



HAL
open science

Nouvelles cibles pour l'étude et le développement d'outils pharmacologiques originaux pour le traitement des douleurs neuropathiques

Maud Bollenbach

► **To cite this version:**

Maud Bollenbach. Nouvelles cibles pour l'étude et le développement d'outils pharmacologiques originaux pour le traitement des douleurs neuropathiques. Chimie organique. Université de Strasbourg, 2017. Français. NNT : 2017STRAF022 . tel-02918178

HAL Id: tel-02918178

<https://theses.hal.science/tel-02918178>

Submitted on 20 Aug 2020

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.



ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES
UMR7200 – Laboratoire d’Innovation Thérapeutique

THÈSE présentée par :
Maud BOLLENBACH

soutenue le : **12 juin 2017**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l’Université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Chimie Organique / Chimie Biologique et Thérapeutique

**NOUVELLES CIBLES POUR L’ETUDE ET LE
DEVELOPPEMENT D’OUTILS PHARMACOLOGIQUES
ORIGINAUX POUR LE TRAITEMENT DES DOULEURS
NEUROPATHIQUES**

THÈSE dirigée par :

Mme Martine SCHMITT

Chargé de recherche CNRS, Université de
Strasbourg

M. Frédéric Bihel

Chargé de recherche CNRS, Université de
Strasbourg

RAPPORTEURS :

Mme Isabelle GILLAIZEAU

Professeur, Université d’Orléans

M. Gwilherm EVANO

Professeur, Université libre de Bruxelles

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Mme Françoise COLOBERT

Professeur, Université de Strasbourg

M. Robert H. DODD

Directeur de recherche CNRS, Université Paris-
Saclay

M. Fabrice GALLOU

Docteur, Novartis

INVITE :

M. Jean-Jacques BOURGUIGNON

Directeur de recherche émérite CNRS, Université
de Strasbourg

Hold fast

Devise du clan MacLeod



*La vie, c'est comme une bicyclette,
il faut avancer pour ne pas perdre l'équilibre.*

Albert Einstein

Remerciements

Avant de commencer la présentation de mes travaux de thèse, je souhaiterais remercier toutes les personnes qui ont contribué à ce travail.

Tout d'abord, je tiens à exprimer toute ma reconnaissance envers les membres du jury qui ont accepté de lire et juger ce travail : Madame Isabelle Gillaizeau, Monsieur Gwilherm Evano, Madame Françoise Colobert, Monsieur Robert H. Dodd et Monsieur Fabrice Gallou.

Je remercie Monsieur Marcel Hibert, directeur du Laboratoire d'Innovation Thérapeutique (LIT), pour son accueil chaleureux au sein de son équipe ainsi que pour ses cours d'initiation à la biologie moléculaire.

Je tiens à témoigner ma plus profonde reconnaissance à mes directeurs de thèse :

A Monsieur Jean-Jacques Bourguignon, pour m'avoir transmis son savoir en pharmacochimie. Je le remercie également pour son soutien inconditionnel, sa disponibilité, ses encouragements et sa confiance, mais également pour nos discussions sur divers sujets.

A Madame Martine Schmitt, pour m'avoir transmis son savoir-faire en synthèse et chimie hétérocyclique. Les mots me manquent pour lui dire combien je lui suis reconnaissante de m'avoir encadrée et conseillée tout au long de ces quatre années. Sa patience, son soutien inconditionnel et sa confiance m'ont permis de gagner confiance en moi. Je la remercie également pour sa présence quotidienne. Je garderais de bons souvenirs de nos congrès à La Rochelle et Budapest.

A Monsieur Frédéric Bihel, pour m'avoir encouragé à dépasser mes limites.

Je souhaiterais aussi témoigner ma reconnaissance à mes collègues Patrick Wagner, Jacques Bricard et Pedro Aquino pour leur bonne humeur et leur contribution aux projets de méthodologies et/ou de pharmacochimies.

Je remercie également mes stagiaires Matthieu Peter, Joël Birgé et William Lecroq pour leur participation à mes sujets de recherche. Je tiens plus particulièrement à remercier Elise Naudin, pour son travail de qualité, son implication et sa bonne humeur tout au long de son stage. Cela a été un réel plaisir de t'encadrer.

Je tiens également à remercier mes partenaires biologistes pour leur travail soigné et leur patience face à mes questions :

A Monsieur Pascal Villa, directeur de la plateforme PCBIS et sa technicienne Adeline Obrecht, pour la réalisation des tests phénotypique (TNF α) et enzymatique (MSK1).

A Madame Nelly Frossard, responsable de l'équipe de pharmacologie de l'inflammation de l'UMR7200, sa post-doctorante Simona Nemska et son ingénieur d'étude François Daubeuf, pour la réalisation des tests enzymatiques sur IL6 et in vivo sur les modèles murins d'inflammation pulmonaire, d'asthme et de bronchiolite oblitérante.

A Monsieur Michel Barrot, responsable de l'équipe de douleur chronique : approche anatomo-fonctionnelle et traitement (UPR 3212) et les membres de son équipe : Madame Ipek Yalcin, Monsieur Eric Salvat et Madame Mélanie Kremer.

A Madame Claire Lugnier, directrice émérite de l'équipe de biophysique et pharmacologique (UMR 7213), pour les tests enzymatiques sur PDE.

Un grand merci à toutes les personnes que j'ai pu côtoyer au sein du laboratoire au cours de ces quatre années de thèse, qui ont contribué à la bonne ambiance générale : Patrick, Jacques, Séverine, Yann, Emilie, Hussein, Hassan, Pedro, Alexandra, François, Rodrigo, Christelle, Song-Lin, Ludovic et Quentin.

Je tiens aussi à remercier Michail et Christine pour leur amitié, leur soutien et les bons moments que nous avons partagés. Je remercie également tous les membres du LIT.

J'aimerais adresser ma gratitude à Monsieur Fabrice Gallou pour m'avoir offert l'opportunité de réaliser un stage de 6 mois à Novartis (Bâle). J'aimerais également le remercier pour son encadrement, ses conseils mais également pour son aide dans ma recherche d'un post-doc. Merci également à Michael, Lucie, Bernard, Michael, Guillaume et Florence, que j'ai eu la chance de côtoyer pendant ce stage.

J'ai une pensée pour les amis de l'IUT, avec lesquels j'ai faits mes premiers pas en tant que chimiste : Elise, Sophie, Öner et Eric.

Mes pensées se tournent également vers les membres de ma famille pour leur soutien, leurs encouragements et leur présence à chaque étape importante de ma vie. J'aimerais en particulier remercier mon cousin, Josselin, pour la réalisation de deux magnifiques dessins qui m'ont permis d'embellir mes présentations.

Enfin, une pensée particulière pour celui qui a été à mes côtés ces 19 dernières années. Tu as su m'insuffler ta force et ton courage, même pendant les périodes difficiles. Repose en paix.

Résumé

Les douleurs neuropathiques désignent une hypersensibilité du système nerveux central sensoriel. C'est une maladie chronique et handicapante qui touche environ 6% de la population française. Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement spécifique et efficace. Dans le cadre de cette thèse, nous avons utilisé deux stratégies différentes afin de développer des outils pharmacologiques originaux pour traiter ces douleurs : une approche phénotypique autour de deux inhibiteurs de la surproduction de TNF α (un dérivé de 2-aminopyrimidine et un dérivé de pyridin-2-yl guanidine) et une approche moléculaire autour du MY 5445 (un inhibiteur de PDE5 dérivé de phtalazine). En particulier, notre travail s'est basé sur la conception, la synthèse et l'étude des relations structure-activité autour de ces différents hits et nous avons obtenu des composés efficaces par voie *i.p.* ou *per-os* sur un modèle murin de douleurs neuropathiques.

En parallèle de ce travail de pharmacologie, nous avons développé différents systèmes catalytiques (Pd, Cu) en milieu micellaire afin de former des liaisons C-N à température quasi-ambiante.

Mots-clés : douleur neuropathique, cytokine pro-inflammatoire TNF α , enzyme PDE5, kinase MSK1, relations structure-activité, approche phénotypique, approche moléculaire, hétérocycles, chimie verte, réactions métallocatalysées.

Abstract

Neuropathic pains correspond to a central sensory nervous system hypersensitivity. It is a chronic and disabling disease, which touch around 6% of the French population. Nowadays, there is no specific and efficient treatment. In my PhD project, we used two different strategies in order to develop innovative pharmacological tools to treat those pains: a phenotypic approach around two TNF α overproduction inhibitor (a 2-aminopyrimidine derivative and a pyridin-2-yl guanidine derivative) and a molecular approach around MY 5445 (a phthalazine PDE5 inhibitor). Our work was based on the design, synthesis and structure-activity relationship study around various hits and we obtained compounds *i.p.* and orally effective on a murin neuropathic pain model.

In parallel to this pharmacological work, we developed different catalytic systems (Pd, Cu) under micellar conditions to form C-N bonds at almost room temperature.

Keywords : neuropathic pain, pro-inflammatory cytokine TNF α , PDE5 enzyme, MSK1 kinase, structure-activity relationship, phenotypic approach, molecular approach, heterocycles, green chemistry, metalocatalyzed reactions.

REMERCIEMENTS	4
RESUME	6
ABSTRACT	6
LISTE DES ABREVIATIONS	13
AVANT-PROPOS : OBJECTIFS ET STRATEGIES DE MON PROJET DE RECHERCHE	16
<u>CHAPITRE 1. DEVELOPPEMENT DE DERIVES DE LA PYRIMIDINE RF 1431 COMME INHIBITEURS DE LA SURPRODUCTION DU TNFA POUR LE TRAITEMENT DES DOULEURS NEUROPATHIQUES (APPROCHE PHENOTYPIQUE).</u>	<u>23</u>
1. LE TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF)	24
1.1. HISTORIQUE	25
1.2. STRUCTURE DU TNFA	25
1.3. BIOSYNTHESE DU TNFA	26
1.4. LES RECEPTEURS MEMBRANAIRES DU TNFA	27
1.4.1. Le TNF-R1	28
1.4.2. Le TNF-R2	28
1.5. LES RECEPTEURS SOLUBLES DU TNFA	29
1.6. VOIES DE SIGNALISATION DU TNFA	29
1.6.1. La voie NF-κB	29
1.6.2. La voie MAPK	30
1.6.3. La voie caspase 3	31
1.7. TNFA ET REPONSE INFLAMMATOIRE	31
1.8. PATHOLOGIES IMPLIQUANT UNE SURPRODUCTION DE TNFA	32
1.9. LES INHIBITEURS CONNUS DE PRODUCTION DE TNFA	32
1.9.1. Utilisation d'anticorps	32
1.9.2. Utilisation des récepteurs solubles	33
1.9.3. Les petites molécules	33
2. OBJECTIF SPECIFIQUE DU PROJET	34
2.1. DESCRIPTION DU TEST CELLULAIRE	35
2.1.1. Présentation de la chimiothèque	36
2.1.2. Criblage et validation des hits	36
2.2. DESCRIPTION DES HITS VALIDES	38
3. PROGRAMME PHARMACOCHEMIE AUTOUR DU PREMIER HIT : LE RF 1431 (1B)	39

4. METHODE DE PREPARATION DES DERIVES DE N-BENZYL-4-PYRIMIDIN-2-YL AMINO PIPERIDINE (SERIE DU RF 1431, 1B)	45
4.1. SYNTHÈSE DES DERIVES DE PYRIMIDINES	45
4.1.1. Synthèse des dérivés de 2-aminopyrimidines diversement substitués en position 4	45
4.1.2. Synthèse des dérivés de 2-aminopyrimidine trisubstituées 15a-f	49
4.1.3. Synthèse du dérivé de 4-amino-2-phénylpyrimidine 25b	51
4.1.4. Synthèse du dérivé de 4-amino-6-phénylpyrimidine 9	51
4.2. SYNTHÈSE DES DERIVES DE PYRIDINE ET DE PYRAZINE	52
4.2.1. Synthèse du dérivé de 2-amino-6-phénylpyridine et pyrazine 4 et 6	52
4.2.2. Synthèse du dérivé de 2-amino-4-phénylpyridine 3	52
4.3. SYNTHÈSE DES DERIVES DE PYRIDAZINE	53
4.3.1. Synthèse du dérivé de 3-amino-5-phénylpyridazine 8a	53
4.3.2. Synthèse du dérivé de 4-amino-6-phénylpyridazine	54
5. ANALYSE RSA	54
5.1. ETUDE DU CHASSIS MOLECULAIRE	55
5.2. IMPORTANCE DU NH LIBRE	55
5.3. DELETION, POSITION ET HOMOLOGATION DU PHENYLE	56
5.4. SUBSTITUTION DU PHENYLE	57
5.5. INFLUENCE DU SUBSTITUANT SUR L'AZOTE DE LA PIPERIDINE	59
5.6. HOMOLOGIE (CHAINE AMINOALKYLPIPERIDINO)	60
5.7. VARIATIONS AUTOUR DU CYCLE PIPERIDINE	60
5.8. AJOUT D'UN TROISIEME SUBSTITUANT SUR LA PYRIMIDINE	61
5.9. CONCLUSION DE L'ANALYSE RSA	62
6. SOLUBILITE AQUEUSE	63
7. TRAITEMENT DES DOULEURS NEUROPATHIQUES CHEZ LA SOURIS : RESULTATS <i>IN VIVO</i>	64
7.1. LES DOULEURS NEUROPATHIQUES	64
7.2. DESCRIPTION DU MODELE DEVELOPPE CHEZ LA SOURIS	68
7.3. RESULTATS OBTENUS	69
8. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	71
<u>CHAPITRE 2. DEVELOPPEMENT DE DERIVES DE PYRIDIN-2-YL GUANIDINES (RF 0913 ET RF 0522) COMME INHIBITEURS DE TNFA POUR LE TRAITEMENT DES DOULEURS NEUROPATHIQUES ET L'INFLAMMATION (APPROCHE PHENOTYPIQUE ET MOLECULAIRE).</u>	73

1. ETAT DE LA LITTERATURE DES DERIVES DE GUANIDINES	74
2. PROJET PHARMACOCHEMIE AUTOUR DU RF 0913 ET DU RF 0522	75
3. SYNTHÈSE DES DERIVES DU RF 0913 (2A) ET DU RF 0522 (46A)	78
3.1. SYNTHÈSE DES DERIVES DE PYRIDIN-2-YL GUANIDINES	78
3.1.1. Introduction d'un groupement aryle ou hétéroaryle en position 3, 4, 5 et 6	78
3.1.2. Introduction d'un groupement pipéridino en position 6	81
3.1.3. Introduction d'un groupement benzyle en position 6	82
3.1.4. Introduction d'un groupement phénéthyle en position 5 ou 6	82
3.2. SYNTHÈSE DES DERIVES DE N-PYRIDYL THIOUREE	83
3.3. SYNTHÈSE DES DERIVES DE 2-AMINODIHYDROQUINAZOLINES	83
3.3.1. Introduction d'un groupement phényle en position 7	84
3.3.2. Introduction d'un groupement aromatique en position 6	85
3.3.2.1. Introduction du phényle non substitué	85
3.3.2.2. Introduction du dérivé 2-méthoxyphényle	85
3.3.3. Introduction d'un groupement phényle en position 5	86
3.4. SYNTHÈSE DES DERIVES DE 2-AMINOBENZIMIDAZOLES	88
3.5. SYNTHÈSE DES DERIVES DE 2-AMINODIHYDROBENZO-1,3-DIAZEPINE	89
4. ANALYSE RSA AUTOUR DU RF 0913 (2A)	90
4.1. ETUDE DE LA POSITION DU PHENYLE	90
4.2. INFLUENCE DE LA NATURE DE LA SUBSTITUTION DU PHENYLE	91
4.2.1. Substitution du phényle en 4	91
4.2.2. Substitution du phényle en position 5	92
4.2.3. Substitution du phényle en 6	93
4.3. DERIVE DE LA THIOUREE	93
4.4. ANALOGUES CYCLIQUES DU RF 0913 (DIHYDROQUINAZOLINES ET HOMOLOGUES)	94
4.5. CONCLUSION DE L'ANALYSE RSA AUTOUR DU RF 0913 (2A)	95
5. DETERMINATION DE LA SOLUBILITE AQUEUSE DES COMPOSES D'INTERETS DANS LA SERIE	95
6. TRAITEMENTS DE L'INFLAMMATION ET DES DOULEURS NEUROPATHIQUES CHEZ LA SOURIS : RESULTATS <i>IN VIVO</i>	96
6.1. TRAITEMENT DE L'INFLAMMATION PULMONAIRE SUR UN MODELE MURIN AVEC LA PYRIDINE RF 0913 (2A)	96
6.1.1. Présentation du modèle	96
6.1.2. Résultats obtenus avec le RF 0913 (2a)	97
6.2. TRAITEMENT DES DOULEURS NEUROPATHIQUES CHEZ LA SOURIS A L'AIDE DU COMPOSE 48K	98

7. PASSAGE D'UNE APPROCHE PHENOTYPIQUE A UNE APPROCHE MOLECULAIRE : DEVELOPPEMENT D'INHIBITEURS DE MSK1	99
7.1. INTRODUCTION	99
7.2. L'INFLAMMATION	100
7.2.1. La réaction inflammatoire	100
7.2.2. Signalisation intracellulaire	101
7.2.2.1. Transmission du signal intracellulaire	101
7.2.2.2. Les voies MAP kinases	102
7.2.2.3. p42/44 MAPK (ou ERK)	103
7.2.2.4. p38 MAPK	103
7.3. LA KINASE MSK1	103
7.3.1. Structure de MSK1	103
7.3.2. Mécanisme d'activation de MSK1	104
7.3.3. Fonction et substrats de MSK1	105
7.3.4. Les inhibiteurs connus de MSK1	107
8. ANALYSE RSA AUTOUR DU RF 0522 (46A)	108
8.1. PRESENTATION DU TEST	109
8.2. ETUDE DE LA POSITION ET DE L'HOMOLOGATION DU PHENYLE	110
8.3. SUBSTITUTION DU PHENYLE EN POSITION 6	110
8.4. ANALYSE DE L'ISOSTERIE (GUANIDINE -> THIOUREE)	112
8.5. RIGIDIFICATION DE LA LIAISON HYDROGENE INTRAMOLECULAIRE	112
8.5.1. Dérivés de benzimidazoles	113
8.5.2. Dérivés de dihydroquinazolines	114
8.5.2.1. Substitution des composés 2-aminodihydroquinazolines	114
8.5.2.2. Substitution de l'azote exocyclique	114
9. DETERMINATION DE LA SOLUBILITE AQUEUSE DES COMPOSES D'INTERET DANS LA SERIE DU RF 0522 (46A)	115
10. EVALUATION <i>IN VITRO</i> SUR UN TEST D'INHIBITION D'IL6	116
10.1. PRESENTATION DU TEST D'INHIBITION	116
10.2. RESULTATS OBTENUS	117
11. DETERMINATION DE LA TOXICITE CHEZ LA SOURIS	118
12. TRAITEMENTS DE L'INFLAMMATION CHEZ LA SOURIS : RESULTATS <i>IN VIVO</i>	118
12.1. TRAITEMENT DE L'INFLAMMATION SUR UN MODELE D'ASTHME	118
12.1.1. L'asthme	118
12.1.2. Présentation du modèle	122

12.1.3. Résultats obtenus de 47c	123
12. 2. TRAITEMENT DE L'INFLAMMATION SUR UN MODELE DE BRONCHIOLITE OBLITERANTE	123
12.2.1. La bronchiolite oblitérante	123
12.2.2. Présentation du modèle	128
12.2.3. Résultats obtenus pour le composé 47c	129
13. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	130

CHAPITRE 3. DEVELOPPEMENT DE DERIVES DE PHTALAZINE COMME INHIBITEUR DE PDE5 POUR LE TRAITEMENT DES DOULEURS NEUROPATHIQUES (APPROCHE MOLECULAIRE). **132**

1. LES PHOSPHODIESTERASES	133
1. 1. NOMENCLATURE	133
1. 2. STRUCTURE DES PHOSPHODIESTERASES	133
1. 3. DISTRIBUTIONS DES PHOSPHODIESTERASES	134
1. 4. ROLE DES PHOSPHODIESTERASES DANS LES DOULEURS NEUROPATHIQUES	134
2. LES INHIBITEURS DE PDE5	134
3. ROLE DES PDE5 DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR	136
3. 1. MONOXYDE D'AZOTE, PDE5 ET GMPC	136
3. 2. INHIBITEURS DE PDE5 ET DOULEUR INFLAMMATOIRE	137
3. 3. INHIBITEUR DE PDE5 ET DOULEUR NEUROPATHIQUE	138
3. 4. LA VOIE NO-GMPC	138
4. ANALYSE RSA AUTOUR DU MY5445	139
4. 1. RESUME	139
4. 2. PUBLICATION	141
4. 3. ETUDE COMPLEMENTAIRE	183
5. CONCLUSION	184

CHAPITRE 4. FORMATION DE LIAISONS C-N EN MILIEU MICELLAIRE. **185**

INTRODUCTION	186
1. IMPORTANCE DE LA LIAISON C-N	189
2. REACTION DE BUCHWALD-HARTWIG DANS L'EAU	190
2. 1. ETAT DE L'ART	190
2. 2. TRAVAUX PERSONNELS	191

2.2.1. Développement d'un système catalytique universel pour la réaction de Buchwald-Hartwig dans l'eau	202
2.2.2. Application : préparation des dérivés de <i>N</i> -aryl 3-aminooxétanes	214
3. REACTION D'ULLMANN-GOLDBERG	223
3.1. ETAT DE L'ART	223
3.2. TRAVAUX PERSONNELS	225
4. CONCLUSION	250
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	252
<u>ANNEXES</u>	<u>254</u>
ANNEXE 1	255
ANNEXE 2	257
ANNEXE 3	260
ANNEXE 4	269
<u>PARTIE EXPERIMENTALE</u>	<u>270</u>
GENERAL INFORMATION	271
GENERAL PROCEDURES	271
EXPERIMENTAL PART OF THE COMPOUND SYNTHESIS DESCRIBED IN THE <i>GREEN CHEM.</i> PAPER	441
EXPERIMENTAL PART OF THE COMPOUND SYNTHESIS DESCRIBED IN THE PROJECT IN COLLABORATION WITH SPIROCHEM	448
EXPERIMENTAL PART OF THE COMPOUND SYNTHESIS DESCRIBED IN THE CHEMSUSCHEM PAPER	458
EXPERIMENTAL PART OF THE COMPOUND SYNTHESIS DESCRIBED IN THE PAPER IN REVISION IN <i>CHEM. EUR. J.</i>	467
<u>REFERENCES</u>	<u>484</u>

Liste des Abréviations

Ac	Acétyle
acac	Acétylacétonate
AcO	Acétate
AMPc	Adénosine Monophosphate cyclique
Ar	Aryle
BAL	Lavage bronchoalvéolaire
BMK1	<i>Big MAP Kinase 1</i> , également appelé ERKS
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonane
BINAP	2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
BippyPhos	5-(Di- <i>tert</i> -butylphosphino)-1',3',5'-triphényl-1' <i>H</i> -[1,4']bipyrazole
Bn	Benzyle
BO	Bronchiolite Oblitérante
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyle
br	Broad
<i>i</i> Bu	<i>iso</i> -Butyle
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyle
<i>t</i> -BuXPhos	2-Di- <i>tert</i> -butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényl
°C	Degrés Celsius
cat.	Catalytique
cBRIDP	Di- <i>tert</i> -butyl(2,2-diphényl-1-méthyl-1-cyclopropyl)phosphine
Cpsé	Composé
d	Doublet
DCM	Dichlorométhane
dba	Dibenzylidenacétone
DIAD	Diisopropyl azodicarboxylate
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine
DME	1,2-Diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
EC ₅₀	Concentration efficace médiane
EDCI	<i>N</i> -(3-Diméthylaminopropyl)- <i>N'</i> -éthylcarbodiimide hydrochlorure
EMA	Agence européenne des médicaments
Eos	Eosinophiles
equiv.	Equivalent
ERK	<i>Extracellular signal-regulated kinase</i> , aussi appelé p42/44 MAPK
ESI	Electrospray
Et	Ethyle
Et ₂ O	Ether diéthylique
EtOAc	Ethyle acetate
EtOH	Ethanol
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
g	Gramme(s)
GCs	Guanylate cyclase soluble
GEA	Groupement Electro-Attracteur
GMPc	Guanosine Monophosphate cyclique
h	Heure(s)
Het	Hétérocycle

cHex	Cyclohexyle
HOBt	1-Hydroxybenzotriazole
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HR-MS	High Resolution Mass Spectrum
5HT	Récepteur sérotoninergique
IC ₅₀	Concentration inhibitrice médiane
IκB	Inhibiteur de NF-κB
IKK	<i>IκB Kinase</i>
IL1β	Interleukin 1β
<i>i.n.</i>	<i>Intranasale</i>
<i>i.p.</i>	<i>Intrapéritonéale</i>
iPDE	Inhibiteur de phosphodiesterase
<i>iPr</i>	<i>iso</i> -Propyle
<i>J</i>	Constante de couplage
JNK	<i>Jun NH₂-terminal kinase</i>
JosiPhos	(<i>R</i>)-1-[(<i>S_P</i>)-2-Dicyclohexylphosphino]ferrocenyl]éthyl-di- <i>tert</i> -butylphosphine
KDS	<i>Kinase Docking Site</i>
LAH	Tétrahydroaluminat de lithium
LC-MS	HPLC couplée à un spectromètre de masse
LCR	<i>Low Complexity Region</i>
LPS	Lipopolysaccharides
Lym	Lymphocytes
m	Multiplet
Mac	Macrophages
MAPK	<i>Mitogen Activated Protein Kinases</i>
Me	Méthyle
MeO	Méthoxy
MeOH	Méthanol
MH	Motif hydrophobe
mins	Minutes
mL	Millilitre(s)
mmol	Millimole(s)
μL	Microlitre(s)
%mol	Pourcentage molaire
MorDalPhos	Di(1-adamantyl)-2-morpholinophénylphosphine
mp	Melting point
MSK1	Mitogen- and stress-activated protein kinase-1
μW	Microondes
NaAsc	Ascorbate de sodium
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
nd	Non déterminé
NEt ₃	Triéthylamine
Neu	Neutrophiles
NF-κB	<i>Nuclear Factor-Kappa B</i>
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimide
NLS	<i>Nuclear Localization Signal</i>
NMP	<i>N</i> -Méthyl-2-pyrrolidone
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NO	Monoxyde d'azote
NOS	NO synthases
Np	Nanoparticule

ns	Non significatif
OTf	Trifluorométhanesulfonate
OVA	Ovalbumine
PCBIS	Plateforme de Chimie Biologique Intégrative (UMS 3286, Strasbourg)
PDE	Phosphodiesterase
cPen	Cyclopentyle
Ph	Phényle
pH	Potentiel hydrogène
PK	Protéine kinase
PKG	Protéine kinase dépendante du niveau de GMPc
ppm	Partie par million
psi	Pounds per square inch
q	Quadruplet
quant.	Quantitatif
quin.	Quintuplet
S _N Ar	Substitution nucléophile aromatique
S-Phos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényle
Rdt	Rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RSA	Relation Structure-Activité
rt/ta	Température ambiante (25°C)
s	Singulet
SAPK	<i>Stress activated protein kinase</i>
sept.	Septuplet
Ser	Sérine
sex.	Sextuplet
t	Triplet
TACE	TNF convertase enzyme (ADAM-17)
TBAB	Bromure de tétrabutylammonium
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tetrahydrofurane
Thr	Thréonine
TLC	Thin Layer Chromatography
TLR4	Toll-Like Receptor 4
TNF α	Facteur de nécrose tumorale α (<i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>)
TNF-Is	Récepteur soluble 1 du TNF
TNF-IIIs	Récepteur soluble 2 du TNF
TNFm	TNF membranaire
TNF-R1	Récepteur membranaire 1 du TNF
TNF-R2	Récepteur membranaire 2 du TNF
TNFs	TNF soluble
Tol	Toluène
TPGS	D- α -Tocopherol polyethylene glycol succinimate
Tyr	Tyrosine
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
XantPhos	4,5-Bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène

Avant-propos : Objectifs et stratégies de mon projet de recherche

Les douleurs neuropathiques se caractérisent par des sensations douloureuses chroniques que les patients décrivent souvent ressemblant à une brûlure, un picotement ou une décharge électrique. De nombreuses pathologies peuvent provoquer ces douleurs neuropathiques, notamment le diabète, une infection (zona), le cancer et le sida. Elles ont une prévalence d'environ 6% de la population française. A l'heure actuelle, les médecins disposent de très peu d'options thérapeutiques pour soulager ces douleurs qui présentent la particularité de répondre peu ou pas aux antalgiques usuels. De plus les traitements pharmacologiques actuels sont très fréquemment associés à des effets secondaires gênants. Il existe ainsi un besoin important de nouveaux traitements efficaces, ne causant que peu ou pas d'effets secondaires, et n'interagissant pas avec d'autres médicaments.

Le nombre de patients douloureux est en croissance constante de par le fait de la population vieillissante et de par l'augmentation de l'incidence du diabète de type 2 et du cancer. La douleur dans sa phase aiguë est une information concernant l'existence d'un dysfonctionnement associé à une pathologie chez le patient. Lorsque la maladie entre dans une phase chronique, le message douloureux perd sa pertinence et mérite d'être interrompu.

Les traitements actuels font appel soit à des antidépresseurs, soit des anticonvulsivants, médicaments développés en première intention pour d'autres pathologies. Ces traitements ne sont que partiellement efficaces, présentent des effets secondaires et ne soulagent au final qu'un patient sur trois. De nouvelles thérapies sont donc nécessaires dans ce domaine de manière générale, mais aussi dans le cas de maladies négligées et maladies rares.

Notre équipe de pharmacochimie s'est fortement engagée dans ce domaine de recherche et de développement. Cet engagement s'appuie sur plusieurs points :

1. Jean-Jacques Bourguignon et son équipe développent actuellement un antagoniste des récepteurs du neuropeptide FF, pour bloquer l'hyperalgésie induite par administration prolongée d'analgésiques morphiniques. Ainsi la suppression de la tolérance à la morphine permettrait une utilisation au long cours de la morphine pour le traitement des douleurs chroniques (cancer...) ou aiguës (douleur post-opératoire).
2. Nous avons suivi une belle opportunité, celle d'avoir proche de nous le Dr. Michel Barrot (Strasbourg), un biologiste expert de la douleur neuropathique. Son laboratoire constitue un « one-stop shopping » permettant d'accéder aux études *in vitro* et surtout *in vivo*. Il s'agit du modèle de la douleur neuropathique périphérique chez la souris obtenu par lésion du nerf sciatique, compression par manchon et test de Von Frey (allodynie mécanique). Ce modèle, validé avec les médicaments actuels disponibles (amitriptyline, duloxetine, réboxétine, gabapentine, prégabaline, carbamazépine) constitue un point fort de ce projet du fait de son caractère très prédictif (espoir de retrouver un même effet bénéfique chez le patient) sur un modèle pertinent et assez facile à mettre en œuvre.
3. Nous pouvons appliquer dans le cadre de ce travail deux stratégies pharmacochimiques très différentes. La première, plus traditionnelle, s'appuie sur une hypothèse moléculaire solide, plus précisément la connaissance de la protéine cible mise en jeu (récepteur, enzyme, transporteur...). Cette approche (« single target hypothesis ») permet en particulier de développer des outils pharmacologiques spécifiques, mais aussi des molécules d'intérêt

thérapeutique, si la molécule confirme son efficacité *in vivo* (modèle de douleur neuropathique chez la souris, *i.p.* ou *per os* à 1 et 5 mg/kg). La deuxième est une approche cellulaire qui repose sur un test de phénotypage pertinent et validé par rapport à l'axe thérapeutique choisi. L'utilisation de modèles cellulaires pour le développement de médicaments fait l'objet aujourd'hui de discussions intéressantes dans la littérature (Figure 1).¹ Elle met en concurrence les deux stratégies, soit une approche moléculaire (« target-based assay »), soit cellulaire (« cell-based assay ») en terme de cinétique de développement d'un candidat médicament. Il est clair que la deuxième approche basée sur un modèle biologique plus intégré (la cellule) est une porte d'accès plus rapide vers la clinique, à condition d'avoir à disposition un modèle animal doublement pertinent. Il doit être corrélé avec le test cellulaire, c'est-à-dire que le test cellulaire doit permettre de recruter des molécules qui se révéleront efficaces *in vivo*. Ainsi une molécule active par voie orale, efficace et non toxique dans un essai cellulaire utilisant des cellules humaines, possédant de bonnes propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques peut entrer en phase clinique sans la connaissance de la protéine cible « princeps » impliquée dans le processus observé.

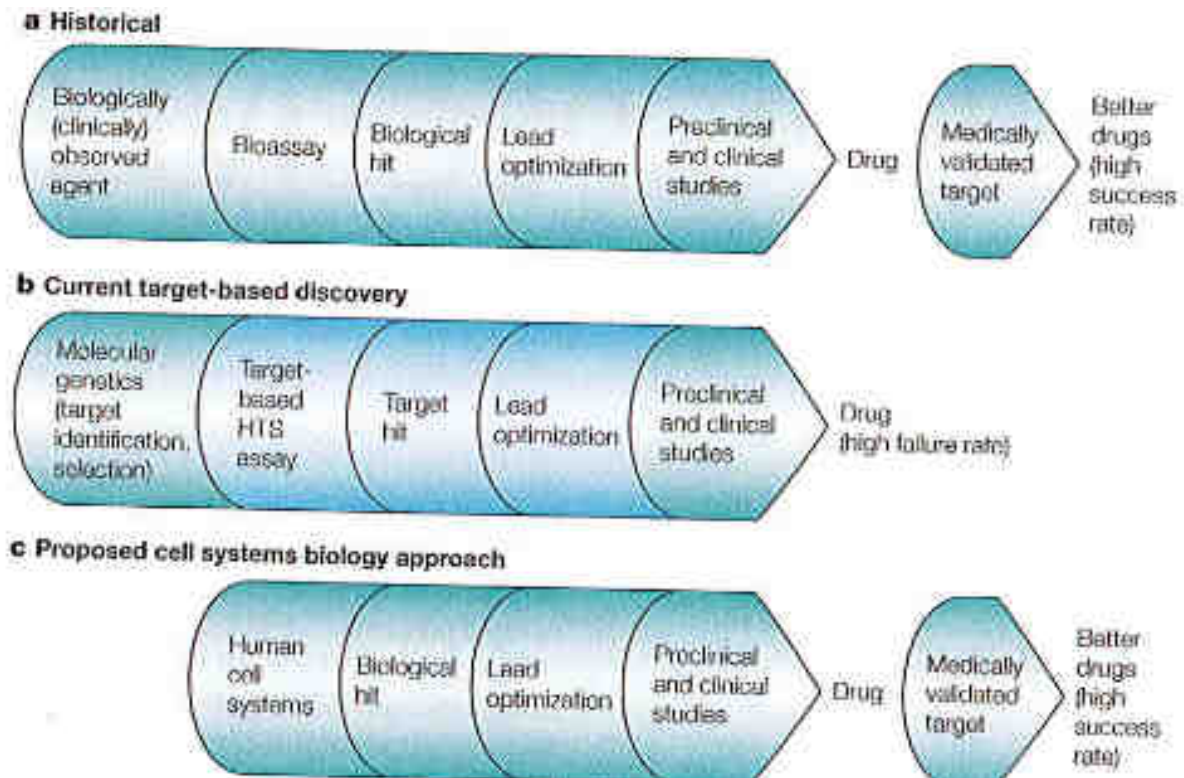


Figure 1. Evolution de la stratégie de développement d'un hit.¹

La nouvelle stratégie met en avant l'importance critique de la sélection d'un premier modèle de test chez l'animal, qui doit être validé en terme de pertinence à décrire une pathologie chez l'homme. En particulier il doit être validé avec les quelques médicaments, s'ils existent, connus pour traiter plus ou moins efficacement le patient. Ainsi nous pouvons envisager une stratégie de développement assez rapide pour a) recruter par un criblage cellulaire un hit à valider sur un test *in vivo* (hit → lead) ; b) préparer un nombre limité de composés structurellement apparentés au lead pour appréhender les éléments structuraux associés à l'activité cellulaire (et validé *in vivo*).

Lorsqu'un lead optimisé peut être avancé comme un candidat pré-clinique, il peut servir comme « hameçon chimique » pour pêcher une ou plusieurs protéine(s) cible(s) impliquée(s) dans l'activité du composé sélectionné.

En effet, il est maintenant bien établi par de nombreux exemples que l'approche classique (« single target hypothesis ») ne tient pas compte de la plasticité du vivant, et qu'il est souvent plus efficace de viser non pas une cible mais plusieurs cibles pour rendre une molécule plus efficace *in vivo* (« pluriaction drug »).

Le projet que nous présentons ici s'inscrit dans le cadre de cette dernière stratégie.

I. Approche moléculaire avec des protéines cibles validées

Un certain nombre de protéines cibles a été validé (ou est suspecté aujourd'hui). Il peut s'agir de transporteurs, d'amines biogènes (noradrénaline), de récepteurs RCPG's comme R- α 2 noradrénergiques, de récepteurs nicotiques, de récepteurs canaux, d'enzymes (cyclooxygénases, phosphodiésterases) ou de systèmes plus complexes récemment découverts (protéine charperonne σ 1 par exemple).

1.1. Antagonistes des récepteurs NPFF1

Compte tenu des savoir-faire au sein de notre équipe, nous avons choisi comme protéines cibles spécifiques des cibles bien connues au laboratoire et qui montraient une certaine pertinence par rapport à l'effet pharmacologique. Dans le domaine des RCPG, les antagonistes des récepteurs du NPFF1 avaient clairement montré un effet bénéfique dans le cadre d'un co-traitement avec un analgésique opiacé (morphine, fentanyl) permettant d'envisager une utilisation de ces analgésiques pour des traitements chroniques ou prolongés de la douleur. Nous avons émis l'hypothèse que les antagonistes NPFF1 pouvaient avoir un effet propre sur le modèle de douleur neuropathique. Les 4 molécules antagonistes NPFF1 de structures chimiques très différentes n'ont pas montré d'efficacité sur le modèle souris de douleur neuropathique. La non validation de notre hypothèse a conduit à l'arrêt immédiat de ce projet.

2.1. Inhibiteurs de phosphodiésterases (PDE)

Dans l'axe pharmacologique que nous visons, on trouve dans la littérature des inhibiteurs de PDE qui se sont avérés positifs *in vivo* sur les modèles murins de douleur neuropathique : il s'agit des inhibiteurs des PDE4 (iPDE4) et PDE5 (iPDE5), qui bloquent respectivement la dégradation de l'AMP cyclique (PDE4) et du GMP cyclique (PDE5). Michel Barrot a pu valider ces hypothèses dans sa propre équipe à l'aide d'iPDE de référence plus ou moins sélectifs et de nouveaux composés (nouvelles entités chimiques synthétisées ces dernières années dans notre équipe).

Cependant, les iPDE4 souffrent d'effets secondaires indésirables, en particulier un effet émétique, qui a eu pour conséquence l'absence de développement thérapeutique dans différents domaines cardio-vasculaire, inflammatoire et traitement de la douleur neuropathique. Tout projet basé sur l'utilisation d'iPDE4, en particulier pour le traitement de la douleur neuropathique a été abandonné.

Par contre, la PDE5 reste aujourd'hui une cible pertinente pour nos objectifs visés. On peut rappeler très brièvement que le sildénafil (Viagra®), un inhibiteur de PDE5 puissant et sélectif, développé par

les laboratoires Pfizer pour le traitement de l'impuissance érectile masculine, a montré une très belle efficacité *in vivo* sur le modèle murin de douleur neuropathique (validé par M. Barrot). Des résultats similaires sont obtenus avec la zardaverine et nos propres composés iPDE5 (dérivés de MY 5445, Chapitre 3).

II. Approche cellulaire : recherche d'inhibiteurs de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL1 β)

L'effet pharmacologique bien documenté des iPDE4, en particulier au niveau des monocytes humains, est d'inhiber la surproduction de cytokines pro-inflammatoires (TNF α et IL1 β), lorsque ces cellules sont exposées aux lipopolysaccharides (LPS). Toutes les données disponibles supportent clairement l'hypothèse que l'inhibition de la production de TNF α est importante pour l'effet thérapeutique recherché. En effet, des traitements anti-TNF α bien établis tels que l'éta nercept (Enbret®) ou l'infliximab (Remicade®) peuvent supprimer l'allodynie neuropathique dans un modèle préclinique. De plus des reports de cas cliniques chez des patients neuropathiques soutiennent aussi une action thérapeutique bénéfique de ces 2 composés anti-TNF α .²⁻⁶

Notre hypothèse de travail était de mimer cet effet bloquant de production de TNF α observé avec les anticorps anti-TNF α : des données indiquent que le TNF α est une cible pertinente pour le traitement de la douleur neuropathique par des petites molécules issues d'un criblage cellulaire.

En d'autres termes, avec des inhibiteurs de production de TNF α , nous pourrions mimer, au moins partiellement, les effets bénéfiques des iPDE4, sans en avoir les effets émétiques (mécanismes et cibles différentes). C'est pourquoi, une partie importante de mes travaux de chimie médicinale ont porté sur l'étude de hits inhibiteurs du TNF α issus d'un criblage cellulaire de notre chimiothèque (Chapitre 1 et Chapitre 2).

Les cytokines dont le TNF α , l'IL1 β mais aussi l'IL6, et l'interféron sont parmi les plus connues constituant les messagers de la communication entre les cellules du système immunitaire. Nos centres d'intérêt se portent en avant de ces événements moléculaires, en se focalisant sur les processus moléculaires agissant sur la production et libération du TNF α à l'extérieur de la cellule sous l'action d'une protéase spécifique : la TACE (TNF α converting enzyme). En fait, le TNF α est produit dans le noyau de la cellule. Le facteur NF- κ B joue un rôle crucial dans l'activation des facteurs de transcription. L'activation du NF- κ B est modulé par un certain nombre de protéines kinases (IKK's, PKC, GSKs, MSK1...). Ces protéines kinases sont elles-mêmes régulées en amont par d'autres protéines kinases jusqu'aux événements à l'origine de cette activation de cytokines pro-inflammatoires (action du LPS sur le TLR4, Toll-like receptor).

Lorsqu'un test phénotypique est utilisé par un criblage, on peut connaître une partie du mécanisme d'action à l'origine d'un paramètre mesurable (modulation de la production de cytokines) sans connaître les protéines cibles mises en jeu. Par exemple, les données de la littérature mettent clairement en avant l'activation du complexe NF- κ B.

Nous présenterons à la fin du Chapitre 2 nos tentatives d'identification de protéines cibles, essentiellement protéines kinases, comme cibles putatives de notre lead inhibiteur de TNF α .

De manière opportuniste, nous avons pu bénéficier des résultats d'un criblage d'une petite chimiothèque pour la recherche d'inhibiteurs de MSK1. Nous nous sommes intéressés à ce projet en parallèle pour 2 raisons :

- 1) MSK1 est l'une des protéines kinases (PK) les plus en aval dans la régulation du système qui nous intéresse tout particulièrement, le NF- κ B
- 2) Un hit identifié dans le criblage est structuralement très proche du hit issu du criblage phénotypique (modulation du TNF α sous l'action du LPS). Les méthodologies chimiques étant communes aux 2 séries, il nous a semblé opportun de débroussailler les 2 sous-séries en parallèle. Ceci explique l'existence d'un chapitre de ma thèse visant la synthèse et l'analyse RSA d'inhibiteurs de MSK1 (Chapitre 2).

Notre projet de recherche visait le développement de nouvelles approches pharmacologiques pour le traitement des douleurs neuropathiques. Compte-tenu des connaissances acquises sur les mécanismes d'action et/ou les protéines cibles validées ou putatives, nous aurions pu nous focaliser sur une protéine cible unique. Nous n'aurions pas l'ambition de mener l'optimisation structurale jusqu'à une phase avancée (lead optimisé) vers le candidat pré-clinique, mais plutôt parmi une série de choix possibles tant stratégiques (criblage moléculaire *versus* criblage phénotypique (inhibiteurs de TNF α)), que chimiques (chimie des hétérocycles azotés) et de faire une évaluation préliminaire de chaque projet, exploré dans une phase d'optimisation rapide autour de la structure d'un hit sélectionné. Dans tous les cas, au moins un hit dans chaque projet a été validé *in vivo* (test de douleur neuropathique chez la souris). Cependant, compte-tenu de la diversité des projets et des structures des hits, il fallait montrer une certaine cohérence, ou un lieu existant entre les différents projets, en plus d'un axe thérapeutique commun. La Figure 2 montre qu'il existe une certaine ressemblance structurale entre les hits de départ, car tous dérivent d'une même formule générique : il s'agit d'aminoazines portant toujours un cycle aromatique. Cependant la position de ce cycle peut varier d'un pharmacophore à l'autre. De manière critique, c'est la décoration portée par l'azote exocyclique, qui va être critique comme élément principal de chaque pharmacophore. Il s'agit i) d'un cycle aromatique additionnel (groupement lipophile) dans les séries A, B et C ; ii) d'une amidine (cation + accepteur/donneur de liaison H dans la série D ; iii) d'une *N*-benzyl piperidine (cation + interaction hydrophobe) dans la série E.

Les méthodologies chimiques mises en jeu utilisent des 2-aminopyridines ou 2-aminopyrimidines diversement fonctionnalisées et peuvent être communes à plus d'un des projets présentés ici. Ils ont tous une composante inhibitrice du TNF α avec dans deux cas une protéine cible additionnelle identifiée (PDE5, MSK1) et qui peut, ou non, être corrélée avec l'effet anti-TNF α observé. De plus les iPDE5 ont été validés comme approche pour la douleur neuropathique. Ainsi une molécule avec un double profil d'action apparaît pertinente à suivre. Compte-tenu de la ressemblance structurale avec le MY 5445, nous avons pris en considération ce composé comme iPDE5 de référence, ainsi que ces analogues structuraux pour évaluer la pertinence des hits A et B (composant anti-TNF α).

Pendant la première phase de réalisation de ce travail, un criblage effectué sur MSK1 avait permis d'identifier le RF 0522 (**46a**) comme inhibiteur de MSK1, une protéine cible pertinente par rapport aux objectifs visés, mais restant à valider. Il est à noter la différence de positionnement du phényle dans les structures du RF 0522 (**46a**) et du RF 0913 (**2a**), ce qui laisse supposer la mise en jeu de mécanismes et de protéines cibles différentes, mais avec des méthodologies chimiques très proches.

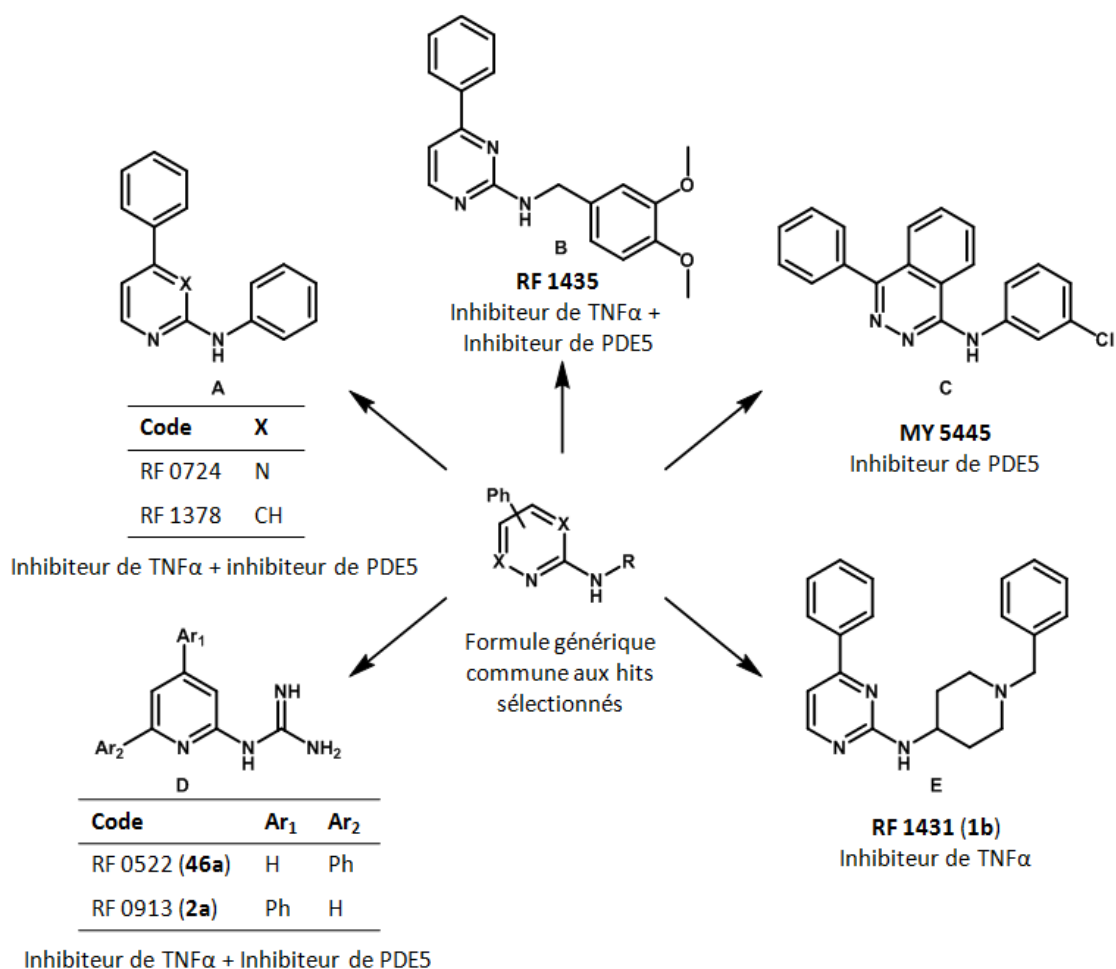


Figure 2. Similarités structurales des hits identifiés par criblage cellulaire pour la recherche de nouveaux inhibiteurs de production du TNF α (à l'exception du MY 5445, connu dans la littérature comme iPDE5)

Enfin, **1b** (RF 1431) a été particulièrement exploré (nature du châssis moléculaire, décorations). Cependant, la ou les protéines cibles constituaient et constituent encore aujourd'hui une source d'investissement intellectuel et financier pour mieux comprendre le mode d'action de **1b** (RF 1431), un lead actif par voie orale sur le modèle souris de douleur neuropathique. Le projet pharmacochimique s'appuie sur un réseau collaboratif de qualité associant la plateforme PCBIS (dirigée par le Dr. Pascal Villa) qui a mis au point un test phénotypique très reproductible permettant non seulement l'identification, mais aussi l'optimisation de hits. Elle associe aussi l'équipe du Dr. Michel Barrot, biologiste expert autour de la douleur neuropathique.

Ces travaux s'appuient sur des méthodologies chimiques, qui s'avèrent efficaces aujourd'hui pour accélérer les processus d'exploration topologique, substitutions variées (décorations) autour d'une plateforme diversement fonctionnalisée (châssis moléculaire). Ainsi les pharmacochimistes font de plus en plus appel aux méthodes catalysées par le palladium ou le cuivre (Suzuki, Sonogashira, Buchwald-Hartwig, Ullmann...). Elles souffrent parfois de limitations (rendements médiocres, températures et temps de réaction élevés, difficultés de transposer la réaction à plus grande échelle, voire manufacture pour un projet de développement du premier kilogramme...).

Martine Schmitt a entrepris ces dernières années une transposition de ces réactions conduites en général dans des solvants organiques dans des milieux aqueux en utilisant des surfactants. Ces milieux micellaires sont souvent très efficaces pour conduire ces réactions. Ces concepts, plus en accord avec les principes de la chimie verte sont particulièrement intéressants et efficaces. J'ai voulu participer activement à ces problèmes et questions de méthodologie chimique, sachant qu'à moyen terme, ils seraient suffisamment compris et étudiés pour être utilisés non seulement au laboratoire, par exemple pour les phases rapides d'optimisation structurale de hits/leads, mais également à l'échelle industriel.

Plan sommaire de ma thèse :

Chapitre 1 : Développement de dérivés de la pyrimidine RF 1431 comme inhibiteur de la surproduction du TNF α pour le traitement des douleurs neuropathiques (approche phénotypique).

Chapitre 2 : Développement de dérivés de pyridin-2-yl guanidines (RF 0913 et RF 0522) comme inhibiteur de TNF α pour le traitement des douleurs neuropathiques et l'inflammation (approche phénotypique et moléculaire).

Chapitre 3 : Développement de dérivés de phtalazine comme inhibiteur de PDE5 pour le traitement des douleurs neuropathiques (approche moléculaire).

Chapitre 4 : Formation de liaisons C-N en milieu micellaire.

Chapitre 1. Développement de dérivés de la pyrimidine RF 1431 comme inhibiteurs de la surproduction du TNF α pour le traitement des douleurs neuropathiques (approche phénotypique).

Ce projet est basé sur l'idée que les cytokines pro-inflammatoires telles que le facteur de nécrose tumorale α (TNF α) sont des cibles pertinentes pour le traitement des douleurs neuropathiques. C'est pourquoi, dans ce chapitre de thèse, nous présenterons brièvement les données de la littérature autour du TNF α puis nous discuterons la démarche que nous avons suivie pour recruter de nouveaux hits anti-TNF α ainsi que l'étude topologique autour d'un hit sélectionné, le RF 1431 (**1b**), et leurs évaluations pharmacologiques.

Les cytokines (du grec « cyto » : cellules et « kinos » : mouvement) sont des petites protéines sécrétées par les cellules, en particulier les lymphocytes (globules blancs intervenant dans l'immunité cellulaire) et les macrophages (cellules de défense de l'organisme chargées d'absorber des particules étrangères) en réponse à divers stimuli. Au niveau de la réponse immunitaire, elles permettent la communication entre les cellules immunes et l'orientation de la réponse en fonction de la nature du signal détecté. Elles sont une centaine et regroupées par classes suivant l'homologie de structures. Parmi elles on trouve le TNF- α , les interleukines, les chimiokines et les interférons. Chaque cytokine peut être synthétisée par plusieurs types de cellules et agir sur un grand nombre de cellules cibles sur lesquelles elle aura des actions variées.

Les cytokines peuvent être classées en différentes catégories selon les activités biologiques qu'elles exercent de façon prépondérante.

Les cytokines pro-inflammatoires (en particulier les interleukines 1, 6 et 8, et les facteurs nécrosant les tumeurs) sont des facteurs régulateurs de l'inflammation, de la fièvre, du sommeil, de l'hématopoïèse (formation des cellules du sang) ou de la destruction osseuse.

Les cytokines immunorégulatrices (interleukines 2, 3, 4, 5, 7,10 et 12) contrôlent essentiellement la formation des cellules du système immunitaire et leur activation en cellules tueuses ou productrices d'anticorps

Les cytokines effectrices (interférons, facteurs nécrosant les tumeurs, chimiokines) assurent la défense de l'organisme vis-à-vis des agents infectieux et des cancers

Les cytokines ont pour fonction de moduler les réactions immunitaires mais aussi de contrôler les activités du système neuroendocrinien. Leur sécrétion est déclenchée par le contact avec un antigène ou par une autre cytokine. Lorsqu'une cytokine se lie à son récepteur, elle entraîne, à l'intérieur de la cellule, une cascade d'événements biochimiques (activation d'enzymes) qui déclenche ou modifie l'activité d'une catégorie de cellules. Les cytokines suscitent ainsi un réseau complexe de relations entre toutes les cellules impliquées dans les défenses immunitaires.

1. Le *Tumor Necrosis Factor* (TNF)

L'appellation TNF (*tumor necrosis factor*-alpha) regroupe 2 espèces dénommées : TNF α (également appelée cachectine) et TNF β (également appelée lymphotoxine). Etant donné que le TNF β est l'isoforme le moins actif, nous décrivons uniquement le TNF α , dont l'implication dans les maladies inflammatoires est certaine.

1. 1. Historique

Découvert en 1975, le TNF α a été décrit comme une substance d'origine macrophagique capable de provoquer la nécrose hémorragique de tumeurs solides. Il a simultanément été identifié sous le nom de *cachectine* dans un modèle expérimental de lapins infectés par *Trypanosoma brucei*. L'identité de ces substances est apparue lors du clonage du gène, en 1985. Facteur de nécrose tumorale, à l'origine de lésions tissulaires ou des effets hémodynamiques du choc septique, inducteur d'apoptose, responsable de perturbations métaboliques conduisant à la cachexie, le TNF- α est une cytokine aux actions multiples qui agit non seulement sur les mécanismes de l'immunité et de l'inflammation, mais qui possède aussi des effets endocriniens, centraux, cardiovasculaires, gastrointestinaux, et métaboliques.

1. 2. Structure du TNF α

Il existe deux types de TNF α : une forme transmembranaire (TNFm) et une forme soluble (TNFs). La protéine transmembranaire est constituée de 233 acides aminés (26 kDa) et comprend une extrémité C-terminale externe à la cellule et un domaine cytoplasmique. Cette protéine peut être clivée par une métalloprotéine membranaire appelée TNF convertase enzyme (TACE, également nommée ADAM17).^{7,8} L'action de la TACE donne ainsi naissance à une protéine soluble de 17 kDa contenant 157 acides aminés (Figure 3).^{9,10} Celle-ci s'oligomérisise en trimère (forme biologiquement active) pour constituer la forme circulante du TNF α (Figure 4).

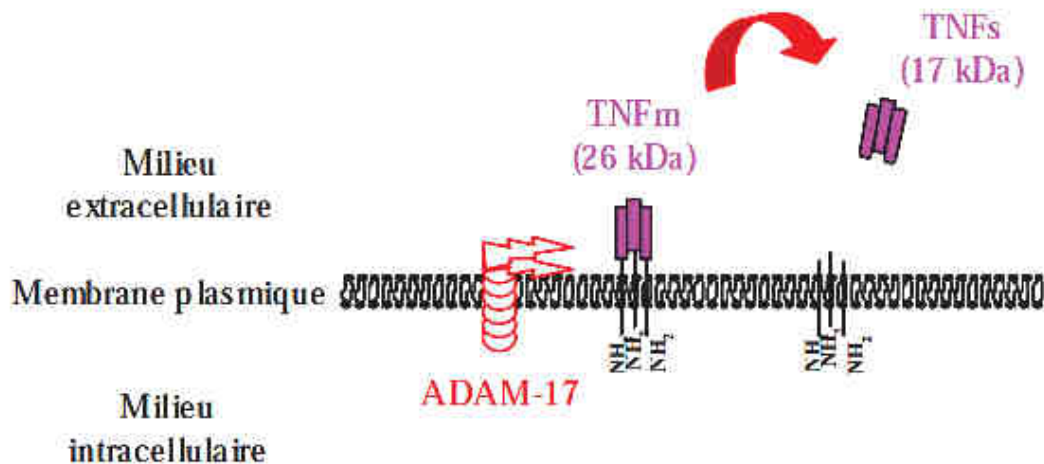


Figure 3. Clivage du TNF α par la TACE (ADAM-17)¹¹

Cette forme trimérique est décrite comme étant en forme de cône, de telle sorte que chaque molécule est en contact avec les deux autres, la zone de contact entre les monomères étant la hauteur du cône. Chaque monomère correspond à deux feuillets β anti-parallèles. Le feuillet externe est riche en résidus hydrophiles, tandis que le feuillet interne est hydrophobe et contient l'extrémité C-terminale, qui se trouve proche de l'axe central du cône formé par le trimère.^{12,13}

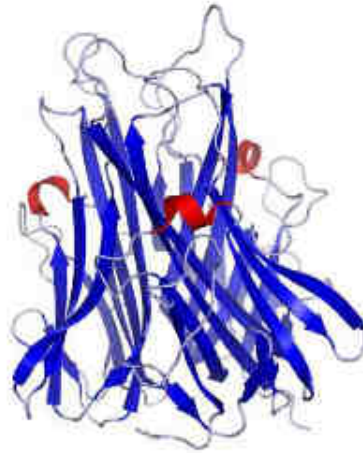


Figure 4. Structure tridimensionnelle du TNF α trimérique.

1. 3. Biosynthèse du TNF α

Le TNF α est produit principalement par les monocytes et les macrophages, mais également par un large spectre de types cellulaires tels que les lymphocytes T et B, les cellules lymphoïdes et les cellules du tissu neuronal. La quantité de TNF α synthétisée dépend de l'état d'activation de la cellule (notamment pour les macrophages et les lymphocytes), du type cellulaire et du stimulus impliqué.

Les monocytes représentent 2 à 10% des leucocytes (globules blancs). Ces jeunes cellules possèdent toutes les activités nécessaires à leur fonction (migratoires, chimiotactiques, phagocytaires et sécrétoires). A terme, ils migrent dans les tissus où ils se différencient en macrophages tissulaires multifonctionnels (Tableau 1).

Nom	Localisation
Histiocyte	thymus, rate et ganglions
Cellule de Kupffer	foie
Macrophage alvéolaire	poumon
Macrophage	plèvre et péritoine
Cellule de Langerhans	peau
Ostéoclaste	tissu osseux
Astrocyte	cerveau

Tableau 1. Localisation des macrophages cellulaires

Les monocytes et les macrophages sont des cellules phagocytaires. Ils libèrent des espèces réactives de l'oxygène, des enzymes hydrolytiques ou des protéases qui contribuent à la destruction d'éléments étrangers. Ces cellules interviennent particulièrement dans l'amplification de l'inflammation en libérant massivement des cytokines inflammatoires, telles que TNF α , IL1 β , IL6 et IL12.

Les facteurs induisant la néosynthèse de TNF α sont principalement d'origine infectieuse, des fragments de bactéries mortes comme les lipopolysaccharides (LPS), les virus, les globules rouges infectés par *Plasmodium falciparum*) et immunologiques (TNF α lui-même, interleukine 1, *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF), *macrophage colony stimulating factor*

(M-CSF)). D'autres mécanismes peuvent induire la synthèse de TNF α comme la vitamine D, les microcristaux, ou la radiothérapie.¹⁴⁻¹⁷

L'induction de l'expression du TNF α par le LPS est très puissante et a fait l'objet de nombreuses études. Il a ainsi été possible d'identifier et de décrire le complexe de reconnaissance au LPS. Le récepteur impliqué dans cette transduction de signal est le Toll-like Receptor 4 (TLR4), un membre de la grande famille des récepteurs TLRs,^{18,19} qui sont impliqués dans l'immunité innée. TLR4 reconnaît le LPS de la paroi des bactéries Gram-négative et fait intervenir pour cela des protéines autres que les TLR afin d'amplifier la réponse immunitaire. En effet le LPS vient se lier à la protéine cytosolique LBP (LPS binding Protein) chargée d'apporter ce dernier au co-récepteur CD14. Ce complexe LPS-LBP-CD14 (Figure 5) est reconnu par la protéine MD-2 et entraîne la formation de l'homodimère TLR4. En particulier, cette dimérisation conduit au recrutement des molécules adaptatrices : MYD88, le domaine TIR contenant l'IFN- β induisant la protéine adaptatrice (TRIF) et la molécule adaptatrice TRIF (TRAM). Une cascade de signalisations est initiée, ce qui conduit finalement à la dégradation du complexe IKK, ce qui libère le facteur de transcription NF- κ B. NF- κ B se déplace alors dans le noyau et commence la transcription des cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL1 β , et IL6).^{20,21}

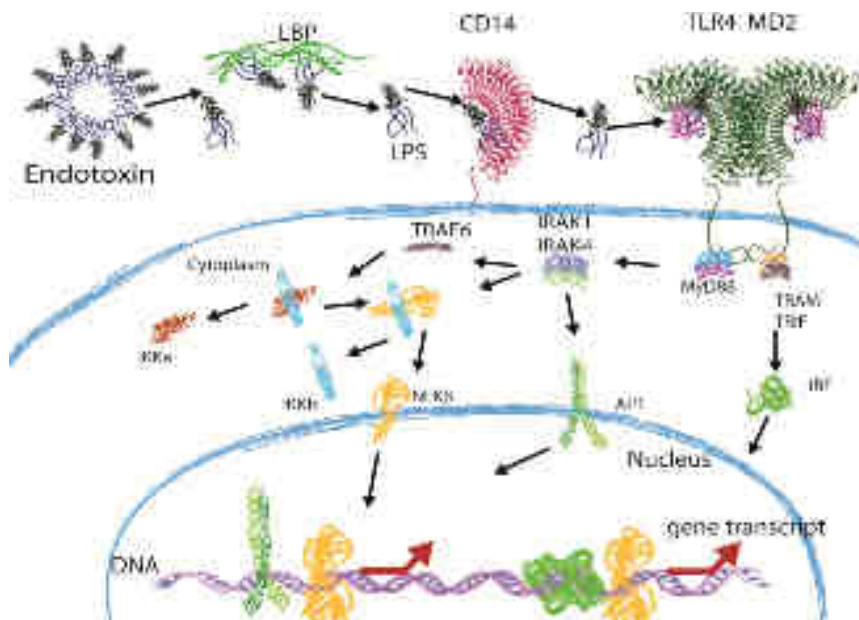


Figure 5. Activation des voies de signalisation du complexe LPS-LBP-CD14

1. 4. Les récepteurs membranaires du TNF α

Le TNF α (membranaire et soluble) se lie de manière spécifique à deux récepteurs membranaires (Figure 6).²² Ces deux récepteurs ont une masse moléculaire de 55 à 60 kDa et de 75 à 80 kDa, et sont nommés respectivement TNF-R1, également appelés p55, p60 ou CD120a ; et TNF-R2, également nommé p75, p85 ou CD120b. Ces deux récepteurs sont des glycoprotéines transmembranaires (extrémité N-terminale extracellulaire) et leurs domaines extracellulaires présentent 28% d'homologie.²³

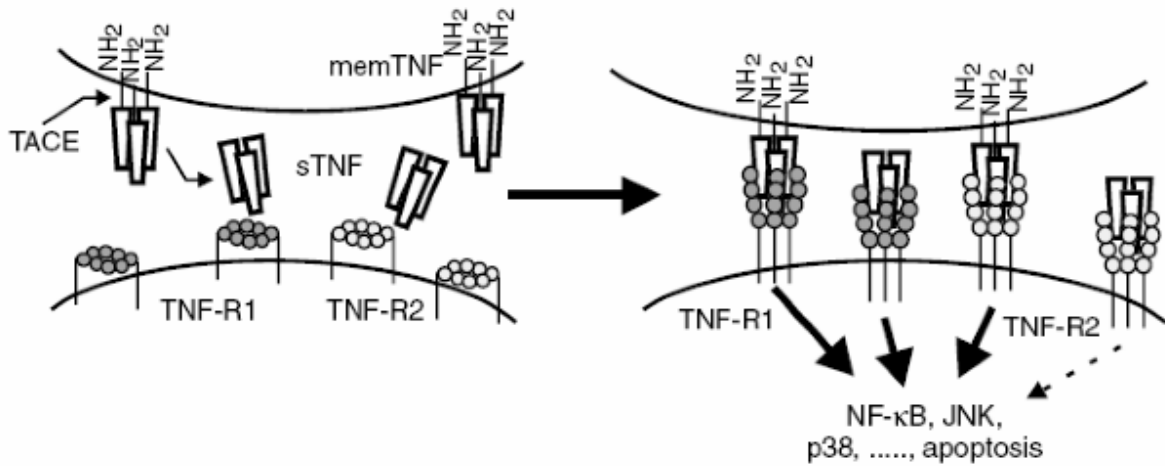


Figure 6. Liaison des formes solubles et membranaires du TNF α aux récepteurs membranaires¹⁴

L'activation des TNF-R1 et R2 induit le recrutement intracellulaire de différentes protéines qui vont activer plusieurs voies de signalisations.

