J**. Le solide jaune obtenu (150mg, 0,27mmol, 92%) est utilisé tel quel pour l'étape suivante.
HPLC: tr = 2,94min

L'acide cinnamique (49mg, 0,33mmol) est couplé à l'amine précédemment obtenue suivant la méthode générale **C_1**. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 100/0 à 98/2 pour obtenir un solide blanc (82mg, 0,12mmol, 44%).

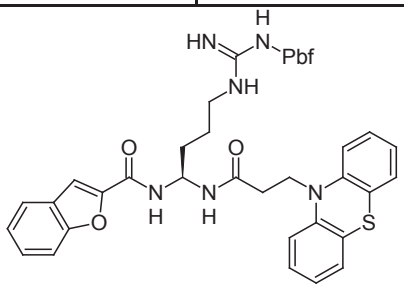
RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.63 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 0.8Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 3H), 7.22 (t, *J* = 7.2Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 15.8Hz, 1H), 5.77 (t, *J* = 7.7Hz, 1H), 3.18-3.14(m, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.31 (s, 6H).
HPLC: tr = 4,02min

(S,E)-N-(1-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acrylamido)-4-(3-((2,2,4,6,7-pentaméthyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)sulfonyl)guanidino)butyl)benzofuran-2-carboxamide	**104k**
Formule brute: $C_{37}H_{41}N_5O_8S$ **Masse molaire:** 715,81 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 52%	

L'amide **102c** (170mg, 0,30mmol) est converti en amine suivant la méthode générale **J**. Le solide jaune obtenu (150mg, 0,27mmol, 92%) est utilisé tel quel pour l'étape suivante.
HPLC: tr = 2,94min

L'acide (E)-3-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)prop-2-enoique (64mgmg, 0,33mmol) est couplé à l'amine précédemment obtenue suivant la méthode générale $\mathbf{C_1}$. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 100/0 à 98/2 pour obtenir un solide jaune (110mg, 0,15mmol, 57%).

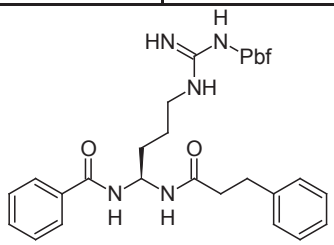
RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.74-7.67 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.31 (dd, *J* = 7.2, 7.9Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.2Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 15.8Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.86 (t, *J* = 7.2Hz, 1H), 3.29-3.20 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.70-1.56 (m, 2H), 1.40 (s, 6H).
HPLC: tr = 4,02min

(S)-N-(1-(3-(10H-phénothiazin-10-yl)propanamido)-4-(3-((2,2,4,6,7-pentaméthyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)sulfonyl)guanidino)butyl)benzofuran-2-carboxamide	**104l**
Formule brute: $C_{42}H_{46}N_6O_6S_2$ **Masse molaire:** 794,98 g.mol^{-1} **Rendement:** 57%	

L'amide **102c** (170mg, 0,30mmol) est converti en amine suivant la méthode générale **J**. Le solide jaune obtenu (150mg, 0,27mmol, 92%) est utilisé tel quel pour l'étape suivante.
HPLC: tr = 2,94min

L'acide **108** (90mg, 0,33mmol) est couplé à l'amine précédemment obtenue suivant la méthode générale $\mathbf{C_1}$. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 100/0 à 98/2 pour obtenir un solide jaune pâle (136mg, 0,17mmol, 62%).

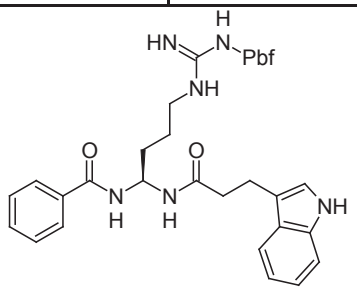
RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.61 (d, *J* = 7.3Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.5Hz, 1H), 7.13-6.99 (m, 4H), 6.94-6.86 (m, 2H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.76 (t, *J* = 7.6Hz, 2H), 5.59 (t, *J* = 7.4Hz, 1H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.05 (t, *J* = 7.2Hz, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.59-2.53 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.45-1.34 (m, 2H), 1.30 (s, 6H).
HPLC: tr = 4,52min

(S)-N-(4-(3-((2,2,4,6,7-pentaméthyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)sulfonyl)guanidino)-1-(3-phénylpropanamido)butyl)benzamide	104m
Formule brute: $C_{34}H_{43}N_5O_5S$ **Masse molaire:** 633,80 g.mol^{-1} **Rendement:** 24%	

L'amide **102d** (220mg, 0,40mmol) est converti en amine suivant la méthode générale **J**. Le solide jaune obtenu (155mg, 0.30mmol, 73%) est utilisé tel quel pour l'étape suivante.
HPLC: tr = 2,78min

L'acide 3-phénylpropionique (50µL, 0,37mmol) est couplé à l'amine précédemment obtenue suivant la méthode générale **C_1**. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 100/0 à 98/2 pour obtenir un solide blanc (65mg, 0,10mmol, 33%).

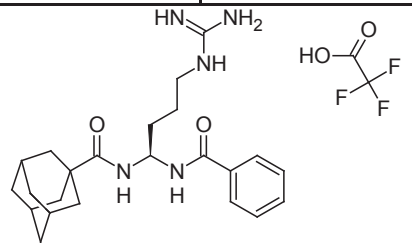
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.03 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.2Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 1H), 7.33-7.24 (m, 1H), 7.18-7.03 (m, 5H), 6.56 (br s, 1H), 6.44 (br s, 2H), 5.86-5.84 (m, 1H), 3.30-3.13 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.87 (t, *J* = 8.0Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.53-2.43 (m, 5H), 2.06 (s, 3H), 2.01-1.83 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.45 (s, 6H).
HPLC: tr = 3,69min

(S)-N-(1-(3-(1H-indol-3-yl)propanamido)-4-(3-((2,2,4,6,7-pentaméthyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)sulfonyl)guanidino)butyl)benzamide	**104n**
Formule brute: $C_{36}H_{44}N_6O_5S$ **Masse molaire:** 672,84 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 26%	

L'amide **102d** (220mg, 0,40mmol) est converti en amine suivant la méthode générale **J**. Le solide jaune obtenu (155mg, 0.30mmol, 73%) est utilisé tel quel pour l'étape suivante.
HPLC: tr = 2,78min

L'acide 3-inolepropionique (70mg, 0,37mmol) est couplé à l'amine précédemment obtenue suivant la méthode générale $\mathbf{C_1}$. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 100/0 à 98/2 pour obtenir un solide jaune pâle (75mg, 0,11mmol, 36%).

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.76 (br s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.2Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.32-7.23 (m, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.5Hz, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.47 (br s, 1H), 6.27 (br s, 2H), 5.73 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 4H), 2.91 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.74-1.70 (m, 4H), 1.44 (s, 6H), 1.34-1.12 (m, 2H).
HPLC: tr = 3,76min

(1S,3R)-N-((S)-1-benzamido-4-guanidinobutyl)adamantane-1-carboxamide.TFA	**105a**
Formule brute: $C_{25}H_{34}F_3N_5O_4$ **Masse molaire:** 525,56 g.mol^{-1} **Rendement:** 15%	

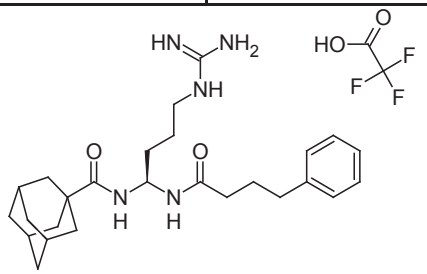
L'acide 1-adamantanecarboxylique (35mg, 0,20mmol) est couplé à **101** (68mg, 0,16mmol) suivant la méthode générale **C_1**. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 95/5 pour obtenir un solide jaune (60mg, 0,10mmol, 63%).
HPLC: tr = 3,73min

L'amide obtenu est directement converti en amine suivant la méthode générale **J**. Le solide jaune obtenu (55mg, 0,098mmol, 98%) est utilisé tel quel pour l'étape suivante.
HPLC: tr = 3,15min

L'acide benzoïque (18mg, 0,15mmol) est couplé à l'amine précédemment obtenue suivant la méthode générale **C_1**. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 100/0 à 98/2 pour obtenir un solide jaune pâle (29mg, 0,044mmol, 45%).
HPLC: tr = 4,06min

Le groupement Pbf du composé précédemment formé est déprotégé en utilisant la méthode générale **I_2**. Le produit est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (12mg, 0,023mmol, 53%).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.86-7.81 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 5.82 (t, *J* = 7.4Hz, 1H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 3H), 1.97-1.84 (m, 7H), 1.83-1.71 (m, 7H), 1.68-1.52 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 168.0, 157.2, 147.5, 133.7, 131.6, 128.3(2C), 127.0(2C), 56.5, 40.6, 40.5, 38.7, 38.4, 37.0, 36.2, 31.3, 28.3, 24.5.
LC/MS: $M+H^+$ = 412,2 ; tr = 3,47min

(1S,3R)-N-((S)-4-guanidino-1-(4-phénylbutanamido)butyl)adamantane-1-carboxamide.TFA	105b
Formule brute: $C_{28}H_{40}F_3N_5O_4$ **Masse molaire:** 567,64 g.mol^{-1} **Rendement:** 14%	

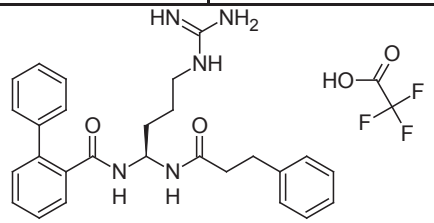
L'acide 1-adamantanecarboxylique (35mg, 0,20mmol) est couplé à **101** (68mg, 0,16mmol) suivant la méthode générale **C_1**. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 95/5 pour obtenir un solide jaune (60mg, 0,10mmol, 63%).
HPLC: tr = 3,73min

L'amide obtenu est directement converti en amine suivant la méthode générale **J**. Le solide jaune obtenu (55mg, 0,098mmol, 98%) est utilisé tel quel pour l'étape suivante.
HPLC: tr = 3,15min

L'acide 4-phénylbutyrique (24mg, 0,15mmol) est couplé à l'amine précédemment obtenue suivant la méthode générale **C_1**. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 100/0 à 98/2 pour obtenir un solide jaune pâle (29mg, 0,041mmol, 42%).
HPLC: tr = 4,33min

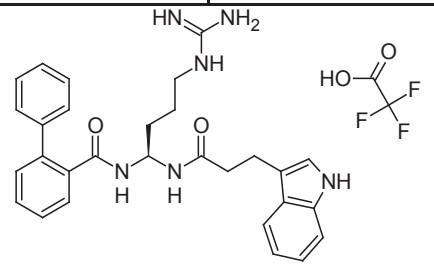
Le groupement Pbf du composé précédemment formé est déprotégé en utilisant la méthode générale **I_2**. Le produit est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (13mg, 0,023mmol, 56%).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.29-7.21 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 3H), 5.58 (t, *J* = 7.3Hz, 1H), 3.21 (dt, *J* = 1.3, 7.2Hz, 2H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 3H), 1.94-1.83 (m, 7H), 1.82-1.68 (m, 9H), 1.64-1.54 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 178.8, 174.0, 157.3, 141.6, 128.1(2C), 128.0(2C), 125.6, 55.8, 40.5, 38.7, 36.2, 35.0, 34.8, 31.0, 28.2, 27.3, 24.5.
LC/MS: M+H$^+$ = 454,2 ; tr = 3,77min

(S)-N-(4-guanidino-1-(3-phénylpropanamido)butyl)-[1,1'-biphényl]-2-carboxamide.TFA	105c
Formule brute: $C_{29}H_{32}F_3N_5O_4$ **Masse molaire:** 571,58 g.mol^{-1} **Rendement:** 38%	

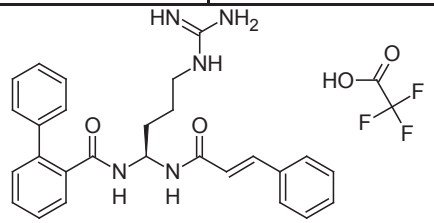
Le groupement Pbf du composé **104c** (135mg, 0,19mmol) est déprotégé en utilisant la méthode générale **I_2**. Le produit est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide jaune pâle (41mg, 0,072mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.55-7.29 (m, 10H), 7.27-7.14 (m, 4H), 5.54 (t, *J* = 6.8Hz, 1H), 3.04 (t, *J* = 7.3Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 7.5Hz, 2H), 2.50-2.39 (m, 2H), 1.51-1.46 (m, 2H), 1.31-1.25 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 174.6, 172.4, 158.7, 142.2, 141.8, 141.3, 137.3, 131.4, 131.3, 130.0, 129.6(2C), 129.6(4C), 129.0(2C), 128.7, 128.5, 127.3, 57.1, 41.9, 38.8, 32.7, 32.1, 25.5.
HRMS: M+H$^+$ = 458,25494 ; tr = 4,49min

(S)-N-(1-(3-(1H-indol-3-yl)propanamido)-4-guanidinobutyl)-[1,1'-biphényl]-2-carboxamide.TFA	105d
Formule brute: $C_{31}H_{33}F_3N_6O_4$ **Masse molaire:** 610,62 g.mol^{-1} **Rendement:** 18%	

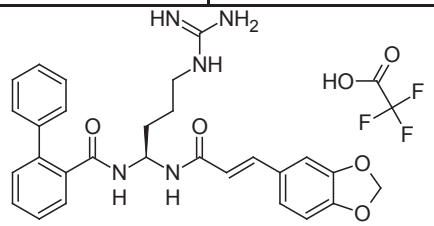
Le groupement Pbf du composé **104d** (130mg, 0,17mmol) est déprotégé en utilisant la méthode générale **I_2**. Le produit est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (19mg, 0,031mmol).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.55 (d, *J* =7.8Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.46-7.29 (m, 9H), 7.07 (dd, *J* = 7.0, 8.2Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 5.51 (t, *J* = 7.3Hz, 1H), 3.08-2.98 (m, 4H), 2.57-2.49 (m, 2H), 1.44 (td, *J* = 7.1, 13.9Hz, 2H), 1.29-1.17 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 175.4, 172.5, 158.7, 141.8, 141.3, 138.3, 137.4, 131.4, 131.3, 130.0(2C), 129.6(2C), 129.0, 128.7, 128.7, 128.5, 123.3, 122.5, 119.7, 119.5, 115.0, 112.4, 57.2, 41.9, 38.3, 32.1, 25.4, 22.5.
HRMS: M+H$^+$ = 497,26614 ; tr = 4,49min

(S,E)-N-(1-cinnamamido-4-guanidinobutyl)-[1,1'-biphényl]-2-carboxamide.TFA	**105e**
Formule brute: $C_{29}H_{30}F_3N_5O_4$ **Masse molaire:** 569,57 g.mol^{-1} **Rendement:** 34%	

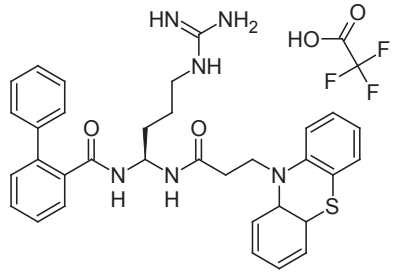
Le groupement Pbf du composé **104e** (58mg, 0,082mmol) est déprotégé en utilisant la méthode générale **I_2**. Le produit est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide jaune pâle (16mg, 0,028mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.51-7.39 (m, 5H), 7.36-7.24 (m, 9H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.47 (d, *J* = 15.6Hz, 1H), 5.61 (t, *J* = 7.2Hz, 1H), 3.04 (t, *J* = 7.3Hz, 2H), 1.59-1.54 (m, 2H), 1.39-1.27 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 172.6, 168.0, 158.7, 142.7, 141.8, 141.4, 137.4, 136.3, 131.4, 131.3, 131.2, 130.2(2C), 130.0(2C), 129.7(2C), 129.0(2C), 129.0, 128.7, 128.5, 121.7, 57.4, 42.0, 32.2, 25.7.
HRMS: M+H$^+$= 456,23936 ; tr = 4,62min

(S,E)-N-(1-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acrylamido)-4-guanidinobutyl)-[1,1'-biphényl]-2-carboxamide.TFA	**105f**
Formule brute: $C_{30}H_{30}F_3N_5O_6$ **Masse molaire:** 613,01 g.mol^{-1} **Rendement:** 23%	

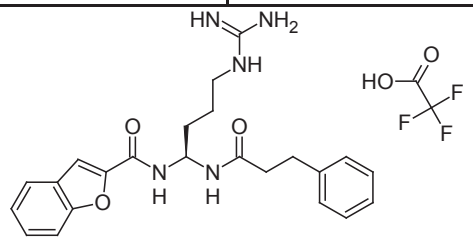
Le groupement Pbf du composé **104f** (65mg, 0,086mmol) est déprotégé en utilisant la méthode générale **I_2**. Le produit est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (12mg, 0,019mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.55-7.46 (m, 3H), 7.46-7.33 (m, 6H), 7.32-7.22 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 15.6Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.68 (t, *J* = 7.3Hz, 1H), 3.14 (t, *J* = 7.3Hz, 2H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 172.4, 168.1, 158.6, 150.9, 149.9, 142.4, 141.6, 141.3, 137.3, 131.3, 131.2, 130.6, 129.9(2C), 129.5(2C), 128.9, 128.6, 128.4, 125.3, 119.4, 109.5, 107.1, 103.0, 57.3, 41.8, 32.1, 25.6.
HRMS: M+H$^+$ = 500,22819 ; tr = 4,59min

N-((1S)-1-(3-(4aH-phénothiazin-10(10aH)-yl)propanamido)-4-guanidinobutyl)-[1,1'-biphényl]-2-carboxamide.TFA	105g
Formule brute: $C_{35}H_{37}F_3N_6O_4S$ **Masse molaire:** 692,76 g.mol^{-1} **Rendement:** 92%	

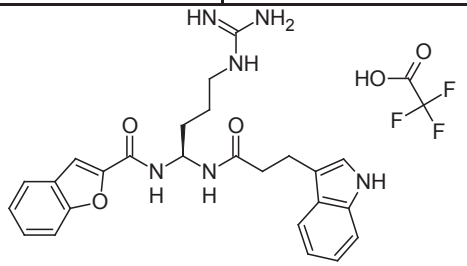
Le groupement Pbf du composé **104g** (65mg, 0,078mmol) est déprotégé en utilisant la méthode générale **I_2**. Le produit est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide rose pâle (50mg, 0,072mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.54-7.47 (m, 1H), 7.46-7.30 (m, 7H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.23-7.14 (m, 2H), 7.08 (dd, *J* = 1.4, 7.7Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 6.98-6.88 (m, 2H), 5.53 (t, *J* = 7.2Hz, 1H), 4.25-4.189 (m, 2H), 3.04 (t, *J* = 7.3Hz, 2H), 2.63-2.58 (m, 2H), 1.54-1.43 (m, 2H), 1.37-1.26 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 173.1, 172.3, 158.5, 141.6, 141.3, 141.3, 137.2, 131.3, 131.2, 129.9, 129.5, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 126.5, 123.9, 116.8, 57.2, 44.1, 41.8, 35.0, 32.1, 25.5.
HRMS: M+H$^+$ = 579,25346 ; tr = 5,58min

(S)-N-(4-guanidino-1-(3-phénylpropanamido)butyl)benzofuran-2-carboxamide.TFA	105h
Formule brute: $C_{25}H_{28}F_3N_5O_5$ **Masse molaire:** 535,50 g.mol^{-1} **Rendement:** 29%	

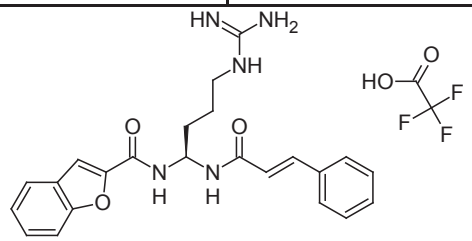
Le groupement Pbf du composé **104h** (95mg, 0,14mmol) est déprotégé en utilisant la méthode générale **I_2**. Le produit est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide jaune pâle (22mg, 0,041mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.71 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.0Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.2, 7.9Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 4H), 7.13-7.03 (m, 1H), 5.80 (t, *J* = 7.4Hz, 1H), 3.21 (t, *J* = 7.2Hz, 2H), 2.91 (t, *J* = 7.5Hz, 2H), 2.58-2.48 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 174.9, 160.4, 158.7, 156.5, 149.5, 142.0, 129.5(2C), 129.5(2C), 128.7, 128.5, 127.2, 125.0, 123.9, 112.8, 112.0, 57.0, 41.8, 38.8, 32.7, 32.3, 25.8.
HRMS: M+H$^+$ = 422,22076 ; tr = 4,32min

(S)-N-(1-(3-(1H-indol-3-yl)propanamido)-4-guanidinobutyl)benzofuran-2-carboxamide.TFA	105i
Formule brute: $C_{27}H_{29}F_3N_6O_5$ **Masse molaire:** 574,54 g.mol^{-1} **Rendement:** 21%	

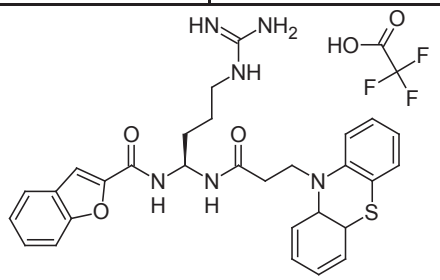
Le groupement Pbf du composé **104i** (100mg, 0,14mmol) est déprotégé en utilisant la méthode générale **I₂**. Le produit est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide jaune pâle (17mg, 0,030mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.74-7.68 (m, 1H), 7.60 -7.51 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.5Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.0 -6.98 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 1H), 5.79 (t, *J* = 7.4Hz, 1H), 3.21-3.13 (m, 2H), 3.08 (t, *J* = 7.4Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 7.5Hz, 2H), 1.87-1.70 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 175.6, 160.4, 158.6, 156.5, 149.5, 138.1, 128.8, 128.5, 128.4, 125.0, 123.9, 123.2, 122.3, 119.6, 119.4, 114.9, 112.9, 112.2, 112.0, 57.0, 41.8, 38.3, 32.4, 25.7, 22.5.
HRMS: M+H$^+$ = 461,22920 ; tr = 4,31min

(S,E)-N-(1-cinnamamido-4-guanidinobutyl)benzofuran-2-carboxamide.TFA	105j
Formule brute: $C_{25}H_{26}F_3N_5O_5$ **Masse molaire:** 533,49 g.mol^{-1} **Rendement:** 9%	

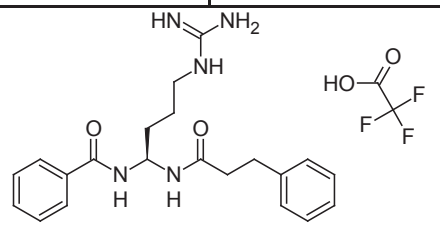
Le groupement Pbf du composé **104j** (70mg, 0,10mmol) est déprotégé en utilisant la méthode générale **I₂**. Le produit est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide jaune pâle (5mg, 0,0094mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.77-7.71 (m, 1H), 7.63-7.52 (m, 5H), 7.47 (dd, *J* = 7.2, 8.4Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.33 (t, *J* = 7.5Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 15.8Hz, 1H), 5.96 (t, *J* = 7.3Hz, 1H), 3.28-3.26, (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 168.2, 160.8, 156.7, 149.7, 143.0, 136.3, 131.2, 130.1(2C), 129.1(2C), 129.1, 128.9, 128.6, 125.2, 124.0, 121.4, 113.0, 112.1, 57.5, 42.0, 32.6, 26.1.
HRMS: M+H$^+$ = 420,20222 ; tr = 4,45min

N-((1S)-1-(3-(4aH-phénothiazin-10(10aH)-yl)propanamido)-4-guanidinobutyl)benzofuran-2-carboxamide.TFA	105l
Formule brute: $C_{31}H_{33}F_3N_6O_5S$ **Masse molaire:** 656,09 g.mol^{-1} **Rendement:** 51%	

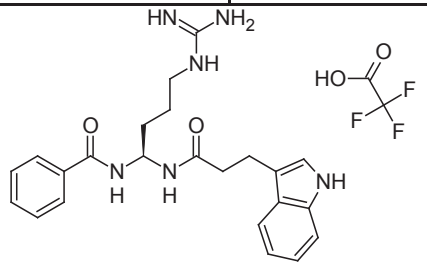
Le groupement Pbf du composé **104l** (125mg, 0,16mmol) est déprotégé en utilisant la méthode générale **I_2**. Le produit est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide jaune pâle (53mg, 0,081mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.67 (d, *J* = 7.6Hz, 1H), 7.57-7.48 (m, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.3Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 7.6Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.1Hz, 2H), 6.87-6.83 (m, 2H), 5.81 (t, *J* = 7.2Hz, 1H), 4.32-4.12 (m, 2H), 3.17 (t, *J* = 7.2Hz, 2H), 2.75-2.58 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.66-1.51 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 173.4, 160.4, 158.6, 156.4, 149.5, 146.3, 128.7, 128.6, 128.4, 128.4, 126.6, 125.0, 123.8, 116.7, 112.9, 112.0, 57.1, 44.2, 41.9, 35.1, 32.4, 25.9.
HRMS: M+H$^+$ = 543,21671 ; tr = 5,31min

(S)-N-(4-guanidino-1-(3-phénylpropanamido)butyl)benzamide.TFA	105m
Formule brute: $C_{23}H_{28}F_3N_5O_4$ **Masse molaire:** 495,49 g.mol^{-1} **Rendement:** 47%	

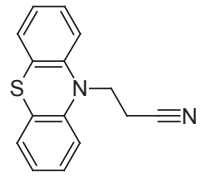
Le groupement Pbf du composé **104m** (60mg, 0,095mmol) est déprotégé en utilisant la méthode générale **I_2**. Le produit est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (22mg, 0,044mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.80 (d, *J* = 7.5Hz, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.3Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.5Hz, 2H), 7.25-7.17 (m, 4H), 7.15-7.09 (m, 1H), 5.77 (t, *J* = 6.8Hz, 1H), 3.26-3.16 (m, 2H), 2.92 (t, *J* = 7.4Hz, 2H), 2.52 (t, *J* = 7.5Hz, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.63-1.49 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 174.8, 169.6, 158.6, 142.0, 135.3, 133.0, 129.6(2C), 129.5 (4C), 128.5(2C), 127.2, 57.5, 41.9, 38.7, 32.7, 32.4, 25.8.
HRMS: M+H$^+$ = 382,22645 ; tr = 3,59min

(S)-N-(1-(3-(1H-indol-3-yl)propanamido)-4-guanidinobutyl)benzamide.TFA	105n
Formule brute: $C_{25}H_{29}F_3N_6O_4$ **Masse molaire:** 534,53 g.mol^{-1} **Rendement:** 9%	

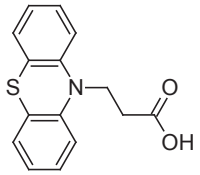
Le groupement Pbf du composé **104n** (70mg, 0,10mmol) est déprotégé en utilisant la méthode générale **I₂**. Le produit est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (5mg, 0,0094mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.83-7.72 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 7.02-6.94 (m, 1H), 5.75 (t, *J* = 7.4Hz, 1H), 3.21-3.14 (m, 2H), 3.08 (t, *J* = 7.5Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 7.4Hz, 2H), 1.86-1.69 (m, 2H), 1.56-1.46 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 175.7, 170.4, 156.7, 136.1, 135.4, 133.1, 129.7(2C), 128.6(2C), 124.4, 123.3, 122.5, 119.7, 119.5, 112.3, 106.7, 57.7, 42.0, 38.3, 32.5, 25.8, 22.6.
HRMS: M+H$^+$= 421,23617 ; tr = 3,69min

3-(10H-phénothiazin-10-yl)propanenitrile	107
Formule brute: $C_{15}H_{12}N_2S$ **Masse molaire:** 252,33 g.mol^{-1} **Rendement:** 35%	

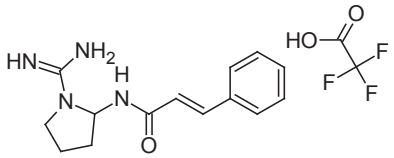
La phénothiazine (2,0g, 10,0mmol, 1éq.) est solubilisée dans 45 mL d'acrylonitrile à 0°C, suivi de l'ajout goutte à goutte de Bu_4NOH (40%H_2O, 1,3mL, 2,01mmol, 0,2éq.). La solution est agitée 2h en laissant le bain se réchauffer. Ajout d'AcOEt. Formation d'un précipité (polymère d'acrylonitrile), celui-ci est filtré et de l'AcOEt est ajouté au filtrat jusqu'à la fin de la précipitation. Le solide est éliminé et le filtrat est lavé avec une solution de $NaHCO_3$ saturée puis de NaCl saturée, séché sur Na_2SO_4 et concentré. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 1/4 pour obtenir un solide blanc (886mg, 3,51mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, CDCl$_3$) δ = 7.25-7.18 (m, 4H), 7.00 (t, *J* = 7.5Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.5Hz, 2H), 4.30-4.20 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.0Hz, 2H).
HPLC: tr = 3,53min

acide 3-(10H-phénothiazin-10-yl)propanoïque	108
Formule brute: $C_{15}H_{13}NO_2S$ **Masse molaire:** 271,33 g.mol^{-1} **Rendement:** 60%	

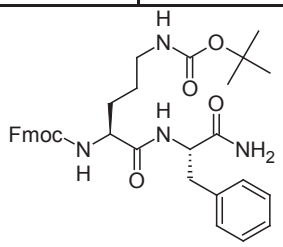
Le composé **107** (880mg, 3,49mmol, 1éq.) est solubilisé dans 22mL d'un mélange MeOH/H_2O: 2/1, suivi de l'addition de LiOH (878mg, 20,92mmol, 6éq.). Le mélange est agité 16h à reflux. Le MeOH est évaporé et le résidu obtenu est dilué avec une solution de $NaHCO_3$ saturée et extrait avec de l'AcOEt. Puis la phase aqueuse est acidifiée à pH = 2 avec du HCl 2N et extraite 3 fois avec de l'AcOEt. Les phase organiques rassemblées sont séchées sur Na_2SO_4 et concentrées pour donner un solide rose (573mg, 2,11mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.23-7.15 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 7.7Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.3Hz, 2H), 6.96-6.88 (m, 2H), 4.21 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.0Hz, 2H).
HPLC: tr = 3,80min

(2*E*)-*N*-(1-carbamimidoylpyrrolidin-2-yl)-3-phénylprop-2-enamide	109
Formule brute: $C_{16}H_{19}F_3N_4O_3$ **Masse molaire:** 373,34 g.mol^{-1} **Rendement:** 23%	

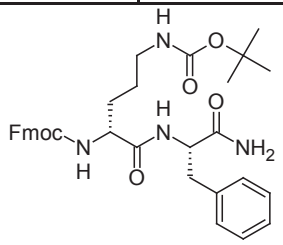
Le groupement Pbf du composé **104e** (58mg, 0,082mmol) est déprotégé en utilisant la méthode générale **I$_2$**. Le produit est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide jaune pâle (7mg, 0,019mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.63 (d, *J* = 15.6Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 15.6Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 5.3Hz, 1H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.42-3.49 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 169.7, 157.0, 144.5, 136.0, 131.6, 130.2, 129.2, 120.3, 65.5, 50.0, 33.5, 23.9.
HRMS: M+H$^+$ = 259,15479 ; tr = 3,56min

Fmoc-Orn(Boc)-Phe-NH_2	**127a**
Formule brute: $C_{34}H_{40}N_4O_6$ **Masse molaire:** 600,71 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 95%	

L'acide Fmoc-Orn(Boc)-OH (997mg, 2,19mmol) est couplé à H-Phe-NH_2 (300mg, 1,83mmol) suivant la méthode générale **C_1**. Le produit formé précipite. Après filtration, le solide est lavé avec H_2O et du CH_2Cl_2. Le filtrat est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée, d'HCl 1N, puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée pour donner un solide blanc. Les deux solides obtenus sont rassemblés (1,04g, 1,74mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.80 (d, *J* = 7.5Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 6.5Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.3Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.4Hz, 2H), 7.26-7.18 (m, 3H), 7.18-7.07 (m, 2H), 4.61 (dd, *J* = 5.6, 8.7Hz, 1H), 4.46-4.38 (m, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.22-3.11 (m, 1H), 3.01-2.95 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 1H), 1.63-1.60 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.40-1.26 (m, 2H).
HPLC: tr = 3,90min

Fmoc-Orn^D(Boc)-Phe-NH_2	**127b**
Formule brute: $C_{34}H_{40}N_4O_6$ **Masse molaire:** 600,71 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 98%	

L'acide Fmoc-Orn^D(Boc)-OH (249mg, 0,55mmol) est couplé à H-Phe-NH_2 (75mg, 0,46mmol) suivant la méthode générale **C_1**. Le produit formé précipite. Après filtration, le solide est lavé avec une solution de $NaHCO_3$ saturée, de l'H_2O et du CH_2Cl_2, pour donner un solide blanc (270mg, 0,45mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.79 (d, *J* = 7.5Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 6.3Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.4Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.7Hz, 2H), 7.25-7.22 (m, 5H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.34 (t, *J* = 5.5Hz, 2H), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.91 (t, *J* = 8.7Hz, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 2.89 (t, *J* = 6.1Hz, 2H), 2.86-2.75 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.39-1.30 (m, 2H), 1.25-1.14 (m, 1H), 1.14-1.01 (m, 1H).
HPLC: tr = 3,91min

Fmoc-Orn(Boc)-Trp(Boc)-NH_2	**127c**
Formule brute: $C_{41}H_{49}N_5O_8$ **Masse molaire:** 739,86 g.mol^{-1} **Rendement:** 99%	

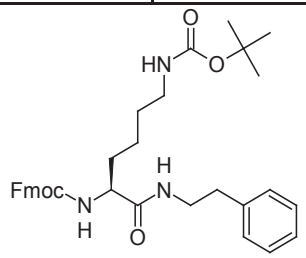
L'acide Fmoc-Orn(Boc)-OH (2,92g, 6,43mmol) est couplé à **92b** (1,62g, 5,36mmol) suivant la méthode générale **C_1**. Le produit formé précipite. Après filtration, le solide est lavé avec H_2O et du CH_2Cl_2. Le filtrat est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée, d'HCl 1N puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée pour donner un solide blanc. Les deux solides obtenus sont rassemblés (3,92g, 5,30mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.95 (d, *J* = 7.5Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.5Hz, 2H), 7.58-7.50 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.3Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.7Hz, 2H), 7.17-7.07 (m, 2H), 4.63 (dd, *J* = 5.4, 8.4Hz, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.05-2.94 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.30-1.16 (m, 2H).
HPLC: tr = 4,25min

Fmoc-Orn(Boc)-Phen	**127d**
Formule brute: $C_{33}H_{39}N_3O_5$ **Masse molaire:** 557,68 g.mol^{-1} **Rendement:** 99%	

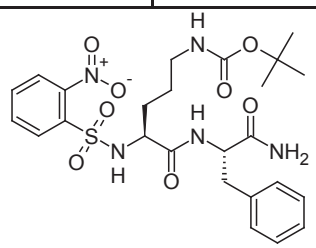
L'acide Fmoc-Orn(Boc)-OH (1,72g, 3,81mmol) est couplé à la phénéthylamine (400µL, 3,18mmol) suivant la méthode générale **C_1**. Le produit formé précipite. Après filtration, le solide est lavé avec H_2O et du CH_2Cl_2. Le filtrat est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée pour donner un solide blanc. Les deux solides obtenus sont rassemblés (1,76g, 3,16mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.77 (d, *J* = 7.5Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 7.5Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.5Hz, 2H), 7.35-7.27 (m, 4H), 7.25-7.13 (m, 3H), 6.50 (br s, 1H), 5.65 (br s, 1H), 4.67 (br s, 1H), 4.44-4.33 (m, 2H), 4.28 (m 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.58-3.44 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.82 (t, *J* = 7.2Hz, 2H), 1.76 (d, *J* = 14.8Hz, 2H), 1.66-1.50 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).
HPLC: tr = 4,94min

Fmoc-Lys(Boc)-Phen	127e
Formule brute: $C_{34}H_{41}N_3O_5$ **Masse molaire:** 571,71 g.mol^{-1} **Rendement:** 95%	

L'acide Fmoc-Lys(Boc)-OH (5,15g, 11,0mmol) est couplé à la phénéthylamine (1,15mL, 9,13mmol) suivant la méthode générale **C$_1$**. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ saturée, d' HCl 1N puis de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée pour donner un solide blanc (4,96g, 8,67mmol).