1.4.1. Le TNF-R1

TNF-R1 est une protéine de 55 kDa contenant 455 acides aminés (190 résidus pour la partie extracellulaire, 25 pour la partie transmembranaires et 220 pour le domaine cytoplasmique).²⁴ Ce récepteur est exprimé à la surface de nombreuses cellules dont les monocytes et neutrophiles²⁵ ainsi que les cellules endothéliales.²⁶ Bien que ce récepteur soit retrouvé à la surface cellulaire, de grandes quantités sont également retrouvées au niveau de l'appareil de Golgi.^{15,27}

TNF-R1 est considéré comme le récepteur le plus important dans l'initiation des activités biologiques du TNF α . Ce récepteur peut être activé aussi bien par les formes solubles et membranaires du TNF α . La voie de signalisation cellulaire induisant l'apoptose est liée à la présence d'un « death domain » (DD) sur ce récepteur, ce DD est associée à un répresseur (silencer of death domain : SODD) tant que le récepteur n'est pas activé. Il existe 3 principales protéines adaptatrices liées à ce récepteur : *Tumor necrosis factor Receptor type-1 Associated DEATH Domain* (TRADD), *protéine FQS associée au domaine de la mort* (FADD) et *facteur 2 de recrutement du TNF* (TRAF2). Celles-ci sont à la base des voies de signalisation intracellulaires responsables des différentes activités biologiques du TNF.¹⁵

1.4.2. Le TNF-R2

TNF-R2 est une protéine de 75 kDa contenant 461 acides aminés (240 résidus pour la partie extracellulaire, 27 pour la partie transmembranaires et 173 pour le domaine intracellulaire).^{28,29} Comme pour le TNF-R1, ce récepteur est retrouvé à la surface d'un vaste panel de cellules dont les monocytes, les cellules endothéliales, les cellules de Langershans³⁰ et les macrophages.³¹ Le TNF-R2 possède une affinité pour le TNF α 20 fois plus faible que le TNF-R1 et il est majoritairement activé par la forme membranaire de cette cytokine.³² Il est donc considéré que le récepteur TNF-R1 est celui qui induit majoritairement l'activité du TNF α .³³ Contrairement au TNF-R1, le TNF-R2 ne possède pas de DD mais il est capable de recruter les protéines adaptatrices TRAF1 et TRAF2.^{15,34}

1. 5. Les récepteurs solubles du TNF α

Il existe également des formes solubles des TNF-R1 et R2, respectivement appelés TNF-Is (30 kDa) et TNF-IIIs (40 kDa). Ces récepteurs solubles sont libérés par l'action de métalloprotéases (TACE, MMP[matrix metalloproteinase]-7, MMP-14, MMP-17, ADAM-10).¹⁴ Le rôle physiologique des récepteurs solubles n'est pas entièrement élucidé. Ils ont tout d'abord été décrits en raison de leur capacité à entrer en compétition avec les récepteurs du TNF localisés à la surface des cellules, inhibant ainsi les fonctions des cytokines. Il a également été montré que les TNFRs sont capables de maintenir le TNF α à une concentration biologiquement active, en jouant le rôle de réservoir de TNF α . Ces différents mécanismes semblent dépendre du ratio TNF α /TNFR.³⁵

1. 6. Voies de signalisation du TNF α

L'ensemble des voies de signalisation induites par le TNF α est d'une très grande complexité. Dans le cadre de cette thèse, nous nous limiterons aux 3 voies de signalisation majeures, qui sont : 1) l'activation de la voie NF- κ B (*Nuclear Factor-Kappa B*), 2) l'activation de la voie MAPK (*Mitogen Activated Protein Kinases*) et 3) l'activation de la voie caspase 3 conduisant à l'apoptose cellulaire.^{16,36,37}

Une autre voie, moins explorée, met en jeu le GMP cyclique (cGMP) via la voie du NO. Cette voie sera discutée plus en détail dans le Chapitre 3.

1.6.1. La voie NF- κ B

NF- κ B est un facteur de transcription impliqué dans la régulation de nombreux composants du système immunitaire.³⁸ Il est régulé par des protéines inhibitrices, les I κ Bs, qui le retiennent dans le cytoplasme des cellules non stimulées.³⁹

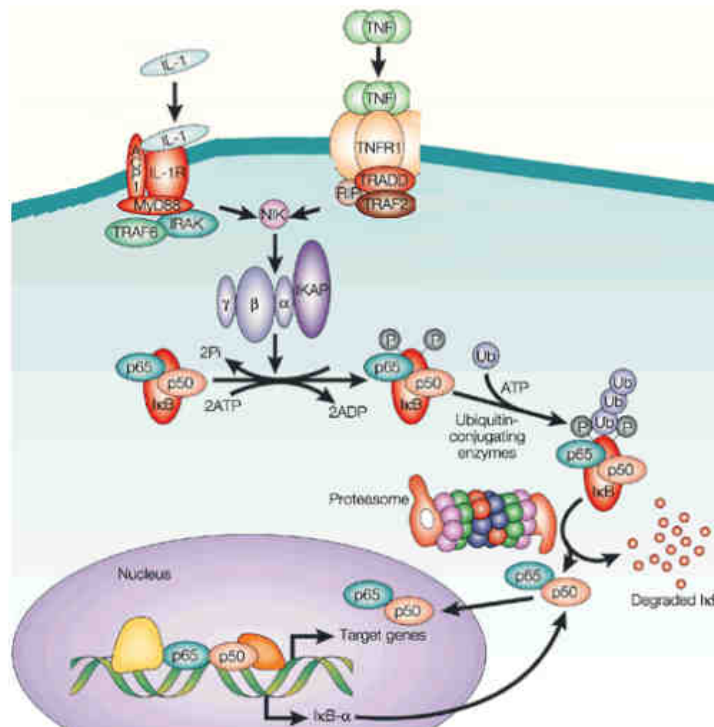


Figure 7. Voie d'activation du NF- κ B par l'IL1 β et le TNF α ³⁷

Lorsque le TNF α active le récepteur membranaire, le TNF-R1, ce récepteur va recruter de nombreux seconds messagers. En particulier, l'action du TNF α va provoquer l'activation de TRADD (Figure 7), qui va mener à la mobilisation du TRAF2 et de la *protéine d'interaction au récepteur* (RIP).^{16,37,40} TRAF2 provoque l'arrivée du complexe IKK (I κ B kinase), qui est alors activé par l'activité sérine-thréonine kinase de RIP. IKK va alors phosphoryler la sous-unité inhibitrice I κ B α . Cette dernière libère ensuite le NF- κ B qui peut alors migrer vers le noyau pour aller activer son promoteur cellulaire.³⁷ Il est à noter que l'activation du récepteur IL-1R par IL1 β (interleukine 1 β , une autre cytokine pro-inflammatoire) conduit aussi à la voie d'activation du NF- κ B. Le mécanisme d'action de NF- κ B sera présenté plus en détails dans le Chapitre 2.7.3.3, page 105).

1.6.2. La voie MAPK

Une seconde voie très importante dans la signalisation intracellulaire du TNF α est la voie MAPK (Mitogen Activated protein Kinase). Les protéines MAPK sont des sérines/thréonines kinases activées par phosphorylation en réponse à un stimulus extracellulaire. Il existe 3 principales familles de MAPK : ERK (*récepteur kinase extracellulaire*) également appelée p42/44 MAPK (*extracellular signal-regulated kinase*), les JNK (*Jun NH₂-terminal kinase*) et p38 MAPK. La voie des MAPK implique de nombreux intermédiaires qui eux aussi sont successivement activés par phosphorylation (Figure 8). La description de ces MAPK sera réalisée plus en détail dans le Chapitre 2 (7.2.2.2 Les voies MAP kinases, page 102).

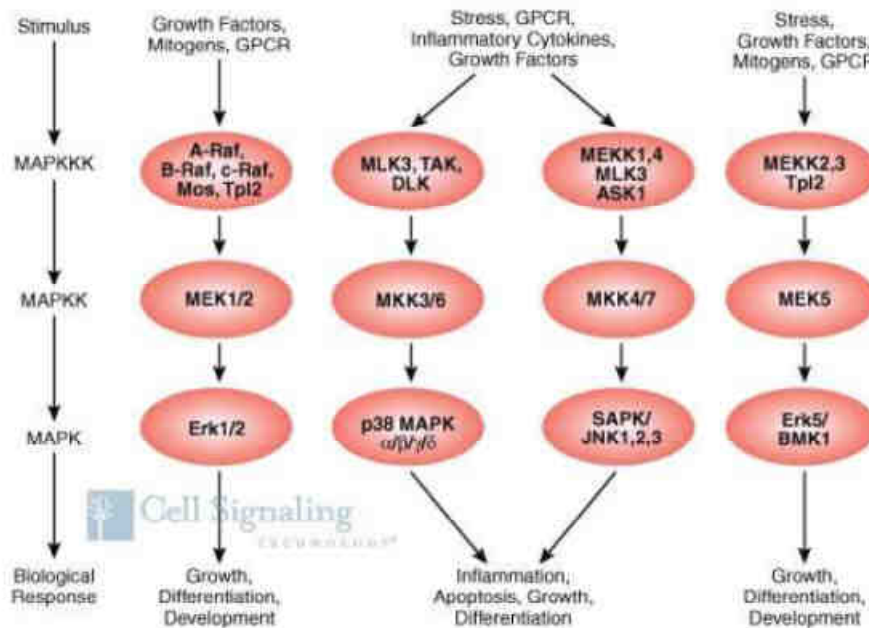


Figure 8. Voie des MAPKs, facteur d'activation et réponse cellulaire¹¹

Le TNF α est fortement lié à l'activation de la voie JNK (stress), modérément à la voie p38, et faiblement à la voie ERK.¹⁶ Brièvement, l'activation de TRADD (Figure 9) provoque le recrutement du complexe TRAF2/Rac qui, par l'entremise de plusieurs protéines, mène à la phosphorylation de la *MAP kinase kinase 7* (MKK7). Cette dernière active directement JNK qui se déplace au noyau et active les facteurs de transcription c-Jun et *facteur de transcription activé 2* (ATF2).³⁷ Ces protéines dimérisent pour former des facteurs de transcription communément appelés activateurs de

protéines 1 (AP-1). Les protéines AP-1 ont un rôle important dans de nombreux processus cellulaires comme la prolifération, la différenciation et l'induction, ou la prévention de l'apoptose.^{11,41}

1.6.3. La voie caspase 3

L'activation de TNF-R1 mène parfois à l'apoptose.⁴² Par contre, cette voie joue un rôle mineur dans la myriade d'actions pro-inflammatoires du TNF α . De plus, l'activation de la voie NF- κ B a un rôle inhibiteur dans l'activité pro-apoptotique du TNF α . Brièvement, le *facteur associé au récepteur du TNF* (TRAF) recrute la *protéine FAS associée au domaine de la mort* (FADD) qui active la caspase 8 (Figure 9). L'accumulation d'une quantité suffisante de caspase 8 entraîne le recrutement d'autres caspases, incluant la caspase 3, puis à l'apoptose cellulaire.^{16,37}

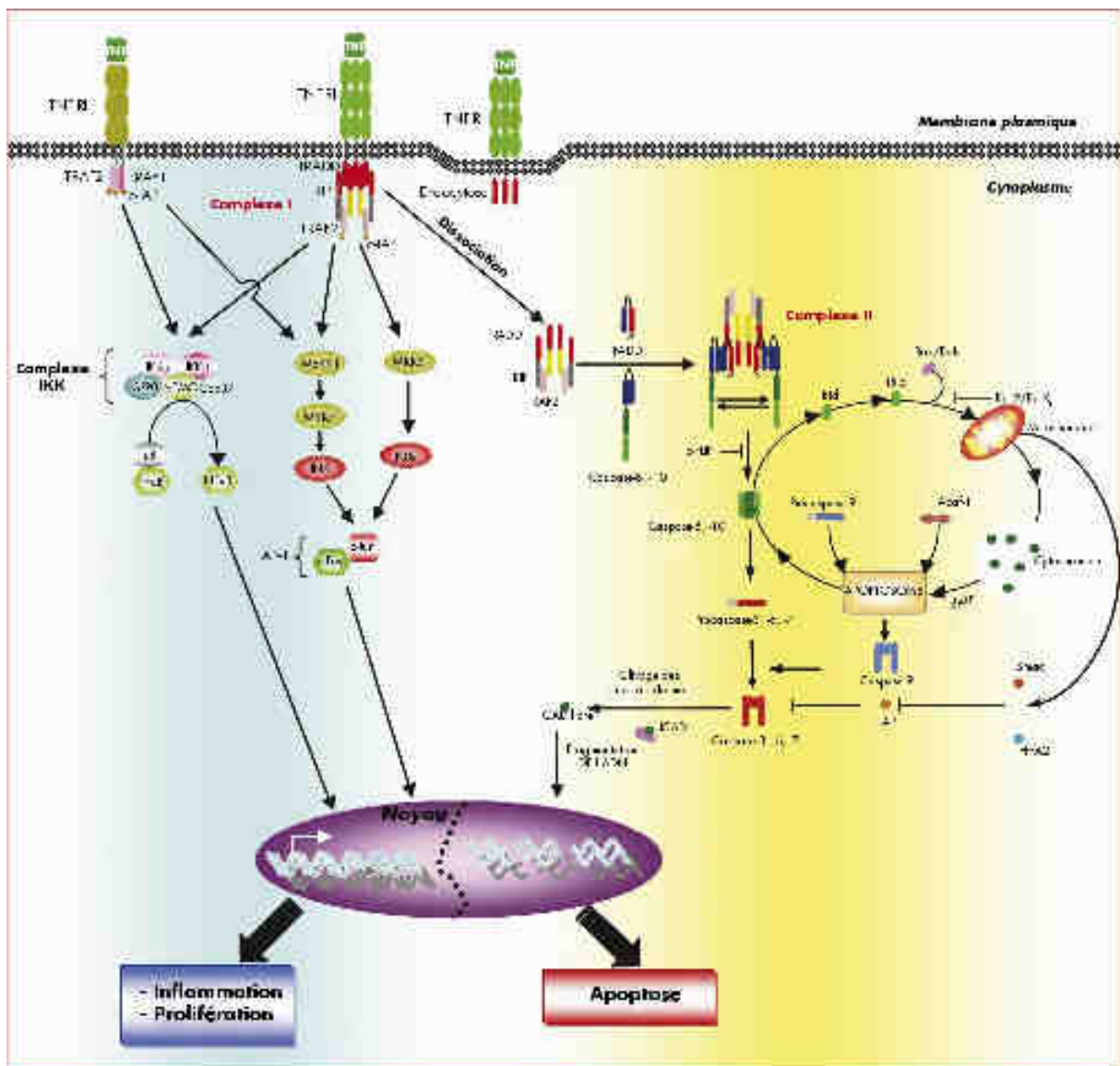


Figure 9. Voies de signalisation du TNF α ⁴³

1. 7. TNF α et réponse inflammatoire

Le TNF α joue un rôle central dans le développement de l'inflammation. En particulier, le TNF α exerce une action apoptotique directe sur les cellules infectées. Il stimule aussi l'activité cytotoxique des

macrophages. En même temps, il induit la libération de molécules cytotoxiques de la défense immédiate (radicaux libres, monoxyde d'azote [NO]) par les neutrophiles, les cellules endothéliales et les fibroblastes. Ces médiateurs sont susceptibles de moduler par exemple les phénomènes primaires de l'inflammation comme la vasodilatation, la perméabilité, le chimiotactisme et favorisent les mécanismes de destructions tissulaires. Le TNF α active aussi la transcription de différentes cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6, IL18) et de facteurs de croissance (GM-CSF, G-CSF, M-CSF) pour amplifier la réponse inflammatoire conduisant à la synthèse des protéines de l'inflammation (CRP) d'origine hépatique, notamment via l'IL6 et la prostaglandine PGE2. Il stimule l'expression des facteurs angiogéniques [VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), VCAM] et facilite ainsi la néoangiogenèse. Cette cytokine induit la synthèse de métalloprotéinases matricielles (MMPs) de type collagénase (MMP1), gélatinases (MMP2 et 9), qui sont impliquées dans la migration cellulaire, et stromélysine 1 (MMP3), impliquée dans la destruction de la matrice. Bref le TNF α a beaucoup d'effets néfastes et de ce fait joue un rôle central dans de nombreuses pathologies.

1. 8. Pathologies impliquant une surproduction de TNF α

A l'état physiologique, il existe des mécanismes de régulation du TNF α par le biais de récepteurs solubles ou encore de cytokines anti-inflammatoires. Dans de nombreuses pathologies inflammatoires, cet équilibre est perturbé, car le TNF α se trouve surexprimé.

De manière historique, la surexpression de TNF α a été liée à l'arthrite rhumatoïde.^{10,44,45} Puis, la surexpression de cette cytokine a également été associée à des maladies telles que^{9,33,45-47} : le choc septique,⁴⁸ le HIV,⁴⁹ la cachexie,⁵⁰ le diabète, l'asthme,⁵¹ la résistance à l'insuline,⁵² le rejet lors de transplantations, la cancérogenèse, la réplication virale, l'hépatite mais également dans des maladies à médiation immunitaire ou auto-immune comme l'arthrite psoriasique, la maladie de Crohn,⁵³ la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis en plaques.⁵⁴ Des études plus récentes ont également mis en lumière un lien avec le cancer ovarien.^{47,55}

Plus récemment, il a également été montré que la surexpression du TNF α est impliquée dans les douleurs neuropathiques.⁵⁶⁻⁶⁰ C'est ce dernier point qui est à l'origine de notre intérêt pharmacologique et thérapeutique par des petites molécules capables de s'opposer à la surproduction de TNF α .

1. 9. Les inhibiteurs connus de production de TNF α

Les inhibiteurs de TNF α ont prouvé leur efficacité dans de nombreuses pathologies. C'est pourquoi, les entreprises ont porté un grand intérêt envers ces inhibiteurs. Parmi les biomacromolécules (anticorps et récepteur soluble) développées, certaines sont en phase de développement ou commercialisées à des fins thérapeutiques.^{9,10}

1.9.1. Utilisation d'anticorps

Il s'agit de l'utilisation d'anticorps monoclonaux se liant au TNF α soluble et membranaire avant sa fixation à ses récepteurs, l'empêchant ainsi d'activer ses cellules cibles. Cette approche est donc non physiologique, car il n'existe pas d'anticorps naturels anti-TNF α connus actuellement. On retrouve :

- L'Infliximab (Remicade[®], Centocor/Schering-Plough/Tanabe Sileyaku), un anticorps monoclonal chimérique (humain-murin), commercialisé.⁶¹
- L'Adalimumab (Humira[®], Abbott), un anticorps monoclonal humain, commercialisé.⁶¹
- Le Golimumab (Simponi[®], Centocor), un anticorps monoclonal humain, commercialisé.⁴⁶
- Le Certolizumab pegol (Cimizia[®], UCB), un fragment d'anticorps humanisé recombinant conjugué à du Polyéthylène Glycol (PEG), commercialisé.⁶²
- L'Afelimomab (MAK 195F), un anticorps monoclonal.

1.9.2. Utilisation des récepteurs solubles

L'objectif est de mimer les cibles du TNF α (les récepteurs) pour lier le TNF et ainsi l'inhiber. Les récepteurs du TNF α existant de manière physiologique sous forme soluble, leur utilisation comme agent bloquant du TNF α a été assez naturelle. Cependant, ils sont rarement utilisés dans leur forme native monomérique, pour deux raisons principales : 1) à cause de leur faible stabilité *in vivo*, moins de 2 heures pour le TNFR-Is,⁶³ mais aussi 2) car le TNF α soluble étant trimérique, il faut bloquer plusieurs sous-unités de la molécule pour empêcher son activité biologique. Le développement de constructions basées sur le récepteur soluble du TNF vise donc à augmenter la demi-vie de la protéine et à créer un environnement stérique empêchant la liaison du TNF α à ses récepteurs membranaires.³⁵

A l'heure actuelle, on retrouve :

- L'Etanercept (Enbrel[®], Amgen/Wyeth), une protéine de fusion du récepteur p75 (TNF-R2), commercialisé.⁶¹
- Le Lenercept (Genentech/Hoffmann La Roche), une protéine de fusion du récepteur p55 (TNF-R1), développement interrompu.⁶⁴
- Le dimère PEG : deux fragments de TNFR-Is humain couplés au PEG.³⁵
- Le monomère PEG : un fragment de hTNFR-Is (complet ou non) couplé au PEG.³⁵
- L'Onercept, une protéine recombinante hTNFR-Is.³⁵

Ces traitements anti-TNF α ont une efficacité très significative, mais présentent de nombreux désavantages. D'abord, environ 1/3 des patients ne répondent pas à ces thérapies. De plus, ces traitements sont chers, contraignants (administration par voie parentérale), et provoquent de nombreux effets secondaires lors d'un usage à long terme à cause de leurs caractères immunogènes. De plus une neutralisation importante du système immunitaire augmente les risques d'infections opportunistes comme l'hépatite B et la tuberculose ; des insuffisances cardiaques ; le développement de tumeurs ; et des désordres neurologiques.^{9,10,65-68}

1.9.3. Les petites molécules

Ces anticorps anti-TNF α ont une fenêtre thérapeutique très restreinte et des effets indésirables importants. Etant donné qu'il s'agit de puissants inhibiteurs, il est impossible de jouer avec les doses pour avoir une inhibition partielle du TNF α . Il semble alors pertinent de remplacer l'outil biologique (anticorps et récepteur soluble) par des petites molécules capables d'inhiber la surproduction pathologique du TNF α et/ou l'IL1 β en limitant l'impact du traitement sur les fonctions physiologiques de ces cytokines. Cette approche thérapeutique permettrait aussi une prise du médicament par voie

orale, d'éviter l'effet immunogénique, d'être plus facile à produire à l'échelle industrielle et à moindre coût.¹⁰

A l'heure actuelle, plusieurs molécules (corticoïdes, lénalidomide, thalidomide...) possèdent une activité inhibant le TNF α mais de manière non spécifique et au prix d'effets secondaires multiples.⁶² Il existe donc une demande importante pour la recherche de petites molécules inhibant la surproduction TNF α et/ou l'IL1 β de manière sélective.

2. Objectif spécifique du projet

L'objectif de ce projet est donc d'obtenir des molécules qui vont décroître le niveau de surproduction de TNF α (et non pas l'inhiber totalement) dans l'optique de réduire les processus physiopathologiques liés à l'inflammation et aux douleurs neuropathiques, sans affecter de façon dramatique le système immunitaire, et avec une activité possible à long terme. Il est important de préciser qu'il ne s'agit pas d'inhibiteurs des récepteurs du TNF α , mais d'inhibiteurs de la cascade conduisant à la surproduction de TNF α membranaire et/ou soluble (Figure 10).

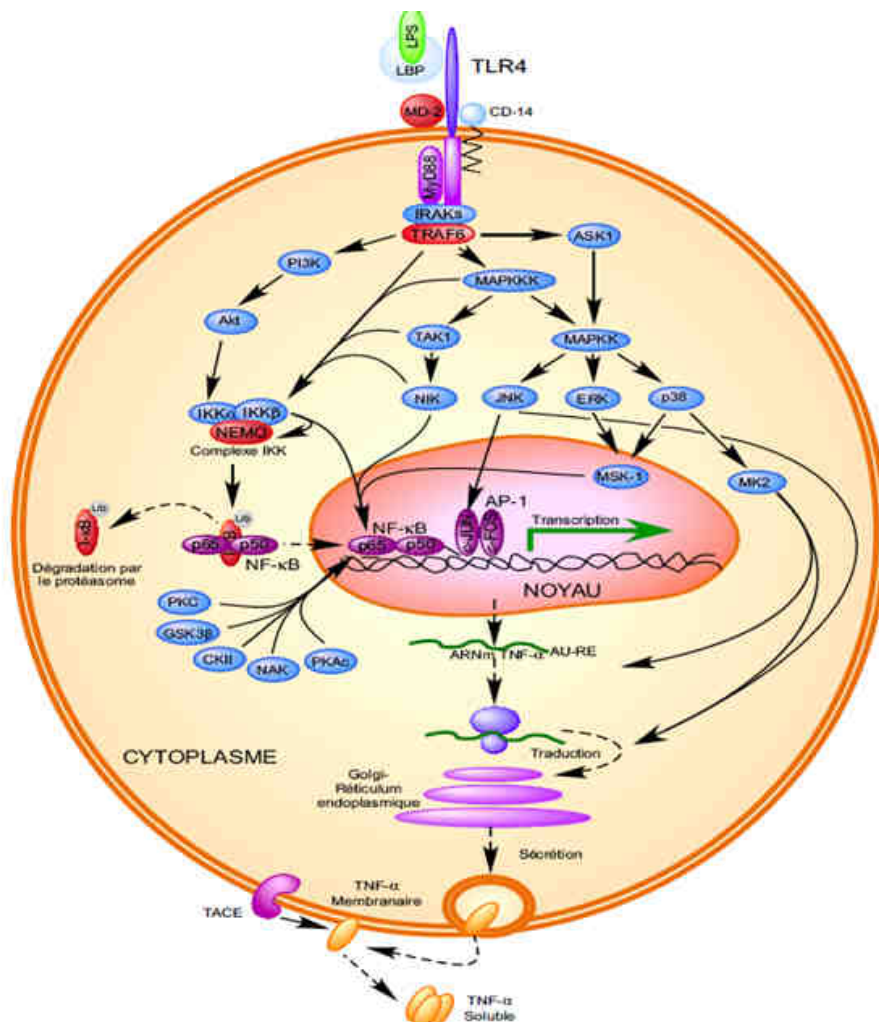


Figure 10. Exposition des monocytes humains aux lipopolysaccharides (LPS) : de l'activation de TLR4 par LPS jusqu'à la production de TNF α (et IL1 β) solubles

Le point de départ du projet repose sur l'identification de petites molécules à l'aide d'un criblage cellulaire réalisé par la plate-forme PCBIS (Plateforme de Chimie Biologique Intégrative de Strasbourg, UMS 3286), comparable à une « boîte noire » (Figure 10). En effet, lors de ce test, une perturbation est engendrée à l'entrée de la cellule, et on observe l'effet à la sortie du système étudié. Dans cet exemple, les lipopolysaccharides (LPS) sont mis en contact avec des cellules monocytaires sanguines humaines afin de provoquer une réponse inflammatoire. Cette inflammation se traduit par une augmentation de la production des cytokines pro-inflammatoires TNF α et IL1 β . Une mesure des concentrations de ces cytokines solubles permet de quantifier l'effet de la perturbation. Ce test présente l'avantage de suivre une série d'événements moléculaires sur un système complexe (la cellule), car elle contient toute la « machinerie cellulaire » (enzymes, protéines, ADN, ARN...). En revanche, les protéines cibles induisant l'effet physiologique recherché ne peuvent pas être identifiées par ce processus. Cependant, un hit identifié et validé par ce test est particulièrement intéressant et mérite une première évaluation pharmacologique *in vivo*.

2. 1. Description du test cellulaire

Le test est basé sur l'utilisation de monocytes humains (peripheral blood monocyte cells, PBMCs) de volontaires sains (fournisseur : Etablissement Français du Sang, Strasbourg). Ces cellules sont exposées à un stress avec des lipopolysaccharides (LPS), ce qui provoque une réponse inflammatoire avec production de cytokines, dont le TNF α et l'IL1 β (interleukine 1 β), qui sont libérées. A l'aide d'un test Elisa utilisant des anticorps anti-TNF α et anti-IL1 β , il est possible de déterminer un pourcentage

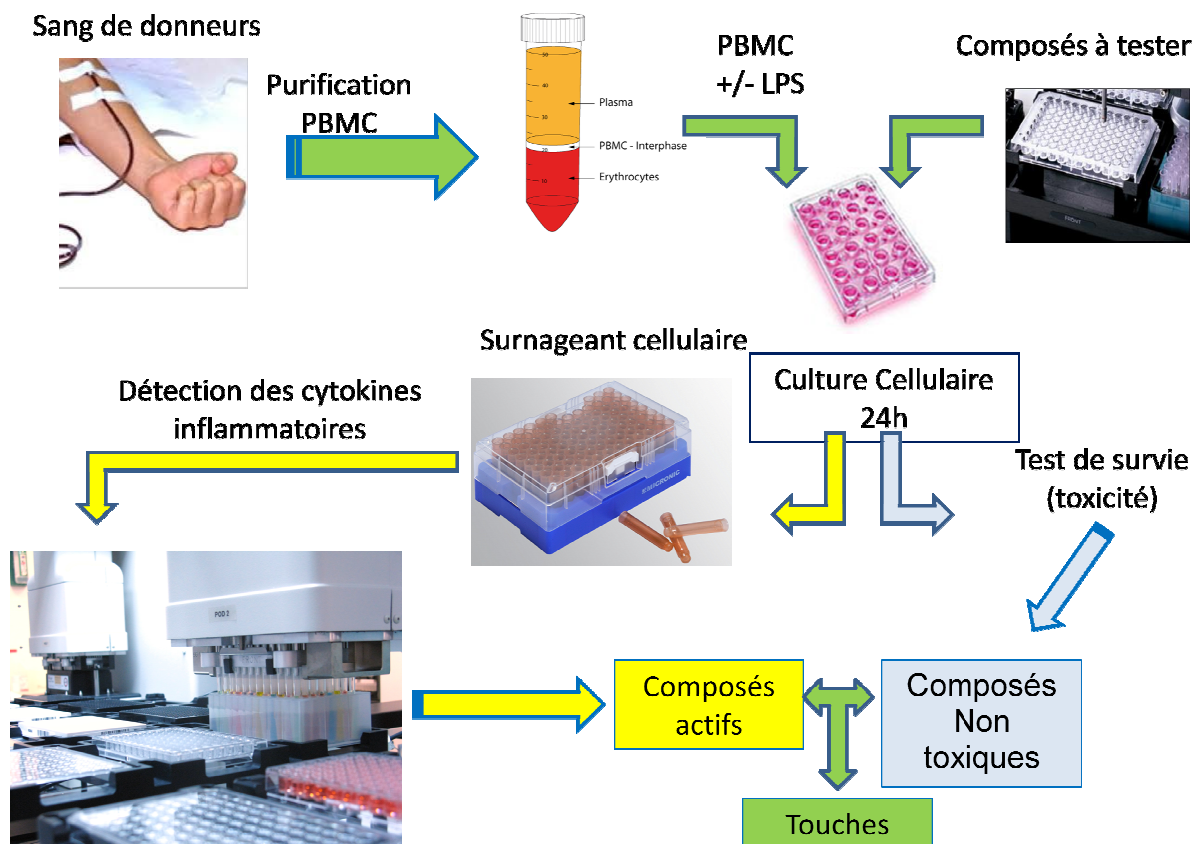


Figure 11. Schématisation du test cellulaire

d'augmentation du taux basal de cytokine. Dans un deuxième temps, les cellules exposées aux LPS sont mises en contact avec les molécules (test à 10 μ M, n=2) de la chimiothèque. Après un temps d'incubation de 24h, une mesure des deux cytokines résiduelles permet de mesurer pour chaque composé l'inhibition de production de ces cytokines à 10 μ M. En parallèle, un test de viabilité cellulaire permet de rejeter les molécules trouvées actives du fait de leur effet cytotoxique (Figure 11). Dans un deuxième temps, une IC₅₀ (concentration provoquant 50% d'inhibition de la production de TNF α) est déterminée à partir d'effets inhibiteurs mesurés à différentes concentrations de molécule testée.

2.1.1. Présentation de la chimiothèque

L'équipe du Laboratoire d'Innovation Thérapeutique a constitué une chimiothèque de molécules contenant essentiellement des nouvelles entités chimiques (NEC). Ces molécules (environ 6500) sont issues de la chimiothèque patrimoine et chimiothèque interne de l'équipe du Dr. Jean-Jacques Bourguignon et regroupant toutes les molécules synthétisées dans le cadre de projets pharmacochimiques (ligands de récepteurs, inhibiteurs d'enzymes) ou de projets de méthodologie chimique (construction d'hétérocycles). De ce fait ces molécules présentent une très forte diversité structurale et sont dans la grande majorité des cas des hétérocycles diversément substitués avec un caractère drug-like très marqué. De plus 1000 médicaments, ou candidats cliniques issus de la chimiothèque Prestwick (\approx 700), et notre propre sélection de médicaments non inclus dans la chimiothèque Prestwick (\approx 300), ont permis de compléter notre chimiothèque. L'ensemble de cette chimiothèque a été criblée à 10 μ M en vue d'identifier des hits anti-TNF α et/ou anti-IL1 β .

2.1.2. Criblage et validation des hits

Ces hits issus du criblage primaire ont été validés (n=2). Le criblage a été effectué à l'aveugle, sans connaissance des structures des hits. La pertinence du criblage est supportée par le fait que nous avons pu retrouver plusieurs hits appartenant à des classes de composés inhibiteurs de production de TNF α (dits anti-TNF α) déjà connus dans la littérature.

1- iPDE4

Nous avons identifié plusieurs inhibiteurs de PDE4 (Figure 12) comme composés anti-TNF α , en particulier des références connues telles que le rolipram, la papavérine et le tofisopam. Ce résultat concernant la classe des iPDE4 était connu dans la littérature⁶⁹ mais nous a permis de valider ce test.

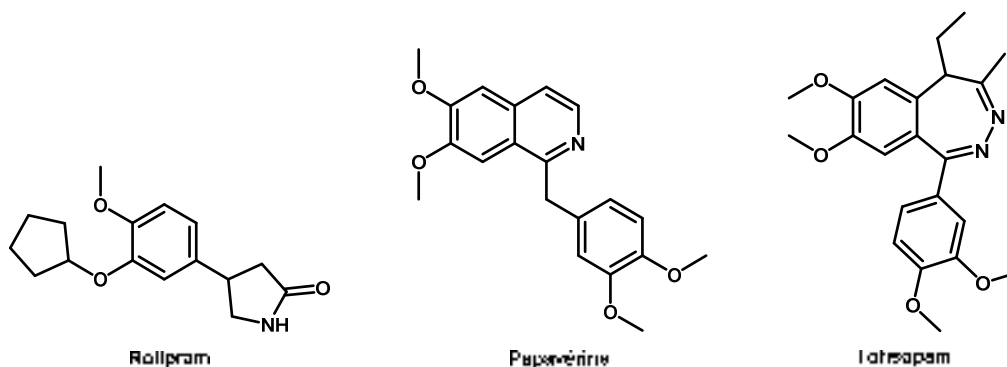


Figure 12. Inhibiteurs de PDE4

2- Stéroïdes

Le test a également permis d'isoler un certain nombre de stéroïdes connus (Figure 13) pour leurs propriétés anti-TNF α à l'origine de leurs propriétés anti-inflammatoires (hydrocortisone, dexaméthasone, bétaméthasone, etc).

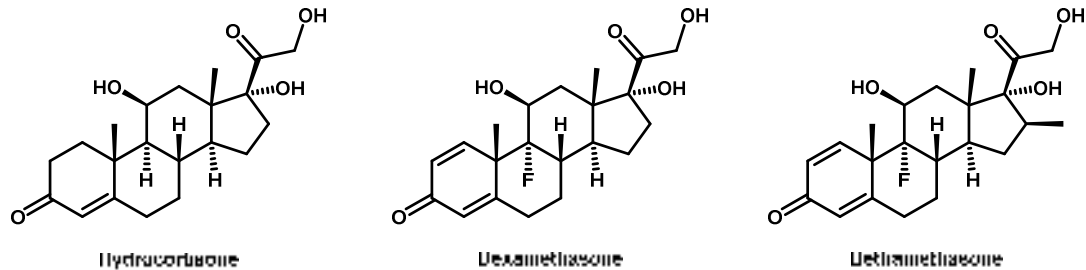


Figure 13. Inhibiteurs de stéroïdes

3- Phénéthylamines

Enfin, nous avons également identifié au cours du criblage une série de phénéthylamines (Figure 14), qui sont en fait des agonistes β_2 noradrénergiques (fénotérol, mébévérine, clenbutérol, ritodrine, dobutamine, terbutaline). L'efficacité des traitements des douleurs neuropathiques observées avec les agonistes β_2 est bien documentée aujourd'hui dans la littérature et se traduit par une inhibition de la surexpression de TNF α observée en proximité des lésions nerveuses à l'origine des neuropathies (cf page 64).

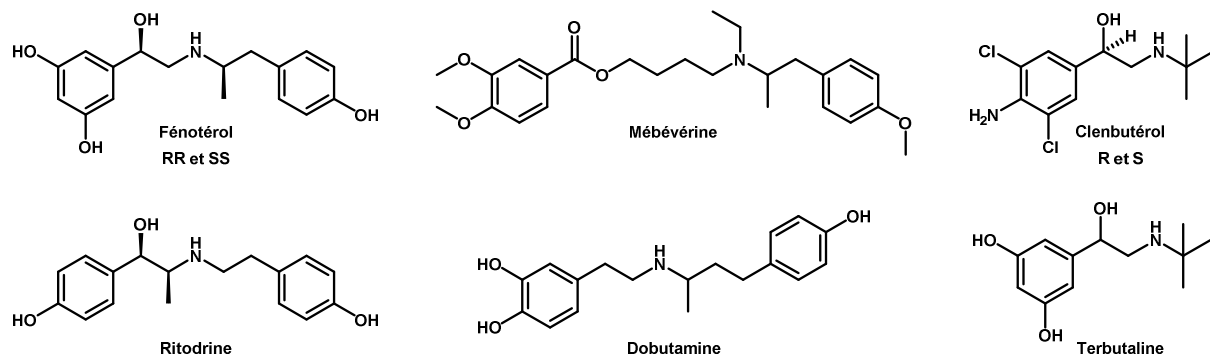


Figure 14. Agonistes β_2 noradrénergiques

4- Antidépresseurs tricycliques

De nombreux antidépresseurs tricycliques (Figure 15) ont été identifiés comme hits anti-TNF α (amitriptyline, désipramine, doxépine, etc). Ce résultat est connu dans la littérature et sera discuté dans le paragraphe 7. 1.

Ainsi une analyse des résultats de ce criblage faite par classe chimique mais aussi par classe pharmacologique aurait permis de découvrir que les inhibiteurs de PDE4, les agonistes β_2 et les inhibiteurs de recapture des amines biogènes (tricycliques) inhibent la production de TNF α .

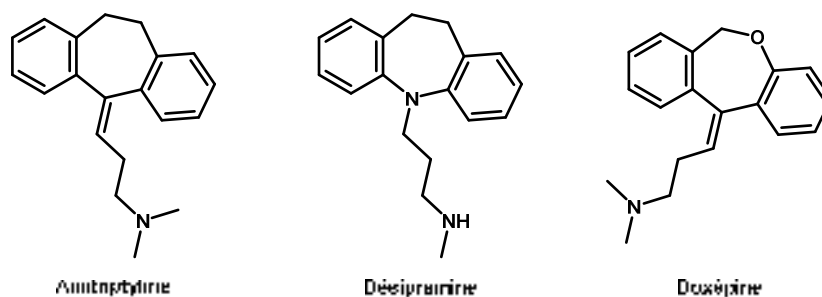


Figure 15. Antidépresseurs tricycliques

En conclusion, le fait de retrouver pour ce test de criblage des anti-TNF α connus comme substances de référence valide complètement la pertinence du test de criblage dans sa capacité à permettre la découverte de nouvelles classes pharmacologiques (ou chimiques) de composés "anti-TNF α ".

2. 2. Description des hits validés

Un aspect important pour la sélection des hits est le niveau d'efficacité d'inhibition minimale observé à 10 μ M. Nous avons évoqué les risques associés à des composés trop puissants (IC_{50} proche du nM), capables à très faible concentration de non seulement bloquer la surproduction de TNF α en le ramenant au taux basal, mais d'inhiber 100% du TNF α produit, ce qui reviendrait à neutraliser tous les rôles physiologiques dans lesquels le TNF α est impliqué, en particulier dans le système immunitaire.

Etant donné que le TNF α est impliqué dans le système immunitaire, nous avons retenu les hits ayant i) une inhibition comprise entre 30 et 50% dans la plage 1-10 μ M ; ii) une courbe assez « plate » ; et iii) qui inhibe uniquement la surproduction de TNF α (retour au taux basal, Figure 16 courbe rouge). A l'opposé, nous avons rejeté les hits ayant i) une activité trop puissante (IC_{50} < 50 nM), ii) une courbe d'inhibition « abrupte » et iii) qui inhibe la totalité du TNF α , car cela provoquerait des effets secondaires trop importants (courbe bleue).

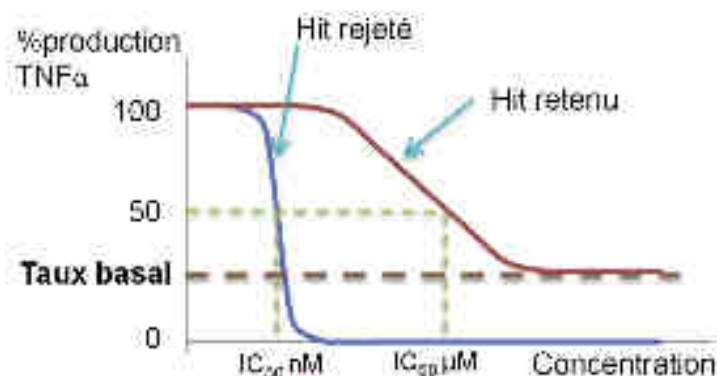


Figure 16. Sélection des hits suivant la courbe des IC_{50}

Finalement, ce criblage a permis de retenir une quarantaine de NEC capables d'inhiber la surproduction de TNF α *in vitro*. Parmi ces composés, 2 hits ont été retenus dans le cadre de ma thèse (Figure 17): le RF 1431 (**1b**), qui fera l'objet de ce chapitre ; et le RF 0913 (**2a**) qui sera traité dans le chapitre suivant. Les courbes d'inhibitions du TNF α de ces 2 composés ont le profil recherché. Ces produits présentent également un début de sélectivité vis-à-vis d'IL1 β . Ces 2 hits sont des dérivés d'amidines pour lesquels l'équipe est reconnue pour son savoir-faire en chimie hétérocyclique.

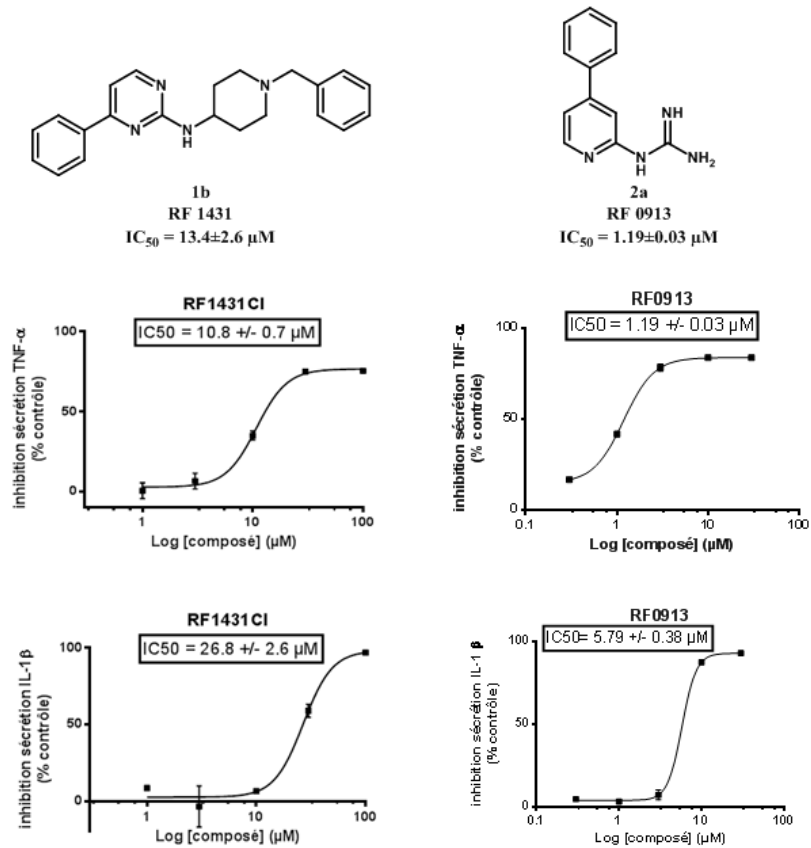


Figure 17. Hits sélectionnés afin de réaliser une étude topologique

3. Programme pharmacochimique autour du premier hit : le RF 1431 (1b)

Le premier hit sélectionné lors du criblage anti-TNF α présenté ci-dessus, le RF 1431 (1b), est une molécule possédant une structure très simple : un châssis pyrimidine portant 2 décorations : en position 2 la 4-amino-1-benzylpipéridine et en position 4 un groupement phényle non substitué. Malgré cette simplicité structurale, ce hit possède une IC_{50} prometteuse de $13.4 \pm 2.6 \mu M$ sur TNF α . De plus, ce hit présente un début de sélectivité vis-à-vis d'IL1 β , avec une IC_{50} de $29.4 \pm 2.5 \mu M$. Etant donné que ce composé présente un profil d'activité sur les cytokines intéressant et qu'il possède de nombreuses possibilités d'optimisation structurale, une étude topologique (Figure 18) a été entreprise, afin de réaliser une première phase d'optimisation structurale du RF 1431 (1b).

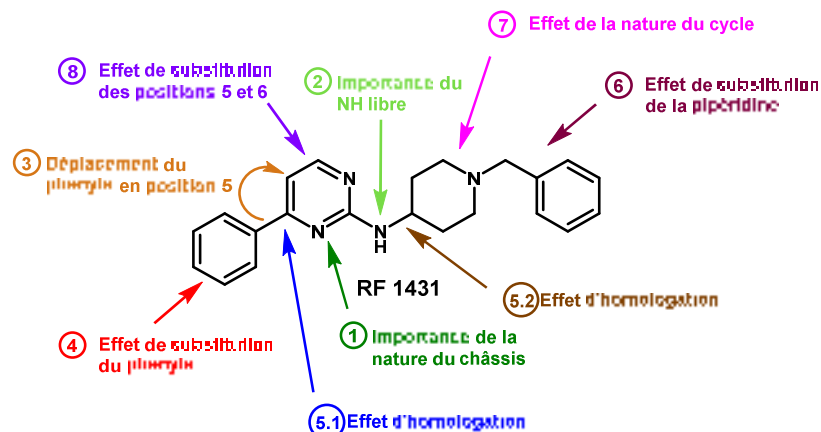


Figure 18. Etude topologique réalisée autour du premier hit : RF 1431 (1b)

Au cours de cette optimisation structurale, nous avons étudié :

1- la nature du châssis moléculaire

En particulier, nous avons évalué l'importance de ces 2 azotes, qui sont de potentiels accepteurs de liaison hydrogène. Nous les avons supprimés successivement pour former les dérivés de pyridines correspondants (Figure 19, composés **3** et **4**).

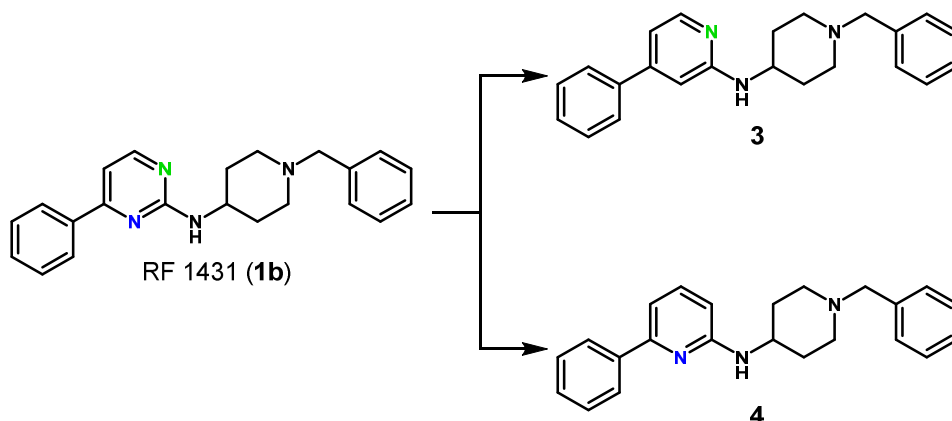


Figure 19. Délétions successives des atomes d'azotes du châssis

Puis, dans le but d'optimiser la position de ces azotes, nous les avons déplacés de manière systématique pour former tous les dérivés diazotés possibles, tout en respectant la position de nos décorations (Figure 20). Ainsi, nous avons déplacé l'azote N_1 vers les positions 5 et 6, conduisant respectivement aux dérivés de pyrimidine **5** et pyrazine **6**. Nous avons également déplacé l'azote N_3 vers les positions 5 et 6, formant respectivement les dérivés de pyrimidine **9** et pyridazine **8**. Enfin, les azotes N_1 et N_3 ont été déplacés vers les positions 6 et 5, respectivement, aboutissant au dérivé de pyridazine **7**.

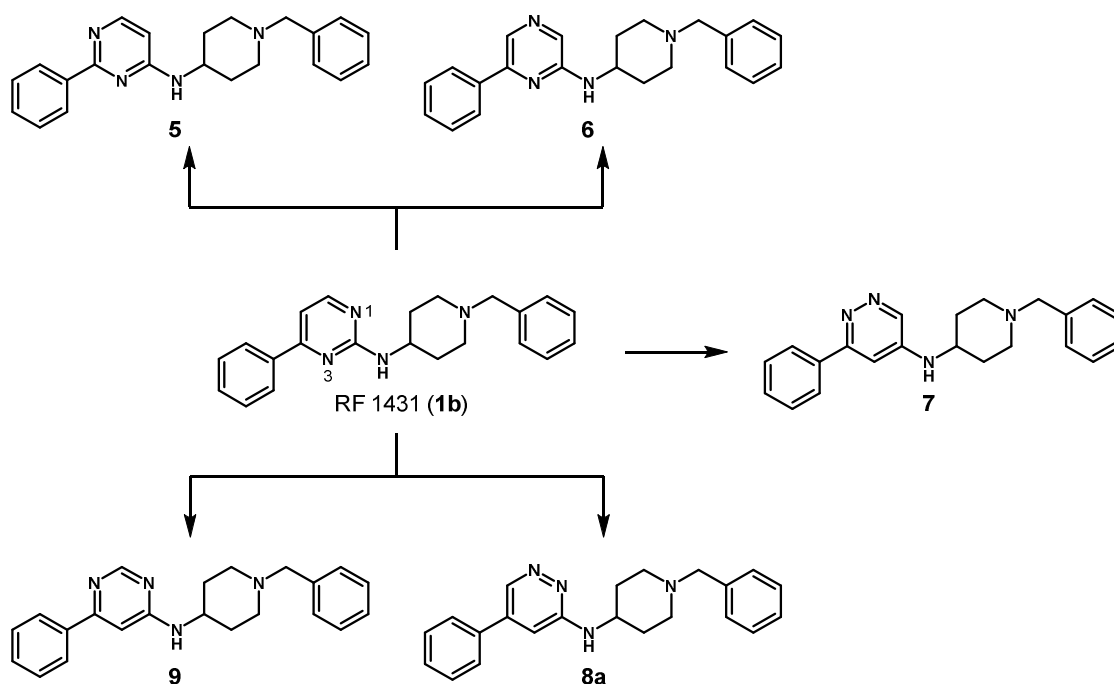


Figure 20. Formation des châssis diazotés

2- l'importance du NH libre

Le NH libre exocyclique peut être impliqué dans une liaison de type donneur d'hydrogène avec la/ou les cible(s) biologique(s). Afin de vérifier cette hypothèse, l'atome d'azote est : 1) remplacé par un atome d'oxygène, accepteur de liaison hydrogène (Figure 21, composé **10a**) ; et 2) substitué par le plus petit groupement, un méthyle (composé **10b**).

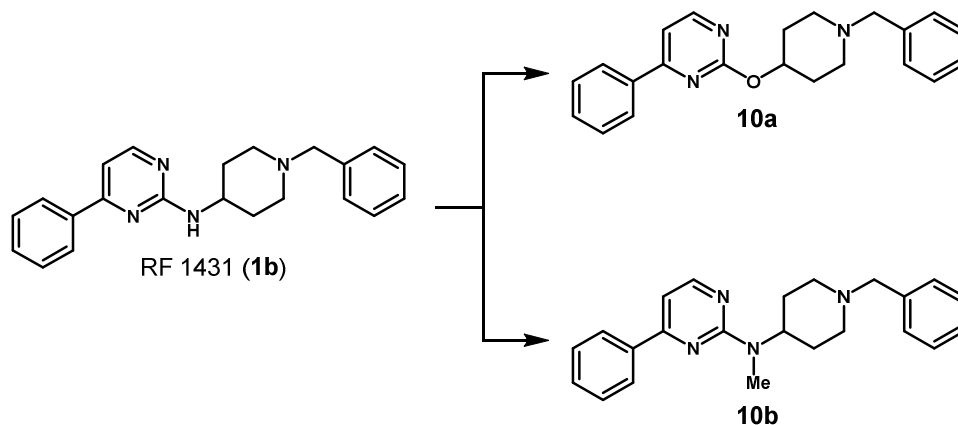


Figure 21. Importance du NH libre exocyclique

3- l'importance du groupement phényle

Les groupements phényles peuvent former 2 types d'interactions avec la cible biologique : des interactions hydrophobes ou de type π - π . Dans le but d'évaluer l'implication de notre phényle en position 4 dans l'une de ces interactions, il a tout d'abord été supprimé (Figure 22, composé **1a**).

Puis, nous l'avons remplacé par d'autres groupements lipophiles, et en particulier par un *i*Bu (composé **1d**) et un *c*Pen (composé **1e**).

La position du phényle sur le châssis pouvant être critique pour l'analyse RSA, le phényle a été déplacé de la position 4 vers la position 5 (composé **1c**). Il est à noter qu'étant donné que la molécule possède un axe de symétrie, les positions 4 et 6 sur le châssis pyrimidine sont équivalentes.

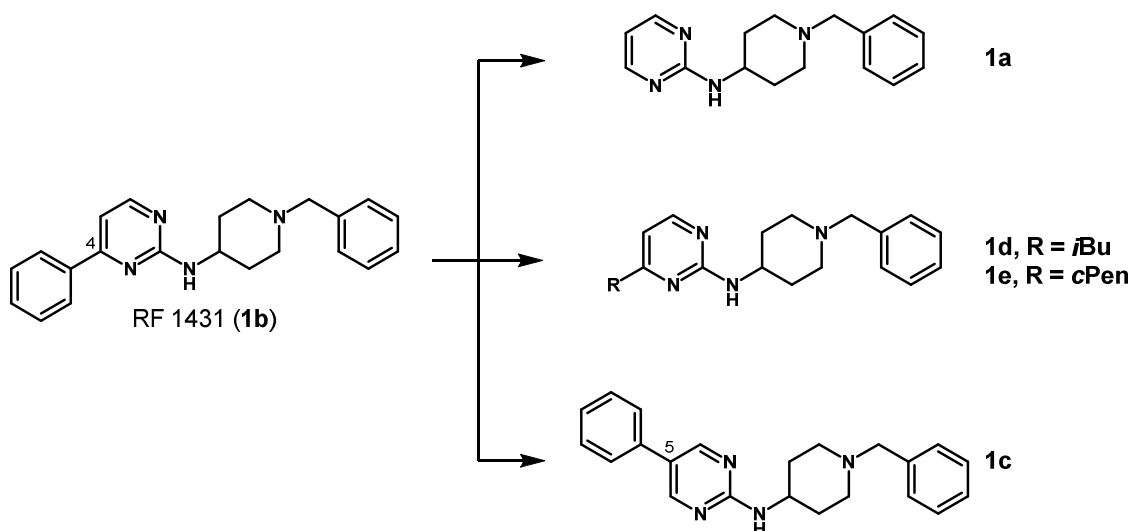


Figure 22. Importance du groupement phényle

4- l'effet de substitution du groupement phényle en position 6

De manière à introduire une interaction additionnelle, nous avons par la suite substitué le groupement phényle de la position 4. Pour le choix des substituants, nous avons réalisé une étude systématique mais nous nous sommes également inspirés de la méthode semi empirique de Topliss (Figure 23).⁷⁰ Cette méthode tient compte de la lipophilie et des caractéristiques électroniques, mais aussi les effets géométriques (ortho substitution), des divers substituants pour la recherche de la décoration optimale.

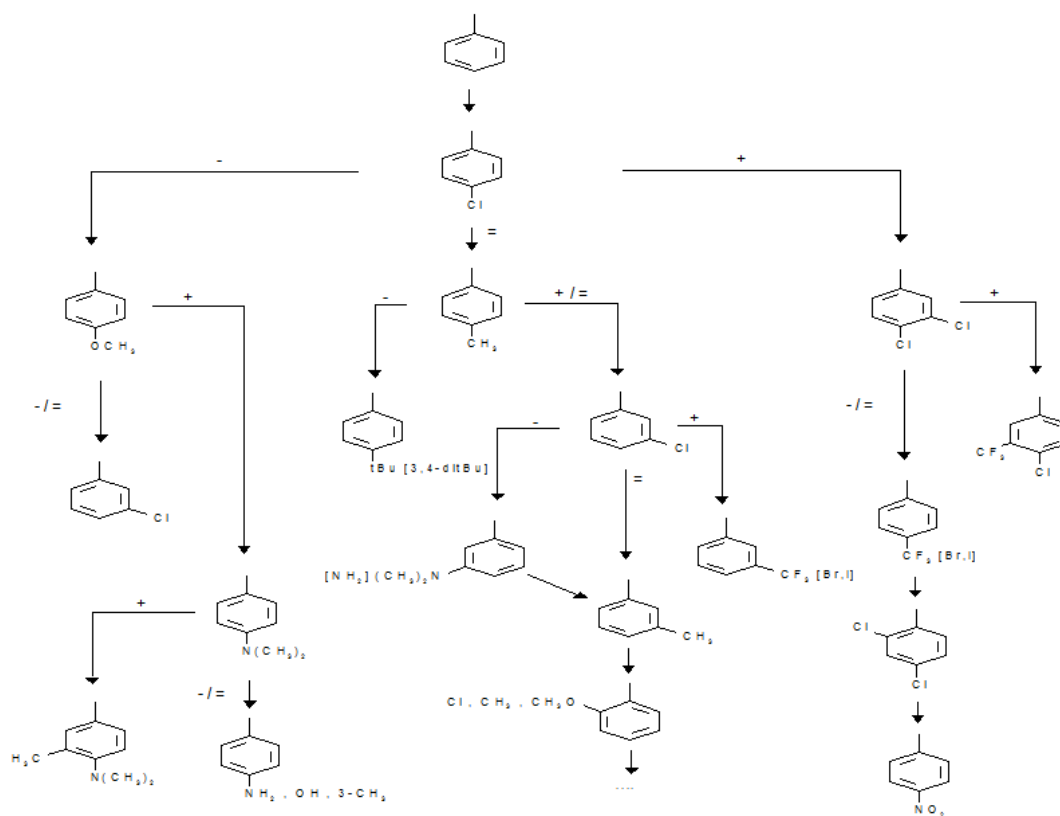


Figure 23. Arbres de Topliss

Nous avons ainsi inséré différents groupements électrodonneurs (OMe et/ou OcPen) et électroattracteurs (Cl et/ou F, CF₃, OCF₃) sur les positions 2, 3 et 4 (Figure 24, composés **1f-r**).

Ensuite, le groupement phényle a été remplacé par des hétérocycles : des pyridines substitués en positions 3 et 4 (composés **1s-t**), un benzothiophène (composé **1v**), un indole (composé **1w**), un benzofurane (composé **1x**) et des furanes substitués en position 2 (composés **1y-z**).

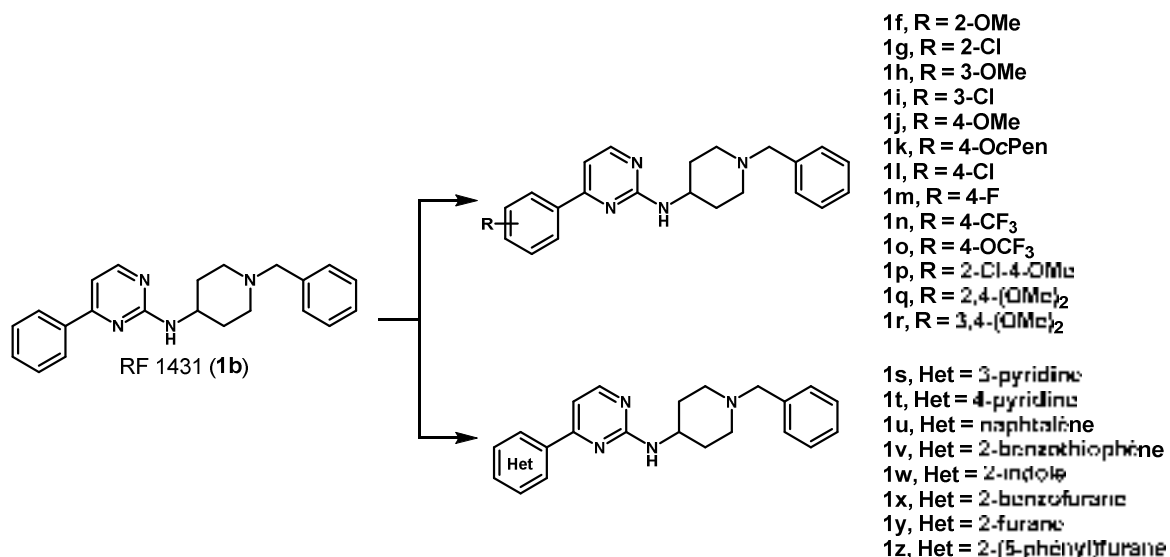


Figure 24. Substitution du phényle en position 4

5- les effets d'homologie

5.1. Dans le but d'évaluer l'encombrement toléré au voisinage de la position 4, nous avons éloigné le groupement aryle par l'introduction de 2 espaceurs flexibles (Figure 25): benzyle (composé **11a**) et phénéthyle (composé **11b**).

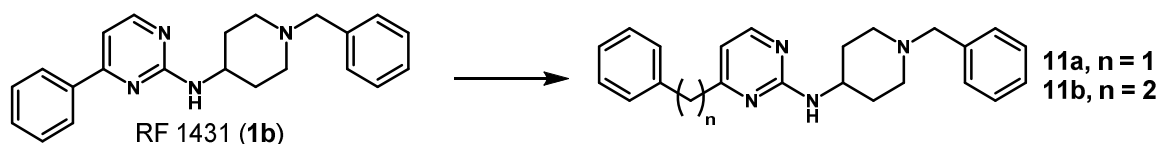


Figure 25. Eloignement de la plateforme aryle

5.2. Afin d'évaluer l'encombrement stérique toléré au niveau de la position 2 de la pyrimidine, la plateforme 1-benzylpipéridine a été éloignée à l'aide de 2 espaceurs flexibles (Figure 26): aminométhyle (composé **13a**) et aminoéthyle (composé **13b**).

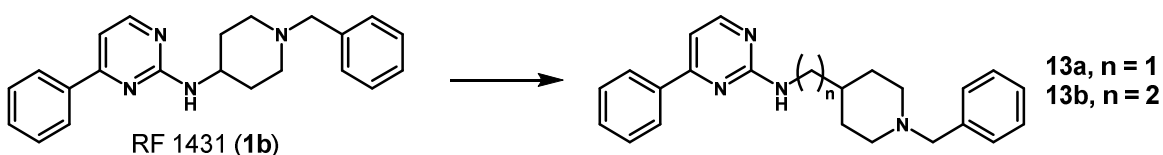


Figure 26. Eloignement de la plateforme 1-benzylpipéridine

6- l'influence de la substitution de l'azote de la pipéridine

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'influence de la substitution du groupement de la pipéridine (Figure 27). Dans un premier temps, nous avons substitué de manière systématique le groupement benzyle initial par des groupements électrodonneur (MeO) et électroattracteur (Cl) en position 2, 3 et 4 (composés **12c-h**). Nous avons également remplacé le phényle par des cycles pyridines (composés **12i-j**).

Dans un second temps, nous avons remplacé le groupement benzyle par des chaînes aliphatiques : *i*Bu (composé **12a**), CH₂cPen (composé **12b**) et phénéthyle (composé **12k**).

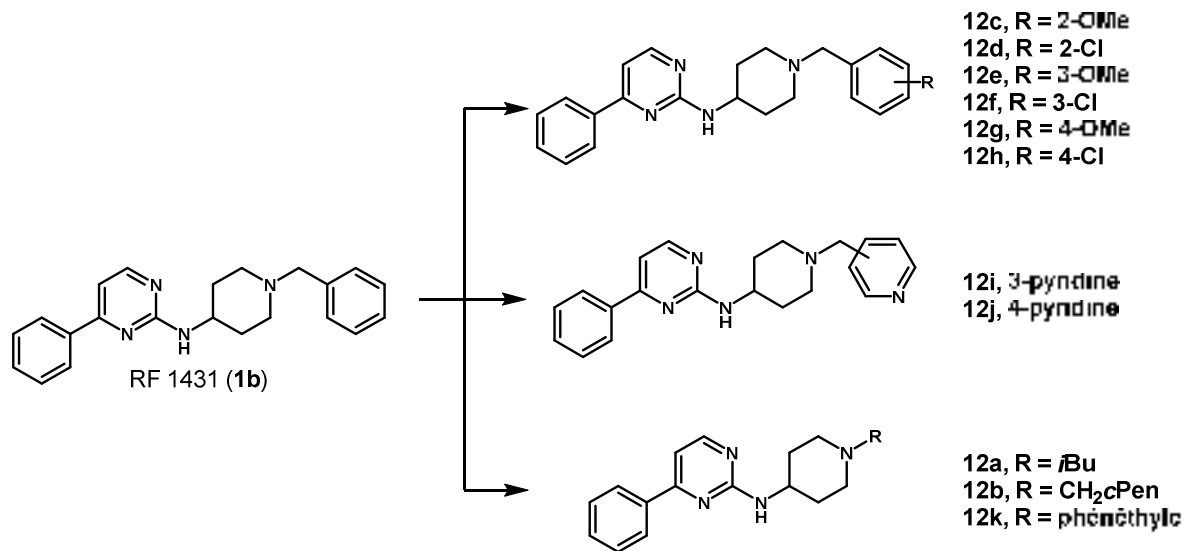


Figure 27. Effet de la substitution de la pipéridine

7- la nature du cycle azoté

Afin de mieux définir la position du cation dans l'espace (Figure 28), nous avons :

- 1) fait varier la position de l'azote de la pipéridine en préparant les composés **14b-c** ;
- 2) remplacé la pipéridine par ses homologues inférieurs (composés **14d-e**) et son homologue supérieur (composé **14f**).

Ces différentes perturbations introduisent un carbone asymétrique dans la structure du composé.

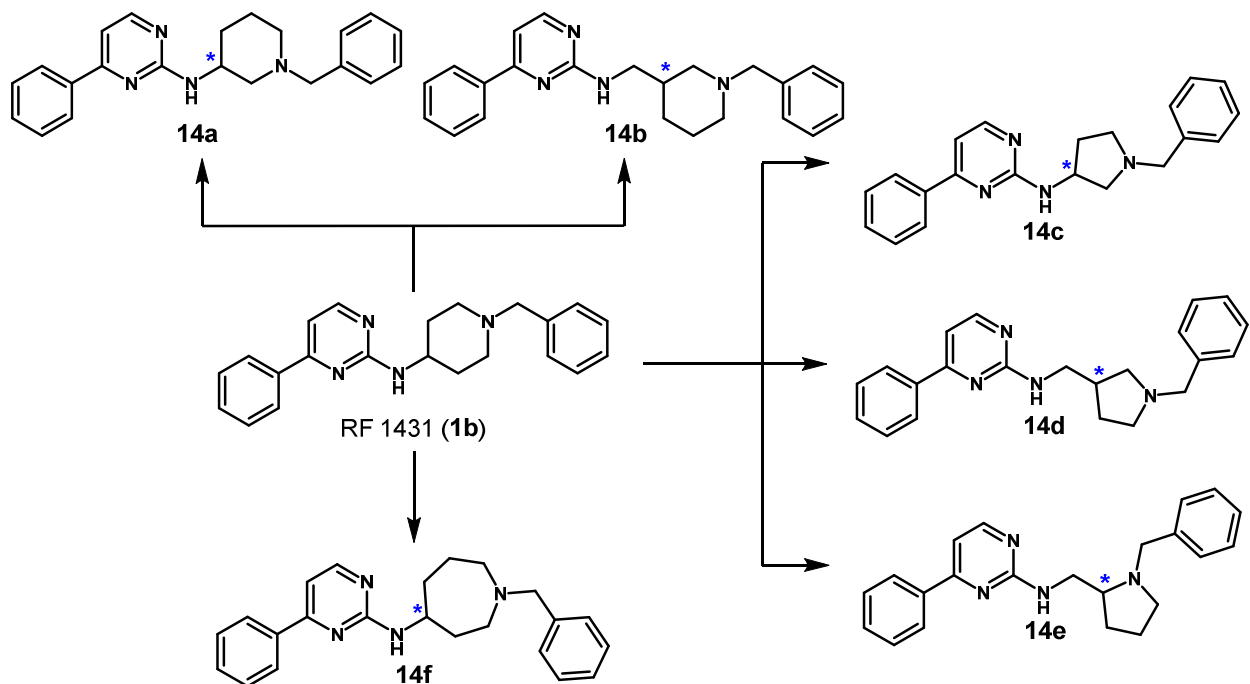


Figure 28. Remplacement du cycle pipéridine

8- l'addition d'un groupement en position 5 et 6

Enfin, afin d'évaluer l'encombrement stérique toléré en position 5 et 6 de la pyrimidine, nous avons introduit de petits groupements (Me, CF₃ et/ou OMe et/ou Et), et préparé les composés **15a-f** (Figure 29).

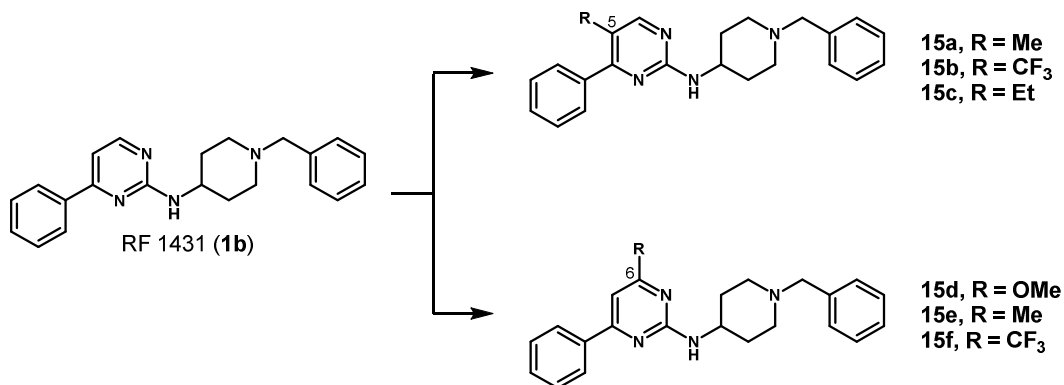


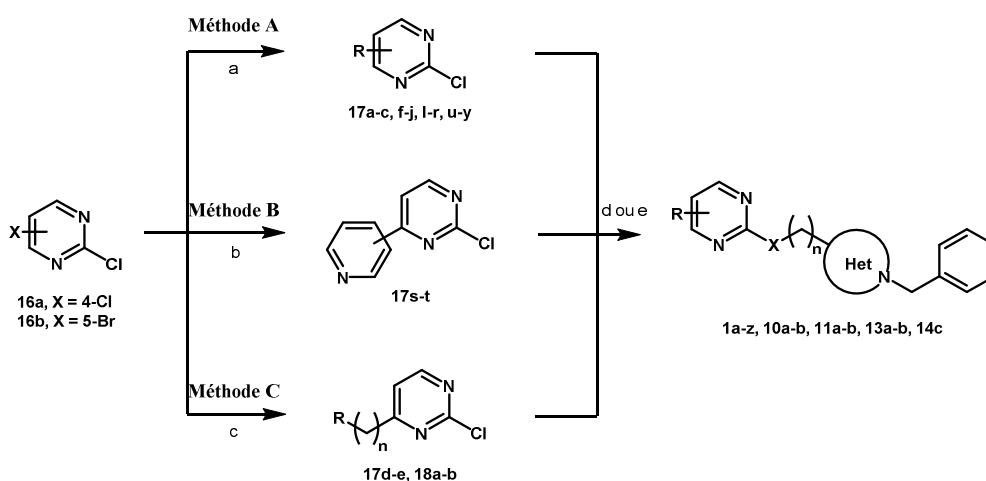
Figure 29. Introduction de petits groupements en positions 5 et 6

4. Méthode de préparation des dérivés de *N*-benzyl-4-pyrimidin-2-yl amino pipéridine (série du RF 1431, **1b**)

4. 1. Synthèse des dérivés de pyrimidines

4.1.1. Synthèse des dérivés de 2-aminopyrimidines diversement substitués en position 4

La synthèse des dérivés du RF 1431 (**1b**) met en jeu les pyrimidines dihalogénées **16a-b**. Une première réaction de formation de liaison C-C permet d'introduire l'aromatique en position 4 ou 5. Selon la nature du substituant, 3 différentes conditions ont été développées (Schéma 1 et Tableau 2).



^aRB(OH)₂ (1.0 equiv.), Pd(OAc)₂ (5 mol%), KF (2.0 equiv.), MeOH, 120 °C, 20 mins, μ M; ^bRB(OH)₂ (1.0 equiv.), PdCl₂(PPh₃)₂ (6 mol%), Na₂CO₃ (3.0 equiv.), THF:H₂O (1:1), 80 °C, 16h; ^cR(CH₂)_nMgCl (2.1 equiv.), Fe(acac)₃ (5 mol%), THF, -78 à 25 °C, 16h; ^dRNH₂ (2.0 equiv.), DIEA (2.0 equiv.), DMSO, 100 °C, 16h; ^eROH (2.5 equiv.), NaH (2.8 equiv.), DMF, 100 °C, 16h.

Schéma 1. Synthèse des dérivés de 2-aminopyrimidines : Méthode 1

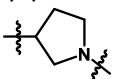
Entrée	Cpsé	X	Position	R	X	n	Het	Méthode	Rendements (%)	
									17-18	1, 10-11, 13-14
1	1a	/	/	H	NH	0	4-piperidino	/	nr	73
2	1b	4-Cl	4	Ph	NH	0	4-piperidino	A	72	86
3	1f	4-Cl	4	2-OMePh	NH	0	4-piperidino	A	68	57
4	1g	4-Cl	4	2-ClPh	NH	0	4-piperidino	A	41	70
5	1h	4-Cl	4	3-OMePh	NH	0	4-piperidino	A	70	69
6	1i	4-Cl	4	3-ClPh	NH	0	4-piperidino	A	70	78
7	1j	4-Cl	4	4-OMePh	NH	0	4-piperidino	A	73	86
8	1l	4-Cl	4	4-ClPh	NH	0	4-piperidino	A	43	66
9	1m	4-Cl	4	4-FPh	NH	0	4-piperidino	A	71	79
10	1n	4-Cl	4	4-CF ₃ Ph	NH	0	4-piperidino	A	46	77
11	1o	4-Cl	4	4-OCF ₃ Ph	NH	0	4-piperidino	A	48	88
12	1p	4-Cl	4	2-Cl-4-OMePh	NH	0	4-piperidino	A	39	66
13	1q	4-Cl	4	2,4-(OMe) ₂ Ph	NH	0	4-piperidino	A	34	58
14	1r	4-Cl	4	3,4-(OMe) ₂ Ph	NH	0	4-piperidino	A	54	74
15	1s	4-Cl	4	3-pyridine	NH	0	4-piperidino	B	46	89
16	1t	4-Cl	4	4-pyridine	NH	0	4-piperidino	B	27	54
17	1u	4-Cl	4	2-naphtalène	NH	0	4-piperidino	A	69	77
18	1v	4-Cl	4	2-benzothiophène	NH	0	4-piperidino	A	47	70
19	1w	4-Cl	4	2-indole	NH	0	4-piperidino	A	58*	39
20	1x	4-Cl	4	2-benzofurane	NH	0	4-piperidino	A	65	64
21	1y	4-Cl	4	2-furane	NH	0	4-piperidino	A	59	85
22	10a	4-Cl	4	Ph	O	0	4-piperidino	A	72	44
23	10b	4-Cl	4	Ph	NMe	0	4-piperidino	A	72	59
24	1d	4-Cl	4	<i>i</i> Bu	NH	0	4-piperidino	C	75	40
25	1e	4-Cl	4	<i>c</i> Pen	NH	0	4-piperidino	C	53	26
26	11a	4-Cl	4	Bn	NH	0	4-piperidino	C	34	56
27	11b	4-Cl	4	Phénéthyle	NH	0	4-piperidino	C	61	69
28	13a	4-Cl	4	Ph	NH	1	4-piperidino	A	72	86
29	13b	4-Cl	4	Ph	NH	2	4-piperidino	A	72	88
30	14c	4-Cl	4	Ph	NH	0		A	72	73
31	1c	5-Br	5	Ph	NH	0	4-piperidino	A	83	79

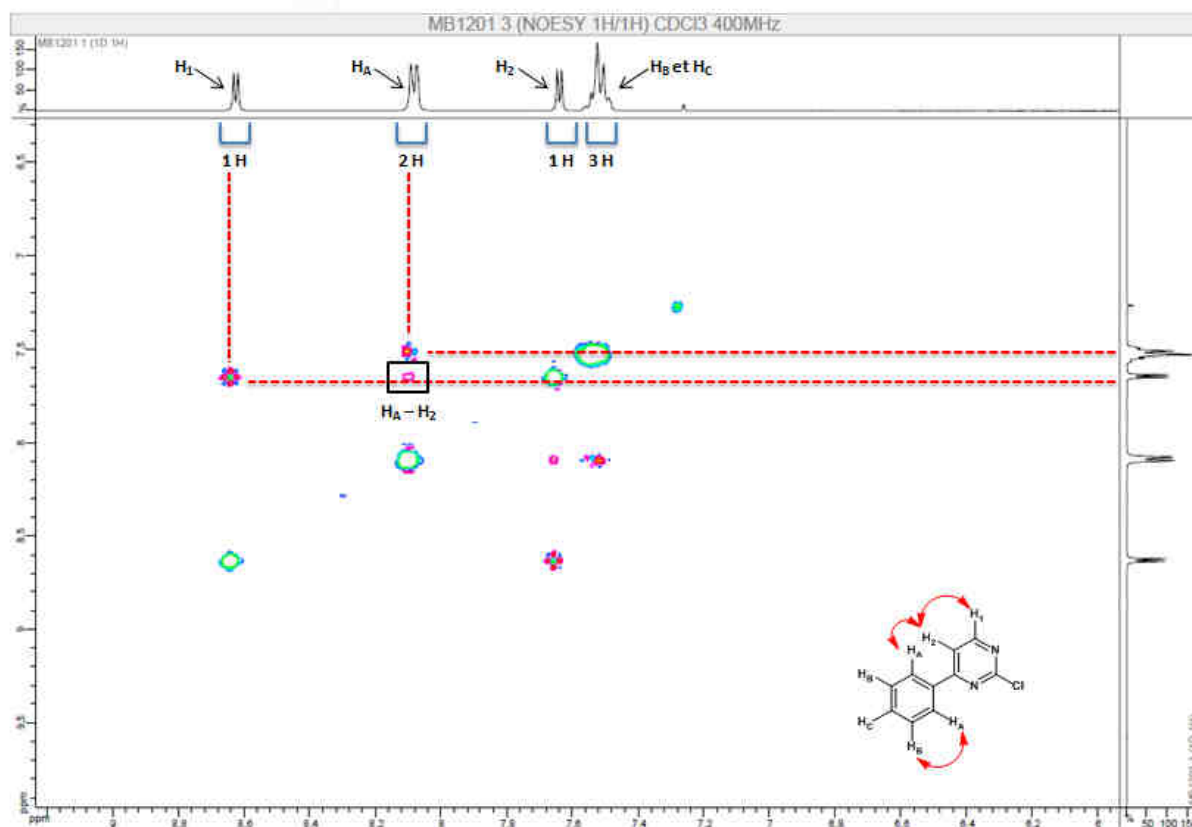
Tableau 2. Méthodes de préparation de 2-aminopyrimidines diversement substitués en position 4

*Déprotection : TFA:DCM (1:1), ta, 2h, rendement sur 2 étapes.

En particulier, la réaction de Suzuki-Miyaura utilisant le Pd(OAc)₂ en présence de KF⁷¹ et de l'acide boronique adéquat (Méthode A) a permis l'introduction régiosélective en position 4 des groupes aromatiques diversement substitués (Tableau 2, entrées 2 à 14, 17) ainsi que les cycles furane, benzofurane, benzothiophène et indole (entrées 18 à 21). Il est à noter que dans le cas du dérivé d'indole, la réaction est réalisée au départ de l'acide *N*-Boc-indole-2-boronique. Une déprotection dans un milieu équimolaire TFA/DCM permet d'isoler le produit de couplage déprotégé **17wa** avec un rendement de 58% sur ces 2 étapes (entrée 19). Cependant, ces conditions de réactions ont été décevantes en présence des dérivés d'acides pyridineboroniques (dégradations des produits de départ). Nous avons de ce fait utilisé le complexe PdCl₂dppf.DCM comme catalyseur, du Na₂CO₃ comme base dans un mélange dioxane:eau.⁷² Ces conditions ont permis de former les produits de

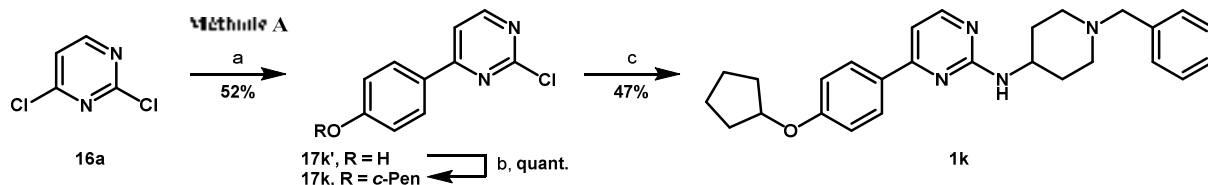
couplage attendu **17s-t** avec cependant des rendements faibles non optimisés (respectivement 46% et 27% pour les dérivés 3- et 4-pyridines, entrées 15 et 16). Enfin, les restes isobutyle, cyclopentyle, benzyle et phénéthyle ont été introduits en mettant en jeu les dérivés magnésiens chlorés correspondants en présence d'un catalyseur au Fe(acac)₃ (entrées 24 à 27).⁷³ Pour ces dernières conditions, les rendements varient entre 34 et 75%.

Il est à noter que pour minimum un représentant de chaque famille, une RMN NOESY a été réalisée afin de confirmer la régiosélectivité des réactions de Suzuki-Miyaura ou de Grignard. Par exemple, dans le cas de la 2-chloro-4-phénylpyrimidine **17b**, la RMN NOESY (Figure 30) met en avant des chorélations entre les protons H₁-H₂ et H_A-H_B+H_C. Cette analyse met également en lumière la chorélation entre les protons H_A-H₂, confirmant la structure de notre composé.



La deuxième étape est une réaction de substitution nucléophile aromatique (S_NAr) en présence d'un nucléophile (RNH₂ ou ROH), de DIEA dans le DMSO à 100°C. Les dérivés aminés souhaités **1a-y**, **10b**, **11a-b**, **13a-b**, **14c** ont été isolés avec des rendements compris entre 26 et 88%. Il est à noter qu'au départ d'un alcool, par exemple la 1-benzyl-4-hydroxypipéridine, la réaction de S_NAr nécessite la présence d'une base plus forte (NaH), afin de déprotoner l'alcool et ainsi former le produit désiré **10a** avec un rendement de 44% (entrée 22).

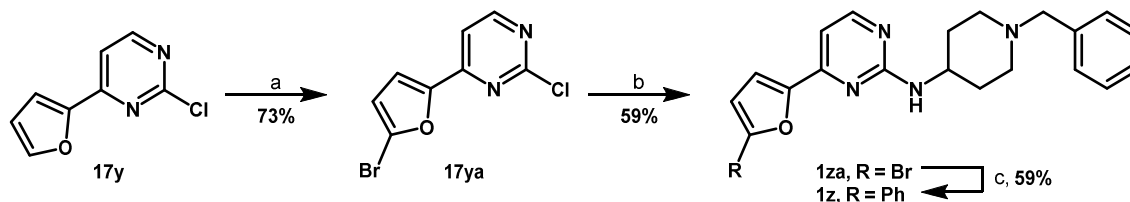
Etant donné que les acides 4-cyclopentylphénylboroniques et 5-phénylfuran-2-ylboroniques ne sont pas commerciaux, les dérivés **1k** et **1z** ont été préparés selon les voies de synthèses décrites respectivement dans le Schéma 2 et le Schéma 3.



^a4-OHPhB(OH)₂ (1.0 equiv.), Pd(OAc)₂ (5 mol%), KF (2.0 equiv.), MeOH, 120 °C, 20 mins, μ M; ^bcyclopentanol (2.0 equiv.), DIAD (2.0 equiv.), PPh₃ (2.0 equiv.), THF, 25 °C, 16h; ^c4-amino-1-benzylpiperidine (2.0 equiv.), DIEA (2.0 equiv.), DMSO, 100°C, 16h.

Schéma 2. Préparation du dérivé 2-amino-4-(4-cyclopentyl oxyphényl)pyrimidine 1k

La préparation du dérivé *O*-cyclopentyle **1k** (Schéma 2) a mis en jeu une réaction de Mitsunobu à l'aide de PPh₃ et de DIAD au départ du phénol **17ka** (obtenu comme décrit précédemment selon la Méthode A). Le produit attendu **17ka** a été obtenu de manière quantitative. Enfin, la réaction de S_NAr permet d'introduire la 4-amino-1-benzylpiperidine en position 2, pour aboutir au dérivé souhaité **1k** avec un rendement de 47%.

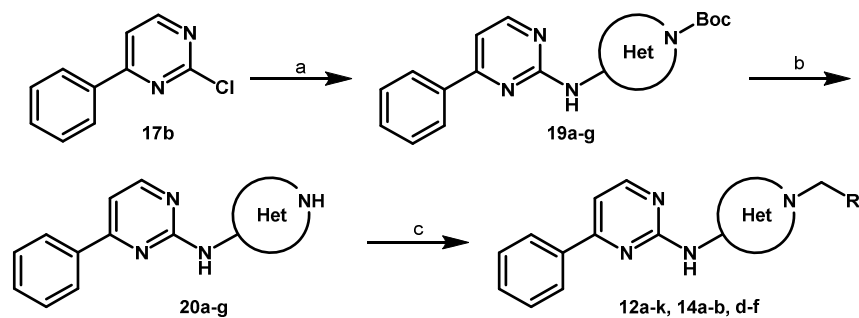


^aNBS (1.1 equiv.), DMF, 25 °C, 7h; ^b4-amino-1-benzylpiperidine (2.0 equiv.), DIEA (2.0 equiv.), DMSO, 100°C, 16h; ^cPhB(OH)₂ (1.2 equiv.), Pd(OAc)₂ (10 mol%), S-Phos (20 mol%), CH₃CN:H₂O (1:1), 100 °C, 24h.

Schéma 3. Préparation du dérivé 2-amino-4-(5-phénylfuran-2-yl)pyrimidine 1z

L'introduction du 5-phénylfurane (composé **1z**) se fait en 3 étapes au départ de la 2-chloro-(furan-2-yl)pyrimidine **17y** (Schéma 3). Une première réaction de bromation à l'aide de NBS⁷⁴ permet d'introduire régiosélectivement le brome en position 5 du groupement furane avec un rendement de 73%. Ensuite, une réaction de S_NAr en position 2 de la pyrimidine décrite précédemment, suivie d'une réaction de Suzuki-Miyaura en présence du couple Pd(OAc)₂/S-Phos (Méthode 1b, page 80) permet de former le produit souhaité **1z**. Il est à noter que lors de la dernière étape, nous avons observé la formation de 8% de dérivé débromé **1y** non séparable. Notre composé **1z** a donc été utilisé dans les tests biologiques dans l'état (pureté : 92%).

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à faire varier le reste benzyle de la pipéridine. Pour ce faire, nous avons mis en place une méthode convergente comme illustré dans le Schéma 4. Cette méthode met en jeu le dérivé protégé *N*-Boc pipéridine. Après déprotection, une amination réductrice à l'aide d'aldéhydes commerciaux conduit aux dérivés attendus **12a-k**, **14a-b**, **d-f** avec des rendements sur 2 étapes variant entre 26 et 54% après purification par phase inverse. Ces rendements n'ont pas été optimisés.



Entrée	Cpsé	Het	R	Rendements (%)	
				19	12, 14
1	12a	4-piperidino	Me ₂	88	46
2	12b	4-piperidino	cPen	88	56
3	12c	4-piperidino	2-OMePh	88	47
4	12d	4-piperidino	2-ClPh	88	41
5	12e	4-piperidino	3-OMePh	88	42
6	12f	4-piperidino	3-ClPh	88	42
7	12g	4-piperidino	4-OMePh	88	26
8	12h	4-piperidino	4-ClPh	88	30
9	12i	4-piperidino	3-pyridine	88	51
10	12j	4-piperidino	4-pyridine	88	31
11	12k	4-piperidino	Bn	88	56
12	14d		Ph	100	51
13	14e		Ph	99	37
14	14a	3-piperidino	Ph	71	39
15	14b		Ph	88	61
16	14f		Ph	86	64

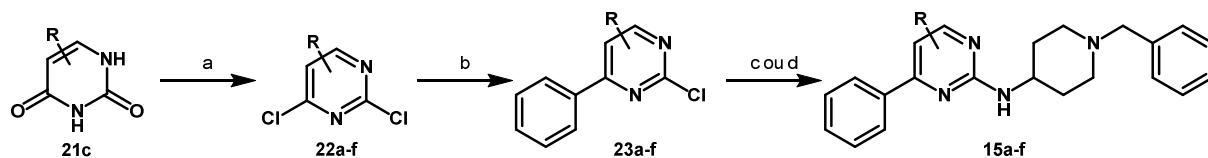
Schéma 4. Synthèse des dérivés de 2-aminopyrimidines 12a-k et 14b-c, e-g : Méthode 2

^anucléophile (2.0 equiv.), DIEA (2.0 equiv.), DMSO, 100°C, 16h; ^bTFA:DCM (1:1), 25 °C, 3h, 100%; ^cRCHO (2.0 equiv.), NaBH₃CN (3.0 equiv.), MeOH, 25 °C, 48h.

4.1.2. Synthèse des dérivés de 2-aminopyrimidine trisubstituées 15a-f

Les composés 2-aminopyrimidines trisubstitués sont synthétisés au départ des dérivés 2,4-pyrimidinediones ou 2,4-dichloropyrimidines, selon les disponibilités commerciales, comme illustré dans le Schéma 5 et le Schéma 6.

L'introduction du substituant Et en position 5 met en jeu la pyrimidine-dione **21c** comme illustré dans le Schéma 5. L'activation par POCl₃ conduit au dérivé 2,4-dichloropyrimidine **22c**. Comme précédemment, la réaction de Suzuki-Miyaura (Méthode A) suivie d'une S_NAr a permis d'isoler les composés **15a, c, e** avec des rendements satisfaisants (Schéma 5). Dans le cas du composé **15f**, après la réaction de S_NAr, il reste une impureté inséparable par purification en phase normale et inverse. Afin d'isoler le produit **15f** avec une bonne pureté (≥ 98%), la 4-amino-1-benzylpiperidine est



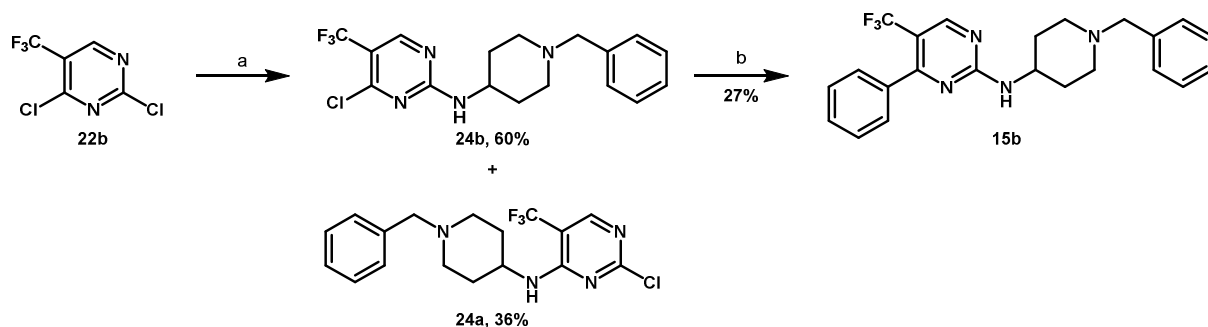
Entrée	Cpsé	Position	R	Rendements (%)		
				22	23	15
1	15a	5	Me	/	66	68
2	15c	5	Et	51	45	72
3	15e	6	Me	/	65	85
4	15f	6	CF ₃	/	69	39

^a pyridine (2.0 equiv.), POCl₃ (35.0 equiv.), 110 °C, 2h; ^b PhB(OH)₂ (1.0 equiv.), Pd(OAc)₂ (5 mol%), KF (2.0 equiv.), MeOH, 120 °C, 20 mins, μ M; ^c 4-amino-1-benzylpiperidine (2.0 equiv.), DIEA (2.0 equiv.), DMSO, 100°C, 16h; ^d 4-amino-1-benzylpiperidine (1.2 equiv.), Pd(OAc)₂ (3 mol%), BINAP (6 mol%), Cs₂CO₃ (1.5 equiv.), dioxane, 105 °C, 15h.

Schéma 5. Synthèse des dérivés de 2-aminopyrimidines trisubstituées 15a-f

introduit *via* une réaction de Buchwald-Hartwig sur le dérivé de pyrimidine **23f** en présence de Pd(OAc)₂ et de BINAP.

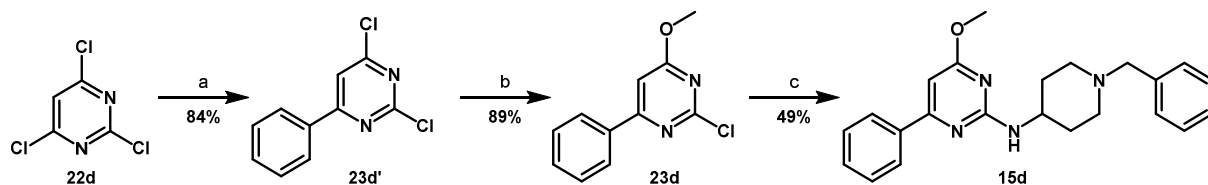
Il a été récemment montré dans la littérature que l'encombrement stérique et l'effet électronique apporté par le groupement trifluorométhyle en position 5 permet d'inverser la réactivité des 2 iminochlorures.⁷⁵ C'est pourquoi, nous avons inversé l'ordre des réactions de S_NAr et de Suzuki-Miyaura de manière à obtenir préférentiellement l'isomère souhaité **24b** avec un rendement de 60% contre 36% du régioisomère **24a** non désiré mettant en jeu l'iminochlorure en 6 (Schéma 6). Pour ce cas précis, la réaction de S_NAr a été réalisée en présence de DIEA dans le *t*BuOH⁷⁵ à température ambiante. Enfin, la réaction de Suzuki-Miyaura a mis en jeu le couple Pd(OAc)₂/S-Phos pour former le composé **15b** souhaité avec un rendement non optimisé de 27%.



^a 4-amino-1-benzylpiperidine (1.0 equiv.), DIEA (1.1 equiv.), *t*BuOH, 25 °C, 16h; ^b PhB(OH)₂ (1.2 equiv.), Pd(OAc)₂ (10 mol%), S-Phos (20 mol%), K₂CO₃ (4.0 equiv.), CH₃CN:H₂O (1:1), 100°C, 16h.

Schéma 6. Synthèse du dérivé de 2-amino-5-(trifluorométhyl)-6-phénylpyrimidine 15b

Enfin, l'introduction du OMe en position 4 (Schéma 7) utilise comme précurseur de choix la 2,6-dichloro-4-phénylpyrimidine obtenue par réaction de Suzuki-Miyaura au départ de la 2,4,6-trichloropyrimidine **22d** à l'aide de Pd(OAc)₂ et de PPh₃ dans un mélange THF:H₂O.⁷⁶ Par la suite, 2 substitutions nucléophiles aromatiques consécutives utilisant le méthanolate de sodium⁷⁷ et l'amino pipéridine *N*-benzylé conduisent au dérivé attendu **15d** après purification sur colonne de gel de silice. Le rendement plutôt modeste de 49% pour la deuxième réaction peut être expliqué par la présence du groupement méthoxy donneur en position 6, qui rend l'iminochlorure encore moins électrophile.

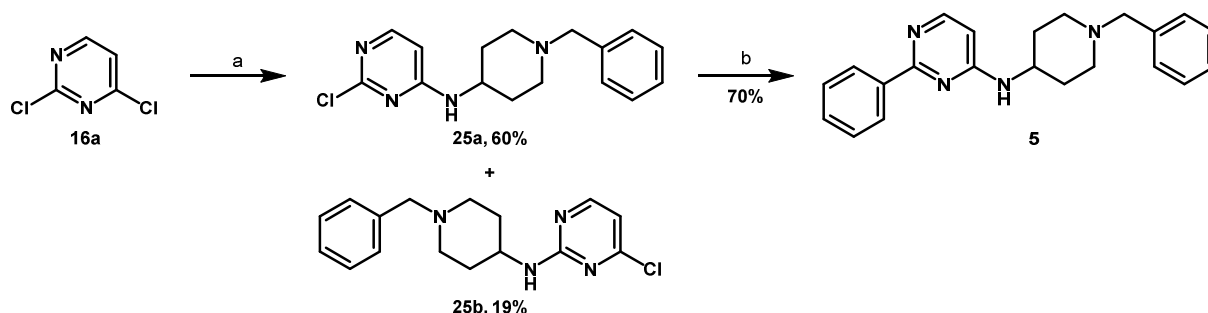


^aPhB(OH)₂ (1.0 equiv.), Pd(OAc)₂ (2 mol%), PPh₃ (4 mol%), Na₂CO₃ (2.0 equiv.), THF:H₂O (1:2), 80 °C, 7h; ^bNaOMe (1.0 equiv.), MeOH, 80°C, 4h; ^c4-amino-1-benzylpiperidine (2.0 equiv.), DIEA (2.0 equiv.), DMSO, 100°C, 16h.

Schéma 7. Synthèse du dérivé de 2-amino-4-méthoxy-6-phénylpyrimidine 15d

4.1.3. Synthèse du dérivé de 4-amino-2-phénylpyrimidine 25b

Le dérivé de 4-amino-2-phénylpyrimidine **25b** est préparé en 2 étapes au départ de la 2,4-dichloropyrimidine, comme illustré dans le Schéma 8.



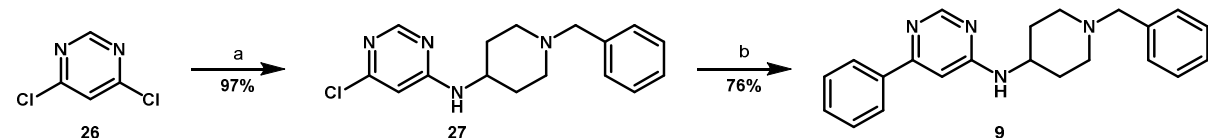
^a4-amino-1-benzylpiperidine (1.0 equiv.), DIEA (1.5 equiv.), *i*PrOH, 100°C, 16h; ^bPhB(OH)₂ (1.2 equiv.), Pd(OAc)₂ (10 mol%), S-Phos (20 mol%), K₂CO₃ (4.0 equiv.), CH₃CN:H₂O (1:1), 100 °C, 16h.

Schéma 8. Synthèse du dérivé de 4-amino-2-phénylpyrimidine 25b

Compte-tenu de la plus grande réactivité de l'iminochlorure en position 4, nous avons inversé l'ordre de réaction afin d'introduire l'amino pipéridine benzylé en position 4. Sous ces conditions, au départ de la 2,4-dichloropyrimidine **16a** le régioisomère souhaité **25a** a été obtenu avec un rendement de 60% contre 19% pour l'isomère **25b**. Ces 2 régioisomères sont facilement séparables par purification sur colonne de silice. Ensuite, une réaction de Suzuki-Miyaura en présence du couple Pd(OAc)₂/S-Phos permet d'isoler le produit désiré **5** avec un rendement de 70%.

4.1.4. Synthèse du dérivé de 4-amino-6-phénylpyrimidine 9

Le dérivé de 4-amino-6-phénylpyrimidine **9** est préparé en 2 étapes au départ de la 4,6-dichloropyrimidine **26**, comme illustré dans le Schéma 9.



^a4-amino-1-benzylpiperidine (1.0 equiv.), DIEA (1.5 equiv.), *i*PrOH, 100°C, 16h; ^bPhB(OH)₂ (1.2 equiv.), Pd(OAc)₂ (10 mol%), S-Phos (20 mol%), K₂CO₃ (4.0 equiv.), CH₃CN:H₂O (1:1), 100 °C, 16h.

Schéma 9. Synthèse du dérivé 4-amino-6-phénylpyrimidine 9

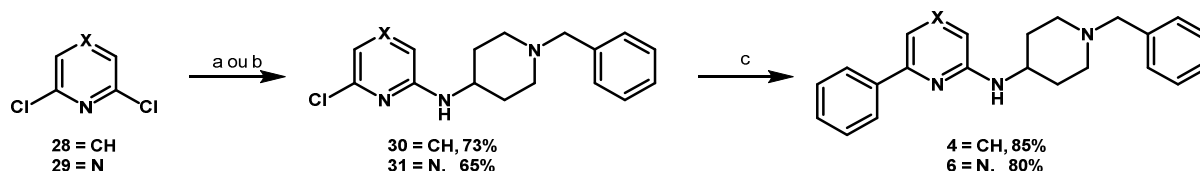
Le réactif de départ, la 4,6-dichloropyrimidine **26** présente un axe de symétrie. Ainsi, les 2 iminochlorures sont équivalents. La réaction de S_NAr au départ de cet iminochlorure en présence de la 4-amino-1-benzylpiperidine et d'une base dans l'*i*PrOH permet d'introduire de manière quasi-

quantitative le dérivé aminé. Une réaction de Suzuki-Miyaura en présence de couple Pd(OAc) $_2$ /S-Phos permet isoler la molécule souhaitée **9** avec un rendement de 76%.

4. 2. Synthèse des dérivés de pyridine et de pyrazine

4.2.1. Synthèse du dérivé de 2-amino-6-phénylpyridine et pyrazine **4** et **6**

Les dérivés de 2-amino-6-phénylpyridine **4** et pyrazine **6** sont synthétisés en 2 étapes, comme illustré dans le Schéma 10.



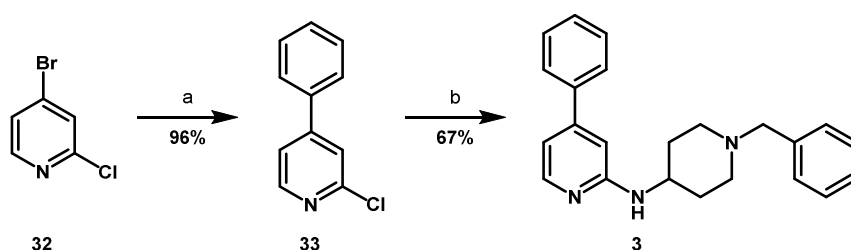
^a4-amino-1-benzylpiperidine (2.0 equiv.), DIEA (2.0 equiv.), DMSO, 140°C, 48h; ^b4-amino-1-benzylpiperidine (1.0 equiv.), DIEA (1.5 equiv.), *i*PrOH, 120°C, 24h; ^cPhB(OH) $_2$ (1.2 equiv.), Pd(OAc) $_2$ (10 mol%), S-Phos (20 mol%), K $_2$ CO $_3$ (4.0 equiv.), CH $_3$ CN:H $_2$ O (1:1), 100 °C, 16h.

Schéma 10. Synthèse des dérivés de 2-amino-6-phénylpyridine et pyrazine **4** et **6**

Contrairement au cas précédent (4,6-dichloropyrimidine **26**), la 2,6-dichloropyridine **28** nécessite un chauffage prolongé à 140°C pour l'introduction de la chaîne amino pipéridine. L'aminopyridine **30** est alors engagée dans une réaction de Suzuki-Miyaura à l'aide du couple Pd(OAc) $_2$ /S-Phos et le composé **4** est obtenu avec un rendement de 85%. La même stratégie de synthèse a été appliquée au départ de la 2,6-dichloropyrazine **29** avec comme seule variante les conditions de la S $_N$ Ar (DIEA, *i*PrOH, 120°C, 24h).

4.2.2. Synthèse du dérivé de 2-amino-4-phénylpyridine **3**

Le dérivé de 2-amino-4-phénylpyridine **3** est synthétisé en 2 étapes au départ de la 4-bromo-2-chloropyridine, comme illustré dans le Schéma 11.



^aPhB(OH) $_2$ (1.0 equiv.), Pd(OAc) $_2$ (5 mol%), KF (2.0 equiv.), MeOH, 120 °C, 20 mins, μ M; ^b4-amino-1-benzylpiperidine (1.0 equiv.), Pd(OAc) $_2$ (3 mol%), BINAP (6 mol%), Cs $_2$ CO $_3$ (1.5 equiv.), dioxane, 105 °C, 16h.

Schéma 11. Synthèse du dérivé de 2-amino-4-phénylpyridine **3**

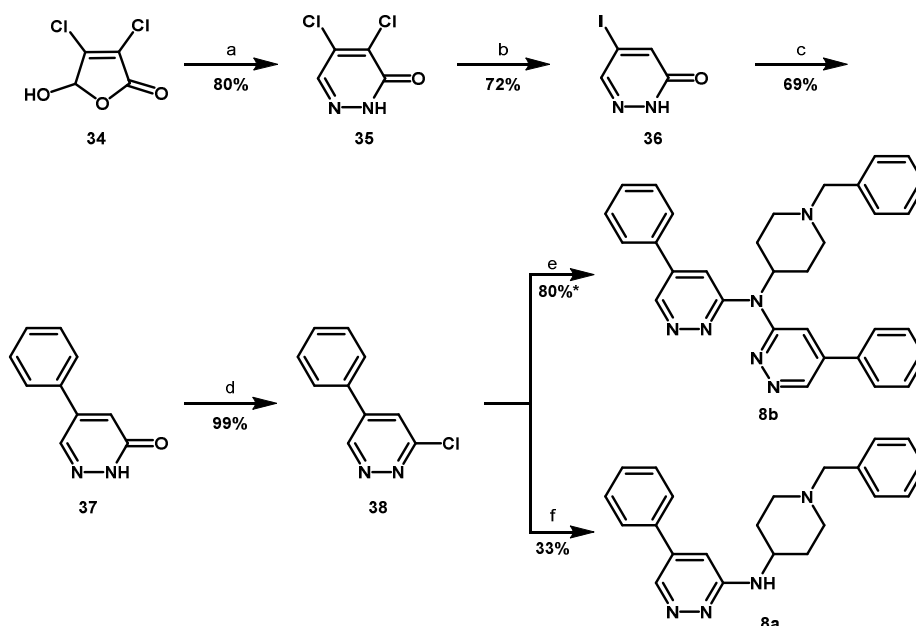
Une réaction de Suzuki-Miyaura effectuée régiosélectivement sur l'atome de brome en présence de Pd(OAc) $_2$ et KF⁷¹ au micro-onde a permis d'isoler l'intermédiaire clé **33** avec un rendement quasi-quantitatif. Contrairement à la chloro pyrimidine **17b**, la chloropyridine est très peu réactive dans les conditions de S $_N$ Ar. C'est pourquoi, nous avons introduit notre chaîne aminopipéridine à l'aide d'une réaction de Buchwald-Hartwig en présence de Pd(OAc) $_2$ et de BINAP. Ces conditions de réaction ont permis d'isoler le produit souhaité **3** avec un rendement de 67% et peuvent se révéler intéressantes

pour introduire des chaînes aminées précieuses (non commerciales, utilisation d'un seul équivalent de nucléophile contre 2 pour la S_NAr).

4. 3. Synthèse des dérivés de pyridazine

4.3.1. Synthèse du dérivé de 3-amino-5-phénylpyridazine **8a**

Le dérivé de 3-amino-5-phénylpyridazine **8a** est synthétisé en 5 étapes, comme illustré dans le Schéma 12.



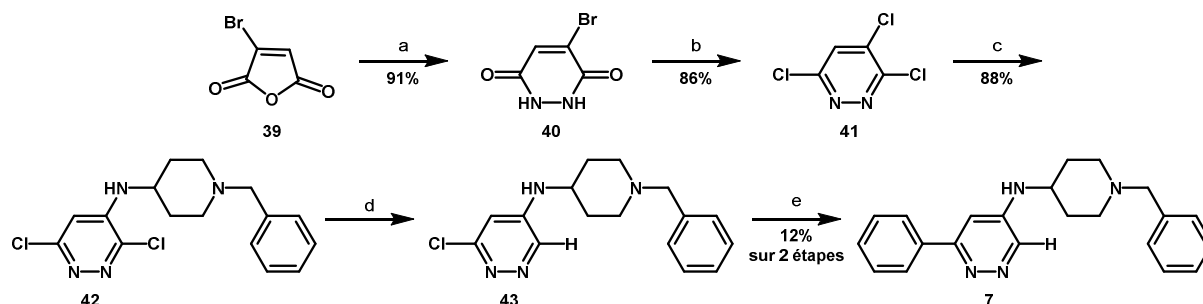
^aN₂H₄.H₂SO₄ (1.2 equiv.), AcONa (1.2 equiv.), EtOH:H₂O (1:1), 80 °C, 4h ; ^bHI (14.4 equiv.), H₂O, 120 °C, 40h ; ^cPd(OH)₂ (1.1 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), Na₂CO₃ (2.0 equiv.), DME:H₂O (4:1), 140 °C, 15 mins, μ W ^dPOCl₃, 80°C, 2h ; ^e4-amino-1-benzylpiperidine (1.0 equiv.), Pd(OAc)₂ (3 mol%), BINAP (6 mol%), Cs₂CO₃ (1.5 equiv.), dioxane, 105 °C, 16h ; ^f4-amino-1-benzylpiperidine (1.2 equiv.), Pd(OAc)₂ (5 mol%), JosiPhos (5 mol%), Cs₂CO₃ (1.5 equiv.), DMF, 90 °C, 16h ; *Rendement évalué par HPLC.

Schéma 12. Synthèse du dérivé de 3-amino-5-phénylpyridazine **8a**

La 4,5-dichloropyridazinone **35** est obtenu par action d'hydrazine sur l'acide mucochlorique commercial **34** en présence d'AcONa avec un rendement de 80%.⁷⁸ La mise en réaction de cet intermédiaire **35** avec du HI permet de réaliser en 1 étape un échange d'halogène en position 5 et une dehalogénéation réductrice en position 4, avec un rendement de 72%.⁷⁹⁻⁸¹ Puis, une réaction de Suzuki-Miyaura en présence de Pd(PPh₃)₄ réalisé aux microondes suivie d'une activation de la pyridazinone à l'aide de POCl₃ permet de former l'intermédiaire clé **38**. Contrairement au cas de la pipéridine, l'utilisation d'une amine primaire dans les mêmes conditions de réaction (Pd(OAc)₂/BINAP) a conduit majoritairement au composé de diaddition **8b**. Afin d'éviter cette diarylation, Jacques Bricard, au laboratoire, a montré l'efficacité du JosiPhos en présence de Pd(OAc)₂ et de Cs₂CO₃. Sous ces conditions réactionnelles, le composé **8a** a été obtenu avec un rendement de 33% après purification. Ce rendement médiocre, non optimisé, peut être expliqué par la faible solubilité du composé, qui a probablement cristallisé sur la colonne lors l'étape de purification en phase normale.

4.3.2. Synthèse du dérivé de 4-amino-6-phénylpyridazine

Le dérivé 4-amino-6-phénylpyridazine est synthétisé en 4 étapes au départ de la 4-bromopyridazine-dione **39** (Schéma 13).



^aNH₂NH₂.H₂SO₄ (1.0 equiv.), H₂O, 100°C, 7h; ^bPOCl₃ (20.0 equiv.), 110°C, 5h; ^c4-amino-1-benzylpiperidine (3.0 equiv.), *i*PrOH, 130°C, 16h; ^dHCOOH (1.0 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (4 mol%), NEt₃ (12.0 equiv.), DMF, 25-100°C, 10-45 mins, μ W; ^ePhB(OH)₂ (1.5 equiv.), Pd(OAc)₂ (2 mol%), S-Phos (3 mol%), K₂CO₃ (2.5 equiv.), CH₃CN:H₂O (5:1), 115 °C, 16h.

Schéma 13. Synthèse du dérivé de 4-amino-6-phénylpyridazine

Le précurseur de choix pour la synthèse du dérivé amino-6-phénylpyridazine **7** est la 4-bromo-1,2-pyridazine-dione **40** obtenu au départ de l'anhydride maléique bromé **39** et d'hydrazine avec un rendement de 91%. Soumis à POCl₃, cette pyridazine-dione conduit au dérivé trichloré **41** avec un rendement de 86%. Par la suite, une réaction de S_NAr régiosélective sur l'atome de chlore en position 4 permet d'introduire le groupement aminé.⁷⁸ Une réaction d'hydrogénolyse pallado-catalysée en présence d'acide formique a été réalisée, et a permis d'obtenir de manière régiosélective la 4-amino-6-chloropyridazine **43**. Cette régiosélectivité peut être expliquée par l'assistance de l'azote en position 4 du cycle formant le palladacycle illustré dans la Figure 31 (travaux publiés par Emilie Blaise au laboratoire).⁷⁸



Figure 31. Formation du palladacycle expliquant la réaction régiosélective en position 3⁷⁸

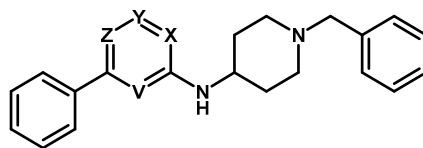
Enfin, l'utilisation du Pd(OAc)₂ et de S-Phos a permis d'isoler le composé attendu **7** avec un rendement non optimisé de 12% pour les 2 étapes. Ce faible rendement peut être expliqué par la double purification du produit final (en phase normale et en phase inverse). Nous avons privilégié pour nos travaux la « qualité » du composé en récupérant uniquement les fractions ayant une pureté >98%.

5. Analyse RSA

Les différents composés synthétisés ont été testés *in vitro* pour leurs activités inhibitrices sur les cytokines pro-inflammatoires TNF α et IL1 β . Une mesure de la viabilité cellulaire a été également effectuée. Ces tests ont été réalisés par la plate-forme PCBIS comme précisé précédemment. Nous donnons dans les tableaux les pourcentages d'inhibition et la viabilité cellulaire à 10 μ M, et l'IC₅₀ pour les composés les plus actifs (% inhibitions à 10 μ M > 30%).

5. 1. Etude du châssis moléculaire

Cette première évaluation vise à déterminer l'impact de la nature du châssis moléculaire sur l'activité de la molécule (Tableau 3).



Entrée	Cpsé	V	X	Y	Z	TNF α		IL1 β		Viabilité (%)
						%inhib à 10 μ M (%)	IC ₅₀ (μ M)	%inhib à 10 μ M (%)	IC ₅₀ (μ M)	
1	1b	N	N	CH	CH	34 \pm 16	13.4 \pm 2.6	5 \pm 4	29.4 \pm 2.5	110 \pm 17
2	4	N	CH	CH	CH	13 \pm 5	nd	3 \pm 3	nd	100 \pm 10
3	3	CH	N	CH	CH	36 \pm 17	12.2 \pm 0.8	10 \pm 24	>30	105 \pm 16
4	6	N	CH	N	CH	15 \pm 4	nd	-3 \pm 1	nd	99 \pm 2
5	5	N	CH	CH	N	-1	nd	7	nd	113
6	8a	CH	N	N	CH	3 \pm 9	nd	1 \pm 0	nd	90 \pm 2
7	7	CH	CH	N	N	-2	nd	0	nd	101
8	9	CH	N	CH	N	17 \pm 3	nd	8 \pm 1	nd	99 \pm 3

Tableau 3. Influence de la nature du châssis moléculaire

Viabilité \geq 80%

80% \geq Viabilité > 60%

60% > Viabilité

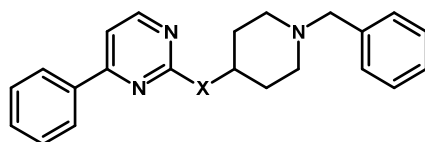
nd = non déterminé

En prenant comme référence le RF 1431 (**1b**) qui présente une IC₅₀ de 13.4 \pm 2.6 μ M sur TNF α et 29.4 \pm 2.5 μ M sur IL1 β , nous obtenons des produits inactifs ou des produits d'activité inhibitrice équivalente mais aucun produit plus puissant. En particulier, la suppression de l'azote N_x conduit à un composé inactif (**4**), mettant en avant la présence d'une interaction de type accepteur de liaison hydrogène de cet azote avec la cible. A l'opposé, la délétion de l'azote N_v, conduit au dérivé de pyridine **3**, ayant une activité similaire à notre molécule de référence. Ce résultat confirme la conclusion précédente et met également en lumière que l'azote N_v n'est pas impliqué dans une interaction spécifique avec la cible.

Enfin, les autres châssis diazines (pyrimidines, pyridazines et pyrazine) conduisent tous à des composés moins actifs (**6**, **9**) ou inactifs (**5**, **7**, **8a**). Il est intéressant de noter que mêmes les cycles diazines contenant N_x, impliqué dans la liaison hydrogène avec la cible, sont concernés. La présence d'un deuxième accepteur de liaison hydrogène positionne probablement différemment le cation dans l'espace et de ce fait diminue l'activité des composés. Enfin, il est à noter que tous les composés décrits dans le Tableau 3 ne sont pas cytotoxiques (viabilité \geq 90%).

5. 2. Importance du NH libre

Cette deuxième évaluation avait pour objectif d'évaluer l'importance du NH libre (Tableau 4).



Entrée	Cpsé	X	TNF α		IL1 β		Viabilité (%)
			%inhib à 10 μ M (%)	IC ₅₀ (μ M)	%inhib à 10 μ M (%)	IC ₅₀ (μ M)	
1	1b	NH	34 \pm 16	13.4 \pm 2.6	5 \pm 4	29.4 \pm 2.5	110 \pm 17
2	10a	O	6 \pm 2	nd	18 \pm 3	nd	101 \pm 2
3	10b	NMe	4 \pm 2	nd	5 \pm 1	nd	111 \pm 2

Tableau 4. Importance du NH libre

Viabilité \geq 80% 80% \geq Viabilité > 60% 60% > Viabilité

nd = non déterminé

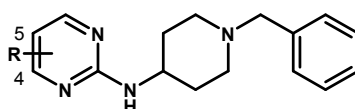
Le NH peut être impliqué dans une liaison de type donneur de liaison hydrogène avec la cible. C'est pourquoi, nous l'avons :

- 1) remplacé par un atome d'oxygène, accepteur de liaison hydrogène.
- 2) substitué par le plus petit groupement, le méthyle.

Les 2 composés obtenus sont inactifs, mettant en avant la présence d'une interaction importante du NH avec notre (ou nos) cible(s) biologique(s). Comme précédemment, ces composés ne sont pas cytotoxiques.

5. 3. Délétion, position et homologation du phényle

Cette troisième évaluation a pour but de déterminer l'importance du phényle et de sa position, mais également l'encombrement stérique toléré au voisinage de la position 4 de la pyrimidine (Tableau 5).



Entrée	Cpsé	Position	R	TNF α		IL1 β		Viabilité (%)
				%inhib à 10 μ M (%)	IC ₅₀ (μ M)	%inhib à 10 μ M (%)	IC ₅₀ (μ M)	
1	1a	/	H	-4 \pm 1	nd	1 \pm 1	nd	93 \pm 2
2	1c	5	Ph	-1	nd	8	nd	122
3	1b	4	Ph	34 \pm 16	13.4 \pm 2.6	5 \pm 4	29.4 \pm 2.5	110 \pm 17
4	1d	4	<i>i</i> Bu	8 \pm 6	nd	5 \pm 1	nd	116 \pm 5
5	1e	4	<i>c</i> Pen	42 \pm 3	nd	5 \pm 0	nd	115 \pm 5
6	11a	4	Bn	-3 \pm 9	nd	-1 \pm 4	nd	103 \pm 2
7	11b	4	Phénéthyl	2 \pm 3	nd	9 \pm 0	nd	100 \pm 2

Tableau 5. Importance du phényle et de sa position et effet d'homologie

Viabilité \geq 80% 80% \geq Viabilité > 60% 60% > Viabilité

nd = non déterminé

Un groupement phényle peut être impliqué soit dans une interaction hydrophobe, soit dans une interaction π - π avec notre cible biologique. Afin de déterminer si notre groupement 4-phényle interagit avec la cible, nous l'avons dans un premier temps supprimé. Le dérivé **1a** obtenu est inactif, ce qui met en lumière l'importance de la présence de cet aromatique. Dans le but de déterminer la nature de cette interaction, le groupement phényle a été remplacé respectivement par un *i*Bu (**1d**) et un *c*Pen (**1e**). Le **1d** est inactif, alors que le dérivé **1e** a une inhibition comparable à notre molécule de référence à 10 μ M. Etant donné que les groupements phényle et cyclopentyle ont un caractère lipophile et géométrique équivalents, ce résultat met en lumière l'interaction hydrophobe avec la cible biologique. Afin de trouver la position optimale pour cette interaction lipophile, nous avons déplacé le phényle en position 5. Dans ce cas, le dérivé **1c** obtenu est inactif ce qui met en lumière l'importance de la position du phényle en 4 pour réaliser l'interaction optimale.

Enfin, nous avons évalué l'encombrement stérique toléré au niveau de la position 4 de la pyrimidine. Pour ce faire, nous avons éloigné la plateforme aryle à l'aide de 2 espaceurs flexibles : benzyle (composé **11a**) et phénéthyle (composé **11b**). Cependant, la présence d'un espaceur entre la pyrimidine et l'aromatique donne des composés inactifs. Ceci traduit peut-être une proximité de la protéine dans cette zone qui serait sensible à l'encombrement stérique.

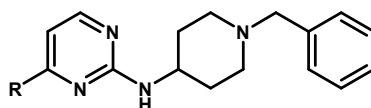
5. 4. Substitution du phényle

Cette quatrième étude avait pour but de déterminer l'influence de la substitution du phényle (Tableau 6).

Etant donné qu'un phényle peut aussi n'être qu'un bon répartiteur d'interaction, nous avons utilisé ce cycle pour étudier l'effet de substitution du groupe lipophile. La position ortho de l'aromatique tolère des groupements électrodonneur (OMe, **1f**, entrée 2) ou électroattracteur (Cl, **1g**, entrée 3) sans affecter l'activité anti-TNF α de nos molécules. L'introduction en méta d'un groupement électroattracteur conduit à un produit inactif (Cl, **1i**, entrée 5). Par contre, lorsque l'on remplace l'atome de chlore par un électrodonneur (OMe, **1h**, entrée 4), on obtient un composé présentant une activité inhibitrice équivalente au RF 1431 (**1b**) (**1h**, IC₅₀ = 9.9 \pm 0.5 μ M).

Enfin, l'introduction d'un groupement méthoxy en para conduit à un composé plus puissant (**1j**, IC₅₀ = 4.4 \pm 0.3 μ M, entrée 6), et plus sélectif pour IL1 β (IC₅₀ = 17.6 \pm 0.7 μ M). Ce résultat met en lumière l'existence possible d'une liaison hydrogène du groupe méthoxy avec la cible. Afin d'évaluer l'encombrement toléré au niveau de cette interaction, le méthyle a été remplacé par un cyclopentyle, plus encombrant. Cette substitution conduit au **1k** (entrée 7), qui a une activité similaire à notre molécule de référence (RF 1431, **1b**). Nous pouvons donc en conclure qu'un encombrement stérique est toléré en position para du groupement phényle, mais que la présence du groupement lipophile *c*Pen sur l'oxygène pourrait gêner la formation de la liaison hydrogène avec la cible, observée avec le groupement méthoxy. Il est à noter que l'introduction de substituants électroattracteurs (F, Cl, CF₃, OCF₃, composés **1l-o**, entrées 8 à 11) en cette position n'affecte pas l'activité inhibitrice de nos composés (% inhibitions à 10 μ M comparables au RF 1431, **1b**).

Nous avons par la suite étudié la possibilité de disubstitution du phényle afin de rechercher un effet synergique. Lors de l'analyse ci-dessus, nous avons montré une tolérance de substitution en position ortho par un groupement chlore et méthoxy et en position méta par un groupement méthoxy. Nous



Entrée	Cpsé	R	TNF α		IL1 β		Viabilité (%)
			%inhib à 10 μ M (%)	IC ₅₀ (μ M)	%inhib à 10 μ M (%)	IC ₅₀ (μ M)	
1	1b	Ph	34 \pm 16	13.4 \pm 2.6	5 \pm 4	29.4 \pm 2.5	110 \pm 17
2	1f	2-OMePh	32 \pm 6	nd	2 \pm 0	nd	102 \pm 2
3	1g	2-ClPh	36 \pm 3	nd	12 \pm 6	nd	98 \pm 1
4	1h	3-OMePh	44 \pm 9	9.9 \pm 0.5	-1 \pm 6	nd	110 \pm 3
5	1i	3-ClPh	13 \pm 1	nd	-6 \pm 4	nd	110 \pm 4
6	1j	4-OMePh	73 \pm 2	4.4 \pm 0.3	15 \pm 6	17.6 \pm 0.7	109 \pm 11
7	1k	4-OcPenPh	32 \pm 7	nd	3 \pm 3	nd	81 \pm 3
8	1l	4-ClPh	27 \pm 9	nd	3 \pm 3	nd	112 \pm 13
9	1m	4-FPh	28 \pm 2	nd	-2 \pm 3	nd	103 \pm 0
10	1n	4-CF ₃ Ph	31 \pm 2	nd	2 \pm 4	nd	92 \pm 2
11	1o	4-OCF ₃ Ph	30 \pm 1	nd	3 \pm 1	nd	83 \pm 1
12	1p	2-Cl-4-OMePh	35 \pm 4	nd	5 \pm 1	nd	97 \pm 1
13	1q	2,4-(OMe) ₂ Ph	29 \pm 8	nd	9 \pm 1	nd	88 \pm 3
14	1r	3,4-(OMe) ₂ Ph	82 \pm 1	<1.0	6 \pm 4	nd	113 \pm 9
15	1s	3-pyridine	32 \pm 5	nd	8 \pm 3	nd	101 \pm 1
16	1t	4-pyridine	52 \pm 4	8.9 \pm 0.8	20 \pm 20	22.4 \pm 8.8	103 \pm 10
17	1u	2-naphtalène	34 \pm 7	nd	10 \pm 2	nd	93 \pm 0
18	1v	2-benzothiophène	36 \pm 4	nd	8 \pm 1	nd	94 \pm 2
19	1w	2-indole	50 \pm 4	nd	19 \pm 2	nd	87 \pm 1
20	1y	2-furane	9 \pm 6	nd	2 \pm 0	nd	107 \pm 1
21	1x	2-benzofurane	-8 \pm 1	nd	1 \pm 1	nd	102 \pm 0
22	1z		22 \pm 6	nd	5 \pm 2	nd	99 \pm 2

Tableau 6. Effet de la substitution du phényle

Viabilité \geq 80%

80% \geq Viabilité > 60%

60% > Viabilité

nd = non déterminé

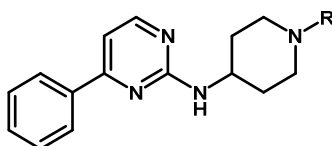
avons donc synthétisé les dérivés disubstitués suivants : 2-Cl-4-OMePh (**1p**, entrée 12), 2,4-(OMe)₂Ph (**1q**, entrée 13) et 3,4-(OMe)₂Ph (**1r**, entrée 14). Les 2 dérivés disubstitués en positions 2 et 4 (**1p** et **1q**) ont des activités similaires à notre molécule de référence (RF 1431, **1b**). Ainsi, en présence d'un substituant en position ortho, la liaison hydrogène avec le groupement 4-méthoxy ne semble plus établie. A l'opposé, la disubstitution en positions 3 et 4 par un méthoxy, conduit à un composé nettement plus actif que **1j** (IC₅₀ < 1 μ M).

Le remplacement du phényle par un naphtalène ne modifie pas l'activité inhibitrice du composé (**1u**, entrée 17). Enfin, cette étude a mis en avant la possibilité d'introduire en position 4 de la pyrimidine des hétérocycles, mais que la nature de l'hétérocycle est un paramètre critique pour l'activité inhibitrice. En particulier, la présence d'un furane (**1y** et **1z**, entrées 20 et 22) ou d'un benzofurane (**1x**, entrée 21) conduit à des produits totalement inactifs. L'introduction d'un benzothiophène (**1v**, entrée 18) ou d'un indole (**1w**, entrée 19) conduit à des produits d'activités comparables à notre

référence. Enfin, la présence d'un noyau pyridine est tout à fait tolérée, plus particulièrement lorsque l'on introduit une 4-pyridinyl (**1t**, entrée 16). La présence de l'azote sp² de la pyridine peut donner lieu à une interaction de type accepteur de liaison hydrogène. L'effet bénéfique de cette interaction supplémentaire est cependant moins prononcé que dans le cas du composé **1j**, car l'azote dans le cycle aromatique n'est plus positionné correctement pour l'établissement de l'interaction avec notre cible. Tout comme le composé **1j**, ce dérivé **1t** présente une bonne sélectivité vis-à-vis d'IL1 β (IC₅₀ = 22.4 \pm 8.8 μ M).

5. 5. Influence du substituant sur l'azote de la pipéridine

Cette cinquième évaluation visait à étudier l'influence de la substitution de l'azote de la pipéridine (Tableau 7).



Entrée	Cpsé	R	TNF α		IL1 β		Viabilité (%)
			%inhib à 10 μ M (%)	IC ₅₀ (μ M)	%inhib à 10 μ M (%)	IC ₅₀ (μ M)	
1	12a	<i>i</i> Bu	23 \pm 2	nd	3 \pm 1	nd	90 \pm 2
2	12b	CH ₂ cPen	26 \pm 0	14.7 \pm 0.9	4 \pm 1	>10	85 \pm 0
3	1b	Bn	34 \pm 16	13.4 \pm 2.6	5 \pm 4	29.4 \pm 2.5	110 \pm 17
4	12c	2-OMeBn	27 \pm 4	nd	2 \pm 1	nd	103 \pm 2
5	12d	2-ClBn	12 \pm 0	nd	-6 \pm 2	nd	107 \pm 1
6	12e	3-OMeBn	34 \pm 5	nd	13 \pm 0	nd	105 \pm 2
7	12f	3-ClBn	25 \pm 8	nd	4 \pm 9	nd	98 \pm 4
8	12g	4-OMeBn	44 \pm 10	\approx 10	6 \pm 3	nd	117 \pm 13
9	12h	4-ClBn	7	nd	3	nd	120
10	12i	CH ₂ -(3-pyridine)	33 \pm 0	nd	3 \pm 1	nd	97 \pm 2
11	12j	CH ₂ -(4-pyridine)	33 \pm 4	nd	4 \pm 0	nd	102 \pm 2
12	12k	Phénéthyle	32 \pm 7	\approx 11	-1 \pm 1	27.7 \pm 0.5	89 \pm 0

Tableau 7. Effet de la substitution de la pipéridine

Viabilité \geq 80% 80% \geq Viabilité > 60% 60% > Viabilité

nd = non déterminé

Dans un premier temps, le groupement benzyle initialement présent sur la pipéridine a été remplacé par des dérivés alkyles : *i*Bu (**12a**, entrée 1) et CH₂cPen (**12b**, entrée 2). Les 2 composés ainsi obtenus ont des activités similaires sur le TNF α que notre hit de départ (RF 1431, **1b**). Etant donné que le groupement cPen a une lipophilie comparable au groupement phényle, nous pouvons en conclure que le groupement phényle est impliqué dans une interaction de type hydrophobe avec notre cible biologique.

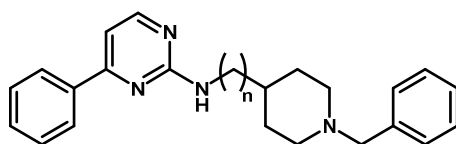
Au vue de l'importance de la plateforme aryle, nous nous sommes intéressés à l'influence de sa substitution. L'introduction des groupements méthoxy en position 2 (**12c**, entrée 4) et chlore en positions 2 (**12d**, entrée 5), 3 (**12f**, entrée 7) et 4 (**12h**, entrée 9) conduit à des dérivés inactifs. Par

contre, l'addition d'un méthoxy en position 3 (**12e**, entrée 6) et 4 (**12g**, entrée 8) n'influence pas l'activité sur les cytokines pro-inflammatoires. Comme précédemment, nous avons remplacé le fragment méthoxyphényle par une pyridine. Ces dérivés de pyridines substitués en position 3 (**12i**, entrée 10) et 4 (**12j**, entrée 11) ont la même activité sur le TNF α que notre molécule de référence (RF 1431, **1b**).

Enfin, nous avons réalisé l'effet d'homologation, en remplaçant le groupement benzyle par un groupement phénéthyle (**12k**, entrée 12). Cette modification est tolérée puisque l'activité inhibitrice sur TNF α est du même ordre de grandeur que celle de notre molécule de référence.

5. 6. Homologie (chaîne aminoalkylpipéridino)

Cette sixième étude vise à déterminer l'impact de l'éloignement de la plateforme pipéridine (Tableau 8).



Entrée	Cpsé	n	TNF α		IL1 β		Viabilité (%)
			%inhib à 10 μ M (%)	IC ₅₀ (μ M)	%inhib à 10 μ M (%)	IC ₅₀ (μ M)	
1	1b	0	34 \pm 16	13.4 \pm 2.6	5 \pm 4	29.4 \pm 2.5	110 \pm 17
2	13a	1	62 \pm 10	3.5 \pm 0.6	62 \pm 7	8 \pm 1.4	77 \pm 16
3	13b	2	68 \pm 6	nd	62 \pm 6	nd	77 \pm 15

Tableau 8. Eloignement de la plateforme pipéridine

Viabilité \geq 80%

80% \geq Viabilité > 60%

60% > Viabilité

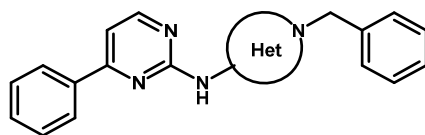
nd = non déterminé

L'éloignement de la plateforme pipéridine a été réalisé en introduisant respectivement 1 (**13a**, entrée 2) et 2 (**13b**, entrée 3) atome(s) de carbone entre l'amine et le cycle pipéridine. Ces 2 produits inhibent la surproduction de TNF α respectivement à 62 et 68% à 10 μ M, contre 34% dans le cas de la molécule de référence (RF 1431, **1b**). Cependant, contrairement à notre hit de départ, les homologues supérieurs (composés **13a** et **13b**) ne sont plus sélectifs vis-à-vis d'IL1 β . En effet, une inhibition du même ordre de grandeur à 10 μ M est mesurée. De plus, ces 2 composés révèlent une très légère toxicité cellulaire, car leurs viabilités chutent à 77%.

Le changement du profil d'activité de ces molécules peut sous-entendre une modification des mécanismes d'action impliqués.

5. 7. Variations autour du cycle pipéridine

Cette septième évaluation avait pour but d'étudier l'influence du cycle azoté saturé (Tableau 9).