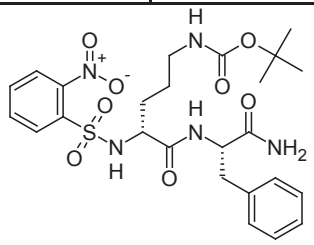
RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.82 (d, *J* = 7.5Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.8Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.4Hz, 2H), 7.33 (dt, *J* = 1.1, 7.5Hz, 2H), 7.29-7.14 (m, 5H), 4.43-4.37 (m, 2H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.80 (t, *J* = 7.3Hz, 2H), 1.79-1.63 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.33-1.28 (m, 2H).
LC/MS: M+H$^+$(-Boc) = 472,2 ; tr = 5,15min

N-(2-Nos)-Orn(Boc)-Phe-NH$_2$	128a
Formule brute: $C_{25}H_{33}N_5O_8S$ **Masse molaire:** 563,62 g.mol^{-1} **Rendement:** 86%	

Le groupement Fmoc du composé **127a** (1,04mg, 1,74mmol) est déprotégé suivant la méthode générale **D**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 9/1 à 8/2 pour obtenir un solide blanc (576mg, 1,52mmol, 87%).
HPLC: tr = 3,01min

Celui-ci est directement nosylé suivant la méthode générale **K**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 9/1 pour obtenir un solide jaune (851mg, 1,51mmol, 99%).

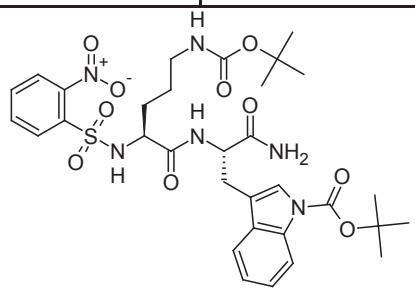
RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.94 (d, *J* = 7.9Hz, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.7Hz, 1H), 7.70-7.61 (m, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 3H), 4.37 (dd, *J* = 5.9, 8.7Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 5.1, 8.9Hz, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.83-2.73 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.55 (dd, *J* = 4.4, 9.4Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.40-1.25 (m, 2H).
HPLC: tr = 3,04min

N-(2-Nos)-Orn^{D}(Boc)-Phe-NH_2	128b
Formule brute: $C_{25}H_{33}N_5O_8S$ **Masse molaire:** 563,62 g.mol^{-1} **Rendement:** 93%	

Le groupement Fmoc du composé **127b** (264mg, 0,46mmol) est déprotégé suivant la méthode générale **D**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 9/1 à 8/2 pour obtenir un solide blanc (163mg, 0,43mmol, 94%).
HPLC: tr = 3,05min

Celui-ci est directement nosylé suivant la méthode générale **K**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 9/1 pour obtenir un solide jaune (242mg, 0,43mmol, 99%).

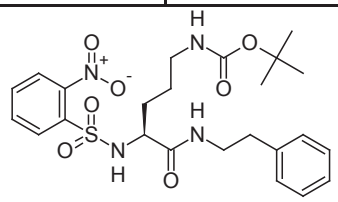
RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.96-7.92 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 3H), 4.37 (dd, *J* = 5.3, 9.5Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 5.8, 8.3Hz, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.69-2.65 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.32-1.24 (m, 2H), 1.20-1.16 (m, 1H), 1.10-1.06 (m, 1H).
HPLC: tr = 8,12min

N-(2-Nos)-Orn(Boc)-Trp(Boc)-NH_2	128c
Formule brute: $C_{30}H_{42}N_6O_{10}S$ **Masse molaire:** 702,71 g.mol^{-1} **Rendement:** 85%	

Le groupement Fmoc du composé **127c** (3,92g, 5,30mmol) est déprotégé suivant la méthode générale **D**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 8/2 pour obtenir un solide blanc (3,11g, 8,90mmol, 99%).
HPLC: tr = 2,90min

Celui-ci est directement nosylé suivant la méthode générale **K**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 9/1 pour obtenir un solide jaune (3,04g, 4,33mmol, 86%).

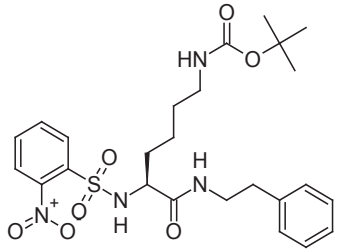
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.16 (d, *J* = 6.9Hz, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.60-7.48 (m, 3H), 7.38-7.34 (m, 3H), 7.32-7.22 (m, 1H), 6.29 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 6.20 (br s, 1H), 5.56 (br s, 1H), 4.77 (br s, 1H), 4.55-4.43 (m, 1H), 4.10 (t, *J* = 8.9Hz, 1H), 3.30-3.14 (m, 2H), 3.02-2.92 (m, 2H), 1.68 (s, 9H), 1.66-1.46 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).
HPLC: tr = 3,88min

N-(2-Nos)-Orn(Boc)-Phen	128d
Formule brute: $C_{24}H_{32}N_4O_7S$ **Masse molaire:** 520,59 g.mol^{-1} **Rendement:** 93%	

Le groupement Fmoc du composé **127d** (1,76g, 3,16mmol) est déprotégé suivant la méthode générale **D**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 8/2 pour obtenir un solide blanc (1,06g, 3,16mmol, 99%).
HPLC: tr = 2,08min

Celui-ci est directement nosylé suivant la méthode générale **K**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 9/1 pour obtenir un solide jaune (1,55g, 2,98mmol, 94%).

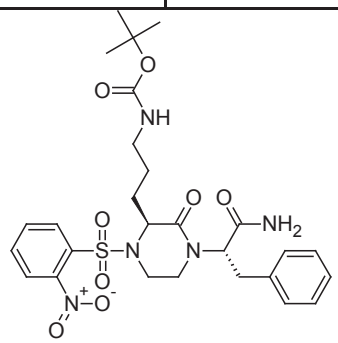
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.11-8.04 (m, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.76-7.63 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.3Hz, 2H), 6.79 (br s, 1H), 6.43 (br s, 1H), 4.74 (t, *J* = 5.9Hz, 1H), 4.21 (br s, 1H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.36-3.26 (m, 1H), 3.21-3.17 (m, 1H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.58 (t, *J* = 7.3Hz, 2H), 1.74-1.57 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).
HPLC: tr = 2,68min

N-(2-Nos)-Lys(Boc)-Phen	128e
Formule brute: $C_{25}H_{34}N_4O_7S$ **Masse molaire:** 534,08 g.mol^{-1} **Rendement:** 65%	

Le groupement Fmoc du composé **127e** (5,24g, 9,16mmol) est déprotégé suivant la méthode générale **D**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 8/2 pour obtenir un solide blanc (3,11g, 8,90mmol, 99%).
HPLC: tr = 3,33min

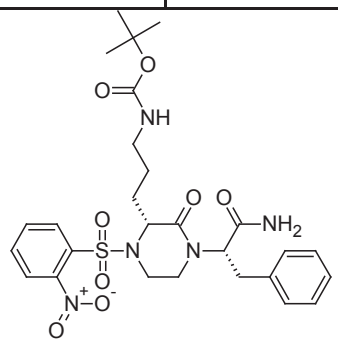
Celui-ci est directement nosylé suivant la méthode générale **K**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 pour obtenir un solide jaune (3,15g, 5,89mmol, 66%).

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.06 (dd, *J* = 1.8, 7.5Hz, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.82-7.70 (m, 2H), 7.37-7.20 (m, 3H), 7.16 (d, *J* = 7.0Hz, 2H), 6.40 (br s, 1H), 6.03 (br s, 1H), 4.51 (br s, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.51-3.30 (m, 2H), 3.07-2.92 (m, 2H), 2.78-2.68 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 14.3Hz, 1H), 1.64 (br s, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.42-1.16 (m, 4H).
HPLC: tr = 3,39min

tert-butyl (3-((S)-4-((S)-1-amino-1-oxo-3-phénylpropan-2-yl)-1-((2-nitrophényl)sulfonyl)-3-oxopipérazin-2-yl)propyl)carbamate	129a
Formule brute: $C_{27}H_{35}N_5O_8S$ **Masse molaire:** 589,66 g.mol^{-1} **Rendement:** 64%	

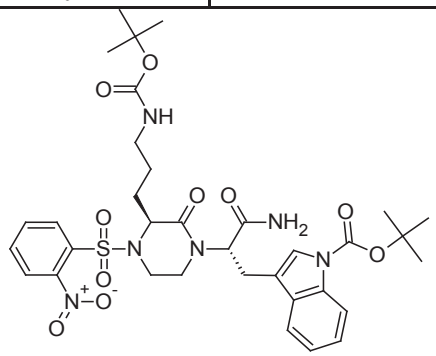
Le composé **128a** (848mg, 1,50mmol) est cyclisé suivant la méthode générale **L**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 95/5 pour obtenir un solide jaune (564mg, 0,96mmol).

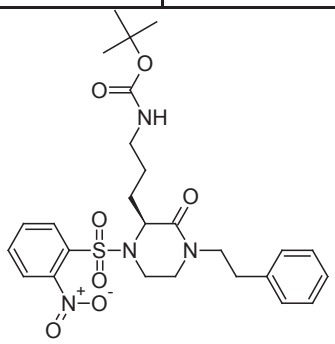
RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 8.00-7.94 (m, 1H), 7.77-7.64 (m, 3H), 7.21-7.05 (m, 5H), 5.28 (dd, *J* = 5.9, 10.9Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 5.6, 7.9Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 14.3Hz, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 3.14-3.03 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.86-2.76 (m, 2H), 1.48-1.37 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.24-1.09 (m, 3H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 173.5, 169.8, 158.3, 149.4, 138.1, 136.0, 133.6, 133.5, 132.1, 130.1(2C), 129.6(2C), 128.0, 125.9, 80.0, 59.9, 58.0, 42.9, 40.8, 40.6, 35.0, 30.9, 28.9(3C), 27.2.
LC/MS: M+H$^+$(-Boc) = 490,2 ; tr = 4,14min

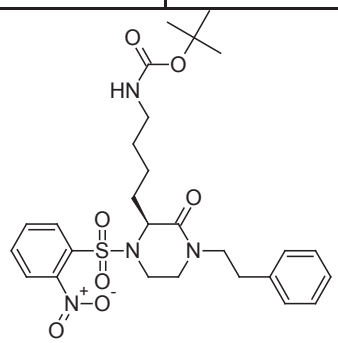
tert-butyl (3-((R)-4-((S)-1-amino-1-oxo-3-phénylpropan-2-yl)-1-((2-nitrophényl)sulfonyl)-3-oxopipérazin-2-yl)propyl)carbamate	129b
Formule brute: $C_{27}H_{35}N_5O_8S$ **Masse molaire:** 589,66 g.mol^{-1} **Rendement:** 81%	

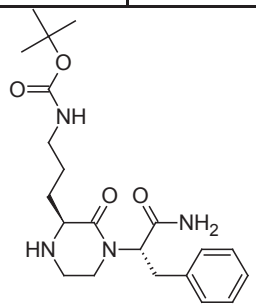
Le composé **128b** (246mg, 0,44mmol) est cyclisé suivant la méthode générale **L**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 95/5 pour obtenir une huile jaune (209mg, 0,35mmol).

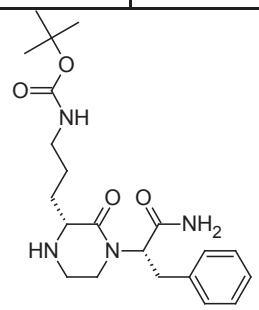
RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 8.04 (d, *J* = 7.9Hz, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 3H), 7.10-7.03 (m, 2H), 5.36-5.34 (m, 1H), 4.32 (dd, *J* = 5.1, 8.4Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 14.6Hz, 1H), 3.56-3.46 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.21-3.13 (m, 1H), 3.06-3.02 (m, 3H), 2.00-1.79 (m, 2H), 1.68-1.48 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.39-1.26 (m, 2H).
HPLC: tr = 8,20min

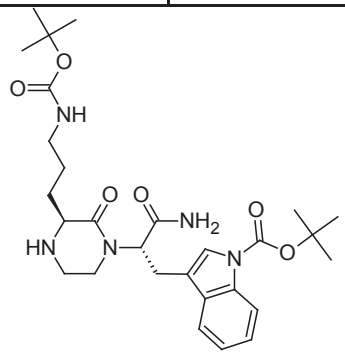
tert-butyl 3-((S)-3-amino-2-((S)-3-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-4-((2-nitrophényl)sulfonyl)-2-oxopiperazin-1-yl)-3-oxopropyl)-1H-indole-1-carboxylate	129c
Formule brute: $C_{32}H_{44}N_6O_{10}S$ **Masse molaire:** 728,75 g.mol^{-1} **Rendement:** 91%	
Le composé **128c** (3,03g, 4,31mmol) est cyclisé suivant la méthode générale **L**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 pour obtenir un solide jaune (2,85g, 3,92mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 8.12-8.04 (m, 2H), 7.80-7.64 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.40-7.19 (m, 3H), 6.07 (br s, 1H), 5.64 (dd, *J* = 6.6, 10.0Hz, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.39-4.34 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 14.4Hz, 1H), 3.33-3.06 (m, 5H), 3.04-2.85 (m, 2H),182-1.72 (m, 2H), 1.67 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.36-1.18 (m, 2H). **HPLC:** tr = 9,95min	

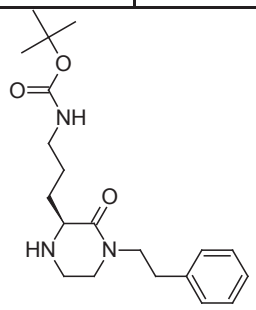
(S)-tert-butyl (3-(1-((2-nitrophényl)sulfonyl)-3-oxo-4-phénéthylpipérazin-2-yl)propyl)carbamate	129d
Formule brute: $C_{26}H_{34}N_4O_7S$ **Masse molaire:** 546,63 g.mol^{-1} **Rendement:** 80%	
Le composé **128d** (1,54g, 2,97mmol) est cyclisé suivant la méthode générale **L**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 95/5 pour obtenir une huile jaune (1,30g, 2,38mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 8.04 (d, *J* = 7.7Hz, 1H), 7.77-7.61 (m, 2H), 7.32-7.19 (m, 4H), 7.19-7.09 (m, 2H), 4.35 (dd, *J* = 5.6, 7.9Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.71-3.56 (m, 2H), 3.44-3.31 (m, 2H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.87-2.62 (m, 3H), 2.01-1.87 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.49-1.41 (m, 9H). **HPLC:** tr = 4,14min	

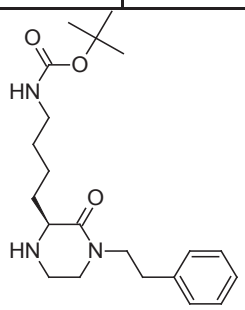
(S)-tert-butyl (4-(1-((2-nitrophényl)sulfonyl)-3-oxo-4-phénéthylpipérazin-2-yl)butyl)carbamate	129e
Formule brute: $C_{27}H_{36}N_4O_7S$ **Masse molaire:** 560,12 g.mol^{-1} **Rendement:** 79%	
Le composé **128e** (3,15g, 5,89mmol) est cyclisé suivant la méthode générale **L**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 pour obtenir une huile jaune (2,61g, 4,66mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 8.04 (d, *J* = 7.7Hz, 1H), 7.76-7.63 (m, 3H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 4.33 (dd, *J* = 4.4, 8.4Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.67-3.57 (m, 1H), 3.44-3.33 (m, 2H), 3.33-3.22 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.90-2.88 (m, 1H), 2.84-2.63 (m, 2H), 2.05-1.87(m, 1H), 1.78-1.75 (m, 1H), 1.54-1.48 (m, 2H), 1.47-1.42 (m, 9H), 1.35-1.13 (m, 2H). **HPLC:** tr = 3,48min	

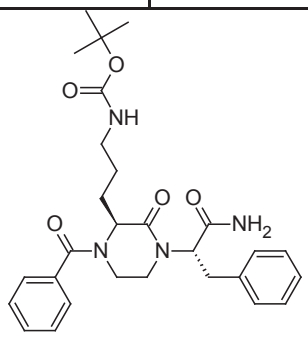
tert-butyl (3-((S)-4-((S)-1-amino-1-oxo-3-phénylpropan-2-yl)-3-oxopipérazin-2-yl)propyl)carbamate	130a
Formule brute: $C_{21}H_{32}N_4O_4$ **Masse molaire:** 404,50 g.mol^{-1} **Rendement:** 57%	
Le composé **129a** (560mg, 0,95mmol) est dénosylé suivant la méthode générale **M**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice, préalablement (traité avec 5% d'Et_3N dans l'Et_2O): CH_2Cl_2/MeOH: 95/5 à 85/15 pour obtenir un solide blanc (217mg, 0,54mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4)** δ = 7.23-7.08 (m, 5H), 5.26 (dd, *J* = 5.3, 11.3Hz, 1H), 3.31-3.24 (m, 2H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 2H), 2.78-2.69 (m, 1H), 1.56-1.44 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.26-1.16 (m, 1H). **HPLC:** tr = 3,99min	

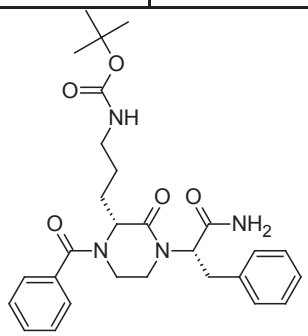
tert-butyl (3-((R)-4-((S)-1-amino-1-oxo-3-phénylpropan-2-yl)-3-oxopipérazin-2-yl)propyl)carbamate	130b
Formule brute: $C_{21}H_{32}N_4O_4$ **Masse molaire:** 404,50 g.mol^{-1} **Rendement:** 68%	
Le composé **129b** (209mg, 0,35mmol) est dénosylé suivant la méthode générale **M**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 95/5 à 85/15 pour obtenir un solide blanc (97mg, 0,24mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$)** δ = 7.26-7.00 (m, 5H), 5.36-5.24 (m, 1H), 3.39-3.28 (m, 2H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.65-2.60n (m, 1H), 1.54-1.48 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.31-1.24 (m, 1H). **HPLC:** tr = 4,01min	

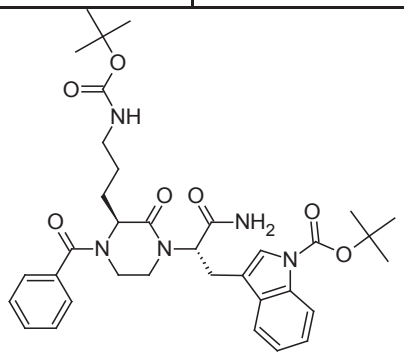
tert-butyl 3-((S)-3-amino-2-((S)-3-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-2-oxopipérazin-1-yl)-3-oxopropyl)-1H-indole-1-carboxylate	130c
Formule brute: $C_{26}H_{41}N_5O_6$ **Masse molaire:** 543,59 g.mol^{-1} **Rendement:** 74%	
Le composé **129c** (200mg, 0,27mmol) est dénosylé suivant la méthode générale **M**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 95/5 à 85/15 pour obtenir un solide jaune pâle (110mg, 0,20mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, CDCl$_3$)** δ = 8.10 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.2Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 6.40 (t, *J* = 6.7Hz, 1H), 5.49 (t, *J* = 9.2Hz, 1H), 5.37-5.27 (m, 1H), 4.84-4.71 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.44-3.14 (m, 5H), 3.13-3.07 (m, 3H), 2.95-2.85 (m, 1H), 1.92-1.75 (m, 3H), 1.68 (s, 9H), 1.44 (s, 9H). **HPLC:** tr = 3,03min	

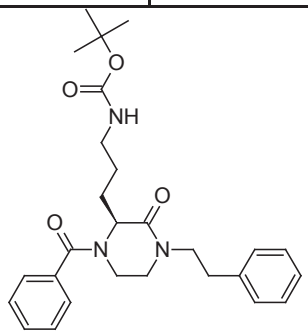
(S)-tert-butyl (3-(3-oxo-4-phénéthylpipérazin-2-yl)propyl)carbamate	130d
Formule brute: $C_{20}H_{31}N_3O_3$ **Masse molaire:** 361,47 g.mol^{-1} **Rendement:** 53%	
Le composé **129d** (250mg, 0,46mmol) est dénosylé suivant la méthode générale **M**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 95/5 à 85/15 pour obtenir une huile jaune (88mg, 0,24mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 7.37-7.17 (m, 5H), 4.79 (br s, 1H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.57-3.43 (m, 2H), 3.39-3.29 (m, 1H), 3.19-3.01 (m, 4H), 2.98-2.82 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.84-1.66 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). **HPLC:** tr = 2,99min	

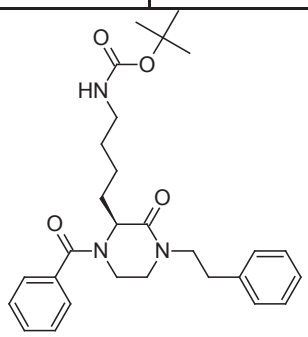
(S)-tert-butyl (4-(3-oxo-4-phénéthylpipérazin-2-yl)butyl)carbamate	130e
Formule brute: $C_{21}H_{33}N_3O_3$ **Masse molaire:** 374,96 g.mol^{-1} **Rendement:** 61%	
Le composé **129e** (500mg, 0,89mmol) est dénosylé suivant la méthode générale **M**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 95/2 à 9/1 pour obtenir une huile jaune (88mg, 0,24mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 7.35-7.18 (m, 5H), 4.58 (br s, 1H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 1H), 3.39 (dd, *J* = 3.6, 8.2Hz, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 3.14 (d, *J* = 6.5Hz, 2H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.94-2.83 (m, 3H), 2.01-1.87 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 3H), 1.45 (s, 9H). **HPLC:** tr = 3,29min	

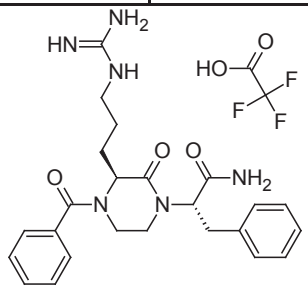
tert-butyl (3-((S)-4-((S)-1-amino-1-oxo-3-phénylpropan-2-yl)-1-benzoyl-3-oxopipérazin-2-yl)propyl)carbamate	131a
Formule brute: $C_{28}H_{36}N_4O_5$ **Masse molaire:** 508,61 g.mol^{-1} **Rendement:** 99%	
Le composé **130a** (217mg, 0,53mmol) est benzoylé suivant la méthode générale **H_1**. Après évaporation du solvant le produit est directement purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 90/10 pour obtenir une huile jaune (267mg, 0,52mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 7.49-7.37 (m, 3H), 7.35-7.26 (m, 5H), 7.19 (d, *J* = 6.8Hz, 2H), 6.25 (br s, 1H), 5.46-5.34 (m, 2H), 5.08 (br s, 1H), 4.58 (br s, 1H), 3.29-3.19 (m, 2H), 3.18-2.99 (m, 4H), 1.74-1.48 (m, 6H), 1.46 (s, 9H). **LC/MS:** M+H$^+$(-Boc) = 409,2 ; tr = 3,92min	

tert-butyl (3-((R)-4-((S)-1-amino-1-oxo-3-phénylpropan-2-yl)-1-benzoyl-3-oxopipérazin-2-yl)propyl)carbamate	131b
Formule brute: $C_{28}H_{36}N_4O_5$ **Masse molaire:** 508,61 g.mol^{-1} **Rendement:** 92%	
Le composé **130b** (97mg, 0,24mmol) est benzoylé suivant la méthode générale **H_1**. Après évaporation du solvant le produit est directement purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 90/10 pour obtenir une huile jaune (112mg, 0,22mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4)** δ = 7.46-7.21 (m, 5H), 5.28-5.15 (m, 1H), 4.97-4.85 (m, 1H), 3.64-3.46 (m, 1H), 3.21-3.04 (m, 6H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.96-1.79 (m, 2H), 1.69-1.52 (m, 2H), 1.42 (s, 6H). **HPLC:** tr = 3,76min	

tert-butyl 3-((S)-3-amino-2-((S)-4-benzoyl-3-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-2-oxopipérazin-1-yl)-3-oxopropyl)-1H-indole-1-carboxylate	131c
Formule brute: $C_{33}H_{45}N_5O_7$ **Masse molaire:** 647,70 g.mol^{-1} **Rendement:** 92%	
Le composé **130c** (105mg, 0,19mmol) est benzoylé suivant la méthode générale **H_1**. Après évaporation du solvant le produit est directement purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 95/5 pour obtenir une huile jaune (115mg, 0,18mmol). **RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$)** δ = 8.12 (d, *J* = 7.5Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.47-7.18 (m, 8H), 6.24 (br s, 1H), 5.53-5.36 (m, 2H), 5.07 (br s, 1H), 4.72 (br s, 1H), 3.36-3.15 (m, 6H), 3.15-2.93 (m, 2H), 1.97-1.77 (m, 2H), 1.67 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.27 (s, 2H). **HPLC:** tr = 3,78min	

(S)-tert-butyl (3-(1-benzoyl-3-oxo-4-phénéthylpipérazin-2-yl)propyl)carbamate	131d
Formule brute: $C_{27}H_{35}N_3O_4$ **Masse molaire:** 465,58 g.mol^{-1} **Rendement:** 60%	
Le composé **130d** (80mg, 0,22mmol) est benzoylé suivant la méthode générale **H_1**. Après évaporation du solvant le produit est directement purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 90/10 pour obtenir une huile jaune (65mg, 0,14mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 7.46-7.38 (m, 3H), 7.31 (d, *J* = 7.3Hz, 4H), 7.26-7.16 (m, 3H), 5.16 (br s, 1H), 4.72 (br s, 1H), 4.58 (br s, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.66-3.44 (m, 2H), 3.38-3.05 (m, 5H), 2.91 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.24-2.04 (m, 1H), 1.90-1.64 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). **HPLC:** tr = 3,99min	

(S)-tert-butyl (4-(1-benzoyl-3-oxo-4-phénéthylpipérazin-2-yl)butyl)carbamate	131e
Formule brute: $C_{28}H_{35}N_3O_4$ **Masse molaire:** 479,07 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 93%	
Le composé **130e** (200mg, 0,53mmol) est benzoylé suivant la méthode générale $\mathbf{H_1}$. Après évaporation du solvant le produit est directement purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 99/1 à 98/2 pour obtenir une huile jaune (237mg, 0,49mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 7.48-7.40 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.5Hz, 5H), 7.22 (t, *J* = 7.0Hz, 32H), 5.19 (br s, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.28 (br s, 1H), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.64-3.46 (m, 3H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.23-3.00 (m, 4H), 2.92 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 2.18-2.01 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.32-1.21 (m, 4H). **HPLC:** tr = 4,06min	

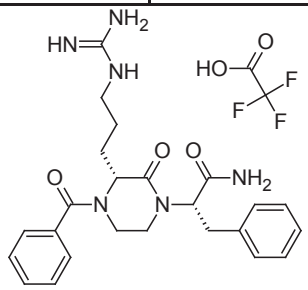
(S)-2-((S)-4-benzoyl-3-(3-guanidinopropyl)-2-oxopiperazin-1-yl)-3-phénylpropanamide.TFA	111a
Formule brute: $C_{26}H_{31}F_3N_6O_5$ **Masse molaire:** 564,55 g.mol^{-1} **Rendement:** 46%	

Le groupement Boc du composé **131a** (267mg, 0,52mmol) est déprotégé suivant la méthode générale **I_1**, pour donner l'amine correspondante sous la forme d'un solide beige (210mg, 0,51mmol, 98%). Puis le produit obtenu est directement engagé dans une réaction de guanilation suivant la méthode générale **N**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 pour obtenir un solide blanc (289mg, 0,44mmol, 86%).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.50-7.42 (m, 3H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.33-7.20 (m, 5H), 5.40 (dd, *J* = 5.3, 11.3Hz, 1H), 5.05-4.90 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 3H), 3.13-3.02 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 2H), 1.58-1.53 (m, 9H), 1.50-1.45 (m, 9H), 1.39-1.28 (m, 2H).
HPLC: tr = 3,49min

Les groupements Boc du composé précedement formé (289mg, 0,44mmol) sont déprotégés suivant la méthode générale **I_1.** Le produit obtenu est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (137mg, 0,024mmol, 55%).

RMN-1H (400 MHz, MeOD-d4) δ = 7.51-7.41 (m, 3H), 7.38-7.22 (m, 7H), 5.29 (dd, *J* = 5.1, 11.4Hz, 1H), 5.02-4.92 (m, 1H), 3.71-3.54 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 2H), 3.27-3.06 (m, 5H), 1.72-1.57 (m, 2H), 1.57-1.38 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 174.0, 172.6, 170.6, 162.9, 138.5, 136.2, 131.5, 130.3(2C), 129.9(2C), 129.7(2C), 127.9(2C), 127.7, 59.5, 56.2, 46.2, 42.8, 41.8, 34.9, 29.9, 26.1.
LC/MS: M+H$^+$ = 451,2 ; tr = 2,52min

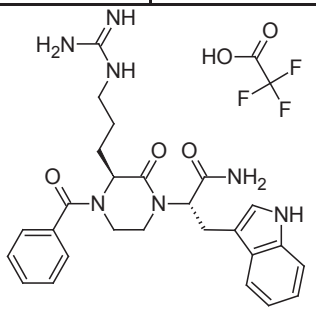
(S)-2-((R)-4-benzoyl-3-(3-guanidinopropyl)-2-oxopipérazin-1-yl)-3-phénylpropanamide.TFA	111b
Formule brute: $C_{26}H_{31}F_3N_6O_5$ **Masse molaire:** 564,55 g.mol^{-1} **Rendement:** 42%	

Le groupement Boc du composé **131b (**112mg, 0,22mmol) est déprotégé suivant la méthode générale **I_1**, pour donner l'amine correspondante sous la forme d'une huile jaune (89mg, 0,22mmol, 99%). Puis le produit obtenu est directement engagé dans une réaction de guanilation suivant la méthode générale **N**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 97/3 pour obtenir un solide blanc (104mg, 0,16mmol, 73%).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.48-7.44 (m, 3H), 7.38-7.21 (m, 7H), 5.23-5.11 (m, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 5H), 3.27-3.08 (m, 3H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.46 (m, 9H).
HPLC: tr = 3,91min

Les groupements Boc du composé précedement formé (104mg, 0,16mmol) sont déprotégés suivant la méthode générale **I_1.** Le produit obtenu est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (51mg, 0,093mmol, 58%).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.48-7.44 (m, 3H), 7.38-7.19 (m, 7H), 5.29-5.57 (m, 1H), 4.91-4.89 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.37-3.30 (m, 4H), 3.21-3.03 (m, 3H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 2H)
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 174.6, 172.8, 170.7, 163.3, 138.5, 131.6, 130.1, 130.0(4C), 129.9(2C), 128.2(2C), 127.8, 59.6, 56.0, 46.0, 42.6, 42.0, 35.4, 29.9, 26.6.
LC/MS: $M+H^+$ = 451,2 ; tr = 2,71min

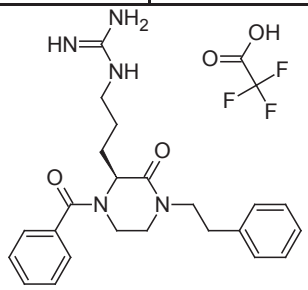
(S)-2-((S)-4-benzoyl-3-(3-guanidinopropyl)-2-oxopipérazin-1-yl)-3-(1H-indol-3-yl)propanamide.TFA	111c
Formule brute: $C_{28}H_{32}F_3N_7O_5$ **Masse molaire:** 603,59 g.mol^{-1} **Rendement:** 37%	

Les groupements Boc du composé **131c** (130mg, 0,20mmol) sont déprotégés suivant la méthode générale **I_1**, pour donner l'amine correspondante. Puis le produit obtenu est directement engagé dans une réaction de guanilation suivant la méthode générale **N**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 10/0 à 98/2 pour obtenir un solide blanc (100mg, 0,14mmol, 72%).

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 11.51 (s, 1H), 9.89 (br s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.50-7.30 (m, 5H), 7.30-6.95 (m, 5H), 6.18 (br s, 1H), 5.64 (dd, *J* = 5.1, 11.7Hz, 1H), 5.51 (br s, 1H), 3.42 (d, *J* = 12.2Hz, 2H), 3.38-3.25 (m, 3H), 3.04-2.82 (m, 2H), 1.70-1.60 (m 4H), 1.53 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 1.37-1.18 (m, 2H).
HPLC: tr = 3,39min

Les groupements Boc du composé précedement formé (100mg, 0,14mmol) sont déprotégés suivant la méthode générale **I_1.** Le produit obtenu est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (48mg, 0,080mmol, 52%).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.57 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.48-7.34 (m, 4H), 7.19-7.06 (m, 4H), 7.05-6.97 (m, 1H), 5.19-5.15 (m, 1H), 4.92-4.86 (m, 1H), 3.46-3.35 (m, 3H), 3.28-3.14 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 3H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.41-1.37 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 1H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 174.7, 172.5, 170.1, 158.6, 138.1, 136.2, 131.4(2C), 129.9(2C), 128.6, 127.6, 124.7, 122.7, 120.2, 119.5, 112.5, 111.1, 60.4, 56.0, 45.9, 42.9, 41.7, 29.5, 26.0, 25.0.
HRMS: $M+H^+$ = 490,25634 ; tr = 3,46min

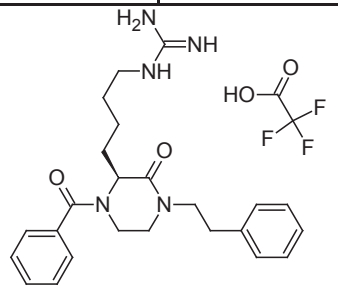
(S)-1-(3-(1-benzoyl-3-oxo-4-phénéthylpipérazin-2-yl)propyl)guanidine.TFA	111d
Formule brute: $C_{25}H_{30}F_3N_5O_4$ **Masse molaire:** 521,52 g.mol^{-1} **Rendement:** 93%	

Le groupement Boc du composé **131d** (64mg, 0,14mmol) est déprotégé suivant la méthode générale $\mathbf{I_1}$, pour donner l'amine correspondante. Puis le produit obtenu est directement engagé dans une réaction de guanilation suivant la méthode générale **N**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 3/7 pour obtenir un solide jaune pâle (84mg, 0,13mmol, 95%).

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 11.50 (s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 7.50-7.14 (m, 10H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.54-3.00 (m, 6H), 2.92 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 2.78-2.75(m, 1H), 1.84-1.80 (m, 4H), 1.50 (s, 18H).
HPLC: tr = 3,56min

Les groupements Boc du composé précedement formé (50mg, 0,083mmol) sont déprotégés suivant la méthode générale $\mathbf{I_1}$**.** Le produit obtenu est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (42mg, 0,080mmol, 98%).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.51-7.39 (m, 3H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 3H), 5.06-4.98 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.61-3.49 (m, 2H), 3.49-3.36 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 2H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.94-2.80 (m, 2H), 2.07-1.94 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 172.8, 169.6, 158.7, 140.0, 136.1, 131.5(2C), 130.1(2C), 130.0(2C), 129.7(2C), 127.8, 127.7, 55.6, 50.0, 42.2, 41.9, 33.9(2C), 29.8, 26.5.
HRMS: $M+H^+$ = 408,21142 ; tr = 3,97min

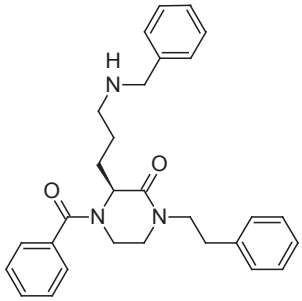
(S)-1-(4-(1-benzoyl-3-oxo-4-phénéthylpipérazin-2-yl)butyl)guanidine.TFA	111e
Formule brute: $C_{26}H_{32}F_3N_5O_4$ **Masse molaire:** 535,01 g.mol^{-1} **Rendement:** 57%	

Le groupement Boc du composé **131e** (115mg, 0,24mmol) est déprotégé suivant la méthode générale $\mathbf{I_1}$, pour donner l'amine correspondante. Puis le produit obtenu est directement engagé dans une réaction de guanilation suivant la méthode générale **N**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 10/0 à 98/2 pour obtenir un solide jaune pâle (84mg, 0,14mmol, 58%).

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 11.51 (s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 7.46-7.16 (m, 10H), 3.70 (td, *J* = 7.0, 13.6Hz, 1H), 3.51-3.16 (m, 6H), 2.92 (t, *J* = 7.1Hz, 2H), 2.03-1.66 (m, 4H), 1.57 (s, 9H), 1.51 (m, 9H), 1.47-1.30 (m, 4H).
HPLC: tr = 3,58min

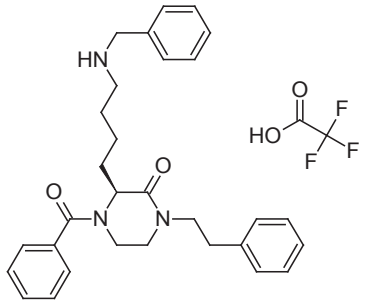
Les groupements Boc du composé précedement formé (84mg, 0,14mmol) sont déprotégés suivant la méthode générale $\mathbf{I_1}$**.** Le produit obtenu est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (81mg, 0,14mmol, 98%).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.53-7.43 (m, 3H), 7.39-7.6 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.27-7.16 (m, 3H), 5.10-5.04 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.60-3.56 (m, 1H), 3.53-3.39 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 3H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.79-1.58 (m, 2H), 1.54-1.51 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4) δ = 172.7, 169.9, 158.7, 140.0, 136.2, 131.5, 130.1(2C), 130.0(2C), 129.7(2C), 127.8, 127.7(2C), 55.8, 50.0, 42.3, 34.0, 32.4, 29.3, 24.2.
LC/MS: $M+H^+$ = 422,2 ; tr = 3,07min

(S)-4-benzoyl-3-(3-(benzylamino)propyl)-1-phénéthylpipérazin-2-one	126a
Formule brute: $C_{29}H_{33}N_3O_2$ **Masse molaire:** 455,59 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 29%	

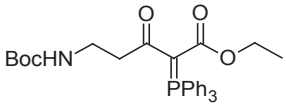
Le groupement Boc du composé **131d** (80mg, 0,17mmol) est déprotégé suivant la méthode générale $\mathbf{I_1}$, pour donner l'amine correspondante. Puis le produit obtenu est solubilisé dans 4mL de THF anhydre, suivi de l'adition du benzaldéhyde (19µL, 0,18mmol, 1,1éq.). Le milieu réactionnel est agité 30 min à t.a., puis 4mL de MeOH sont ajoutés suivi du $NaBH_3CN$ (21mg, 0,33mmol, 2éq.). Le mélange est agité 16h à t.a. Les solvants sont évaporés et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt et de l'HCl 1N. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'AcOEt. Puis la phase aqueuse est basifiée avec une solution saturée de $NaHCO_3$. Celle-ci est extraite 3 fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de NaCl saturée, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées pour obtenir un solide blanc (22mg, 0,048mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.73 (br s, 1H), 7.37-7.07 (m, 15H), 4.92-4.89 (m, 1H), 4.18-3.96 (m, 4H), 3.66-3.37 (m, 4H), 3.24 -2.79 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 4H).
RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 170.7, 167.6, 138.5, 134.5, 130.5, 130.3, 130.0(2C), 129.4, 129.1(2C), 128.8(2C), 128.8(2C), 128.7(2C), 126.7(2C), 51.2, 49.3, 45.9, 41.2, 33.3, 29.7, 29.0, 22.7.
LC/MS: $M+H^+$ = 456,2 ; tr = 3,45min

(S)-4-benzoyl-3-(4-(benzylamino)butyl)-1-phénéthylpipérazin-2-one.TFA	126b
Formule brute: $C_{32}H_{36}F_3N_3O_4$ **Masse molaire:** 583,64 g.mol^{-1} **Rendement:** 34%	

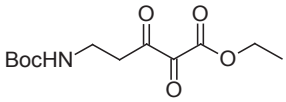
Le groupement Boc du composé **131e** (30mg, 0,079mmol) est déprotégé suivant la méthode générale **I$_1$**, pour donner l'amine correspondante. Puis le produit obtenu est solubilisé dans 1,8mL de THF anhydre, suivi de l'adition du benzaldéhyde (9µL, 0,087mmol, 1,1éq.). Le milieu réactionnel est agité 30 min à t.a., puis 1,8mL de MeOH sont ajoutés suivi du $NaBH_3CN$ (10mg, 0,16mmol, 2éq.). Le mélange est agité 16h à t.a. Les solvants sont évaporés. Le produit obtenu est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (15mg, 0,026mmol).

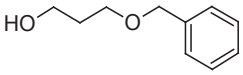
RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.52-7.43 (m, 8H), 7.41-737 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 3H), 5.11-4.99 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.74-3.64 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.52-3.39 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 3H), 2.98-2.83 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.95-1.71 (m, 3H), 1.63-1.45 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 172.7, 169.8, 140.0, 136.2, 132.6, 131.5, 130.9(2C), 130.7(2C), 130.3(2C), 130.0(2C), 130.0(2C), 129.7(2C), 127.8, 127.6, 55.6, 52.3, 50.0, 48.4, 42.2, 40.5, 33.9, 32.2, 26.4, 24.1.
LC/MS: M+H$^+$ = 470,2 ; tr = 3,58min

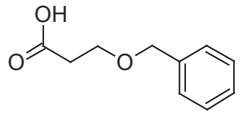
éthyl 5-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-oxo-2-(triphénylphosphoranylidene)pentanoate	148
Formule brute: $C_{30}H_{34}NO_5P$ **Masse molaire:** 519,27 g.mol^{-1} **Rendement:** 74%	

L'acide Boc-β-Ala-OH (300mg, 1,59mmol, 1éq.) est mis en solution dans 7mL de CH_2Cl_2 à 0°C, l'éthyle (triphénylphosphoranyldiène)acétate (552mg, 1,59mmol, 1éq.) est ajouté, suivi de l'EDCI (301mg, 1,59mmol, 1éq.) et enfin de la DMAP (2mg, 0,016mmol, 10%). La réaction est agitée 1h à 0°C puis 16h à t.a. Le milieu réactionnel est dilué avec du CH_2Cl_2, lavé avec une solution de $NaHCO_3$ saturée, séché sur Na_2SO_4 et concentré. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/heptane: 8/2 pour obtenir une huile jaune pâle (608mg, 1,17mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, CDCl$_3$) δ = 7.71-7.62 (m, 6H), 7.58-7.50 (m, 3H), 7.50-7.43 (m, 6H), 3.74 (q, *J* = 7.3Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 5.8Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 5.9Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.70 (t, *J* = 7.0Hz, 3H).
HPLC: tr = 4,27min

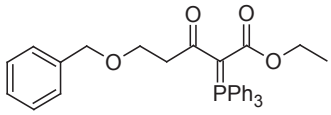
éthyl 5-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2,3-dioxopentanoate	149
Formule brute: $C_{12}H_{19}NO_6$ **Masse molaire:** 273,28 g.mol^{-1} **Rendement:** 81%	
Le composé **148** (600mg, 1,15mmol) est mis en solution dans 13,5mL d'un mélange THF/H_2O: 2/1 à 0°C, puis l'OXONE® est ajouté (1,06g, 1,73mmol, 1,5éq.). Le mélange est agité 16h à t.a. Le THF est évaporé et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur Na_2SO_4 et concentrées. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/AcOEt: 6/4 pour obtenir une huile jaune pâle (258mg, 0,94mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 4.42-4.21 (m, 2H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.28 (t, *J* = 7.3Hz, 3H). **LC/MS:** M+H$^+$(-Boc) = 147,0 ; tr = 3,02min	

3-(benzyloxy)propan-1-ol	154
Formule brute: $C_{10}H_{14}O_2$ **Masse molaire:** 166,22 g.mol^{-1} **Rendement:** 59%	
Le 1,3-propanediol (4,75mL, 65,71mmol, 1éq.) est mis en solution dans 100mL de DMF anhydre, dans un ballon anhydre sous Ar. La solution est refroidie à 0°C, suivi de l'ajout du NaH (1,65g, 68,99mmol, 1,05éq.). Agitation 10min à 0°C suivi de l'ajout de BnCl (7,57mL, 65,71mmol, 1éq.). Le milieu réactionnel est agité 16h à t.a. Ajout d'H_2O, puis la phase aqueuse est extraite 6 fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur Na_2SO_4 et concentrées. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 1/3 pour obtenir une huile incolore (6,5g, 39,11mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 7.43-7.28 (m, 5H), 4.54 (s, 2H), 3.80 (t, *J* = 5.6Hz, 2H), 3.68 (t, *J* = 5.8Hz, 2H), 1.88 (quin, *J* = 5.7Hz, 2H). **HPLC:** tr = 2,45min	

acide 3-(benzyloxy)propanoïque	155
Formule brute: $C_{10}H_{12}O_3$ **Masse molaire:** 180,20 g.mol^{-1} **Rendement:** 74%	

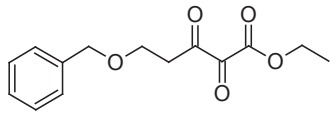
Le composé **154** (6,5g, 39,11mmol) est mis en solution dans 260mL d'acétone. La solution est refroidie à 0°C.
Préparation du réactif de Johns: CrO_3 (5,08g, 50,84mmo, 1,3éq.) est solubilisé dans 9,5mL d'H_2O, suivi de l'ajout d'H_2SO_4 (4,4mL, 82,12mmol, 2,1éq.). Le réactif est introduit au goutte à goutte dans la solution de **154**. La solution devient verte foncée, puis orange. Agitation 16h à t.a. Le mélange est filtré sur celite®. Le filtrat est concentré et le résidu obtenu est dilué dans l'AcOEt et une solution de $NaHCO_3$ saturée. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'AcOEt. Puis elle est acidifiée avec du HCl 1N jusqu'à pH=1-2 et extraite 3 fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur Na_2SO_4 et concentrées pour obtenir une huile jaune pâle (5,22g, 28,95mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.41-7.29 (m, 5H), 4.57 (s, 2H), 3.77 (t, *J* = 6.2Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 6.2Hz, 2H).
HPLC: tr = 2,45min

éthyl 5-(benzyloxy)-3-oxo-2-(triphénylphosphoranylidene)pentanoate	156
Formule brute: $C_{32}H_{31}O_4P$ **Masse molaire:** 510,56 g.mol^{-1} **Rendement:** 69%	

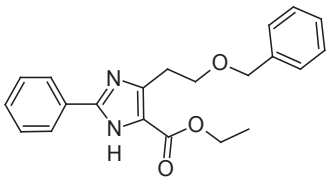
L'acide **155** (1,5g, 8,32mmol, 1éq.) est mis en solution dans 45mL de CH_2Cl_2 à 0°C, l'éthyle (triphénylphosphoranyldiène)acétate (3,04mg, 8,74mmol, 1,05éq.) est ajouté, suivi de l'EDCI (1,58g, 8,32mmol, 1éq.) et enfin de la DMAP (10mg, 0,082mmol, 10%). La réaction est agitée 1h à 0°C puis 16h à t.a. Le milieu réactionnel est dilué avec du CH_2Cl_2, lavé avec une solution de $NaHCO_3$ saturée, séché sur Na_2SO_4 et concentré. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/AcOEt: 8/2 pour obtenir une huile jaune pâle (2,92g, 5,72mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.71-7.60 (m, 6H), 7.53-7.47 (m, 3H), 7.43-7.35 (m, 6H), 7.35-7.28 (m, 4H), 7.27-7.24 m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.87 (t, *J* = 6.5Hz, 2H), 3.74 (q, *J* = 7.2Hz, 2H), 3.27 (t, *J* = 6.5Hz, 2H), 0.68 (t, *J* = 7.2Hz, 3H).
HPLC: tr = 4,01min

éthyl 5-(benzyloxy)-2,3-dioxopentanoate	157
Formule brute: $C_{14}H_{16}O_5$ **Masse molaire:** 264,27 g.mol^{-1} **Rendement:** 88%	

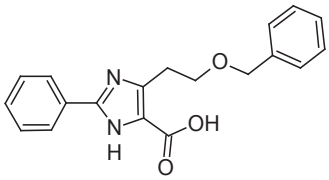
Le composé **156** (2,91mg, 5,71mmol) est mis en solution dans 60mL d'un mélange THF/H_2O:2/1 à 0°C, puis l'OXONE® est ajouté (5,26g, 8,56mmol, 1,5éq.). Le mélange est agité 16h à t.a. Le THF est évaporé et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur Na_2SO_4 et concentrées. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/AcOEt: 8/2 pour obtenir une huile jaune pâle (258mg, 0,94mmol).

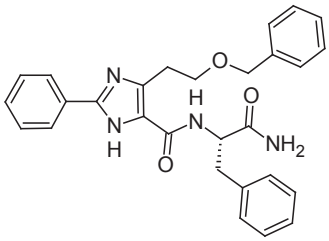
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.32-7.20 (m, 5H), 4.45 (s, 2H), 4.19 (t, *J* = 6.5Hz, 2H), 3.74 (q, *J* = 7.0Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 6.5Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.0Hz, 3H).
HPLC: tr = 3,52min

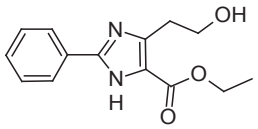
éthyl 4-[2-(benzyloxy)éthyl]-2-phényl-1*H*-imidazole-5-carboxylate	158
Formule brute: $C_{21}H_{22}N_2O_3$ **Masse molaire:** 350,41 g.mol^{-1} **Rendement:** 52%	

Le composé **157** (1,95g, 7,38mmol, 1éq.) est solubilisé dans 45mL d'AcOH, suivi de l'addition NH_4OAc anhydre (6,82g, 88,75mmol, 12éq.) et du benzaldéhyde (1,49mL, 14,76mmol, 2éq.). La solution est chauffée 2h à 70°C. Le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt, lavé 2 fois avec une solution de $NaHCO_3$ saturée et de NaCl saturée, séché sur Na_2SO_4 et concentré. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/AcOEt: 19/1 pour obtenir un solide jaune pâle (1,34g, 3,82mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.13 (br s, 1H), 7.83-7.71 (m, 2H), 7.50-7.30 (m, 8H), 4.59 (s, 2H), 4.37 (q, *J* = 7.2Hz, 2H), 3.87 (t, *J* = 6.1Hz, 2H), 3.38 (t, *J* = 6.1Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.0Hz, 3H)
HPLC: tr =3 ,65min

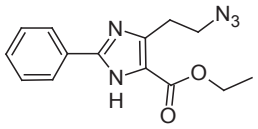
acide 4-[2-(benzyloxy)éthyl]-2-phényl-1*H*-imidazole-5-carboxylique	159
Formule brute: $C_{19}H_{18}N_2O_3$ **Masse molaire:** 322,36 g.mol^{-1} **Rendement:** 52%	
Le composé **158** (150mg, 0,43mmol, 1éq.) est mis en suspension dans 2mL d'un mélange EtOH/H_2O: 1/1 suivi de l'ajout de LiOH (82mg, 3,42mmol, 8éq.) La réaction est chauffée 10min à 100°C au µw. L'EtOH est évaporé et la phase aqueuse est acidifié jusqu'à pH=5. Formation d'un précipité qui est filtré et lavé avec de l'H_2O pour donner un solide blanc (72mg, 0,22mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$)** δ = 7.96-7.85 (m, 2H), 7.60-7.42 (m, 3H), 7.26 (s, 5H), 4.52 (s, 2H), 3.81 (t, *J* = 6.4Hz, 2H), 3.27 (t, *J* = 6.4Hz, 2H). **HPLC:** tr = 2,53min	

acide 4-[2-(benzyloxy)éthyl]-2-phényl-1*H*-imidazole-5-carboxylique	160
Formule brute: $C_{28}H_{28}N_4O_3$ **Masse molaire:** 468,54 g.mol^{-1} **Rendement:** 88%	
L'acide **159** (65mg, 0,20mmol) est couplé à H-Phe-NH_2 suivant la méthode générale **C$_2$**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt pour obtenir un solide blanc (83mg, 0,18mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, CDCl$_3$)** δ = 10.22 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.48-7.29 (m, 13H), 6.09 (br s, 1H), 5.32 (br s, 1H), 4.81 (dd, *J* = 7.0, 7.4Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.86 (t, *J* = 5.4Hz, 2H), 3.47-3.44 (m, 2H), 3.24 (t, *J* = 5.4Hz, 2H). **HPLC:** tr = 3,07min	

éthyl 4-(2-hydroxyéthyl)-2-phényl-1*H*-imidazole-5-carboxylate	162
Formule brute: $C_{14}H_{16}N_2O_3$ **Masse molaire:** 260,29 g.mol^{-1} **Rendement:** 96%	

Le composé **158** (200mg, 0,57mmol, 1éq.) est mis en solution dans 8mL de CH_2Cl_2 anhydre dans un ballon anhydre sous Ar. La solution est refroidie à -78°C suivi de l'ajout au goutte à goutte de BBr_3 (1M/CH_2Cl_2, 3mL, 2,85mmol, 5éq.). le mélange est agité 2h à -78°C. Ajout d'une solution de $NaHCO_3$ saturée jusqu'à pH=7. Le milieu est concentré. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 5/5 à 10/0 pour obtenir un solide blanc (143mg, 0,55mmol).

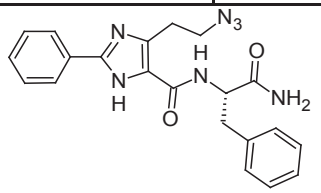
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.89-7.85 (m, 2H), 7.54-7.31 (m, 3H), 6.55 (br s, 2H), 4.39-4.25 (q, *J* = 7.2Hz, 2H), 4.00 (t, *J* = 5.6Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 5.6Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.2Hz, 3H).
HPLC: tr = 1,95min

éthyl 4-(2-azidoéthyl)-2-phényl-1*H*-imidazole-5-carboxylate	163
Formule brute: $C_{14}H_{15}N_5O_2$ **Masse molaire:** 285,30 g.mol^{-1} **Rendement:** 96%	

Le composé **162** (60mg, 0,23mmol, 1éq.) est mis en solution dans 3mL de CH_2Cl_2 anhydre dans un ballon anhydre sous Ar. La solution est refroidie à 0°C suivi de l'ajout d'Et_3N (40µL, 0,25mmol, 1.1éq.) et de MsCl (20µL, 0,25mmol, 1.1éq.). La solution est agitée 1h à 0°C. Le milieu est concentré et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de NaCl saturée, séchée sur Na2SO4 et concentrée pour former un solide blanc.
HPLC: tr = 2,24min

Le solide précédemment obtenu est directement solubilisé dans 3mL de DMF anhydre suivi de l'addition de NaN_3 (30mg, 0,46mmol, 2éq.). La solution est agitée 16h à 70°C. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée pour former un solide blanc (63mg, 0,22mmol).

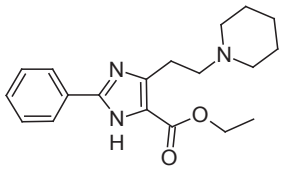
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.33 (br s, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.45-7.32 (m, 3H), 4.35 (q, *J* = 7.2Hz, 2H), 3.62 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.0Hz, 3H).
HPLC: tr = 2,61min

(S)-N-(1-amino-1-oxo-3-phénylpropan-2-yl)-4-(2-azidoéthyl)-2-phényl-1H-imidazole-5-carboxamide	164
Formule brute: $C_{21}H_{21}N_7O_2$ **Masse molaire:** 403,44 g.mol^{-1} **Rendement:** 80%	

Le composé **163** (42mg, 0,15mmol, 1éq.) est mis en suspension dans 1,4mL d'un mélange EtOH/H_2O: 1/1 suivi de l'ajout de NaOH (24mg, 0,59mmol, 4éq.) La réaction est chauffée 1h à 100°C au µw. La solution est acidifiée à pH=1 avec du HCl 2N puis concentrée et lyophilisée.
HPLC: tr = 2,08min

L'acide précédemment obtenu est couplé à H-Phe-NH_2 suivant la méthode générale **C_2**. Le produit est purifié par flash chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 4/6 à 10/0 pour obtenir un solide blanc (48mg, 0,12mmol).

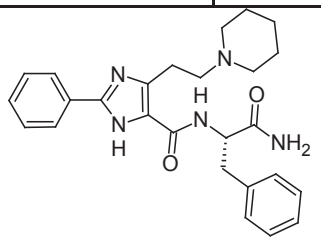
RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.92-7.87 (m, 2H), 7.55-7.36 (m, 3H), 7.34-7.22 (m, 4H), 7.22-7.15 (m, 1H), 4.82 (dd, *J* = 5.8, 8.0Hz, 1H), 3.52 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 3.27-3.04 (m, 4H).
HRMS: M+H$^+$ = 404,18199, tr = 4,80min

éthyl 2-phényl-4-[2-(piperidin-1-yl)éthyl]-1*H*-imidazole-5-carboxylate	166
Formule brute: $C_{19}H_{25}N_3O_2$ **Masse molaire:** 327,42 g.mol^{-1} **Rendement:** 94%	

Le composé **162** (86mg, 0,33mmol, 1éq.) est mis en solution dans 4,3mL de CH_2Cl_2 anhydre dans un ballon anhydre sous Ar. La solution est refroidie à 0°C suivi de l'ajout d'Et_3N (50µL, 0,36mmol, 1.1éq.) et de MsCl (30µL, 0,36mmol, 1.1éq.). La solution est agitée 1h à 0°C. Le milieu est concentré et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée pour former un solide blanc.
HPLC: tr =2,24min

Le solide précédemment obtenu est directement solubilisé dans 6mL de CH_3CN anhydre suivi de l'addition de pipéridine (130µL, 1,32mmol, 4éq.). La solution est agitée 16h à 70°C. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de NaCl saturée, séchée sur Na2SO4 et concentrée pour former un solide jaune pâle (102mg, 0,31mmol).

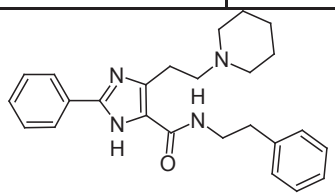
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.91 (d, *J* = 7.3Hz, 2H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.2Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 5.1Hz, 2H), 2.96-2.87 (t, *J* = 5.1Hz, 2H), 2.81-2.55 (m, 4H), 1.88-1.74 (m, 4H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.2Hz, 3H).
HRMS: M+H$^+$ = 328,20062, tr = 3,40min

(S)-N-(1-amino-1-oxo-3-phénylpropan-2-yl)-2-phényl-4-(2-(piperidin-1-yl)éthyl)-1H-imidazole-5-carboxamide	**167a**
Formule brute: $C_{26}H_{31}N_5O_2$ **Masse molaire:** 445,56 g.mol^{-1} **Rendement:** 34%	

Le composé **166** (72mg, 0,22mmol, 1éq.) est mis en suspension dans 2mL d'un mélange EtOH/H_2O: 1/1 suivi de l'ajout de NaOH (44mg, 1,10mmol, 5éq.) La réaction est chauffée 1h à 100°C au µw. La solution est acidifiée à pH=1 avec du HCl 2N puis concentrée et lyophilisée.
HPLC: tr = 1,39min

L'acide précédemment obtenu est couplé à H-Phe-NH_2 suivant la méthode générale $\mathbf{C_2}$. Le milieu est concentré et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le produit obtenu est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (33mg, 0,075mmol).

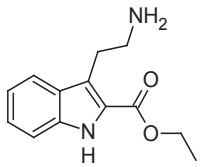
RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.96-7.92 (m, 2H), 7.57-7.47 (m, 3H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 4.84 (dd, *J* = 5.3, 9.0Hz, 1H), 3.59-3.50 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.08 (dd, *J* = 9.0, 13.8Hz, 1H), 3.02-2.85 (m, 2H), 1.97-1.85 (m, 4H), 1.82-1.68 (m, 4H), 1.54-1.48 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 176.1, 173.0, 147.4, 138.4, 134.5, 131.2, 130.8, 130.5, 130.2, 129.6, 129.6, 127.9, 127.0, 61.5, 55.8, 39.5, 24.3, 22.6, 21.7, 20.9.
HRMS: M+H$^+$ = 446,25645, tr = 3,98min

N-phénéthyl-2-phényl-4-(2-(piperidin-1-yl)éthyl)-1H-imidazole-5-carboxamide	167b
Formule brute: $C_{25}H_{30}N_4O$ **Masse molaire:** 402,53 g.mol^{-1} **Rendement:** 54%	

Le composé **166** (43mg, 0,14mmol, 1éq.) est mis en suspension dans 2mL d'un mélange EtOH/H_2O: 1/1 suivi de l'ajout de NaOH (28mg, 0,70mmol, 5éq.) La réaction est chauffée 1h à 100°C au µw. La solution est acidifiée à pH=1 avec du HCl 2N puis concentrée et lyophilisée.
HPLC: tr = 1,39min

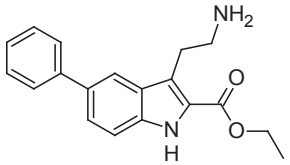
L'acide précédemment obtenu est couplé à la phénéthylamine suivant la méthode générale **C_2**. Le milieu est concentré et le produit est purifié par chromatographie semi-préparative sur C18: H_2O (0,05%TFA)/CH_3CN(0,05%TFA), pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (31mg, 0,077mmol).

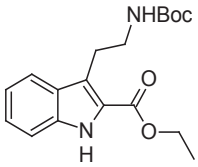
RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d^4) δ = 7.98-7.95 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 3H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.23-7.19 (m, 1H), 3.70-3.56 (m, 4H), 3.04-2.88 (m, 4H), 1.99-1.89 (m, 4H), 1.89-1.73 (m, 4H), 1.57-1.50 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 162.9, 146.3, 139.6, 133.4, 130.9, 129.6, 129.5, 129.1, 128.8, 127.6, 126.7, 126.4, 56.6, 54.0, 41.2, 35.9, 23.5, 21.8, 20.8.
HRMS: M+H$^+$ = 403,25098, tr = 4,83min

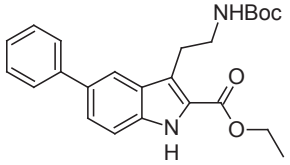
éthyl 3-(2-aminoéthyl)-1*H*-indole-2-carboxylate	178a
Formule brute: $C_{13}H_{16}N_2O_2$ **Masse molaire:** 232,28 g.mol^{-1} **Rendement:** 21%	

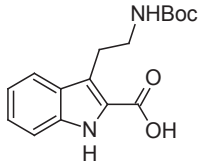
L'aniline (1,17mL, 12,8mmol) et le 1,3-diéthyl 2-(3-chloropropyl)propanedioate (3,0g, 12,7mmol) sont engagés dans une réaction de Japp-Klingemann suivant la méthode générale **O** pour obtenir un solide beige (615mg, 2,65mmol).

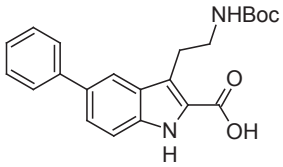
RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.72 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 4.44 (q, *J* = 7.2Hz, 2H), 3.57-3.46 (m, 4H), 1.42 (t, *J* = 7.2Hz, 3H).
HPLC: tr = 3,02min

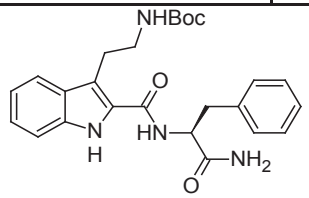
éthyl 3-(2-aminoéthyl)-5-phényl-1*H*-indole-2-carboxylate	178b
Formule brute: $C_{19}H_{20}N_2O_2$ **Masse molaire:** 308,37 g.mol^{-1} **Rendement:** 23%	
La 4-phénylaniline (2,20g, 12,8mmol) et le 1,3-diéthyl 2-(3-chloropropyl)propanedioate (3,0g, 12,7mmol) sont engagés dans une réaction de Japp-Klingemann suivant la méthode générale **O** pour obtenir un solide beige (884mg, 2,87mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 7.79- 7.38 (m, 9H), 3.66 (q, *J* = 7.3Hz, 2H), 1.63-1.52 (m, 2H), 1.37-1.28 (m , 2H), 0.95 (t, *J* = 7.3Hz, 3H). **HPLC:** tr = 3,63min	

éthyl 3-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]éthyl}-1*H*-indole-2-carboxylate	192a
Formule brute: $C_{18}H_{24}N_2O_4$ **Masse molaire:** 332,39 g.mol^{-1} **Rendement:** 95%	
Le composé **178a** (605mg, 2,60mmol) est protégé par un groupement Boc suivant la méthode générale **P** pour obtenir un solide blanc (822mg, 2,47mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 8.80 (br s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.43-7.30 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 1H), 4.73 (br s, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.3Hz, 2H), 3.48-3.44 (m, 2H), 3.38-3.28 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.45 (t, *J* = 7.3Hz, 3H). **HPLC:** tr = 3,63min	

éthyl 3-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]éthyl}-5-phényl-1*H*-indole-2-carboxylate	192b
Formule brute: $C_{24}H_{28}N_2O_4$ **Masse molaire:** 408,49 g.mol^{-1} **Rendement:** 98%	
Le composé **178b** (415mg, 1,34mmol) est protégé par un groupement Boc suivant la méthode générale **P** pour obtenir un solide blanc (577mg, 1,41mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 8.85 (br s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69-7.57 (m, 2H), 7.52-7.40 (m, 3H), 7.40-7.31 (m, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.45 (q, *J* = 7.2Hz, 2H), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.36 (d, *J* = 6.2Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.25 (t, *J* = 7.2Hz, 3H). **HPLC:** tr = 5,06min	

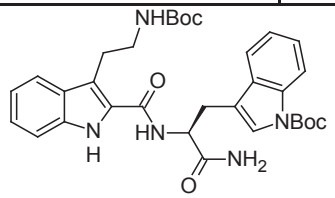
acide 3-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]éthyl}-1*H*-indole-2-carboxilique	193a
Formule brute: $C_{16}H_{20}N_2O_4$ **Masse molaire:** 304,34 g.mol^{-1} **Rendement:** 95%	
Le composé **192a** (180mg, 0,54mmol, 1éq.) est mis en suspension dans 4mL d'un mélange EtOH/H_2O: 1/1 suivi de l'ajout de NaOH (108mg, 2,71mmol, 5éq.). La réaction est agitée 2 jours à t.a. Le milieu est concentré et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt/H_2O. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'AcOEt. La phase aqueuse est acidifié à pH = 2 avec de l'HCl 2N et extraite 3 fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de NaCl saturée, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées pour donner un solide beige (138mg, 0,45mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 8.86 (br s, 1H), 7.73-7.68 (m., 1H), 7.47-7.29 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.47 (br s, 1H), 4.75 (br s, 1H), 3.49 (d, *J* = 5.3Hz, 2H), 3.37-3.34 (m, 2H), 1.41 (s, 9H). **HPLC:** tr = 3,28min	

acide 3-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]éthyl}-5-phényl-1*H*-indole-2-carboxylique	193b
Formule brute: $C_{22}H_{24}N_2O_4$ **Masse molaire:** 380,44 g.mol^{-1} **Rendement:** 94%	
Le composé **192b** (516mg, 1,26mmol, 1éq.) est mis en suspension dans 8mL d'un mélange EtOH/H_2O: 1/1 suivi de l'ajout de NaOH (251mg, 6,62mmol, 5éq.). La réaction est agitée 2 jours à t.a. Le milieu est concentré et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt/H_2O. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'AcOEt. La phase aqueuse est acidifié à pH = 2 avec de l'HCl 2N et extraite 3 fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de NaCl saturée, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées pour donner un solide beige (450mg, 1,18mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 9.05 (br s, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.73-7.34 (m, 7H), 6.48 (br s, 1H), 4.81 (br s, 1H), 3.54-3.52 (m, 2H), 3.44-3.23 (m, 2H), 1.27 (s, 9H). **HPLC:** tr = 4,78min	

(S)-tert-butyl (2-(2-((1-amino-1-oxo-3-phénylpropan-2-yl)carbamoyl)-1H-indol-3-yl)éthyl)carbamate	**194a**
Formule brute: $C_{25}H_{30}N_4O_4$ **Masse molaire:** 450,53 g.mol^{-1} **Rendement:** 97%	

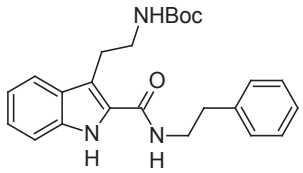
Le composé **193a** (100mg, 0,33mmol) est couplé avec H-Phe-NH_2 suivant la méthode générale **C_1**. Le milieu est concentré et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt/H_2O. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution d'HCl 1N, de $NaHCO_3$ saturée, de NaCl saturée, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées pour donner un solide beige (145mg, 0,32mmol).

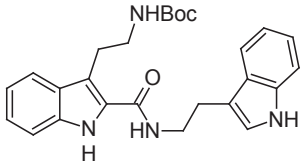
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.32 (br s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.38-7.06 (m, 3H), 6.55 (br s, 1H), 5.69 (br s, 1H), 5.12 (br s, 1H), 5.01 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H), 3.13-3.10 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).
LC/MS: M+H$^+$(-Boc) = 351,2 ; tr = 4,21min

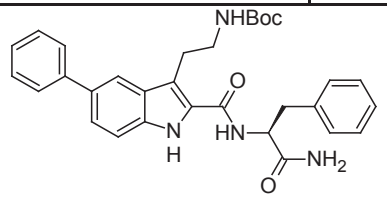
(S)-tert-butyl 3-(3-amino-2-(3-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)éthyl)-1H-indole-2-carboxamido)-3-oxopropyl)-1H-indole-1-carboxylate	**194b**
Formule brute: $C_{32}H_{39}N_5O_6$ **Masse molaire:** 589,68 g.mol^{-1} **Rendement:** 79%	

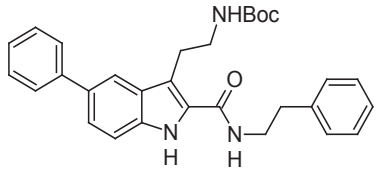
Le composé **193a** (100mg, 0,33mmol) est couplé avec **92b** suivant la méthode générale **C_1**. Le milieu est concentré et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt/H_2O. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution d'HCl 1N, de $NaHCO_3$ saturée, de NaCl saturée, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 95/5 pour obtenir un solide jaune pâle (176mg, 0,30mmol).