Entrée	Cpsé	Het	TNF α		IL1 β		Viabilité (%)
			%inhib à 10 μ M (%)	IC ₅₀ (μ M)	%inhib à 10 μ M (%)	IC ₅₀ (μ M)	
1	14c		58 \pm 6	5.1 \pm 1.2	44 \pm 8	nd	82 \pm 0
2	14d		54 \pm 4	8.6 \pm 1.4	28 \pm 3	nd	83 \pm 3
3	14e		14 \pm 5	nd	7 \pm 0	nd	91 \pm 0
4	1b	4-piperidine	34 \pm 16	13.4 \pm 2.6	5 \pm 4	29.4 \pm 2.5	110 \pm 17
5	14a	3-piperidine	10 \pm 4	nd	1 \pm 7	nd	95 \pm 0
6	14b		11 \pm 3	nd	8 \pm 1	> nd	92 \pm 1
7	14f		66 \pm 5	6.5 \pm 1	53 \pm 5	9.3 \pm 0.1	105 \pm 1

Tableau 9. Effet du remplacement de la pipéridine

Viabilité \geq 80%

80% \geq Viabilité > 60%

60% > Viabilité

nd = non déterminé

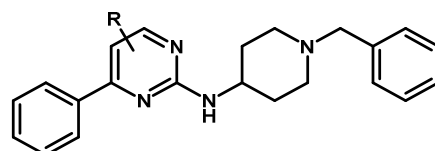
Afin d'évaluer l'importance du groupement pipéridine, celui-ci a été remplacé par divers cycles azotés saturés, tout en respectant une distance de l'ordre de 3-4 liaisons entre les 2 azotes.

Les molécules 2-méthylpyrrolidino (**14e**, entrée 3), 3-pipéridino (**14a**, entrée 5) et 3-méthylpipéridino (**14b**, entrée 6) sont inactives. Par contre les dérivés 3-pyrrolidino (**14c**, entrée 1), 3-méthylpyrrolidino (**14d**, entrée 2) et homopipéridino (**14f**, entrée 7) ont une activité renforcée sur le TNF α . Cependant, ces molécules perdent leurs sélectivités vis-à-vis d'IL1 β , avec un pourcentage d'inhibition compris entre 28 et 53% à 10 μ M.

Comme précédemment, le changement du profil d'activité de ces molécules peut sous-entendre une modification des mécanismes d'actions impliqués. Elles demeurent cependant non cytotoxiques.

5. 8. Ajout d'un troisième substituant sur la pyrimidine

La huitième évaluation avait pour objectif de déterminer l'impact de l'addition d'un substituant en positions 5 et 6 (Tableau 10).



Entrée	Cpsé	Position	R	TNF α		IL1 β		Viabilité (%)
				%inhib à 10 μ M (%)	IC ₅₀ (μ M)	%inhib à 10 μ M (%)	IC ₅₀ (μ M)	
1	1b	/	H	34 \pm 16	13.4 \pm 2.6	5 \pm 4	29.4 \pm 2.5	110 \pm 17
2	15a	5	Me	31 \pm 16	14.3 \pm 0.8	14 \pm 27	>10	100 \pm 13
3	15b	5	CF ₃	16 \pm 3	nd	17 \pm 0	nd	102 \pm 3
4	15c	5	Et	33 \pm 0	nd	14 \pm 0	nd	96 \pm 1
5	15d	6	OMe	1	nd	9	nd	117
6	15e	6	Me	5 \pm 4	nd	0 \pm 6	nd	109 \pm 10
7	15f	6	CF ₃	-1 \pm 3	nd	-3 \pm 0	nd	89 \pm 1

Tableau 10. Evaluation de la tolérance stérique en position 5 et 6

Viabilité \geq 80% 80% \geq Viabilité > 60% 60% > Viabilité

nd = non déterminé

Afin de déterminer l'encombrement stérique en positions 5 et 6, de petits groupements ont été introduits (Me, CF₃, OMe).

L'addition de petits groupements en position 6 (**15d-f**, entrées 5 à 7) conduisent à des dérivés inactifs et ceci quelque soit la nature du substituant. Par contre, l'introduction des petits groupements électrodonneurs par effet inductif (Me ou Et) en position 5 est tolérée (**15a** et **15c**, entrées 2 et 4 à comparer avec **15b**, entrée 3). Cette tolérance en position 5 est bénéfique pour 2 raisons : 1) établir une interaction supplémentaire avec la cible après optimisation du substituant ; et 2) augmenter la stabilité métabolique du composé.

5. 9. Conclusion de l'analyse RSA

La modification du châssis moléculaire, des fragments et des groupements fonctionnels a permis de mettre en évidence un certain nombre d'interactions spécifiques nécessaires à l'activité de la molécule (Figure 32). L'addition d'une interaction supplémentaire a permis d'améliorer l'activité et la sélectivité de notre composé de référence (RF 1431, **1b**).

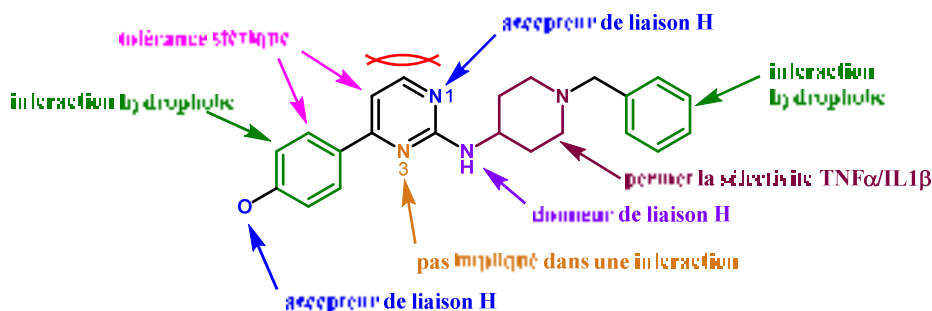


Figure 32. Interactions avec la cible biologique (pharmacophore)

Il a d'abord été montré que l'azote en position 1 du châssis pyrimidine et que l'oxygène du groupement méthoxy en position para du phényle sont impliqués dans une interaction de type accepteur de liaison hydrogène avec la cible biologique. L'azote exocyclique (NH) est quant à lui impliqué dans une interaction de type donneur de liaison hydrogène. Les positions 5 du châssis pyrimidine et 2 du groupement phényle tolèrent l'ajout d'un substituant. Cependant, une gêne stérique a été mise en lumière en position 6 de la pyrimidine. Enfin, le phényle du groupement benzylique et le phényle en position 4 du châssis pyrimidine seraient impliqués dans une interaction de type hydrophobe. Enfin, le groupement 4-aminopiperidine est important pour la sélectivité entre les 2 cytokines pro-inflammatoires (TNF α et IL1 β).

6. Solubilité aqueuse

De manière générale, il est de plus en plus courant que les nouveaux composés synthétisés à des fins thérapeutiques présentent une trop faible solubilité aqueuse (< 0.1 mg/mL). Cette caractéristique amène la contrainte non négligeable d'une faible biodisponibilité. Cela se traduit par une difficulté de passage des composés à travers la barrière intestinale dans le cas d'une administration par voie orale, ou par un problème de formulation des solutions lors de l'injection par voie intraveineuse. Plus en amont, la faible solubilité des produits dans l'eau peut fausser les résultats des tests biologiques. C'est pourquoi, il nous a semblé important d'étudier ce paramètre pour les composés les plus actifs résultant de notre analyse RSA (Chapitre 1.5).

Les mesures de solubilité ont été réalisées au laboratoire en utilisant un protocole similaire à celui employé par la plate-forme PCBIS. Cette méthode dite du « flacon agité » consiste en premier lieu à saturer 600 μ L d'une solution tampon (NaCl 1/1000) avec une quantité précise de produit (3-10 mg selon les composés). Après 24 h d'agitation à température ambiante, la solution est centrifugée et dosée par HPLC UV-Vis (Figure 33).

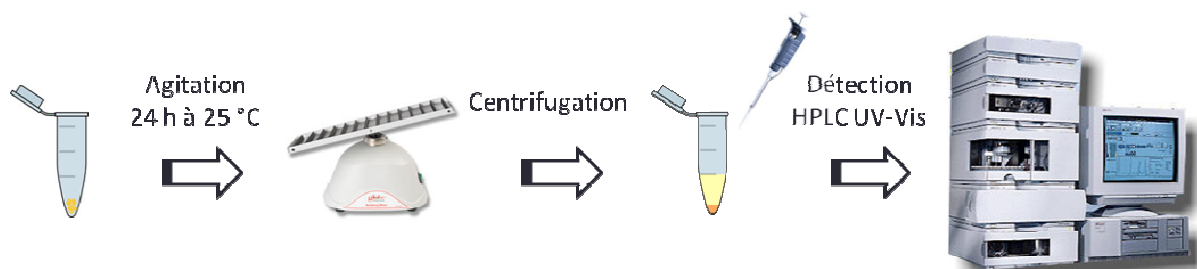
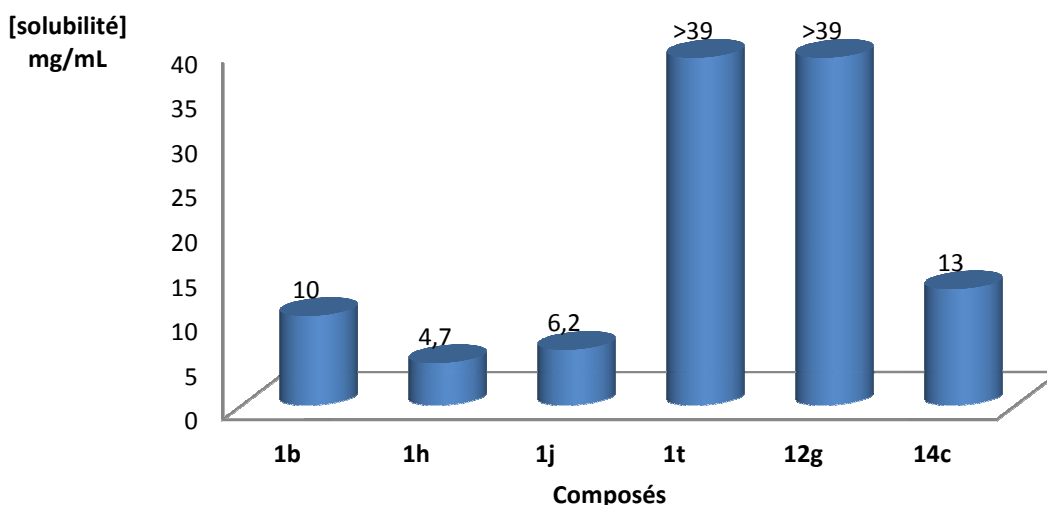
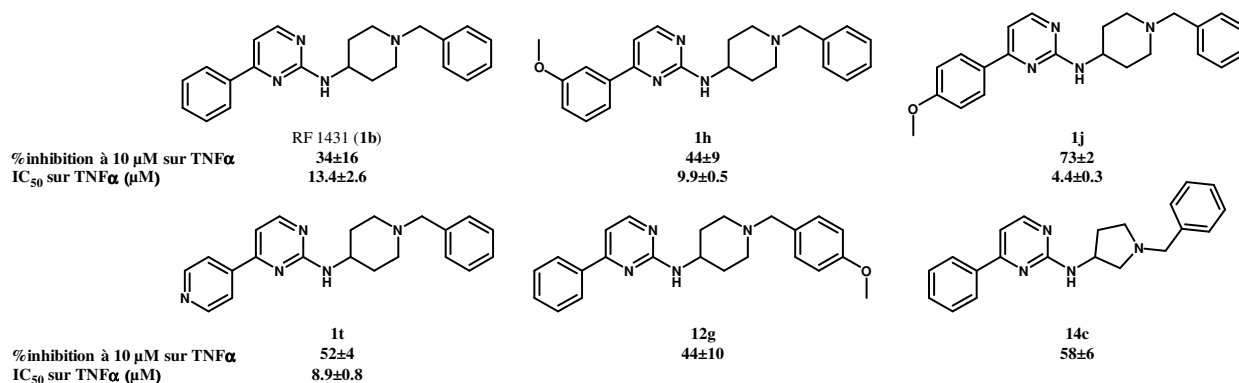


Figure 33. Mesure de la solubilité dans l'eau par la méthode dite du "flacon agité"

La solubilité est déterminée à l'aide d'un étalonnage à 5 points (30%, 10%, 3%, 1% et 0.3%) réalisé au départ d'une solution mère dans le DMSO (environ exactement 3 mg de produit dans 1 mL de DMSO).

Les résultats obtenus pour les 6 composés sous forme de sel d'hydrochlorure sont représentés dans le Graphe 1.



Graph 1. Valeurs mesurées de solubilités en milieu aqueux des dérivés du RF 1431 (**1b**)

L'introduction d'un groupement méthoxy en position para ou méta de l'aromatique porté par la pyrimidine diminue la solubilité des composés (**1h** et **1j**) d'un facteur 2 environ (4,7 mg/mL pour **1h** à comparer à 10 mg/mL pour notre produit de référence **1b**). A l'opposé, lorsque l'on remplace le cycle pipéridine par la pyrrolidine (**14c**), la solubilité augmente. Enfin, la présence d'une pyridine sur le châssis pyrimidine (**1t**) ou l'introduction d'un groupement méthoxy sur le noyau benzyle (**12g**) ont conduit aux produits les plus solubles de la série (> 39 mg/mL). Dans le cas du dérivé de pyridine, ce gain de solubilité peut s'expliquer par la présence d'un site protonable. Pour ces 2 composés, la valeur exacte de la solubilité n'a pas pu être mesurée, car cela aurait consommé trop de matière première.

7. Traitement des douleurs neuropathiques chez la souris : résultats *in vivo*

7. 1. Les douleurs neuropathiques

Les douleurs neuropathiques sont définies comme étant un syndrome neurologique apparaissant suite à une lésion ou une maladie du système somato-sensoriel. Ces douleurs impliquent le système nerveux périphérique et/ou central.^{82,83} Les symptômes, très hétérogènes en fonction des patients,

ont différentes origines : dépendants ou indépendants d'un stimulus. Ils peuvent alors entraîner une hyperalgésie (hypersensibilité à la douleur) et une allodynie (sensation de douleur à un stimulus normalement indolore).⁸⁴ Il est à noter que cette pathologie est persistante même après la guérison du nerf et des tissus environnants.⁶⁰ Les principales maladies responsables de ses douleurs sont le diabète, le cancer et des maladies infectieuses telles que le SIDA et le zona. La proportion de la population touchée par ces douleurs est variable en fonction du pays. D'après l'étude réalisée en France en 2008 par le Dr. Bouhassira, 6% de la population française est touchée par ces douleurs.⁸⁵ Dans le reste du monde, les chiffres varient entre 1% aux Royaumes-Unis à 18% au Canada.⁶⁰ Ces douleurs neuropathiques, souvent chroniques et handicapantes pour le patient, affectent sa qualité de vie^{86,87} et s'avèrent difficile à traiter. En effet, les antalgiques usuels tels que la morphine sont inefficaces face aux douleurs neuropathiques. A l'heure actuelle, les médicaments prescrits sont soit des anesthésiques locaux comme la Lidocaïne (Lidoderm[®]) et la Capsaïcine (Qutenza[®]) ; soit des antidépresseurs comme la Duloxétine (Cymbalta[®]) et l'Amitriptyline (Laroxyl[®], Elavil[®]...) ; soit des antiépileptiques comme la Pregabaline (Lyrica[®]), la Gabapentine (Neurotin[®]) et la Carbamazépine (Tegretol[®]), c'est-à-dire des molécules initialement développées pour traiter d'autres troubles du système nerveux.⁸⁸ Cependant, ces médicaments ne sont pas efficaces chez tous les patients (environ 1/3) et certaines personnes interrompent leur traitement car les effets secondaires sont mal supportés.⁸⁹

A ce jour, diverses stratégies sont suivies pour découvrir de nouveaux traitements. Beaucoup de molécules, développées agissent sur des cibles moléculaires déjà identifiées, comme le système de recapture des amines biogènes (comme pour les antidépresseurs tricycliques ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture sérotonergique), les canaux calciques (par exemple les anti-épileptiques gabapentinoïdes) ou des canaux sodiques (comme pour les anticonvulsivants carbamazépine ou phénytoïne, ou pour la lidocaïne). Alors que de nouvelles molécules sont développées contre ces cibles, le bénéfice attendu (effets secondaires et/ou proportion de patients répondant aux traitements) serait a priori limité par rapport aux traitements existants.

Divers laboratoires développent aussi des molécules ciblant les canaux « Transient Receptor Potential Cation Channel, Subfamily V, Member 1 » (TRPV1). Ces canaux sont la cible de la capsaïcine (composant du piment) qui est l'élément principal d'un traitement topique des douleurs neuropathiques localisées. Ces composés peuvent être des agonistes (normalement pro-algiques, mais conduisant à une désensibilisation secondaire de canal et à une analgésie secondaire, comme avec la capsaïcine), ou antagonistes. Etant donné que la cible de tels traitements agonistes sont topiques mais pas systémiques, les composés sont administrés en patch par exemple. Leur utilisation est donc limitée à des sous-types de douleur neuropathique très localisée. Bien qu'intéressants, ces traitements ne concernent qu'une sous-population de patients.

Une autre stratégie est basée sur le criblage de récepteurs membranaires ayant des propriétés analgésiques directes. C'est par exemple le cas des récepteurs mu et delta des opiacés, $\alpha 2$ -adrénergiques, $\alpha 2\beta 4$ nicotiques, GABA-A... Dans ces cas, le bénéfice potentiel est une action analgésique directe et rapide, mais qui ne se maintient que tant que la molécule est présente sur sa cible dans l'organisme, soit quelques heures. Ces actions transitoires ne sont pas forcément satisfaisantes face à des conditions pathologiques chroniques, qui durent des mois à des années, comme c'est le cas de la douleur neuropathique.

Certaines molécules agissant comme inhibiteurs de phosphodiésterases ont aussi été testées, ou sont actuellement en essai clinique (propentofylline, ibudilast), mais elles font face à une limitation de dose due à leurs effets secondaires (nausées, effets émétiques). Un essai de taille limitée suggère une efficacité partielle de l'ibudilast à des doses produisant nausée, diarrhée et fatigue la première semaine de traitement,⁹⁰ mais augmenter l'efficacité clinique sur la douleur de ce traitement nécessiterait sans doute des doses plus élevées aggravant ces effets secondaires.

D'autres molécules sont aussi développées contre la Cox2 (cyclooxygénase) pour leurs propriétés anti-inflammatoires. Si elles peuvent être efficaces face aux douleurs inflammatoires, leur chance de l'être face aux douleurs neuropathiques est faible car cette condition répond mal aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens déjà existants.

Globalement, certaines de ces approches pourraient être efficaces mais sur certains patients seulement. Identifier de nouveaux mécanismes d'action est donc important. Les traitements existant nécessitent un délai thérapeutique, suggérant la présence de mécanismes de plasticité moléculaire et cellulaire. Dans ce contexte, l'identification précise de la cascade moléculaire sous-entend que l'action thérapeutique pourrait révéler de nouvelles cibles.

Comprendre le mécanisme d'action des traitements actuels pourrait permettre de les améliorer et/ou d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques. Alors que l'effet clinique des antidépresseurs vis-à-vis des douleurs neuropathiques soit connu depuis plus de 30 ans, il existe peu d'informations concernant le mécanisme impliqué. C'est pourquoi, durant ces 6 dernières années, l'équipe du Dr. Michel Barrot à Strasbourg (UPR 3212, Institut de Neurosciences Cellulaires et Intégratives) a recherché le mode d'action de ces médicaments dans le cadre de cette pathologie et cela a conduit à des avancées majeures dans notre compréhension du mécanisme d'action des antidépresseurs. Cela a été notamment rendu possible par la validation d'un modèle murin de douleur neuropathique dans lequel l'allodynie neuropathique (symptôme douloureux) est soulagée par un traitement chronique, mais pas aigu, par les antidépresseurs.^{91,92} Le profil de réponse pharmacologique de ce modèle est en accord étroit avec les recommandations de traitement de la douleur neuropathique en clinique humaine.

Ces études ont permis de mettre en avant le rôle crucial de la composante noradrénergique de ces médicaments pour l'action thérapeutique réalisée à travers les récepteurs β 2 noradrénergiques post-synaptiques.⁹³ Ils ont également mis en lumière que l'action antiallodynique des antidépresseurs est médiée par un mécanisme périphérique impliquant les ganglions rachidiens. L'ensemble de cette étude leur a permis de mettre en lumière la cascade de transduction des événements moléculaires impliqués dans la genèse, l'entretien et/ou l'amplification de l'hyperalgésie qui s'installe suite à une lésion nerveuse, comme illustré dans la Figure 34. Ces dernières années, des évidences cliniques et précliniques présentes dans la littérature ont également liés les douleurs neuropathiques à la surproduction de cytokines, telle que le TNF α ,⁵⁶⁻⁶⁰ car une teneur élevée a été détectée au niveau de la blessure chez le rat et l'être humain.⁶⁰

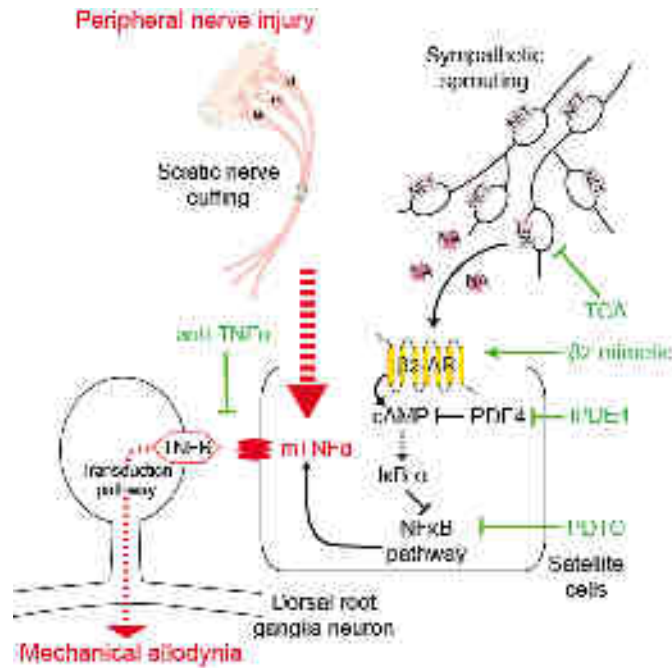


Figure 34. Cascade de transduction impliquée suite à une lésion nerveuse

Pour toutes ces études, les anti-corps anti-TNF α ont prouvé leur efficacité pour le traitement de ces douleurs sur des modèles *in vivo* et en clinique. Cependant, leur utilisation n'est pas appropriée pour un usage chronique, car ces composés inhibent toute la production de TNF α . Ils affectent donc le système immunitaire et sa capacité à combattre les infections ou le cancer.

Au vue de ces résultats, nous avons mis en place une collaboration avec le Dr. Michel Barrot car il a une grande expertise sur cette pathologie et possède un modèle de douleur neuropathique chez la souris très prédictif de ce que l'on observe chez le patient souffrant de cette pathologie. Ce modèle a été validé avec les médicaments actuels montrant une certaine efficacité chez l'homme, comme l'Infliximab et l'Etanercept (Figure 35).⁹⁴

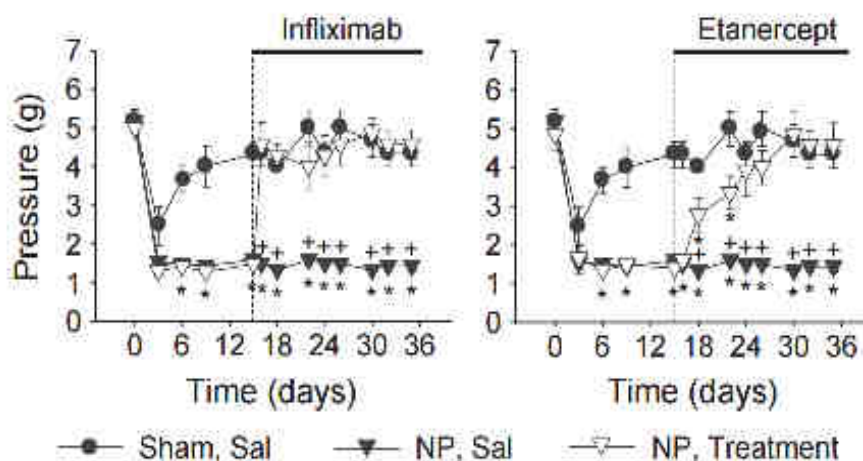


Figure 35. Efficacité d'anti-TNF α dans le modèle *in vivo* de douleurs neuropathiques⁹⁴

7. 2. Description du modèle développé chez la souris

Le modèle de douleur neuropathique développé par le groupe du Dr. Michel Barrot est basé sur le pincement du nerf sciatique. En effet, une chirurgie est réalisée sur la patte droite de la souris afin de placer un petit manchon pour comprimer ce nerf (Figure 36).

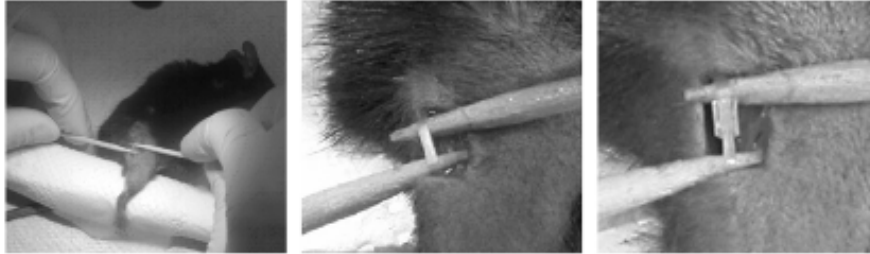


Figure 36. Modèle *in vivo* des douleurs neuropathiques chez la souris

Après la compression du nerf sciatique, la souris développe une hyperalgésie thermique qui dure seulement 3 semaines alors que l'allodynie mécanique reste stable pendant 2 mois.^{92,95,96} Ainsi, notre partenaire biologiste a privilégié l'étude de l'allodynie mécanique. Cette allodynie a été mesurée à l'aide des filaments de von Frey (Figure 37). Pour ce test, les souris sont placées dans une cage en plexiglas et des filaments de von Frey calibrés sont appliqués avec un poids croissant sur la plante des pieds de chaque patte jusqu'à ce que la souris la retire.⁹⁷



Figure 37. Test des filaments de von Frey

Après la chirurgie, l'expérience débute après une période de 14-16 jours, afin de laisser l'allodynie mécanique se développer. Puis, les souris sont divisées en 3 groupes de 3 :

- Les souris « sham » : ayant subi la chirurgie mais sans le pincement du nerf sciatique (contrôle positif)
- Les souris « cuff saline » : ayant le nerf sciatique comprimé mais non traité (contrôle négatif)
- Les souris « cuff » : ayant le nerf sciatique comprimé et traité avec la molécule d'intérêt.

Les souris sont ensuite traitées pendant 21 jours soit par voie orale (dans l'eau de boisson en présence de saccharine), soit par voie *intrapéritonéale* (IP, 2 administrations par jour).

7. 3. Résultats obtenus

Avant de débiter ce projet, la molécule de référence RF 1431 (**1b**) a été testée *in vivo* afin de valider son efficacité.

Sur les graphiques, la patte lésée est représentée avec des points noirs, et la patte non lésée (contrôle positif) avec des points blancs. La réalisation du contrôle négatif (sans traiter la souris) met en lumière la stabilité de l'allodynie mécanique développée suite à la compression du nerf sciatique (Figure 38, courbe (A)). Alors qu'avec l'administration du RF 1431 (**1b**) par voie IP à une dose de 5 mg/kg (courbe (B)), un effet bénéfique est observé après 10 jours de traitement. En effet, l'intensité de l'allodynie mécanique diminue jusqu'à disparaître. Il est à noter que ce temps de latence de 10 jours est également observé sur ce modèle en utilisant des antidépresseurs et des antiépileptiques.

Dans le but de simplifier l'administration de la molécule, le Dr. Michel Barrot a développé un protocole par voie orale. Pour ce faire, la molécule est dissoute dans de l'eau du robinet contenant 0.2% de saccharine, un agent sucrant qui a pour objectif de masquer le goût amer putatif des composés. Les souris s'auto-administrent le composé tout au long de la journée. Afin de vérifier les doses journalières administrées, les biberons sont pesés tous les jours.

Pour valider ce nouveau protocole, le composé de référence RF 1431 (**1b**) a été testé à 2 concentrations : 200 μ g/mL (courbe (C)) et 100 μ g/mL (courbe (D)). Les souris sont pesées avant l'expérience et au cours de l'étude, la quantité d'eau consommée est notée pour connaître la consommation globale. La mesure de ces 2 paramètres permet de convertir les concentrations testées en doses en mg/kg. Pour ces 2 études, les souris ont été testées respectivement à 33 et 17 mg/kg. Dans les 2 cas, un bel effet anti-allodynique a été mis en avant. Pour les 2 expériences, l'allodynie a également été mesurée pendant 10 jours après l'arrêt du traitement. Cependant, l'effet anti-allodynique se dissipe immédiatement.

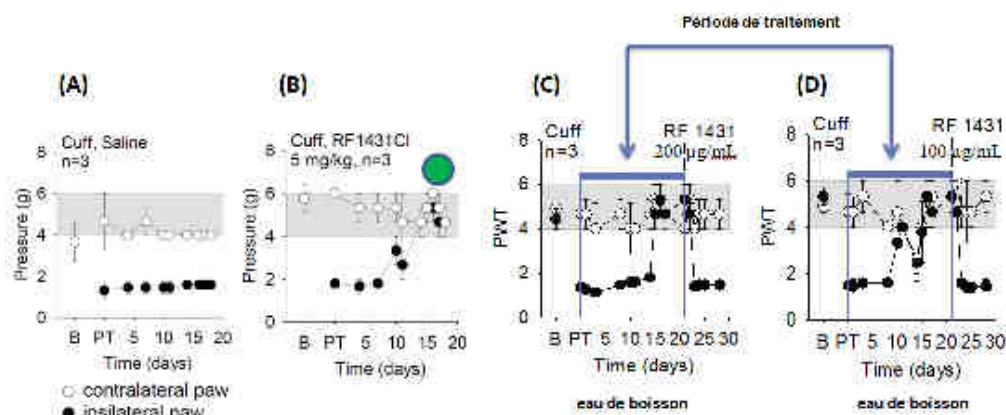


Figure 38. Résultats des tests *in vivo* du RF 1431 (**1b**)

Par la suite, nos 3 composés les plus prometteurs ont été sélectionnés pour leur capacité à inhiber le TNF α (Chapitre 1.5) : **1j**, **1h** et **14c**. Pour cette étude, il a également été choisi d'administrer les produits par voie orale à 2 concentrations 200 et 100 μ g/mL (Figure 39). Comme précédemment, le poids des souris et la consommation globale d'eau ont été mesurés afin de convertir les concentrations en doses exprimées en mg/kg (comprise entre 25 et 14 mg/kg).

Dans le cas du composé **1j**, un bel effet anti-allodynie a été mis en lumière aux 2 doses testées (courbes (A) et (B)). Par contre, l'effet anti-allodynie est amoindri en utilisant le composé **1h**, car l'hyperalgésie provoquée par la chirurgie n'est pas réversé entièrement (courbes (C) et (D)). Enfin, le composé **14c**, s'est avéré inactif à la fois à 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (courbe (E)) et à 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (courbe (F)). Cette perte d'activité peut être expliquée par le changement du profil d'activité du composé vis-à-vis des cytokines pro-inflammatoires (TNF α et IL1 β , Chapitre 1.5. 7 Variations autour du cycle pipéridine). Il est donc fortement probable que la voie d'action de la molécule ait été modifiée et que celle-ci soit inactive sur les douleurs neuropathiques.

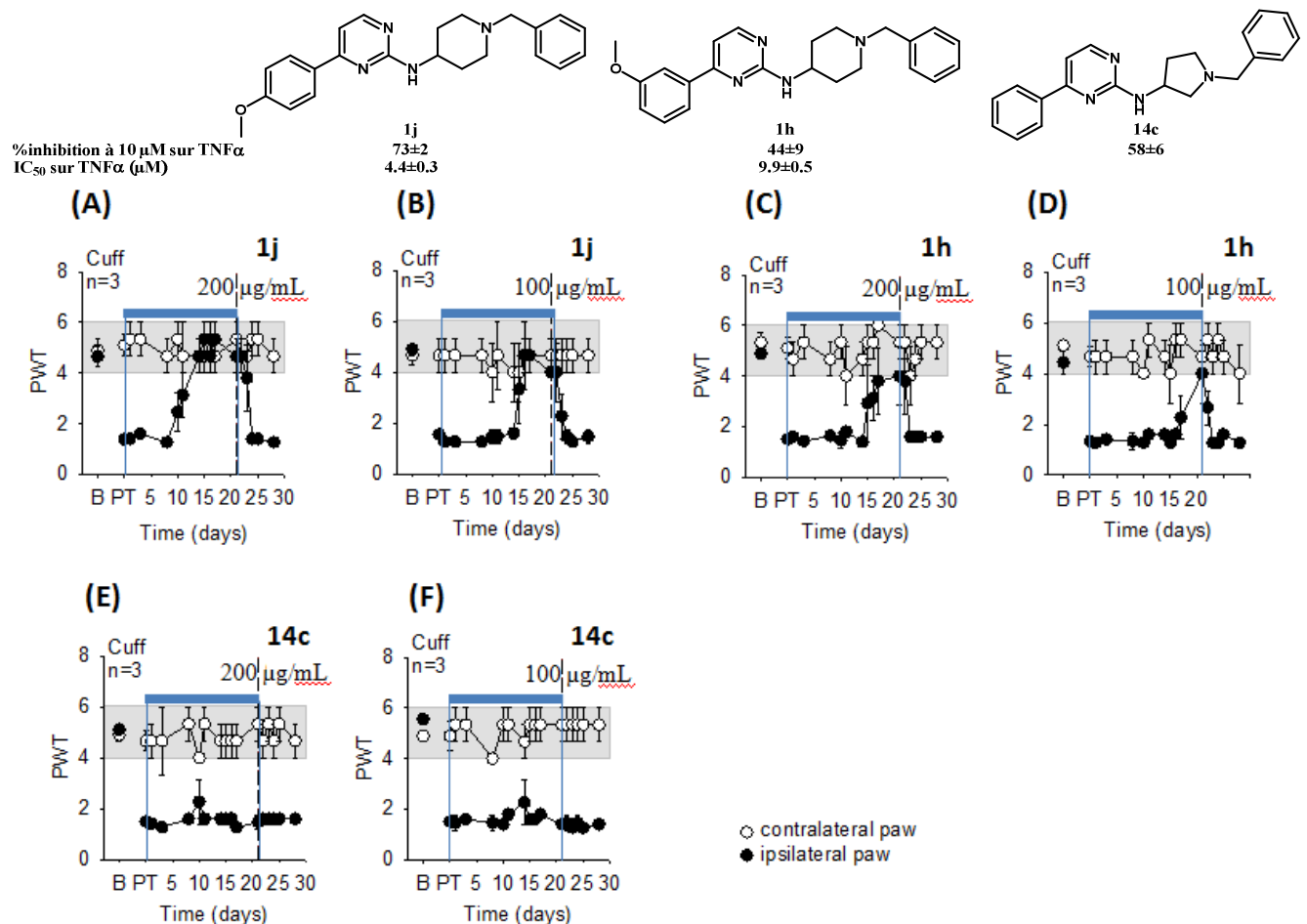
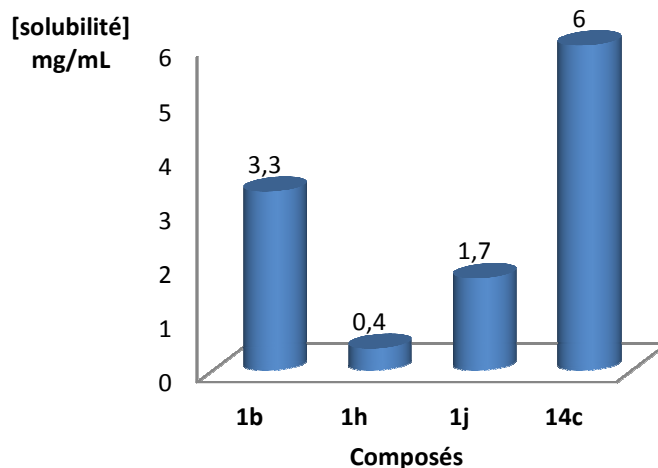


Figure 39. Résultats des tests *in vivo* des composés **1j**, **1h** et **14c**

Il est à noter que dans le cas de tous les composés actifs, l'effet anti-allodynie se dissipe immédiatement après l'arrêt du traitement. Deux hypothèses peuvent expliquer ce phénomène : 1) les produits sont insolubles ; et 2) ils présentent une mauvaise stabilité métabolique. Afin de vérifier l'influence de la saccharine sur la solubilité des composés, nous l'avons mesurée dans ce milieu en suivant la même méthode décrite dans le paragraphe 6. Les résultats obtenus sont représentés dans le Graphe 2.



Graph 2. Solubilité dans l'eau en présence de 2% de saccharine

Contrairement au milieu salin (paragraphe 6, page 63), dans l'eau en présence de saccharine (0.2%), la solubilité des composés chute de manière drastique. A titre d'illustration, en présence de saccharine, la solubilité de **1b** est de 3.3 mg/mL contre 10mg/mL en milieu salin. Etant donné que la concentration maximale utilisée pour les tests *in vivo* est de 200 μ g/mL, la perte d'activité n'est pas liée à l'insolubilité des composés.

Pour vérifier la seconde hypothèse, des mesures de stabilité métabolique sont actuellement en cours.

8. Conclusion et perspectives

Au cours de chapitre, nous nous sommes proposé de concevoir des inhibiteurs de la surproduction de TNF α . Pour cela, notre travail s'est appuyé sur une étude topologique d'un hit identifié (RF 1431, **1b**) par un criblage cellulaire.

D'un point de vue chimique, nous avons mis au point diverses méthodes de synthèse, principalement pallado-catalysées, afin d'introduire une large variété de fragments sur le châssis pyrimidine.

D'un point de vue pharmacochimique, l'ensemble des composés synthétisés (\approx 60 molécules) a pu être évalué *in vitro* ce qui nous a permis d'établir les relations structure-activité de notre hit sur la surproduction du TNF α et d'IL1 β . La viabilité cellulaire a également été évaluée afin de contrôler la cytotoxicité des composés étudiés. Les données obtenues ont permis de mettre en lumière de multiples interactions avec la cible biologique (Figure 32, page 62). En particulier, il a été montré que seul l'azote N_1 du châssis pyrimidine est impliqué dans une liaison de type accepteur de liaison hydrogène. Il a également été possible de réaliser une interaction supplémentaire en introduisant un accepteur de liaison hydrogène en position para du groupement 4-phényle. Sur la soixantaine de dérivés synthétisés, nous disposons de 6 composés dont l'IC₅₀ est de l'ordre de 10 μ M, 1 de l'ordre de 4 μ M et 1 inférieur au μ M. Ces 8 composés sont sélectifs vis-à-vis d'IL1 β et ne présentent aucun signe de cytotoxicité.

Les composés RF 1431 (**1b**) et **1j** sont également actifs par voie orale dans le modèle murin de douleurs neuropathiques développé par notre partenaire, le Dr. Michel Barrot.

Etant donné que nous travaillons avec des composés sous forme de sel, ils présentent tous une bonne solubilité en milieu salin (≥ 5 mg/mL). Par contre, dans l'eau en présence de saccharine (0.2%), la solubilité des dérivés chute de manière drastique (d'un facteur 2 à 10 selon les molécules). Cependant, ces solubilités étaient toujours supérieures aux doses utilisées pour les tests *in vivo*.

Ce projet, mené par le Dr. Jean-Jacques Bourguignon, fait actuellement l'objet d'un programme de maturation avec la SATT Connectus et est donc confidentiel. Dans le cadre de ce programme, des études complémentaires sur les molécules actives vont être réalisées afin de 1) déterminer la (ou les) cible(s) impliquée(s) dans l'activité biologique, mais également 2) d'évaluer la stabilité métabolique des composés.

Chapitre 2. Développement de dérivés de pyridin-2-yl guanidines (RF 0913 et RF 0522) comme inhibiteurs de TNF α pour le traitement des douleurs neuropathiques et l'inflammation (approche phénotypique et moléculaire).

Ce chapitre 2 se focalise autour du deuxième hit, le RF 0913 (**2a**) mis en évidence lors du criblage pour la recherche de petites molécules anti-TNF α . Le RF 0913 (**2a**) présente dans sa structure chimique une fonction guanidine. Compte-tenu de l'importance du motif guanidine en pharmacochimie, mais aussi du savoir faire en synthèse du laboratoire dans ce domaine, nous avons démarré une étude topologique autour de ce hit. Nous discuterons de la démarche que nous avons suivie et l'évaluation pharmacologique dans les douleurs neuropathiques. Enfin, le passage de l'approche phénotypique à une approche moléculaire sera discuté avec la recherche d'inhibiteurs de MSK1.

1. Etat de la littérature des dérivés de guanidines

Une aryl ou hétéroaryl guanidine porte toujours une fonction chimique basique protonable, malgré la délocalisation plus ou moins marquée des doublets de l'azote guanidinium vers le cycle aromatique. Ce groupement fonctionnel a la particularité d'être protoné à pH physiologique (pH = 7,41). Ce groupement permet ainsi de réaliser différents types d'interactions avec une cible biologique : 1) une interaction électrostatique grâce à la charge électronique ; et 2) des liaisons de type donneurs d'hydrogènes directes ou médiées par une molécule d'eau *via* les 5 hydrogènes disponibles ; mais aussi 3) des interactions de type transfert π électronique avec un système aromatique.⁹⁸

Dans le cadre de ces travaux de thèse, nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux dérivés de pyridin-2-yl guanidines. Ces dérivés peuvent présenter deux conformations différentes : *syn* et *anti* (Figure 40). La conformation de type *syn* est stabilisée par la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire. En effet, une étude DFT réalisée par l'équipe du Dr. Rozas, a montré que le minimum absolu correspond à l'une des géométries de la configuration *syn*, qui est 30 kJ.mol⁻¹ plus stable que la géométrie minimale de la conformation *anti*.⁹⁹

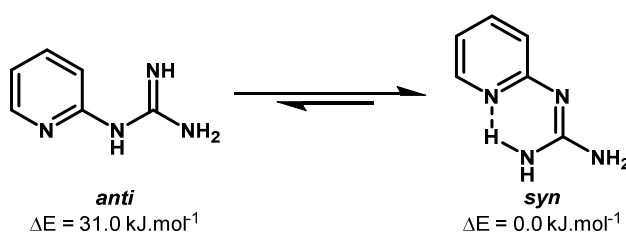


Figure 40. Conformation *anti* et *syn* possible des dérivés de pyridin-2-yl guanidines⁹⁹

Ces systèmes guanidines ont déjà fait l'objet de développements moléculaires à visée thérapeutique. Les domaines concernés sont très variés, comme illustré dans le Tableau 11.

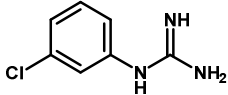
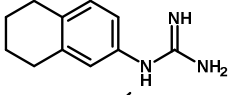
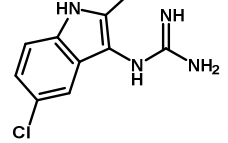
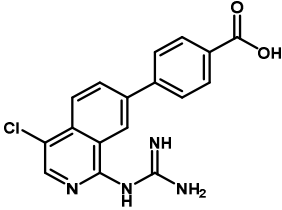
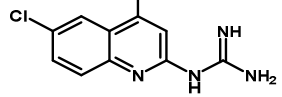
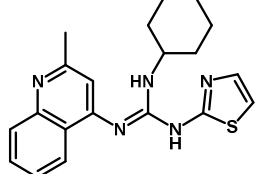
Entrée	Structure	Groupe thérapeutique	Mécanisme d'actions
1 ^{100,101}	 MD-354	Anti-émétique	5HT ₃ , α 2B, α 2C
2 ¹⁰²⁻¹⁰⁴		Antidépresseur	Antagoniste α ₂ R
3 ¹⁰⁵		Agent pour le diabète de type II	Modulateur du signal de transduction de l'insuline par les sécrétagogues
4 ¹⁰⁶		Médicament oncolytique Agent de cicatrisation	Inhibiteur Urokinase (uPA)
5 ¹⁰⁷		Anti-hyperalgésique	Antagoniste des récepteurs NPFF
6 ¹⁰⁸	 Timegadine (Phase III)	Anti-inflammatoire Anti-rhumatismale	Inhibiteur de la 5-lipoxygénase

Tableau 11. Exemples d'activités biologiques de dérivés de guanidines et dihydroquinazolines

2. Projet pharmacochimique autour du RF 0913 et du RF 0522

Le second hit sélectionné dans le cadre de mon travail de thèse, le RF 0913 (**2a**), possède également une structure très simple : un châssis pyridine et 2 décorations, une guanidine en position 2 et un groupement phényle non substitué en position 4. Malgré cette simplicité, ce hit a tout de même une IC₅₀ prometteuse de 1.19±0.03 μ M sur le TNF α avec un début de sélectivité sur IL1 β (IC₅₀ = 5.79±0.38 μ M). Etant donné que ce hit présente de nombreuses possibilités d'optimisation structurale, une étude topologique (Figure 41) a été réalisée afin d'établir des relations structure-activité permettant d'optimiser la structure du hit de départ.

Chapitre 2. Développement de dérivés de pyridin-2-yl guanidines (RF 0913 et RF 0522) comme inhibiteurs de TNF α pour le traitement des douleurs neuropathiques et l'inflammation (approche phénotypique et moléculaire).

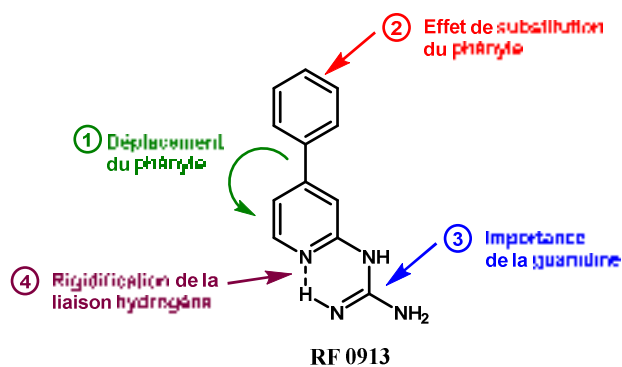


Figure 41. Modifications structurales envisagées autour du RF 0913

Au cours de cette optimisation structurale, nous avons étudié :

1- la position du phényle

Afin de définir la position optimale du phényle initialement en position 4 (Figure 42), il a été déplacé successivement en position 3 (composé **44**), 5 (composé **45a**) et 6 (composé **46a**).

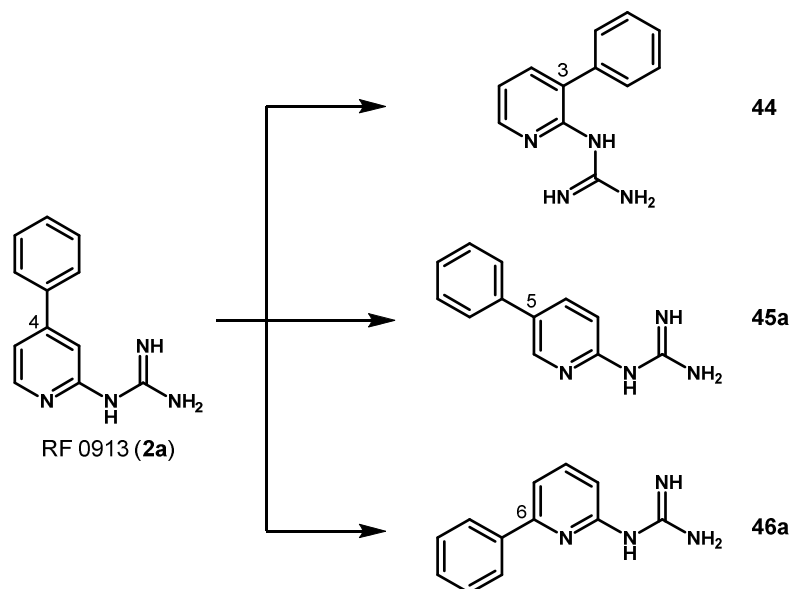


Figure 42. Déplacement du groupement phényle

Parallèlement à ce travail de RSA autour du RF 0913 (**2a**), nous avons également réalisé une étude topologique autour de l'isomère **46a** et ceci pour 2 raisons : 1) **46a** a montré une activité inhibitrice intéressante de la protéine kinase MSK1 (Chapitre 2.7 Passage d'une approche phénotypique à une approche moléculaire : développement d'inhibiteurs de MSK1, page 99) ; et 2) les méthodes de synthèses sont identiques.

2- l'effet de substitution du groupement phényle

Le groupement phényle a été substitué afin d'optimiser localement son interaction avec la cible biologique. Pour le choix des substituants, nous avons réalisé une étude systématique mais nous sommes également inspirés de la méthode semi empirique de Topliss (Chapitre 1.3, page 39). Ainsi, nous avons introduit des groupements électrodonneur (OMe) et électroattracteurs (Cl et/ou

CF₃) sur les positions 2, 3 et 4 (Figure 43). Cette étude a été réalisée en parallèle sur les phényles en positions 4 (composés **2a-h**), 5 (composés **45a-g**) et 6 (composés **46a-r**) de la pyridine.

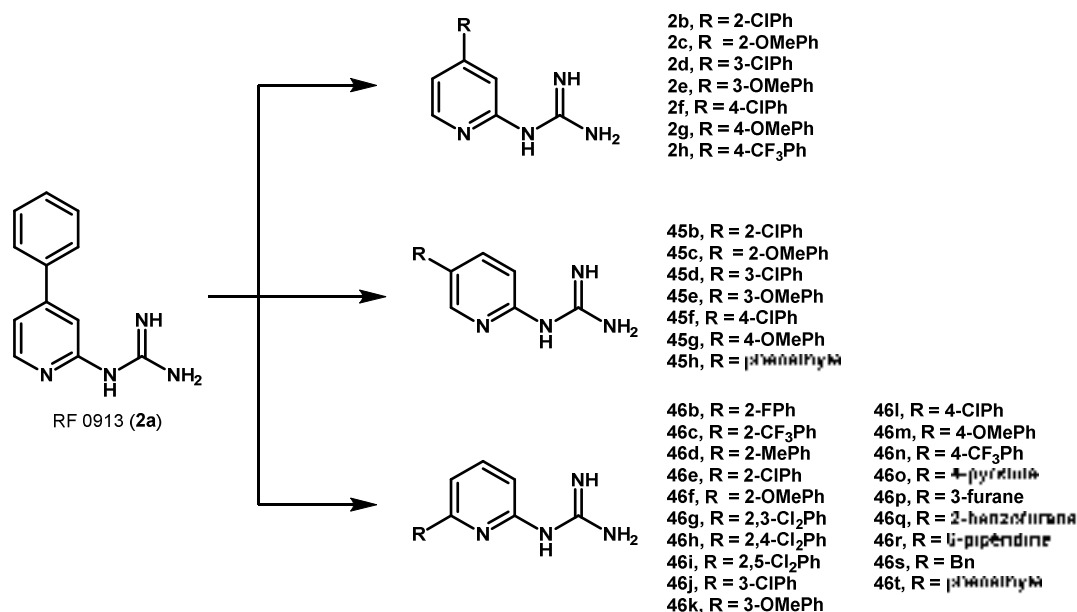


Figure 43. Effet de substitution du phényle en positions 4, 5 et 6

3- l'importance de la guanidine

Afin d'évaluer l'importance de la basicité de la fonction guanidine, un atome d'azote a été remplacé par un soufre, afin de former les dérivés de thiourées correspondants (Figure 44, composés **2i** et **46u**).

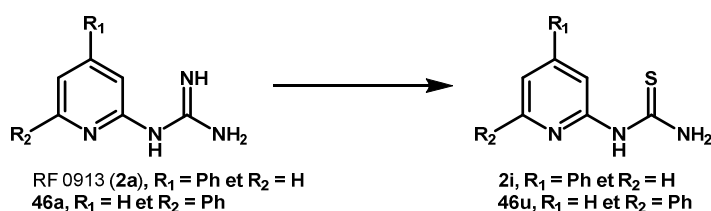


Figure 44. Importance de la fonction guanidine

4- la rigidification de la guanidine

Le dérivé de 2-guanidinopyridine présente une liaison hydrogène intramolécule entre l'azote endocylique de la pyridine et un hydrogène de la fonction guanidine. Cette liaison hydrogène permet ainsi de former conceptuellement un bicyclic (Figure 45). Afin de vérifier s'il s'agit de la conformation active et former une molécule plus drug-like et innovante, cette liaison hydrogène a été rigidifiée, formant les dérivés de 2-aminodihydroquinazolines (composés **47a-i**). Les homologues inférieurs et supérieurs des bicyclics ont également été préparés, conduisant respectivement aux dérivés de 2-aminobenzimidazoles (composés **48a-k**) et 2-aminodihydrobenzodiazépines (composés **49a-b**).

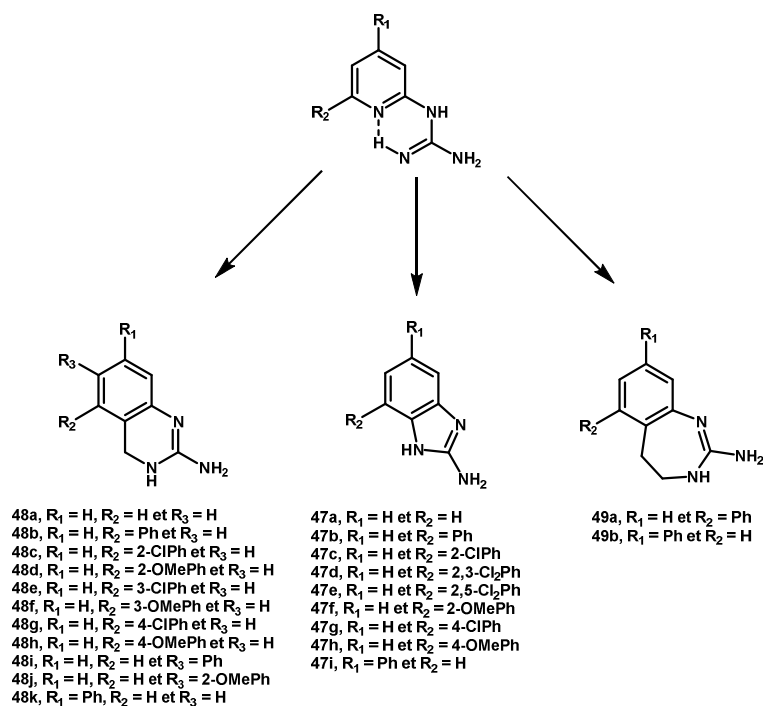


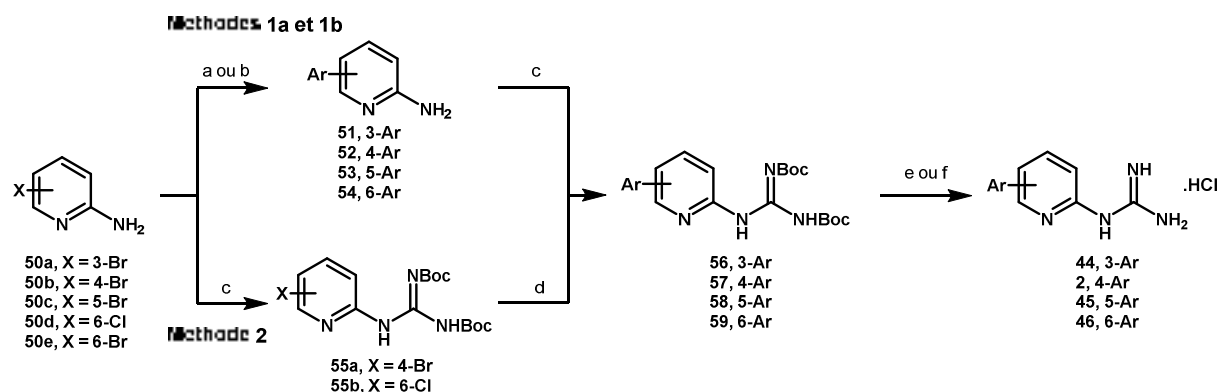
Figure 45. Analogues rigidifiés mimant la liaison hydrogène intramoléculaire

3. Synthèse des dérivés du RF 0913 (2a) et du RF 0522 (46a)

3.1. Synthèse des dérivés de pyridin-2-yl guanidines

3.1.1. Introduction d'un groupement aryle ou hétéroaryle en position 3, 4, 5 et 6

Nous avons été amenés, au cours de ce travail, à développer 2 stratégies de synthèse pour l'accès aux composés guanidinopyridines substitués **2**, **44-46** comme cela est illustré dans le Schéma 14. L'ensemble des dérivés d'aminoguanidines synthétisées au cours de ce travail est reporté dans le Tableau 12.



^aArB(OH)₂ (1.2 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), Na₂CO₃ (3.0 equiv.), Toluène:EtOH:H₂O (5:1:1), 120°C, 2h ; ^bArB(OH)₂ (1.2 equiv.), Pd(OAc)₂ (10 mol%), S-Phos (20 mol%), K₂CO₃ (4.0 equiv.), MeCN:H₂O (1:1), 100°C, 2-16h ; ^cN,N'-diBoc-S-methylisothiourée (1.0 equiv.), HgCl₂ (1.1 equiv.), NEt₃ (4.4 equiv.), DCM, ta, 16h ; ^dArB(OH)₂ (1.2 equiv.), Pd(OAc)₂ (6 mol%), X-Phos (7 mol%), Cs₂CO₃ (2.5 equiv.), nBuOH:H₂O (4:1), 50°C, 16h ; ^eHCl, Et₂O, ta, 5h ; ^fTFA:DCM (1:1), ta, 1h ; *Rendement sur 2 étapes ; # Sel de HCl.

Schéma 14. Préparation des dérivés de 2-guanidinopyridine

Entrée	Cpsé	X	Méthode	Position	Ar	Rendements (%)		
						51-55	56-59	2, 44-46
1	44	3-Br	1b	3	Ph	82	27	77 [#]
2	2a	4-Br	1b	4	Ph	71	74	76 [#]
3	2b	4-Br	2	4	2-ClPh	85	67	29 [#]
4	2c	4-Br	1b	4	2-OMePh	66	62	61
5	2d	4-Br	2	4	3-ClPh	85	72	45 [#]
6	2e	4-Br	1b	4	3-OMePh	72	77	59 [#]
7a	2f	4-Br	1b	4	4-ClPh	26		
7b	2f	4-Br	2	4	4-ClPh	85	66	68 [#]
8	2g	4-Br	1b	4	4-OMePh	72	78	63 [#]
9	2h	4-Br	1b	4	4-CF ₃ Ph	67	66	41 [#]
10	45a	5-Br	1a	5	Ph	91	66	91
11	45b	5-Br	1a	5	2-ClPh	75	78	75
12	45c	5-Br	1a	5	2-OMePh	100	70	95
13	45d	5-Br	1a	5	3-ClPh	76	77	84
14	45e	5-Br	1a	5	3-OMePh	73	69	86
15	45f	5-Br	1a	5	4-ClPh	69	77	66
16	45g	5-Br	1a	5	4-OMePh	77	75	65
17a	46a	6-Cl	1a	6	Ph	92	83	77
17b	46a	6-Cl	1a	6	Ph			80 [#]
18a	46b	6-Cl	1a	6	2-FPh	93	88	81
18b	46b	6-Cl	2	6	2-FPh	40		
19	46c	6-Cl	1a	6	2-CF ₃ Ph	88	71	74
20	46d	6-Cl	1a	6	2-MePh	90	98	92
21a	46e	6-Cl	1a	6	2-ClPh	59	92	70
21b	46e	6-Cl	2	6	2-ClPh	36		73 [#]
22	46f	6-Cl	1a	6	2-OMePh	86	80	83
23	46g	6-Br	1a	6	2,3-Cl ₂ Ph	64	89	60
24	46h	6-Br	1a	6	2,4-Cl ₂ Ph	75	95	57
25	46i	6-Br	1a	6	2,5-Cl ₂ Ph	81	97	91
26a	46j	6-Cl	2	6	3-ClPh	86	80	33
26b	46j	6-Cl	2	6	3-ClPh			42 [#]
27	46k	6-Cl	2	6	3-OMePh	86	42	99
28	46l	6-Cl	2	6	4-ClPh	86	/	33 [*]
29	46m	6-Cl	2	6	4-OMePh	86	94	79
30	46n	6-Cl	2	6	4-CF ₃ Ph	86	85	98
31	46o	6-Cl	1a	6	4-Pyridine	85	68	100
32	46p	6-Cl	2	6	3-Furane	86	44	80
33	46q	6-Cl	2	6	Benzofuran-2-yl	86	47	71

Tableau 12. Rendements obtenus lors de la synthèse des dérivés

Une première méthode met en jeu l'aminopyridine halogénée **50** comme précurseur de choix pour l'introduction d'aromatiques ou d'hétéroaromatiques diversément substitués. Pour ce faire, nous avons fait appel à la réaction de Suzuki-Miyaura à l'aide des acides boroniques commerciaux. Par la suite, une réaction de guanylation en présence de HgCl₂ et de SMe-isothiourée est effectuée. En dernière étape, nous avons déprotégé les groupements Boc en milieu acide (HCl ou TFA) pour accéder aux dérivés attendus **2, 44-46**. Il est à noter que les déprotections à l'aide d'HCl conduisent à des rendements plus faibles que celles à l'aide de TFA, car la conversion de la réaction n'est pas totale et la purification en phase inverse en présence de 0.05 % d'HCl est moins efficace.

Plusieurs conditions réactionnelles ont été utilisées lors de la réaction de Suzuki-Miyaura et ces conditions sont directement liées à la position de l'halogénure sur le noyau pyridine. En effet, il a été montré dans la littérature qu'au départ d'une amidine possédant une fonction NH₂ non protégée, l'efficacité du cycle catalytique dépend directement du pK_A du réactif halogéné (Schéma 15).^{109,110} En particulier, en présence d'un hétérocycle basique (pK_A>5), une chélation du métal avec les azotes endo et exocycliques se produit, induisant un ralentissement du cycle catalytique (Figure 46). Afin d'inhiber cette chélation de l'amidine, le groupe du Pr. Buchwald¹⁰⁹ a développé un système catalytique mettant en jeu du Pd(OAc)₂ (10 mol%) et du S-Phos (20 mol%), un ligand chélatant enrichi dans un milieu MeCN:H₂O (Méthode 1b, Schéma 14). Lorsque l'amidine est moins basique pK_A<5, la formation de la liaison C-C a été effectuée en utilisant le tetrakis (Pd(PPh₃)₄) dans un milieu toluène/EtOH/H₂O avec des rendements variant entre 59 et 100% (Méthode 1a). A titre d'illustration, au départ de la 4-bromoaminopyridine **50b**, l'utilisation de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (Tableau 12, entrée 8) en présence de Pd(OAc)₂/S-Phos a permis d'isoler le composé **52g** avec un rendement de 72% après purification. Un résultat similaire (Rdt = 85%) a été obtenu avec l'acide 2-chlorophénylboronique **52b** (entrée 3). Cependant, en mettant en jeu l'acide 4-chlorophénylboronique, ces mêmes conditions ont conduit au dérivé attendu **52f** avec un rendement de 26% (entrée 7a). A côté de la formation du produit souhaité, un produit secondaire **52f'** issu de la formation simultanée des liaisons C-C et C-N est isolé avec un rendement de 72% (Schéma 16). Ce faible résultat nous a encouragé à développer une deuxième méthode de formation des composés **2** (Méthode 2, Schéma 14).

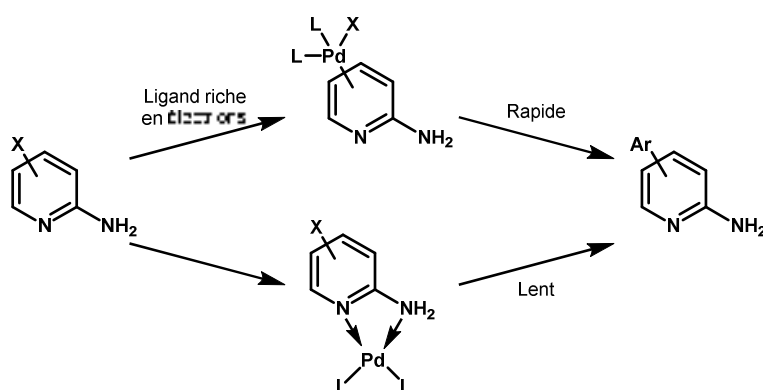


Figure 46. Influence de la nature du ligand pour la réaction de Suzuki-Miyaura avec les dérivés 2-aminopyridines

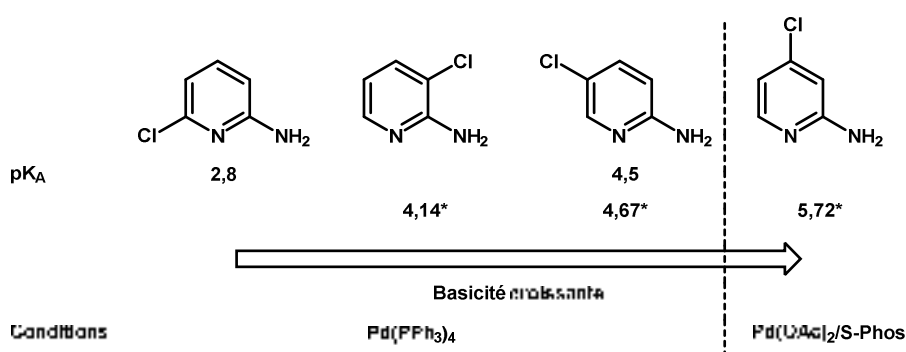


Schéma 15. Basicité des dérivés de 2-aminopyridines

*Valeur de pK_A estimé par SciFinder

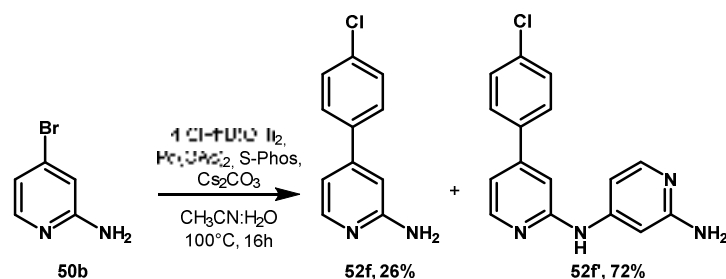
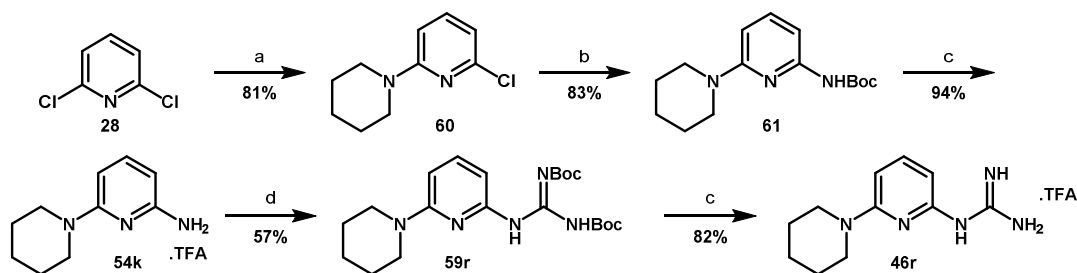


Schéma 16. Formation du produit secondaire lors de la réaction de Suzuki-Miyaura mettant en jeu la 2-aminopyridine **50b** et l'acide 4-chlorophénylboronique

En particulier, pour cette Méthode 2, nous avons inversé l'ordre des réactions et avons effectué en premier la réaction de guanylation. Les dérivés aminoguanidines ont par la suite été impliqués dans une réaction de Suzuki-Miyaura utilisant le X-Phos en présence de Pd(OAc) $_2$ et Cs $_2$ CO $_3$ dans un mélange *n*BuOH/H $_2$ O à 50 °C. Ces conditions douces de réaction décrite dans la littérature,¹¹¹ permettent de conserver les groupements Boc de la guanidine. De plus, contrairement à la Méthode 1, cette stratégie est convergente du fait que l'aryle est introduit en dernière étape. Sous ces conditions, la réaction de Suzuki-Miyaura au départ de la 4-bromoaminopyridine **50b** et de l'acide 4-chlorophénylboronique a été obtenue avec un rendement de 66% (entrée 7b). Cependant, cette réaction présente des limites. A titre d'illustration, la mise en jeu d'un acide boronique encombré (substitué en ortho) avec la 6-bromopyridine **50e** donne des rendements inférieurs à 40% (entrées 18b et 21b).

3.1.2. Introduction d'un groupement pipéridino en position 6

La synthèse de la 2-guanidino-6-pipéridinopyridine **46r** est réalisée en 5 étapes, comme illustré dans le Schéma 17.



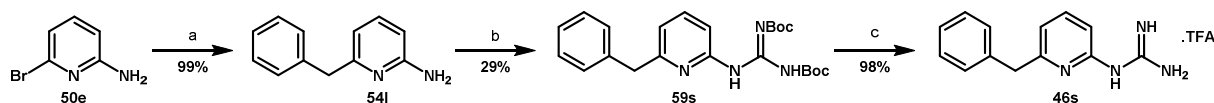
^aPiperidine (1.0 equiv.), K $_3$ PO $_4$ (4.0 equiv.), dioxane, 105°C, 36h ; ^bNH $_2$ Boc (1.1 equiv.), Pd(OAc) $_2$ (3 mol%), XantPhos (6 mol%), Cs $_2$ CO $_3$ (1.5 equiv.), dioxane, 70°C, 4h ; ^cTFA:DCM (1:1), ta, 2h ; ^d*N,N'*-diBoc-*S*-méthylisothiouree (0.95 equiv.), HgCl $_2$ (1.1 equiv.), NEt $_3$ (5.4 equiv.), DCM, ta, 16h.

Schéma 17. Préparation du composé 2-guanidine-6-pipéridinopyridine **46r**

La première étape est une réaction de substitution nucléophile aromatique (S $_N$ Ar) au départ de la 2,6-dichloropyridine **28**. Une réaction de Buchwald-Hartwig en présence de Pd(OAc) $_2$ et de XantPhos dans le dioxane, permet d'introduire en position 2 le groupement *tert*-butylcarbamate avec un rendement de 83%. Une déprotection en milieu acide conduit à l'intermédiaire clé **54k** sous la forme d'un sel de TFA avec un rendement quasi-quantitatif. Puis, une réaction de guanylation est réalisée en présence de HgCl $_2$ pour former l'intermédiaire 2-guanidino-6-pipéridinopyridine protégé **59r** avec un rendement modeste de 57%. Enfin, une déprotection des groupements Boc dans un mélange équimolaire TFA:DCM permet de former le produit désiré **46r** avec un rendement de 82%.

3.1.3. Introduction d'un groupement benzyle en position 6

La synthèse de la 6-benzyl-2-guanidinopyridine a été réalisée en 3 étapes, comme illustré dans le Schéma 18.



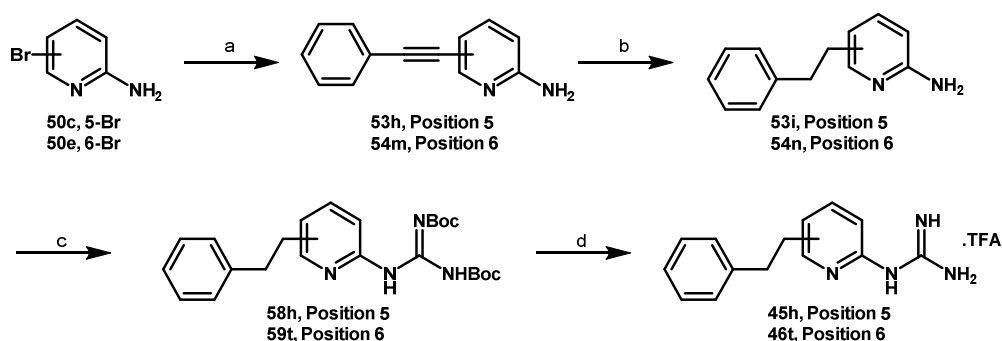
^a *B*-Benzyl-9-BBN (2.0 equiv.), Pd(OAc)₂ (5 mol%), S-Phos (10 mol%), K₃PO₄ (3.0 equiv.), THF, 100°C, 1.5h ; ^b *N,N'*-diBoc-*S*-methylisothiourée (1.0 equiv.), HgCl₂ (1.1 equiv.), NEt₃ (4.4 equiv.), DCM, ta, 16h ; ^c TFA:DCM (1:1), ta, 1h.

Schéma 18. Préparation du dérivé de 6-benzyl-2-guanidinepyridine 46s

Une réaction de Suzuki-Miyaura mettant en jeu la 2-amino-6-bromopyridine **50e** et le dérivé *B*-benzyl-9-BBN en présence du couple Pd(OAc)₂/*S*-Phos permet de former le produit de couplage **54i** avec un rendement quasi-quantitatif.¹¹² Comme précédemment, la réaction de guanylation suivie d'une étape de déprotection des fonctions Boc en milieu acide permet d'aboutir au produit **46s** souhaité.

3.1.4. Introduction d'un groupement phénéthyle en position 5 ou 6

La synthèse des homologues phénéthyles substitués en position 5 ou 6 a été réalisée en 4 étapes, comme illustré sur le Schéma 19.



Entrée	Cpsé	Position	Rendements (%)			
			53n-54m	53i-54n	58h-59t	45h-46t
1	45h	5	43	49	80	43
2	46t	6	90	63	88	56

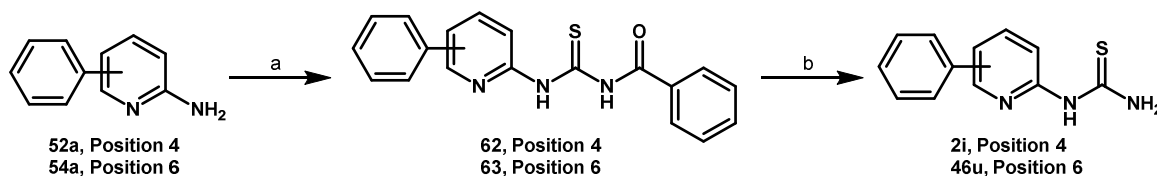
^a phénylacétylène (1.0 equiv.), PdCl₂(PPh₃)₂ (6 mol%), CuI (7 mol%), NEt₃ (3.6 equiv.), MeCN, 100°C, 3h ; (b) Pd/C (10 mol%), H₂ (70 psi), ta, 24h ; (c) *N,N'*-diBoc-*S*-methylisothiourée (0.95 equiv.), HgCl₂ (1.1 equiv.), NEt₃ (4.4 equiv.), DCM, ta, 16h ; (d) TFA:DCM (1:1), ta, 1h.

Schéma 19. Préparation des dérivés de 2-guanidine-5/6-phénéthylpyridine 45h et 46t

Une réaction de Sonogashira au départ de la 2-aminopyridine bromée correspondante (**50c** et **50e**) et du phénylacétylène est réalisée en présence de PdCl₂(PPh₃)₂ et de CuI comme catalyseurs dans l'acétonitrile à 100°C pour former respectivement les intermédiaires **53h** et **54m**. Une hydrogénation catalytique de la fonction alcyne conduit aux intermédiaires clés **53i** et **54n**. Enfin, une réaction de guanylation et une déprotection des groupements Boc en milieu acide donnent accès aux dérivés 2-guanidino-phénéthylpyridines **45h** et **46t**.

3. 2. Synthèse des dérivés de *N*-pyridyl thiourée

La synthèse des dérivés de *N*-pyridyl thiourée substituée en position 4 et 6 est réalisée au départ des intermédiaires clés 2-amino-4/6-phénylpyridine **2i** et **46s** en 2 étapes, comme illustré dans le Schéma 20.



Entrée	Cpsé	Position	Rendements (%)	
			62-63	2, 46
1	2i	4	74	60
2	46u	6	97	36

^a Isothiocyanate de benzoyle (1.1 equiv.), THF, 70°C, 14h ; ^b NaOH (3.0 equiv.), EtOH:H₂O (1:1), 80°C, 1.5h.

Schéma 20. Préparation des dérivés de *N*-pyridyl thiourée **2i** et **46s**

Une première réaction de S_NAr mettant en jeu la 2-amino-4/6-phénylpyridine (**52a/54a**) et l'isothiocyanate de benzoyle permet d'introduire le groupement thiourée *N*-benzoylé avec des rendements respectifs de 74 et 97% selon la position de l'aromatique (Schéma 20). Puis, une déprotection du benzoyle en milieu basique conduit aux dérivés de thiourées correspondants **2i** et **46s**. Il est à noter que le faible rendement obtenu pour le composé **46u** résulte d'une perte du produit lors de la purification sur chromatographie en phase inverse. Ce rendement n'a pas été optimisé.

3. 3. Synthèse des dérivés de 2-aminodihydroquinazolines

Différentes méthodes de préparation des dihydroquinazolines ont été décrites dans la littérature, comme illustré dans la Figure 47. Ceci résulte du fait que ces dérivés de guanidines cycliques ont été étudiés pour différentes propriétés pharmacologiques, par exemple comme antidépresseurs (ligands des 5HT3),¹¹³⁻¹¹⁵ anti-Alzheimer (inhibiteur de bêta-Sécrétase)¹¹⁶ où pour les désordres psychiatriques (antagonistes 5HT5A/5HT7).¹¹⁵

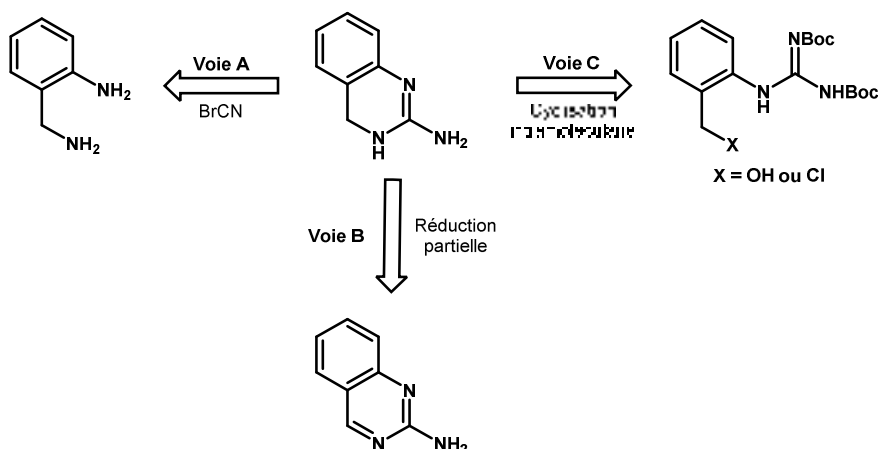
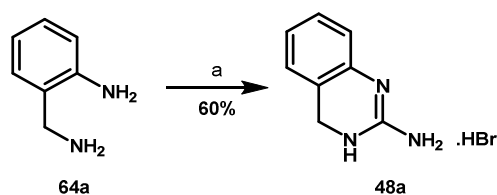


Figure 47. Différentes voies de synthèse des dérivés de 2-aminodihydroquinazolines

La voie A consiste à cyclocondenser un dinucléophile 1,5, la 2-aminobenzylamine **64a** à l'aide d'un diélectrophile 1,1, le BrCN.¹¹⁷ Ces conditions de réactions permettent de former de manière efficace le dérivé de 2-aminodihydroquinazoline non substitué **48a** sous la forme d'un sel de HBr avec un rendement de 60% (Schéma 21).



^aBrCN (1.5 equiv.), toluène, 110°C, 4h.

Schéma 21. Synthèse du dérivé de 2-aminodihydroquinazoline non substitué 48a

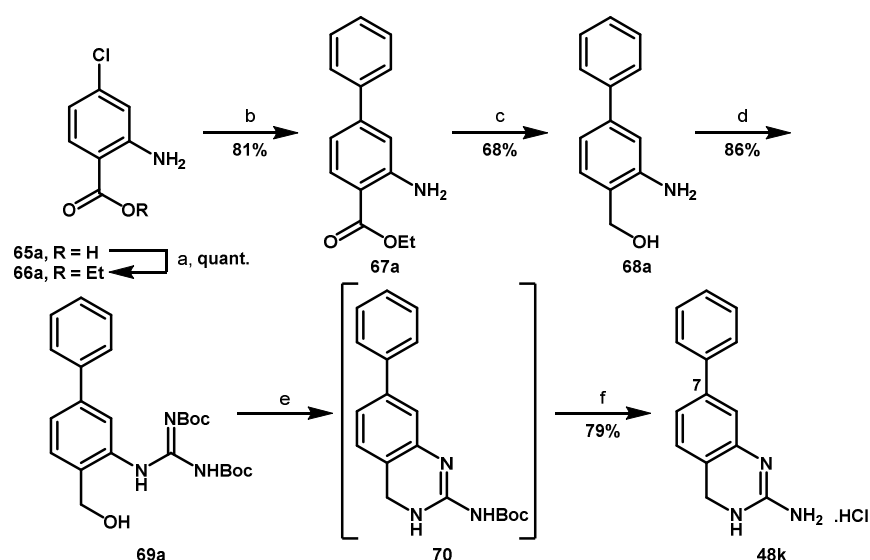
La voie B met en jeu une hydrogénation partielle de dérivés de quinazolines sous l'action du triéthylsilane et du TFA. Cette hydrogénation partielle a été décrite dans la littérature¹¹⁸ et nécessite cependant au préalable la préparation de la quinazoline substituée non commerciale.

Enfin, la voie C utilise comme précurseur de choix la 2-chlorométhylphénylguanidine pour réaliser une cyclisation intramoléculaire par Mitsunobu ou par substitution nucléophile. Cette dernière stratégie a plus particulièrement été développée au laboratoire compte-tenu de la grande accessibilité commerciale des anthranilates substitués.

Le choix de la méthode utilisée pour nos constructions des dihydroquinazolines dépend 1) de la disponibilité des matières premières commerciales et 2) de la position et la nature des substituants sur le noyau benzylique.

3.3.1. Introduction d'un groupement phényle en position 7

L'introduction d'un phényle en position 7 utilise comme précurseur de choix le 5-chloroanthraliate d'éthyle **66a** comme illustré dans le Schéma 22.



^aH₂SO₄ (10.7 equiv.), EtOH, 90°C, 4h ; ^bPhB(OH)₂ (1.2 equiv.), Pd(OAc)₂ (2 mol%), X-Phos (4 mol%), Cs₂CO₃ (1.7 equiv.), *n*BuOH:H₂O (4:1), 50°C, 16h ; ^cLiBH₄ (4.0 equiv.), THF, 70°C, 5h ; ^d*N,N'*-diBoc-*S*-methylisothiourée (0.95 equiv.), HgCl₂ 1.1 equiv.), NEt₃ (4.4 equiv.), DCM, ta, 16h ; ^eSOCl₂ (40.0 equiv.), DCM, 50°C, 2.5h ; ^fHCl 37%, Et₂O, ta, 6h.

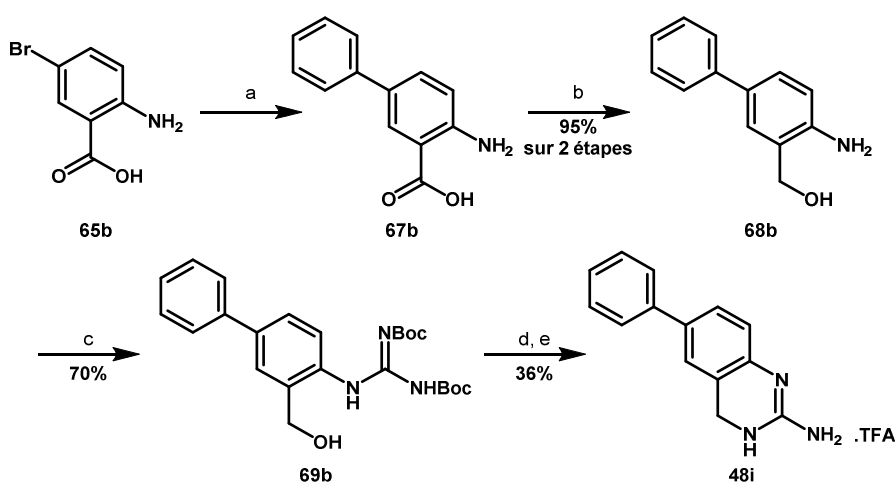
Schéma 22. Préparation du composé de 7-phényldihydroquinazoline 48k

Une première réaction de Suzuki-Miyaura mettant en jeu le couple Pd(OAc)₂/X-Phos en présence de carbonate de césium dans un milieu *n*BuOH/H₂O à 50 °C¹¹¹ permet d'isoler l'ester **67a** avec un rendement de 81% après purification. Il est à noter que ces conditions de réactions sont efficaces du fait que l'ester n'a pas été saponifié. L'utilisation de LiBH₄ conduit à l'alcool correspondant **68a** de manière quasi-quantitative. L'action de SME-isothiourée avec HgCl₂ a permis d'obtenir le dérivé guanidino protégé **69a** avec un rendement de 86%. Nous avons par la suite soumis le composé **69a** aux conditions de Mitsunobu (DIAD et PPh₃) de manière à obtenir l'aminoquinazoline **48k**, mais sans succès. C'est pourquoi, nous avons activé l'alcool en chlorure correspondant à l'aide de SOCl₂ afin de réaliser la cyclisation intramoléculaire pour former l'intermédiaire monoBoc **70**. Un traitement par HCl a donné naissance au composé attendu **48k** avec un rendement de 79% sur 2 étapes.

3.3.2. Introduction d'un groupement aromatique en position 6

3.3.2.1. Introduction du phényle non substitué

Au départ de l'acide 4-bromoanthranilique **65b**, la réaction de Suzuki-Miyaura a été réalisée dans l'eau en présence de Pd(OAc)₂ et absence de ligand à 95 °C selon un procédé de la littérature.¹¹⁹ Un traitement par LiAlH₄ a permis d'isoler l'alcool benzylique **68b** avec un rendement quasi-quantitatif pour les 2 étapes. Comme précédemment, l'amine est guanylée en présence de HgCl₂ pour former notre intermédiaire clé **69b**. Enfin, une activation de l'alcool benzylique à l'aide de SOCl₂ permet la cyclisation intramoléculaire aboutissant au produit désiré **48i** avec un rendement de 36% sur 2 étapes (Schéma 23).



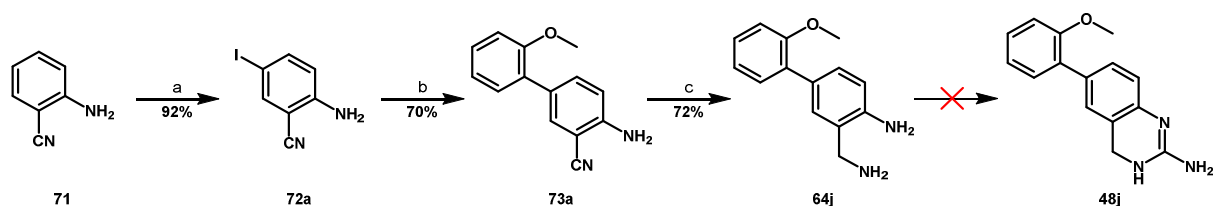
^aPhB(OH)₂ (1.1 equiv.), Pd(OAc)₂ (10 mol%), Na₂CO₃ (3.0 equiv.), H₂O, 95°C, 16h ; ^bLAH (2.5 equiv.), THF, ta, 12h ; ^c*N,N'*-diBoc-*S*-methylisothiourée (0.95 equiv.), HgCl₂ 1.1 equiv.), NEt₃ (4.4 equiv.), DCM, ta, 16h ; ^dSOCl₂ (40.0 equiv.), DCM, 50°C, 2.5h ; ^eTFA:DCM (1:1), ta, 1h.

Schéma 23. Formation du composé 6-phényldihydroquinazoline **48i**

3.3.2.2. Introduction du dérivé 2-méthoxyphényle

Dans le cas du dérivé 2-méthoxyphényle, il a été choisi d'utiliser la voie de synthèse A (Figure 47, page 83) en 4 étapes, comme illustré dans le Schéma 24.

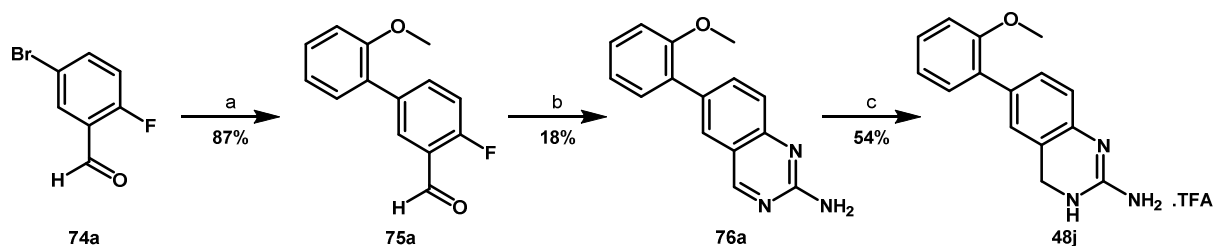
Chapitre 2. Développement de dérivés de pyridin-2-yl guanidines (RF 0913 et RF 0522) comme inhibiteurs de TNF α pour le traitement des douleurs neuropathiques et l'inflammation (approche phénotypique et moléculaire).



^aNIS (1.0 equiv.), DMF, ta, 16h ; ^bPhB(OH)₂ (1.2 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), Na₂CO₃ (3.0 equiv.), Toluène:EtOH:H₂O (5:1:1), 120°C, 2h ; ^cBH₃.SMe₂ (2.0 equiv.), THF, reflux, 2h.

Schéma 24. Formation du composé 6-(2-méthoxyphényl)dihydroquinazoline 48j : Voie A

Une réaction d'iodation mettant en jeu le 2-aminobenzonitrile **71** et le NIS est réalisée régiosélectivement en position para de la fonction amine¹²⁰ avec un rendement de 92%. Puis, une réaction de Suzuki-Miyaura dans les conditions conventionnelles (Pd(PPh₃)₄) permet d'introduire le groupement 2-méthoxyphényle. Une réduction du groupement cyano à l'aide du complexe BH₃.SMe₂¹²¹ permet de former notre intermédiaire clé 2-aminobenzylamine **64j** avec un rendement de 72%. Enfin, l'étape clé de cyclocondensation à l'aide de BrCN n'a pas abouti. Nous avons observé la formation de produits polaires non identifiés. C'est pourquoi, nous avons construit au préalable la quinazoline **76a** convenablement substituée (Voie B) comme décrit dans le Schéma 25.



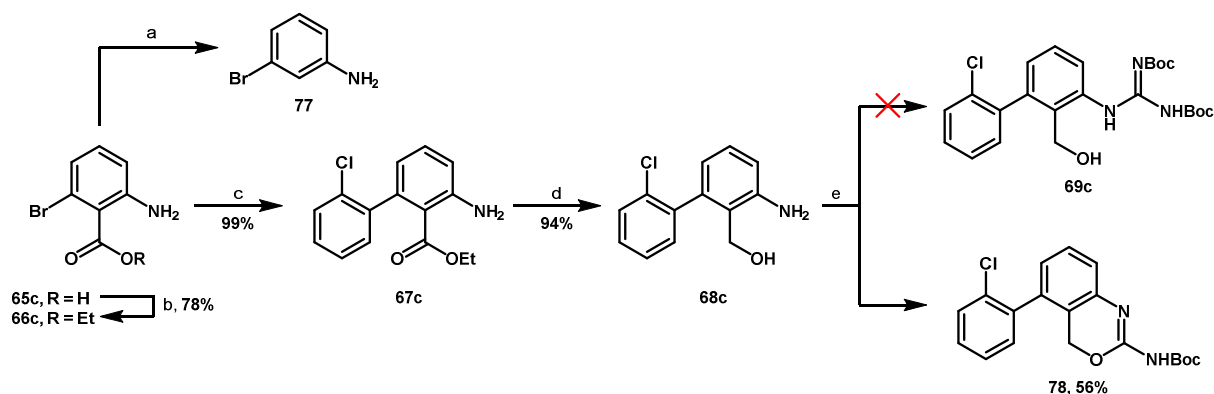
^a2-OMePhB(OH)₂ (1.2 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), Na₂CO₃ (3.0 equiv.), Toluène:EtOH:H₂O (5:1:1), 120°C, 2h ; ^bCarbonate de guanidine (1.25 equiv.), DIEA (2.5 equiv.), NMP, 150°C, 16h ; ^cEt₃SiH (2.45 equiv.), TFA (4.96 equiv.), DCM, ta, 16h.

Schéma 25. Formation du dérivé 6-(2-méthoxyphényl)dihydroquinazoline 48j : Voie B

La première étape a consisté à réaliser une réaction de Suzuki-Miyaura sur le 5-bromo-2-fluorobenzaldéhyde **74a** en présence de Pd(PPh₃)₄ pour former l'intermédiaire **75a** avec un rendement de 87%. Une seconde réaction mettant en jeu le carbonate de guanidine permet d'introduire la fonction guanydine par S_NAr de l'atome de fluor. Puis, une cyclisation intramoléculaire avec la fonction aldéhyde permet de former directement l'intermédiaire quinazoline clé **76a**⁷² avec un rendement de 18%. Ce faible rendement peut être expliqué par la faible solubilité du dérivé quinazoline, qui a probablement cristallisé lors de la purification sur gel de silice. Enfin, une réduction partielle du cycle pyrimidine à l'aide d'Et₃SiH permet d'isoler le produit souhaité **48j** avec un rendement de 54%.¹¹⁸

3.3.3. Introduction d'un groupement phényle en position 5

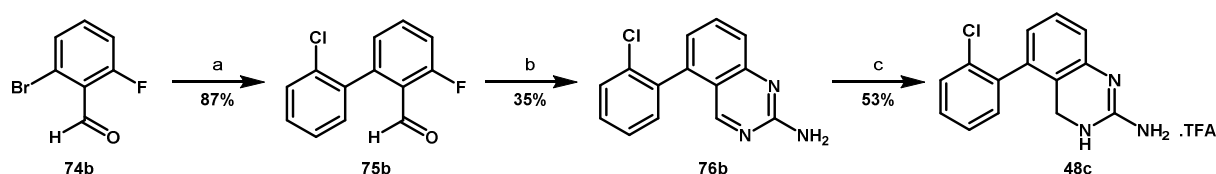
Cette synthèse met en jeu le dérivé anthranilate **65c** selon la voie C (Schéma 26).



^aH₂SO₄ (10.7 equiv.), EtOH, 90°C, 16h ; ^bEtI (1.5 equiv.), NaH (1.5 equiv.), DMF, ta, 2 jours ; ^c2-ClPhB(OH)₂ (1.2 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), Na₂CO₃ (3.0 equiv.), Toluène:EtOH:H₂O (5:1:1), 120°C, 2h ; ^dLiBH₄ (4.0 equiv.), THF, 70°C, 5h ; ^eN,N'-diBoc-S-methylisothiourée (0.95 equiv.), HgCl₂ 1.1 equiv.), NEt₃ (4.4 equiv.), DCM, ta, 16h.

Schéma 26. Utilisation de la voie C : formation de la benzo oxazine 78

Une première étape d'estérification en milieu acide a conduit de manière inattendue au dérivé décarboxylé **77**. Par contre, par action de NaH et d'iodure d'éthyle, l'ester **66c** a été obtenu avec un rendement de 78%. L'utilisation du palladium tetrakis (Pd(PPh₃)₄) dans les conditions classiques de Suzuki-Miyaura a permis d'introduire le fragment 2-chlorophényle avec un rendement de 94% (**67c**). La réduction de la fonction ester à l'aide de LiBH₄ permet d'isoler l'alcool benzylique **68c** de manière quasi-quantitative. Enfin, lors de la réaction de guanylation, le produit souhaité **69c** n'a pas été isolé. Nous avons observé une cyclisation intramoléculaire spontanée entre l'alcool benzylique et la guanidine protégée, formant un dérivé de benzoxazine **78** avec un rendement de 56%. La structure du composé a été confirmée par spectrométrie de masse et par RMN. Sur le spectre RMN du ¹H de cette molécule, le groupement CH₂ résonne sous la forme d'un système AB à 4.89 et 5.06 ppm. Au vue de ces résultats, nous avons changé notre stratégie en construisant au préalable la quinazoline **76b** (voie B). La synthèse est décrite dans le Schéma 27.

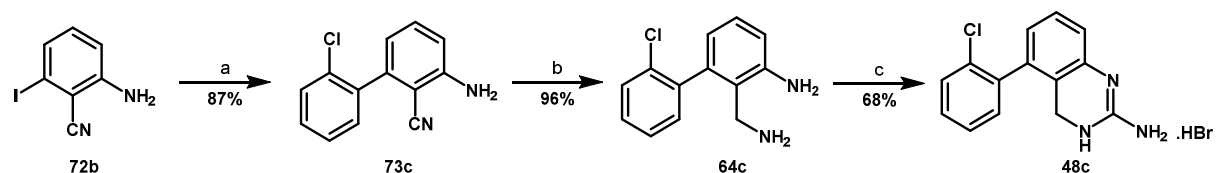


^a2-ClPhB(OH)₂ (1.2 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), Na₂CO₃ (3.0 equiv.), Toluène:EtOH:H₂O (5:1:1), 120°C, 2h ; ^bCarbonate de guanidine (1.25 equiv.), DIEA (2.5 equiv.), NMP, 150°C, 16h ; ^cEt₃SiH (2.45 equiv.), TFA (4.96 equiv.), DCM, ta, 16h.

Schéma 27. Formation du dérivé 5-(2-chlorophényl)dihydroquinazoline 48c : Voie B

Une réaction de Suzuki-Miyaura mettant en jeu le 2-bromo-6-fluorobenzaldéhyde **74b** et l'acide 2-chlorophénylboronique en présence de Pd(PPh₃)₄ permet d'obtenir l'intermédiaire **75b** avec un rendement de 87%. Une cyclocondensation thermique à l'aide de carbonate de guanidine à 150°C⁷² a permis d'isoler le dérivé quinazoline **76b** avec un rendement médiocre et non optimisé de 35%. Enfin, l'hydrogénation partielle du cycle pyrimidine¹¹⁸ à l'aide d'Et₃SiH et de TFA permet d'isoler le produit désiré **48c** avec un rendement global pour les 3 étapes de 16%. Au vue du faible rendement global de cette stratégie et de l'intérêt pharmacologique de ces dérivés 5-phényl-dihydroquinazolines, il a été décidé d'optimiser la méthode de synthèse de ces composés. Pour cela, une troisième stratégie basée sur la voie de synthèse A (Figure 47) a été employée, comme illustré dans le Schéma 28.

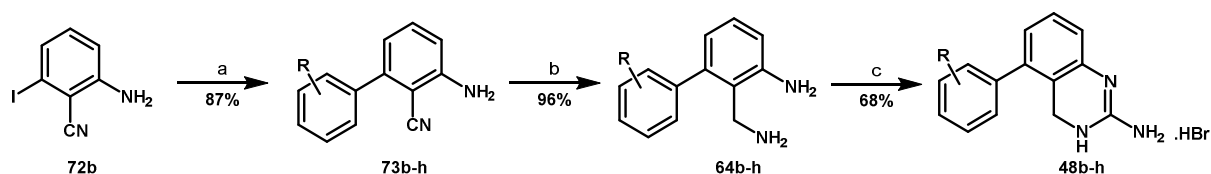
Chapitre 2. Développement de dérivés de pyridin-2-yl guanidines (RF 0913 et RF 0522) comme inhibiteurs de TNF α pour le traitement des douleurs neuropathiques et l'inflammation (approche phénotypique et moléculaire).



^a 2-ClPhB(OH)₂ (1.2 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), Na₂CO₃ (3.0 equiv.), Toluène:EtOH:H₂O (5:1:1), 120°C, 2h ; ^b BH₃.SMe₂ (2.0 equiv.), THF, reflux, 2h ; ^c BrCN (1.5 equiv.), toluène, 110°C, 4h.

Schéma 28. Formation du dérivé 5-(2-chlorophényl)dihydroquinazoline 48c : Voie A

Au départ du 2-amino-6-iodobenzonitrile **72b**, une réaction de Suzuki-Miyaura à l'aide du palladium tetrakis (Pd(PPh₃)₄) a conduit au produit de couplage **73c** avec un rendement de 87%. Puis une réduction du groupement cyano à l'aide du complexe BH₃.SMe₂¹²¹ permet de former l'intermédiaire diamino **64c** de manière quasi-quantitative. Enfin, la cyclisation à l'aide de BrCN¹¹⁷ permet d'isoler le dérivé de dihydroquinazoline souhaité **48c** avec un rendement global de 57%. Au vue de l'amélioration significative du rendement global avec cette stratégie de synthèse, les dérivés de 5-aryldihydroquinazolines diversement substitués ont été préparés par cette dernière méthode (Schéma 29).



Entrée	Cpsé	R	Rendements (%)		
			73	64	48
1	48b	H	91	89	47
2	48d	2-OMe	80	70*	70
3	48e	3-Cl	94	75	49
4	48f	3-OMe	87	71	65
5	48g	4-Cl	88	73	79
6	48h	4-OMe	92	76	15

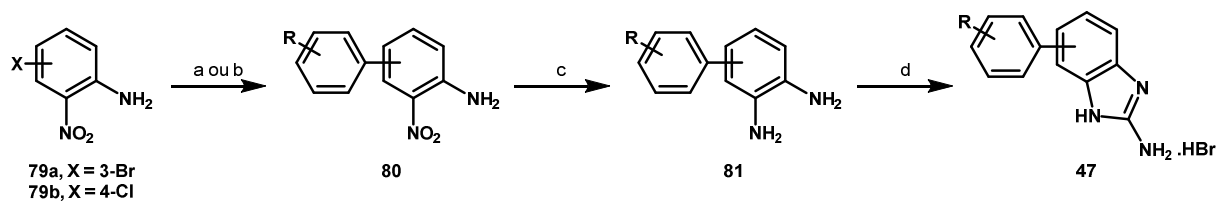
Schéma 29 Préparation des dérivés de dihydroquinazolines substituées en position 5, composés 48

*AlCl₃ (3.0 equiv.), LAH (12.0 equiv.), THF, ta, 22h.

Il est à noter que dans le cas de la 5-(2-méthoxyphényl)dihydroquinazoline **48d**, il est nécessaire de modifier les conditions de réduction du groupement cyano. En effet, l'étape de cyclocondensation à l'aide de BrCN a conduit à la formation de produits secondaires polaires qui n'ont pas été caractérisés. De ce fait, la dihydroquinazoline souhaitée **48d** n'a pu être isolée avec une pureté satisfaisante (> 95%). Afin de pallier à ce problème, l'étape de réduction a été réalisée à l'aide de LAH en présence d'AlCl₃¹²² avec un rendement de 70%.

3. 4. Synthèse des dérivés de 2-aminobenzimidazoles

Les homologues inférieurs, 2-aminobenzimidazoles, ont été préparés en 3 étapes, comme illustré dans le Schéma 30.



Entrée	Cpsé	Conditions	X	R	Rendements (%)		
					80	81	47
1a	47b	a	3-Br	H	48		
1b	47b	b	3-Br	H	81	100	74
2	47c	a	3-Br	2-Cl	87	100	48
3	47d	a	3-Br	2,3-Cl ₂	64	100	31
4	47e	a	3-Br	2,5-Cl ₂	46	100	61
5	47f	a	3-Br	2-OMe	84	98	54
6a	47g	a	3-Br	4-Cl	17		
6b	47g	b	3-Br	4-Cl	78	68	49
7	47h	a	3-Br	4-OMe	66	86	71
8	47i	a	4-Cl	H	93	81	63

Schéma 30. Formation des dérivés de phénylbenzimidazoles 47

^aRPhB(OH)₂ (1.2 equiv.), Pd(OAc)₂ (10 mol%), S-Phos (20 mol%), K₂CO₃ (4.0 equiv.), MeCN:H₂O (2:1), 100°C, 3-16h ;
^bRPhB(OH)₂ (1.2 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), Na₂CO₃ (3.0 equiv.), Toluène:EtOH:H₂O (5:1:1), 120°C, 2h ; ^cSn (2.63 equiv.), HCl 37%, EtOH, 0-80°C, 1h ; ^dBrCN (1.5 equiv.), toluène, 110°C, 4h.

Une première réaction de Suzuki-Miyaura au départ des dérivés 2-nitroaniline halogénés **79a-b** permet d'introduire les groupements aryles diversement substitués. Pour cela, plusieurs conditions réactionnelles ont été utilisées. En particulier, la mise en jeu du couple Pd(OAc)₂/S-Phos s'est montrée efficace pour la plupart des acides boroniques utilisés (Schéma 30, entrées 2 à 5, 7, 8). Cependant, l'action des acides phénylboronique ou 4-chloro-phénylboronique a donnée des rendements faibles de 48 et 17% respectivement (entrées 1a et 6a). Dans ces 2 cas, nous avons observé la présence du di-adduit **80ba** et **80ga** résultant de l'attaque de l'aniline sur le bromoaryle suivi de la formation de la liaison C-C à l'aide de l'acide boronique (Schéma 31). L'utilisation de Pd(PPh₃)₄, mettant en jeu un ligand moins enrichi en électrons empêche la formation du di-adduit et les composés attendus ont été obtenus avec des rendements supérieurs à 80% (entrées 1b et 6b). La réduction du groupement nitro à l'aide d'étain en milieu acide permet de former les dérivés diaminés correspondants avec des rendements compris entre 68 et 100%. Enfin, une cyclisation à l'aide de BrCN permet d'isoler les dérivés de 2-aminobenzimidazoles **47** souhaités.

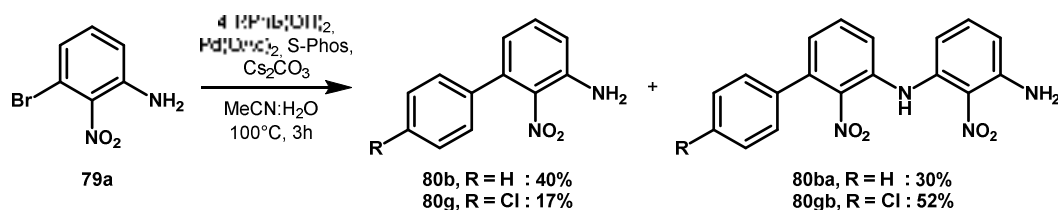
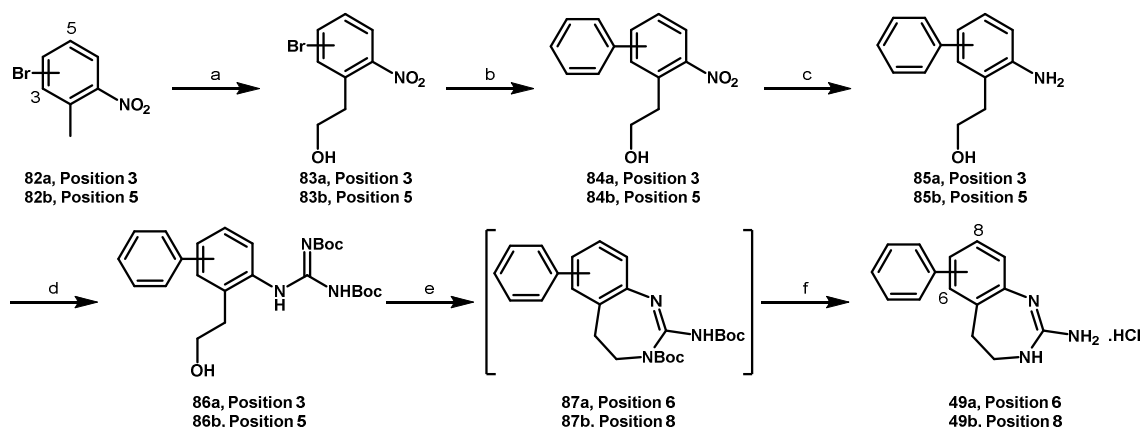


Schéma 31. Formation d'un produit secondaire lors de la réaction de Suzuki-Miyaura mettant en jeu la 3-bromo-2-nitroaniline et les acides phényl- et 4-chlorophénylboroniques

3. 5. Synthèse des dérivés de 2-aminodihydrobenzo-1,3-diazépine

Les dérivés de dihydrobenzodiazépines **49a-b** ont été synthétisés en 6 étapes, comme illustré dans le Schéma 32.



Entrée	Cpsé	Position	83	84	85	86	49
1	49a	6	77	91	100	98	49*
6	49b	8	75	92	99	78	43*

Schéma 32. Formation des composés de dihydrobenzodiazépines

^aCH₂O (1.0 equiv.), Triton B (6.6 mol%), DMSO, 90°C, 2h ; ^bPhB(OH)₂ (1.1 equiv.), Pd(OAc)₂ (2 mol%), TBAB (1.0 equiv.), K₂CO₃ (2.5 equiv.), H₂O, 70°C, 3h ; ^cPd/C (10 mol%), H₂ (60 psi), MeOH, ta, 12h ; ^dN,N'-diBoc-S-methylisothiourée (0.95 equiv.), HgCl₂ (1.1 equiv.), NEt₃ (4.4 equiv.), DCM, ta, 16h ; ^eDIAD (2.0 equiv.), PPh₃ (2.0 equiv.), THF, ta, 3h ; ^fHCl 4.0N dans du dioxane, ta, 16h ; *Rendement sur 2 étapes.

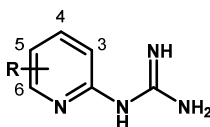
Les dérivés 6-bromo et 4-bromo-2-nitrotoluène **82** sont mis en réaction en présence de paraformaldéhyde et de Triton B dans le DMSO, conduisant aux dérivés phényléthanol **83** avec des rendements respectifs de 75 et 37% après purification sur colonne de silice (Schéma 32). La seconde étape est une réaction de Suzuki-Miyaura réalisée à l'aide de Pd(OAc)₂ et en l'absence de ligand, dans un milieu aqueux en présence d'un catalyseur et d'un transfert de phase (TBAB).¹²³ Sous ces conditions, les intermédiaires **84** sont isolés avec des rendements respectifs de 81 et 91% en fonction de la position du phényle. Une hydrogénation catalytique de la fonction nitro, suivi d'une réaction de guanylation à l'aide de la SME isothiourée, permet de former les intermédiaires clés **86**. Par la suite, une réaction de Mitsunobu intramoléculaire permet de former le châssis benzo-dihydroquinazoline **87**. Enfin, une déprotection des groupements Boc en milieu acide permet d'aboutir aux dérivés de dihydroquinazolines **49** souhaités.

4. Analyse RSA autour du RF 0913 (2a)

Les différents composés synthétisés ont été testés *in vitro* pour leur activité inhibitrice sur les cytokines pro-inflammatoires TNF α et IL1 β . Une mesure de la viabilité cellulaire a été également réalisée. Comme précédemment, ces tests ont été réalisés par la plateforme PCBIS (UMS 3286). On donne dans les tableaux les pourcentages d'inhibition à 10 μ M pour le TNF α et IL1 β , ainsi que la viabilité cellulaire. Pour les molécules les plus actives, les valeurs d'IC₅₀ seront également reportées.

4. 1. Etude de la position du phényle

Cette première évaluation vise à déterminer l'impact de la position du phényle sur l'activité de la molécule (Tableau 13).



Entrée	Cpsé	R	TNF α		IL1 β		Viabilité (%)
			%inhib à 10 μ M (%)	IC ₅₀ (μ M)	%inhib à 10 μ M (%)	IC ₅₀ (μ M)	
1	44	3-Ph	11	ns	1	ns	108
2	2a	4-Ph	67	1.2 \pm 0.1	91	5.8 \pm 0.4	72
3	45a	5-Ph	-9	ns	-1	ns	97
4	46a	6-Ph	18	18.6 \pm 0.9	3	>30	100

Tableau 13. Influence de la position du phényle sur le châssis pyridine

Viabilité \geq 80%

80% \geq Viabilité > 60%

60% > Viabilité

ns = non significatif

Notre composé de référence, le RF 0913 (**2a**) présente un pourcentage d'inhibition sur le TNF α de 67% avec une IC₅₀ de 1.19 \pm 0.03 μ M et une viabilité de 67%. Cependant, ce composé n'est pas sélectif vis-à-vis d'IL1 β et présente pour cette cytokine une IC₅₀ de 5.79 \pm 0.38 μ M. Enfin, la position du phényle semble critique du fait que le déplacement du phényle en positions 3, 5 et 6 conduit à des produits inactifs.

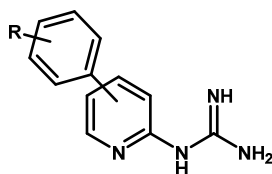
4. 2. Influence de la nature de la substitution du phényle

Dans un deuxième temps, nous avons voulu évaluer la possibilité de substitution des pyridines guanidines sur le phényle en position 4 mais aussi en positions 5 et 6 (Tableau 14). Cette exploration aromatique devrait permettre de préciser les substitutions optimales sur cette partie aromatique de la molécule.

4.2.1. Substitution du phényle en 4

On peut tout d'abord constater une perte totale de l'activité inhibitrice TNF α mais aussi IL1 β , lorsque l'on introduit un groupement accepteur de liaison hydrogène (OMe) en position ortho du phényle (entrée 3). Cependant, lorsque le reste méthoxylé est déplacé en position méta ou para (entrées 5 et 7), on restaure l'activité inhibitrice de ces composés avec un pourcentage d'inhibition à 10 μ M pour TNF α du même ordre de grandeur que notre hit de référence (RF 0913, **2a**). De plus, la présence en position méta du méthoxy inverse la sélectivité pour IL1 β avec un pourcentage d'inhibition de 29% contre 91% pour notre hit (comparer les entrées 1 et 5). Enfin, ce composé **2e** présente une viabilité cellulaire de 66%, toujours comparable à notre molécule de référence contre 34% pour son régioisomère **2g** (entrée 7). La substitution du phényle par un chlore est tolérée quelque soit sa position sur l'aromatique (entrées 2, 4 ou 6), avec une activité inhibitrice similaire sur TNF α comparée au hit de référence. Par contre, le profil de sélectivité par rapport à IL1 β varie. En particulier, lorsque le chlore est introduit en ortho du phényle, le pourcentage d'inhibition sur IL1 β diminue à 23% contre 91% pour le RF 0913 (**2a**). Cependant, il est important de noter que pour ces 3 dérivés, la viabilité cellulaire chute de manière drastique, mettant en avant un effet cytotoxique des molécules. Le remplacement du chlore en position para par un CF₃ donne des résultats similaires

(comparer les entrées 6 et 8). Les inhibitions mesurées sur les cytokines pro-inflammatoires seraient donc biaisées par la mort des cellules, ne produisant plus de TNF α et d'IL1 β .



Entrée	Cpsé	Position	R	TNF α		IL1 β		Viabilité (%)
				%inhib à 10 μ M (%)	IC ₅₀ (μ M)	%inhib à 10 μ M (%)	IC ₅₀ (μ M)	
1	2a	4	H	67	1.2 \pm 0.1	91	5.8 \pm 0.4	72
2	2b	4	2-Cl	65	nd	23	ns	42
3	2c	4	2-OMe	10	ns	-1	ns	99
4	2d	4	3-Cl	64	nd	53	nd	38
5	2e	4	3-OMe	56	nd	29	ns	66
6	2f	4	4-Cl	69	nd	97	nd	24
7	2g	4	4-OMe	69	nd	86	nd	34
8	2h	4	4-CF ₃	71	nd	98	nd	24
9	45a	5	H	-9	ns	-1	ns	97
10	45b	5	2-Cl	82	nd	96	nd	55
11	45c	5	2-OMe	56	7.7 \pm 0.9	4	ns	78
12	45d	5	3-Cl	52	5.5 \pm 0.5	8	ns	94
13	45e	5	3-OMe	25	nd	4	ns	116
14	45f	5	4-Cl	72	nd	97	nd	23
15	45g	5	4-OMe	58	nd	48	nd	34
16	46a	6	H	18	18.6 \pm 0.9	3	ns	100
17	46e	6	2-Cl	47	19.2 \pm 1.9	9	ns	74
18	46f	6	2-OMe	7	ns	1	ns	106
19	46j	6	3-Cl	74	nd	80	nd	40
20	46k	6	3-OMe	7	ns	2	ns	104
21	46l	6	4-Cl	72	nd	77	nd	35
22	46m	6	4-OMe	27	nd	-6	ns	94

Tableau 14. Influence de la substitution du phényle en positions 4, 5 et 6

Viabilité \geq 80% 80% \geq Viabilité > 60% 60% > Viabilité

nd = non déterminé, ns = non significatif

4.2.2. Substitution du phényle en position 5

Comme mentionné dans le paragraphe 4. 1, le déplacement du phényle de la position 4 à la position 5 conduit à un composé inactif (comparer les entrées 1 et 9). Cependant, l'introduction des substituants adéquats peut restaurer l'activité inhibitrice. En particulier, l'introduction d'un atome de chlore en ortho (**45b**, entrée 10) ou para (**45f**, entrée 14) conduit à des composés d'activités inhibitrices similaires (**45f**) voir supérieur (**45b**) pour TNF α et IL1 β mais avec une cytotoxicité plus importante (55 et 23% respectivement). Lorsque le substituant chlore est en position méta (**45d**, entrée 12), on obtient un composé d'activité 5 fois moindre sur TNF α avec cependant un début de sélectivité pour IL1 β (8% à 10 μ M) et une bonne viabilité cellulaire (94%).

Cette étude a également montré la possibilité de substitution du phényle en 5 par un reste méthoxy en ortho (**45c**, entrée 11). En effet, cette substitution permet d'inhiber le TNF α à 56% à 10 μ M avec une sélectivité pour IL1 β (4% à 10 μ M) et une viabilité cellulaire de 78%. Enfin, le déplacement du méthoxy en méta (**45e**, entrée 13) ou para (**45g**, entrée 15) conduit respectivement à un composé totalement inactif ou cytotoxique.

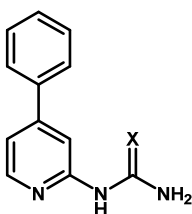
4.2.3. Substitution du phényle en 6

Comme précédemment, le déplacement du phényle de la position 4 à la position 6 conduit au RF 0522 (**46a**) qui est 10 fois moins actif que notre hit départ (RF 0913, **2a**). Aucun bénéfice n'a été observé lorsque l'on introduit un chlore en position ortho (**46e**, entrée 17). Enfin, le déplacement du chlore en positions méta (**46j**, entrée 19) et para (**46l**, entrée 21) permet d'avoir une inhibition des cytokines TNF α et IL1 β comparable à notre molécule de référence RF 0913 (**2a**). Cependant, dans les 2 cas, la viabilité cellulaire chute drastiquement à 40 et 35% respectivement. Enfin, l'introduction d'un groupement électro-donneur (OMe) dans les positions 2 (**46f**, entrée 18), 3 (**46k**, entrée 20) et 4 (**46m**, entrée 22) conduit à des composés inactifs.

Le composé de référence RF 0913 (**2a**) est puissant mais présente une cytotoxicité qui pourrait expliquer les effets anti-cytokines observés expérimentalement. On remarque aussi que tous les dérivés substitués plus puissants sont aussi plus cytotoxiques, à l'exception des dérivés 5-aryles **45c** (R=2-OMe) et **45d** (3-Cl).

4.3. Dérivé de la thiourée

La troisième évaluation vise à préciser l'importance de la guanidine sur l'activité pro-inflammatoire (Tableau 15).



Entrée	Cpsé	X	TNF α		IL1 β		Viabilité (%)
			%inhib à 10 μ M (%)	IC ₅₀ (μ M)	%inhib à 10 μ M (%)	IC ₅₀ (μ M)	
1	2a	NH	67	1.2 \pm 0.1	91	5.8 \pm 0.4	72
2	2i	S	4	ns	-1	ns	86

Tableau 15. Influence de la basicité du composé

Viabilité \geq 80%

80% \geq Viabilité > 60%

60% > Viabilité

ns = non significatif

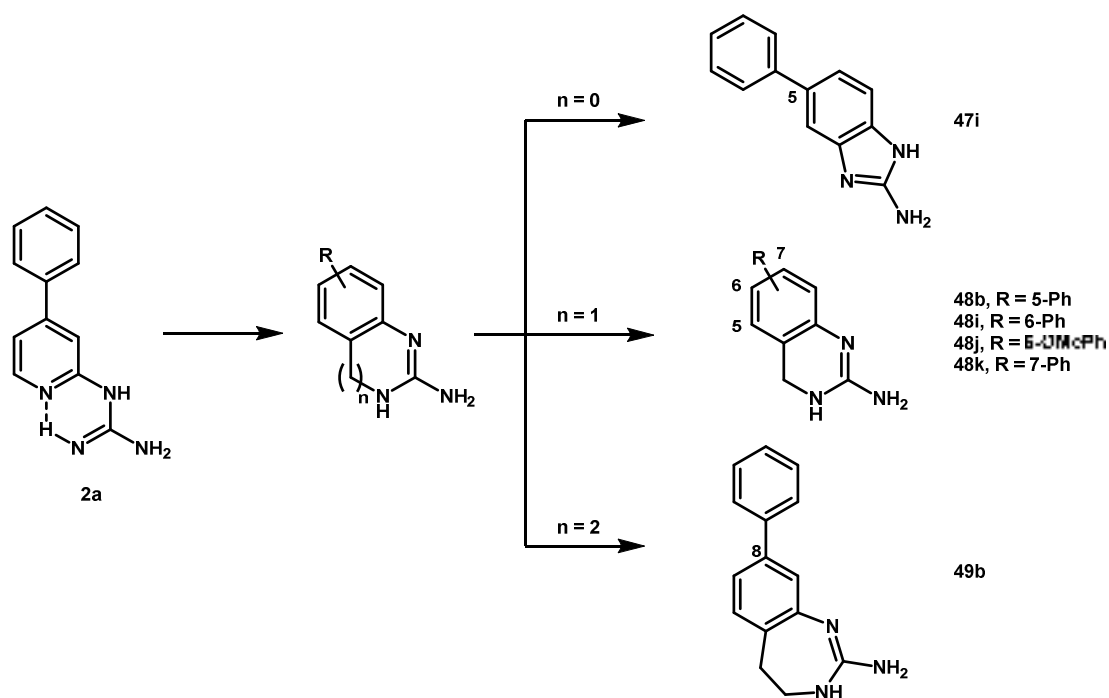
Le remplacement de la fonction basique guanidine par une fonction neutre thiourée conduit à un dérivé inactif. Ce résultat montre l'importance de la guanidine dans l'activité anti-inflammatoire. Ceci peut être expliqué par les interactions multiples de la guanidine (interactions de type électrostatique combinées avec un système accepteur/donneur de liaisons hydrogènes) au sein du site de fixation

mais également par les spécificités structurales amenées par la liaison hydrogène intramoléculaire présentée précédemment.

4. 4. Analogues cycliques du RF 0913 (dihydroquinazolines et homologues)

La conception et la synthèse des analogues rigidifiés pourraient apporter des informations supplémentaires sur la conformation active des composés. Ainsi, une manière de rigidifier serait d'introduire la guanidine dans un hétérocycle de 5, 6 ou 7 maillons. De plus, cette rigidification peut mimer la possibilité de liaison hydrogène intramoléculaire entre l'azote de la pyridine et un des NH de la guanidine⁹⁹ (Figure 45, page 78).

Les résultats *in vitro* pour les différents bicycles synthétisés sont présentés dans le Tableau 16.



Entrée	Cpsé	n	R	TNF α		IL1 β		Viabilité (%)
				%inhib à 10 μ M (%)	IC ₅₀ (μ M)	%inhib à 10 μ M (%)	IC ₅₀ (μ M)	
1	47i	0	5-Ph	15	ns	3	ns	114
2	48b	1	5-Ph	7	ns	0	ns	111
3	48i	1	6-Ph	22	nd		nd	90
4	48j	1	6-(2-OMe)Ph	13	ns	1	ns	126
5	48k	1	7-Ph	76	1.0 \pm 0.1	93	3.7 \pm 0.2	81
6	49b	2	8-Ph	-7	ns	-4	ns	100

Tableau 16. Mimétisme de la liaison hydrogène intramoléculaire potentielle : accès aux systèmes bicycliques 47-49

Viabilité \geq 80%

80% \geq Viabilité > 60%

60% > Viabilité

nd = non déterminé, ns = non significatif

Parmi tous les composés synthétisés, la 2-amino-dihydroquinazoline **48k**, portant un phényle en position 7 est le seul produit actif avec une IC₅₀ de 1.0 \pm 0.1 μ M pour TNF α et 3.7 \pm 0.2 pour IL1 β et une viabilité cellulaire de 81% (**48k**, entrée 5). Ce composé est comparable à notre hit de référence. Ce

résultat valide l'hypothèse de la liaison hydrogène intramoléculaire dans la conformation active du hit de départ. Le déplacement du phényle de la position 7 à la position 6 conduit à un produit inactif (**48i**, entrée 3). Ce dérivé peut être comparé au résultat obtenu avec le composé **45a** (Tableau 13, entrée 9). Cependant, de manière surprenante, l'effet bénéfique du 2-méthoxy observé pour le composé **45c** (Tableau 13, entrée 11) n'est pas retrouvé dans la série cyclique. En effet, le composé **48j** (Tableau 16, entrée 4) est inactif. Le déplacement du phényle en position 5 conduit également à un composé totalement inactif (**48b**, entrée 2), alors que l'analogue ouvert (pyridine guanidine) **46a** avait une activité modeste avec une IC₅₀ de 18.6±0.9 μ M sur le TNF α (Tableau 13).

Enfin l'homologue inférieur (n = 0, **47i**, entrée 1), mais aussi l'homologue supérieur (n = 2, **49b**, entrée 6) sont tous les deux inactifs. L'hypothèse pouvant être avancée pour expliquer l'inactivité de ces 2 composés est la position du phényle qui n'est probablement pas placé de manière optimale dans la poche de la cible et de ce fait ne peut pas établir les interactions spécifiques avec la cible biologique.

4. 5. Conclusion de l'analyse RSA autour du RF 0913 (**2a**)

Cette étude RSA a mis en lumière l'importance de la position du phényle en position 4 de la pyridine (RF 0913, **2a**) comme inhibiteur de la surproduction de TNF α . Des effets bénéfiques de la substitution aromatique ont été observés avec l'introduction d'un chlore, méthoxy ou CF₃, mais les produits qui en résultent se sont révélés cytotoxiques. C'est pourquoi l'étude topologique a été arrêtée à ce stade. Il est cependant intéressant de noter qu'il est possible de rigidifier la liaison hydrogène intramoléculaire du RF 0913 (**2a**) pour former un châssis bicyclique plus innovant : la dihydroquinazoline, sans modifier le profil d'activité sur les cytokines pro-inflammatoires.

Enfin, les 2 meilleures molécules (RF 0913 (**2a**) et **48k**), mises en lumière lors de l'étude topologique, ont été testées sur des modèles *in vivo* (Chapitre 2.6 Traitements de l'inflammation et des douleurs neuropathiques chez la souris : résultats *in vivo*). Ces 2 hits (RF 0913 (**2a**) et **48k**) ont été testés chez notre collaboratrice, Dr. Nelly Frossard (UMR 7200, Pharmacologie de l'inflammation), sur un modèle d'inflammation allergique des voies aériennes. Son homologue cyclique, **48k**, a quant à lui également été testé sur le modèle de douleur neuropathique chez notre partenaire, le Dr. Michel Barrot. C'est pourquoi, au préalable, nous avons été amenés à mesurer la solubilité en milieu salin (NaCl 1/1000) des ces 2 composés en utilisant la méthode décrite précédemment (Chapitre 1.6 Solubilité aqueuse, page 63).

5. Détermination de la solubilité aqueuse des composés d'intérêts dans la série

Comme illustré dans la Figure 48, le RF 0913 (**2a**) présente une solubilité aqueuse de 2,66 mg/mL. Comme attendu, le passage de pyridine guanidine à dihydroquinazoline augmente la solubilité (**48k**, 3.83 mg/mL).

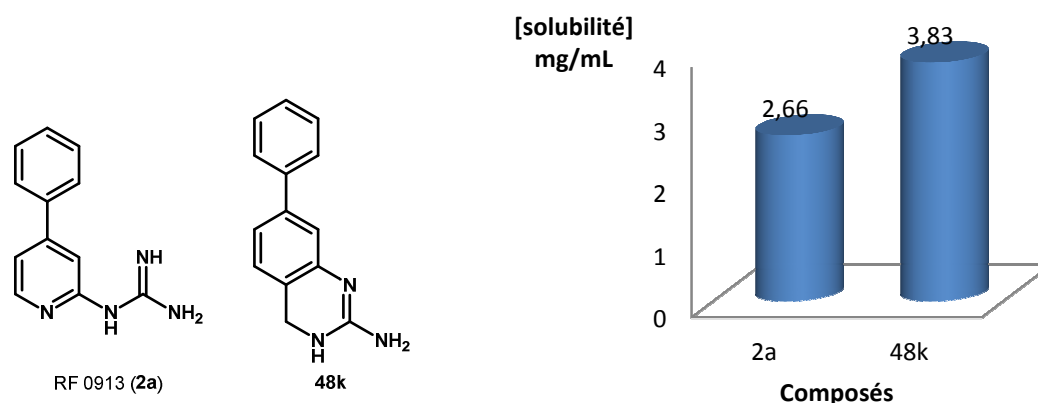


Figure 48. Solubilité dans l'eau des composés RF 0913 (2a) et 48k sous forme de sel d'hydrochlorure.

6. Traitements de l'inflammation et des douleurs neuropathiques chez la souris : résultats *in vivo*

6.1. Traitement de l'inflammation pulmonaire sur un modèle murin avec la pyridine RF 0913 (2a)

6.1.1. Présentation du modèle

Le modèle d'inflammation aiguë des voies aériennes développé par notre partenaire est représenté dans la Figure 49.

Le composé testé est solubilisé dans une solution saline contenant 5% de DMSO puis est injecté à une dose de soit 30 mg/kg, soit 5 mg/kg par voie *i.p.* à une souris mâle de 9 semaines de souche C57Bl/6. Une heure après cette injection, 1 μ g de LPS est administré à la souris par voie *intra nasale* (*i.n.*). Le LPS injecté va provoquer une réponse inflammatoire, se traduisant par une augmentation du nombre de neutrophiles, macrophages et lymphocytes, mais également par une surproduction de TNF α . Après une période de 24 heures, un lavage bronchoalvéolaire (BAL) est réalisé.¹²⁴ Pour ce faire, les souris sont sacrifiées. Après une trachéotomie, dix lavages successifs avec du sérum physiologique sont réalisés. Après centrifugation du liquide récolté pour éliminer les globules rouges, les cellules inflammatoires (neutrophiles, macrophages et lymphocytes) sont comptées et le TNF α est mesuré par à un test ELISA.

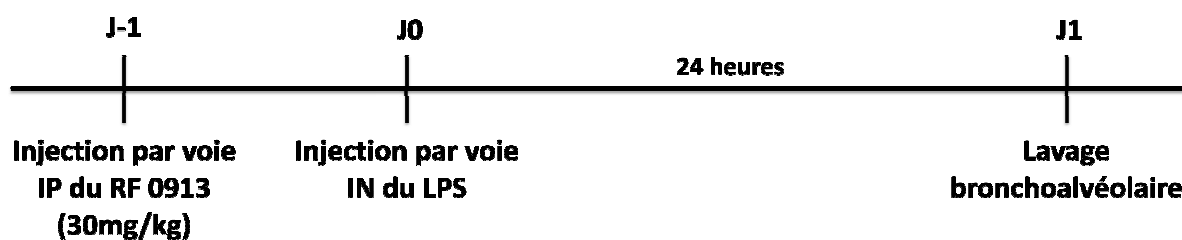


Figure 49. Modèle d'inflammation des voies aériennes

6.1.2. Résultats obtenus avec le RF 0913 (2a)

Au début du projet, la molécule RF 0913 (2a) a été testée à une dose de 30 mg/kg afin de valider l'hypothèse de départ. Les résultats obtenus sont représentés dans la Figure 50.

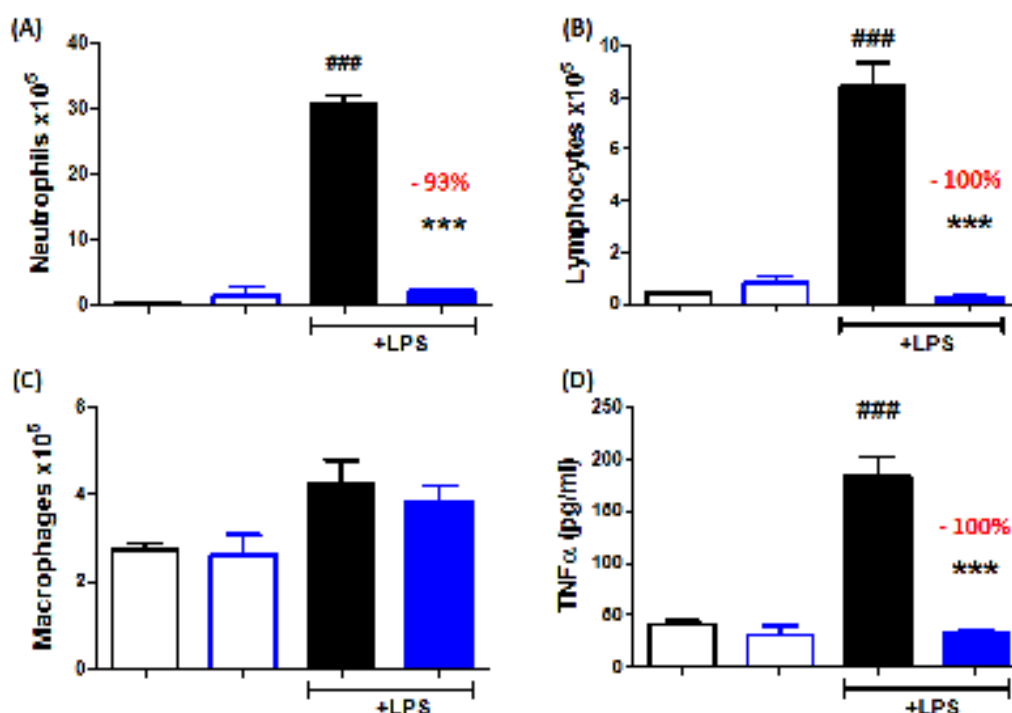


Figure 50. Résultats du test *in vivo* de RF 0913 (2a) sur un modèle d'inflammation du poumon à 30 mg/kg. (A) Neutrophiles ; (B) Lymphocytes ; (C) Macrophages ; (D) TNF α

Les contrôles négatifs (solution saline avec 5% de DMSO) sont représentés en noir, et RF 0913 (2a) en bleu.

Dans la Figure 50, les contrôles négatifs (injectés uniquement avec la solution saline avec 5% de DMSO) sont représentés en noir, et les souris traitées avec le RF 0913 (2a) sont en bleus. D'abord, nous pouvons observer que sans l'action du LPS, l'injection de RF 0913 (2a) ne modifie pas les taux basaux en neutrophiles, lymphocytes, macrophages et TNF α , ce qui sous entend que le RF 0913 (2a) n'a pas d'effet propre. Par contre, après l'injection du LPS, le RF 0913 (2a) bloque respectivement de 93 et 100% le recrutement des neutrophiles (courbe (A)) et des lymphocytes (courbe (B)). Notre molécule de référence inhibe également la totalité de la surproduction en TNF α , avec un retour au taux basal (courbe (D)). Cependant, aucun effet n'est observé sur les macrophages (courbe (C)). Il est à noter que dans ce modèle, les macrophages ne sont pas les marqueurs de l'inflammation les plus représentatifs. En effet, leurs rôles majeurs sont de contrôler l'état de santé des souris testées, qui doivent avoir un taux compris entre 2 et 3.10⁵.

Par la suite, nous avons voulu faire une étude comparative entre les molécules RF 0913 (2a) et 48k issue de notre étude topologique. Pour cela, ces 2 molécules ont été testées sur le même modèle décrit ci-dessus. Nous avons cependant choisi de baisser la dose administrée, car le composé 48k a montré des signes de toxicité à 30 mg/kg (hanches creusées, dos vouté, yeux mi-clos, déplacements lents et limités). Ainsi, l'étude a été réalisée à une dose de 10 mg/kg, donné en 2 prises égales : la première 1 heure avant l'injection de LPS et la seconde 10 heures après. Les résultats obtenus sont représentés dans la Figure 51.