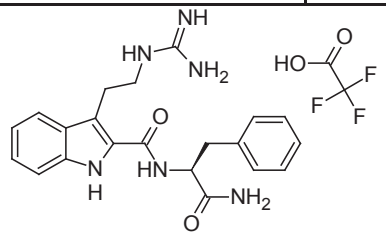
RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d^4) δ = 8.08 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.3Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.31-7.15 (m, 3H), 7.07 (dd, *J* = 7.0, 8.0Hz, 1H), 4.99 (dd, *J* = 5.5, 8.0Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 5.5, 14.7Hz, 1H), 3.23-3.20 (m, 3H), 3.17-3.14 (m, 2H), 1.68-1.62 (m,2H), 1.55 (s, 9H), 1.42-1.34 (m, 9H).
HPLC: tr = 4,30min

tert-butyl (2-(2-(phénéthylcarbamoyl)-1H-indol-3-yl)éthyl)carbamate	194c
Formule brute: $C_{24}H_{29}N_3O_3$ **Masse molaire:** 407,51 g.mol^{-1} **Rendement:** 97%	
Le composé **193a** (130mg, 0,43mmol) est couplé avec la phénéthylamine suivant la méthode générale **C_1**. Le milieu est concentré et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt/H_2O. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution d'HCl 1N, de $NaHCO_3$ saturée, de NaCl saturée, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt pour obtenir un solide jaune pâle (168mg, 0,41mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 9.33 (br s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.33-7.22 (m, 5H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 1H), 4.93 (br s, 1H), 3.84-3.76 (m, 2H), 3.27-3.17 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 2H), 3.04 (t, *J* = 7.5Hz, 2H), 1.47 (s, 9H). **HPLC:** tr = 4,76min	

tert-butyl (2-(2-((2-(1H-indol-3-yl)éthyl)carbamoyl)-1H-indol-3-yl)éthyl)carbamate	194d
Formule brute: $C_{26}H_{30}N_4O_3$ **Masse molaire:** 446,54 g.mol^{-1} **Rendement:** 90%	
Le composé **193a** (43mg, 0,14mmol) est couplé avec la tryptamine suivant la méthode générale **C_1**. Le milieu est concentré et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt/H_2O. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution d'HCl 1N, de $NaHCO_3$ saturée, de NaCl saturée, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 8/2 pour obtenir un solide jaune pâle (56mg, 0,13mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 9.24 (br s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.44-7.32 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 7.16-7.03 (m, 3H), 3.87 (d, *J* = 5.5Hz, 2H), 3.30-3.16 (m, 4H), 3.11-3.01 (m, 2H), 1.48 (s, 9H). **HPLC:** tr = 4,76min	

(S)-tert-butyl (2-(2-((1-amino-1-oxo-3-phénylpropan-2-yl)carbamoyl)-5-phényl-1H-indol-3-yl)éthyl)carbamate	194e
Formule brute: $C_{31}H_{34}N_4O_4$ **Masse molaire:** 526,63 g.mol^{-1} **Rendement:** 70%	
Le composé **193b** (80mg, 0,21mmol) est couplé avec H-Phe-NH_2 suivant la méthode générale **C_1**. Le milieu est concentré et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt/H_2O. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution d'HCl 1N, de $NaHCO_3$ saturée, de NaCl saturée, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 5/5 à 10/0 pour obtenir un solide jaune pâle (76mg, 0,14mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 9.50 (br s, 1H), 7.75-7.17 (m, 14H), 6.64 (br s, 1H), 5.74 (br s, 1H), 5.14-5.12 (br s, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 3.38-3.16 (m, 6H), 1.43 (s, 9H). **HPLC:** tr = 4,92min	

tert-butyl (2-(2-(phénéthylcarbamoyl)-5-phényl-1H-indol-3-yl)éthyl)carbamate	194f
Formule brute: $C_{30}H_{33}N_3O_3$ **Masse molaire:** 483,60 g.mol^{-1} **Rendement:** 82%	
Le composé **193b** (80mg, 0,21mmol) est couplé avec la phénéthylamine suivant la méthode générale **C_1**. Le milieu est concentré et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt/H_2O. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution d'HCl 1N, de $NaHCO_3$ saturée, de NaCl saturée, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt pour obtenir un solide jaune pâle (83mg, 0,17mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 9.29 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.5Hz, 2H), 7.58-7.38 (m, 5H), 7.38-7.14 (m, 7H), 4.96 (br s, 1H), 3.90-3.78 (m, 2H), 3.29-2.25 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 2H), 3.07 (t, *J* = 7.5Hz, 2H), 1.49 (s, 9H). **HPLC:** tr = 5,73min	

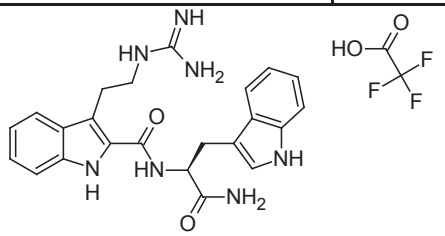
(S)-N-(1-amino-1-oxo-3-phénylpropan-2-yl)-3-(2-guanidinoéthyl)-1H-indole-2-carboxamide.TFA	**170a**
Formule brute: $C_{23}H_{25}F_3N_6O_4$ **Masse molaire:** 506,48 g.mol^{-1} **Rendement:** 53%	

Le groupement Boc du composé **194a** (65mg, 0,32mmol) est déprotégé suivant la méthode générale $\mathbf{I_1}$, pour donner l'amine correspondante.
HPLC: tr = 2,39min

Puis le produit obtenu est directement engagé dans une réaction de guanilation suivant la méthode générale **N**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 95/5 pour obtenir un solide jaune pâle (119mg, 0,20mmol, 63%).
HPLC: tr = 3,62min

Les groupements Boc de la guanidine sont déptotégés suivant la méthode générale $\mathbf{I_1}$. Le produit obtenu est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (79mg, 0,16mmol, 84%).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.52 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 3H), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.17-7.10 (m, 1H), 7.03 (dd, *J* = 7.0, 8.0Hz, 1H), 4.94-4.86 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.09-2.95 (m, 5H)
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 176.9, 164.1, 158.7, 138.5, 137.5, 130.4(2C), 129.6(2C), 128.7, 127.9, 127.4, 126.1, 121.3, 120.4, 119.2, 113.2, 56.2, 43.1, 39.4, 24.9.
LC/MS: M+H$^+$ = 393,2 ; tr = 2,66min

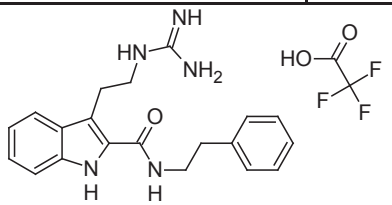
(S)-N-(1-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl)-3-(2-guanidinoéthyl)-1H-indole-2-carboxamide.TFA	**170b**
Formule brute: $C_{25}H_{26}F_3N_7O_4$ **Masse molaire:** 545,51 g.mol^{-1} **Rendement:** 34%	

Les groupements Boc du composé **194b** (170mg, 0,29mmol) sont déprotégés suivant la méthode générale $\mathbf{I_1}$, pour donner l'amine correspondante.
HPLC: tr = 2,61min

Puis le produit obtenu est directement engagé dans une réaction de guanilation suivant la méthode générale **N**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: CH_2Cl_2/MeOH: 98/2 à 95/5 pour obtenir un solide jaune pâle (99mg, 0,16mmol, 55%).
HPLC: tr = 3,62min

Les groupements Boc de la guanidine sont déprotégés suivant la méthode générale $\mathbf{I_1}$. Le produit obtenu est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (48mg, 0,09mmol, 62%).

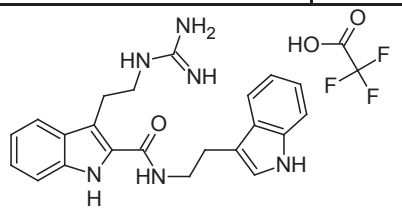
RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.68-7.61 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.99-6.91 (m, 1H), 4.96 (dd, *J* = 5.6, 8.4Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 5.5, 14.3Hz, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 4H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 177.3, 164.2, 158.7, 138.1, 137.6, 128.8, 128.7, 127.6, 126.1, 124.9, 122.6, 121.2, 120.4, 120.0, 119.4, 119.1, 113.2, 112.4, 111.0, 55.5, 43.1, 29.5, 24.9.
LC/MS: M+H$^+$ = 332,2 ; tr = 2,67min

3-(2-guanidinoéthyl)-N-phénéthyl-1H-indole-2-carboxamide.TFA	170c
Formule brute: $C_{22}H_{24}F_3N_5O_3$ **Masse molaire:** 463,45 g.mol^{-1} **Rendement:** 57%	

Le groupement Boc du composé **194c** (160mg, 0,39mmol) est déprotégé suivant la méthode générale $\mathbf{I_1}$, pour donner l'amine correspondante.
Puis le produit obtenu est directement engagé dans une réaction de guanilation suivant la méthode générale **N**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 3/7 pour obtenir un solide jaune pâle (213mg, 0,38mmol, 99%).
HPLC: tr = 3,88min

Les groupements Boc de la guanidine sont déprotégés suivant la méthode générale $\mathbf{I_1}$. Le produit obtenu est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (104mg, 0,22mmol, 57%).

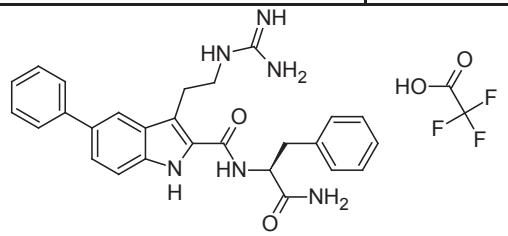
RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.58 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.27-7.17 (m, 5H), 7.14 (td, *J* = 2.9, 6.1Hz, 1H), 7.09-6.99 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.29-3.17 (m, 2H), 2.88 (t, *J* = 7.5Hz, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 164.5, 158.8, 140.5, 137.6, 129.9(2C), 129.6(2C), 128.8, 128.3, 127.5, 126.0, 121.2, 120.4, 118.7, 113.1, 43.5, 42.3, 36.7, 25.1.
HRMS: M+H$^+$ = 350,19944 ; tr = 4,25min

N-(2-(1H-indol-3-yl)éthyl)-3-(2-guanidinoéthyl)-1H-indole-2-carboxamide.TFA	170d
Formule brute: $C_{24}H_{25}F_3N_6O_3$ **Masse molaire:** 502,49 g.mol^{-1} **Rendement:** 30%	

Le groupement Boc du composé **194d** (68mg, 0,15mmol) est déprotégé suivant la méthode générale $\mathbf{I_1}$, pour donner l'amine correspondante.
Puis le produit obtenu est directement engagé dans une réaction de guanilation suivant la méthode générale **N**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 3/7 pour obtenir un solide jaune pâle (57mg, 0,097mmol, 64%).
HPLC: tr = 3,88min

Les groupements Boc de la guanidine sont déprotégés suivant la méthode générale $\mathbf{I_1}$. Le produit obtenu est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (22mg, 0,045mmol, 47%).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.61 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.15-7.07 (m, 3H), 7.03-6.94 (m, 1H), 3.75 (t, *J* = 7.3Hz, 2H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.11 (t, *J* = 7.4Hz, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 164.1, 159.2, 140.8, 140.8, 138.3, 128.8, 126.4, 125.9, 123.8, 123.6, 122.4, 121.2, 120.3, 119.7, 119.3, 118.5, 113.0, 112.3, 43.5, 41.7, 26.5, 25.0.
HRMS: M+H$^+$ = 389,20873 ; tr = 4,36min

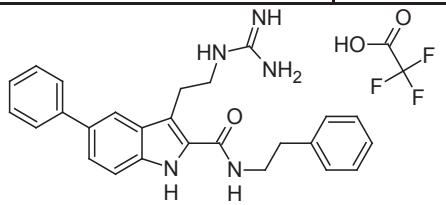
(S)-N-(1-amino-1-oxo-3-phénylpropan-2-yl)-3-(2-guanidinoéthyl)-5-phényl-1H-indole-2-carboxamide.TFA	**170e**
Formule brute: $C_{29}H_{29}F_3N_6O_4$ **Masse molaire:** 582,57 g.mol^{-1} **Rendement:** 49%	

Le groupement Boc du composé **194e** (68mg, 0,13mmol) est déprotégé suivant la méthode générale $\mathbf{I_1}$, pour donner l'amine correspondante.
HPLC: tr = 2,96min

Puis le produit obtenu est directement engagé dans une réaction de guanilation suivant la méthode générale **N**. Le solide obtenu (70mg, 0,10mmol, 81%) est utilisé sans purification supplémentaire.
HPLC: tr = 4,15min

Les groupements Boc de la guanidine sont déprotégés suivant la méthode générale $\mathbf{I_1}$. Le produit obtenu est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (32mg, 0,055mmol, 61%).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.76 (d, *J* = 1.0Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.54 (dd, *J* = 1.8, 8.5Hz, 1H), 7.49-7.34 (m, 6H), 7.28 (t, *J* = 7.5Hz, 3H), 7.21 (d, *J* = 7.3Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 5.4, 9.4Hz, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.19-3.00 (m, 5H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 176.8, 164.0, 158.7, 143.4, 138.5(2C), 137.0, 135.1, 130.4(2C), 129.8(2C), 129.6(2C), 129.3, 128.2(2C), 127.9, 127.6, 125.9, 119.5, 118.5, 113.6, 56.1, 43.1, 39.4, 24.9.
LC/MS: M+H$^+$ = 469,2 ; tr = 3,60min

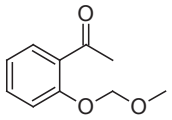
3-(2-guanidinoéthyl)-N-phénéthyl-5-phényl-1H-indole-2-carboxamide.TFA	170f
Formule brute: $C_{28}H_{28}F_3N_5O_3$ **Masse molaire:** 539,55 g.mol^{-1} **Rendement:** 28%	

Le groupement Boc du composé **194f** (75mg, 0,15mmol) est déprotégé suivant la méthode générale $\mathbf{I_1}$, pour donner l'amine correspondante.
HPLC: tr = 3,15min

Puis le produit obtenu est directement engagé dans une réaction de guanilation suivant la méthode générale **N**. Le solide obtenu (78mg, 0,12mmol, 80%) est utilisé sans purification supplémentaire.
HPLC: tr = 4,44min

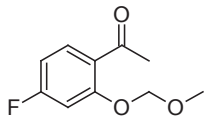
Les groupements Boc de la guanidine sont déprotégés suivant la méthode générale $\mathbf{I_1}$. Le produit obtenu est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (18mg, 0,033mmol, 35%).

RMN-^{1}H (400 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 7.79 (d, *J* = 1.0Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.45-7.33 (m, 4H), 7.29-7.20 (m, 5H), 7.16 (dd, *J* = 2.4, 6.1Hz, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.30-3.25 (s, 2H), 2.95-2.86 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$) δ = 164.4, 158.8, 143.4, 140.5, 137.1, 135.1, 129.9(2C), 129.8(2C), 129.6(2C), 129.4, 129.1, 128.2(2C), 127.6, 127.5, 125.8, 119.0, 118.5, 113.5, 43.5, 42.3, 36.7, 25.0.
LC/MS: M+H$^+$ = 426,2 ; tr = 3,82min

1-[4-fluoro-2-(méthoxyméthoxy)phényl]éthanone	219a
Formule brute: $C_{10}H_{12}O_3$ **Masse molaire:** 180,20 g.mol^{-1} **Rendement:** 98%	

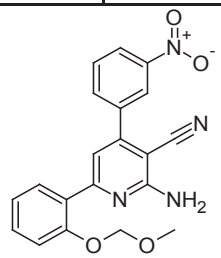
La 2-hydroxyacétophénone (2,0g, 14,69mmol, 1éq.) est solubilisée dans 45mL de THF anhydre dans un ballon sous argon. La solution est refroidie à 0°C, suivi de l'addition progressive du NaH à 60% dans l'huile (705mg, 17,63mmol, 1.2 éq.). La suspension est agitée 20min. Puis le chlorure de chlorométhyl méthyl éther (1172µL, 15,42mmol, 1,05éq.) est introduit goutte à goutte. La réaction est agitée à t.a. sur la nuit. La formation d'un précipité blanc est observée. Le THF est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans un mélange 1/1: AcOEt/H_2O. La phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 et concentrée pour obtenir le composé désiré sous la forme d'une huile jaune (2,6g, 14,43mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, CDCl$_3$) δ = 7.76-7.68 (m, 1H), 7.49-7.40 (m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 0.6, 8.4Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).
HPLC: tr = 2,59min

1-[4-fluoro-2-(méthoxyméthoxy)phényl]éthanone	219b
Formule brute: $C_{10}H_{11}FO_3$ **Masse molaire:** 198,19 g.mol^{-1} **Rendement:** 97%	

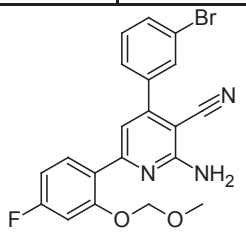
La 4-fluro2-hydroxyacétophénone (2,0g, 12,99mmol, 1éq.) est solubilisé dans 40mL de THF anhydre dans un ballon sous argon. La solution est refroidie à 0°C, suivi de l'addition progressive du NaH à 60% dans l'huile (624mg, 15.58mmol, 1.2 éq.). La suspension est agitée 20min. Puis le chlorure de chlorométhyl méthyl éther (1168µL, 13,64mmol, 1,05éq.) est introduit goutte à goutte. La réaction est agitée à t.a. sur la nuit. La formation d'un précipité blanc est observée. Le THF est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans un mélange 1/1: AcOEt/H_2O. La phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 et concentrée pour obtenir le composé désiré sous la forme d'une huile jaune (2,5g, 12,63mmol).

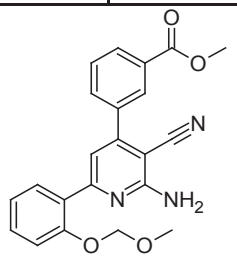
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.81-7.77 (m, 1H), 6.93 (dd, *J* = 2.4, 10.8Hz, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).
HPLC: tr = 2,70min

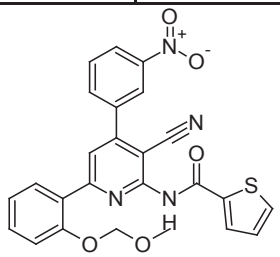
2-amino-6-[2-(méthoxyméthoxy)phényl]-4-(3-nitrophényl)pyridine-3-carbonitrile	220a
Formule brute: $C_{20}H_{16}N_4O_4$ **Masse molaire:** 376,36 g.mol^{-1} **Rendement:** 43%	

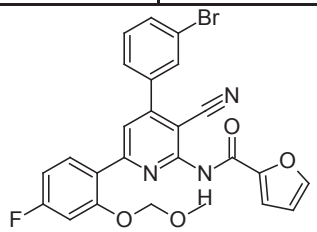
Le composé **219a** (500mg, 2,77mmol, 1éq.) est solubilisé dans 2mL de toluène suivi de l'addition du 3-nitrobenzaldéhyde (419mg, 2,77mmol, 1éq.), du malonitrile (183mg, 2,77mmol, 1éq.) et du NH_4OAc (321mg, 4,16mmol, 1,5éq.). Le mélange est agité 16h à reflux. Le milieu réactionnel est dilué avec une solution de $NaHCO_3$ saturée et extrait 3 fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur Na_2SO_4 et concentrées. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 1/4 pour obtenir un solide jaune (450mg, 1,20mmol).

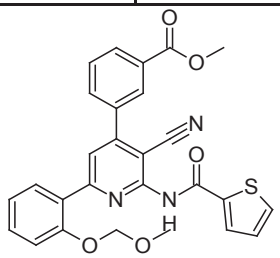
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.45 (m, 1H), 8.40-8.37 (m, 1H), 8.14- 8.11 (m, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.78-7. 75 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 3H), 5.25 (s, 2H), 3.34 (s, 3H).
HPLC: tr = 6,95min

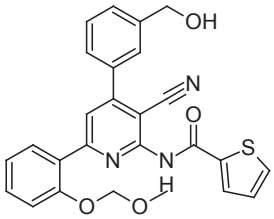
2-amino-4-(3-bromophényl)-6-[4-fluoro-2-(méthoxyméthoxy)phényl]pyridine-3-carbonitrile	220b
Formule brute: $C_{20}H_{15}BrFN_3O_2$ **Masse molaire:** 428,25 g.mol^{-1} **Rendement:** 46%	
La pyridine **220b** est préparée comme décrit dans la publication (composé ***4m***): *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *18*, 3841-3859.	

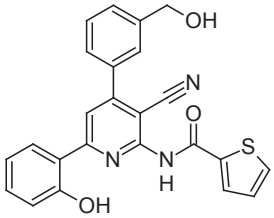
méthyl 3-{2-amino-3-cyano-6-[2-(méthoxyméthoxy)phényl]pyridin-4-yl}benzoate	220c
Formule brute: $C_{22}H_{19}N_3O_4$ **Masse molaire:** 389,40 g.mol^{-1} **Rendement:** 32%	
La pyridine **220c** est préparée comme décrit dans la publication (composé ***4m***): *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *18*, 3841-3859.	

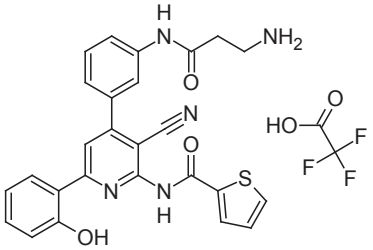
N-(3-cyano-6-(2-(méthoxyméthoxy)phényl)-4-(3-nitrophényl)pyridin-2-yl)thiophène-2-carboxamide	221a
Formule brute: $C_{25}H_{18}N_4O_5S$ **Masse molaire:** 486,50 g.mol^{-1} **Rendement:** 28%	
Le composé **220a** (190mg, 0,50mmol) est acylé avec du chlorure de thiophène-2-carbonyl suivant la méthode générale $\mathbf{H_2}$. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 1/3 pour obtenir un solide jaune (69mg, 0,14mmol). **RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$)** δ = 8.53 (t, *J* = 1.9Hz, 1H) 8.43-8.29 (m, 1H) 8.17-8.14 (m, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.80-7.75 (m, 2H) 7.67-7.65 (m, 1H) 7.49-7.39 (m, 4H) 7.20-7.18 (m, 1H) 5.30 (s, 2H) 3.50 (s, 3H).	

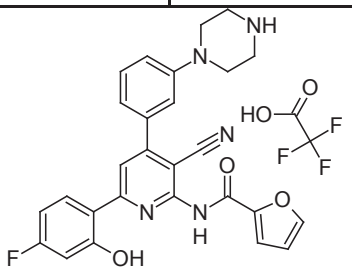
N-(4-(3-bromophényl)-3-cyano-6-(4-fluoro-2-(méthoxyméthoxy)phényl)pyridin-2-yl)furan-2-carboxamide	**221b**
Formule brute: $C_{25}H_{17}BrFN_3O_4$ **Masse molaire:** 522,32 g.mol^{-1} **Rendement:** 76%	
La pyridine **221b** est préparée comme décrit dans la publication (composé ***13***): *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *18*, 5157-5171.	

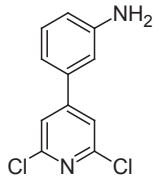
méthyl 3-(3-cyano-6-(2-(méthoxyméthoxy)phényl)-2-(thiophène-2-carboxamido)pyridin-4-yl)benzoate	**221c**
Formule brute: $C_{27}H_{21}N_3O_5S$ **Masse molaire:** 499,54 g.mol^{-1} **Rendement:** 44%	
Le composé **220c** (220mg, 0,56mmol) est acylé avec du chlorure de thiophène-2-carbonyl suivant la méthode générale $\mathbf{H_2}$. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 1/3 pour obtenir un solide jaune (125mg, 0,25mmol). **RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$)** δ = 8.33-16 (m, 3H) 7.94-7.72 (m, 3H) 7.60 (m, 2H) 7.35 (m, 2H) 7.08 (m, 2H) 5.59 (br s, 1H) 5.25 (s, 2H) 3.92 (s, 3H) 3.44 (s, 3H).	

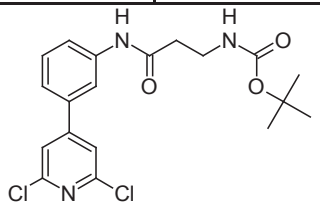
N-(3-cyano-4-(3-(hydroxyméthyl)phényl)-6-(2-(méthoxyméthoxy)phényl)pyridin-2-yl)thiophène-2-carboxamide	**221d**
Formule brute: $C_{26}H_{21}N_3O_4S$ **Masse molaire:** 471,53 g.mol^{-1} **Rendement:** 24%	
Le composé **221c** (125mg, 0,25mmol, 1éq.) est solubilisé dans 5mL de THF suivi de l'ajout du $LiBH_4$ (5,4mg, 0,25mmol, 1éq.). Le mélange est agité 16h à t.a. Le milieu réactionnel est dilué avec de l'H_2O et extrait 3 fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur Na_2SO_4 et concentrées. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 2/1 pour obtenir un solide jaune (28mg, 0,059mmol). **RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$)** δ = 8.70 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 6.7Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.5Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.5Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.44 (s, 3H).	

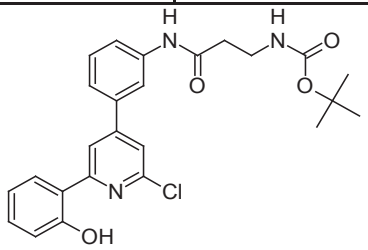
***N*-{3-cyano-4-[3-(hydroxyméthyl)phényl]-6-(2-hydroxyphényl)pyridin-2-yl}thiophène-2-carboxamide**	**1**
Formule brute: $C_{24}H_{17}N_3O_3S$ **Masse molaire:** 427,47 g.mol^{-1} **Rendement:** 67%	
Le composé **221d** (28mg, 0,059mmol, 1éq.) est déprotégé dans une solution d'HCl 4N/dioxane (145µL, 0,59mmol, 10éq.), 2h à t.a. Après évaporation, le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 2/1 pour obtenir un solide jaune (17mg, 0,040mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d$_6$)** δ = 11.46 (s, 1H) 8.20 (s, 1H) 8.16 (m, 2H) 8.00 (m, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.63-7.57 (m, 3H) 7.42-7.38 (m, 1H) 7.31 (m, 1H) 7.02-6.96 (m, 2H) 4.64 (s, 2H). **RMN-^{1}H (101 MHz, DMSO-d$_6$)** δ = 160.8, 158.9, 158.7, 152.5, 144.0, 138.3, 136.1, 134.0, 133.2, 131.6, 129.7, 129.2, 128.9, 128.6, 127.5, 120.1, 119.9, 118.6, 118.4, 115.9, 100.9, 25.6. **LC/MS:** M+H$^+$ = 552,25 ; tr = 2,04min	

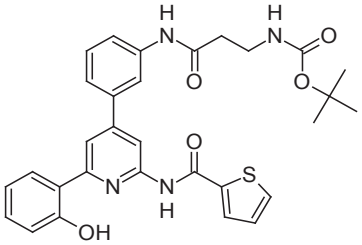
N-(4-(3-(3-aminopropanamido)phényl)-3-cyano-6-(2-hydroxyphényl)pyridin-2-yl)thiophène-2-carboxamide.TFA	**2**
Formule brute: $C_{28}H_{22}F_3N_3O_5S$ **Masse molaire:** 597,56 g.mol^{-1} **Rendement:** 60%	
La pyridine **2** est préparée comme décrit dans la publication (composé ***9b***): *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *18*, 3841-3859.	

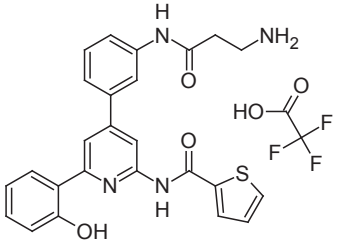
N-(3-cyano-6-(4-fluoro-2-hydroxyphényl)-4-(3-(piperazin-1-yl)phényl)pyridin-2-yl)furan-2-carboxamide.TFA	**200**
Formule brute: $C_{29}H_{23}F_4N_5O_5$ **Masse molaire:** 597,52 g.mol^{-1} **Rendement:** 70%	
La pyridine **200** est préparée comme décrit dans la publication (composé ***15a***): *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *18*, 3841-3859.	

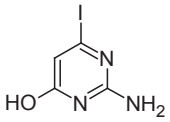
3-(2,6-dichloropyridin-4-yl)aniline	223
Formule brute: $C_{11}H_8Cl_2N_2$ **Masse molaire:** 239,10 g.mol^{-1} **Rendement:** 96%	
La pyridine **223** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***7d***).	

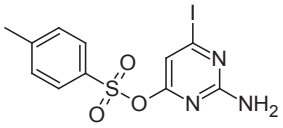
***tert*-butyl (3-{[3-(2,6-dichloropyridin-4-yl)phényl]amino}-3-oxopropyl)carbamate**	**224**
Formule brute: $C_{19}H_{21}Cl_2N_3O_3$ **Masse molaire:** 410,29 g.mol^{-1} **Rendement:** 73%	
La pyridine **224** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***7e***).	

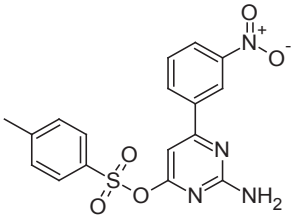
tert-butyl (3-((3-(2-chloro-6-(2-hydroxyphényl)pyridin-4-yl)phényl)amino)-3-oxopropyl)carbamate	**225**
Formule brute: $C_{25}H_{26}ClN_3O_4$ **Masse molaire:** 467,94 g.mol^{-1} **Rendement:** 51%	
La pyridine **225** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***11c***).	

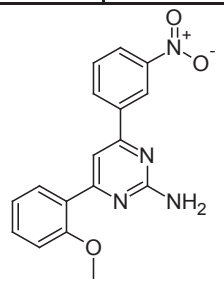
tert-butyl (3-((3-(2-(2-hydroxyphényl)-6-(thiophène-2-carboxamido)pyridin-4-yl)phényl)amino)-3-oxopropyl)carbamate	**226**
Formule brute: $C_{30}H_{30}N_4O_5S$ **Masse molaire:** 558,65 g.mol^{-1} **Rendement:** 57%	
La pyridine **226** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***13c***).	

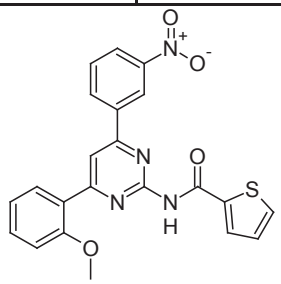
N-(4-(3-(3-aminopropanamido)phényl)-6-(2-hydroxyphényl)pyridin-2-yl)thiophène-2-carboxamide.TFA	203
Formule brute: $C_{27}H_{23}F_3N_4O_5S$ **Masse molaire:** 572,55 g.mol^{-1} **Rendement:** 98%	
La pyridine **203** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***14b***).	

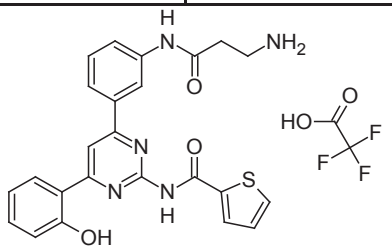
2-amino-6-iodopyrimidin-4-ol	228
Formule brute: $C_4H_4IN_3O$ **Masse molaire:** 236,99 g.mol^{-1} **Rendement:** 83%	
La pyrimidine **228** est préparée comme décrit dans la publication (composé ***11***): *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 12465-12470.	

2-amino-6-iodopyrimidin-4-yl 4-méthylbenzenesulfonate	229
Formule brute: $C_{11}H_{10}IN_3O_3S$ **Masse molaire:** 391 ,18 g.mol^{-1} **Rendement:**60%	
La pyrimidine **229** est préparée comme décrit dans la publication (composé ***12***): *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 12465-12470.	

2-amino-6-(3-nitrophényl)pyrimidin-4-yl 4-méthylbenzenesulfonate	230
Formule brute: $C_{17}H_{14}N_4O_5S$ **Masse molaire:** 386,38 g.mol^{-1} **Rendement:** 60%	
Le compose **229** (737mg, 1,88mmol) est couplé à l'acide 3-nitrophénylboronique par une réaction de Suzuki-Miyaura suivant la méthode générale $\mathbf{Q_1}$. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 1/2 pour obtenir un solide jaune (436mg, 1,13mmol). **RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$):** δ = 8.83 (s, 1H), 8.37-8.24 (m, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 7.71-7.62 (m, 1H), 7.45-7.31 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 5.23 (br s, 2H), 2.49 (s, 3H).	

4-(2-méthoxyphényl)-6-(3-nitrophényl)pyrimidin-2-amine	231
Formule brute: $C_{17}H_{14}N_4O_3$ **Masse molaire:** 322,32 g.mol^{-1} **Rendement:** 52%	
Le compose **230** (300mg, 0,77mmol) est couplé à l'acide 2-méthoxyphénylboronique par une réaction de Suzuki-Miyaura suivant la méthode générale **Q_1**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 1/2 pour obtenir un solide jaune (130mg, 0,40mmol). **RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$):** δ = 8.93 (s, 1H), 8.42-8.30 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.15-7.02 (m, 2H), 5.22 (br. s., 2H), 3.93 (s, 3H).	

N-(4-(2-méthoxyphényl)-6-(3-nitrophényl)pyrimidin-2-yl)thiophène-2-carboxamide	232
Formule brute: $C_{22}H_{16}N_4O_4S$ **Masse molaire:** 432,45 g.mol^{-1} **Rendement:**50%	
Le compose **231** (130mg, 0,40mmol) est acylé avec le chlorure de 2-thiophènecarbonyle suivant la méthode générale **H_2**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 1/2 pour obtenir un solide jaune (86mg, 0,20mmol). **RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$):** δ = 8.97 (br s, 1H) 8.64-8.62 (m, 2H) 8.40-8.36 (m, 1H) 8.26 (s, 1H) 8.19-8.16 (m, 1H) 8.00 (m, 1H) 7.78 (m, 1H) 7.74 (m, 1H) 7.64 (m, 1H) 7.54-7.48 (m, 1H) 7.16-7.14 (m, 1H) 7.10-7.07 (m, 1H) 3.99 (s, 3H).	

N-(4-(3-(3-aminopropanamido)phényl)-6-(2-hydroxyphényl)pyrimidin-2-yl)thiophène-2-carboxamide.TFA	207
Formule brute: $C_{26}H_{22}F_3N_5O_5S$ **Masse molaire:** 573,54 g.mol^{-1} **Rendement:** 14%	

Le groupement nitro du composé **232** (95mg, 0,22mmol) est réduit suivant la méthode générale **R** pour obtenir une huile incolore (90mg, 0,20mmol, 99%).
Le produit obtenu est directement couplé au Boc-β-Ala-OH suivant la méthode générale $\mathbf{C_3}$. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 1/2 pour obtenir un solide blanc (60mg, 0,10mmol, 47%).

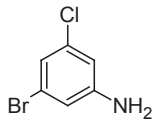
RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$): δ = 10.63 (br s, 1H) 8.26 (br s, 1H) 8.10 (s, 1H) 8.04-8.00 (m, 2H) 7.83-7.73 (m, 3H) 7.63 (m, 1H) 7.50-7.40 (m, 2H) 7.19-7.16 (m, 1H) 7.12-7.09 (m, 1H) 7.06-7.03 (m, 1H) 5.20 (br s, 1H) 3.96 (s, 3H) 3.52-3.48 (t, *J* = 5.7Hz, 2H) 2.65-2.61 (t, *J* = 5.7Hz, 2H) 1.44 (s, 9H).

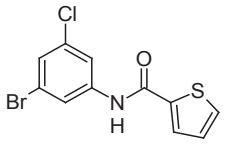
Le groupement Boc est déprotégé suivant la méthode générale $\mathbf{I_1}$. Un solide beige est obtenu (21mg, 0,044mmol, 44%).

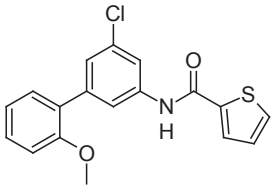
RMN-^{1}H (400MHz, MeOD-d_4): 8.49 (s, 1H) 8.26 (s, 1H) 8.13-8.10 (m, 1H) 8.04 (m, 1H) 7.98-7.95 (m, 1H) 7.81 (m, 1H) 7.78-7.74 (m, 1H) 7.55-7.48 (m, 2H) 7.25-7.20 (m, 2H) 7.16-7.10 (m, 1H) 4.01 (s, 3H) 3.05 (t, *J* = 5.7Hz, 2H) 2.63 (t, *J* = 5.7Hz, 2H).

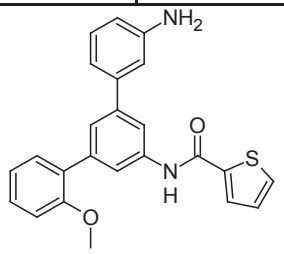
Le produit précédemment obtenu est déméthylé suivant la méthode générale **S**. Après précipitation dans un mélange CH_2Cl_2/heptane, un solide beige (17mg, 0,030mmol, 75%) est obtenu.

RMN-^{1}H (400MHz, MeOD-d_4): δ = 8.69 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28-8.19 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 4.5Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.9Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 4.4Hz, 1H), 7.13-7.05 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 3.36-3.32 (m, 2H), 2.93 (t, *J* = 6.4Hz, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4): δ = 171.1, 170.4, 164.6, 160.4, 160.1, 154.5, 142.2, 141.0, 137.2, 137.0, 136.6, 133.8, 131.2, 131.1, 130.0, 125.8, 125.6, 122.2, 120.9, 119.3, 116.3, 109.3, 37.2, 34.4.
LC/MS: $M+H^+$ = 460,0 ; tr = 3,74min

3-bromo-5-chloroaniline	234
Formule brute: C_6H_5BrClN **Masse molaire:** 206,77 g.mol^{-1} **Rendement:** 74%	
Le 1-bromo-3-chloro-5-nitrobenzène (400mg, 1,69mmol) est réduit suivant la méthode générale **R**, pour obtenir un solide blanc (260mg, 1,36mmol). **RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$):** δ = 6.92-6.79 (m, 1H), 6.76-6.67 (m, 1H), 6.62-6.58 (m, 1H), 3.79 (br s, 2H). **HPLC:** tr = 3,56min	

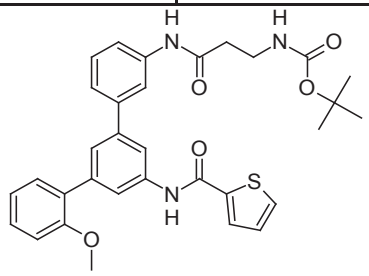
N-(3-bromo-5-chlorophényl)thiophène-2-carboxamide	235
Formule brute: $C_{11}H_7BrClNOS$ **Masse molaire:** 316,60 g.mol^{-1} **Rendement:** 98%	
Le composé **234** (260mg, 1,26mmol) est acylé avec du chlorure de 2-thiophènecarbonyle suivant la méthode générale $\mathbf{H_2}$. Le produit est purifié par flash chromatographie AcOEt/heptane: 5/95 à 5/5 pour obtenir un solide blanc (390mg, 1,23mmol). **RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$):** δ = 7.76-7.69 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.60 (dd, *J* = 1.2, 5.0Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 1.7Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 3.7, 5.0Hz, 1H) **HPLC:** tr = 4,50min	

N-(5-chloro-2'-méthoxybiphényl-3-yl)thiophène-2-carboxamide	236
Formule brute: $C_{18}H_{14}ClNO_2S$ **Masse molaire:** 343,83 g.mol^{-1} **Rendement:** 83%	
Le composé **235** (200mg, 0,63mmol) est couplé à l'acide 2-méthoxyphénylboronique par une réaction de Suzuki-Miyaura suivant la méthode générale $\mathbf{Q_1}$. Le produit est purifié par flash chromatographie AcOEt/heptane: 1/9 à 5/5 pour obtenir un solide jaune pâle (181mg, 0,53mmol). **RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$):** δ = 7.79 (t, *J* = 2.0Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 1.2, 3.7Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 3H), 7.14 (dd, *J* = 3.7, 5.0Hz, 1H), 7.06-6.97 (m, 2H), 3.84 (s, 3H). **HPLC:** tr = 4,38min	

N-(3''-amino-2-méthoxy-1,1':3',1''-terphényl-5'-yl)thiophène-2-carboxamide	237
Formule brute: $C_{24}H_{20}N_2O_2S$ **Masse molaire:** 400,49 g.mol^{-1} **Rendement:** 61%	

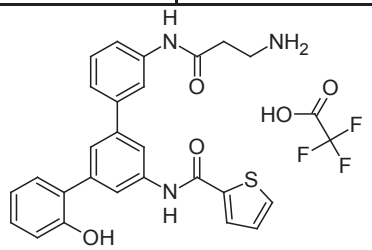
Le composé **236** (95mg, 0,28mmol, 1éq.) est introduit dans un tube micro-onde sous Ar avec le K_2CO_3 (115mg, 0,82mmol, 3éq.), l'acide 3-aminophénylboronique (45mg, 0,33mmol, 1,2éq.), 0,6mL de DMF et 0,6mL d'H_2O. Le mélange est dégazé avec de l'Ar, puis sont introduits le $Pd(OAc)_2$ (6mg, 0,027mmol, 0,1éq.) et le SPhos (22mg, 0,055mmol, 0,2éq.). Le tube est scellé et la réaction est agité 15min au µw à 150°C. Après évaporation des solvants. Le produit est purifié par flash chromatographie AcOEt/heptane: 3/7 à 8/2 pour obtenir un solide blanc (67mg, 0,17mmol).

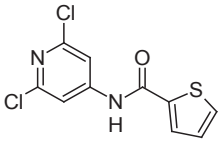
RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ = 7.94 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 5.0Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (dd, *J* = 1.8, 7.5Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.15 (dd, *J* = 3.9, 4.9Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5Hz, 2H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.70 (d, *J* = 10.0Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (br s, 2H).
HPLC: tr = 3,09min

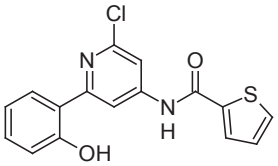
tert-butyl (3-((2''-méthoxy-5'-(thiophène-2-carboxamido)-[1,1':3',1''-terphényl]-3-yl)amino)-3-oxopropyl)carbamate	238
Formule brute: $C_{32}H_{33}N_4O_5S$ **Masse molaire:** 571,69 g.mol^{-1} **Rendement:** 77%	

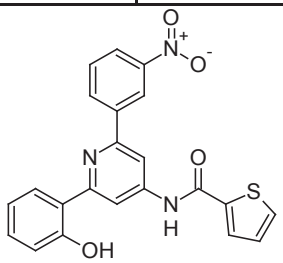
Le composé **237** (105mg, 0,26mmol) est couplé au Boc-β-Ala-OH suivant la méthode générale **C$_3$**. Le produit est purifié par flash chromatographie AcOEt/heptane: 1/9 à 5/5 pour obtenir un solide jaune pâle (116mg, 0,20mmol).

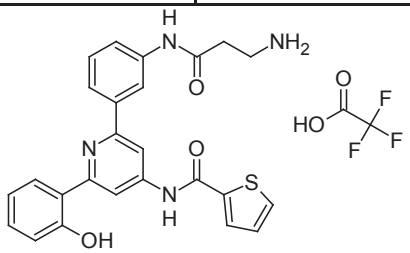
RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ = 7.99 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 1.0, 3.8Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.52 (t, *J* = 1.5Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 4H), 7.14 (dd, *J* = 3.8, 5.0Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 2H), 5.22 (br s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.51 (q, *J* = 6.0Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 5.8Hz, 2H), 1.43 (s, 9H).
HPLC: tr = 4,25min

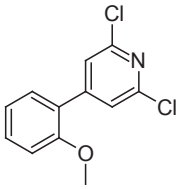
N-(3''-(3-aminopropanamido)-2-hydroxy-[1,1':3',1''-terphényl]-5'-yl)thiophène-2-carboxamide.TFA	204
Formule brute: $C_{28}H_{24}F_3N_3O_5S$ **Masse molaire:** 571,56 g.mol^{-1} **Rendement:** 82%	
Le groupement Boc du composé **238** (106mg, 0,18mmol) est déprotégé suivant la méthode générale $\mathbf{I_1}$. **HPLC:** tr = 3,07min Le produit obtenu est directement engagé dans une réaction de déméthylation suivant la méthode générale **S**. Le produit est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0,05%TFA)/MeOH, pour obtenir après lyophilisation un solide blanc (87mg, 0,15mmol). **RMN-^{1}H (400MHz, MeOD-d$_4$):** δ = 7.93-7.86 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 4.3Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.5Hz, 1H), 7.37-7.24 (m, 3H), 7.17-7.07 (m, 2H), 6.93-6.83 (m, 2H), 3.21 (t, *J* = 6.1Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 6.3Hz, 2H). **RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d$_4$):** δ = 170.5, 162.9, 155.3, 142.9, 142.2, 141.4, 140.6, 139.9, 139.6, 132.4, 131.6, 130.2, 130.2, 129.8, 129.3, 128.9, 125.4, 124.0, 122.4, 121.0, 120.1, 119.8, 119.3, 117.0, 36.8, 33.6. **LC/MS:** M+H$^+$ = 458,2 ; tr = 3,52min	

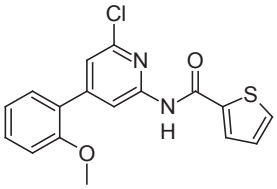
N-(2,6-dichloropyridin-4-yl)thiophène-2-carboxamide	239
Formule brute: $C_{10}H_6Cl_2N_2OS$ **Masse molaire:** 273,14 g.mol^{-1} **Rendement:** 90%	
La pyridine **239** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***8***).	

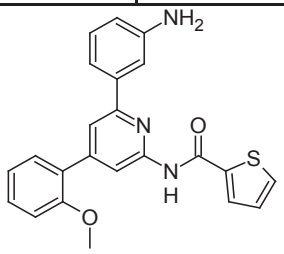
N-[2-chloro-6-(2-hydroxyphényl)pyridin-4-yl]thiophène-2-carboxamide	240
Formule brute: $C_{16}H_{11}ClN_2O_2S$ **Masse molaire:** 330,79 g.mol^{-1} **Rendement:** 72%	
La pyridine **240** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***19***).	

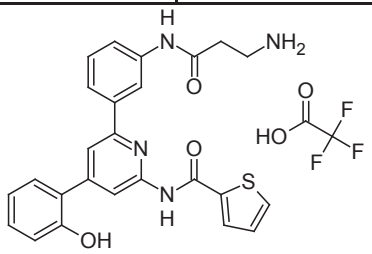
***N*-[2-(2-hydroxyphényl)-6-(3-nitrophényl)pyridin-4-yl]thiophène-2-carboxamide**	**241**
Formule brute: $C_{22}H_{15}N_3O_4S$ **Masse molaire:** 417,44 g.mol^{-1} **Rendement:** 82%	
La pyridine **241** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***20***).	

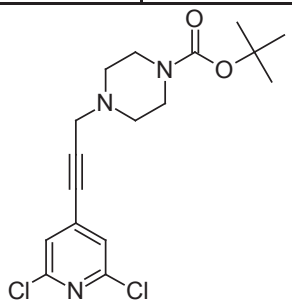
N-{2-[3-(3-aminopropanamido)phényl]-6-(2-hydroxyphényl)pyridin-4-yl}thiophène-2-carboxamide.TFA	**206**
Formule brute: $C_{27}H_{23}F_3N_4O_5S$ **Masse molaire:** 572,55 g.mol^{-1} **Rendement:** 40%	
La pyridine **206** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***21***).	

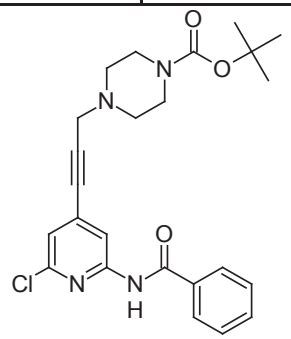
2,6-dichloro-4-(2-méthoxyphényl)pyridine	**242**
Formule brute: $C_{12}H_9Cl_2NO$ **Masse molaire:** 254,11 g.mol^{-1} **Rendement:** 98%	
La pyridine **242** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***7a***).	

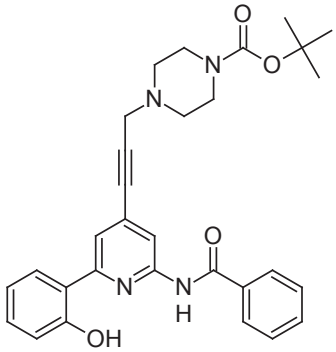
***N*-[6-chloro-4-(2-méthoxyphényl)pyridin-2-yl]thiophène-2-carboxamide**	**243**
Formule brute: $C_{17}H_{13}ClN_2O_2S$ **Masse molaire:** 344,81 g.mol^{-1} **Rendement:** 44%	
La pyridine **243** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***12a***).	

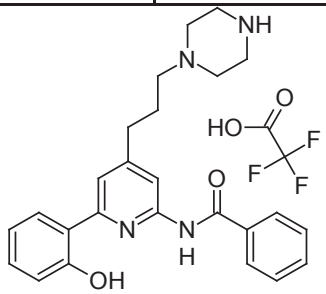
***N*-[6-(3-aminophényl)-4-(2-méthoxyphényl)pyridin-2-yl]thiophène-2-carboxamide**	**244**
Formule brute: $C_{23}H_{19}N_3O_2S$ **Masse molaire:** 401,48 g.mol^{-1} **Rendement:** 90%	
La pyridine **244** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***17***).	

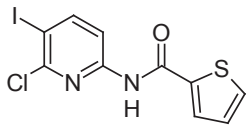
N-{6-[3-(3-aminopropanamido)phényl]-4-(2-hydroxyphényl)pyridin-2-yl}thiophène-2-carboxamide	**205**
Formule brute: $C_{27}H_{23}F_3N_4O_5S$ **Masse molaire:** 572,55 g.mol^{-1} **Rendement:** 58%	
La pyridine **205** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***18***).	

***tert*-butyl 4-[3-(2,6-dichloropyridin-4-yl)prop-2-yn-1-yl]piperazine-1-carboxylate**	**246**
Formule brute: $C_{17}H_{21}Cl_2N_3O_2$ **Masse molaire:** 370,27 g.mol^{-1} **Rendement:** 95%	
La pyridine **246** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***9***).	

tert-butyl 4-(3-(2-benzamido-6-chloropyridin-4-yl)prop-2-yn-1-yl)piperazine-1-carboxylate	**247**
Formule brute: $C_{24}H_{27}ClN_4O_3$ **Masse molaire:** 454,95 g.mol^{-1} **Rendement:** 48%	
La pyridine **247** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***12b***).	

tert-butyl 4-(3-(2-benzamido-6-(2-hydroxyphényl)pyridin-4-yl)prop-2-yn-1-yl)piperazine-1-carboxylate	**248**
Formule brute: $C_{30}H_{32}N_4O_4$ **Masse molaire:** 512,60 g.mol^{-1} **Rendement:** 62%	
La pyridine **248** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***15***).	

N-[6-(2-hydroxyphényl)-4-[3-(piperazin-1-yl)propyl]pyridin-2-yl]benzamide.TFA	**209**
Formule brute: $C_{27}H_{29}F_3N_4O_4$ **Masse molaire:** 530,54 g.mol^{-1} **Rendement:** 79%	
La pyridine **209** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***16***).	

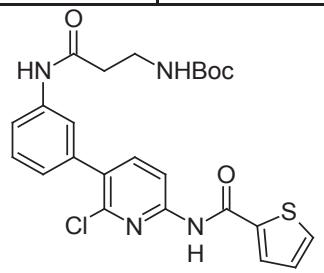
***N*-(6-chloro-5-iodopyridin-2-yl)thiophène-2-carboxamide**	**250**
Formule brute: $C_{10}H_6ClIN_2OS$ **Masse molaire:** 364,59 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 63%	

La 2-amino-6-chloropyridine (500mg, 3,89mmol, 1éq.) est solubilisée dans 5mL de DMF, suivi de l'addition du NIS (875mg, 3,89mmol, 1éq.). La solution est agitée toute la nuit. Le DMF est évaporé et le résidu obtenu est dilué dans de l'AcOEt/H_2O. Après extraction de la phase aqueuse, la phase organique est lavée avec une solution de NaCl saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Un solide beige est obtenu (879mg, 3,45mmol, 89%).

RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ = 7.75 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 4.58 (br s, 2H).
HPLC: tr = 3,49min

La pyridine précédement obtenue (150mg, 0,59mmol, 1éq.) est mise en solution dans 1mL de pyridine, puis le chlorure de 2-thiophènecarbonyle (76µL, 0,707mmol, 1,2éq.) est ajouté. La solution est agitée à 70°C durant 2h. La pyridine est évaporée et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 9/1 pour donner un solide blanc (142mg, 0,39mmol, 71%).

RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ = 11.26 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 4.7Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.1Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.21 (t, *J* = 4.2Hz, 1H).
HPLC: tr = 4,77min

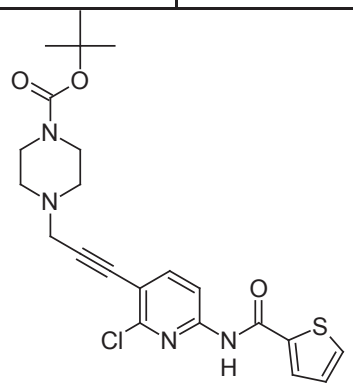
tert-butyl (3-((3-(2-chloro-6-(thiophène-2-carboxamido)pyridin-3-yl)phényl)amino)-3-oxopropyl)carbamate	251
Formule brute: $C_{24}H_{25}ClN_4O_4S$ **Masse molaire:** 500,99 g.mol^{-1} **Rendement:** 85%	

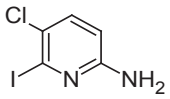
L'acide 3-aminophénylboronique est introduit sur la pyridine **250** (100mg, 0,27mmol) suivant la méthode générale pour la réaction de Suzuki-Miyaura $\mathbf{Q_2}$. Après purification par flash chromatographie sur gel de silice: AcOEt/Heptane: 5/98 à 3/7, un solide blanc (85mg, 0,26mmol, 94%) est obtenu.

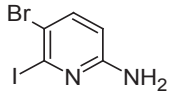
RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ = 8.43 (br s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 1.3, 3.8Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 1.3, 5.0Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.18 (dd, *J* = 3.8, 5.0Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 6.79-6.77 (m, 1H), 6.76-6.71 (m, 1H), 3.77 (br s, 2H).
HPLC: tr = 3,14min

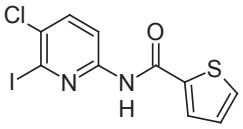
En suivant la procédure générale de couplage peptidique $\mathbf{C_3}$ et après purification par flash chromatographie sur gel de silice: AcOEt/Heptane: 5/98 à 3/7, un solide blanc est obtenu (116mg, 0,23mmol, 90%).

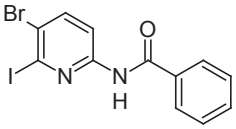
RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ = 8.44 (br s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 1.0, 3.8Hz, 2H), 7.64 (dd, *J* = 1.3, 5.0Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.9Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.5Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 3.8, 4.8Hz, 1H), 5.14 (br s, 1H), 3.56-3.50 (m, 2H), 2.65 (t, *J* = 5.8Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).
HPLC: tr = 4,51min

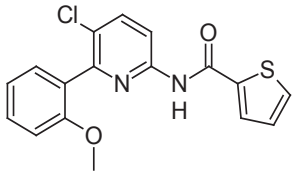
tert-butyl 4-(3-(2-chloro-6-(thiophène-2-carboxamido)pyridin-3-yl)prop-2-yn-1-yl)piperazine-1-carboxylate	253
Formule brute: $C_{22}H_{25}ClN_4O_3S$ **Masse molaire:** 370,27 g.mol^{-1} **Rendement:** 81%	
La pyridine **250** (140mg, 0,38mmol, 1éq.) est introduite dans un tube micro-onde sous argon, avec le *tert*-butyl 4-(prop-2-yn-1-yl)piperazine-1-carboxylate (95mg, 0,42mmol, 1.1éq.), l'Et_3N (268µL, 1,92mmol, 5éq.) et 3mL de THF anhydre. La solution est dégazée avec de l'Ar, suivi de l'ajout du $PdCl_2(PPh_3)_2$ (13mg, 0,019mmol, 5%) et du CuI (7mg, 0,038mmol, 10%). Le milieu réactionnel est agité sous Ar, 16h à t.a. Le mélange est concentré et purifié par flash chromatographie sur gel de silice: AcOEt/Heptane: 3/7 à 5/5 pour obtenir un solide blanc (143mg, 0,31mmol). **RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$):** δ = 8.38 (br s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 1.0, 3.8Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 1.0, 5.0Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 3.8, 5.0Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.56-3.50 (m, 4H), 2.65-2.60 (m, 4H), 1.48 (s, 9H). **HPLC:** tr = 3,38min	

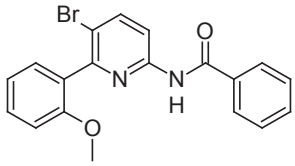
5-chloro-6-iodopyridin-2-amine	256a
Formule brute: $C_5H_4ClIN_2$ **Masse molaire:** 254,45 g.mol^{-1} **Rendement:** 66%	
La 5-chloro-6-iodopyridin-2-amine est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***23₂***).	

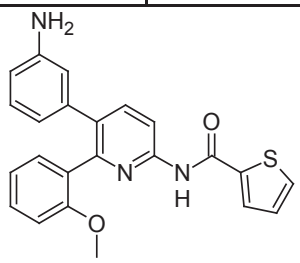
5-bromo-6-iodopyridin-2-amine	256b
Formule brute: $C_5H_4BrIN_2$ **Masse molaire:** 298,91 g.mol^{-1} **Rendement:** 69%	
Un échange Br/I est réalisée dans un premier temps sur la 2-amino-6-bromopyridine en suivant la procédure décrite dans la publication cf. annexe 2 (composé ***23$_1$***). La 2-amino-6-iodopyridine (1,92g, 8,77mmol, 1éq.) est solubilisée dans 26mL de DMF, suivi de l'ajout de NBS (1,72g, 9,64mmol, 1,1éq.). Le milieu réaction est agité 1h à t.a., puis le DMF est évaporé. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/Heptane: 3/7 pour obtenir un solide beige (2,05g, 6,85mmol, 78%). **RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$):** δ = 7.38 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 4.52 (br s, 2H). **HPLC:** tr = 3,83min	

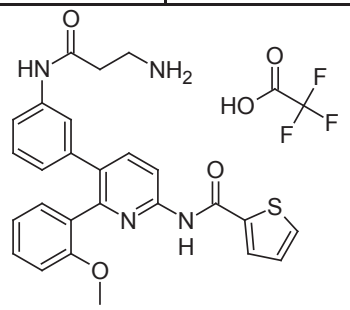
N-(5-chloro-6-iodopyridin-2-yl)thiophène-2-carboxamide	257a
Formule brute: $C_{10}H_6ClIN_2OS$ **Masse molaire:** 364,59 g.mol^{-1} **Rendement:** 80%	
La pyridine **257a** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***23***).	

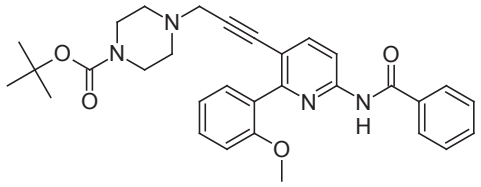
N-(5-bromo-6-iodopyridin-2-yl)benzamide	257b
Formule brute: $C_{12}H_8BrIN_2O$ **Masse molaire:** 403,01 g.mol^{-1} **Rendement:** 99%	
Le composé **256b** est engagé dans une réaction d'acylation suivant la méthode générale $\mathbf{H_2}$ avec du chlorure de benzoyle. Après purification par flash chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 2/8 à 5/5, un solide blanc est obtenu (670mg, 1,66mmol). **RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$):** δ = 8.59 (br s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H). **HPLC:** tr = 4,88min	

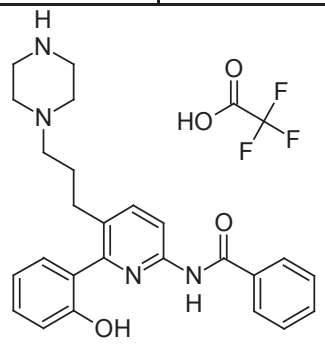
N-(5-chloro-6-(2-méthoxyphényl)pyridin-2-yl)thiophène-2-carboxamide	258a
Formule brute: $C_{17}H_{13}ClN_2O_2S$ **Masse molaire:** 344,81 g.mol^{-1} **Rendement:** 95%	
La pyridine **258a** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***24***).	

N-[5-bromo-6-(2-méthoxyphényl)pyridin-2-yl]benzamide	258b
Formule brute: $C_{19}H_{15}BrN_2O_2$ **Masse molaire:** 383,24 g.mol^{-1} **Rendement:** 84%	
Le composé **258b** est obtenu en engageant la pyridine **257b** dans une réaction de Suzuki-Miyaura **Q_1** avec l'acide 2-méthoxyphénylboronique. Après purification par flash chromatographie sur gel de silice AcOEt/heptane: 2/8 à 5/5, un solide beige est obtenu (398mg, 1,04mmol). **RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$):** δ = 8.66 (br. s., 1H), 8.32 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 1.1, 8.4Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.5Hz, 1H), 7.08 (dt, *J* = 0.9, 7.5Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 3.82 (s, 3H). **HPLC:** tr = 4,60min	

N-(5-(3-aminophényl)-6-(2-méthoxyphényl)pyridin-2-yl)thiophène-2-carboxamide	259
Formule brute: $C_{23}H_{19}N_3O_2S$ **Masse molaire:** 401,48 g.mol^{-1} **Rendement:** 47%	
La pyridine **259** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***25***).	

N-{5-[3-(3-aminopropanamido)phényl]-6-(2-hydroxyphényl)pyridin-2-yl}thiophène-2-carboxamide.TFA	208
Formule brute: $C_{28}H_{25}F_3N_4O_5S$ **Masse molaire:** 586,58 g.mol^{-1} **Rendement:** 66%	
La pyridine **208** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***26***).	

tert-butyl 4-(3-(6-benzamido-2-(2-méthoxyphényl)pyridin-3-yl)prop-2-yn-1-yl)piperazine-1-carboxylate	260
Formule brute: $C_{31}H_{34}N_2O_2$ **Masse molaire:** 526,63 g.mol^{-1} **Rendement:**32%	
La pyridine **258b** (180mg, 0,47mmol, 1éq.) est introduite dans un tube micro-onde sous argon, avec le *tert*-butyl 4-(prop-2-yn-1-yl)piperazine-1-carboxylate (211mg, 0,94mmol, 2éq.), 2,5mL d'Et_3N et 0,5mL de DMF anhydre. La solution est dégazée avec de l'Ar, suivi de l'ajout du $PdCl_2(PPh_3)_2$ (16mg, 0.023mmol, 5%), du PPh_3 (225mg, 0,094mmol, 20%) et du CuI (4mg, 0,023mmol, 5%). Le milieu réactionnel est agité sous Ar, 16h à 110°C. Le mélange est concentré et purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/Heptane: 9/1 pour obtenir une huile brune (80mg, 0,15mmol). **RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$):** δ = 8.66 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.3Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 1.8Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 3.37-3.29 (m, 4H), 2.16 (t, *J* = 4.8Hz, 4H), 1.51 (s, 9H). **HPLC:** tr = 3,74min	

N-(6-(2-hydroxyphényl)-5-(3-(piperazin-1-yl)propyl)pyridin-2-yl)benzamide.TFA	210
Formule brute: $C_{27}H_{29}F_3N_4O_4$ **Masse molaire:** 530,54 g.mol^{-1} **Rendement:**73%	

L'alcyne **260** (130mg, 0.25mmol) est réduit en présence de 15mg Pd/C dans le MeOH sous 60psi d'H_2 durant 30min à t.a. Le milieu réactionnel est filtré sur cellite et le filtrat est concentré pour obtenir un solide blanc (130mg, 0,24mmol, 99%).

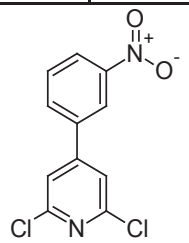
RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ = 8.24 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.8Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.33 (t, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.01-6.91 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.40 (m, 4H) 3.25 (m, 4H), 2.40 (t, *J* = 7.7Hz, 2H), 1.60-1.49 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.16 (t, *J* = 7.0Hz, 2H).
HPLC: tr = 2,96min

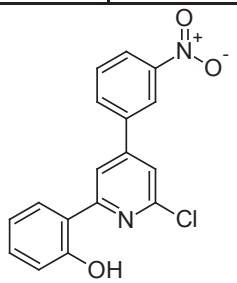
Le groupement Boc est déprotégé suivant la méthode générale **I_1**, après évaporation des solvants le produit est utilisé tel quel sans purification supplémentaire.

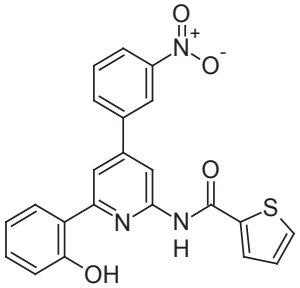
RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ = 8.29 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.18 (dd, *J* = 1.1, 7.7Hz, 1H), 7.07-6.95 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.41-3.36 (m, 4H), 3.27-3.22 (m, 4H), 2.88-2.74 (m, 2H), 2.56-2.43 (m, 2H), 1.87-1.70 (m, 2H).
HPLC: tr = 2,18min

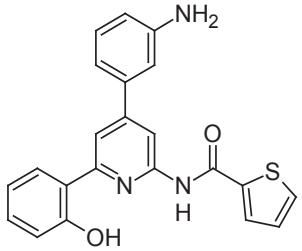
Le composé précédemment obtenu est déméthylé suivant la méthode générale **S**. Après une purification par flash chromatographie sur C18: H_2O (0.05%TFA)/MeOH et lyophilisation un solide jaune pâle est obtenu (107mg, 0,20mmol, 81%).

RMN-^{1}H (400MHz, MeOD-d_4): δ = 8.24 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.3Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.4Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.7Hz, 2H), 7.42-7.25 (m, 2H), 7.03-6.91 (m, 2H), 3.38 (t, *J* = 5.0Hz, 4H), 3.25 (m, 4H), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.8Hz, 2H), 1.89 (quin, *J* = 7.8Hz, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4): δ =167.2, 154.6, 153.6, 148.9, 140.8, 133.7, 132.3, 130.3, 130.1, 129.4, 128.5, 127.4, 125.3, 119.4, 115.9, 114.0, 56.4, 48.6, 41.9, 28.6, 25.4.
HRMS: $M+H^+$ = 417,2308 ; tr = 1,38min

2,6-dichloro-4-(3-nitrophényl)pyridine	261
Formule brute: $C_{11}H_6Cl_2N_2O_2$ **Masse molaire:** 269,08 g.mol^{-1} **Rendement:** 81%	
La pyridine **261** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***7c***).	

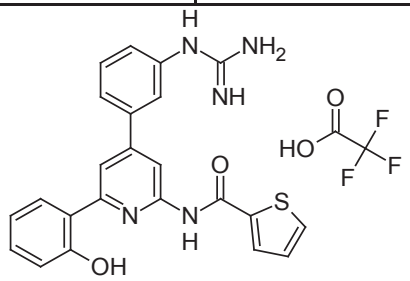
2-[6-chloro-4-(3-nitrophényl)pyridin-2-yl]phénol	262
Formule brute: $C_{17}H_{11}ClN_2O_3$ **Masse molaire:** 326,73 g.mol^{-1} **Rendement:** 70%	
La pyridine **262** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***11a***).	

***N*-[6-(2-hydroxyphényl)-4-(3-nitrophényl)pyridin-2-yl]thiophène-2-carboxamide**	**263**
Formule brute: $C_{22}H_{15}N_3O_4S$ **Masse molaire:** 417,44 g.mol^{-1} **Rendement:** 57%	
La pyridine **262** (150mg, 0,46mmol) est mise en réaction avec le thiophène-2-carboxamide suivant la méthode générale pour la réaction de Buchwald-Hartwig $\mathbf{T_1}$. Après purification par flash chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 0/10 à 5/5, un solide jaune est obtenu (109mg, 0,26mmol). **RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$):** δ = 8.61 (t, *J* = 1.9Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.3Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (dd, *J* = 1.3, 8.2Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.9Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 1.4, 8.0Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.3Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 0.9, 3.8Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 0.9, 5.0Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 3.9, 4.9Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.3Hz, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H). **HPLC:** tr = 4,90min	

***N*-[4-(3-aminophényl)-6-(2-hydroxyphényl)pyridin-2-yl]thiophène-2-carboxamide**	**264**
Formule brute: $C_{22}H_{17}N_3O_2S$ **Masse molaire:** 387,45 g.mol^{-1} **Rendement:** 77%	

Le groupement nitro de la pyridine **263** (80mg, 0,19mmol) est réduit suivant la procédure générale **R**. Après purification par flash chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 3/7 à 10/0, un solide beige est obtenu (57mg, 0,15mmol).

RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ = 8.48 (d, *J* = 1.3Hz, 1H), 8.32 (br s, 1H), 7.88 (d, *J* = 6.8Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 1.0, 3.8Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 0.9, 4.9Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 3.9, 4.9Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.5Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.95 (br s, 2H).
HPLC: tr = 3,59min

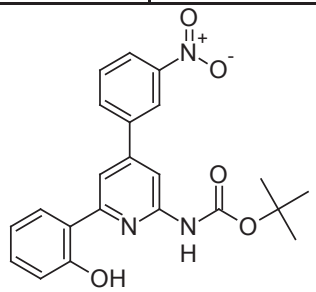
***N*-[4-(3-carbamimidamidophényl)-6-(2-hydroxyphényl)pyridin-2-yl]thiophène-2-carboxamide.TFA**	**211**
Formule brute: $C_{25}H_{20}F_3N_5O_4S$ **Masse molaire:** 543,52 g.mol^{-1} **Rendement:** 60%	

La pyridine **264** (57mg, 0,15mmol) est engagée dans une réaction de guanilation suivant la procédure générale **N**. Après purification par flash chromatographie sur gel de silice AcOEt/heptane: 0/10 à 3/7, un solide jaune est obtenu (77mg, 0,12mmol, 83%).

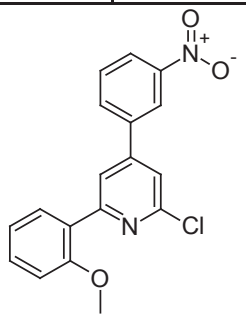
RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ = 13.02 (br s, 1H), 11.71 (br s, 1H), 10.41 (br s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 6.8Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 3.3Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 5.0Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.17 (dd, *J* = 3.8, 4.8Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 7.2Hz, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.47 (s, 9H).
HPLC: tr = 5,49min

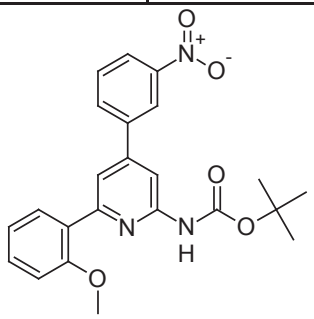
Les groupements Boc sont déprotégés suivant la méthode générale **I_1**. Après une purification par flash chromatographie sur C18: H_2O (0.05%TFA)/MeOH et lyophilisation un solide blanc est obtenu (43mg, 0,08mmol, 72%).