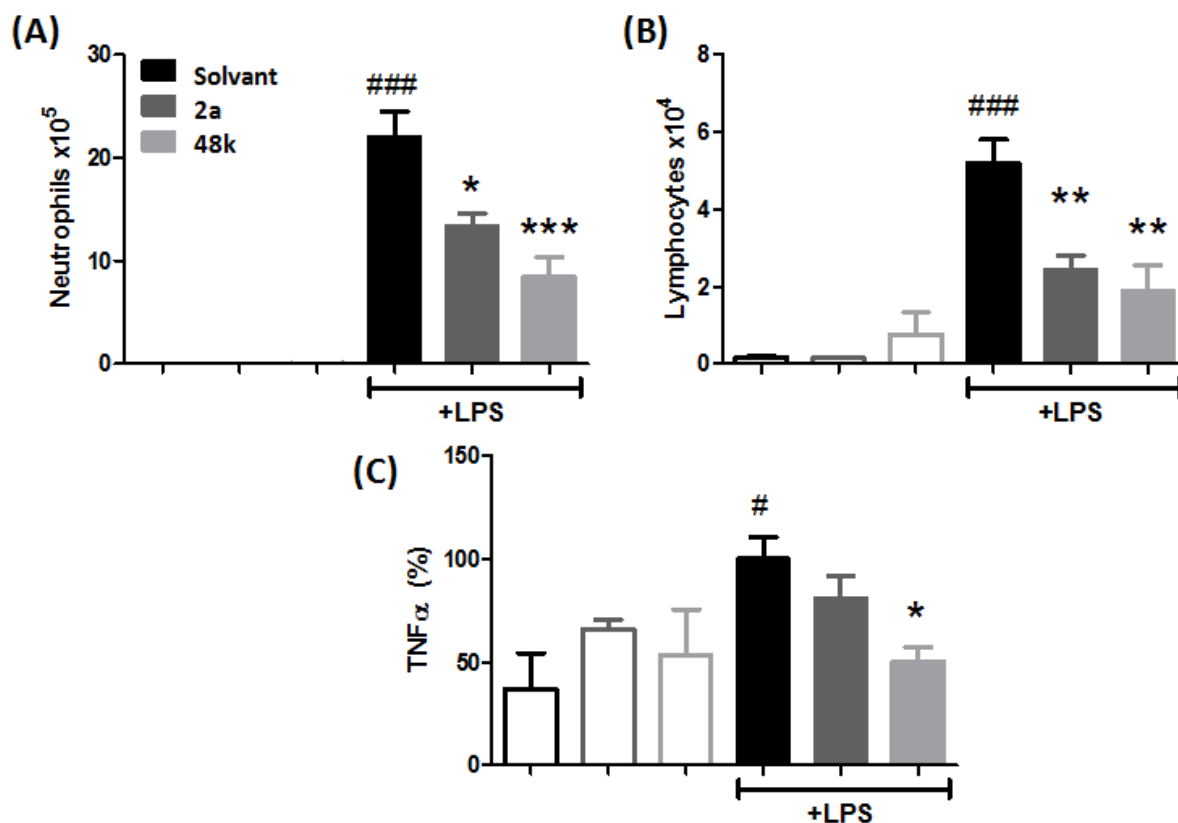


Figure 51. Résultats du test *in vivo* de RF 0913 (2a) et 48k sur un modèle d'inflammation du poumon à 10 mg/kg. (A) Neutrophiles ; (B) Lymphocytes ; (C) TNF α

Les contrôles négatifs (solution saline avec 5% de DMSO) sont représentés en noir, RF 0913 (2a) en gris foncé et 48k en gris clair.

Dans la Figure 51, les contrôles négatifs sont représentés en noir, les souris traitées avec le RF 0913 (2a) en gris foncé et celles traitées avec 48k en gris clair. Nous pouvons tout d'abord voir qu'en diminuant la dose d'un facteur 6, le RF 0913 (2a) présente toujours une activité inhibitrice sur le recrutement de neutrophiles, lymphocytes et sur la surproduction de TNF α , cependant celle-ci est amoindrie (environ 80% contre une action quasi-totale à 30 mg/kg). A cette dose, la molécule 48k présente un beau profil d'inhibition. En effet, elle réduit de 62% le recrutement des neutrophiles et de 63% celui de lymphocytes. Le composé 48k inhibe également la production du TNF α d'un facteur 2.

6. 2. Traitement des douleurs neuropathiques chez la souris à l'aide du composé 48k

En utilisant le modèle de douleur neuropathique chez la souris décrit précédemment (Chapitre 1.7. 2 Description du modèle développé chez la souris, page 68), le composé 48k a été testé en utilisant une injection quotidienne par voie *i.p.* à 2 doses : 1 et 5 mg/kg.

Comme illustré dans la Figure 52, le dérivé 48k montre un bel effet anti-allodynique au bout d'une dizaine de jours de traitement (courbe (B)). Cet effet est retardé lorsqu'on diminue la dose à 1 mg/kg (courbe (A)).

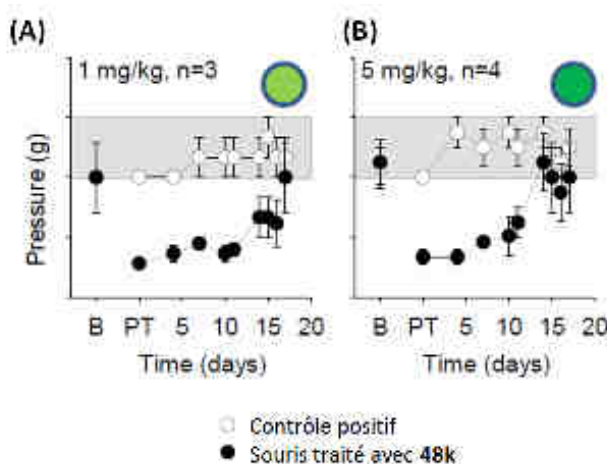


Figure 52. Résultats du test *in vivo* sur les douleurs neuropathiques chez la souris

Il est à noter que ce composé a été testé avant la mise en place du protocole par voie *per-os* (solubilisation du produit dans de l'eau du robinet en présence de 0.2% de saccharine).

7. Passage d'une approche phénotypique à une approche moléculaire : développement d'inhibiteurs de MSK1

7.1. Introduction

Comme décrit précédemment (Chapitre 1.1.6.1, page 29), l'une des voies impliquées dans la production de TNF α est celle *via* le complexe NF- κ B. Dans le but d'identifier la cible moléculaire de nos composés, nous nous sommes intéressés aux cibles impliquées dans cette cascade. En particulier, le Dr. Nelly Frossard (UMR 7200) a émis l'hypothèse d'un rôle de la kinase nucléaire MSK1 dans l'inflammation (asthme) et dans le rejet chronique du greffon après transplantation pulmonaire (bronchiolite oblitérante). Cette kinase est particulièrement intéressante, car elle est située en aval de la voie de transduction et joue un rôle important dans l'inflammation. En effet, MSK1 est responsable de la phosphorylation de la sous-unité p65 de NF- κ B, nécessaire à sa liaison au site κ B du promoteur des gènes pro-inflammatoires et à leur transcription. Cette hypothèse a été validée à l'aide d'un inhibiteur connu de MSK1 (composé H89, 7.3.4 Les inhibiteurs connus de MSK1, page 107) qui réduit l'inflammation dans des modèles murins d'asthme et de bronchiolite oblitérante par allotransplantation hétérotopique de trachée. Un criblage d'une petite chimiothèque de composés ayant un maximum de diversité structurale a mis en lumière le RF 0522 (**46a**), un dérivé de pyridine guanidine prometteur avec une IC₅₀ de 17.9 \pm 3.9 μ M. A titre de comparaison, le Fasudil, un inhibiteur de référence de MSK1, a une IC₅₀ de 4.5 μ M sur cette kinase. De manière inattendue, le RF 0913 (**2a**, notre hit de référence dans le projet autour des inhibiteurs de TNF α) c'est avéré inactif sur MSK1, alors que le RF 0522 (**46a**), moins actif sur TNF α , est prometteur sur MSK1 (Figure 53). Au vue de ce résultat, nous avons réalisé une étude topologique autour de ce dérivé, en suivant la même démarche que pour le composé RF 0913 (**2a**, Chapitre 2.2 Projet pharmacochimique autour du RF 0913 et du RF 0522, page 75).

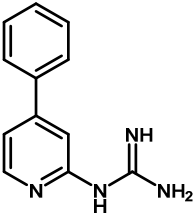
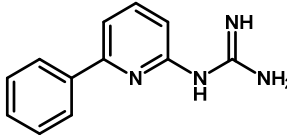
	 RF 0913, 2a	 RF 0522, 46a
IC₅₀ sur TNFα (μM)	1.2 \pm 0.1	18.6 \pm 0.9
%inhib sur MSK1 à 10μM (%)	5 \pm 1	42 \pm 9
IC₅₀ sur MSK1 (μM)	ns	17.9 \pm 3.9

Figure 53. Bilan des activités des dérivés RF 0913 (**2a**) et RF 0522 (**46a**) sur TNF α et MSK1

ns = non significatif

Cependant, avant de discuter des résultats de RSA obtenus pour MSK1, je vais définir brièvement quelques notions sur l'inflammation et le rôle de MSK1.

7. 2. L'inflammation

7.2.1. La réaction inflammatoire

L'inflammation est un processus normal de réponse tissulaire à toute agression et est caractérisée par 4 signes : douleur, rougeur, chaleur et œdème. Elle contribue à maintenir l'homéostasie des tissus, car elle a un rôle protecteur en participant aux processus de défense naturelle et à la réparation des tissus lésés. L'initiation du processus inflammatoire dépend de la nature du facteur déclenchant. Il peut s'agir d'un facteur exogène (plaie, brûlure, agents chimiques, agents infectieux) ou d'une cause endogène (réaction d'hypersensibilité). Dans tous les cas, elle se déroule par étapes : 1) augmentation du flux sanguin induit par une vasodilatation, 2) augmentation de la perméabilité vasculaire causée par une réduction des cellules endothéliales permettant aux médiateurs immunitaires d'atteindre le site inflammatoire, 3) expression de molécules d'adhésion (comme les sélectines et les intégrines) par les cellules endothéliales et adhésion des leucocytes (neutrophiles, monocytes, lymphocytes) aux cellules endothéliales, 4) diapédèse : migration des leucocytes hors des capillaires pour atteindre le site inflammatoire et 5) adaptation et réparation tissulaire. Plusieurs substances participent au développement des diverses étapes de la réaction inflammatoire. Elle peut être contrôlée par des cytokines (comme le TNF α et les interleukines IL1 et IL8), des produits d'enzymes plasmatiques (comme les protéines du complément et les protéines de la cascade de coagulation), des médiateurs lipidiques (prostaglandines, leucotriènes, PAF) et par des médiateurs vasoactifs (vasopressine, angiotensine II, endothéline, acétylcholine, prostacycline, NO). Certains de ces médiateurs inflammatoires sont relâchés par les cellules (macrophages et lymphocytes) activées par des débris cellulaires ou par des agents pathogènes au niveau du site de la lésion (Figure 54).^{125,126}

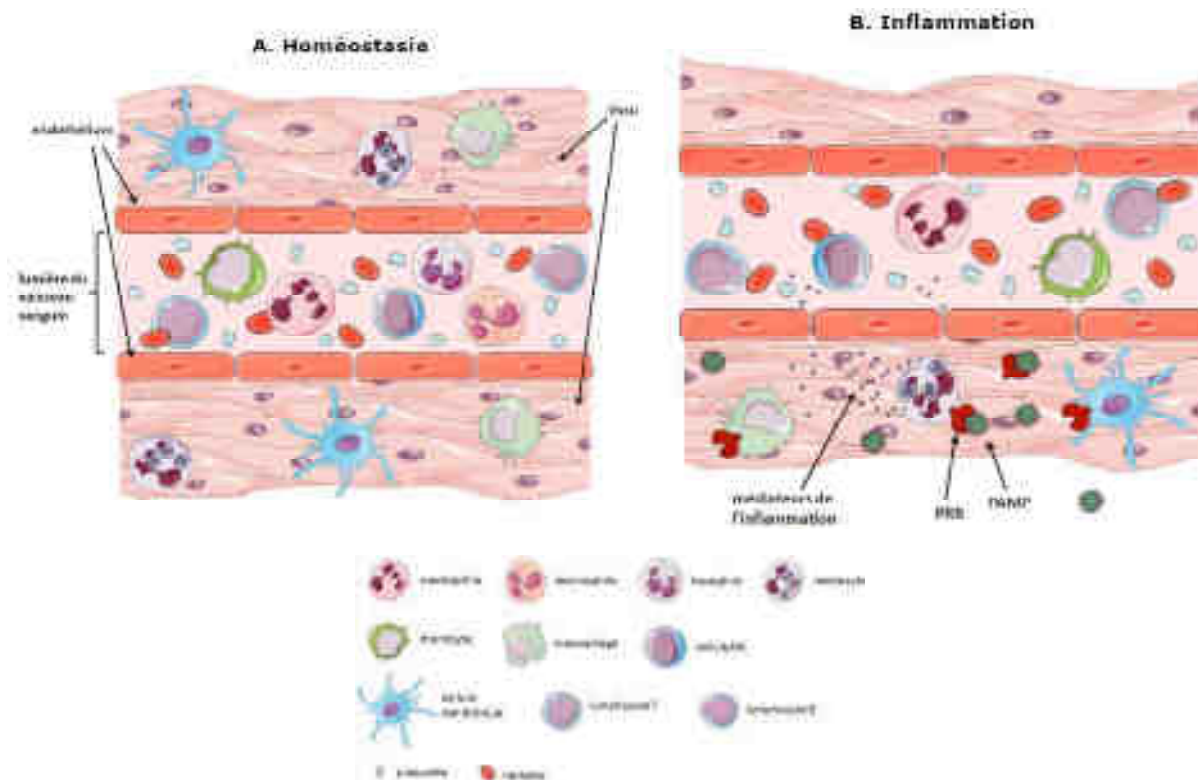


Figure 54. Mise en place de l'inflammation.

7.2.2. Signalisation intracellulaire

L'homéostasie cellulaire dans l'organisme dépend de la capacité des cellules à intégrer les signaux extracellulaires de façon adéquate. Les différents signaux extracellulaires, captés *via* les récepteurs, seront transformés en signaux intracellulaires et transmis, selon les cas, jusqu'au noyau, permettant ainsi à la cellule de s'adapter aux changements de son environnement. La perception des signaux extracellulaires emprunte des mécanismes de transduction qui entraînent la production de seconds messagers. Dans la majorité des cas, ces seconds messagers activent, directement ou non, une ou plusieurs protéines-kinases, enzymes phosphorylant des protéines. Celles-ci sont caractérisées par la présence d'un domaine catalytique assurant la même fonction, ou le transfert d'un groupement phosphate. De cette manière, les protéines-kinases régulent une très grande variété de fonctions cellulaires, ce qui explique qu'elles constituent la plus grande famille de gènes ayant autant de fonctions diverses. La conservation de ces différentes familles de protéine-kinases, autant chez la levure, les invertébrés que chez les mammifères, démontre l'importance du rôle de régulation exercée par celles-ci. Toutefois, un seul défaut dans ces voies de signalisation peut conduire à un dérèglement cellulaire. La perte de la capacité des cellules à répondre correctement aux signaux peut résulter en une inhibition ou une prolifération anarchique. A titre d'illustration, une différenciation aberrante couplée à une incapacité à répondre aux signaux de mort cellulaire, l'apoptose, peut résulter en un phénotype tumoral.^{125,127,128}

7.2.2.1. Transmission du signal intracellulaire

La phosphorylation est le résultat d'un signal extracellulaire (véhiculé par des hormones, neurotransmetteurs ou facteurs de croissance) qui atteint l'espace intracellulaire *via* la

transduction. La réaction de phosphorylation peut s'exercer sur toutes les protéines cellulaires ; elle se forme plus souvent sur les fonctions alcools de résidus sérine (Ser) et thréonine (Thr), mais aussi sur les résidus tyrosine (Tyr).¹²⁹ L'ajout de ces charges négatives entraîne une modification de la structure des protéines substrats, les faisant passer de la forme inactive à la forme active.¹³⁰ L'activation des protéines-kinases est transitoire, puisqu'il existe aussi des protéines-phosphatases dont le rôle est de rendre ces réactions réversibles, malgré que celles-ci puissent aussi être sous le contrôle d'inhibiteurs transitoires.¹³¹ En général, les substrats portent plusieurs sites de phosphorylation et une première phosphorylation peut induire un changement de la conformation du substrat faisant apparaître un autre site pour une seconde protéine-kinase. Il existe aussi un état d'autophosphorylation des protéines-kinases, qui prolonge la durée de leur action même après la disparition de leur activateur.¹²⁵

7.2.2.2. Les voies MAP kinases

Les voies de transduction des MAP kinases (MAPK) sont communes à la signalisation des cellules eucaryotes et font parties des systèmes de régulation les plus répandus. Toutes les cellules eucaryotes possèdent différentes voies de signalisation intracellulaire composées de MAP kinases qui répondent spécifiquement à divers stimuli. Il existe 3 principales familles de MAPK : ERK également appelé p42/44 MAPK (*extracellular signal-regulated kinase*), les SAPK (*stress activated protein kinase*) aussi appelé JNK (*Jun NH₂-terminal kinase*) et p38 MAPK. Une quatrième famille de MAPK, moins connue, a aussi été identifiée et nommée BMK1 (*Big MAP Kinase 1*) ou ERK5. Contrairement aux 3

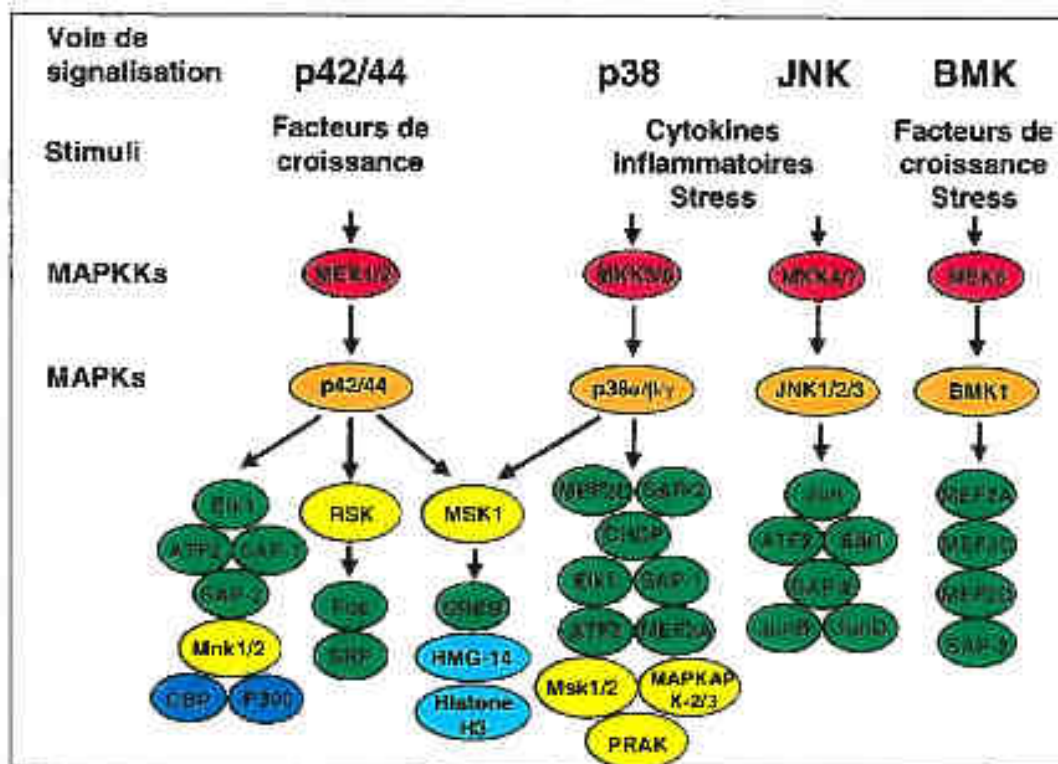


Figure 55. Représentation schématique des voies MAPKs retrouvées chez les mammifères.¹²⁵

Les principales familles de MAPKs : ERK ou p42/44 MAPK ; p38 MAPK ; JNK ; BMK. Signification du code de couleurs : rouge, MAPKKs ; orange, MAPKs ; jaune, kinases en aval ; vert, facteurs de transcription ; bleu, protéines nucléosomales ; bleu foncé, corégulateurs.

autres, la voie BMK1 peut être activée autant par des facteurs de croissance que de stress. Ces familles possèdent chacune des fonctions biologiques différenciées.

Les MAPKs peuvent être activées par divers agonistes se liant à des récepteurs à activité tyrosine kinase et à des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines-G. Elles peuvent également être activées par les cytokines, ainsi que par des stress physiques ou chimiques. Les différentes voies de signalisation intracellulaires régulent plusieurs effets, dont la prolifération et la migration cellulaire, l'apoptose, la transformation oncogénique, l'inflammation et la réponse immune. La réponse à un stimulus donné pourra varier selon le type et le contexte cellulaire.¹²⁵

Dans le cadre de ces travaux de thèse, nous nous intéresserons uniquement aux MAPK pouvant activer MSK1 : p42/44 MAPK (ERK) et p38 MAPK.

7.2.2.3. p42/44 MAPK (ou ERK)

La voie p42/44 est une des voies les mieux conservées au cours de l'évolution, ce qui explique qu'elle soit impliquée dans le maintien de plusieurs processus fondamentaux qui gouvernent la cellule (tels que la prolifération, la survie, la différenciation, l'apoptose, la mobilité et le métabolisme cellulaire).¹³² Les isoformes p42 et p44 sont identiques à 83% et sont exprimées dans la majorité des tissus et cellules. Cette voie ERK/MAPK est activée par une panoplie de stimuli extracellulaires transmis aussi bien *via* les récepteurs à activité tyrosine kinase que *via* les récepteurs transmembranaires couplés aux protéines G et les intégrines. Plusieurs substrats, résultant de l'activation de cette voie, ont été identifiés, dont la kinase MSK1.^{125,133}

7.2.2.4. p38 MAPK

En général, la voie p38 MAPK est impliquée dans la réponse inflammatoire, l'hypertrophie des cardiomyocytes, la migration, la différenciation cellulaire, l'induction de l'expression de cytokines et de molécules d'adhérence et dans la régulation de l'apoptose.¹²⁸ Cette voie est fortement activée par les stress (lumière UV, choc thermique et osmotique, stress oxydatif), les cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL1), le LPS et divers facteurs de croissance comme le VEGF.^{127,134} Parmi les substrats issus de l'activation de cette voie p38 MAPK, on retrouve MSK1.¹²⁵

7.3. La kinase MSK1

7.3.1. Structure de MSK1

Les protéines kinases MSK (*Mitogen- and Stress-Activated Kinase*) sont des sérine/thréonine protéines-kinases. Les MSKs appartiennent à la famille des AGC kinases, dont fait partie la sous-famille des *p90 ribosomal S6 kinase* (RSK) caractérisée par la présence de 2 domaines kinases à l'intérieur d'un même polypeptide.^{133,135} Deux isoformes de MSK sont connues : MSK1 et MSK2. Ces 2 kinases comportent 75% de similarité de séquence d'acides aminés. Cependant, la kinase MSK1 est la mieux étudiée.

MSK1 possède 2 domaines kinases fonctionnels, possédant chacun une boucle d'activation (*T-loop*) (Figure 56). La composition du domaine kinase en N-terminale est similaire à celui des membres de la famille des AGC, famille regroupant les protéines kinases (PK) PKA, *protein kinase C-related kinase*

(PKR) et PKG, tandis que la composition du domaine kinase en C-terminale est homologue à celle de la famille des *calmodulin-activated protein kinase* (CAMK).¹³⁶

Le domaine C-terminale a un rôle régulateur. En réponse à différents stimuli extracellulaires tels que les cytokines pro-inflammatoires (IL1 β , IL17, TNF α), les facteurs de croissance, les agents mitogènes ou le stress (irradiation UV), 2 des grandes voies classiques de la signalisation intracellulaire (MAPK kinases ERK et p38) activent ce domaine par phosphorylation au niveau du point d'ancrage (KDS).^{133,137-141} Le domaine N-terminale est quant à lui responsable de la phosphorylation des substrats de MSK1. Ces 2 domaines kinases sont séparés par un motif hydrophobe et important pour l'activation.^{142,143}

Du fait de la présence du motif NLS (*Nuclear Localization Signal*) sur la partie C-terminale de MSK1, cette kinase est en général localisée en permanence dans le noyau de différents types cellulaires. Cependant, une étude récente a montré que cette kinase est essentiellement nucléaire, et peut être exportée vers le cytoplasme à l'aide des glucocorticoïdes. Les gènes dépendant de MSK1 peuvent ainsi être inhibés.¹⁴⁴ La densité de MSK1 dans le compartiment nucléaire est toutefois de 12 à 30 fois plus élevée que dans le cytoplasme, et ce même suite à une stimulation par un agoniste.¹³³ La localisation prédominante de MSK1 dans le noyau explique qu'une grande proportion des substrats observés sont des facteurs de transcription.

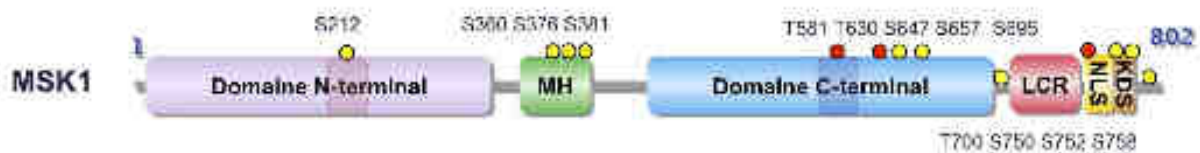


Figure 56. Représentation schématique de la structure de MSK1¹⁴⁵

MH : motif hydrophobe ; NLS : « Nuclear Localization Signal » ; KDS : « Kinase Docking Site » ; LCR : « Low Complexity Region ». Les sites Sérine (S) sont marqués par des points jaunes. Les sites Thréonine (T) sont marqués par des points rouges. Les pointillés correspondent aux boucles d'activations T (« T-loop ») dans chaque domaine kinase.

7.3.2. Mécanisme d'activation de MSK1

Le mécanisme d'activation de la kinase MSK1 est très complexe, car il nécessite l'activation des 2 domaines kinases, et a fait l'objet de nombreuses études ces 10 dernières années. Le modèle proposé actuellement implique la phosphorylation de plusieurs sites sérines et thréonines (Figure 57). Les MAP kinases activatrices (ERK et p38) se lient au domaine C-terminale de MSK1 et entraînent son activation par phosphorylation de la Thr 581 dans la boucle d'activation (*T-loop*). Ces kinases phosphorylent également la Ser 360 dans le motif hydrophobe et la Thr 700 située dans la région C-terminale.^{142,143,146} Le domaine C-terminale ainsi activé va ensuite phosphoryler les Ser 376 et Ser 381 dans le motif hydrophobe et la Ser 212 localisée dans la boucle d'activation du domaine N-terminale, permettant l'activation complète de la kinase.^{142,143} Enfin, les Ser 371 et Ser 376 situées dans le motif hydrophobe sont phosphorylées par le domaine C-terminale, permettant la stabilisation allostérique du site de liaison.¹³⁶ Une phosphorylation des Ser 750, Ser 752 et Ser 758 du domaine C-terminale permet une auto-inhibition de la kinase MSK1.¹⁴³

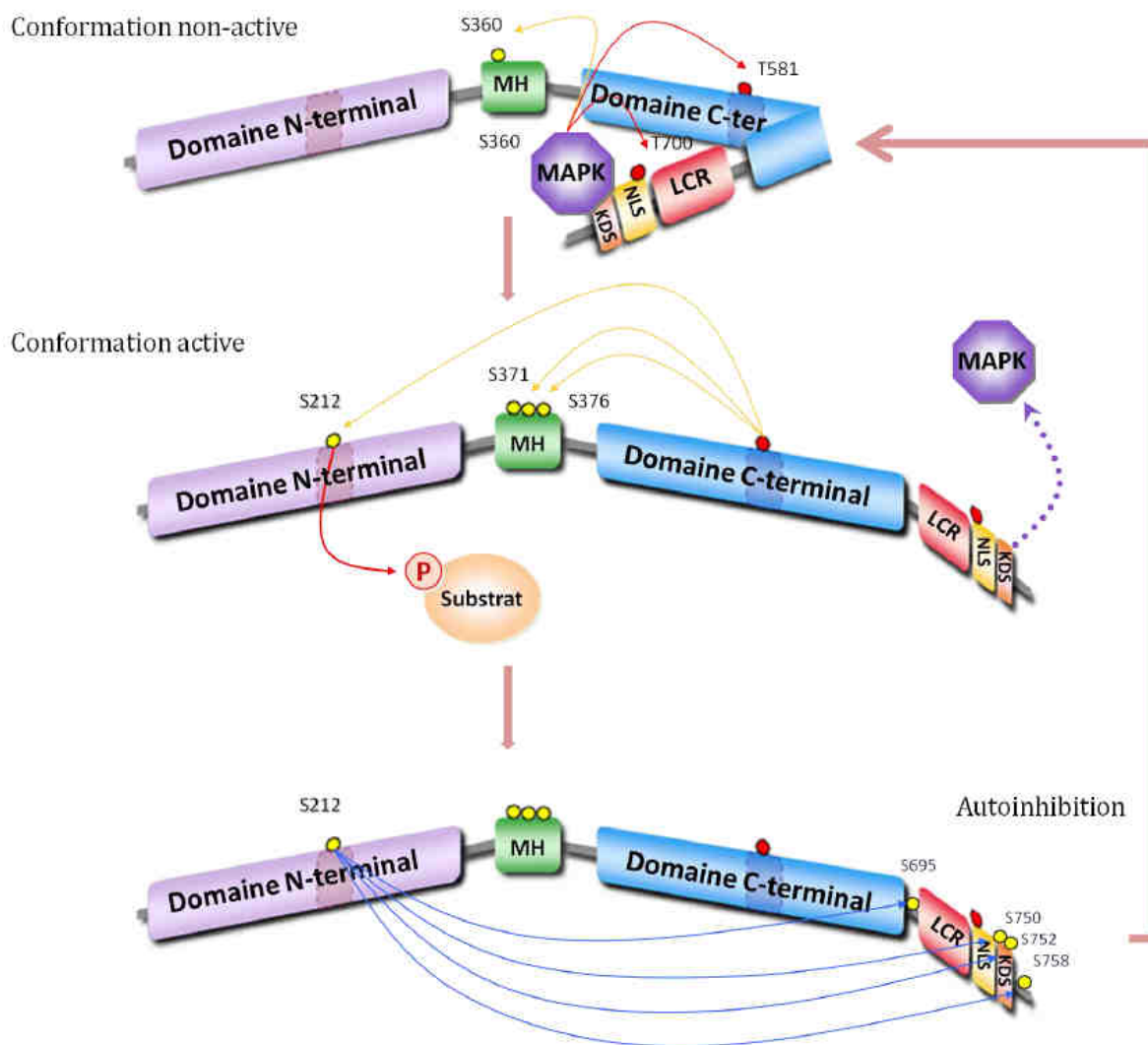


Figure 57. Mécanisme d'action de la kinase MSK1¹⁴⁵

La MAP kinase activatrice p38 ou ERK1/2 se lie à la région C-terminale et cette liaison provoque une première phosphorylation sur les Thr 700, Thr 581 et Ser 360. Cette étape est suivie d'un changement de conformation et d'une phosphorylation sur les Ser 376 et Ser 371 du motif hydrophobe et sur la Ser 212 du domaine N-terminale. C'est cette phosphorylation qui active MSK1 et permet la phosphorylation des substrats. Une dernière phosphorylation sur des résidus de la partie C-terminale semble jouer un rôle auto-inhibiteur. MH : motif hydrophobe ; NLS : « Nuclear Localization Signal » ; KDS : « Kinase Docking Site » ; LCR : « Low Complexity Region ». Les sites Sérine (S) sont marqués par des points jaunes. Les sites Thréonine (T) sont marqués par des points rouges. Les pointillés correspondent aux boucles d'activations T (« T-loop ») dans chaque domaine kinase.

7.3.3. Fonction et substrats de MSK1

MSK1 est une kinase omniprésente exprimée dans de nombreux tissus, tels que le cerveau, le muscle, le placenta, le cœur et le poumon.¹³³ Selon le stimulus, la kinase est activée soit par p38, soit par ERK, soit par les 2 MAPK. Il est à noter que l'activation de MSK1 uniquement par l'une des 2 voies MAPK est suffisante pour induire une activité maximale, car les MAPKs ont la particularité de phosphoryler les substrats spécifiquement sur des résidus sérine ou thréonine suivis de proline.¹³³ Les p38 et p42/44 MAPKs peuvent donc phosphoryler les mêmes sites sur un substrat commun. En particulier, l'action d'IL1 β , du TNF α et du LPS, active la kinase MSK1 *via* les ERK et p38.^{133,147} Suite à ces stimulations, MSK1 peut phosphoryler ses substrats, qui sont pour la plupart des facteurs de

transcription agissant sur la régulation de la transcription de gènes pro-inflammatoires. Ces substrats sont : NF- κ B, CREB, ATF, STAT1/3, l'histone H3 et HMG14 (*Chromatin-Associated High-Mobility Group 14*).^{133,137,138,141,148-152} Tous ces substrats sont responsables de l'activation de gènes impliqués dans l'inflammation (cytokines et molécules d'adhésion), la division et la différenciation cellulaire et l'apoptose. En particulier, NF- κ B est le facteur de transcription majeur de l'inflammation et est également impliqué dans l'apoptose et le cycle cellulaire. Son action se fait *via* la régulation de la transcription de nombreux gènes pro-inflammatoires tels que IL6, TNF α ou SCF.¹⁵³⁻¹⁵⁶

La famille NF- κ B est composée de 5 membres : p65 (RelA), RelB, c-Rel, p105 (clivé pour générer p50) et p100 (clivé pour générer p52).¹⁵⁷ Tous ces membres ont un domaine d'homologie Rel (RHD) qui permet de former des homodimères ou des hétérodimères. Le dimère le plus abondant dans les cellules des mammifères est un hétérodimère p65/p50.¹⁵⁸ Dans une cellule au repos, NF- κ B est retenu dans le cytoplasme par une liaison I κ B (Inhibiteur de NF- κ B) qui masque le NLS de NF- κ B.^{159,160}

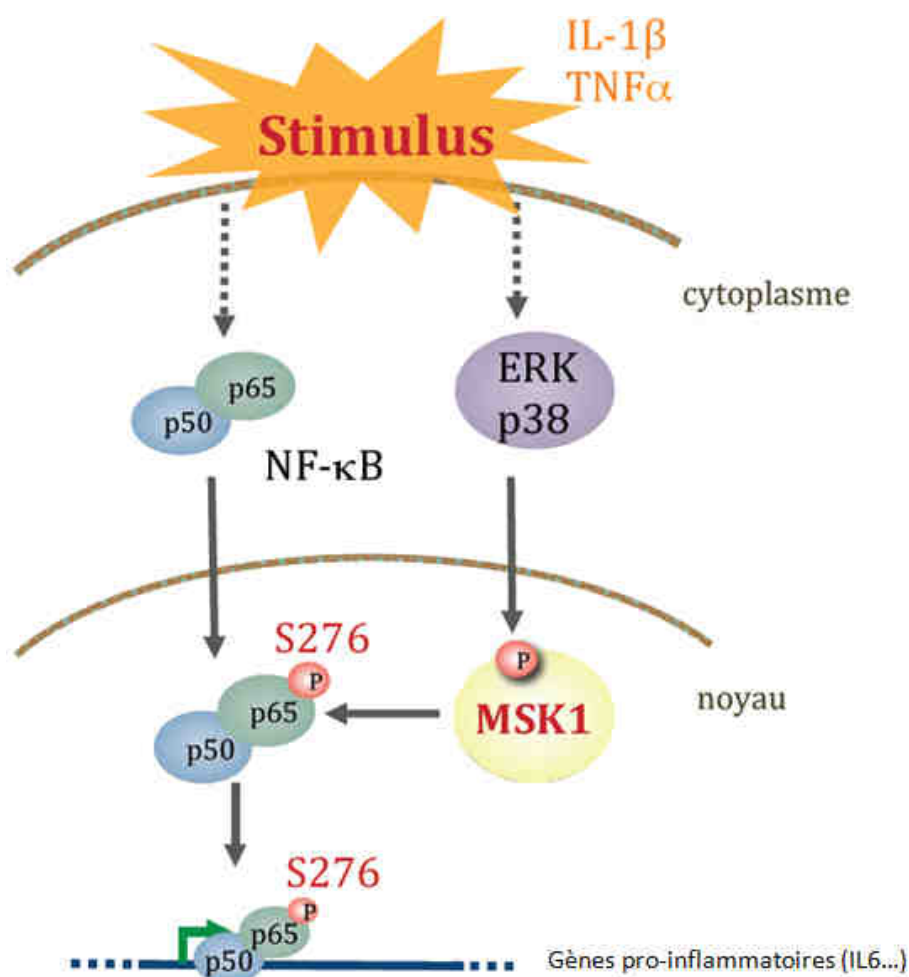


Figure 58. Activation de NF- κ B par MSK1 sur la Ser 276¹⁴⁵

Suite à des stimuli inflammatoires extracellulaires, la voie de MSK1 est activée mais également celle de NF- κ B. MSK1 est phosphorylée par ERK ou p38. NF- κ B est activé *via* la dégradation de son inhibiteur I κ B par IKK et peut entrer dans le noyau. Dans le noyau MSK1 phosphoryle NF- κ B sur la Ser 276 ce qui permet la fixation de NF- κ B sur les promoteurs des gènes pro-inflammatoires.

Classiquement, la voie d'activation de NF- κ B consiste en une phosphorylation de l'I κ B par une kinase IKK (I κ B Kinase), ce qui permet d'ubiquiter I κ B et de dégrader cet inhibiteur par le protéasome.¹⁶¹ En libérant le domaine NLS de NF- κ B, NF- κ B peut entrer dans le noyau. Cette translocation de NF- κ B dans le noyau est activée par de nombreux stimuli inflammatoires comme par exemple IL1 β , TNF α et LPS. A part cette activation, NF- κ B subit également des modifications post-traductionnelles (phosphorylation ou acétylation) qui font partie de sa régulation. Un des principaux sites de phosphorylation de NF- κ B est la Ser 276 présente sur la sous-unité p65. Il a été montré dans le laboratoire de notre partenaire (Dr. Nelly Frossard) que MSK1 phosphoryle NF- κ B sur la Ser 276 dans des fibroblastes pulmonaires humains en culture primaire après stimulation par l'IL1 β .¹⁴¹ D'autres stimuli inflammatoires comme le TNF α permettent aussi cette phosphorylation de la Ser 276 par MSK1.¹³⁸ NF- κ B, phosphorylé sur la Ser 276, peut se lier aux sites κ B dans les promoteurs des gènes cibles (Figure 58), conduisant à la libération de gènes pro-inflammatoires, incluant IL6. Les souris qui ont une mutation de la Ser 276 de NF- κ B en alanine présentent des anomalies de développement et la plupart meurent à l'état embryonnaire, ceci démontrant l'importance de ce site de phosphorylation.¹⁶²

Tout ceci suggère que MSK1 est un régulateur clé de processus cellulaires. Etant donné qu'elle est activée par de nombreux stimuli pro-inflammatoires et que ces cibles sont impliquées dans la régulation de nombreux gènes, cette kinase semble jouer un rôle majeur dans l'inflammation. En effet, MSK1 est impliqué dans de nombreuses pathologies, telles que l'asthme, le choc septique, le psoriasis, les maladies inflammatoires de l'intestin, les cancers (peau, sein, poumon, pancréas, colon et Leucémie), Huntington et Alzheimer.¹⁴⁵

7.3.4. Les inhibiteurs connus de MSK1

Dans la littérature, seuls quelques inhibiteurs de MSK1 sont décrits. Cependant, aucun inhibiteur spécifique à cette kinase n'est connu à ce jour. Ces molécules sont donc principalement utilisées dans un contexte scientifique, afin de réaliser des études mécanistiques pour comprendre le rôle de MSK1. Ces inhibiteurs sont représentés dans le Tableau 17. Il est à noter que le H89 est l'inhibiteur le plus couramment utilisé dans la littérature, bien qu'il soit reconnu en premier comme iPKA (PK AMPc-dépendant).

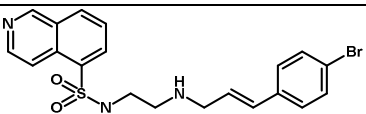
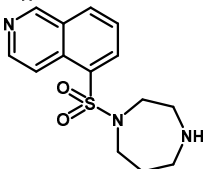
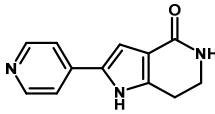
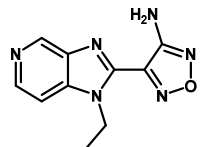
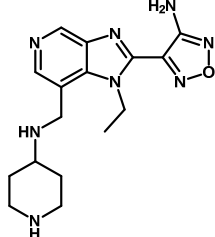
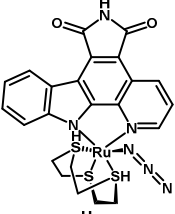
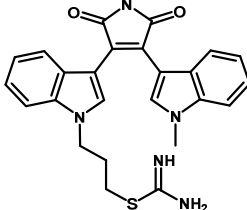
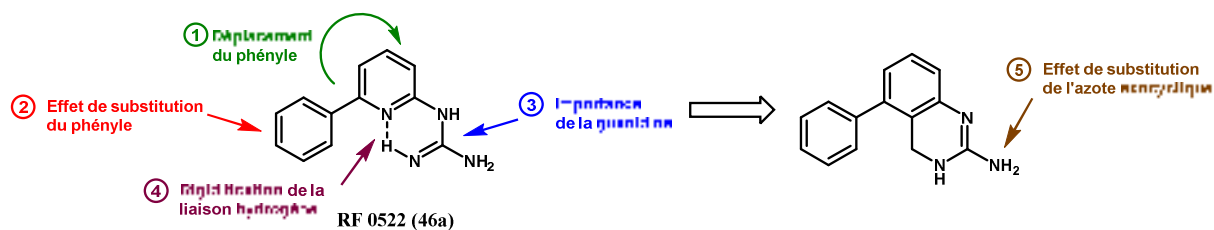
Entrée	Inhibiteur	Structure	IC ₅₀ sur MSK1 (nM)	Autres cibles
1 ¹⁶³	H89		120	PKA, S6K1, ROCK-II, RSK2, PKB α
2 ^{164,165}	Fasudil		4 500	MLCK, Rho, PRK2
3 ¹⁶⁶	PHA 767491		500	MK2, PRAK(MK5), MNK1, MSK2, CDK2
4 ¹⁶⁷	Composé de GSK		3	GSK, CDK, MAPKAPK1, ROCK1
5 ¹⁶⁸	SB-747651A		11	PRK2, ROCK, S6K1, RSK, PKA, PKB, Pim-1/2, MELK
6 ¹⁶⁹	Complexe octaédral/ruthenium		70	Pim1
7 ¹⁶³	Ro 31-8220		8	S6K1, RSK2, PKC α

Tableau 17. Inhibiteurs connus de MSK1

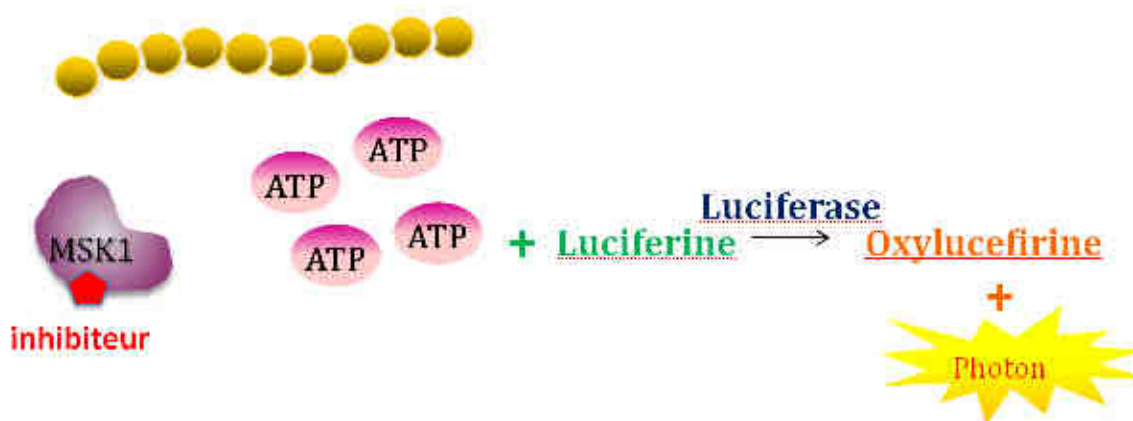
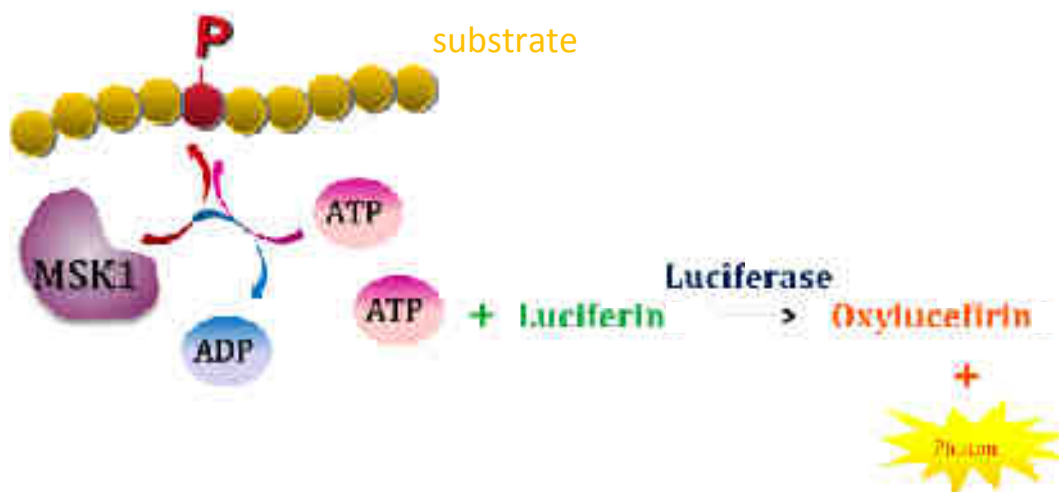
8. Analyse RSA autour du RF 0522 (46a)

Les composés étudiés dans le cadre de cette RSA (Figure 59) ont été préparés selon des stratégies identiques à leur homologue de position, le RF 0913 (2a, Chapitre 2.3 Synthèse des dérivés du RF 0913 (2a) et du RF 0522 (46a, page 78). Ces composés ont été étudiés pour leur capacité à inhiber la protéine kinase MSK1 à 2 concentrations (10 et 1 μ M). Ces études ont été réalisées par la plateforme PCBIS.



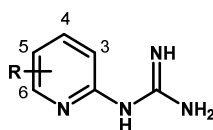
8. 1. Présentation du test

Le test enzymatique pour mesurer l'activité inhibitrice de MSK1 est réalisé à l'aide du kit Kinase-Glo[®] Luminescent Kinase Assay de Promega. Pour ce faire, un mélange contenant la kinase MSK1 et son substrat est incubé pendant 4 heures à température ambiante en présence du composé à étudier. Durant ce temps d'incubation, la kinase va phosphoryler le substrat. Cette réaction enzymatique est ensuite arrêtée par ajout d'une luciférine, qui en présence de Mg²⁺ et d'ATP catalyse son substrat en oxyluciférine avec émission d'un photon (Figure 60). La réaction est quantifiée par mesure du signal luminescent sur le lecteur de plaque « Victor Light ». Ce signal est proportionnel à la quantité d'ATP présent dans le milieu réactionnel et donc inversement proportionnel à l'activité enzymatique (Figure 61).



8. 2. Etude de la position et de l'homologation du phényle

Cette première étude vise à évaluer l'importance de la position du groupement phényle sur le châssis pyridine et l'effet d'homologation (Tableau 18).



Entrée	Cpsé	R	%inhib sur MSK1 à		IC ₅₀ (μM)
			10 μM (%)	1 μM (%)	
1	44	3-Ph	12±1	1±1	nd
2	2a	4-Ph	5±1	-4±1	nd
3	45a	5-Ph	-11±1	-10±2	nd
4	RF 0522 (46a)	6-Ph	42±9	4±4	17.9±3.9
5	46s	6-Bn	-7±2	10±1	nd
6	46t	6-(CH ₂) ₂ Ph	-8±1	-4±1	nd
7	45h	5-(CH ₂) ₂ Ph	4±2	4±3	nd

Tableau 18. Influence de la position du phényle sur le châssis pyridine et de l'effet d'homologie

nd = non déterminé

Notre composé de référence, le RF 0522 (**46a**), montre une modeste inhibition sur MSK1 (IC₅₀ = 17.9±3.9 μM). La position du phényle est importante pour l'activité, car le déplacement de ce groupement vers les positions 3 (**44**), 4 (RF 0913, **2a**) et 5 (**45a**) conduit à des composés inactifs. Dans le but d'évaluer l'encombrement stérique toléré en position 6, nous avons introduit en cette position deux espaceurs flexibles: un benzyle (**46s**) et un phénéthyle (**46t**). Cependant, ces deux produits se sont montrés inactifs sur cette kinase. Un résultat identique a été obtenu lorsqu'on introduit un groupement phénéthyle en position 5 (**45h**).

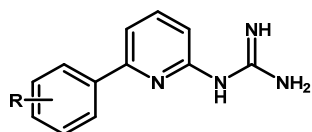
8. 3. Substitution du phényle en position 6

Dans un deuxième temps, l'effet des substitutions du phényle a été réalisé en position 6 afin d'identifier les meilleurs substituants du cycle aromatique (Tableau 19).

Un bel effet a été observé lors d'une substitution en position ortho du phényle à la fois avec des groupements électrodonneurs (Me, **46d** ; OMe, **46f**) et électroattracteurs (F, **46b** ; CF₃, **46c** ; Cl, **46e**). Ce gain d'activité peut donc être expliqué par un effet géométrique du substituant en ortho imposant une rotation hors du plan de la molécule. Cet effet est cependant optimal avec l'atome de chlore (**46e**, IC₅₀ = 0.7±0.4 μM), car il permet de gagner 1 log d'activité par rapport à notre molécule de référence. Le déplacement du chlore en position méta (**46j**) conduit à un composé 2 fois plus actif que notre hit de départ (IC₅₀ = 9.7±1.0 μM). A l'opposé, l'introduction d'un groupement méthoxy en position méta (**46k**) et d'un groupement électrodonneur (OMe, **46m**) ou électroattracteur (Cl, **46l** ; CF₃, **46n**) en positions para conduit à des dérivés moins actifs ou totalement inactifs.

Nous avons par la suite réalisé une disubstitution du groupement phényle afin de rechercher un effet synergique. Pour ce faire, nous avons synthétisé les composés 2,3-Cl₂ (**46g**), 2,4-Cl₂ (**46h**) et 2,5-Cl₂ (**46i**). Ces produits disubstitués en positions ortho et meta (**46g** et **46i**) ont une activité sur la kinase MSK1 équivalente au composé monochloré (**46e**), mettant en avant une tolérance stérique. A

l'opposé, le composé disubstitué en positions ortho et para (**46h**) conduit à un composé moins actif (%inhib de 30 \pm 8% à 10 μ M).



Entrée	Cpsé	R	%inhib sur MSK1 à		IC ₅₀ (μ M)	
			10 μ M (%)	1 μ M (%)		
1	RF 0522 (46a)	H	42 \pm 9	4 \pm 4	17.9 \pm 3.9	
Position 2	2	46b	2-F	45 \pm 12	9 \pm 7	5.0 \pm 0.5
	3	46c	2-CF ₃	35 \pm 14	0 \pm 3	8.1 \pm 1.2
	4	46d	2-Me	34 \pm 13	-9 \pm 7	3.5 \pm 0.3
	5	46e	2-Cl	60 \pm 9	92 \pm 13	0.7 \pm 0.4
Position 3	6	46f	2-OMe	70 \pm 16	15 \pm 2	2.3 \pm 0.3
	7	46j	3-Cl	43 \pm 5	-2 \pm 3	9.7 \pm 1.0
	8	46k	3-OMe	3 \pm 5	-17 \pm 3	ns
Position 4	9	46l	4-Cl	23 \pm 1	-4 \pm 5	ns
	10	46m	4-OMe	-3 \pm 4	-12 \pm 1	ns
	11	46n	4-CF ₃	-8 \pm 3	-9 \pm 4	ns
Disubstitution	12	46g	2,3-Cl ₂	81 \pm 16	1 \pm 7	2.1 \pm 0.2
	13	46h	2,4-Cl ₂	30 \pm 8	-3 \pm 1	ns
	14	46i	2,5-Cl ₂	97 \pm 11	20 \pm 13	0.9 \pm 0.1

Tableau 19. Substitution du phényle en position 6

ns = non significatif

Nous avons obtenu des composés moins actifs (**46p**) ou totalement inactifs (**46o** et **46q**), lorsque le phényle est remplacé par un hétérocycle comme une pyridine (**46o**), un furane (**46p**) ou un benzofurane (**46q**) (Figure 62). Enfin, nous avons montré que le groupement aromatique est impliqué

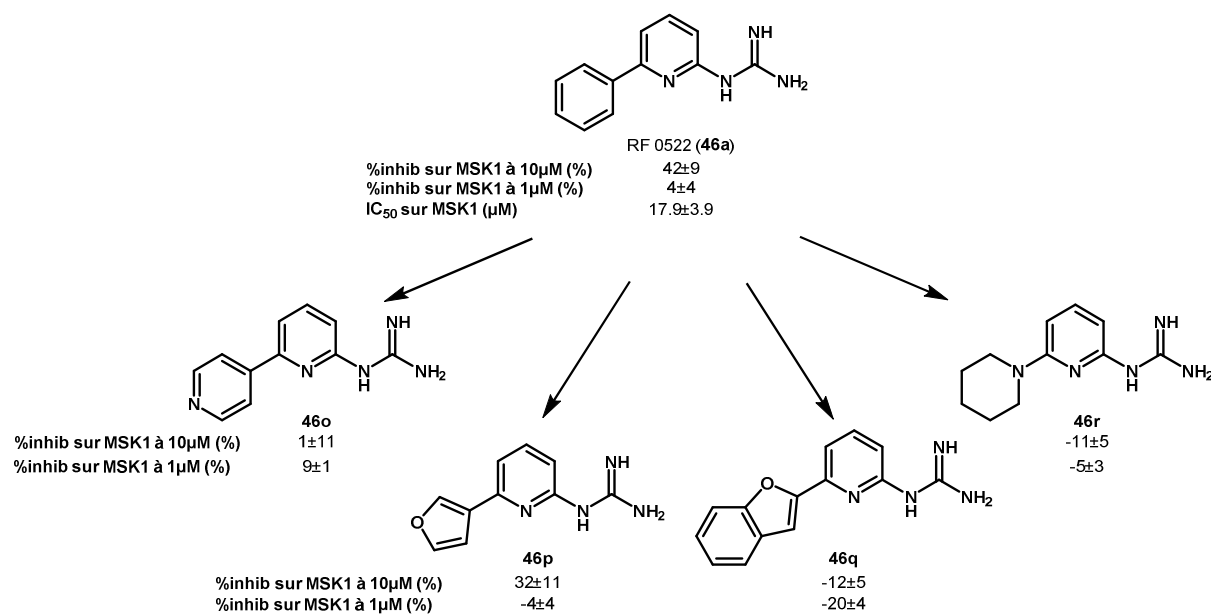


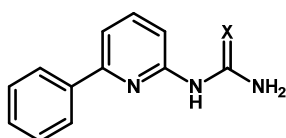
Figure 62. Remplacement du phényle par des hétérocycles

Chapitre 2. Développement de dérivés de pyridin-2-yl guanidines (RF 0913 et RF 0522) comme inhibiteurs de TNF α pour le traitement des douleurs neuropathiques et l'inflammation (approche phénotypique et moléculaire).

dans une interaction de type π - π avec la cible biologique. En effet, son remplacement par un groupement pipéridine (**46r**), ayant une lipophilie comparable à un phényle, conduit à un composé inactif.

8. 4. Analyse de l'isostérie (guanidine -> thiourée)

Cette troisième étude a pour but d'évaluer l'impact de la basicité du composé sur l'activité inhibitrice de MSK1 (Tableau 20).



Entrée	Cpsé	X	%inhib sur MSK1 à		IC ₅₀ (μ M)
			10 μ M (%)	1 μ M (%)	
1	RF 0522 (46a)	NH	42 \pm 9	4 \pm 4	17.9 \pm 3.9
2	46u	S	-5 \pm 3	2 \pm 10	ns

Tableau 20. Influence de la basicité de la guanidine

ns = non significatif

Le remplacement de la fonction basique guanidine par une fonction neutre thiourée conduit à un dérivé inactif (**46u**). Ce résultat montre l'importance de la guanidine dans l'activité inhibitrice de MSK1. Ceci peut être expliqué par les interactions multiples de la guanidine (interactions de type électrostatiques ou accepteur/donneur de liaisons hydrogènes) au sein du site de fixation mais également par les spécificités structurales amenées par la liaison hydrogène intramoléculaire présentée précédemment.

8. 5. Rigidification de la liaison hydrogène intramoléculaire

Comme dans le cas de l'étude précédente (Chapitre 2.4 Analyse RSA autour du RF 0913), nous avons rigidifié la liaison hydrogène intramoléculaire pour former 3 châssis bicycliques (Figure 63) : benzimidazoles (**47b**), dihydroquinazolines (**48b**) et dihydrobenzodiazépine (**49a**).

L'activité inhibitrice de MSK1 varie avec la taille du cycle. Le 2-amino-4-phénylbenzimidazole **47b** (n = 0) est le produit le plus actif de la série avec une IC₅₀ de 3.6 \pm 0.5 μ M. Le passage au dérivé de 2-aminodihydroquinazoline **48b** (n = 1) présente une activité équivalente au dérivé de pyridine **46a** (RF 0522). Enfin, la préparation du dérivé de 2-aminodihydrobenzodiazépine **49a** (n = 2) a conduit à un dérivé totalement inactif. Par la suite, nous nous sommes intéressés aux effets de substitution de l'aromatique dans les séries benzimidazoles (**47**) et dihydroquinazolines (**48**) et à la substitution de la fonction guanidine dans la série dihydroquinazoline.

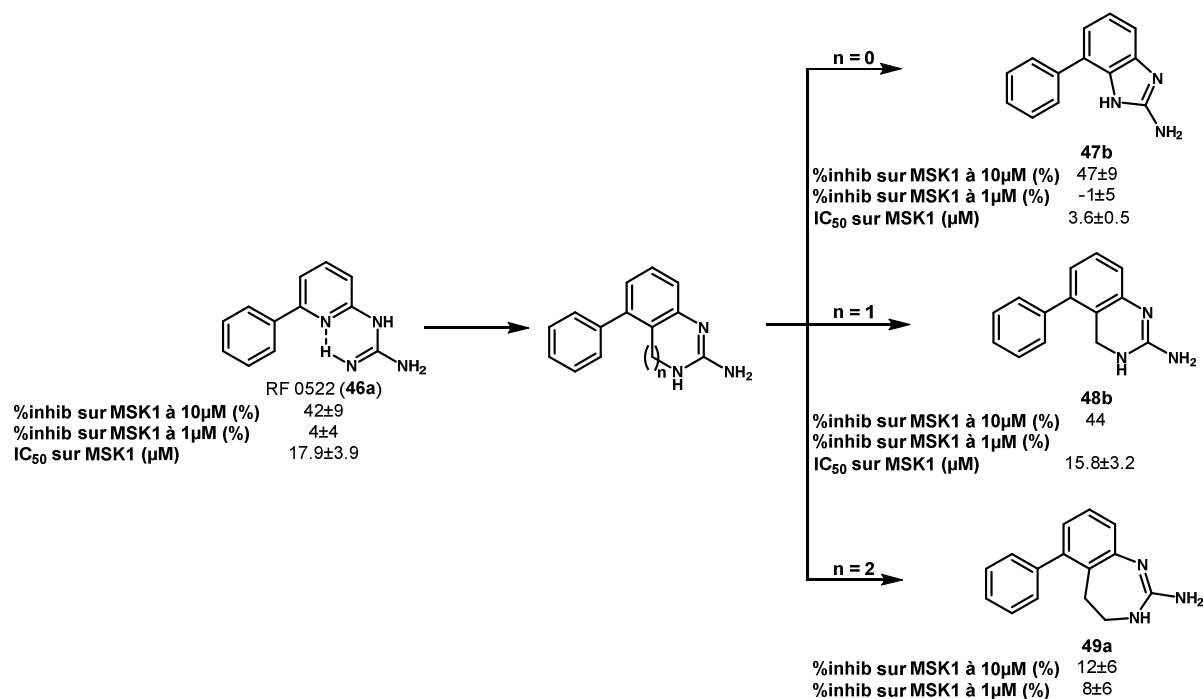
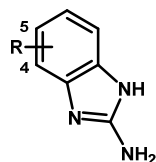


Figure 63. Rigidification de la liaison hydrogène intramoléculaire du RF 0522 (**46a**)

8.5.1. Dérivés de benzimidazoles

L'effet de substitutons du phényle en série 2-aminobenzimidazole a été évalué. Les différents dérivés préparés sont représentés dans le Tableau 21.



Entrée	Cpsé	R	%inhib sur MSK1 à		IC ₅₀ (μ M)
			10 μ M (%)	1 μ M (%)	
1	47a	H	-17 \pm 3	-23 \pm 8	ns
2	47b	4-Ph	47 \pm 9	-1 \pm 5	7.8 \pm 1.2
3	47c	4-(2-ClPh)	64 \pm 8	11 \pm 8	2.0 \pm 0.3
4	47d	4-(2,3-Cl ₂ Ph)	73 \pm 6	19 \pm 3	5.8 \pm 1.4
5	47e	4-(2,5-Cl ₂ Ph)	49 \pm 6	2 \pm 8	12.0 \pm 1.7
6	47f	4-(2-OMePh)	28 \pm 7	-11 \pm 6	ns
7	47g	4-(4-ClPh)	36 \pm 3	-11 \pm 3	ns
8	47h	4-(4-OMePh)	16 \pm 5	-14 \pm 10	ns
9	47i	5-Ph	-8 \pm 7	-17 \pm 8	ns

Tableau 21. Rigidification de la liaison hydrogène intramoléculaire en benzimidazoles

ns = non significatif

Contrairement au monocycle correspondant (dérivé de pyridine **46a**), l'effet de substitution est moins intéressant. En effet, la présence d'un chlore en ortho n'augmente pas de manière significative l'activité inhibitrice pour MSK1 (comparer **47c**, entrée 3 avec **46a**, Tableau 19, entrée 1). L'introduction d'un méthoxy en ortho conduit à un produit inactif (**47f**, entrée 6). Cette inactivité est retrouvée lorsque l'on substitue la position para par un groupement électroattracteur (**47g**, entrée 7)

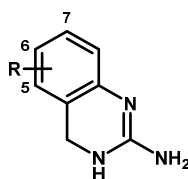
Chapitre 2. Développement de dérivés de pyridin-2-yl guanidines (RF 0913 et RF 0522) comme inhibiteurs de TNF α pour le traitement des douleurs neuropathiques et l'inflammation (approche phénotypique et moléculaire).

ou électrodonneur (**47h**, entrée 8). Ensuite, les composés dichlorés substitués en positions ortho et méta (**47d** et **47e**) conduisent à des composés ayant des IC₅₀ respectives de 5.8±1.4 et 12.0±1.7 μ M. Enfin, les dérivés non substitué (**47a**) et substitué avec le phényle en position 5 (**47i**) conduisent à des composés inactifs.

8.5.2. Dérivés de dihydroquinazolines

8.5.2.1. Substitution des composés 2-aminodihydroquinazolines

L'effet de substitution du phényle en série 2-aminodihydroquinazoline a été évalué. Les différents dérivés préparés sont représentés dans le Tableau 22.



Entrée	Cpsé	R	%inhib sur MSK1 à		IC ₅₀ (μ M)
			10 μ M (%)	1 μ M (%)	
1	48a	H	-7±2	-7±3	nd
2	48b	5-Ph	44	nd	15.8±3.2
3	48c	5-(2-ClPh)	15±7	2±7	16.4±4.0
4	48d	5-(2-OMePh)	-6±1	-19±5	ns
5	48e	5-(3-ClPh)	-1±7	-18±6	ns
6	48f	5-(3-OMePh)	-10±6	-20±3	ns
7	48g	5-(4-ClPh)	-12±3	-18±5	ns
8	48h	5-(4-OMePh)	-19±4	-19±2	ns
9	48i	6-Ph	9±3	8±8	ns
10	48k	7-Ph	-13±3	-1±4	ns

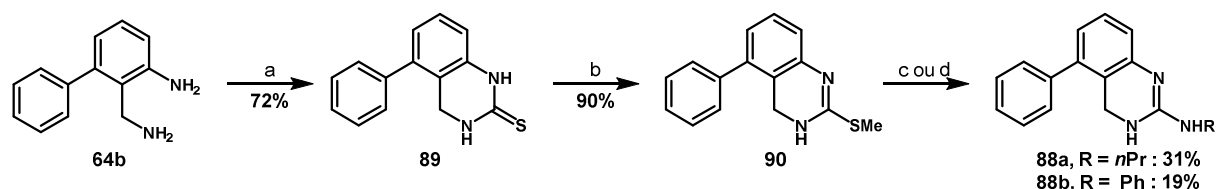
Tableau 22. Rigidification de la liaison hydrogène intramoléculaire en dihydroquinazolines

ns = non significatif

Comme illustré dans le Tableau 22, dans la série des dihydroquinazolines, l'effet ortho chloré n'est pas retrouvé pour **48c** (entrée 3) qui présente une activité inhibitrice équivalente au dérivé non substitué **48b** (entrée 2). Toutes les autres substitutions ont conduit à des dérivés inactifs.

8.5.2.2. Substitution de l'azote exocyclique

Enfin, nous avons voulu évaluer la possibilité de substituer l'azote exocyclique. Nous avons pour ce faire introduit un reste propyle (**88a**) et un reste phényle (**88b**) de manière à évaluer l'encombrement toléré au voisinage de l'amine exocyclique (Tableau 23). Cependant, ces 2 dérivés se sont révélés inactifs.



^aCSCl₂ (1.4 equiv.), NEt₃ 4.0 equiv.), Et₂O, -78°C à ta, 10h ; ^bMel (3.0 equiv.), acétone, ta, 12h ; (c) pour R = *nPr* : propylamine, 110°C, 30min, μ W ; (d) pour R = *Ph* : aniline, 160°C, 3h.