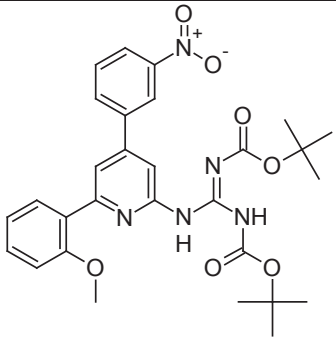
RMN-^{1}H (400MHz, MeOD-d_4): δ = 8.23 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.8Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.9Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.23 (dd, *J* = 3.8, 5.0Hz, 1H), 7.00-6.93 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4): δ = 163.1, 159.9, 157.9, 152.5, 151.7, 141.6, 137.2, 135.8, 133.7, 132.7, 132.0, 131.3, 129.2, 128.5, 127.6, 127.3, 125.4, 120.8, 120.5, 119.2, 114.9, 111.6.
LC/MS: $M+H^+$ = 430,0 ; tr =3,54min

tert-butyl (6-(2-hydroxyphényl)-4-(3-nitrophényl)pyridin-2-yl)carbamate	**265**
Formule brute: $C_{22}H_{21}N_3O_5$ **Masse molaire:** 407,42 g.mol^{-1} **Rendement:** 80%	

La pyridine **265** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***13a***).

2-chloro-6-(2-méthoxyphényl)-4-(3-nitrophényl)pyridine	267
Formule brute: $C_{18}H_{13}ClN_2O_3$ **Masse molaire:** 340,76 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 71%	
La pyridine **267** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***11b***).	

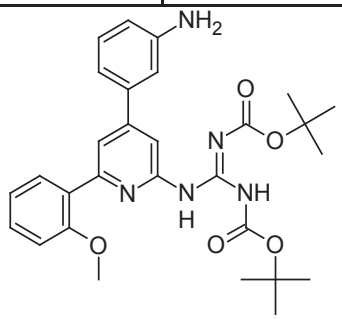
tert-butyl (6-(2-méthoxyphényl)-4-(3-nitrophényl)pyridin-2-yl)carbamate	268
Formule brute: $C_{23}H_{23}N_3O_5$ **Masse molaire:** 421,44 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 90%	
La pyridine **268** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***13b***).	

N,N'-di-boc-2-(6-(2-méthoxyphényl)-4-(3-nitrophényl)pyridin-2-yl)guanidine	269
Formule brute: $C_{29}H_{33}N_5O_7$ **Masse molaire:** 563,60 g.mol^{-1} **Rendement:** 41%	

Le groupement Boc du composé **268** (160mg, 0,38mmol) est déprotégé suivant la méthode générale $\mathbf{I_1}$ pour obtenir un solide blanc (70mg, 0,16mmol, 42%).
HPLC: tr = 2,70min

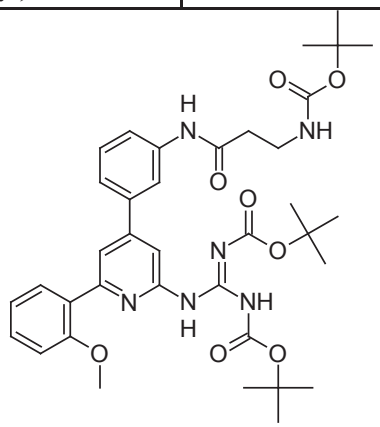
Le produit obtenu est directement engagé dans une réaction de guanilation suivant la procédure générale **N**. Après purification par flash chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 0/10 à 3/7, un solide blanc est obtenu (89mg, 0,16mmol, 98%).

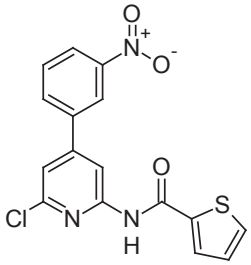
RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$): δ = 8.64 (s, 1H), 8.30 (dd, *J* = 1.7, 7.6Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.6Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.5Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.56 (s, 18H).
LC/MS: $M+H^+$ = 464,2 ; tr = 4,90min

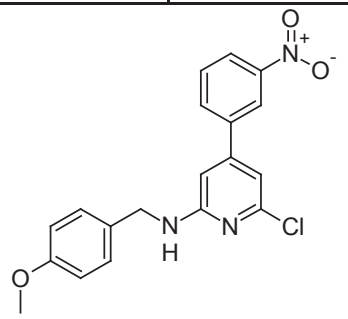
N,N'-di-boc-2-(6-(2-méthoxyphényl)-4-(3-aminophényl)pyridin-2-yl)guanidine	270
Formule brute: $C_{29}H_{35}N_5O5$ **Masse molaire:** 533,62 g.mol^{-1} **Rendement:** 75%	

Le groupement nitro du composé **269** (85mg, 0,15mmol, 1éq.) est réduit en présence de Pd/C (10mg) dans 5mL d'un mélange MeOH/CH_2Cl_2: 4/1 avec de l'H_2 à 60psi, 16h à t.a. Après filtration sur celite®, le filtrat est concentré pour donner une huile jaune pâle (60mg, 0,11mmol).

RMN-^{1}H (500MHz, MeOD-d_4): δ = 7.88-7.79 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6Hz, 1H), 7.06-6.98 (m, 3H), 6.82-6.73 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.50 (s, 18H).
HPLC: tr = 3,44min

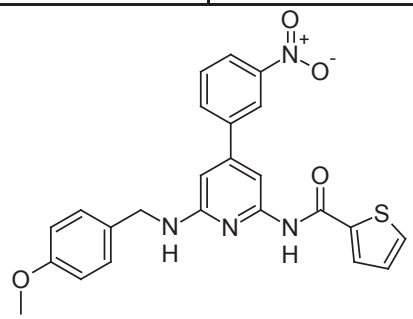
tert-butyl (3-((3-(2-N',N'-di-boc-guanidino-6-(2-méthoxyphényl)pyridin-4-yl)phényl)amino)-3-oxopropyl)carbamate	271
Formule brute: $C_{37}H_{48}N_6O_8$ **Masse molaire:** 704,81 g.mol^{-1} **Rendement:** 69%	
Le composé **270 (**55mg, 0,10mmol) est couplé au Boc-β-Ala-OH suivant la méthode générale **C$_3$**. Le produit est purifié par flash chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 2/8 à 10/0 pour obtenir une huile jaune (50mg, 0,071mmol). **RMN-^{1}H (300MHz, MeOD-d$_4$):** δ = 8.10-7.95 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.52-7.39 (m, 3H), 7.19-7.05 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.60 (t, *J* = 6.6Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 6.6Hz, 3H), 1.55 (s, 9H), 1,54 (s, 9H) 1.43 (s, 9H). **LC/MS**: M+H$^+$ = 705,2 ; tr =5,57min	

N-[6-chloro-4-(3-nitrophényl)pyridin-2-yl]thiophène-2-carboxamide	272
Formule brute: $C_{16}H_{10}ClN_3O_2S$ **Masse molaire:** 359,79 g.mol^{-1} **Rendement:** 70%	
La pyridine **272** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***12b***).	

6-chloro-*N*-(4-méthoxybenzyl)-4-(3-nitrophényl)pyridin-2-amine	275
Formule brute: $C_{19}H1_6ClN_3O_3$ **Masse molaire:** 369,80 g.mol^{-1} **Rendement:** 81%	

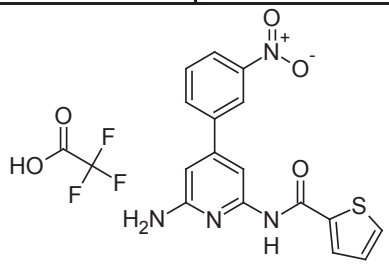
Le composé **261** (183mg, 0,68mmol, 1éq.) est mis en solution dans 1,8mL de NMP, suivi de l'ajout de 4-méthoxybenzylamine (267µL, 2,04mmol, 3éq.). La solution est chauffée à 160°C au µw durant 35min. Le solvant est évaporé et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice CH_2Cl_2/heptane: 4/6 pour obtenir un solide jaune (204mg, 0,55mmol).

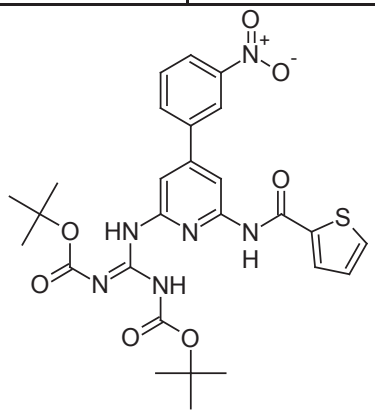
RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$): δ = 8.37 (t, *J* = 2.18Hz, 1H), 8.24-8.32 (m, 1H), 7.81-7.89 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.74Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.43Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 1.25Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 1.25Hz, 1H), 5.15 (br s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).
HPLC: tr = 4,59min

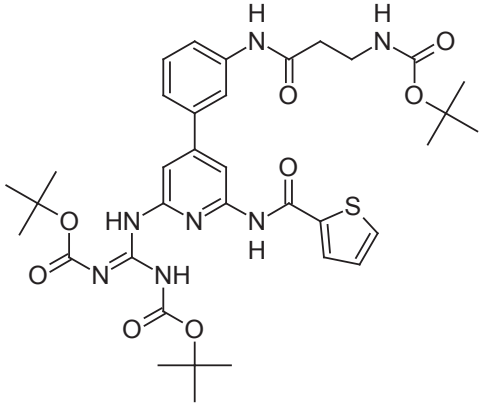
N-(6-((4-méthoxybenzyl)amino)-4-(3-nitrophényl)pyridin-2-yl)thiophène-2-carboxamide	276
Formule brute: $C_{24}H_{20}N_4O_4S$ **Masse molaire:** 460,50 g.mol^{-1} **Rendement:**80%	

Le composé **275** (200mg, 0,54mmol) est couplé au thiophèn-2-carboxamide par une réaction de Buchwald-Hartwig suivant la méthode générale **T_1**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice CH_2Cl_2/heptane: 6/4 pour obtenir un solide jaune (200mg, 0,43mmol).

RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$): δ = 8.34-8.38 (m, 1H), 8.18 (ddd, *J* = 1.0, 2.2, 8.2Hz, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.89 (td, *J* = 1.5, 7.7Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.3Hz, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.9Hz, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.21-7.27 (m, *J* = 8.5Hz, 2H), 7.08 (dd, *J* = 3.8, 5.0Hz, 1H), 6.80-6.86 (m, *J* = 8.5Hz, 2H), 6.33 (d, *J* = 1.3Hz, 1H), 4.79 (t, *J* = 5.4Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 5.7Hz, 2H), 3.74 (s, 3H).
HPLC: tr = 4,15min

N-[6-amino-4-(3-nitrophényl)pyridin-2-yl]thiophène-2-carboxamide	277
Formule brute: $C_{18}H_{13}F_3N_4O_5S$ **Masse molaire:** 454,38 g.mol^{-1} **Rendement:** 60%	
Le composé **276** (200mg, 0,43mmol) est mis en solution dans 4mL de TFA et est chauffé à 80°C pendant 1h. Le TFA est évaporé, puis le produit est trituré dans l'Et_2O. Un solide beige (119mg, 0,26mmol) est obtenu après filtration. **RMN-^{1}H (300MHz, MeOD-d$_4$)** δ = 8.58-8.55 (m, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 9.4Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 3.7Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 5.9Hz, 1H), 7.81 (t, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 4.1, 5.0Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.85 (s, 1H). **HPLC:** tr = 2,96min	

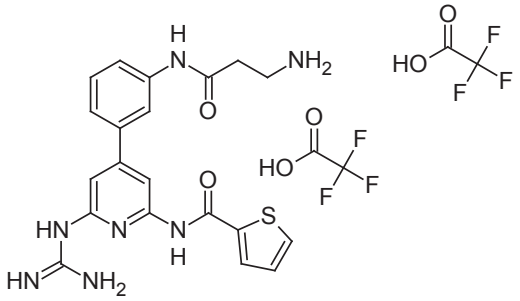
N-(6-N',N'-di-boc-guanidino-4-(3-nitrophényl)pyridin-2-yl)thiophène-2-carboxamide	278
Formule brute: $C_{27}H_{30}N_6O_7S$ **Masse molaire:** 582,63 g.mol^{-1} **Rendement:** 69%	
Le composé **277** (119mg, 0,26mmol) est engagé dans une réaction de guanilation suivant la procédure générale **N** pendant 6h à 40°C. Après purification par flash chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 5/95 à 5/5, un solide jaune pâle est obtenu (105mg, 0,18mmol). **RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$):** δ = 11,55 (br s, 1H), 10,80 (br s, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.8Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 3.8Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 1.0, 5.0Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 3.9, 4.9Hz, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.52 (s, 9H). **HPLC:** tr = 5,10min	

tert-butyl (3-((3-(2-N',N'-di-boc-guanidino-6-(thiophène-2-carboxamido)pyridin-4-yl)phényl)amino)-3-oxopropyl)carbamate	279
Formule brute: $C_{35}H_{45}N_7O_7S$ **Masse molaire:** 723,84 g.mol^{-1} **Rendement:** 68%	

Le groupement nitro du composé **278** (100mg, 0,17mmol, 1éq.) est réduit en présence de Pd/C (10mg) dans 10mL d'EtOH avec de l'H_2 à 60psi pendant 16h à t.a. Après filtration sur celite®, le filtrat est concentré pour donner un solide jaune pâle (74mg, 0,13mmol, 78%).
HPLC: tr = 3,73min

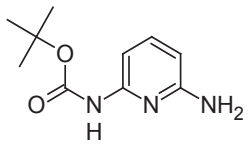
Le produit obtenu est directement couplé au Boc-β-Ala-OH suivant la méthode générale **C_3**. Le produit est purifié par flash chromatographie sur gel de silice AcOEt/heptane: 2/8 à 5/5 pour obtenir une huile jaune (80mg, 0,11mmol, 87%).

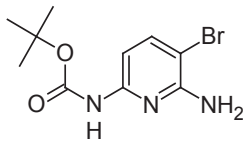
RMN-^{1}H (400MHz, MeOD-d$_4$): δ = 8.11-7.97 (m, 1H), 7.90 (dd, *J* = 1.3, 3.8Hz, 2H), 7.76 (dd, *J* = 1.3, 5.0Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.3Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 4.0, 5.0Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 1.3Hz, 1H), 2.59 (t, *J* = 6.8Hz, 3H), 2.47 (t, *J* = 6.8Hz, 2H), 1.51 (s, 18H), 1.43 (s, 9H).
HPLC: tr = 4,33min

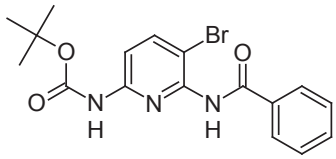
N-(4-(3-(3-aminopropanamido)phényl)-6-guanidinopyridin-2-yl)thiophène-2-carboxamide.TFA	212
Formule brute: $C_{42}H_{23}F_6N_7O_6S$ **Masse molaire:** 651,54 g.mol^{-1} **Rendement:** 83%	

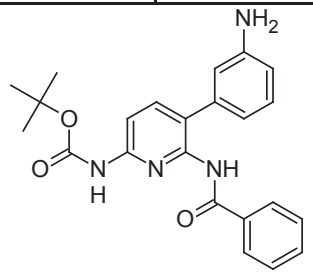
Les Boc du composé **279** (80mg, 0,11mmol) sont déprotégés suivant la méthode générale **I_1.** Après une purification par flash chromatographie sur C18: H_2O (0.05%TFA)/MeOH et lyophilisation un solide jaune pâle est obtenu (60mg, 0,092mmol).

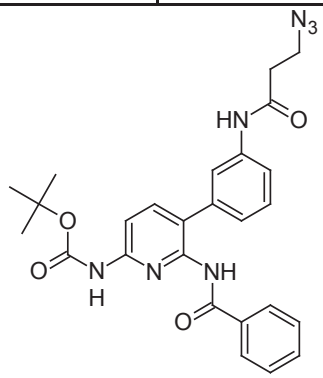
RMN-^{1}H (400MHz, MeOD-d$_4$): δ = 8.05-7.92 (m, 3H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 1H), 6.98-6.90 (m, 1H), 3.30-3.28 (m, 2H), 2.86 (t, *J* = 6.3Hz, 2H).
RMN-^{13}C (101MHz, MeOD-d$_4$): δ = 170.8, 162.7, 152.1, 151.6, 140.5, 140.2, 136.0, 135.2, 133.6, 131.0, 129.9, 129.1, 123.8, 122.3, 119.7, 108.0, 106.7, 101.4, 36.9, 33.8.
LC/MS: M+H$^+$ = 424,2 ; tr = 2,48min

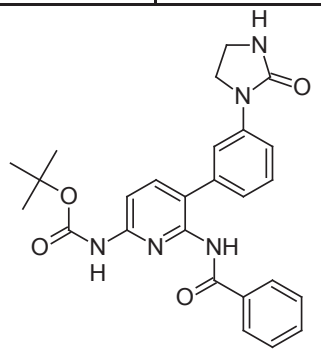
tert-butyl (6-aminopyridin-2-yl)carbamate	281
Formule brute: $C_{10}H_{15}N_3O_2$ **Masse molaire:** 209,45 g.mol^{-1} **Rendement:** 61%	
La 2,6-diaminopyridine (600mg, 5,50mmol, 1éq.) est mono-protégée avec un groupement Boc avec du Boc_2O (1,2g, 5,50mmol, 1éq.) dans 6mL de THF pendant 16h à 60°C. Après évaporation du solvant, le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 1/9, pour obtenir un solide blanc (697mg, 3,33mmol). **RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$):** δ = 7.42 (t, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 4.34 (br s, 2H), 1.52 (s, 9H). **HPLC:** tr = 2,88min	

tert-butyl (6-amino-5-bromopyridin-2-yl)carbamate	288
Formule brute: $C_{10}H_{14}BrN_3O_2$ **Masse molaire:** 288,14 g.mol^{-1} **Rendement:** 86%	
Le composé **281** (376mg, 1,79mmol, 1éq.) est mis en solution dans 10mL de CH_2Cl_2 et refroidi à -13°C. Puis le NBS (352mg, 1,97mmol, 1,1éq.) préalablement solubilisé dans 10mL de CH_2Cl_2 et 2mL de DMFest ajouté à la solution. Après 2h à -13°C, les solvants sont évaporés. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/CH_2Cl_2: 5/95, pour obtenir une huile incolore (445mg, 1,54mmol). **RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$):** δ = 7.58 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 6.97 (br s, 1H), 4.73 (br s, 2H), 1.51 (s, 9H). **HPLC:** tr = 3,84min	

tert-butyl [6-(benzoylamino)-5-bromopyridin-2-yl]carbamate	289
Formule brute: $C_{17}H_{18}BrN_3O_3$ **Masse molaire:** 392,25 g.mol^{-1} **Rendement:** 93%	
Le composé **288** (110mg, 0,38mmol) est acylé avec du BzCl suivant la méthode générale **H_2**. Le produit est purifié par flash chromatographie sur gel de silice AcOEt/Heptane: 1/9 à 6/4, pour obtenir un solide blanc (140mg, 0,36mmol). **RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$):** δ = 8.70 (br s, 1H), 7.97-7.86 (m, 3H), 7.81 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 1.51 (s, 9H). **HPLC:** tr = 4,01min	

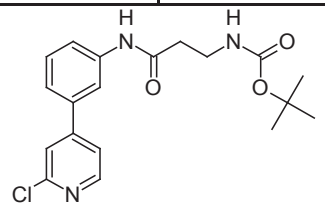
tert-butyl [6-(benzoylamino)-5-bromopyridin-2-yl]carbamate	290
Formule brute: $C_{23}H_{24}N_4O_3$ **Masse molaire:** 404,46 g.mol^{-1} **Rendement:** 83%	
Le composé **289** (280mg, 0,71mmol, 1éq) est introduit dans un tube micro-onde sous Ar, avec l'acide 3-aminophénylboronique (248mg, 1,43mmol, 2éq.), le K_2CO_3 (459mg, 3,56mmol, 5éq.), 8mL de CH_3CN et 2mL d'H_2O. Le mélange est dégazé avec de l'Ar, suivi de l'introduction du $Pd(OAc)_2$ (8mg, 0,036mmol, 5%) et du SPhos (29mg, 0,071mmol, 10%). Le tube est scellé puis agité 16h à reflux. Les solvants sont évaporés et le produit est purifié par flash chromatographie sur gel de silice AcOEt/Heptane: 1/9 à 6/4, pour obtenir un solide beige (240mg, 0,59mmol). **RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$):** δ = 8.29 (br s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.0Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.4Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.5Hz, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 7.5Hz, 1H), 6.73-6.67 (m, 2H), 3.86 (br s, 2H), 1.54 (s, 9H). **HPLC:** tr = 2,82min	

tert-butyl 5-(3-(3-azidopropanamido)phényl)-6-benzamidopyridin-2-ylcarbamate	291
Formule brute: $C_{26}H_{27}N_7O_4$ **Masse molaire:** 501,54 g.mol^{-1} **Rendement:** 24%	
Le composé **290** (170mg, 0,42mmol) est couplé à l'acide 3-azidopropionique suivant la méthode générale **C_3**. Le produit est purifié par flash chromatographie sur gel de silice AcOEt/heptane: 3/7 à 8/2 pour obtenir un solide blanc (50mg, 0,10mmol). **RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$):** δ = 8.12 (br s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 6.8Hz, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.43-7.37 (m, 4H), 7.13 (d, *J* = 7.5Hz, 1H), 3.72 (t, *J* = 6.3Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 6.3Hz, 2H), 1.54 (s, 9H) **HPLC:** tr = 4,22min	

tert-butyl 6-benzamido-5-(3-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phényl)pyridin-2-ylcarbamate	**287**
Formule brute: $C_{26}H_{27}N_5O_4$ **Masse molaire:** 473,52g.mol^{-1} **Rendement:** 40%	

Le composé **290** (170mg, 0,42mmol) est couplé à l'acide 3-azidopropionique suivant la méthode générale **C_3**, et chauffé 16h à 50°C. Le produit est purifié par flash chromatographie sur gel de silice AcOEt/heptane: 3/7 à 8/2 pour obtenir un solide blanc (50mg, 0,10mmol).

RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ = 10.34 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.5Hz, 2H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.9Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.81-3.70 (m, 2H), 3.40-3.29 (m, 3H), 1.49 (s, 9H).
RMN-^{13}C (101MHz, DMSO-d_6): δ = 165.9, 158.9, 152.8, 151.0, 146.5, 140.9, 140.7, 138.1, 134.6, 134.1, 131.5, 128.8, 128.3(2C), 127.5(2C), 121.3, 116.6, 115.8, 111.4, 79.7, 44.4, 36.5, 28.0(3C).
LC/MS: M+H$^+$ = 474,2 ; tr =3,94min

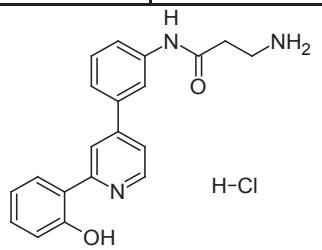
***tert*-butyl (3-{[3-(2-chloropyridin-4-yl)phényl]amino}-3-oxopropyl)carbamate**	**293**
Formule brute: $C_{19}H_{22}ClN_3O_3$ **Masse molaire:** 375,85 g.mol^{-1} **Rendement:** 76%	

La 2-chloro-4-iodopyridine (300mg, 1,25mmol) est couplée à l'acide 3-aminophénylboronique par une réaction de Suzuki-Miyaura suivant la méthode générale **Q_2.** Le résidu obtenu après évaporation est dilué dans AcOEt/H_2O. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de NaCl saturée, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 4/6 pour obtenir un solide blanc (216mg, 1,06mmol, 84%).

RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) δ = 8.41 (d, *J* = 5.0Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.40 (dd, *J* = 1.6, 5.3Hz, 1H), 7.32-7.22 (m, 1H), 7.03-6.94 (m, 1H), 6.90 (t, *J* = 2.0Hz, 1H), 6.78 (ddd, *J* = 0.9, 2.3, 8.0Hz, 1H), 3.83 (br s, 2H)
HPLC: tr = 2,99min

Le composé précédemment obtenu est couplé à la Boc-β-Ala-OH suivant la méthode générale **C_3**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 5/5 pour obtenir un solide blanc (351mg, 0,93mmol, 88%).

RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) δ = 8.43 (d, *J* = 5.0Hz, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 0.9Hz, 2H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 5.15 (br s, 1H), 3.54 (q, *J* = 6.2Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 6.2Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).
HPLC: tr = 4,62min

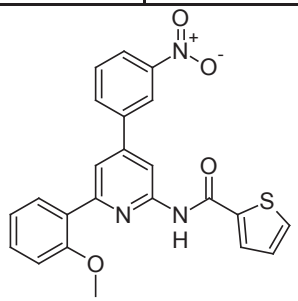
3-amino-*N*-{3-[2-(2-hydroxyphényl)pyridin-4-yl]phényl}propanamide.HCl	214
Formule brute: $C_{20}H_{20}ClN_3O_2$ **Masse molaire:** 369,84 g.mol^{-1} **Rendement:** 53%	

Le composé **293** (351mg, 0,93mmol) est couplé à l'acide 2-hydrophénylboronique par une réaction de Suzuki-Miyaura suivant la méthode générale **Q_1.** Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 55/45 pour obtenir un solide beige (358mg, 0,82mmol, 88%).

RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$): δ = 8.56 (d, *J* = 5.6Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.53-7.41 (m, 3H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 6.9Hz, 1H), 5.13 (br s, 1H), 3.60-3.41 (m, 2H), 2.74-2.61 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).
HPLC: tr = 3,55min

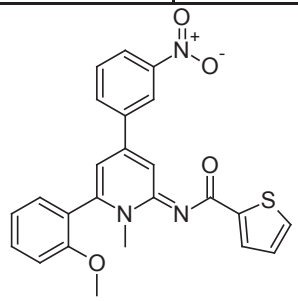
Le groupement Boc du composé précédemment obtenu est déprotégé suivant la méthode générale **I_1.** Après une purification par flash chromatographie sur C18: H_2O (0.05%TFA)/MeOH, le produit est déssalé dans une solution de $NaHCO_3$ saturée et extrait 3 fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées séchées sur Na_2SO_4 et concentrées. Le sel d'HCl est obtenu après ajout de 0,8mL d'HCl 1,25M/MeOH et concentration. Après lyophilisation un solide jaune pâle est obtenu (182mg, 0,49mmol, 60%).

RMN-^{1}H (400MHz, MeOD-d_4): δ = 8.57 (d, *J* = 5.3Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 6.8Hz, 1H), 7.59-7.45 (m, 3H), 7.30 (dt, *J* = 1.5, 7.8Hz, 1H), 6.97-6.89 (m, 2H), 3.33-3.30 (m, 2H), 2.88 (t, *J* = 6.3Hz, 2H).
RMN-^{13}C (101MHz, MeOD-d_4): δ = 169.4, 159.4, 158.2, 150.1, 146.4, 139.8, 139.2, 138.6, 131.1, 129.5, 126.4, 122.7, 120.6, 119.6, 118.8, 118.3, 117.7, 116.9, 35.5, 32.5.
LC/MS: $M+H^+$ = 334,2 ; tr = 3,15min

N-(6-(2-méthoxyphényl)-4-(3-nitrophényl)pyridin-2-yl)thiophène-2-carboxamide	294
Formule brute: $C_{23}H_{17}N_3O_4S$ **Masse molaire:** 431,46 g.mol^{-1} **Rendement:** 94%	

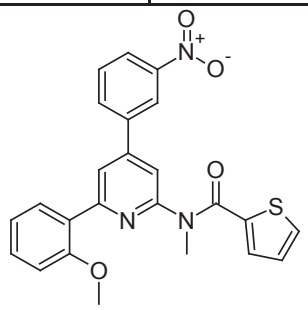
Le composé **272** (160mg, 0,44mmol) est couplé à l'acide 2-méthoxyphénylboronique par une réaction de Suzuki-Miyaura suivant la méthode générale **Q_1.** Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 2/8 pour obtenir un solide jaune (180mg, 0,12mmol).

RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ = 8.65 (br s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.59 (t, *J* = 1.9Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 1.8, 7.8Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.3Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 1.8, 7.5Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 3.3Hz, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.0Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 3.8, 4.8Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.5Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).
HPLC: tr = 4,50min

N-(6-(2-méthoxyphényl)-1-méthyl-4-(3-nitrophényl)pyridin-2(1H)-ylidene)thiophène-2-carboxamide	295
Formule brute: $C_{24}H_{19}N_3O_4S$ **Masse molaire:** 445,49 g.mol^{-1} **Rendement:** 36%	

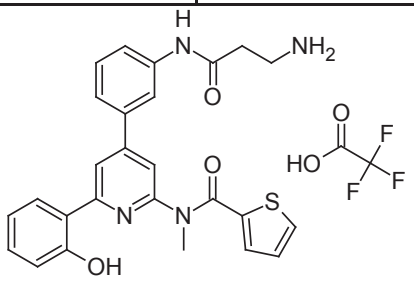
Le composé **294** (80mg, 0,18mmol, 1éq.) est mis en solution dans 4,8mL de DMF avec du K_2CO_3 (51mg, 0,37mmol, 2éq.), suivi de l'ajout de CH_3I (115µL, 1,85mmol, 10éq.). La réaction est agitée 16h à t.a., puis le solvant est évaporé et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 5/5 pour obtenir une huile jaune (30mg, 0,067mmol).

RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ = 8.76 (d, *J* = 2.3Hz, 1H), 8.58 (t, *J* = 1.9Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 1.8, 7.8Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.50 (dd, *J* = 1.8, 7.5Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 3.8, 5.0Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (s, 3H).
RMN-^{13}C (101MHz, DMSO-d_6): δ = 158.9, 158.1, 156.7, 150.0, 149.0, 142.8, 139.6, 138.5, 134.1, 132.6, 131.4, 131.0, 130.1, 128.2, 125.1, 124.0, 121.5, 119.6, 115.6, 114.2, 112.5, 112.0, 62.4, 25.8.
HPLC: tr = 2,03min

N-(6-(2-méthoxyphényl)-4-(3-nitrophényl)pyridin-2-yl)-N-méthylthiophène-2-carboxamide	296
Formule brute: $C_{24}H_{19}N_3O_4S$ **Masse molaire:** 445,49 g.mol^{-1} **Rendement:** 61%	

Le composé **294** (80mg, 0,18mmol, 1éq.) est mis en solution dans 4,8mL de DMF avec du K_2CO_3 (51mg, 0,37mmol, 2éq.), suivi de l'ajout de CH_3I (115µL, 1,85mmol, 10éq.). La réaction est agitée 16h à t.a., puis le solvant est évaporé et le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 5/5 pour obtenir une huile jaune (50mg, 0,11mmol).

RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d$_6$): δ = 8.54 (t, *J* = 2.0Hz, 1H), 8.33 (ddd, *J* = 1.0, 2.3, 8.3Hz, 1H), 8.24 (td, *J* = 1.0, 7.6Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 1.5Hz, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.69 (dd, *J* = 1.4, 4.9Hz, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.01 (dt, *J* = 1.0, 7.4Hz, 1H), 6.98-6.91 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.53 (s, 3H).
RMN-^{13}C (101MHz, DMSO-d$_6$): δ = 157.4, 157.3, 149.0, 147.9, 136.9, 134.0, 133.9, 131.5, 131.4, 131.3, 131.1, 130.6, 127.7, 127.6, 124.5, 123.6, 122.3, 121.4, 121.1, 120.0, 117.7, 112.6, 56.3, 25.7.
HPLC: tr = 3,05min

N-(4-(3-(3-aminopropanamido)phényl)-6-(2-hydroxyphényl)pyridin-2-yl)-N-méthylthiophène-2-carboxamide.TFA	216
Formule brute: $C_{28}H_{25}F_3N_4O_5S$ **Masse molaire:** 586,58 g.mol^{-1} **Rendement:** 21%	

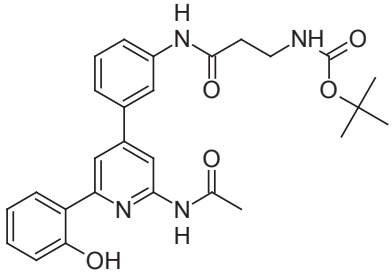
Le groupement nitro du composé **296** (51mg, 0,11mmol, 1éq.) est réduit en présence de Pd/C (8mg) dans 5mL d'un mélange MeOH/CH_2Cl_2: 4/1 avec de l'H_2 à 70psi pendant 16h à t.a. Après filtration sur celite®, le filtrat est concentré pour donner une huile jaune (47mg, 0,11mmol, 99%).
LC/MS: $M+H^+$ = 416,0 ; tr =4,07min

Le produit obtenu est directement couplé au Boc-β-Ala-OH suivant la méthode générale **C_3**. Le produit est purifié par flash chromatographie sur gel de silice AcOEt/heptane: 2/8 à 10/0 pour obtenir un solide jaune (40mg, 0,068mmol, 62%).
LC/MS: $M+H^+$ = 587,2 ; tr =4,65min

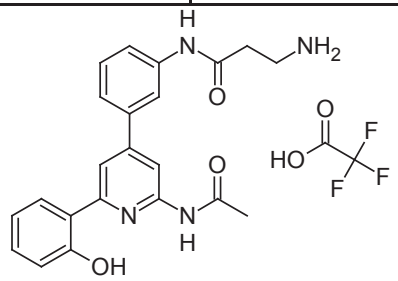
Le groupement Boc du composé précédemment obtenu est déprotégé suivant la méthode générale **I_1.**
HPLC: tr = 2,76min

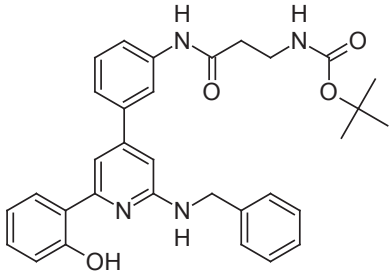
Pour finir, le groupement méthoxy est déméthylé suivant la méthode générale **S**. Le produit est purifié par flash chromatographie sur C18: H_2O (0.05%TFA)/MeOH pour obtenir après lyophilisation un solide jaune pâle (14mg, 0,024mmol, 35%).

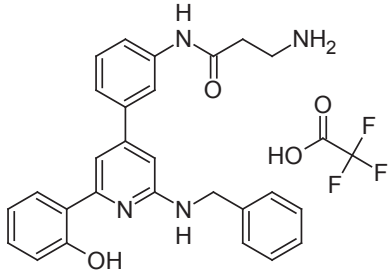
RMN-^{1}H (400MHz, MeOD-d_4): δ = 8.18 (s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.5Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.5Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 4.5Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 3H), 7.30 (t, *J* = 7.5Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.99-6.87 (m, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.36-3.30, (m, 2H), 2.89-2.85 (m, 2H).
RMN-^{13}C (101MHz, MeOD-d_4): δ = 171.1, 166.0, 160.3, 159.5, 156.4, 154.2, 141.0, 139.6, 138.8, 133.4, 133.3, 132.6, 131.3, 129.0, 128.5, 124.4, 122.7, 120.9, 120.1, 119.4, 119.1, 118.1, 37.6, 37.2, 34.2.
LC/MS: $M+H^+$ = 473.2 ; tr = 3,71min

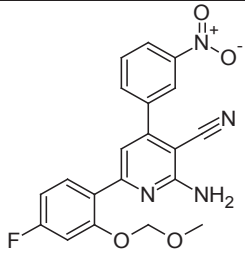
tert-butyl (3-((3-(2-acetamido-6-(2-hydroxyphényl)pyridin-4-yl)phényl)amino)-3-oxopropyl)carbamate	297
Formule brute: $C_{27}H_{30}N_4O_5$ **Masse molaire:** 490,55 g.mol^{-1} **Rendement:** 74%	

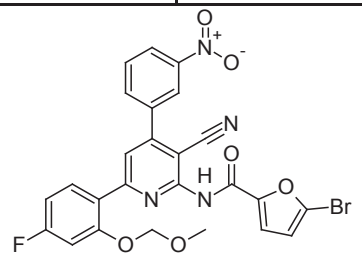
La pyridine **297** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***13f***).