Schéma 33. Formation des dérivés de dihydroquinazolines substitués sur l'azote exocyclique

Entrée	Cpsé	R	%inhib sur MSK1 à		IC ₅₀ (μ M)
			10 μ M (%)	1 μ M (%)	
1	48b	H	44	nd	15.8 \pm 3.2
2	88a	<i>n-Pr</i>	-7 \pm 5	-9 \pm 1	ns
3	88b	<i>Ph</i>	-7 \pm 1	-12 \pm 3	ns

Tableau 23. Effet de substitution de l'azote exocyclique

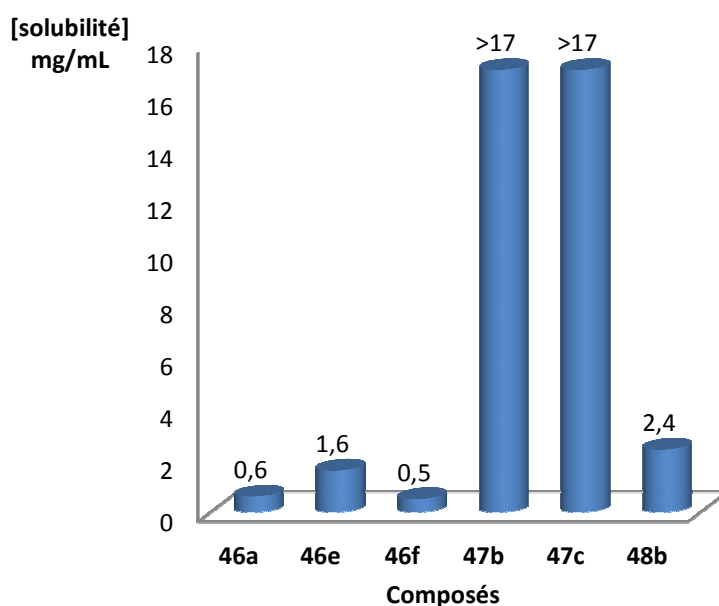
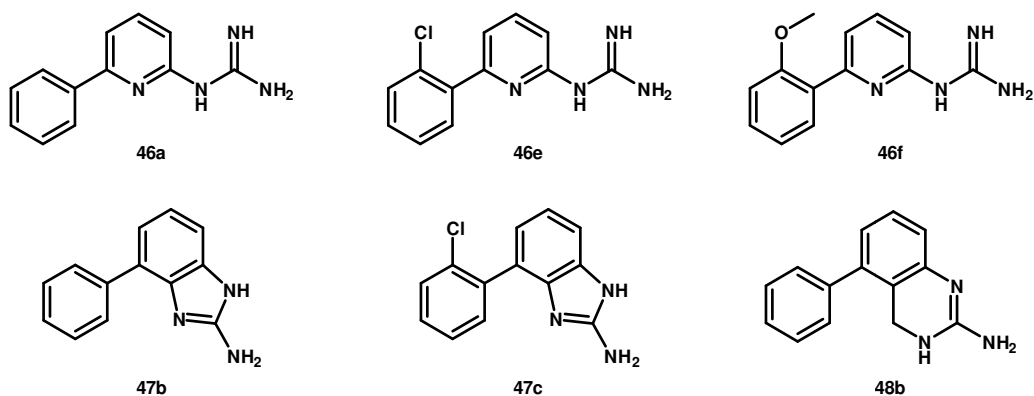
ns = non significatif

Ces composés ont été préparés comme illustré dans le Schéma 33. Au départ de la 2-amino-6-phénylbenzylamine **64b**, une réaction de cyclisation à l'aide de thiophosgène conduit à la thiourée cyclique **89**. Par action d'iodure de méthyle, l'isothiourée **90** a été isolée avec un rendement de 90%. Enfin, une réaction de S_NAr avec l'amine adéquate permet d'isoler les produits souhaités **88**. Les faibles rendements résultent de la purification en phase inverse pour laquelle on sélectionne les fractions les plus pures (>95%). Ces rendements de récupérations de produit n'ont pas été optimisés.

9. Détermination de la solubilité aqueuse des composés d'intérêt dans la série du RF 0522 (46a)

La solubilité en milieu salin (NaCl 1/1000) des 6 composés actifs obtenus a été mesurée en utilisant la méthode décrite précédemment (Chapitre 1.6 Solubilité aqueuse, page 63). Les résultats obtenus pour les 5 composés sont représentés dans le Graphe 3.

Notre molécule de référence (**46a**) a une solubilité aqueuse modeste de 0.6 mg/mL. L'addition d'un groupement méthoxy en position ortho (**46f**) ne la modifie pas (0.5 mg/mL) alors que la présence d'un atome de chlore (**46e**) permet de l'augmenter d'un facteur 3 environ (1,6 mg/mL). Le passage aux dérivés rigidifiés **47b**, **47c** et **48b** augmente la solubilité. En particulier, avec l'aminodihydroquinazoline **48b**, on observe une solubilité augmentée d'un facteur 4. Enfin, le 2-aminobenzimidazole **47b** et son homologue ortho-chloré **47c** présentent une solubilité supérieure à 17 mg/kg (gain d'un facteur supérieur à 30).



Graph 3. Valeurs mesurées de solubilités dans l'eau des dérivés du RF 0522 (46a) et bicycles mimétiques 47, 48

10. Evaluation *in vitro* sur un test d'inhibition d'IL6

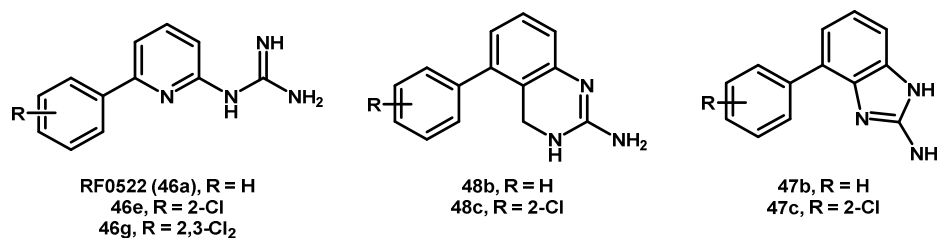
Comme illustré dans la Figure 58 (page 106), l'activation de MSK1 conduit à la production de nombreux gènes pro-inflammatoires comme IL6. Etant donné qu'IL6 est libéré dans le milieu de culture, il est facilement mesurable. C'est pourquoi, le Dr. Simona Nemska (équipe du Dr. Nelly Frossard) a mesuré IL6 afin d'évaluer l'inhibition de nos molécules dans des fibroblastes de poumons humains stimulés par IL1 β .

10. 1. Présentation du test d'inhibition

Des fibroblastes de poumons humains en culture primaire sont incubés avec le composé désiré à différentes concentrations (10 et 30 μ M) pendant 1 heure. Puis une stimulation à l'aide d'IL1 β est réalisée pendant 6 heures. Cette stimulation a pour but d'activer MSK1 ce qui se traduit par une production d'IL6. Après ce temps de stimulation, la concentration en IL6 est dosée à l'aide d'un test ELISA. En parallèle, une mesure de la cytotoxicité est effectuée.

10. 2. Résultats obtenus

Pour cette étude, nous avons choisi d'utiliser 2 à 3 représentants de chaque classe chimique. Dans le Tableau 24, nous rappelons les valeurs d'IC₅₀ obtenus lors du criblage enzymatique et représentons les pourcentages d'inhibition d'IL6 à 10 et 30 μ M ainsi que la toxicité cellulaire à ces deux concentrations.



Entrée	Cpsé	IC ₅₀ issue du criblage sur MSK1 (μ M)	%inhib d'IL6 (%)		Toxicité cellulaire (%)	
			à 10 μ M	à 30 μ M	à 10 μ M	à 30 μ M
1	RF 0522 (46a)	17.9 \pm 3.9	17 \pm 7	60 \pm 4	-4 \pm 7	7 \pm 5
2	46e	1.1 \pm 0.1	42 \pm 4	94 \pm 1	3 \pm 12	48\pm11
3	46g	0.9 \pm 0.1	61 \pm 10	97 \pm 1	15 \pm 16	90\pm1
4	48b	15.8 \pm 3.2	18 \pm 7	23 \pm 6	-2 \pm 10	5 \pm 11
5	48c	16.4 \pm 4.0	17 \pm 5	60 \pm 2	3 \pm 21	33\pm13
6	47b	3.6 \pm 0.5	12 \pm 4	22 \pm 1	8 \pm 13	9 \pm 15
7	47c	2.0 \pm 0.3	39 \pm 15	57 \pm 2	-13 \pm 15	-2 \pm 18
8	PHA767491	0.52\pm0.19	97\pm1	98\pm2	16\pm22	12\pm13

Tableau 24. Inhibition et toxicité des composés 46-48 sur IL6

Le PHA767491 (entrée 8) présente une IC₅₀ de 0.52 μ M sur MSK1 et inhibe puissamment la production d'IL6. D'autre part, ce composé ne présente aucune toxicité cellulaire à 30 μ M.

Lorsque l'on compare les composés de la famille du RF 0522 (**46e** et **46g**, entrées 2 et 3) pour lesquels l'IC₅₀ sur MSK1 est de l'ordre de 1 μ M, on observe un profil sensiblement atténué sur l'inhibition de la production d'IL6 à 10 μ M (42 et 61 % respectivement à comparer à 97% pour le PHA767491). Enfin, pour ces 2 composés on observe une toxicité importante à 30 μ M. En particulier, pour le composé **46g** la toxicité cellulaire est de 90%.

Les dérivés de dihydroquinazolines **48b** et **48c** (entrées 4 et 5) sont de moins bons inhibiteurs de MSK1 (IC₅₀ de 15-17 μ M comparable au RF 0522 lui-même (**46a**)), et de ce fait inhibent faiblement la production d'IL6 (environ 18% à 10 μ M). Un début de toxicité est cependant à mentionner pour **48c** (33% à 30 μ M).

Enfin les dérivés des benzimidazoles sont les plus intéressants. En particulier, la présence d'un atome de chlore en position ortho de l'aromatique (**47c**, entrée 7) conduit à un inhibiteur de MSK1 présentant une IC₅₀ de 2.0 μ M. Ce composé inhibe d'autre part la production d'IL6 à 39% à 10 μ M (même ordre de grandeur que pour **46e**). Cependant contrairement au composé **46e** aucune toxicité cellulaire n'a été observée même à 30 μ M. Ce composé a été sélectionné pour une étude *in vivo* (Chapitre 2.12).

De manière générale, tous nos composés présentant une IC₅₀ de l'ordre de 1-2 μ M inhibent plus faiblement la production d'IL6 que le PHA767491 lui-même. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que contrairement au test cellulaire, dans les fibroblastes humains, MSK1 est situé dans le noyau cellulaire. Les composés doivent donc traverser deux membranes cellulaires pour atteindre la cytokine cible. Il est donc possible que le PHA767491 traverse plus facilement ces deux membranes cellulaires que nos composés. Des études complémentaires seraient nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

11. Détermination de la toxicité chez la souris

Afin d'évaluer la toxicité *in vivo* des composés d'intérêts (**46a**, **46e**, **46g**, **47b**, **47c**, **48b**, **48c**), une administration unique par voie *i.p.* à une dose de 30 mg/kg est réalisée chez des souris (Balb/c), puis le comportement des souris est observé (Figure 64).

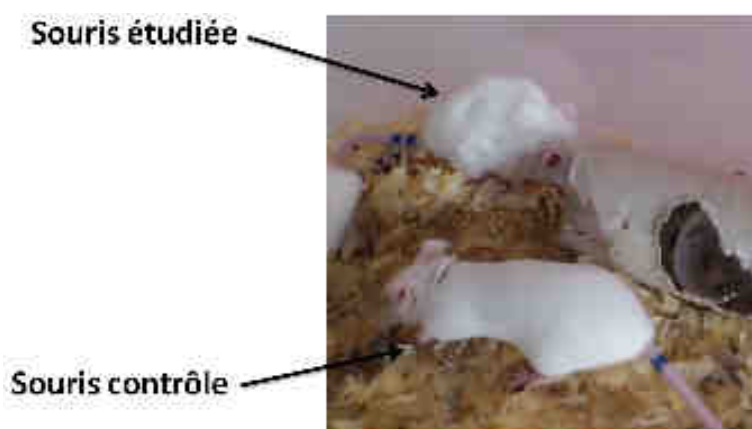


Figure 64. Observation du comportement des souris

Pour tous les composés étudiés, des signes de douleur apparaissent dès les premières minutes après l'injection à une dose de 30 mg/kg. Ces signes se situent au niveau du site de l'injection et se traduisent par des hanches creusées, le dos vouté, des déplacements lents et limités et les yeux mi-clos. Au vue de ces résultats, nous avons choisi d'injecter notre composé le plus drug-like (**47c**) à une dose plus faible : 10 mg/kg. Comme précédemment, une administration unique a été réalisée. A cette dose, aucun signe évident de douleur n'a été observé et le comportement de la souris était normal. Pour la suite des tests *in vivo*, il a donc été choisi de travailler à 10 mg/kg.

12. Traitements de l'inflammation chez la souris : résultats *in vivo*

Le composé **47c** issu de l'étude topologique a été testé sur un modèle inflammatoire chez la souris : l'asthme et la bronchiolite oblitérante.

12.1. Traitement de l'inflammation sur un modèle d'asthme

12.1.1. L'asthme

L'asthme allergique est défini comme étant une inflammation chronique des voies respiratoires. Il s'agit d'une des maladies les plus fréquentes dans les pays industrialisés (Figure 65). En effet, elle affecterait environ 300 millions d'individus, et sa prévalence ne cesse d'augmenter. A titre

d'illustration, 3,5 millions de patients sont concernés par l'asthme en France, dont un tiers de moins de 15 ans. Cette maladie est responsable d'environ 2 000 morts par an en France. Selon l'organisme international GINA (Global Initiative for Asthma), la fréquence de l'asthme progresse à mesure que les communautés adoptent des modes de vie occidentaux et que l'urbanisation s'accroît.

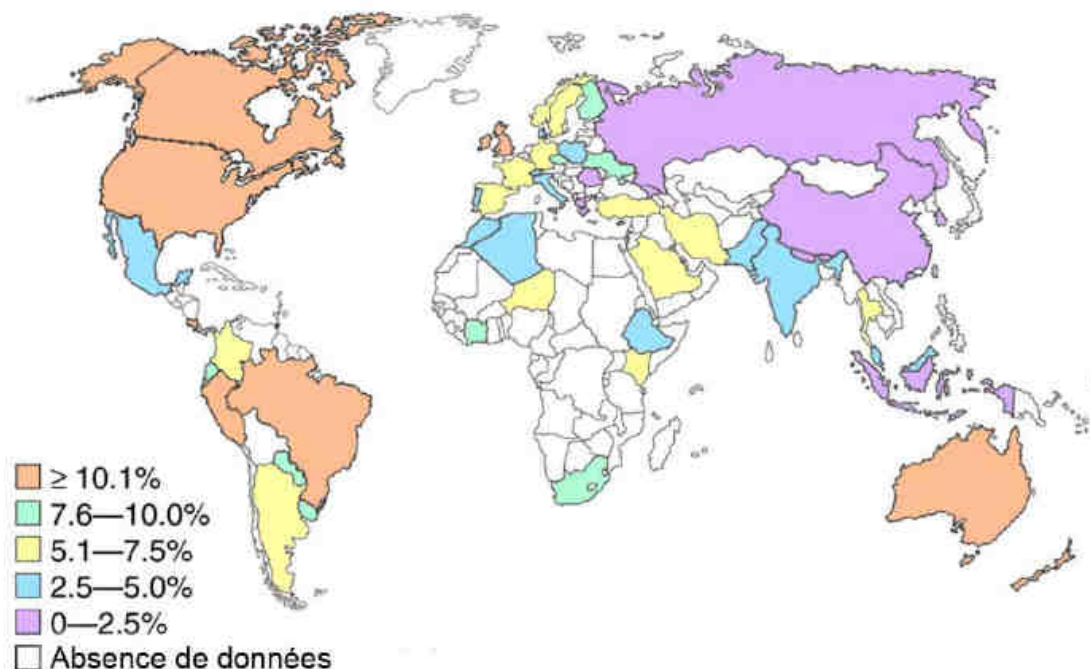


Figure 65. Prévalence de l'asthme dans le monde selon GINA (2006)

Le terrain génétique, le stress psychologique ou encore l'influence hormonale font partie des facteurs endogènes impliqués dans le déclenchement d'une crise d'asthme, mais aussi dans la chronicité de la maladie. Des facteurs exogènes tels que les allergènes, les virus, les polluants atmosphériques, la fumée de tabac ou l'intolérance à l'aspirine favorisent également l'asthme.

L'inflammation bronchique, la bronchoconstriction et l'hypersécrétion de mucus sont les mécanismes les plus souvent évoqués dans la pathophysiologie de l'asthme. Ces phénomènes conduisent à l'hyperréactivité bronchique face à des stimuli physiques, chimiques ou pharmacologiques (acétylcholine, métacholine, histamine...).

La gêne respiratoire est, quant à elle liée à la contraction du muscle lisse bronchique provoquée par des médiateurs libérés par des cellules inflammatoires. De plus, les patients asthmatiques présentent une hypertrophie du muscle lisse bronchique, une fibrose sous-épithéliale par dépôt de collagène et de myofibroblastes et un œdème qui participent aussi à l'obstruction bronchique (Figure 66). L'épaisseur de la paroi bronchique est plus importante, le calibre des bronches est diminué et la réactivité bronchique augmentée. Une autre cause de l'obstruction bronchique est l'hypersécrétion du mucus. Les glandes à mucus et les cellules caliciformes sont plus nombreuses, hypertrophiées et participent directement à l'épaississement de la paroi bronchique.^{170,171}

Le processus inflammatoire dans l'asthme se caractérise par une accumulation de cellules inflammatoires dans la paroi bronchique, telles que les éosinophiles, des lymphocytes CD4+ et CD8+, des lymphocytes B, des macrophages et dans certains cas des neutrophiles.^{170,172}

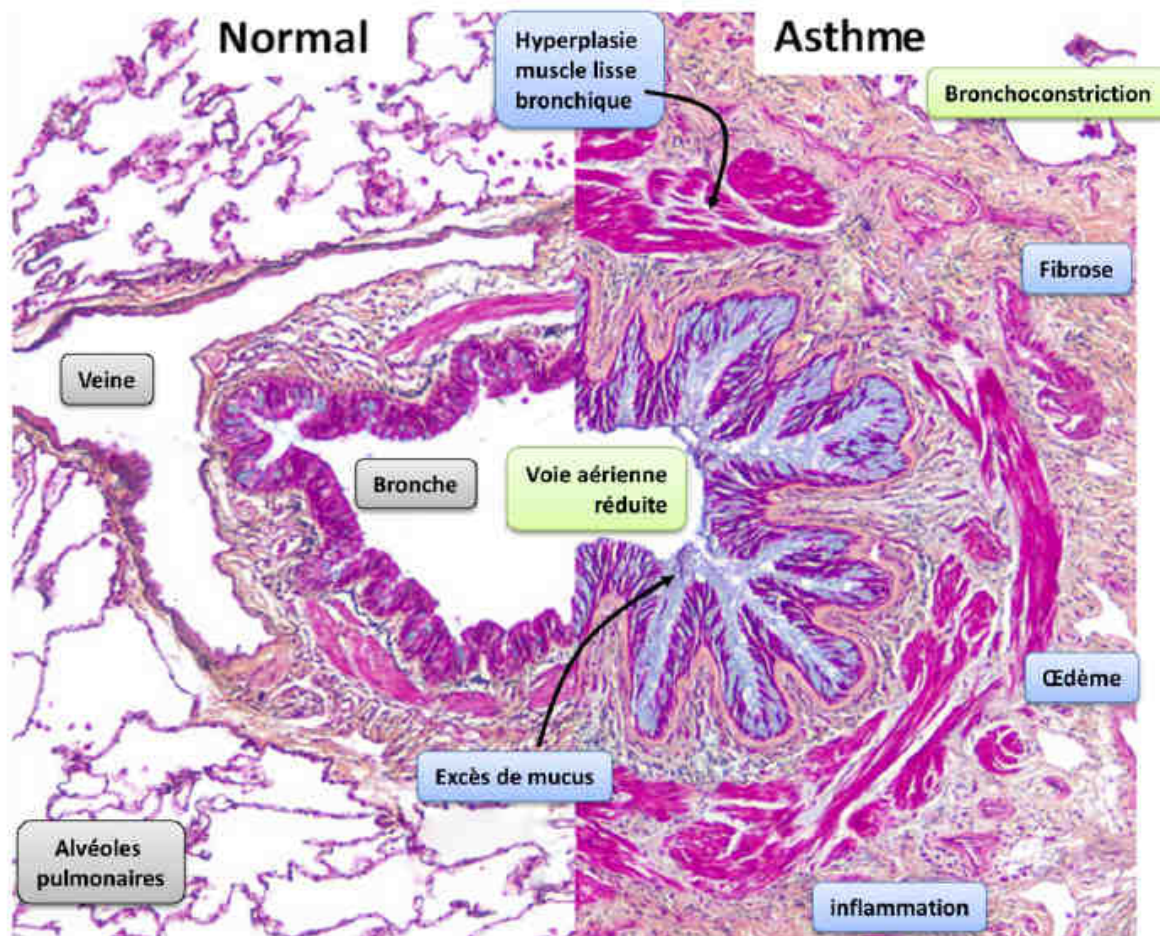


Figure 66. Physiopathologie de l'asthme¹⁷⁰

L'asthme est une maladie particulièrement invalidante, apparaissant au cours des premières années de la vie ou à l'âge adulte. A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement curatif. En effet, les seuls traitements disponibles agissent sur la survenue des symptômes (bronchodilatateurs, agonistes de type β_2 -adrenergiques) ou servent à limiter l'inflammation (corticoïdes) pour permettre un meilleur contrôle à long terme. Cependant, une petite partie (5-10%) des patients asthmatiques ne répondent pas aux corticostéroïdes,¹⁷³⁻¹⁷⁵ mettant en lumière la nécessité de trouver de nouvelles thérapies. Il a été postulé que l'augmentation de l'activité des kinases pourrait être responsable, au moins en partie, de cette résistance aux corticostéroïdes.^{175,176}

Etant donné que l'asthme est une maladie inflammatoire très complexe, mettant en jeu un large spectre de cytokines, chemokines et autres médiateurs de l'inflammation, il est peu probable que viser l'inhibition d'une seule cible (molécule ou récepteur) permette d'obtenir une efficacité suffisante.¹⁷³ En effet, l'efficacité des corticostéroïdes est basée sur la suppression de plusieurs facteurs de transcription. Les kinases jouent un rôle important dans la régulation de l'expression du gène inflammatoire dans l'asthme, et les inhibiteurs de kinases sont en cours de développement préclinique pour le traitement de maladies inflammatoires dont l'asthme.^{173,176,177}

Au vue de ces données, l'équipe du Dr. Nelly Frossard a émis l'hypothèse que la kinase MSK1, qui est activée par de nombreux stimuli pro-inflammatoires, pourrait jouer un rôle important dans l'asthme. En effet, MSK1 est impliquée dans la production des mucines (composants du mucus), pouvant être

responsable de l'hypersécrétion du mucus observée dans l'asthme.¹⁷⁸ De plus, les éosinophiles, cellules clé dans les réponses allergiques, sont activées par des cytokines (IL-5) et des chimiokines (éotaxine, CCL5) *via* l'activation de MSK1.^{145,179} Plus récemment, il a été montré que la production d'IL17F, dont la concentration est corrélée au degré de sévérité de la maladie, est médiée *via* l'activation de MSK1 dans les cellules de l'épithélium bronchique (Figure 67).¹⁸⁰

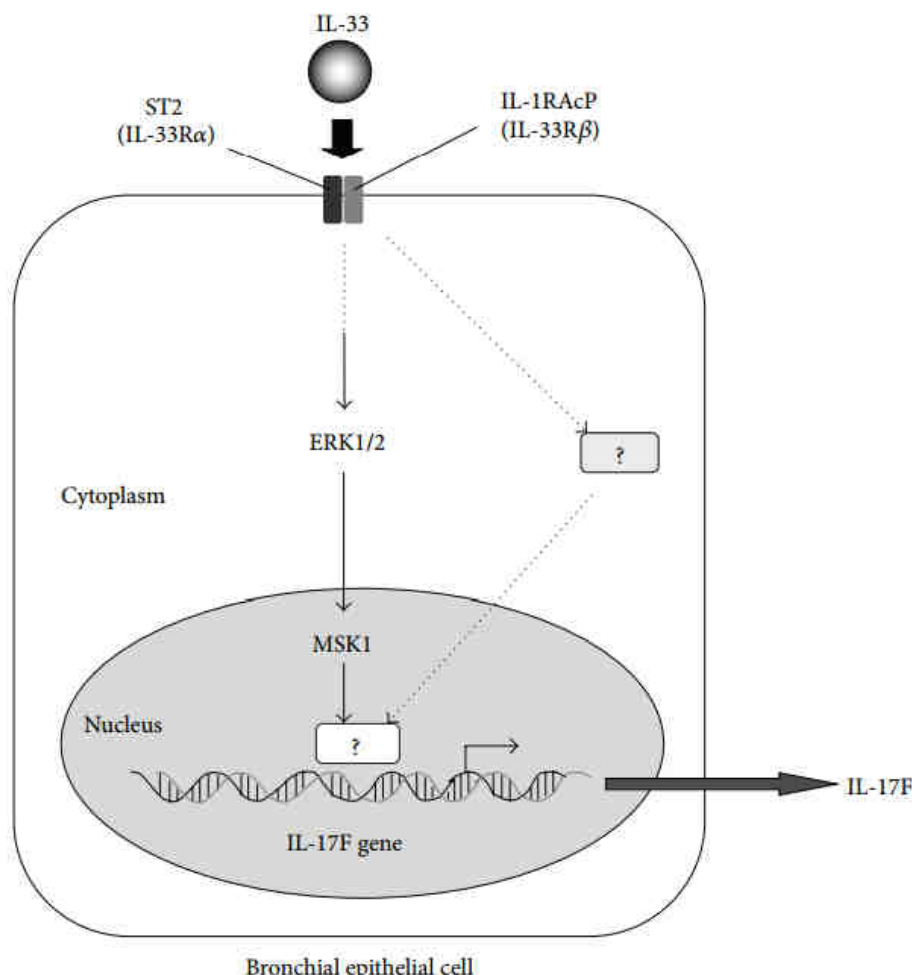


Figure 67. Mécanisme de formation d'IL17 dans les cellules de l'épithélium bronchique¹⁸⁰

L'équipe du Dr. Nelly Frossard a validé cette hypothèse de travail en montrant l'efficacité du H89, un inhibiteur de référence de MSK1, dans un modèle *in vivo*.¹⁷⁶ Pour ce faire, ils ont sensibilisé des souris à l'ovalbumine (OVA), provoquant ainsi une augmentation significative de cellules inflammatoires dans le fluide du lavage bronchoalvéolaire (BAL). L'administration de H89 a permis de réduire de 80% le nombre d'éosinophile (Figure 68, courbe (A)), de respectivement 64% et 74% le nombre de neutrophile et de lymphocytes (courbe (B)), sans effet sur les macrophages (courbe (A)).

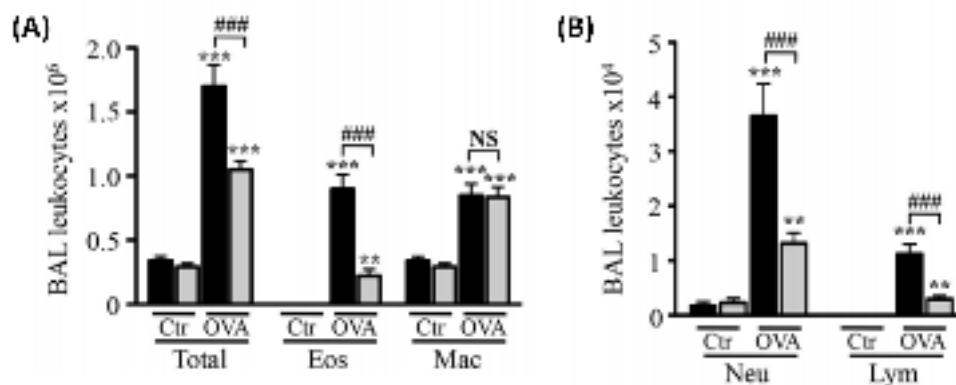


Figure 68. Effet du H89 sur le nombre de leukocytes dans le fluide du lavage bronchoalvéolaire (BAL)¹⁷⁶

Effet du H89 (10 mg/kg, bars grises) ou de la solution saline avec 5% de DMSO (contrôle négatif, bars noires) dans les fluides du BAL 24 heures après l'injection du contrôle ou de l'H89 dans des souris sensibilisées à l'ovalbumine (OVA) sur (A) la production totale de leukocyte (Total), éosinophiles (Eos) et macrophages (Mac) ; (B) les neutrophiles (Neu) et les lymphocytes (Lym).

12.1.2. Présentation du modèle

Le modèle d'asthme aigu développé par notre partenaire est représenté dans la Figure 69.

Les souris mâles de 9 semaines de souche Balb/c sont sensibilisées à l'ovalbumin (OVA)¹⁷¹ par injection *i.p.* d'une solution de 50 μ g d'OVA, 2 mg d'hydroxyde d'aluminium dans 0.1 mL d'une solution saline, les jours D0 et D7. Puis les souris sont traitées par injections *i.p.* du composé étudié, préalablement solubilisé dans une solution saline contenant 5% de DMSO à une dose de 10 mg/kg, 2 heures avant l'injection d'OVA (25 μ L, *i.n.*) durant les jours D17, 18, 19 et 20. L'OVA injecté va provoquer une augmentation du nombre de leukocytes incluant les éosinophiles et les macrophages, mais également les neutrophiles et les lymphocytes. 24 heures après la dernière injection d'OVA (D21), un lavage bronchoalvéolaire (BAL) est effectué.¹²⁴ Pour ce faire, les souris sont sacrifiées. Une trachéotomie est ensuite réalisée suivie de dix lavages successifs avec du sérum physiologique. Après centrifugation du liquide récolté pour éliminer les globules rouges, les cellules inflammatoires (leukocytes, éosinophiles, neutrophiles, macrophages et lymphocytes) sont comptées et le TNF α est mesuré grâce à un test ELISA.

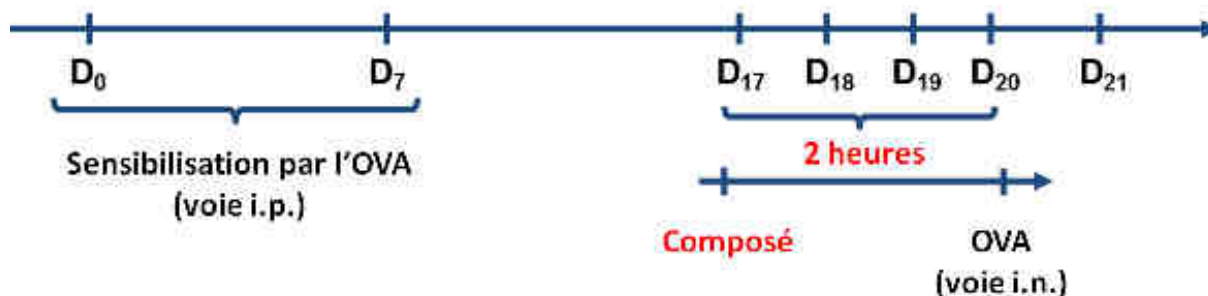


Figure 69. Modèle d'asthme

12.1.3. Résultats obtenus de **47c**

Les résultats obtenus pour les composés **47c** et PHA767491, en tant que contrôle, sont représentés dans la Figure 70.

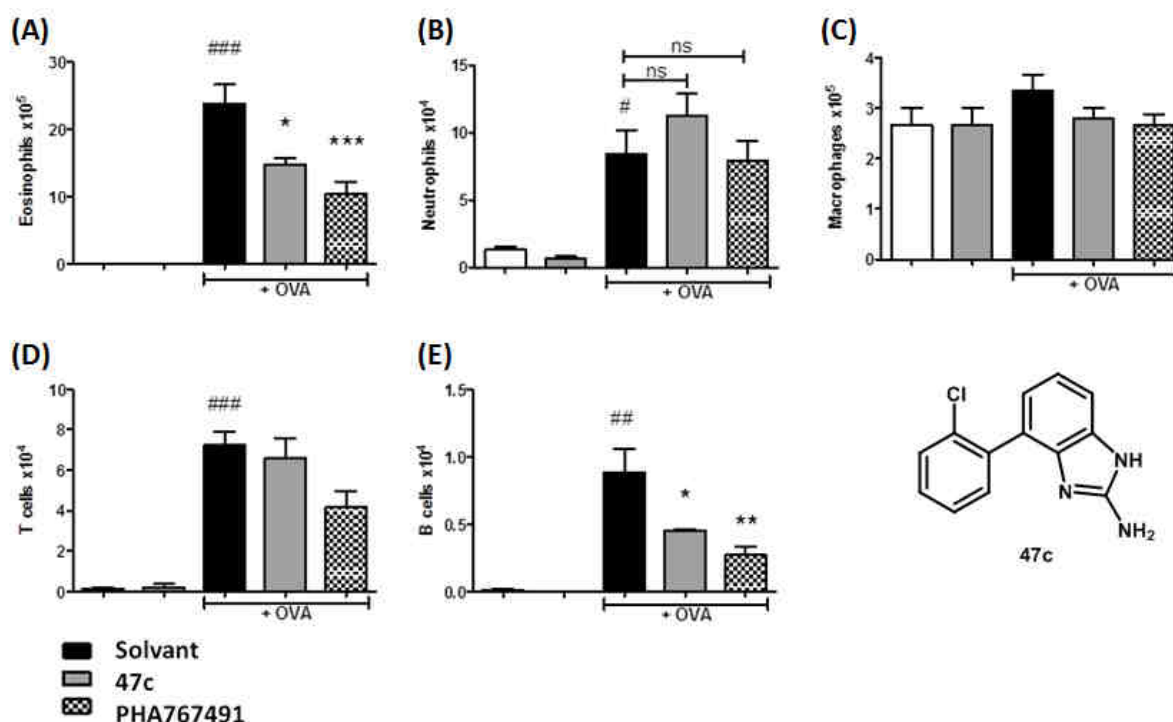


Figure 70. Résultats obtenus sur le test de l'asthme du composé **47c**. (A) Eosinophiles; (B) Neutrophiles; (C) Macrophages; (D) Cellules T; (E) Cellules B.

L'administration du composé **47c** permet de diminuer de 40% le recrutement d'éosinophiles (courbe (A)) et 51% celui des cellules B (courbe (E)) après sensibilisation à l'OVA. A la même dose, le composé utilisé comme contrôle (PHA767491), diminue respectivement de 58% et 69% le recrutement d'éosinophiles et des cellules B. Par contre, les 2 composés étudiés n'ont pas d'effet significatif sur le recrutement des neutrophiles (courbe (B)), des macrophages (courbe (C)) et des cellules T (courbe (D)). Bien que le composé **47c** soit moins puissant que le PHA767491, il montre tout de même un potentiel comme agent anti-inflammatoire dans l'asthme.

12. 2. Traitement de l'inflammation sur un modèle de bronchiolite oblitérante

12.2.1. La bronchiolite oblitérante

La bronchiolite oblitérante (BO) est un rejet chronique des poumons après une transplantation. Il s'agit de la première cause de décès à long terme. Selon l'ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation), 38% des décès, 5 ans après la transplantation pulmonaire, et 58% après 10 ans sont causés par la bronchiolite oblitérante.

La bronchiolite oblitérante implique une réaction allo-immune provoquant une dégradation de l'épithélium bronchique^{181,182} suivie d'un infiltrat inflammatoire et enfin d'une phase fibroproliférative, qui aboutit à une obstruction des petites voies aériennes (Figure 71).^{181,183} Ces différentes étapes impliquent de nombreux médiateurs et de nombreuses cellules inflammatoires.

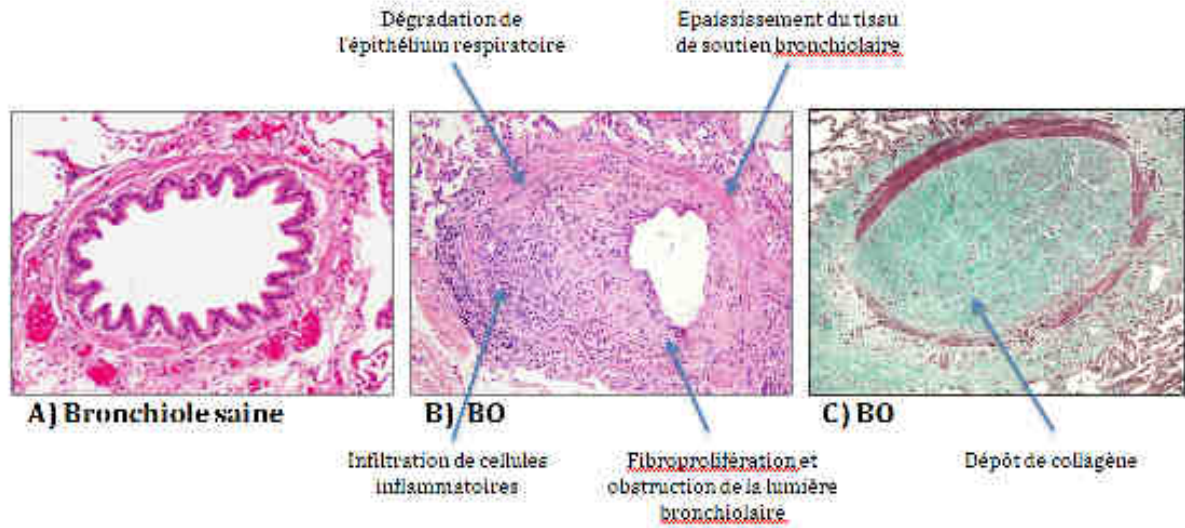


Figure 71. Aspects histologiques dans la bronchiolite oblitérante.¹⁴⁵

A) Bronchiole saine, coloration à l'hématoxyline-éosine. B) Biopsie pulmonaire de patient présentant une bronchiolite oblitérante, coloration à l'hématoxyline-éosine. Oblitération partielle de la lumière. C) Biopsie pulmonaire de patient présentant une bronchiolite oblitérante, coloration de Masson Trichrome (le collagène est coloré en vert). Fibroprolifération et obstruction complète de la lumière bronchiolaire.

Cliniquement, la BO se manifeste par une diminution des capacités pulmonaires. Les principaux facteurs de risque pour la BO sont :

- Des épisodes répétitifs de rejet aigu ou un rejet aigu assez violent ou assez tardif après l'intervention¹⁸⁴⁻¹⁸⁶
- La survenue d'une bronchiolite lymphocytaire, provoquant une obstruction fibroproliférative¹⁸⁶⁻¹⁹⁰
- Une discordance des antigènes des leucocytes humains entre donneur et receveur¹⁹¹⁻¹⁹³
- Une infection par le cytomegalovirus, car il stimule la prolifération cellulaire sur le site de la greffe¹⁹⁴
- Le reflux gastro-oesophagien, car il est associé à une production accrue de cytokines pro-inflammatoires.^{195,196}

Actuellement, le traitement de la bronchiolite oblitérante consiste en une augmentation de la dose ou un changement d'agents immunosuppresseurs prescrit après la transplantation pulmonaire, mais l'efficacité observée est faible.¹⁹⁷ En particulier, des études ont mis en évidence un faible effet bénéfique du tacrolimus *versus* la cyclosporine comme immunosuppresseur pour le traitement de la BO. En effet, la BO se développe chez 22% des patients traités par le tacrolimus contre 36% des patients traités par la cyclosporine.¹⁹⁸ Des études ont également montré une amélioration des patients atteints de la BO après utilisation de l'azithromycine (antibiotique). Selon les études, il a été démontré que les patients traités par cet antibiotique ont augmenté leur VEMS (volume respiratoire maximal pour une seconde) de 17 à 30%.^{199,200} Bien que ces résultats soient encourageants, d'autres études devront être réalisées sur un plus grand nombre de patients pour les confirmer. A l'heure actuelle, aucun médicament ne permet la guérison de la BO et la seule option pour le patient est une re-transplantation, qui n'est pas sans risque d'un nouveau rejet. Ainsi, il existe une forte demande en recherche de stratégies thérapeutiques innovantes.

Etant donné que la kinase MSK1 induit l'expression de gènes pro-inflammatoires, l'équipe du Dr. Nelly Frossard a évoqué l'hypothèse que cette kinase pourrait être impliquée dans la BO. Elle pourrait donc être une nouvelle cible thérapeutique. En effet, lors de l'activation du facteur de transcription NF- κ B, MSK1 pourrait participer à l'infiltration de cellules inflammatoires lors de la BO. Afin de valider cette hypothèse, ils ont étudié l'expression de MSK1 dans un modèle murin de bronchiolite oblitérante par transplantation hétérotopique de trachée (présentation du modèle, voir paragraphe 12.2.2). Dans le cas de la transplantation allogreffe (conduisant à la BO), l'expression de l'ARNm de MSK1 augmente progressivement à J7 et à J21 après la transplantation (Figure 72, courbe A.). Cette surexpression de MSK1 dans l'allogreffe est accompagnée d'une surexpression de la cytokine pro-inflammatoire IL6 (courbe B.), qui est sous la dépendance de la voie MSK1-NF- κ B et du facteur de croissance TGF β (courbe C.), principal acteur dans la fibroprolifération.¹⁴⁵ Alors que dans le cas des isogreffes (transplantation saine), l'expression de MSK1 reste inchangée au cours du temps.

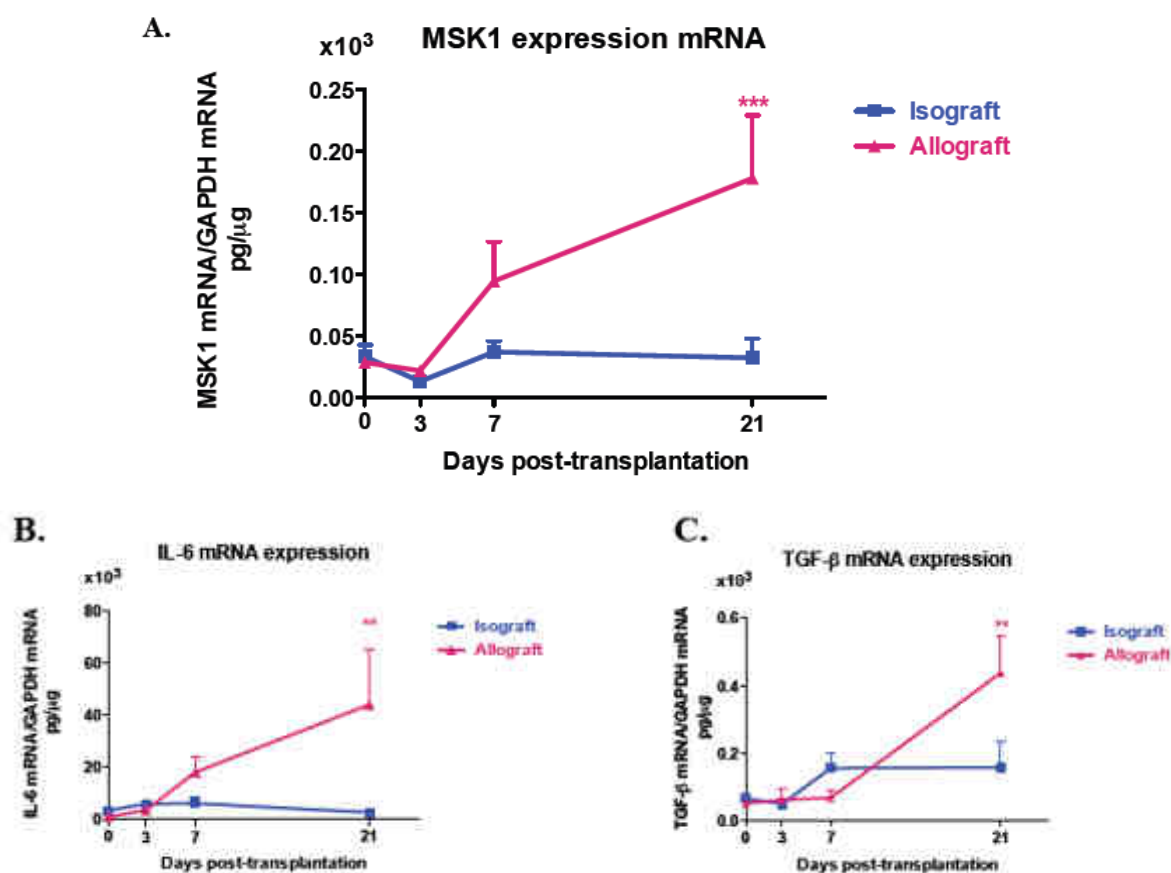


Figure 72. Expression de l'ARNm de A. MSK1, B. IL-6, C. TGF β à J0, J3, J7 et J21 après transplantation.¹⁴⁵

ARN a été extrait de pools de 4 demi-trachés (n=6 pool).

Afin d'évaluer le rôle de MSK1, un inhibiteur pharmacologique de MSK1 (le H89) a été administré dans le modèle sur la souris.

Lors du traitement de la souris par H89, une inhibition de la dégradation épithéliale à J7 a été observée à hauteur de 44.9±10.2% (Figure 73). L'infiltration de cellules inflammatoires a été également inhibée de 48.8±11.7% (Figure 74). Enfin, l'obstruction fibroproliférative a été inhibée de

43.1 \pm 7.1% (Figure 75). Ces résultats ont pu mettre en évidence l'effet bénéfique de l'inhibition de MSK1 dans le modèle de BO et ainsi valider notre hypothèse de travail.

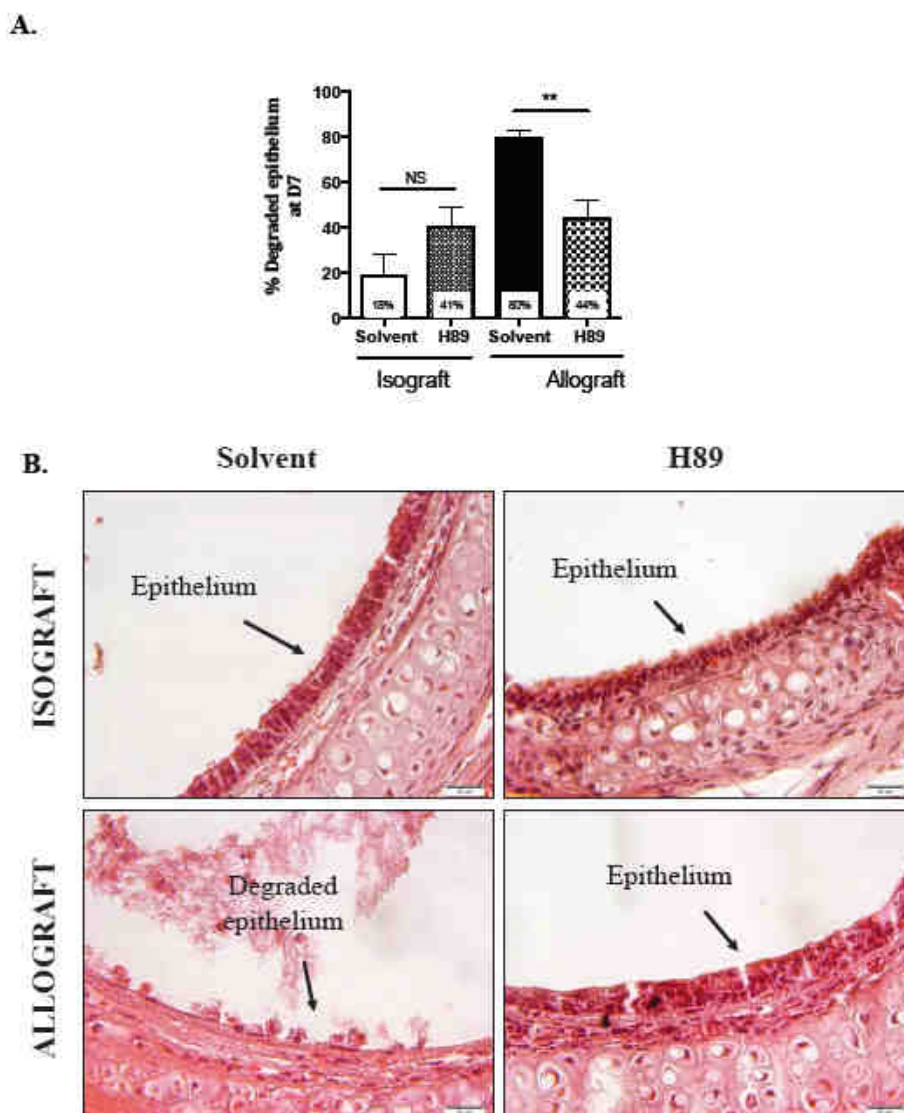
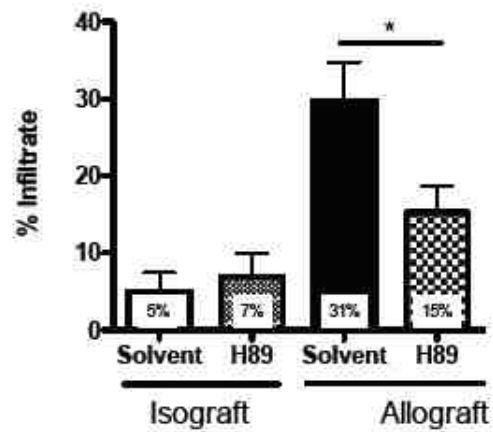


Figure 73. Effet de H89 dans la dégradation épithéliale à J7 de l'allogreffe.¹⁴⁵

Les souris sont traitées par voie *i.p.* soit avec le H89 (19.3 μ mol/kg/jour) soit avec le solvant seul (DMSO 5%, NaCl 0.9%). Les trachées (n=6 à 12) sont récupérées à J7 après la transplantation. Les trachées sont embaumées de paraffine, sectionnées puis colorées à l'hématoxyline-éosine. A. Quantification de l'épithélium dégradé dans les iso- et allogreffes traitées avec le H89 ou le solvant. NS : non-significatif. B. Photo représentative des trachées colorées à l'hématoxyline-éosine. Gx400.

A.



B.

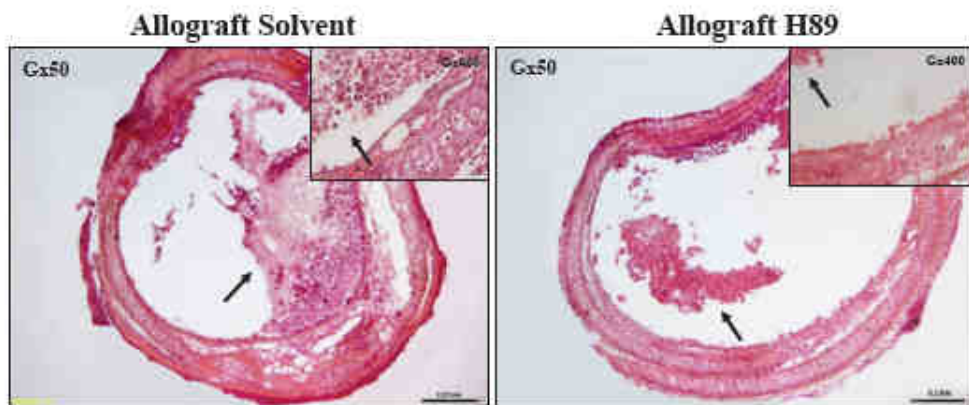


Figure 74. Effet du H89 sur l'infiltration des cellules inflammatoires à J7 sur l'allogreffe.¹⁴⁵

Les souris sont traitées par voie *i.p.* soit avec le H89 (19.3 $\mu\text{mol/kg/jour}$) soit avec le solvant seul (DMSO 5%, NaCl 0.9%). Les trachées (n=6 à 12) sont récupérées à J7 après la transplantation. Les trachées sont embaumées de paraffine, sectionnées puis colorées à l'hématoxyline-éosine. A. Quantification de l'infiltration des cellules inflammatoires dans les iso- et allogreffes traitées avec le H89 ou le solvant. B. Photo représentative des trachées colorées à l'hématoxyline-éosine. Les zones contenant des cellules infiltrées sont représentées avec une flèche. Gx50 et Gx400.

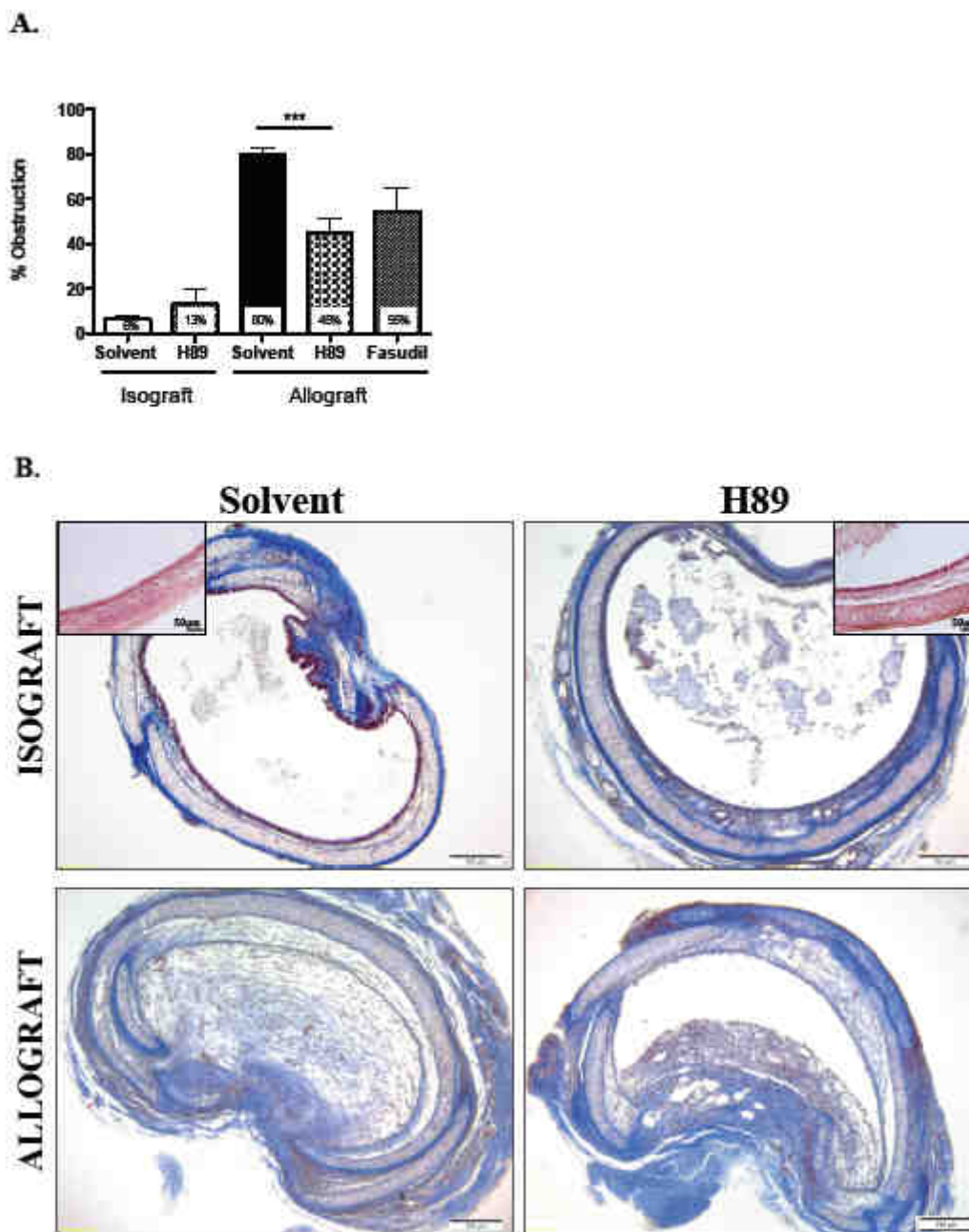


Figure 75. Effet du H89 sur l'obstruction fibroproliférative à J21 sur l'allogreffe.¹⁴⁵

Les souris sont traitées par voie *i.p.* soit avec le H89 (19.3 $\mu\text{mol/kg/jour}$) soit avec le solvant seul (DMSO 5%, NaCl 0.9%). Les trachées (n=12 à 20) sont récupérées à J21 après la transplantation. Les trachées sont embaumées de paraffine, sectionnées puis colorées à l'aide de Masson Trichrome et à l'hématoxyline-éosine. A. Quantification de l'obstruction fibroproliférative dans les iso- et allogreffes traitées avec le H89 ou le solvant. B. Photo représentative des trachées colorées à l'aide de Masson Trichrome Gx50 et à l'hématoxyline-éosine Gx200.

12.2.2. Présentation du modèle

L'équipe du Dr. Nelly Frossard utilise un modèle d'allotransplantation hétérotopique de trachée chez la souris pour étudier le développement de la BO apparaissant en 21 jours. Ce modèle possède les avantages d'être simple, rapide, très reproductible et de présenter les principales caractéristiques de la BO : les phases de dégradation épithéliale, d'infiltration de cellules inflammatoires (lymphocytes, cellules dendritiques) et de fibroprolifération.

Pour ce faire, une demi-trachée d'une souris donneuse est greffée derrière l'oreille d'une souris receveuse (Figure 76). Lorsque la greffe est réalisée entre des souris de la même souche (ici : Balb/c), il s'agit d'une isogreffe, sans le développement de la BO (contrôle positif). Alors que lorsque la greffe est réalisée entre des souris de source différente (donneuse : Balb/c et receveuse : C57/BL6), il s'agit d'une allogreffe, conduisant à un rejet et donc au développement de la BO.

Après 21 jours, les trachées sont récoltées et analysées afin d'évaluer le stade de la maladie.

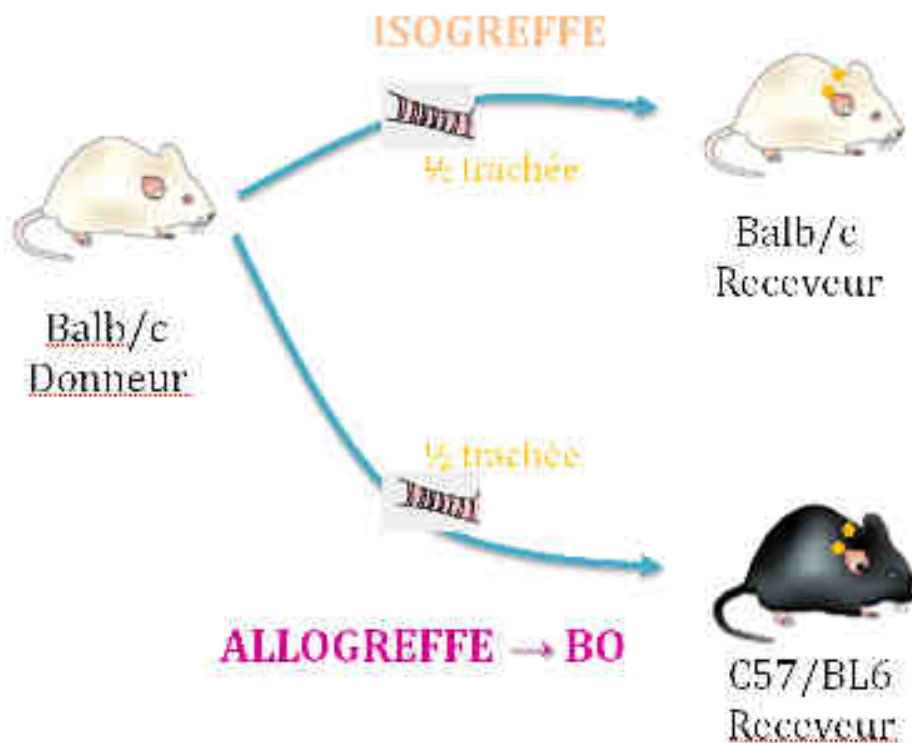


Figure 76. Présentation du modèle murin de BO

12.2.3. Résultats obtenus pour le composé **47c**

Les résultats obtenus avec le composé **47c** sont représentés dans la Figure 77 (réalisé par le Dr. Simona Nemska).

D'abord, nous pouvons observer que dans le cas des transplantations isogreffes, l'injection du composé **47c** et du PHA767491 (contrôle) n'induisent ni une dégradation de l'épithélium sain (graphe (A)), ni d'obstruction de la trachée (graphe (B)). Ceci sous entend qu'ils n'ont pas d'effets propres. Le PHA767491 montre une augmentation de l'épithélium sain chez les allogreffes de manière doses dépendantes, alors que le traitement avec le composé **47c** ne permet ni d'augmenter le pourcentage d'épithélium sain, ni de diminuer l'obstruction des trachées. Des études complémentaires (sélectivité, stabilité métabolique...) sont nécessaires afin de comprendre l'inactivité du composé **47c**.

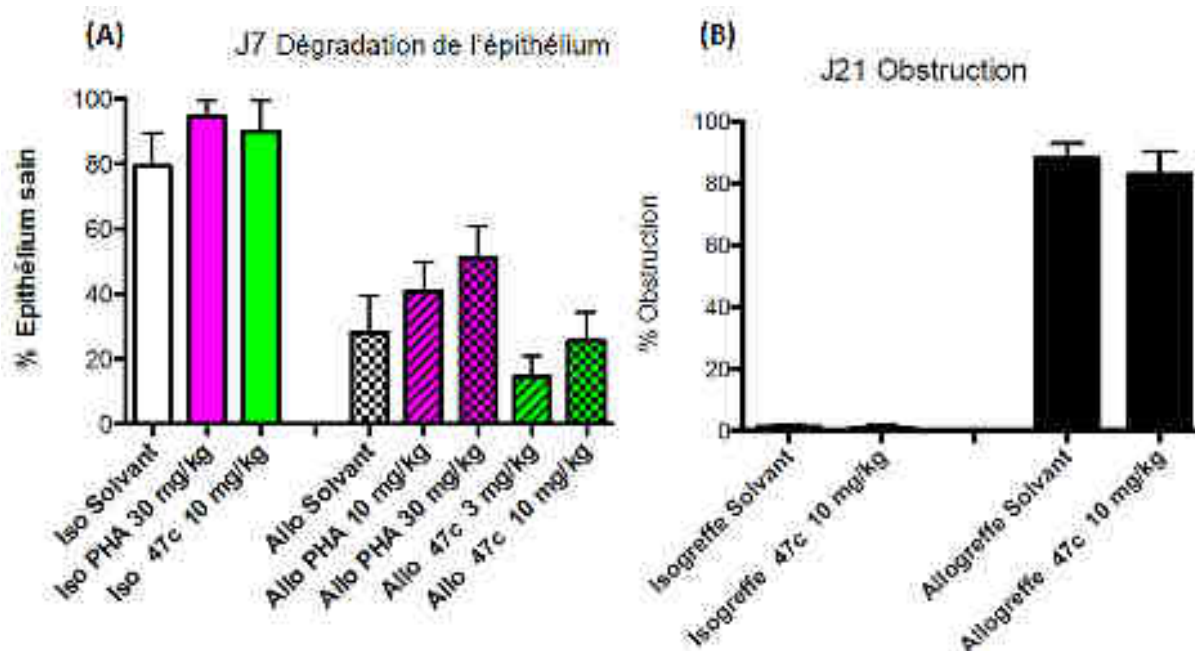


Figure 77. Effet du composé 47c sur (A) la dégradation de l'épithélium et (B) l'obstruction dans le modèle murin de BO.

13. Conclusions et perspectives

Dans ce chapitre, nous avons développé des dérivés de pyridin-2-yl guanidines soit comme inhibiteur de la surproduction de TNF α (RF 0913, **2a**), soit comme inhibiteur de MSK1 (RF 0522, **46a**). Pour cela, nous avons réalisé une étude topologique autour de ces 2 hits.

D'un point de vue chimique, nous avons mis au point diverses méthodes de synthèse, principalement palladocatalysées, afin d'introduire une large variété de fragments sur le châssis pyridin-2-yl guanidine.

D'un point de vue pharmacochimique, l'ensemble des composés synthétisés (\approx 30 molécules) lors de l'étude topologique autour du RF 0913 (**2a**) a pu être évalué *in vitro* ce qui nous a permis d'établir les relations structure-activité de notre hit sur la surproduction du TNF α et d'IL1 β . La viabilité cellulaire a également été évaluée afin de contrôler la cytotoxicité des composés étudiés. Il a été montré que pour cette série, toutes les substitutions du phényle conduisent à des produits cytotoxiques. Par contre, la cyclisation de la liaison hydrogène intramoléculaire a permis de former le composé **48k**, plus drug-like et plus soluble en milieu salin, avec une activité inhibitrice équivalente au hit de départ (RF 0913, **2a**).

Ce produit **48k** s'est avéré actif des modèles murins d'inflammation pulmonaire et de douleurs neuropathiques à une dose de 10 mg/kg.

L'ensemble des produits synthétisés (\approx 40 molécules) lors de l'étude topologique autour du RF 0522 (**46a**), a pu être testé *in vitro* sur un test enzymatique, ce qui nous a permis d'établir les relations structure-activité de notre hit sur MSK1. En particulier, il a été mis en évidence que l'addition d'un atome de chlore en position ortho a permis de gagner 1 log d'activité à la fois en série pyridin-2-yl guanidine (**46e**), mais également en série benzimidazole (**47c**). Ainsi, sur les quarante-sept dérivés testés, nous disposons de 7 produits ayant une IC₅₀ de l'ordre du μ M. Compte-tenu de la bonne

Chapitre 2. Développement de dérivés de pyridin-2-yl guanidines (RF 0913 et RF 0522) comme inhibiteurs de TNF α pour le traitement des douleurs neuropathiques et l'inflammation (approche phénotypique et moléculaire).

solubilité et du caractère non toxique du composé **47c**, il a été testé sur des modèles murins d'asthme et de bronchiolite oblitérante. Alors qu'il ne montre aucune activité dans le modèle de bronchiolite oblitérante, le bicyclique **47c** a une activité prometteuse sur le modèle d'asthme.

Etant donné que les produits issus de cette série chimique ont montré des signes de toxicité chez l'animal (hanches creusés, dos vouté, yeux mis-clos, déplacements lents et limités) à des doses supérieures à 10 mg/kg, il a été choisi de stopper ces projets. Il serait toutefois intéressant de réaliser des études complémentaires i) afin de rechercher les cibles des molécules RF 0913 (**2a**) et **48k** (projet anti-TNF α) ; et ii) de profiling des kinases pour les produits **46e** et **47c** (projet inhibiteur de MSK1). Cette dernière étude permettrait, en particulier, de connaître l'inhibition putative de nos molécules sur des « off targets », responsable des effets cytotoxiques de cette série chimique.

Chapitre 3. Développement de dérivés de phtalazine comme inhibiteur de PDE5 pour le traitement des douleurs neuropathiques (approche moléculaire).

Etant donné que les inhibiteurs de PDE5 ont prouvés leurs efficacités *in vivo* sur les modèles murins de douleurs neuropathiques, ce chapitre 3 se focalise sur un inhibiteur spécifique de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5), le MY 5445. Le MY 5445 est un dérivé de phtalazine et au vue du savoir-faire de synthèse du laboratoire dans ce domaine, nous avons démarré une étude topologique autour de ce hit. Dans cette partie, nous présenterons brièvement les phosphodiesterases puis discuterons de la démarche que nous avons suivi pour l'étude topologique, des propriétés physiques de molécules actives *in vitro* (solubilité et stabilité), et de leurs évaluations pharmacologiques.

1. Les phosphodiesterases

La signalisation intracellulaire liée aux nucléotides cycliques fait référence à l'activation et à la synthèse d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) et de guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Ces molécules jouent le rôle de messagers intracellulaires et activent un nombre important d'effecteurs secondaires responsables de la transduction de l'information. Parmi ces molécules, on retrouve les protéines kinases A (PKA) et G (PKG) directement activées par l'AMPC et le GMPc, les canaux ioniques activés par les nucléotides cycliques, mais aussi des enzymes de la famille des phosphodiesterases (PDE) contenant un site de liaison des nucléotides cycliques.