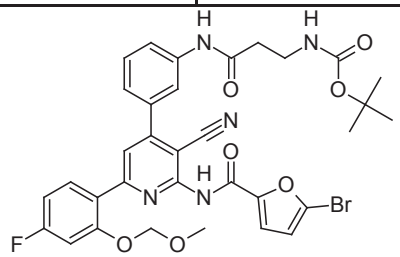
3-amino-N-{3-[2-acetamido-6-(2-hydroxyphényl)pyridin-4-yl]phényl}propanamide.TFA	215
Formule brute: $C_{24}H_{23}F_3N_4O_5$ **Masse molaire:** 490,55 g.mol^{-1} **Rendement:** 79%	
La pyridine **215** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***14e***).	

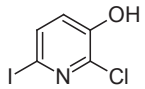
tert-butyl (3-((3-(2-(benzylamino)-6-(2-hydroxyphényl)pyridin-4-yl)phényl)amino)-3-oxopropyl)carbamate	298
Formule brute: $C_{32}H_{34}N_4O4$ **Masse molaire:** 538,64 g.mol^{-1} **Rendement:** 79%	
La pyridine **298** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***13g***).	

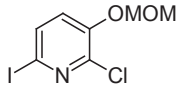
3-amino-N-{3-[2-(benzylamino)-6-(2-hydroxyphényl)pyridin-4-yl]phényl}propanamide.TFA	217
Formule brute: $C_{29}H_{27}F_3N_4O4$ **Masse molaire:** 552,54 g.mol^{-1} **Rendement:** 69%	
La pyridine **217** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 2 (composé ***14f***).	

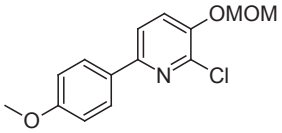
2-amino-6-[4-fluoro-2-(méthoxyméthoxy)phényl]-4-(3-nitrophényl)pyridine-3-carbonitrile	299
Formule brute: $C_{20}H_{15}FN_4O_2$ **Masse molaire:** 394,36 g.mol^{-1} **Rendement:** 31%	
La pyridine **299** est préparée comme décrit dans la publication : *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *18*, 3841-3859(composé ***4k***).	

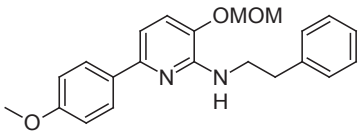
5-bromo-N-(3-cyano-6-(4-fluoro-2-(méthoxyméthoxy)phényl)-4-(3-nitrophényl)pyridin-2-yl)furan-2-carboxamide	**300**
Formule brute: $C_{25}H_{16}BrFN_4O_6$ **Masse molaire:** 567,32 g.mol^{-1} **Rendement:** 66%	
Le compose **299** (700mg, 1,17mmol) est acylé avec du chlorure de 5-bromo-2-carbonyle suivant la méthode générale **H_2**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 1/2 pour obtenir un solide jaune (664mg, 1,17mmol). **RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$):** δ= 8.81 (br s, 1H) 8.51 (s, 1H) 8.41-8.38 (m, 1H) 8.13-8.10 (m, 1H) 8.04-7.98 (m, 2H) 7.79-7.74 (m, 1H) 7.35 (m, 1H) 7.03-7.00 (m, 1H) 6.90-6.85 (m, 1H) 6.57 (m, 1H) 5.29 (s, 2H) 3.50 (s, 3H). **HPLC:** tr = 4,14min	

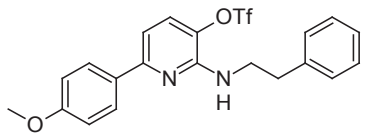
tert-butyl (3-((3-(2-(5-bromofuran-2-carboxamido)-3-cyano-6-(4-fluoro-2-(méthoxyméthoxy)phényl)pyridin-4-yl)phényl)amino)-3-oxopropyl)carbamate	**301**
Formule brute: $C_{33}H_{31}BrFN_5O_7$ **Masse molaire:** 708,53 g.mol^{-1} **Rendement:** 34%	
Le nitro du composé **300** (300mg, 0,53mmol) est réduit suivant la méthode générale **R**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 1/2 pour obtenir un solide jaune (150mg, 0,28mmol, 53%). **HRMS:** $M+H^+$ = 537,05871 ; tr = 6,12min Le compose précédemment obtenu est couplé avec du Boc-β-Ala-OH suivant la méthode générale **C_3**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice AcOEt/heptane: 1/1 à 2/1 pour obtenir un solide jaune (125mg, 0,18mmol, 64%). **RMN-^{1}H (300MHz, $CDCl_3$):** δ = 8.05 (br s, 1H) 7.99-7.96 (m, 2H) 7.90 (br s, 1H) 7.61-7.58 (m, 1H) 7.50-7.48 (m, 2H) 7.35 (m, 1H) 7.07-7.02 (m, 1H) 6.92-6.85 (m, 1H), 7.57 (m, 1H) 5.31 (s, 2H) 5.14 (br s, 1H) 3.55-3.52 (t, *J* = 5.9Hz, 2H) 3.49 (s, 3H) 2.67-2.63 (t, *J* = 5.9Hz, 2H) 1.45 (t, 9H). **HPLC:** tr = 4,15min	

2-chloro-6-iodopyridin-3-ol	329
Formule brute: C_5H_3ClINO **Masse molaire:** 255,44 g.mol^{-1} **Rendement:** 68%	
La pyridine **329** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 4 (composé ***2***).	

2-chloro-6-iodo-3-(méthoxyméthoxy)pyridine	330
Formule brute: $C_7H_7ClINO_2$ **Masse molaire:** 299,49 g.mol^{-1} **Rendement:** 95%	
La pyridine **330** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 4 (composé ***3***).	

2-chloro-3-(méthoxyméthoxy)-6-(4-méthoxyphényl)pyridine	331
Formule brute: $C_{14}H_{14}ClNO_3$ **Masse molaire:** 279,72 g.mol^{-1} **Rendement:** 98%	
La pyridine **331** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 4 (composé ***6***).	

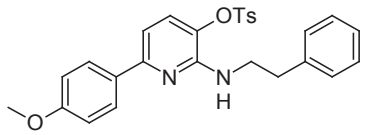
3-(méthoxyméthoxy)-6-(4-méthoxyphényl)-N-phénéthylpyridin-2-amine	332
Formule brute: $C_{22}H_{24}N_2O_3$ **Masse molaire:** 364,44 g.mol^{-1} **Rendement:** 69%	
Le composé **331** (520mg, 1,86mmol) est couplé à la phénéthylamine par une réaction de Buchwald-Hartwig suivant la méthode générale $\mathbf{T_2}$. Le produit est purifié par flash chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 0/10 à 2/8 pour obtenir un solide jaune pâle (467mg, 1,28mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 7.96 (d, *J* = 8.5Hz, 2H), 7.39-7.21 (m, 6H), 7.02-6.84 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 5.01 (br s, 1H), 3.89-3.83 (m, 5H), 3.45 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 7.2Hz, 2H). **RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$)** δ = 167.6, 148.4, 146.7, 139.8, 127.9(4C), 127.4(2C), 126.5, 125.1, 122.4, 113.4(2C), 112.8, 106.3, 93.9, 55.2, 54.3(2C), 35.0. **HPLC:** tr = 3,06min	

6-(4-méthoxyphényl)-2-(phénéthylamino)pyridin-3-yl trifluorométhanesulfonate	333
Formule brute: $C_{21}H_{19}F_3N_2O_4S$ **Masse molaire:** 452,45 g.mol^{-1} **Rendement:** 86%	

Le composé **332** (227mg, 0,62mmol, 1éq.) est mis en solution dans du HCl 1N/dioxane (6,22mL, 6,22mmol, 10éq.). La solution est agitée 1h à t.a.
HPLC: tr = 2,70min

Les solvants sont évaporés et l'huile jaune obtenu est solubilisée dans 14mL de CH_2Cl_2 anhydre, suivi de l'ajout successif de DIEA (1,54mL, 9,34mmol, 15éq.) et du N-phényl-bistrifluorométhanesulfonique (311mg, 0,87mmol, 1,4éq.). La solution est agitée 16h à t.a., puis le solvant est évaporé et le produit est purifié par flash chromatographie sur gel de silice AcOEt/heptane: 0/10 à 3/7 pour obtenir un solide jaune pâle (271mg, 0,57mmol).

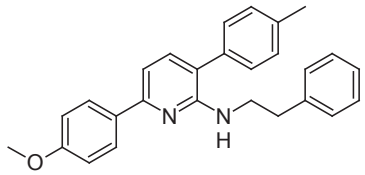
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.03-7.91 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 8.5Hz, 3H), 4.79 (br s, 1H), 3.94-3.79 (m, 5H), 3.01 (t, *J* = 7.2Hz, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 160.7, 149.7, 139.2, 131.4, 129.0, 128.9(2C), 128.7(2C), 128.3(2C), 126.5, 120.1, 116.9, 114.0(2C), 107.7, 55.4, 42.5, 35.8.
HPLC: tr = 5,04min

6-(4-méthoxyphényl)-2-(phénéthylamino)pyridin-3-yl 4-méthylbenzènesulfonate	334
Formule brute: $C_{27}H_{26}F_3N_2O_4S$ **Masse molaire:** 474,57 g.mol^{-1} **Rendement:** 92%	

Le composé **332** (227mg, 0,62mmol, 1éq.) est mis en solution dans du HCl 1N/dioxane (6,22mL, 6,22mmol, 10éq.). La solution est agitée 1h à t.a.
HPLC: tr = 2,70min

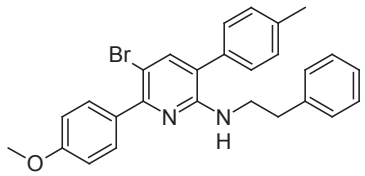
Les solvants sont évaporés et l'huile jaune obtenue est solubilisée dans 14mL de CH_2Cl_2 anhydre, suivi de l'ajout successif de DIEA (1,54mL, 9,34mmol, 15éq.) et du TsCl (131mg, 0,68mmol, 1,1éq.). La solution est agitée 16h à t.a., puis le solvant est évaporé et le produit est purifié par flash chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 0/10 à 3/7 pour obtenir un solide jaune pâle (271mg, 0,57mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.93 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 7.77-7.67 (m, *J* = 8.3Hz, 2H), 7.41-7.17 (m, 8H), 6.99-6.92 (m, *J* = 8.8Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 4.69 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.69-3.54 (m, 2H), 2.82 (t, *J* = 7.4Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).
HPLC: tr = 4,96min

6-(4-méthoxyphényl)-N-phénéthyl-3-(p-tolyl)pyridin-2-amine	335
Formule brute: $C_{27}H_{26}N_2O$ **Masse molaire:** 394,51 g.mol^{-1} **Rendement:** 91%	

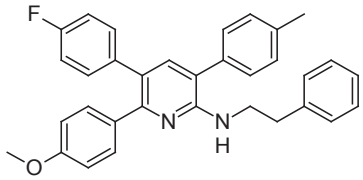
Le composé **333** (182mg, 0,40mmol) est couplé à l'acide 4-méthylphénylboronique par une réaction de Suzuki-Miyaura suivant la méthode générale **Q_3**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 0/10 à 1/9 pour obtenir un solide blanc (132mg, 0,33mmol).

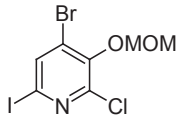
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.18-8.11 (m, *J* = 8.8Hz, 2H), 7.41-7.30 (m, 5H), 7.30-7.24 (m, 5H), 7.14 (d, *J* = 7.5Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, *J* = 8.8Hz, 2H), 4.81 (br s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.02 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 2.46 (s, 3H).
RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 165.9, 160.1, 155.0, 140.1, 137.6, 137.2, 135.1, 129.7(2C), 129.0(2C), 128.7(2C), 128.5(2C), 127.9, 126.1(2C), 120.2, 113.9(2C), 108.2, 100.7, 55.4, 43.0, 35.8, 21.2.
HPLC: tr = 4,29min

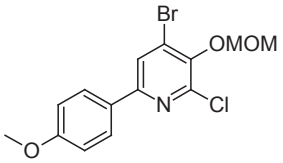
5-bromo-6-(4-méthoxyphényl)-N-phénéthyl-3-(p-tolyl)pyridin-2-amine	336
Formule brute: $C_{27}H_{25}BrN_2O$ **Masse molaire:** 473,40 g.mol^{-1} **Rendement:** 93%	

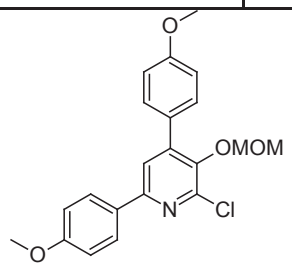
Le composé **335** (120mg, 0,30mmol, 1éq.) est solubilisé dans 6,5mL de CH_3CN, suivi de l'addition de NBS (57mg, 0,32mmol, 1,05éq.). La solution est agitée 2h à 40°C. Le solvant est évaporé et le produit est purifié par flash chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 0/10 à 2/8 pour obtenir un solide jaune pâle (134mg, 0,28mmol).

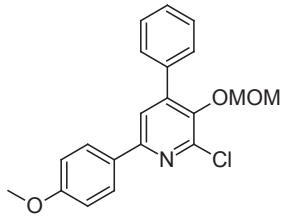
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.90-7.79 (m, 2H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.33-7.10 (m, 10H), 7.05-6.96 (m, 2H), 4.71 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.72-3.60 (m, 2H), 2.89 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).
RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 174.6, 158.7, 152.8, 140.6, 140.5, 138.7, 136.9, 136.1, 132.3, 130.0(2C), 128.9(2C), 127.9(2C), 127.5(2C), 127.4(2C), 125.2(2C), 121.5, 112.0(2C), 54.3, 42.0, 34.6, 20.2.
HPLC: tr = 5,51min

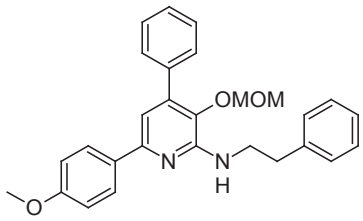
5-(4-fluorophényl)-6-(4-méthoxyphényl)-N-phénéthyl-3-(p-tolyl)pyridin-2-amine	337
Formule brute: $C_{33}H_{29}FN_2O$ **Masse molaire:** 488,60 g.mol^{-1} **Rendement:** 98%	
Le composé **336** (60mg, 0,13mmol) est couplé à l'acide 4-fluorophénylboronique par une réaction de Suzuki-Miyaura suivant la méthode générale **Q_3**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 0/10 à 1/9 pour obtenir un solide blanc (61mg, 0,13mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 7.40-7.29 (m, 2H), 7.24-7.10 (m, 10H), 7.06 (dd, *J* = 5.4, 8.7Hz, 2H), 6.90-6.82 (m, 2H), 6.74-6.65 (m, 2H), 4.70 (br s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.71-3.68 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 2.32 (s, 3H). **RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$)** δ = 162.8, 160.3, 159.1, 154.1, 153.0, 140.0, 139.9, 137.5, 137.1, 134.5, 133.1, 131.4(2C), 131.1, 131.1, 129.8(2C), 129.0(2C), 128.7(2C), 128.5(2C), 126.1, 123.5, 120.4, 115.2, 115.0, 113.1(2C), 55.2, 43.1, 35.9, 21.2. **HPLC:** tr = 4,66min	

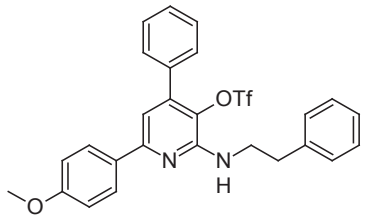
4-bromo-2-chloro-6-iodo-3-(méthoxyméthoxy)pyridine	338
Formule brute: $C_7H_6BrClINO_2$ **Masse molaire:** 378,39 g.mol^{-1} **Rendement:** 92%	
La pyridine **338** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 4 (composé ***4***).	

4-bromo-2-chloro-3-(méthoxyméthoxy)-6-(4-méthoxyphényl)pyridine	339
Formule brute: $C_{14}H_{13}BrClNO_3$ **Masse molaire:** 358,61 g.mol^{-1} **Rendement:** 88%	
La pyridine **339** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 4 (composé ***37***).	

2-chloro-3-(méthoxyméthoxy)-4,6-bis(4-méthoxyphényl)pyridine	340
Formule brute: $C_{14}H_{13}BrClNO_3$ **Masse molaire:** 358,61 g.mol^{-1} **Rendement:** 88%	
La pyridine **340** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 4 (composé ***38***).	

2-chloro-3-(méthoxyméthoxy)-6-(4-méthoxyphényl)-4-phénylpyridine	341
Formule brute: $C_{20}H_{18}ClNO_3$ **Masse molaire:** 355,81 g.mol^{-1} **Rendement:** 99%	
La pyridine **341** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 4 (composé ***8***).	

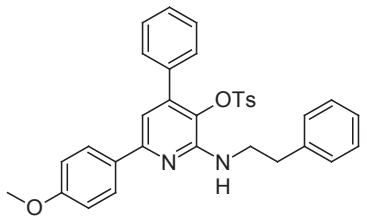
3-(méthoxyméthoxy)-6-(4-méthoxyphényl)-N-phénéthyl-4-phénylpyridin-2-amine	342
Formule brute: $C_{28}H_{28}N_2O_3$ **Masse molaire:** 440,53 g.mol^{-1} **Rendement:** 89%	
Le composé **341** (1,78mg, 4,99mmol) est couplé à la phénéthylamine par une réaction de Buchwald-Hartwig suivant la méthode générale $\mathbf{T_2}$. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 0/10 à 2/8 pour obtenir un solide jaune pâle (2,17mg, 4,93mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 8.01 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.0Hz, 2H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.0Hz, 2H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.23-7.19, (m, 1H), 7.01-6.95 (m, 3H), 5.28 (br s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.90 (d, *J* = 6.3Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.06 (t, *J* = 7.0Hz, 2H). **RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$)** δ = 159.9, 152.8, 150.2, 140.5, 140.0, 137.5, 135.3, 132.5, 128.9(2C), 128.9(2C), 128.5(2C), 128.4(2C), 127.9, 127.8(2C), 126.2(2C), 113.8, 109.5, 98.9, 57.3, 55.3, 42.6, 36.1. **HPLC:** tr = 4,36min	

6-(4-méthoxyphényl)-2-(phénéthylamino)-4-phénylpyridin-3-yl trifluorométhanesulfonate	343
Formule brute: $C_{27}H_{23}F_3N_2O_4S$ **Masse molaire:** 528,54 g.mol^{-1} **Rendement:** 23%	

Le composé **342** (1,0g, 2,27mmol, 1éq.) est mis en solution dans du HCl 1N/dioxane (22,7mL, 22,7mmol, 10éq.). La solution est agitée 1h à t.a.
HPLC: tr = 4,04min

Les solvants sont évaporés et l'huile jaune obtenu est solubilisée dans 50mL de CH_2Cl_2 anhydre, suivi de l'ajout successif de DIEA (5,6mL, 34,05mmol, 15éq.) et du N-phényl-bistrifluorométhanesulfonique (1,13g, 3,18mmol, 1,4éq.). La solution est agitée 16h à t.a., puis le solvant est évaporé et le produit est purifié par flash chromatographie sur gel de silice AcOEt/heptane: 0/10 à 5/95 pour obtenir un solide blanc (277mg, 0,52mmol).

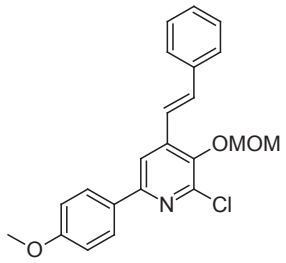
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.07-7.95 (m, 2H), 7.54-7.40 (m, 6H), 7.40-7.30 (m, 4H), 7.07-6.94 (m, 3H), 4.97 (br s, 1H), 3.93-3.90 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.05 (t, *J* = 7.3Hz, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 160.7, 154.2, 151.0, 144.1, 139.2, 135.0, 129.0(2C), 128.9(2C), 128.8(2C), 128.6(2C), 128.6(2C), 128.3(2C), 126.4, 119.6, 116.4, 114.0, 110.3, 55.4, 43.1, 35.8.
HPLC: tr = 5,39min

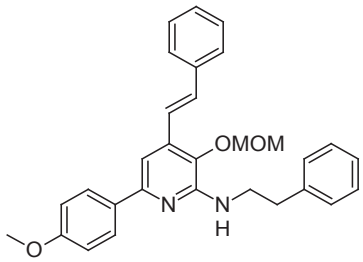
6-(4-méthoxyphényl)-2-(phénéthylamino)-4-phénylpyridin-3-yl-4-méthylbenzènesulfonate	345
Formule brute: $C_{33}H_{30}N_2O_4S$ **Masse molaire:** 550,67 g.mol^{-1} **Rendement:** 82%	

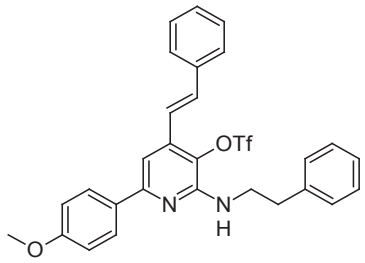
Le composé **342** (250mg, 0,57mmol, 1éq.) est mis en solution dans du HCl 1N/dioxane (1,4mL, 5,67mmol, 10éq.). La solution est agitée 1h à t.a.
HPLC: tr = 4,04min

Les solvants sont évaporés et l'huile jaune obtenu est solubilisée dans 12,5mL de CH_2Cl_2 anhydre, suivi de l'ajout successif de DIEA (1,4mL, 8,51mmol, 15éq.), de la DMAP (7mg, 0,057mmol, 0,1éq.) et du chlorure de tosyle (119mg, 0,62mmol, 1,1éq.). La solution est agitée 16h à t.a., puis le solvant est évaporé et le produit est purifié par flash chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 0/10 à 2/8 pour obtenir un solide jaune (255mg, 0,46mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.92 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 7.31-7.25 (m, 3H), 7.21-7.11 (m, 9H), 6.93 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.38 (t, *J* = 5.4Hz, 1H), 3.82-3.73 (m, 5H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.30 (s, 3H).
HPLC: tr = 6,20min

2-chloro-3-(méthoxyméthoxy)-6-(4-méthoxyphényl)-4-[(*E*)-2-phényléthenyl]pyridine	348
Formule brute: $C_{22}H_{20}ClNO_3$ **Masse molaire:** 381,85 g.mol^{-1} **Rendement:** 62%	
Le composé **339** (136mg, 0,38mmol) est couplé à l'acide (E)-styrylboronique par une réaction de Suzuki-Miyaura suivant la méthode générale **Q_3**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice AcOEt/heptane: 0/10 à 1/9 pour obtenir un solide jaune pâle (89mg, 0,23mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 8.01-7.93 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.50-7.32 (m, 5H), 7.08-6.94 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.69 (s, 3H). **RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$)** δ = 160.8, 152.8, 145.8, 145.3, 141.5, 136.3, 134.5, 130.4, 128.9(2C), 128.2(2C), 127.1(2C), 121.3, 115.1, 114.2(2C), 114.0, 100.0, 58.2, 55.4. **LC/MS:** M+H$^+$ = 382,0 ; tr = 5,46min	

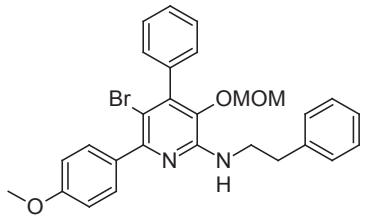
(E)-3-(méthoxyméthoxy)-6-(4-méthoxyphényl)-N-phénéthyl-4-styrylpyridin-2-amine	349
Formule brute: $C_{30}H_{30}N_2O_3$ **Masse molaire:** 466,57 g.mol^{-1} **Rendement:** 89%	
Le composé **348** (85mg, 0,22mmol) est couplé à la phénéthylamine par une réaction de Buchwald-Hartwig suivant la méthode générale **T_2**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 0/10 à 2/8 pour obtenir un solide jaune pâle (92mg, 0,20mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 8.07-7.99 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.5Hz, 2H), 7.43-7.22 (m, 11H), 7.00 (d, *J* = 9.0Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.92-3.84 (m, 5H), 3.48 (s, 3H), 3.04 (t, *J* = 7.0Hz, 2H). **RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$)** δ = 166.4, 159.9, 152.8, 150.3, 140.0, 137.0, 136.2, 132.3, 128.9(2C), 128.8(2C), 128.5(2C), 128.3, 127.8(2C), 126.9(2C), 126.2, 122.0, 113.8(2C), 113.7, 104.3, 99.8, 57.8, 55.4, 42.5, 36.0. **HPLC:** tr = 4,28min	

(E)-6-(4-méthoxyphényl)-2-(phénéthylamino)-4-styrylpyridin-3-yl trifluorométhanesulfonate	350
Formule brute: $C_{29}H_{25}F_3N_2O_4S$ **Masse molaire:** 554,58 g.mol^{-1} **Rendement:** 63%	

Le composé **349** (88g, 0,19mmol, 1éq.) est mis en solution dans du HCl 4N/dioxane (0,47mL, 1,89mmol, 10éq.). La solution est agitée 1h à t.a.
HPLC: tr = 3,56min

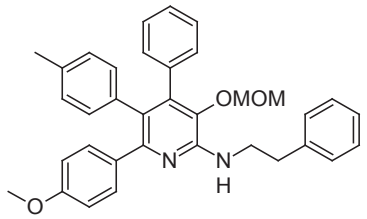
Les solvants sont évaporés et l'huile jaune obtenu est solubilisée dans 50mL de CH_2Cl_2 anhydre, suivi de l'ajout successif de DIEA (467µL, 2,83mmol, 15éq.) et du N-phényl-bistrifluorométhanesulfonique (81mg, 0,23mmol, 1,2éq.). La solution est agitée 2h à t.a., puis le solvant est évaporé et le produit est purifié par flash chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 0/10 à 3/7 pour obtenir un solide jaune pâle (66mg, 0,11mmol).

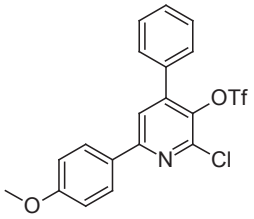
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.03 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.3Hz, 2H), 7.45-7.19 (m, 11H), 7.01 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 4.90 (br s, 1H), 3.92-3.83 (m, 5H), 3.02 (t, *J* = 7.3Hz, 2H).
RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 165.6, 160.6, 154.2, 150.9, 139.2, 139.1, 136.0, 135.3, 129.1, 128.9(2C), 128.9(2C), 128.6(2C), 128.3(2C), 127.2(2C), 126.4, 124.5, 119.5, 114.0(2C), 104.9, 55.4, 42.9, 35.8.
HPLC: tr = 6,24min

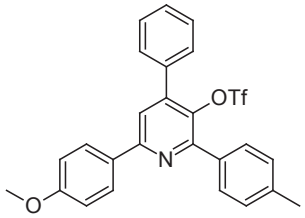
5-bromo-3-(méthoxyméthoxy)-6-(4-méthoxyphényl)-4-phényl-N-(2-phényléthyl)pyridin-2-amine	352
Formule brute: $C_{28}H_{27}BrN_2O_3$ **Masse molaire:** 519,43 g.mol^{-1} **Rendement:** 65%	

Le composé **342** (100mg, 0,23mmol, 1éq.) est solubilisé dans 5mL de CH_3CN, suivi de l'addition de NBS (45mg, 0,25mmol, 1,1éq.). La solution est agitée 2h à 40°C. Le solvant est évaporé et le produit est purifié par flash chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 0/10 à 2/8 pour obtenir un solide jaune pâle (77mg, 0,15mmol).

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.74-7.69 (m, *J* = 8.5Hz, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 5H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.00-6.94 (m, *J* = 8.5Hz, 2H), 5.24 (br s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.98 (t, *J* = 7.0Hz, 2H).
HPLC: tr = 4,94min

2-(méthoxyméthoxy)-5-(4-méthoxyphényl)-4-(4-méthylphényl)-3-phényl-N-(2-phényléthyl)aniline	353
Formule brute: $C_{32}H_{34}N_2O_3$ **Masse molaire:** 530,65 g.mol^{-1} **Rendement:** 78%	
Le composé **349** (60mg, 0,12mmol) est couplé à l'acide 4-méthylphénylboronique par une réaction de Suzuki-Miyaura suivant la méthode générale **Q_3**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice: AcOEt/heptane: 0/10 à 2/8 pour obtenir un solide blanc (48mg, 0,090mmol). **RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 7.35-7.30 (m, 5H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 9.0Hz, 2H), 5.25 (br s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.09-3.00 (m, 5H), 2.19 (s, 3H). **HPLC:** tr = 3,84min	

2-chloro-6-(4-méthoxyphényl)-4-phénylpyridin-3-yl trifluorométhanesulfonate	354
Formule brute: $C_{19}H_{13}ClF_3NO_4S$ **Masse molaire:** 443,82 g.mol^{-1} **Rendement:** 96%	
La pyridine **354** est préparée comme décrit dans la publication cf. annexe 4 (composé ***9***).	

6-(4-méthoxyphényl)-2-(4-méthylphényl)-4-phénylpyridin-3-yl trifluorométhanesulfonate	357
Formule brute: $C_{26}H_{20}F_3NO_4S$ **Masse molaire:** 499,50 $g.mol^{-1}$ **Rendement:** 80%	

Le composé **354** (22mg, 0,049mmol, 1,1éq.) est introduit dans un tube micro-onde sous argon avec l'acide 4-méthylphénylboronique (6mg, 0,045mmol, 1éq.) et le $PdCl_2$dtpbf (0,9mg, 0,0013mmol, 0,03éq.), suivi de l'ajout de 10mL d'une solution de TPGS-750M à 8% contenant de l'Et_3N (19µL, 0,13mmol, 3éq.). Le mélange est dégazé avec de l'Ar et agité 16h à 50°C.
Le milieu réactionnel est dilué avec H_2O et extrait 3 fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur Na_2SO_4 et concentrées pour obtenir un solide blanc (18mg, 0,039mmol).

RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.08 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.00 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).
LC/MS: $M+H^+$ = 500,0 ; tr = 6,04min

Bibliographie

Bibliographie

(1) Simonin, F.; Schmitt, M.; Laulin, J.-P.; Laboureyras, E.; Jhamandas, J. H.; MacTavish, D.; Matifas, A.; Mollereau, C.; Laurent, P.; Parmentier, M.; Kieffer, B. L.; Bourguignon, J.-J.; Simonnet, G. RF9, a potent and selective neuropeptide FF receptor antogonist, prevents opioid-induced tolerance associated with hyperalgesia. *P. Natl. Acad. Sci.* **2006**, *103*, 466–471.

(2) Kobayashi, T.; Sasaki, S.; Tomita, N.; Fukui, S.; Kuroda, N.; Nakayama, M.; Kiba, A.; Takatsu, Y.; Ohtaki, T.; Itoh, F.; Baba, A. Synthesis and structure-activity relationships of 2-acylamino-4,6-diphenylpyridine derivatives as novel antagonists of GPR54. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3841–3859.

(3) Kobayashi, T.; Sasaki, S.; Tomita, N.; Fukui, S.; Nakayama, M.; Kiba, A.; Kusaka, M.; Matsumoto, S.; Yamaguchi, M.; Itoh, F.; Baba, A. 2-acylamino-4,6-diphenylpyridine derivatives as novel GPR54 antagonists with good brain exposure and in vivo efficacy for plasma LH level in male rats. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5157–5171.

(4) Olson, G. L.; Bolin, D. R.; Bonner, M. P.; Bos, M.; Cook, C. M.; Fry, D. C.; Graves, B. J.; Hatada, M.; Hill, D. E.; Kahn, M.; Madison, V. S.; Rusiecki, V. K.; Sarabu, R.; Sepinwall, J.; Vincent, G. P.; Voss, M. E. Concepts and progress in the developement of peptide mimetics. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 145–158.

(5) Palczewski, K.; Kumasaka, T.; Hori, T.; Behneke, G. A.; Motoshima, H.; Fox, B. A.; Le Trong, I.; Teller, D. C.; Okada, T.; Stenkamp, R. E.; Yamamoto, M.; Miyano, M. Crystal structure of Rhodopsin: A G protein-coupled receptor. *Science (80-.).* **2000**, *289*, 739–745.

(6) Price, D. A.; Greenberg, M. J. Structure of a molluscan cardioexitatory neuropeptide. *Science (80-.).* **1977**, *197*, 670–671.

(7) Findeisen, M.; Rathmann, D.; Beck-Sickinger, A. G. RFamide peptides: Structure, function, mechanisms and pharmaceutical potential. *Pharmaceuticals* **2011**, *4*, 1248–1280.

(8) Hinuma, S.; Shintani, Y.; Fukusumi, S.; Iijima, N.; Matsumoto, Y.; Hosoya, M.; Fujii, R.; Watanabe, T.; Kikuchi, K.; Terao, Y.; Yano, T.; Yamamoto, T.; Kawamata, Y.; Habata, Y.; Asada, M.; Kitada, C.; Kurokawa, T.; Onda, H.; Nishimura, O.; Tanaka, M.; Ibata, Y.; Fujino, M. New neuropeptides containing carboxy-terminal RFamide and their receptor in mammals. *Nat. Cell Bio.* **2000**, *2*, 703–708.

(9) Bonini, J. A.; Jones, K. A.; Adham, N.; Forray, C.; Artymyshyn, R.; Durkin, M. M.; Smith, K. E.; Tamm, J. A.; Boteju, L. W.; Lakhlani, P. P.; Raddatz, R.; Yao, W. J.; Ogozalek, K. L.; Boyle, N.; Kouranova, E. V; Quan, Y.; Vaysse, P. J.; Wetzel, J. M.; Branchek, T. A.; Gerald, C.; Borowsky, B. Identification and characterization of two G protein-coupled receptors for neuropeptide FF. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 39324–39331.

(10) Majane, E. A.; Panula, P.; Yang, H. Y. Rat brain regional distribution and spinal cord neuronal pathway of FLFQPQRF-NH2, a mammalian FMRF-NH2-like peptide. *Brain Res.* **1989**, *494*, 1–12.

(11) Panula, P.; Aarnisaloi, A. A.; Wasowicz, K. Neuropeptide FF, a mammalian neuropeptide with multiple functions. *Prog. Neubiol.* **1996**, *48*, 461–487.

(12) Cline, M. A.; Sliwa, L. N. Neuropeptide VF-associated satiety involves mu and kappa but not delta subtypes of opioid receptors in chicks. *Neurosci. Lett.* **2009**, *455*, 195–198.

(13) Williams, M.; Kowaluk, E. A.; Arneric, S. P. Emerging molecular approaches to pain therapy. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1481–1500.

(14) Payza, K.; Akar, C. A.; Yang, H. Y. Neuropeptide FF receptors: Structure-activity relationship and effect of Morphine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1993**, *267*, 88–94.

(15) Rudolf, K.; Eberlein, W.; Engel, W.; Wieland, H. A.; Willim, K. D.; Entzeroth, M.; Wienen, W.; Beck-Sickinger, A. G.; Doods, H. N. The first highly potent and selective non-peptide neuropeptide Y Y1 receptor antagonist: BIBP3226. *Eur. J. Pharmacol.* **1994**, *271*, 11–13.

(16) Fang, Q.; Guo, J.; Peng, Y.; Chang, M.; He, F.; Chen, Q.; Wang, R. In vitro and in vivo studies of dansylated compounds, the putative agonists and antagonists on neuropeptide FF receptors. *Peptides* **2006**, *27*, 1297–304.

(17) Kawakami, J. K. ; Konkel, M. J. ; Boteju, L. W. ; Wetzel, J. M. ; Noble, S. A. ; Wan, H. Qinazolino- and quinoline- guanidines as ligands for the neuropeptide FF (NPFF) receptor **2003**, WO 03026667.

(18) Gaubert, G.; Bertozzi, F.; Kelly, N. M.; Pawlas, J.; Scully, A. L.; Nash, N. R.; Gardell, L. R.; Lameh, J.; Olsson, R. Discovery of selective nonpeptidergic neuropeptide FF2 receptor agonists. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6511–6514.

(19) Kotani, M.; Detheux, M.; Vandenbogaerde, A.; Communi, D.; Vanderwinden, J. M.; Le Poul, E.; Brézillon, S.; Tyldesley, R.; Suarez-Huerta, N.; Vandeput, F.; Blanpain, C.; Schiffmann, S. N.; Vassart, G.; Parmentier, M. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 34631–34636.

(20) Niida, A.; Wang, Z.; Tomita, K.; Oishi, S.; Tamamura, H.; Otaka, A.; Navenot, J.-M.; Broach, J. R.; Peiper, S. C.; Fujii, N. Design and synthesis of downsized metastin (45-54) analogs with maintenance of high GPR54 agonistic activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 134–137.

(21) Elhabazi, K.; Humbert, J.-P.; Bertin, I.; Schmitt, M.; Bihel, F.; Bourguignon, J.-J.; Bucher, B.; Becker, J. A. J.; Sorg, T.; Meziane, H.; Petit-Demoulière, B.; Ilien, B.; Simonin, F. Endogenous mammalian RF-amide peptides, including PrRP, kisspeptin and 26RFa, modulate nociception and morphine analgesia via NPFF receptors. *Neuropharmacology* **2013**, ASAP.

(22) Ohtaki, T.; Shintani, Y.; Honda, S.; Matsumoto, H.; Hori, A.; Kanehashi, K.; Terao, Y.; Kumano, S.; Takatsu, Y.; Masuda, Y.; Ishibashi, Y.; Watanabe, T.; Asada, M.; Yamada, T.; Suenaga, M.; Kitada, C.; Usuki, S.; Kurokawa, T.; Onda, H.; Nishimura, O.; Fujino, M. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature* **2001**, *411*, 613–617.

(23) Kirby, H. R.; Maguire, J. J.; Colledge, W. H.; Davenport, A. P. International union of basic and clinical pharmacology . LXXVII . Kisspeptin receptor nomenclature , distribution , and function. *Pharmacol. Rev.* **2010**, *62*, 565–578.

(24) Dungan, H. M.; Clifton, D. K.; Steiner, R. A. Minireview: kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology* **2006**, *147*, 1154–1158.

(25) De Roux, N.; Genin, E.; Carel, J.-C.; Matsuda, F.; Chaussain, J.-L.; Milgrom, E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *P. Natl. Acad. Sci.* **2003**, *100*, 10972–10976.

(26) Mead, E. J.; Maguire, J. J.; Kuc, R. E.; Davenport, A. P. Kisspeptins are novel potent vasoconstrictors in humans, with a discrete localization of their receptor, G protein-coupled receptor 54, to atherosclerosis-prone vessels. *Endocrinology* **2007**, *148*, 140–147.

(27) Roa, J.; Aguilar, E.; Dieguez, C.; Pinilla, L.; Tena-Sempere, M. New frontiers in kisspepetin/GPR54 physiology as fundamental gatekeepers of reproductive function. *Front. Neuroendocr.* **2008**, *29*, 48–69.

(28) Spampinato, S.; Trabucco, A.; Biasiotta, A.; Biagioni, F.; Cruccu, G.; Copani, A.; Colledge, W. H.; Sortino, M. A.; Nicoletti, F.; Chiechio, S. Hyperalgesic activity of kisspeptin in mice. *Mol. Pain* **2011**, *7*, 90–100.

(29) Tomita, K.; Oishi, S.; Ohno, H.; Peiper, S. C.; Fujii, N. Development of novel G-protein-coupled receptor 54 agonists with resistance to degradation by matrix metalloproteinase. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7645–7649.

(30) Oishi, S.; Misu, R.; Tomita, K.; Setsuda, S.; Masuda, R.; Ohno, H.; Naniwa, Y.; Ieda, N.; Inoue, N.; Ohkura, S.; Uenoyama, Y.; Tsukamura, H.; Maeda, K.-I.; Hirasawa, A.; Tsujimoto, G.; Fujii, N. Activation of neuropeptide FF receptors by Kisspeptin receptor ligands. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 53–57.

(31) Roseweir, A. K.; Kauffman, A. S.; Smith, J. T.; Guerriero, K. A.; Morgan, K.; Pielecka-Fortuna, J.; Pineda, R.; Gottsch, M. L.; Tena-Sempere, M.; Moenter, S. M.; Terasawa, E.; Clarke, I. J.; Steiner, R. A.; Millar, R. P. Discovery of potent kisspeptin antagonists delineate physiological mechanisms of gonadotropin regulation. *J. Neurosci.* **2009**, *29*, 3920–3929.

(32) Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *46*, 3–26.

(33) Giannis, A.; Kolter, T. Peptidomimetics for receptor ligands-discovery developement, and medical perspectives. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1244–1267.

(34) Gante, J. Peptidomimetics-tailored enzyme inhibitors. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1699–1720.

(35) Lee, Y.; Marletta, M. A.; Martasek, P.; Roman, L. J.; Masters, B. S.; Silverman, R. B. Conformationally-restricted arginine analogues as alternative substrates and inhibitors of nitric oxide synthases. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1097–1104.

(36) Lundquist, J. T.; Orwig, K. S.; Dix, T. A. Synthesis of ethylene-bridged (N δ to N ω) analogues of arginine. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9265–9267.

(37) Kennedy, K. J.; Simandan, T. L.; Dix, A. A facile route to cyclic and acyclic alkyl-arginines. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 741–746.

(38) Tamura, S. Y.; Levy, O. E.; Uong, T. H.; Reiner, J. E.; Goldman, E. A.; Ho, J. Z.; Cohen, C. R.; Bergum, P. W.; Nutt, R. F.; Brunck, T. K.; Semple, J. E. Guanylpiperidine peptidomimetics: potent and selective bis-cation inhibitors of factor Xa. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 745–749.

(39) Bernard, H.; Bülow, G.; Landge, U. E. W.; Mack, H.; Pfeiffer, T.; Schaäfer, B.; Seitz, W.; Zierke, T. Technical scale synthesis of a new and highly potent thrombin inhibitor. *Synthesis (Stuttg).* **2004**, *14*, 2367–2375.

(40) Pellegrini, N.; Schmitt, M.; Guery, S.; Bourguignon, J.-J. New strategies towards proline derivatives as conformationally constrained arginine analogues. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3243–3246.

(41) Flemer, S.; Wurthmann, A.; Mamai, A.; Madalengoitia, J. S. Strategies for the solid-phase diversification of poly-L-proline-type II peptide mimic scaffolds and peptide scaffolds through guanidinylation. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7593–7602.

(42) Vig, B. S.; Zheng, M. Q.; Murray, T. F.; Aldrich, J. V Effects of the substitution of Phe4 in the opioid peptide [D-Ala 8]Dynorphin A-(1-11) NH2. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4002–4008.

(43) Balboni, G.; Onnis, V.; Congiu, C.; Zotti, M.; Sasaki, Y.; Ambo, A.; Bryant, S. D.; Jinsmaa, Y.; Lazarus, L. H.; Trapella, C.; Salvadori, S. Effect of lysine at C-terminus of the Dmt-Tic opioid pharmacophore. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5610–5617.

(44) Linton, S. D.; Aja, T.; Allegrini, P. R.; Deckwerth, T. L.; Diaz, J.-L.; Hengerer, B.; Herrmann, J.; Jahangiri, K. G.; Kallen, J.; Karanewsky, D. S.; Meduna, S. P.; Nalley, K.; Robinson, E. D.; Roggo, S.; Rovelli, G.; Sauter, A.; Sayers, R. O.; Schmitz, A.; Smidt, R.; Ternansky, R. J.; Tomaselli, K. J.; Ullman, B. R.; Wiessner, C.; Wu, J. C. Oxamyl dipeptide caspase inhibitors developed for the treatment of stroke. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2685–2691.

(45) Mishra, A.; Misra, A.; Vaishnavi, T. S.; Thota, C.; Gupta, M.; Ramakumar, S.; Chauhan, V. S. Conformationally restricted short peptides inhibit human islet amyloid polypeptide (hIAPP) fibrillization. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2688–2690.

(46) Lavielle, S.; Chimie, L. De; Biologique, O.; Ura, C.; Curie, U. P. M. Tachykinin NK-1 recepor probed with constrained analogues of substance P. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 2167–2178.

(47) Cai, M.; Cai, C.; Mayorov, A. V; Xiong, C.; Cabello, C. M.; Soloshonok, V. A.; Swift, J. R.; Trivedi, D.; Hruby, V. J. Biological and conformational study of beta-substituted prolines in MT-II template: steric effects leading to human MC5 receptor selectivity. *J. Pept. Res* **2004**, *63*, 116–131.

(48) Pellegrini, N.; Schmitt, M.; Bourguignon, J.-J. Rapid Access to cis 3-Substituted Prolines. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6779–6780.

(49) Fincham, C. I.; Higginbottom, M.; Hill, D. R.; Horwell, D. C.; Toole, J. C. O.; Ratcliffe, G. S.; Rees, D. C.; Roberts, E. Amide bond replacements incorporated into CCK-B selective "dipepetoids."*J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1472–1484.

(50) Ogawa, T.; Miyamae, T.; Murayama, K.; Okuyama, K.; Okayama, T.; Hagiwara, M.; Sakurada, S.; Morikawa, T. Synthesis and structure-activity relationships of an orally available and long-acting analgesic peptide, N(alpha)-amidino-Tyr-D-Arg-Phe-MebetaAla-OH (ADAMB). *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5081–5089.

(51) Holder, J. R.; Xiang, Z.; Bauzo, R. M.; Haskell-Luevano, C. Structure-activity relationships of the melanocortin tetrapeptide modifications at the Trp position. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5736–5744.

(52) Guerlavais, V.; Boeglin, D.; Mousseaux, D.; Oiry, C.; Heitz, A.; Deghenghi, R.; Locatelli, V.; Torsello, A.; Ghé, C.; Catapano, F.; Muccioli, G.; Galleyrand, J.-C.; Fehrentz, J.-A.; Martinez, J. New active series of growth hormone secretagogues. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1191–1203.

(53) Bourguet, C. B.; Goupil, E.; Tassy, D.; Hou, X.; Thouin, E.; Polyak, F.; Hébert, T. E.; Claing, A.; Laporte, S.; Chemtob, S.; Lubell, W. D. Targeting the prostaglandin F2α receptor for preventing preterm labor with azapeptide tocolytics. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6085–6097.

(54) Udugamasooriya, D. G.; Dineen, S. P.; Brekken, R. A.; Kodadek, T. A peptoid "antibody surrogate" that antagonizes VEGF receptor 2 activity. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5744–5752.

(55) Rinnová, M.; Nefzi, A.; Houghten, R. An efficient approach for solid-phase synthesis of peptidomimetics based on 4-imidazolidinones. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2343–2346.

(56) Rinnová, M.; Nefzi, A.; Houghten, R. A. Opioid activity of 4-imidazolidinone positional analogues of Leu-Enkephalin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3175–3178.

(57) Tian, X.; Mishra, R. K.; Switzer, A. G.; Hu, X. E.; Kim, N.; Mazur, A. W.; Ebetino, F. H.; Wos, J. A.; Crossdoersen, D.; Pinney, B. B.; Farmer, J. A.; Sheldon, R. J. Design and synthesis of potent and selective 1,3,4-trisubstituted-2-oxopiperazine based melanocortin-4 receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4668–4673.

(58) Lesma, G.; Cecchi, R.; Cagnotto, A.; Gobbi, M.; Meneghetti, F.; Musolino, M.; Sacchetti, A.; Silvani, A. Tetrahydro-β-carboline-based spirocyclic lactam as type II' β-turn: application to the synthesis and biological evaluation of somatostatine mimetics. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2600–2610.

(59) Garvey, D. S.; May, P. D.; Nadzan, A. M. 3,4-Disubstituted γ-lactam rings as conformationally constrained mimics of peptide derivatives containing aspartic acid or norleucine. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 936–940.

(60) C. T. Brian, A. Hallett, S. Y. K. N-Thioacykation of beta-amino alcohols by N-(thioacyl)phthalimides: A facile synthesis of alfa-amino acid thiazolines. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 127–130.

(61) Haberhauer, G.; Rominger, F. Syntheses and Structures of Imidazole Analogues of Lissoclinum Cyclopeptides. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 3209–3218.

(62) Davis, M. R.; Singh, E. K.; Wahyudi, H.; Alexander, L. D.; Kunicki, J. B.; Nazarova, L. A.; Fairweather, K. A.; Giltrap, A. M.; Jolliffe, K. A.; McAlpine, S. R. Synthesis of sansalvamide A peptidomimetics: triazole, oxazole, thiazole, and pseudoproline containing compounds. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1029–1051.

(63) Gilbert, I. H.; Rees, D. C. Imidazolines as amide bond replacements. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6315–6336.

(64) Biron, E.; Chatterjee, J.; Kessler, H. Solid-Phase Synthesis of 1,3-Azole-Based Peptides and Peptidomimetics. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2417–2420.

(65) Sanière, L.; Schmitt, M.; Pellegrini, N.; Bourguignon, J.-J. Novel approaches to optically active substituted 4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6(1H)-ones as conformationally constrained peptidomimetics. *Heterocycles* **2001**, *55*, 671–688.

(66) Boeglin, D.; Cantel, S.; Martinez, J.; Fehrentz, J. Efficient solid-phase synthesis of 4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6(1H)-ones. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 459–462.

(67) Reiner, J. E.; Lim-Wilby, M. S.; Brunck, T. K.; Ha-Uong, T.; Goldman, E. A.; Abelman, M. A.; Nutt, R. F.; Semple, J. E.; Tamura, S. Y. Investigation of the S3 site of thrombin: design, synthesis and biological activity of 4-substituted 3-amino-2-pyridones incorporating P1-argininals. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 895–900.

(68) Saitton, S.; Del Tredici, A. L.; Saxin, M.; Stenström, T.; Kihlberg, J.; Luthman, K. Synthesis and evaluation of novel pyridine based PLG tripeptidomimetics. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1647–1654.

(69) Saitton, S.; Del Tredici, A. L.; Mohell, N.; Vollinga, R. C.; Boström, D.; Kihlberg, J.; Luthman, K. Design, synthesis and evaluation of a PLG tripeptidomimetic based on a pyridine scaffold. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6595–6602.

(70) Orsini, M. J.; Klein, M. A.; Beavers, M. P.; Connolly, P. J.; Middleton, S. A.; Mayo, K. H. Metastin (KiSS-1) mimetics identified from peptide structure-activity relationship-derived pharmacophores and directed small molecule database screening. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 462–471.

(71) Gutie, E.; Martínez-fuentes, A. J.; Pineda, R.; Roa, J.; Duran-prado, M.; Guilhaudis, L.; Desperrois, E.; Pinilla, L.; Tonon, M.; Malago, M. M.; Vaudry, H.; Tena-sempere, M.; Castano, J. P. In vivo and in vitro structure-activity relationships and structural conformation of Kisspeptin-10-related peptides. *Mol. Pharmacol.* **2009**, *76*, 58–67.

(72) Tomita, K.; Niida, A.; Oishi, S.; Ohno, H.; Cluzeau, J.; Navenot, J.-M.; Wang, Z.; Peiper, S. C.; Fujii, N. Structure-activity relationship study on small peptidic GPR54 agonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7595–7603.

(73) Gealageas, R.; Schneider, S.; Humbert, J.-P.; Bertin, I.; Schmitt, M.; Laboureyras, E.; Dugave, C.; Mollereau, C.; Simonnet, G.; Bourguignon, J.-J.; Simonin, F.; Bihel, F. Development of sub-nanomolar dipeptidic ligands of neuropeptide FF receptors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 7471–7474.

(74) Bräse, S.; Kirchhoff, J. H.; Köbberling, J. Palladium-catalysed reactions in solid phase organic synthesis. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 885–939.

(75) Tan, D. S.; Foley, M. A.; Shair, M. D.; Schreiber, S. L. Stereoselective synthesis of over two million compounds having structural features both reminiscent of natural products and compatible with miniaturized cell-based assays. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8565–8566.

(76) Dyatkin, A. B.; Rivero, R. A. The solid phase synthesis of complex propargylamines using the combination of Sonogashira and Mannich reactions. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3647–3650.

(77) Hundertmark, T.; Littke, A. F.; Buchwald, S. L.; Fu, G. C. Pd(PhCN)2Cl2/P(t-Bu)3: A versatile catalyst for Sonogashira reactions of aryl bromides at room temperature. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1729–1731.

(78) Netherton, M. R.; Fu, G. C. Air-stable trialkylphosphonium salts: Simple, practical, and versatile replacements for air-sensitive trialkylphosphines. applications in stochiometric and catalytic processes. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4295–4298.

(79) Zhang, L.; Zhang, L.; Luo, T.; Zhou, J.; Sun, L.; Xu, Y. Synthesis and evaluation of a dipeptide-drug conjugate library as substrates for PEPT1. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 108–114.

(80) Rodriguez, M.; Dubreuil, P.; Bali, J. P.; Martinez, J. Synthesis and biological activity of partially modified retro-inverso pseudopeptide derivatives of the C-terminal tetrapeptide of gastrin. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 758–763.

(81) Fletcher, M. D.; Campbell, M. M. Partially modified retro-inverso peptides: Development, synthesis, and conformational behavior. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 763–796.

(82) Silverman, R. B.; Olson, G. T. Inactivation of gamma-aminobutyric acid aminotransferase by L-3-chloroalanine hydroxamate. *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 11–18.

(83) Boutin, R. H.; Loudon, G. M. Conversion of aliphatic amides into amines with [I,I-bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene. 2. Kinetics and mechanism. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4277–4284.

(84) Tierney, M. T.; Grinstaff, M. W. Synthesis and stability of oligodeoxynucleotides containing C8-labeled 2'-deoxyadenosine: novel redox nucleobase probes for DNA-mediated charge-transfer studies. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3413–3416.

(85) Loudon, C. M.; Almond, M. R.; Jacob, J. N. Mechanism of hydrolysis of N-(1-aminoalkyl) amides. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4508–4515.

(86) Su, T.; Yang, H.; Volkots, D.; Woolfrey, J.; Dam, S.; Wong, P.; Sinha, U.; Scarborough, R. M.; Zhu, B.-Y. Design, synthesis, and structure–activity relationships of substituted piperazinone-based transition state factor Xa inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 729–732.

(87) T. Yamashita, E. Tsuru, E. Banjyo, M. Doe, K. Shibata, M. Yasuda, M. G. Synthesis and opiate activity of pseudo-tetrapeptides containing chiral piperazin-2-one and piperazine derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1940–1944.

(88) Mickelson, J. W.; Belonga, K. L.; Jacobsen, E. J. Asymmetric synthesis of 2,6-methylated piperazines. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4177–4183.

(89) Tosovska, P.; Arora, P. S. Oligooxopiperazines as nonpeptidic α-helix mimetics. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1588–1591.

(90) Low, C. M. R.; Buck, I. M.; Cooke, T.; Cushnir, J. R.; Kalindjian, S. B.; Kotecha, A.; Pether, M. J.; Shankley, N. P.; Vinter, J. G.; Wright, L. Scaffold hopping with molecular field points: identification of a cholecystokinin-2 (CCK2) receptor pharmacophore and its use in the design of a prototypical series of pyrrole- and imidazole-based CCK2 antagonists. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6790–6802.

(91) Buck, I. M.; Black, J. W.; Cooke, T.; Dunstone, D. J.; Gaffen, J. D.; Griffin, E. P.; Harper, E. A.; Hull, R. A. D.; Kalindjian, S. B.; Lilley, E. J.; Linney, I. D.; Low, C. M. R.; McDonald, I. M.; Pether, M. J.; Roberts, S. P.; Shankley, N. P.; Shaxted, M. E.; Steel, K. I. M.; Sykes, D. A.; Tozer, M. J.; Watt, G. F.; Walker, M. K.; Wright, L.; Wright, P. T. Optimization of the in vitro and in vivo properties of a novel series of 2,4,5-trisubstituted imidazoles as potent cholecystokinin-2 (CCK2) antagonists. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6803–6812.

(92) Chang, R. S. L.; Chen, T. B.; Bock, M. G.; Freidinger, R. M.; Chen, R.; Rosegay, A.; Lotti, V. J. Characterization of the binding of [3H]L-365,260: A new potent and

selective brain cholecystokinin (CCK-B) and gastrin receptor antagonist radioligand. *Mol. Pharmacol.* **1989**, *35*, 803–808.

(93) Makovec, F.; Bani, M.; Cereda, R.; Chiste, R.; Revel, L.; Rovati, L. C.; Setnikar, I.; Rovati, L. A. No protective effect of CR 1409 (cholecystokinin antagonist) on experimental pancreatitis in rats and mice. *Peptides* **1986**, *7*, 1159–1164.

(94) Yoburn, J. C.; Baskaran, S. Chemoselective arylamidine cyclizations: mild formation of 2-arylimidazole-4-carboxylic acids. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3801–3803.

(95) Preti, L.; Attanasi, O. a.; Caselli, E.; Favi, G.; Ori, C.; Davoli, P.; Felluga, F.; Prati, F. One-pot synthesis of imidazole-4-carboxylates by microwave-assisted 1,5-electrocyclization of azavinyl azomethine ylides. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 4312–4320.

(96) F. M. Brackeen, A . J. Stafford, M. P. Feldmann, M. P., S. D. K. An efficient and mild synthesis of Highly substituted Imidazoles. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1635–1638.

(97) Grella, B.; Adams, J.; Berry, J. F.; Delahanty, G.; Ferraris, D. V; Majer, P.; Ni, C.; Shukla, K.; Shuler, S. A.; Slusher, B. S.; Stathis, M.; Tsukamoto, T. The discovery and structure-activity relationships of indole-based inhibitors of glutamate carboxypeptidase II. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7222–7225.

(98) Kozikowski, P. A.; Dod, S. D.; Zaidi, J.; Pang, Y.-P.; Cusak, B.; Richelson, E. Synthesis of partial nonpeptidic peptide mimetics as potential neurotensin agonists and antagonists. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1615–1621.

(99) Thèse Collot, V. Synthèse de petits peptides et peptidomimétiques comme ligands des récepteurs du Neuropeptide FF. Résultats non publiés.

(100) Thompson, M. J.; Louth, J. C.; Little, S. M.; Jackson, M. P.; Boursereau, Y.; Chen, B.; Coldham, I. Synthesis and evaluation of 1-amino-6-halo-β-carbolines as antimalarial and antiprion agents. *ChemMedChem* **2012**, *7*, 578–586.

(101) Abramovitch, R. A.; Shapiro, D. Tryptamines, carbolines, and related compounds. II. A convenient synthesis of tryptamines and β-carbolines. *J. Chem. Soc.* **1956**, 4589–4592.

(102) Lehmann, J.; Pohl, U. Indole, 6. mitt. lactamisierung von 4,9-dihydropyrano[3,4-b]indol-1(3H)-onen mit methylamin. Ein neuer syntheseweg zu Strychnocarpin und seinen derivaten. *Arch. Pharm.* **1988**, *321*, 411–414.

(103) Zhang, Y.; Liu, S.; Yu, W.; Hu, M.; Zhang, G.; Yu, Y. Palladium-catalyzed synthesis of 3-alkenyl indoles from 2-azido-3-arylacrylates and terminal alkenes at room temperature. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2070–2074.

(104) C. Szantray, L. Szabo, G. K. A new route to Tryptamines. *Synth. Commun.* **1974**, 354–356.

(105) Benderitter, P.; Araujo, J. X.; Schmitt, M.; Bourguignon, J.-J. 2-Amino-6-iodo-4-tosyloxypyrimidine: A versatile key intermediate for regioselective functionalization of 2-aminopyrimidines in 4- and 6-positions. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12465–12470.

(106) Kapić, S.; Cipčić Paljetak, H.; Palej Jakopović, I.; Fajdetić, A.; Ilijaš, M.; Stimac, V.; Brajša, K.; Holmes, D. J.; Berge, J.; Alihodžić, S. Synthesis of macrolones with central piperazine ring in the linker and its influence on antibacterial activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 7281–7298.

(107) Eastwood, P.; Gonzalez, J.; Paredes, S.; Nueda, A.; Domenech, T.; Alberti, J.; Vidal, B. Discovery of N-(5,6-diarylpyridin-2-yl)amide derivatives as potent and selective A(2B) adenosine receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1697–1700.

(108) Mello, J. V; Finney, N. S. Convenient synthesis and transformation of 2,6-dichloro-4-iodopyridine. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4263–4265.

(109) Lee, S. H.; Song, K.-S.; Kim, J. Y.; Kang, M.; Lee, J. S.; Cho, S.-H.; Park, H.-J.; Kim, J.; Lee, J. Novel thiophenyl C-aryl glucoside SGLT2 inhibitors as potential antidiabetic agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5813–5832.

(110) Gan, Z.; Hu, B.; Song, Q.; Xu, Y. Convenient chlorination of some special aromatic compounds using N-chlorosuccinimide. *Synthesis (Stuttg).* **2012**, *44*, 1074–1078.

(111) Moulton, B. E.; Whitwood, A. C.; Duhme-klair, A. K.; Lynam, J. M.; Fairlamb, I. J. S. Regiochemistry in cobalt-mediated intermolecular Pauson-Khand reactions of unsymmetrical internal heteroaromatic alkynes with norbornene. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5320–5334.

(112) Degorce, F.; Card, A.; Soh, S.; Trinquet, E.; Knapik, G. P.; Xie, B. HTRF: A technology tailored for drug discovery - a review of theoretical aspects and recent applications. *Curr. Chem. Gen.* **2009**, *3*, 22–32.

(113) Ghose, S.; Trinquet, E.; Laget, M.; Bazin, H.; Mathis, G. Rare earth cryptates for the investigation of molecular interactions in vitro and in living cells. *J. Alloy. Compd.* **2008**, *451*, 35–37.

(114) Wu, P.; Feldman, A. K.; Nugent, A. K.; Hawker, C. J.; Scheel, A.; Voit, B.; Pyun, J.; Fréchet, J. M. J.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V Efficiency and fidelity in a click-chemistry route to triazole dendrimers by the copper(I)-catalyzed ligation of azides and alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3928–3932.

(115) Rao, K. V.; Biemann, K.; Woodward, R. B. The structure of Streptonigrin. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2532–2533.

(116) Daly, J. W.; Martin Garraffo, H.; Spande, T. F.; Decker, M. W.; Sullivan, J. P.; Williams, M. Alkaloids from frog skin: the discovery of epibatidine and the potential for developing novel non-opioid analgesics. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 131–135.

(117) Mello, J. V.; Finney, N. S. Dual-signaling fluorescent chemosensors based on conformational restriction and induced charge transfer. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *113*, 1584–1586.

(118) Koner, R. R.; Sinha, S.; Kumar, S.; Nandi, C. K.; Ghosh, S. 2-Aminopyridine derivative as fluorescence "On–Off" molecular switch for selective detection of Fe3+/Hg2+. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2302–2307.

(119) Han, F.-S.; Higuchi, M.; Kurth, D. G. Synthesis of π-conjugated, pyridine ring functionalized bis-terpyridines with efficient green, blue, and purple emission. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9108–9116.

(120) Gholap, S. L.; Hommes, P.; Neuthe, K.; Reissig, H.-U. Per(2-thienyl)pyridines: Synthesis and properties. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 318–321.

(121) Sato, I.; Nakao, T.; Sugie, R.; Kawasaki, T.; Soai, K. Enantioselective synthesis of substituted 3-quinolyl alkanols and their application to asymmetric autocatalysis. *Synthesis (Stuttg).* **2004**, *9*, 1419–1428.

(122) Chen, C.; Tagami, K.; Kishi, Y. Ni(II)/Cr(II)-mediated coupling reaction: An asymmetric process. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5386–5387.

(123) Zhao, L.-X.; Moon, Y.-S.; Basnet, A.; Kim, E.; Jahng, Y.; Park, J. G.; Jeong, T. C.; Cho, W.-J.; Choi, S.-U.; Lee, C. O.; Lee, S.-Y.; Lee, C.-S.; Lee, E.-S. Synthesis, topoisomerase I inhibition and structure-activity relationship study of 2,4,6-trisubstituted pyridine derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1333–1337.

(124) Liu, Y.; Richardson, J.; Tran, T.; Al-Muhtasib, N.; Xie, T.; Yenugonda, V. M.; Sexton, H. G.; Rezvani, A. H.; Levin, E. D.; Sahibzada, N.; Kellar, K. J.; Brown, M. L.; Xiao, Y.; Paige, M. Chemistry and pharmacological studies of 3-alkoxy-2,5-disubstituted-pyridinyl compounds as novel selective α4β2 nicotinic acetylcholine receptor ligands that reduce alcohol intake in rats. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3000–3011.

(125) Langtry, H. D.; Markham, A. Rabeprazole: A review of its use in acid-related gastrointestinal disorders. *Drugs* **1999**, *58*, 725–742.

(126) Riendeau, D.; Percival, M. D.; Brideau, C.; Charleson, S.; Dubé, D.; Ethier, D.; Falgueyret, J. P.; Friesen, R. W.; Gordon, R.; Greig, G.; Guay, J.; Mancini, J.; Ouellet, M.; Wong, E.; Xu, L.; Boyce, S.; Visco, D.; Girard, Y.; Prasit, P.; Zamboni, R.; Rodger, I. W.; Gresser, M.; Ford-Hutchinson, a W.; Young, R. N.; Chan, C. C. Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, *296*, 558–566.

(127) Katritzky, A. R.; Belyakov, S. A.; Sorochinsky, A. E.; Henderson, S. A. Benzotriazole-assisted preparations of 2- (substituted amino) pyridines and pyrid-2-ones. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6210–6214.

(128) Katritzky, A. R.; Serdyuk, L.; Chassaing, C.; Toader, D.; Wang, X.; Forood, B.; Flatt, B.; Sun, C.; Vo, K. Syntheses of 2-alkylamino- and 2-dialkylamino-4,6-diarylpyridines

and 2,4,6-trisubstituted pyrimidines using solid-phase-bound chalcones. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 182–185.

(129) Abadi, A. H.; Al-Khamees, A. H. 3-Cyano-4,6-disubstituted-2(1H)-imino or oxopyridines: New antineoplastic agents with high selectivity towards leukemia cell lines. *Arch. Pharm.* **1998**, *10*, 319–329.

(130) Tabuchi, S.; Tsutumi, H.; Akahane, A.; Sato, Y. Preparation of pyridones and pyridazinones as adenosine antagonists and pharmaceutical use thereof **2004**, PCT Int. Appl. 2004022540.

(131) Kettle, J. G.; Brown, S.; Crafter, C.; Davies, B. R.; Dudley, P.; Fairley, G.; Faulder, P.; Fillery, S.; Greenwood, H.; Hawkins, J.; James, M.; Johnson, K.; Lane, C. D.; Pass, M.; Pink, J. H.; Plant, H.; Cosulich, S. C. Diverse heterocyclic scaffolds as allosteric inhibitors of AKT. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1261–1273.

(132) Kiselyov, S. Reaction of in-situ generated α,β-unsaturated imines with CH-nucleophiles: A novel and efficient synthesis of pyridines. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9297–9300.

(133) Lin, H.; Yamashita, D. S.; Xie, R.; Zeng, J.; Wang, W.; Leber, J.; Safonov, I. G.; Verma, S.; Li, M.; Lafrance, L.; Venslavsky, J.; Takata, D.; Luengo, J. I.; Kahana, J. a; Zhang, S.; Robell, K. a; Levy, D.; Kumar, R.; Choudhry, A. E.; Schaber, M.; Lai, Z.; Brown, B. S.; Donovan, B. T.; Minthorn, E. a; Brown, K. K.; Heerding, D. a Tetrasubstituted pyridines as potent and selective AKT inhibitors: Reduced CYP450 and hERG inhibition of aminopyridines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 684–688.

(134) Yakovlev, M. Y.; Kadushkin, A. V; Solov, N. P.; Anisimova, O. S.; Granik, V. G. w-Substituted-2-(polyenamino)- or annelated nitropyridines from I-(3-cyano-5-nitropyridyl-2)- pyridinium salts. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5775–5780.

(135) Wishka, D. G.; Graber, D. R.; Seest, E. P.; Dolak, L. a.; Han, F.; Watt, W.; Morris, J. Stereoselective synthesis of Furo[2,3- c]pyridine pyrimidine thioethers, a new class of potent HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7851–7859.

(136) Lin, W.; Chen, L.; Knochel, P. Preparation of functionalized 3,4-pyridynes via 2-magnesiated diaryl sulfonates. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2787–2797.

(137) Andemen, K. K.; Chumpradit, S.; Mcintyre, D. J. Endocyclic nucleophilic substitution at tetracoordinate sulfur (VI). *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4667–4675.

(138) Yang, J.; Liu, S.; Zheng, J.-F.; Zhou, J. S. Room-temperature Suzuki-Miyaura coupling of heteroaryl chlorides and tosylates. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 6248–6259.

(139) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S.; Abela, A. R.; Moser, R.; Nishikata, T.; Duplais, C.; Krasovskiy, A.; Gaston, R. D.; Gadwood, R. C. TPGS-750-M: A second-generation amphiphile for metal-catalyzed cross-couplings in water at room temperature. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4379–4391.

(140) Perpe, E. A.; Jacquemin, D.; Gisbergen, S. J. A. Van; Baerends, E.; Soubra-ghaoui, C.; Robins, K. A.; Kirtman, B. Assessment of conventional density functional schemes for computing the dipole moment and (hyper) polarizabilities of push-pull π-conjugated systems. *J. Phys. Chem* **2000**, *104*, 4755–4763.

(141) Valeur, B. Invitation à la Fluorescence Moléculaire. In *Ed. De Boeck Université*; 2004.

(142) Appel, S.; Allen, P. G.; Vetterkind, S.; Jin, J.; Morgan, K. G. h3/Acidic calponin : An actin-binding protein that controls extracellular signal-regulated kinase 1/2 activity in nonmuscle cells. *Mol. Biol. Cell* **2010**, *21*, 1409–1422.

(143) Prodi, L.; Bolletta, F.; Montalti, M.; Ciamician, C. G. Luminescent chemosensors for transition metal ions. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *205*, 59–83.

(144) Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F. Fluorogenic and chromogenic chemosensors and reagents for anions. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4419–4476.

(145) Hadad, C.; Achelle, S.; García-martinez, J. C. 4-Aryl-2,6-di(pyrin-2-yl)pyrimidines: Synthesis and optical properties. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3837–3845.

(146) Itami, K.; Yamazaki, D.; Yoshida, J. Pyrimidine-core extended pi-systems: general synthesis and interesting fluorescent properties. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15396–15397.

(147) Merrifield, B. R. Solid phase peptide synthesis. I. The synthesis of tetrapeptide. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149–2154.

(148) Peptides, C.; Jensen, K. J.; Alsina, J.; Songster, M. F.; Va, J.; Albericio, F.; Barany, G. Backbone amide linker (BAL) strategy for solid-phase synthesis of C-terminal-modified and cyclic peptides. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5441–5452.

(149) Amblard, M.; Fehrentz, J.-A.; Martinez, J.; Subra, G. Methods and protocols of modern solid phase Peptide synthesis. *Mol. biotechnol.* **2006**, *33*, 239–254.