1. 1. Nomenclature

La famille des phosphodiesterases (PDE) de nucléotides cycliques comporte 11 membres (PDE1-11). Les PDE jouent un rôle majeur dans la signalisation cellulaire, *via* l'hydrolyse de la liaison phosphodiester 3',5' de l'AMPC (adénosine monophosphate cyclique) et/ou du GMPc (guanosine monophosphate cyclique). Certaines PDE hydrolysent sélectivement l'AMPC (PDE4, PDE7 et PDE8) ou le GMPc (PDE5, PDE6 et PDE9) et d'autres peuvent avoir une affinité pour les deux (PDE1, PDE2, PDE3, PDE10 et PDE11).^{201,202}

1. 2. Structure des phosphodiesterases

Les différentes familles de PDE présentent une base structurale commune contenant un domaine catalytique sur sa partie C-terminale et un domaine régulateur du côté N-terminale.²⁰³ Le domaine catalytique est hautement conservé et les homologies de séquence en acides aminés varient de 25 à 51% entre les différentes familles de PDE.²⁰¹ Ce domaine représente le cœur de la protéine. Il contient une séquence consensus qui permet la liaison des cofacteurs (Zn^{2+} et Mg^{2+}) régulant les propriétés cinétiques de l'enzyme ainsi que la sensibilité aux différents inhibiteurs (exemple de la structure de la PDE5 : Figure 78).²⁰⁴ La région N-terminale est impliquée à la fois dans la régulation du domaine catalytique et dans la localisation subcellulaire des différentes PDE.^{202,205}

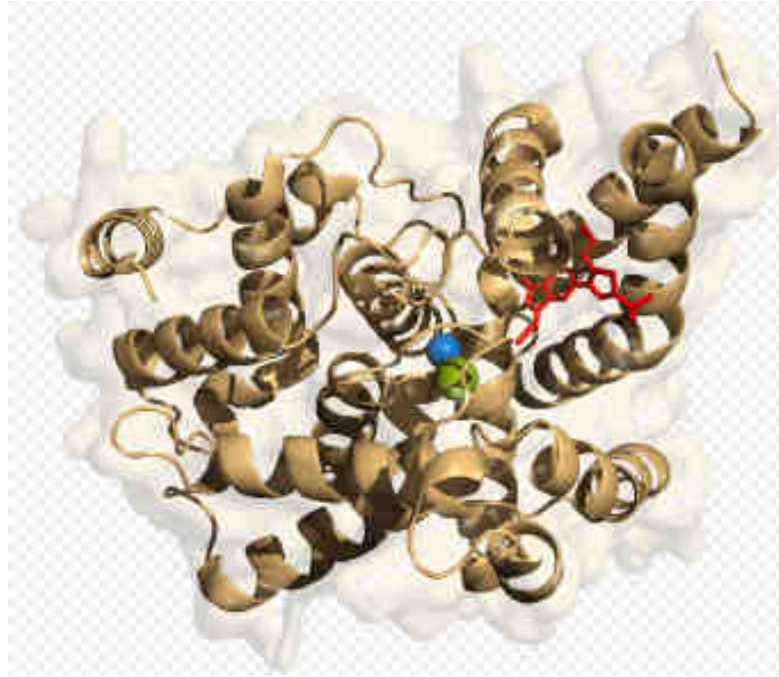


Figure 78. Structure de la PDE5 (selon PDB 3BJC)

Ion Magnésium (en vert), Ion zinc (en bleu), inhibiteur de PDE5 (dérivé du sildenafil, en rouge)

1. 3. Distributions des phosphodiesterases

D'une manière générale, les PDE se distribuent largement dans le système nerveux central et périphérique.²⁰⁶ Leur différence structurale conditionne une localisation subcellulaire spécifique à chaque famille de PDE. Par exemple, des études menées sur le système cardio-vasculaire démontrent que les PDE2 sont préférentiellement associées à l'appareil de Golgi.²⁰⁷ Bien qu'elles soient distribuées de manière ubiquitaire, notons que certains types cellulaires peuvent exprimer une seule famille de PDE. Cela concerne notamment les photorécepteurs où la PDE6 est exclusivement exprimée dans les cônes et les bâtonnets de la rétine, jouant un rôle primordial dans l'hydrolyse du GMPc et la phototransduction.^{202,204}

1. 4. Rôle des phosphodiesterases dans les douleurs neuropathiques

La majorité des données dans la littérature, concernant le rôle des PDE dans le traitement de la douleur, s'est focalisée sur les PDE de types 4 et 5 (PDE4 et PDE5). Pour la plupart des études, le rôle respectif des PDE4 et PDE5 a été étudié en utilisant des inhibiteurs sélectifs de ces enzymes. Le sildenafil (iPDE5) et le rolipram (iPDE4) constituent les molécules de référence utilisées dans le domaine de la recherche préclinique sur la douleur. Etant donné que les iPDE4 souffrent d'effets secondaires indésirables (essentiellement émétiques), nous nous intéresserons uniquement aux iPDE5.

2. Les inhibiteurs de PDE5

A l'heure actuelle, plusieurs inhibiteurs de la PDE5 sont commercialisés. Le plus connu, le sildenafil (Viagra®, Figure 79), a été développé par l'entreprise Pfizer et fut approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) en 1998 pour le traitement de la dysfonction érectile, puis en 2005 pour

l'hypertension artérielle pulmonaire. Ce composé est un inhibiteur puissant de la PDE5 ($IC_{50} = 3.3$ nM) mais il inhibe également la PDE6, impliquée dans la transduction du signal lumineux dans les yeux, avec une IC_{50} de 33 nM. En 2003, deux nouveaux inhibiteurs de la PDE5 ont reçu l'autorisation de mise sur le marché de la FDA : le vardenafil (Levitra[®], Bayer, Figure 79),^{208,209} un dérivé du sildenafil et le tadalafil (Cialis[®], ICOS corporation et Eli Lilly, Figure 80).^{210,211} Depuis, de nombreux dérivés du sildenafil ont été développés (Figure 79), comme le zaprinast (non commercialisé),²¹² le lodenafil (Helleva[®]),²¹³ le mirodenafil (Mvix[®])²¹⁴ et l'udenafil (Zydena[®]).²¹⁵

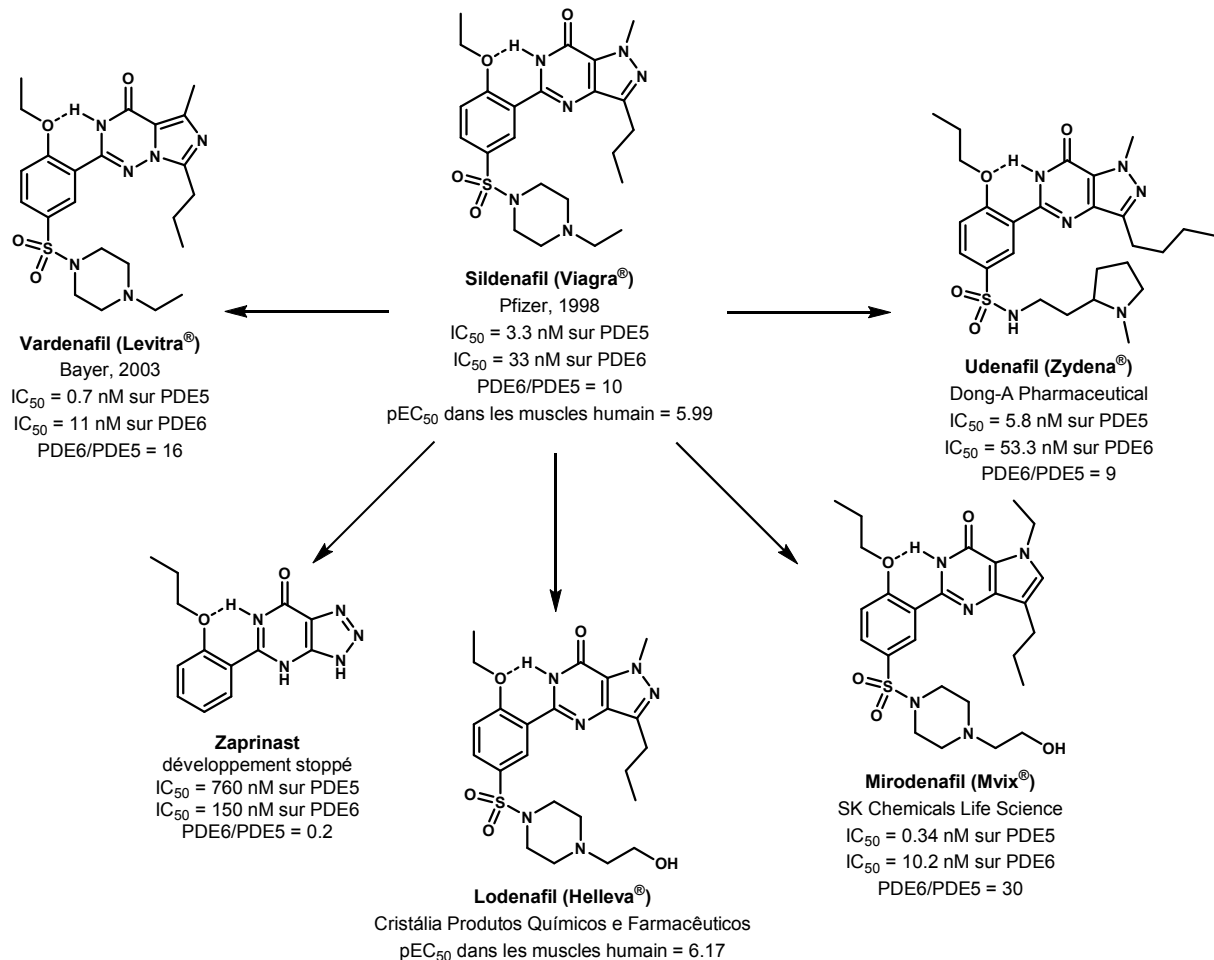


Figure 79. Sildenafil et dérivés structuraux inhibiteurs de la PDE5

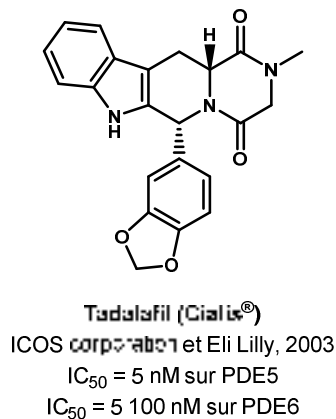
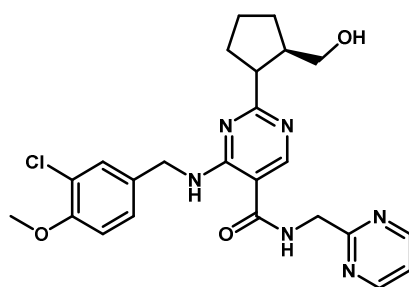


Figure 80. Tadalafil, un inhibiteur de la PDE5

Durant la dernière décennie, un inhibiteur de nouvelle génération a été développé par l'entreprise Vivus Inc. et mis sur le marché : l'avanafil [Stendra®, FDA en 2012 et EMA (Agence européenne des médicaments) en 2013].²¹⁶ Comme illustré dans le Tableau 25, l'avanafil présente une meilleure sélectivité vis-à-vis des 11 familles de PDE5 que le sildenafil, le vardenafil et le tadalafil.



Avanafil (Stendra®)
Vivus Inc., 2012

	IC ₅₀ (nM)										
	PDE1	PDE2	PDE3	PDE4	PDE5	PDE6	PDE7	PDE8	PDE9	PDE10	PDE11
Avanafil	53 000	51 000	>1.10 ⁶	5 700	5.2	630	27 000	12 000	>1.10 ⁶	6 200	>1.10 ⁶
Sildenafil	600	63 000	26 000	5 000	1.6	25	22 000	>1.10 ⁶	3 600	5 400	7 800
Vardenafil	85	23 000	2 200	1 200	0.084	1.8	1 500	84 000	1 400	1 500	500
Tadalafil	42 000	>1.10 ⁶	>1.10 ⁶	59 000	4	2 200	>1.10 ⁶	>1.10 ⁶	>1.10 ⁶	35 000	100

Tableau 25. Inhibition sur les 11 familles de PDE de l'avanafil, du sildenafil, du vardenafil et du tadalafil²¹⁶

Les PDE utilisées pour les mesures d'IC₅₀ sont isolées à partir de différents tissus : PDE1 à partir de cœur de rat ; PDE2 à partir de glande surrénale bovine ; PDE3 à partir de cœur canin ; PDE4 et PDE5 à partir de poumon canin ; PDE6 à partir de rétine bovine ; PDE7, PDE8, PDE9 et PDE11 à partir d'enzyme humaine recombinée ; et PDE10 à partir de striatum de rat

Il existe de nombreux autres inhibiteurs de la PDE5 qui ne sont pas mis sur le marché. Parmi ces inhibiteurs, on retrouve des dérivés d'isoquinolines^{217,218} et de phtalazines²¹⁹⁻²²¹ (Figure 81). Dans le cadre de ces travaux de thèse, nous nous intéresserons spécifiquement à un dérivé de phtalazine : le MY 5445.²¹⁹ Ce composé présente une IC₅₀ de 0.6 μM et constitue notre chef de file pour une étude RSA.

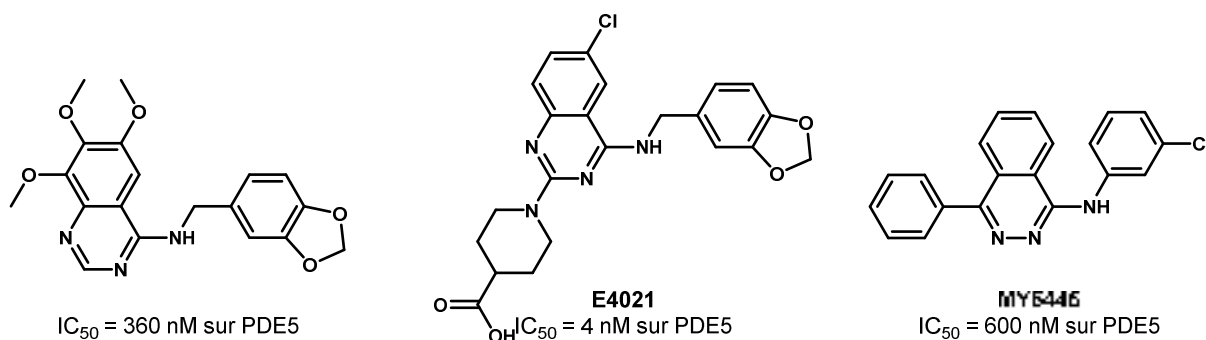


Figure 81. Représentant de dérivés d'isoquinolines et de phtalazines comme inhibiteur de la PDE5

3. Rôle des PDE5 dans le traitement de la douleur

3.1. Monoxyde d'azote, PDE5 et GMPC

Le monoxyde d'azote (NO) est un composé radicalaire et un neuromédiateur gazeux diffusant librement à travers les membranes cellulaires.²²² Il possède une demi-vie de quelques secondes et

son action est limitée sur la distance qu'il peut parcourir durant ce laps de temps. Le NO est synthétisé à partir de L-arginine par des NO synthases (NOS), regroupant la NOS neuronale (nNOS), endothéliale (eNOS) et la NOS inducible (iNOS, Figure 82). L'augmentation de la synthèse de GMPc intracellulaire résulte de l'activation de la guanylate cyclase soluble (GCs) par le NO.²²² Le GMPc produit est ensuite hydrolysé par les PDE-GMPc dépendantes en 5'GMP. Pour rappel, les PDE5, PDE6 et PDE9 hydrolysent sélectivement le GMPc.²⁰²

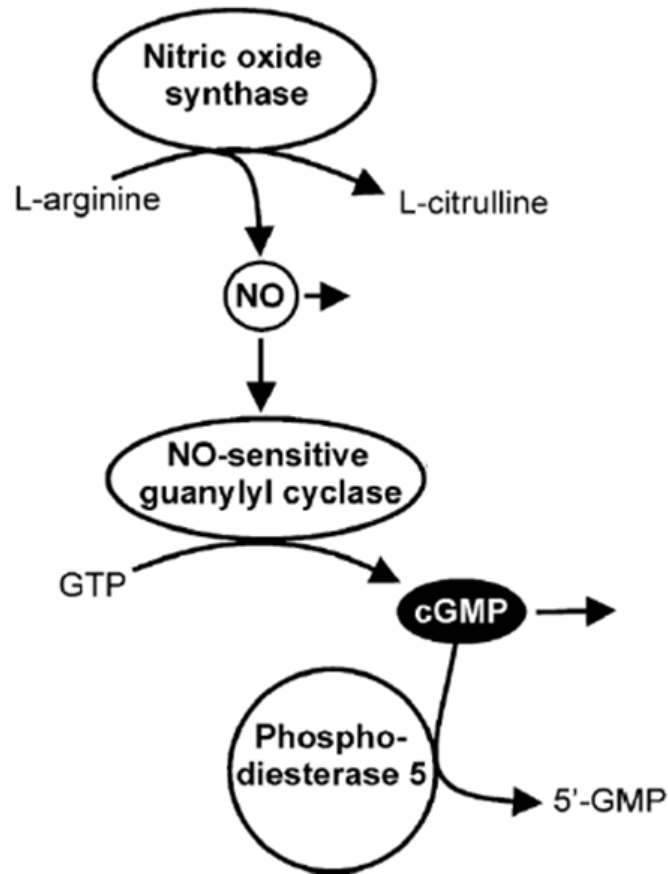


Figure 82. Voie du NO-GMPc

3. 2. Inhibiteurs de PDE5 et douleur inflammatoire

La majorité des études réalisées sur des modèles de douleur aiguë ou chronique ont utilisé le sildenafil (Viagra®), connu pour être un inhibiteur sélectif de la PDE5.²²³ Son effet antinociceptif a été mis en évidence dans des modèles de douleurs inflammatoires somatiques^{224,225} et viscérales.^{226,227} En effet, l'injection systémique de sildenafil atténue l'hyperalgésie thermique induite par l'administration intraplantaire de carragénine et cet effet semble dépendant de l'activation de la voie NO-GMPc.^{224,228} D'autres études ont ensuite mis en évidence l'effet antinociceptif d'une administration intrathécale²²⁵ et intraplantaire²²⁹ de sildenafil. Que ce soit au niveau du système nerveux central ou périphérique, il semble que cet effet antinociceptif du sildenafil nécessite le recrutement de la voie du NO-GMPc ainsi que l'activation de canaux potassium dépendants de l'ATP.²²⁹ Notons toutefois qu'une administration de 8-bromo GMPc (analogue non hydrolysable du GMPc) peut induire des effets anti- ou pro-nociceptifs en fonction des doses utilisées.^{202,230}

3. 3. Inhibiteur de PDE5 et douleur neuropathique

En 2010, une étude démontre que l'administration aiguë systématique de sildénafil bloque l'allodynie mécanique dans un modèle de ligature des nerfs spinaux.²³¹ Dans un modèle de neuropathie diabétique, les auteurs ont mis en évidence une surexpression de la PDE5 dans les cellules de Schwann associée à une diminution de l'expression de la PKG (Protéine Kinase dépendante du niveau de GMPc). Un traitement prolongé par le sildénafil soulage l'allodynie neuropathique et cet effet est corrélé à la diminution d'activité de la PDE5 dans le ganglion rachidien.²³² Par ailleurs, il a été montré qu'un prétraitement par des inhibiteurs de guanylate cyclase soluble (GCs) et de NOS bloque l'effet pro-algique du sildénafil, suggérant une implication de la voie NO-GMPc.^{202,233}

Plus récemment, l'équipe de notre partenaire (Dr. Michel Barrot) a étudié un autre inhibiteur sélectif de la PDE5, le MY 5445, sur son modèle *in vivo* de douleurs neuropathiques. Il a montré que ce composé possède à la fois un effet analgésique aigu transitoire (Figure 83, courbe (A), carré) et un effet antiallodynie après un traitement chronique (courbe(B), carré).

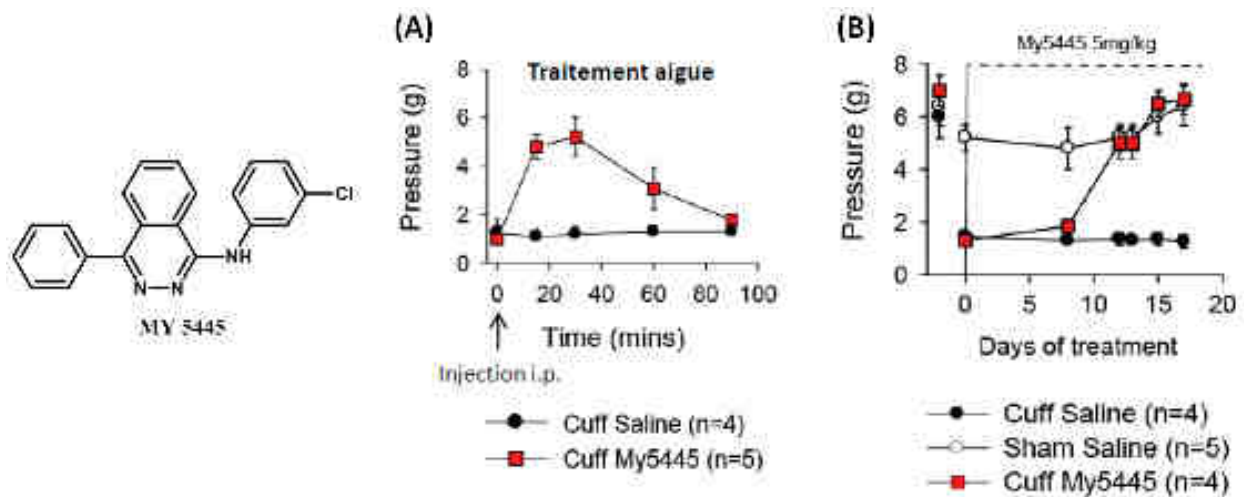


Figure 83. Résultats *in vivo* de l'administration du MY5445 dans le modèle de douleurs neuropathiques

3. 4. La voie NO-GMPc

Le NO joue un rôle prépondérant dans la modulation et la transmission de l'information nociceptive. Dans le système nerveux central et périphérique, de nombreuses données suggèrent que l'administration d'inhibiteurs de NOS atténue les symptômes douloureux dans des modèles de douleurs inflammatoire et neuropathique.²³⁴⁻²³⁶ De plus, l'administration de donneurs de NO ou d'analogues du GMPc provoque des comportements d'hyperalgésie chez les animaux.²³⁷⁻²⁴⁰

Compte-tenu de l'efficacité *in vivo* du MY 5445 sur la douleur neuropathique, nous avons été amenés à réaliser une étude topologique autour de ce hit. Ce travail a été mené en collaboration avec le Dr. Claire Lugnier (UMR 7213), qui a déterminé pour l'ensemble des composés synthétisés leur action inhibitrice sur l'activité de la PDE5 (IC₅₀ déterminée à 1 μ M de GMPc). Il est à noter que lors de nos mesures d'IC₅₀, le MY 5445 présente une valeur de 6.7 μ M, contre 0.6 μ M dans la littérature.²¹⁹ Cette différence s'explique par le fait que le groupe du Dr. Hagiwara a réalisé les mesures d'IC₅₀ en utilisant une concentration de 0.4 μ M de GMPc sur la PDE5 isolée de plaquettes alors que nous avons travaillé en utilisant une concentration de 1.0 μ M de GMPc sur la PDE5 isolée du muscle lisse.

4. Analyse RSA autour du MY5445

4.1. Résumé

Dans le cadre de l'étude topologique autour du MY 5445 ($IC_{50} = 6.7 \mu M$, Figure 84), nous avons étudié : 1) l'importance du groupement benzo du châssis phthalazine, 2) et 3) la possibilité de substitutions des 2 phényles B et C, et 4) l'effet d'homologation. Cette étude a conduit au composé **91a**, qui présente une activité comparable au MY 5445 ($IC_{50} = 7.2 \mu M$).

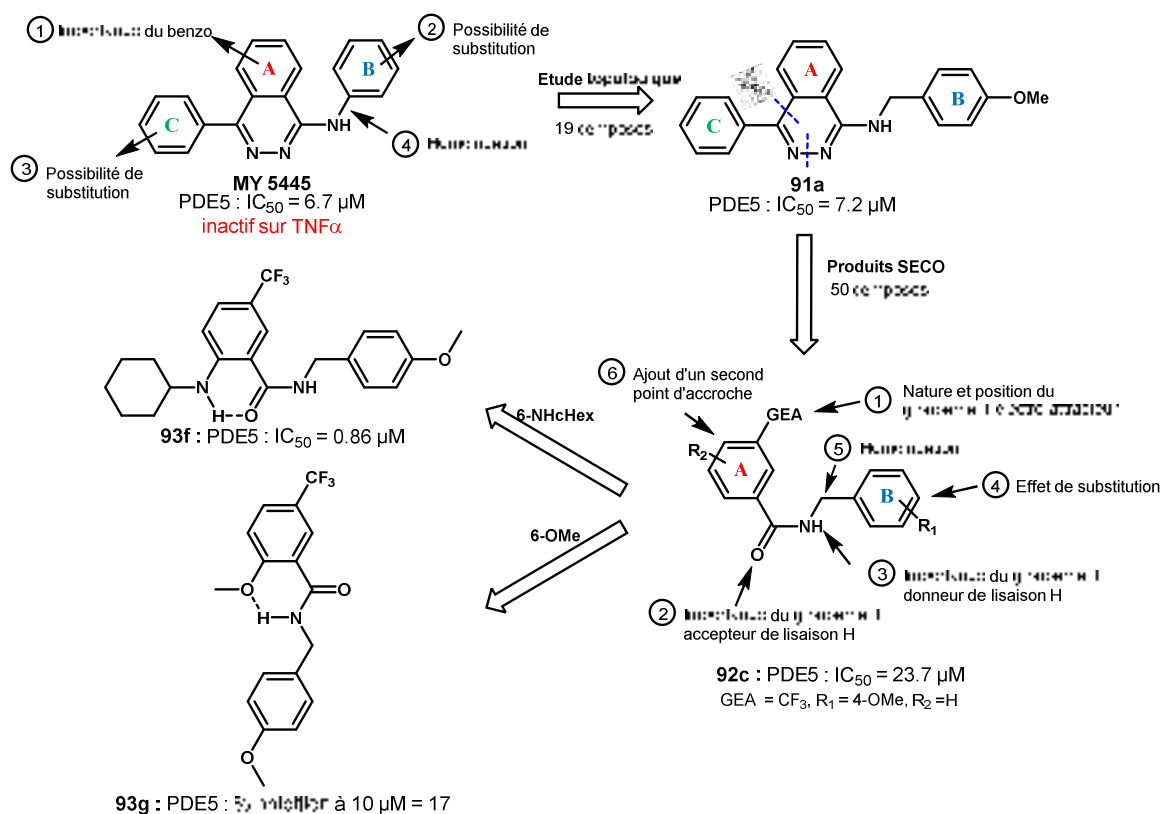


Figure 84. Etude topologique autour du MY 5445

Nous nous sommes ensuite intéressés aux dérivés de benzamides (produits séco), qui résultent de la coupure du phényle en position 6 et de l'ouverture du cycle pyridazine du châssis phthalazine. Ces dérivés ont l'avantage d'apporter rapidement des informations du fait de leur facilité d'accès. Cela nous a permis d'étudier : 1) l'importance de la nature et de la position d'un groupement électro-attracteur (GEA) sur le phényle A ; l'importance du groupement amide comme 2) accepteur et 3) donneur de liaison hydrogène ; 4) l'effet de substitution sur le phényle B ; 5) l'effet d'homologie, et 6) l'influence de l'addition d'un second point d'accroche sur le phényle A.

L'addition d'un groupement CF_3 en position méta a conduit au composé le plus actif de la série, le **92c**. Ce composé présente cependant une IC_{50} plus modeste ($IC_{50} = 23.7 \mu M$) que notre hit de départ. Ce résultat met en avant la contribution importante du cycle C, en particulier dans l'établissement d'une interaction hydrophobe avec le récepteur.

L'addition d'un groupement donneur (**93f**) ou accepteur (**93g**) de liaison hydrogène en ortho de l'amide sur le phényle A permet d'établir 2 types de liaison hydrogène intramoléculaire et ainsi de

stabiliser les conformations possibles du benzamide. Le benzamide **93f** présente une belle activité inhibitrice ($IC_{50} = 0.86 \mu M$) alors que le benzamide **93g** est inactif. Ces résultats supportent la conformation active du benzamide mimée par le composé **93f**.

C'est pourquoi, nous nous sommes intéressés aux possibilités de rigidifier le composé **92c**. Trois modes de rigidifications ont été évalués au cours de ce travail et sont représentés dans la Figure 85. Ces rigidifications ont conduit respectivement aux dérivés d'imidazole (**94**), d'indazoles (**95**), phthalazine (**91b**) et indazolone (**96**).

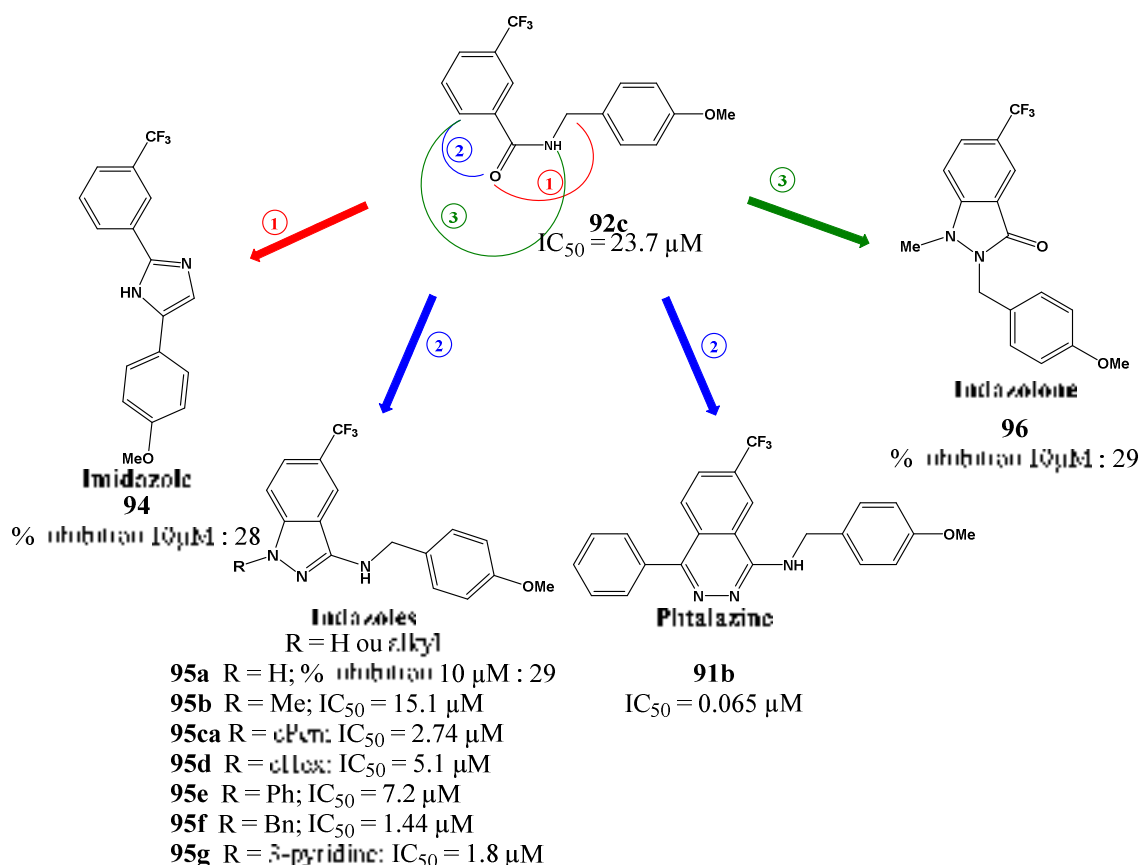


Figure 85. Rigidification du composé **92c**

Le pourcentage d'inhibition ou l' IC_{50} pour les molécules les plus actives a été déterminé par le Dr. Claire Lugnier (UMR 7213, Illkirch). Cette étude a mis en lumière les composés indazoles et phthalazine (**91b**) comme produit les plus affins pour la PDE5. En particulier, en série phthalazine, l'ajout d'un groupement CF_3 permet de gagner une activité d'un facteur 10 (à comparer avec le **92c**, Figure 84). Dans la série indazole, l'introduction d'un cyclopentyle (cPen), cyclohexyle (cHex), benzyle (Bn) ou d'une 3-pyridine a conduit aux composés **95ca**, **95d**, **95f** et **95g** avec des IC_{50} respectives de $2.74 \mu M$, $5.1 \mu M$, $1.44 \mu M$ et $1.8 \mu M$. Afin de sélectionner le(s) candidat(s) pour l'étude *in vivo*, la stabilité chimique en milieu acide ($pH = 1$) des différents composés a été mesurée. Les dérivés de phthalazines et de d'indazoles non substitué (**95a**) et substitué par une pyridin-3-yl (**95f**) sont stables, même après 4 jours. Par contre nous avons observé une débenzylation progressive au départ des dérivés indazoles substitués par des groupements électrodonneurs (Me **95b**, cPen **95ca**, cHex **95d**, Ph **95e** et Bn **95f**) à hauteur de 20 à 50% en fonction du substituant. A titre d'illustration, au départ de **95ca**, une débenzylation de l'ordre de 40% est observée après 4 jours (Figure 86). La présence d'un

halogène en position méta (Cl, **95cb** ou F, **95ca**) sur le groupement aminobenzyle a accentué ce phénomène de dégradation (respectivement courbes verte et rouge).

Enfin, en collaboration avec le Dr. Michel Barrot, les composés **95g** et **91b** ont été évalués dans un modèle de douleurs neuropathiques (Chapitre 1.7. 2, page 68). Les 2 composés se sont avérés actifs *in vivo* sur un modèle de douleurs neuropathiques après 10 jours de traitement, à des doses de 3 mg/kg et 0.5 mg/kg administré par voie *i.p.* (Figure 87). Cette activité est comparable à notre molécule de référence (MY 5445).

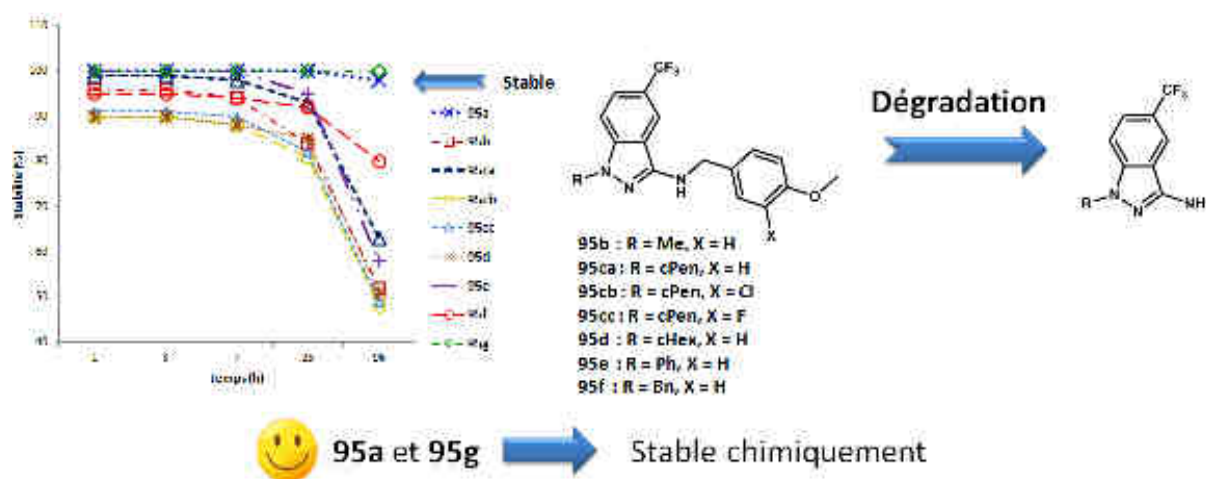


Figure 86. Stabilité chimique des composés d'indazoles à pH = 1

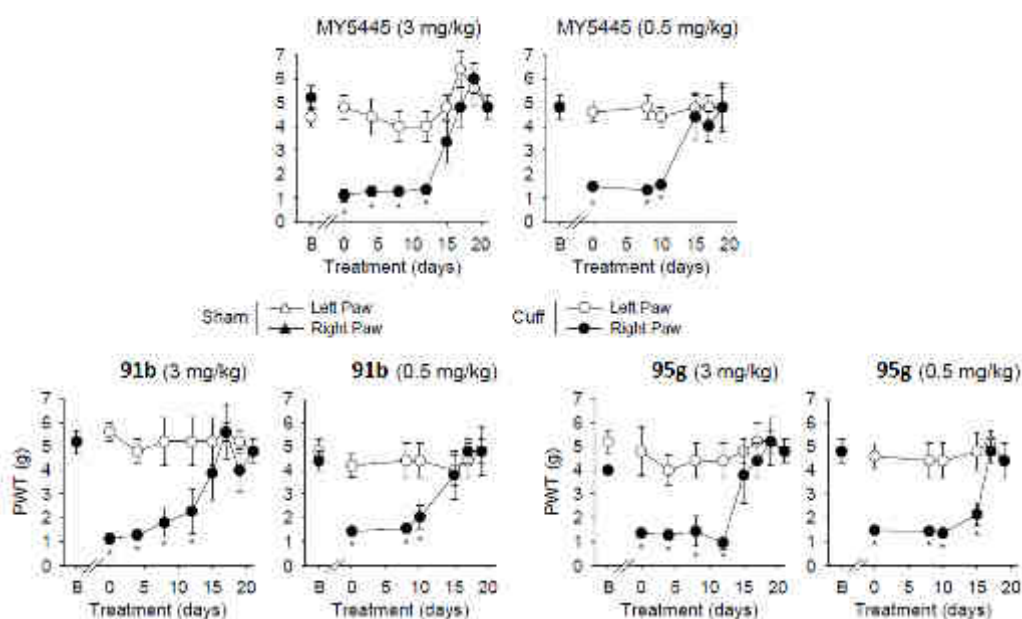


Figure 87. Efficacité des dérivés 91b et 95g sur le modèle *in vivo* de douleurs neuropathiques

4. 2. Publication

L'ensemble des résultats obtenus au cours de ce travail sont présentés dans l'article intitulé :

Design and synthesis of 3-aminophthalazine derivatives and structural analogues as PDE5 inhibitor : anti-allodynic effect against neuropathic pain in a mice model

Maud Bollenbach, Claire Lugnier, Mélanie Kremer, Eric Salvat, Frédéric Bihel, Jean-Jacques Bourguignon, Michel Barrot, Martine Schmitt

Publication en cours de rédaction (à l'état de draft).

Design and synthesis of 3-aminophthalazine derivatives and structural analogues as PDE5 inhibitor: anti-allodynic effect against neuropathic pain in a mice model

Maud Bollenbach¹, Claire Lugnier², Mélanie Kremer^{3,4}, Eric Salvat^{3,5}, Frédéric Bihel¹, Jean-Jacques Bourguignon¹, Michel Barrot³, Martine Schmitt^{1*}

¹Université de Strasbourg, CNRS, LIT UMR 7200 F-67000 Strasbourg France. E-mail : mschmitt@unistra.fr; ²Biophysique et Pharmacologie, UMR7213 CNRS-Unistra, Illkirch, France ; ³ Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, Centre National de la Recherche Scientifique, Strasbourg, France ; ⁴ Université de Strasbourg, Strasbourg, France ; ⁵ Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Université de Strasbourg, France.

Introduction

Cyclic AMP (AMPC) and cyclic GMP (GMPC) play a major role in normal and physio-pathological intracellular signalling. Beyond their control by cell receptors, cyclic nucleotide phosphodiesterase families specifically and rapidly convert the cyclic nucleotide in their corresponding 5' nucleotide, allowing their return to their basal levels. Nowadays, eleven PDE families (PDE1 to PDE11) have been characterized which differ by their substrate specificities, kinetic properties, tissue and subcellular localizations, drug and mediators sensitivities representing fine tuned new therapeutic targets.¹ Among these families, the PDE5 family, specifically hydrolyses GMPC and is characterized by two GAF allosteric domains.² We firstly characterized zaprinast as its specific inhibitor by using PDE5 (firstly named, GMPC-PDE, or GMPC-binding -PDE) purified from vascular smooth muscle³ and pulmonary smooth muscle.⁴ PDE5 inhibitors including zaprinast and sildenafil¹ constitute a new class of vasoactive drugs that have been developed for the treatment of erectile dysfunction in patients. Inhibition of PDE5 provokes increased cyclic GMP (GMPC) levels, smooth muscle relaxation and penis erection.⁵ Sildenafil is also indicated clinically for treatment of pulmonary hypertension^{6,7} and cardiac hypertrophy.⁸ In addition further investigations showed that vardenafil, another PDE5-inhibitor could be effective against ischemia.^{9,10} More recently, studies in animal models also proposed a beneficial effect of PDE5 inhibitors on given pain conditions,¹¹⁻¹⁴ which is likely related to PDE5 inhibitors action on the nitric oxide/cGMP pathway.

Zaprinast served as a parent PDE5 inhibitor for designing novel series of very potent compounds including sildenafil,¹⁵ vardenafil,¹⁶ DMPPPO¹⁷ and other structural analogues. SAR data dealing with MY-5445 PDE5 inhibitory properties are poorly described in the literature.¹⁸ Moreover, those MY-5445-structurally-related amino phthalazines have first been described as PGE2 production¹⁹ and VEGF-R-2 inhibitor.²⁰ Interestingly, two other chemical series (diaminophthalazine 5^{21,22} and aminoquinazoline 6²³) of PDE5 inhibitors may present some common structural similarity with the prototypic MY-5445.

The aim of this work is to explore systematically SAR data obtained with amino phthalazines derivatives, homologues, isosteres and structural analogues, as illustrated by general formula in Chart 1.

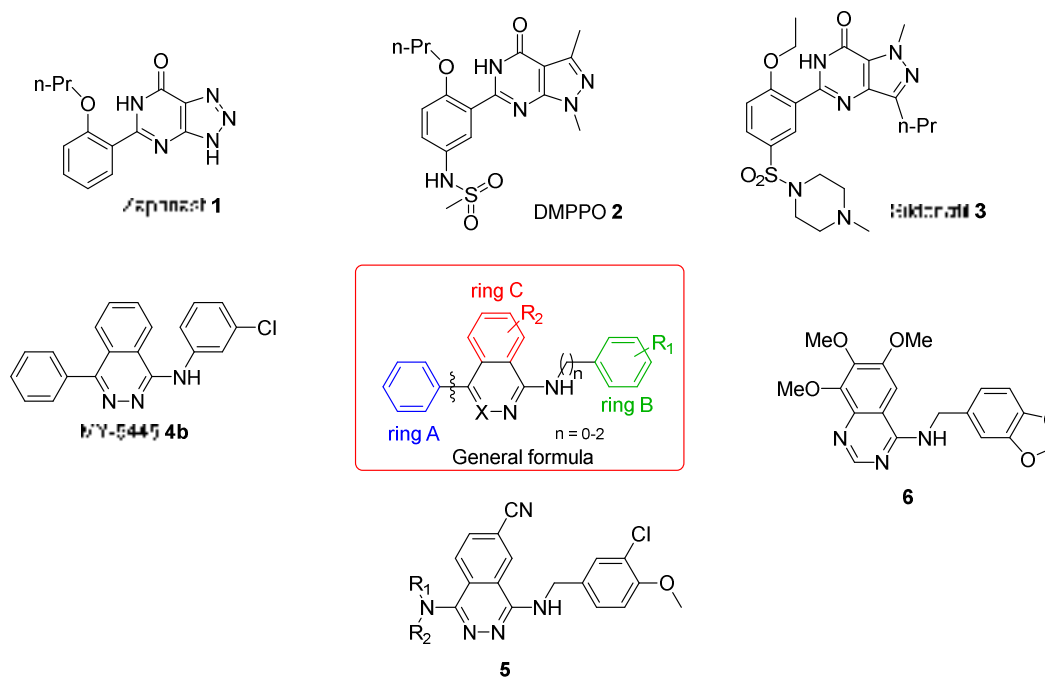


Chart 1. Zaprinst, structurally-related compounds (2 and 3), MY-5445 and structurally-related compounds 5 and 6 as selected PDE5 inhibitors.

The 1-(3-chloroaniline)-4-phenylphthalazine (MY-5445) was first described as a human platelet cyclic GMP phosphodiesterase (PDE competitive inhibitor) with a K_i of 2.2 μM .^{18,24} It shows some moderate selectivity between different five PDE isozymes.²⁵ To our knowledge, there is no publication dealing with SAR analysis dealing with MY-5445 as a prototypical PDE5 inhibitor. Only a series of 3-*N*-arylmethylphthalazines **5** has been developed.^{21,22} They may be regarded as superior homologues of 3-*N*-arylphthalazines (MY-5445 series), even there is no clear correlation between both series in these two publications. This prompted us to systematically investigate the 3-*N*-aryl(aralkyl)phthalazines as depicted by the general formula in Chart 1.

A first study highlighted the specific role played by the phthalazine scaffold, in particular the respective contributions of the benzo ring (phthalazine \rightarrow pyridazine), or the N(1) nitrogen of the pyridazine nucleus (phthalazine \rightarrow isoquinoline). The second part of the study checked the different decorations along the scaffold, and in particular the need and/or possible substitutions of both phenyl (ring A) and *N*-phenyl (ring B), or the benzo ring (C). We have also considered homologues ($n = 0, 1$ and 2).

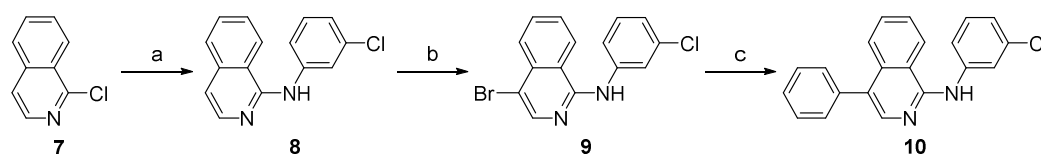
Based on critical SAR data obtained from the first part of this work, novel MY-5445 structurally-related compounds including seco derivatives (benzamides), or novel heterocyclics (indazoles) have been described and synthesized following specific procedures, as depicted in the chemistry part of this publication.

Chemistry

The 4-phenyl isoquinoline-amine **10** was synthesized in a three step sequence starting from the commercially available 2-chloroisoquinoline **7** (Scheme 1). The aniline intermediate **8** was prepared in 78% yield by heating **7** at 110 °C in presence of 3-chloroaniline in NMP.²⁶ Regioselective bromination was performed efficiently by treatment with phenyltrimethylammonium tribromide²⁶

yielding to the desired bromoisoquinoline **9** in 99% yield. Finally a Suzuki-Miyaura reaction of **9** with phenylboronic acid afforded the target product **10** in 52% yield.

Scheme 1. Synthesis of isoquinoline **10**^a

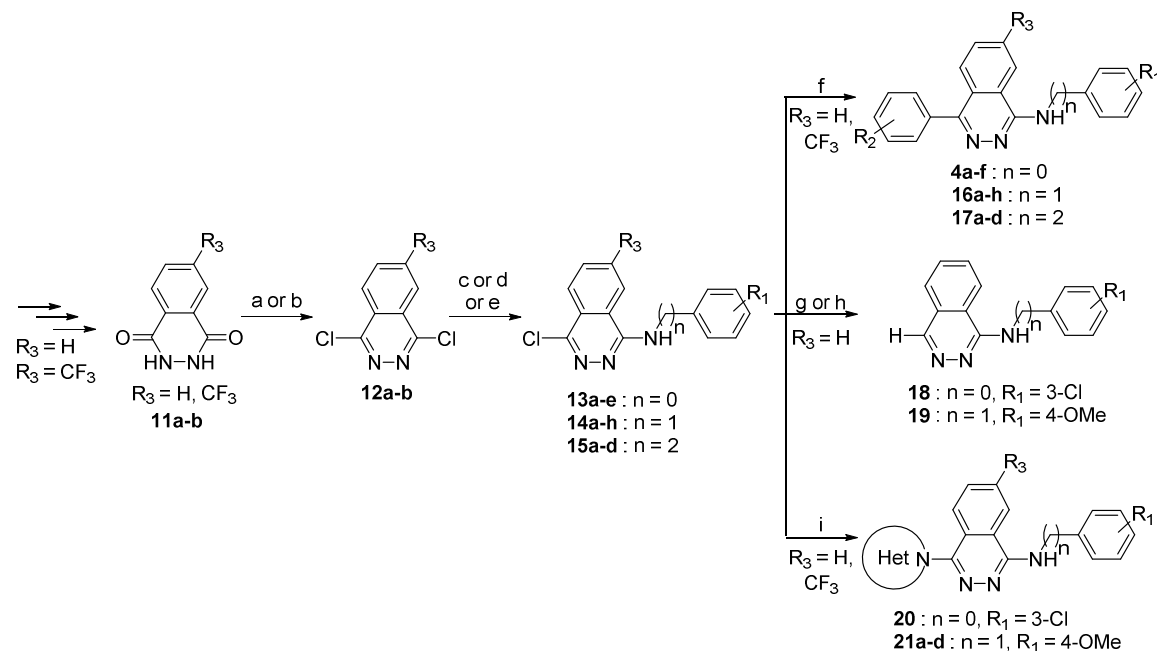


^aReaction conditions : (a) 3-chloroaniline (1.2 eq.), NMP, 110 °C, 15 h, 78%; (b) Me₃PhNBr₃ (0.90 eq.), THF, 0-25 °C, 16 h, 99%; (c) PhB(OH)₂ (1.2 eq.), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), Na₂CO₃ (3 eq.), Tol:EtOH:H₂O (5:1:1), 120 °C, 2 h, 52%.

The aminophthalazine derivatives **4**, **16-21** were prepared using methodologies depicted in Scheme 2. The easily available 1,4-dichlorophthalazine **12a** was treated with various amines affording intermediates **13-15** in good yields. Compounds **13-15** smoothly underwent a Suzuki-Miyaura coupling with the appropriate boronic acids enabling formation of final 6-aryl amino phthalazine analogues **4**, **16-17**. Subsequent condensation of **13-14** with the appropriate heterocyclic amine afforded the diaminophthalazine derivatives **20** and **21**. Finally analogues **18-19** were obtained *via* a standard dehalogenation of chloro compounds **13** and **14**.

6-Substituted trifluoromethyl-aminophthalazine derivatives **16h** and **21d** were prepared from the readily available trifluoromethyl 1,4-dichlorophthalazine **12b**²² in a similar fashion (Scheme 2).

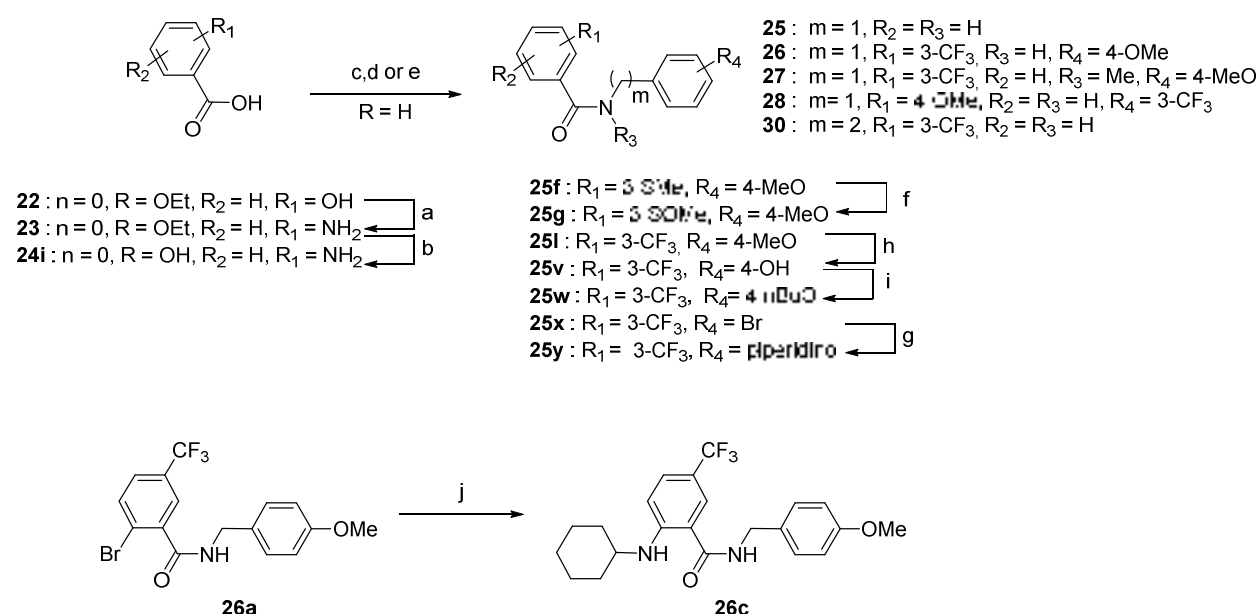
Scheme 2. Synthesis of phthalazines derivatives **4**, **16-21**^a



^aReaction conditions : (a) pyridine (2 eq.), POCl₃ (35 eq.), 110 °C, 1 h, 93%; (b) DIEA (1.1 eq.), POCl₃ (25 eq.), 120°C, 3h, 75%; (c) for *n*=0 and *R*₃=H : R₁aniline (1 eq.), *i*PrOH, 110 °C, 1 h, 18-100%; (d) for *n*=1 or 2 and *R*₃=H : NH₂(CH₂)_{*n*}-R₁Ph (1.1 eq.), Na₂CO₃ (2eq.), DMF, 130 °C, 16 h, 57-96%; (e) for *n*=1 and *R*₃=CF₃ : 4-methoxybenzylamine (1.2 eq.), dbu (2.5 eq.), NMP, rt, 2h, 51%; (f) R₂PhB(OH)₂ (1.2 eq.), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), Na₂CO₃ (3 eq.), Tol:EtOH:H₂O (5:1:1), 120 °C, 16 h, 17-100%; (g) for *n* = 0 and *R*₁ = 3-Cl : formic acid (1.0 eq.), Pd(PPh₃)₄ (4 mol%), NEt₃ (12.0 eq.), 110 °C, 25 mins, μW, 77%; (h) for *n* = 1 and *R*₁ = 4-OMe : H₂ (60 psi), Pd/C (5 mol%), EtOH, rt, 16 h, 19%; (i) NH-heterocycle (5.18 eq.), DIPEA (5.14 eq.), NMP, 170 °C, 16 h, 26-79%.

The substituted benzamides **25-30** were carried out using standard coupling procedures starting from corresponding benzoic acids, as illustrated in Scheme 3. If the benzoic acids were not commercially available, they were easily prepared by known experimental methods (synthesis of **24i**, see experimental part). Further structural modifications were conducted on the phenyl rings of some benzamide derivatives. As an illustration, the thioanisole derivative **25f** was conveniently converted into the corresponding sulfoxide **25g** at room temperature using sodium periodate as oxidant.²⁷ Demethylation of **25l** with BBr₃ under microwave irradiation led to the corresponding phenol **25v**. Alkylation of **25v** with *n*BuBr in DMF afforded **25w** in a satisfactory yield. Finally, a ligand free Ullmann *N*-arylation was performed starting from **26a** to introduce the primary cyclohexylamine (compound **26c**).

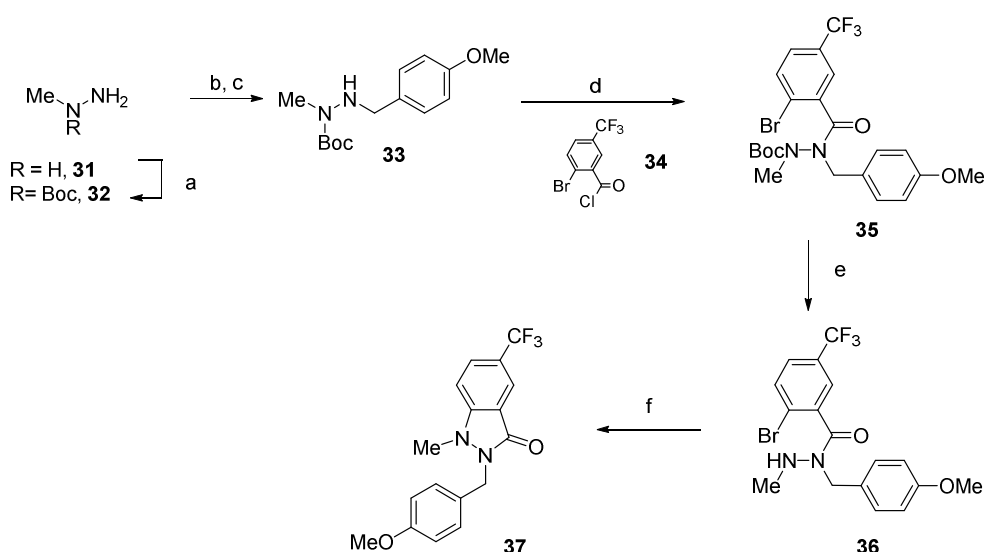
Scheme 3. Synthesis of benzamides **25-30**^a



^aReaction conditions : (a) HOBT.NH₃ (1.5 eq.), EDC (1.2 eq.), DMF, rt, 17 h, 72%; (b) NaOH (5 eq.), MeOH:H₂O (1:1), rt, 15 h, 82%; (c) SOCl₂, 80 °C, 2 h; (d) R₃NH(CH₂)_m-PhR₄ (1.2 eq.), NEt₃ (2 eq.), DCM, rt, 16 h, 37-76% over 2 steps; (e) R₃NH(CH₂)_m-R₄Ph (2 eq.), 1-HOBT (1.1 eq.), EDC.HCl (1.5 eq.), DMF, rt, 16 h, 28-99%; (f) NaIO₄ (0.5M, 1 eq.), MeOH, 0-25 °C, 16 h, 90%; (g) piperidine (1 eq.), Pd₂(dba)₃ (10 mol%), JohnPhos (40 mol%), tBuONa (4 eq.), dioxane, 90 °C, 14 h, 23-63%; (h) BBr₃ (3 eq.), DCM, 100 °C, 5 mins, μW , 6 bars, 77%; (i) *n*BuBr (1 eq.), K₂CO₃ (1 eq.), DMF, 90 °C, 16 h, 65%; (j) CyNH₂ (2 eq.), CuCl (1 mol%), K₃PO₄ (2 eq.), DMF, 50 °C, 3 days, 76%.

The preparation of the indazolone **37** is outlined in Scheme 4. The requisite protected *N*-methylhydrazine **33** was prepared in two steps starting from commercially available *N*-Me hydrazine, following a standard literature procedure.²⁸ The corresponding hydrazide **35** was synthesized easily from 2-bromobenzoyl acid chloride **34** and **33**. Boc-deprotection with TFA in dichloromethane afforded the hydrazide **36**, which was cyclized into indazolone **37** by a copper-mediated cross coupling reaction using a β -diketone as the ligand.

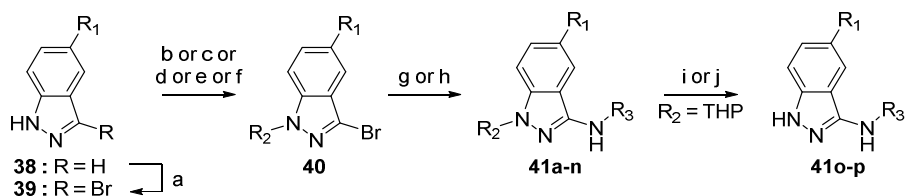
Scheme 4. Synthesis of indazolone 37^a



^aReaction conditions : (a) Boc₂O (0.75 eq.), MeOH, rt, 15h, quant.; (b) 4-methoxybenzaldehyde (1.1 eq.), *i*PrOH, 90°C, 2h, quant.; (c) NaBH₃CN (1.5 eq.), AcOH (2 eq.), MeOH, rt, 39h, 63%; (d) 2-bromo-5-(trifluoromethyl)benzoyl chloride **34** (1 eq.), NEt₃ (2.9 eq.), DCM, rt, 21h, 86%; (e) TFA:DCM (1:10), rt, 1h, 99%; (f) CuI (5 mol%), 2-(2-methylpropanoyl)cyclohexan-1-one (10 mol%), Cs₂CO₃ (2 eq.), DMF, 90°C, 4.5h, 85%.

The bifunctional aminoindazoles **41** were readily prepared starting from the commercially available indazole derivatives **38** in four steps, as illustrated in Scheme 5. 3-Bromoindazoles **39** were generated from **38** after regioselective bromination by Br₂ in the presence of NaOH following a previously described method.²⁹ Protection of **39** by DHP afforded the N1-THP indazoles **40a-b**, whereas 3-alkylindazoles **40c-h** were easily obtained by *N*-alkylation with the appropriate alkylhalide at 50 °C in DMF. However, when starting from secondary alkylbromides, the reaction needed to be run at 90 °C in presence of TBAI. Likewise, N1-aryl or heteroaryl indazoles **40i-j** were successfully performed *via* a copper-catalyzed *N*-arylation reaction using *trans*-cyclohexyldiamine as the ligand. Finally the bromoindazole derivatives **40** could be substituted at the C-3 position by appropriate amines under Buchwald–Hartwig conditions with the help of JosiPhos or BrettPhos (comps **41a-n**). Subsequent *N*-THP deprotection in TFA or HCl 1N yielded free NH indazole derivatives **41o-p** after inverse flash

Scheme 5. Synthesis of indazoles 41^a

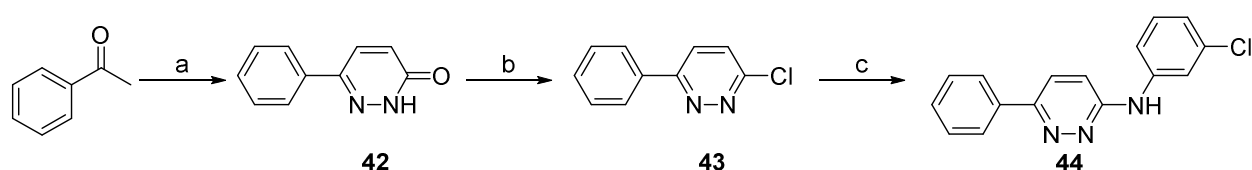


^aReaction conditions : (a) Br₂, 1.32 eq.), NaOH, DMF, rt, 16h, 68-98%; (b) for R₂ = MeI : MeI (1.5 eq.), Na₂CO₃ (2.5 eq.), DMF, 50°C, 12h, 52%; (c) for R₂ = THP : DHP (2 eq.), PTSA (5 mol%), AcOEt, 95°C, 16h, 72-83%; (d) for R₂ = Bn : BnBr (1.5 eq.), Na₂CO₃ (2.5 eq.), DMF, 55°C, 16h, 77%; (e) R₂ = Bn : BnBr (1.3 eq.), TBAI (3 mol%), K₂CO₃ (4.5 eq.), DMF, 90°C, 16h, 73-89%; (f) for R₂ = Ph or 3-pyridine : R₂l (3 eq.), CuI (5 mol%), *trans*-N1,N2-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (20 mol%), K₂CO₃ (3 eq.), Toluene, 130°C, 16h, 43-60%; (g) 4-methoxybenzylamine (1.2 eq.), Pd(OAc)₂ (5 mol%), JosiPhos (5 mol%), Cs₂CO₃ (1.5 eq.), dioxane, 120°C, 1-h, 29-76%; (h) 4-methoxybenzylamine (1.2 eq.), Pd(OAc)₂ (5 mol%), BrettPhos (10 mol%), Cs₂CO₃ (1.5 eq.), dioxane, 120°C, 16h, 23-48%; (i) for R₁ = H : TFA:DCM (1:1), rt, 1.5h, 26%; (j) for R₁ = 3-CF₃ : HCl 1M (2.9 eq.), THF, rt, 20h, 26%.

chromatography purification. Structures of these compounds were established by 2D RMN experiments.

The target amino pyridazine **44** was prepared as outlined in Scheme 6. Acetophenone was first reacted with glyoxylic acid and then was cyclocondensed with hydrazine to afford the desired pyridazinone **42** in 70% yield. Subsequently, the pyridazinone **42** was treated with phosphorous oxychloride to afford the key intermediate **43**. Finally, the 6-chloropyridazine **43** was submitted to a Buchwald-Hartwig cross coupling reaction with the help of Pd(OAc)₂ and JosiPhos to afford the desired compound **44**.

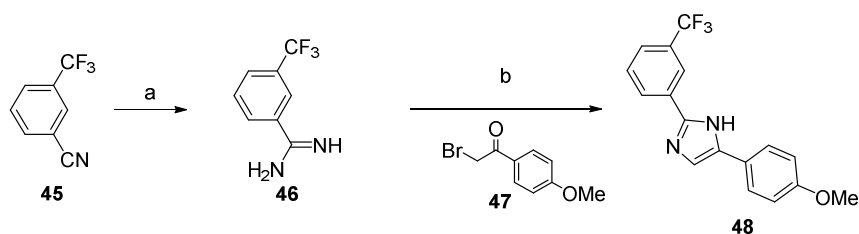
Scheme 6. Synthesis of pyridazine **44**^a



^aReaction conditions : (a) glyoxylic acid hydrate (1.0 eq.), hydrazine hydrate (1.0 eq.), water, reflux, 4 h, 70%; (b) POCl₃, reflux, 2 h, 99%; (c) 3-chloroaniline (1.2 eq.), Pd(OAc)₂ (5 mol%), JosiPhos (5 mol%), Cs₂CO₃ (1.5 eq.), DMF, 50 °C, 24 h, 69%.

Condensation of the 3-trifluoromethylbenzimidine **46**, readily available from the corresponding nitrile **45** by treatment with LiHMDS,³⁰ was reacted with the α -bromoketone **47** to afford the 2, 4 disubstituted imidazoles **48** in a nearly quantitative yield (Scheme 7).

Scheme 7. Synthesis of imidazole **48**^a



^aReaction conditions : (a) LiHMDS 1M (1.5 eq.), THF, rt, 15 h, quant.; (b) NaHCO₃ (4 eq.), THF:H₂O (4:1), 75 °C, 3 h, 95%.

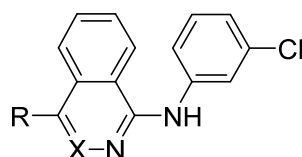
All the synthesized compounds have been first evaluated on PDE5 at a 10 μ M concentration. The IC₅₀ value was determined for the significantly active compounds (inhibition at 10 μ M better than 30%). Data are summarized in Tables 1-6.

Results and discussion

In our experimental conditions, MY 5445 (**4b**) showed an IC₅₀ value of 6.7 μ M, determined using 1 μ M GMPc concentration. This is in accordance with the first data published for MY5445 concerning their IC₅₀ value (0.6 μ M determined at 0.4 μ M GMPc concentration).²⁴ In the same condition, we obtained an IC₅₀ value of 0.51 μ M (determined at 1 μ M GMPc) for the reference PDE5 inhibitor, zaprinast. The Table 1 shows the importance for activity of i) the pyridazine nucleus (compare **4b** and **10**), ii) the presence of the benzo ring in the structure of **4b** (compare **4b** and the inactive pyridazine **44** in Chart 2), iii) a fair beneficial substituent effect could be observed by introduction of a

methoxy group in position 4. However compounds within this series are suffering from very low water solubilities.

Table 1. Importance of the scaffold and the 6-phenylring of MY-5445

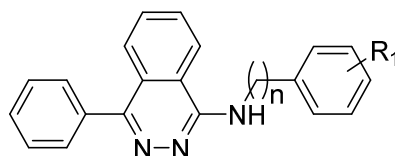


Compd	R	X	PDE5 %inhib at 10μM	IC ₅₀ (μM) ^{a)}
4b (MY-5445)	Ph	N	58	6.7
10	Ph	CH	15	>50
18	H	N	33	>10
4e	4-ClPh	N	34	>10
4f	4-OMePh	N	76 ^{b)}	3.0
20	<i>N</i> -piperidino	N	28	>10

^{a)}IC₅₀ values were determined at 1 μM cGMP concentration; ^{b)}Fairly soluble in DMSO/water mixture (1%).

The various superior homologues of MY-5445 (n = 1, 2) were reported in Table 2. For each homologue series, we checked substitution effects on the *N*-aralkyl fragment (R₁ ≠ H). A strong beneficial effect was found with specific aromatic substitutions (3-Cl, 4-OMe) in the *N*-benzyl phthalazine series **16** (compare **16f** and **4b**). However this effect could not be clearly understood, as

Table 2. Substitution on the aniline moiety and homologues (n=0, 1, 2)

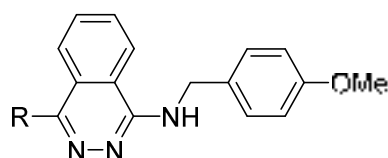


Compd	n	R ₁	PDE5 %inhib at 10μM	IC ₅₀ (μM) ^{a)}
4b (MY-5445)	0	3-Cl	58	6.7
4a	0	H	5	nd
4c	0	4-Cl	31	38.1
4d	0	4-OMe	21	nd
16a	1	H	43	11.3
16b	1	3-Cl	14	nd
16c	1	2-OMe	25	>10
16d	1	3-OMe	41	11.4
16e	1	4-OMe	68	7.2
16f	1	3-Cl-4-OMe	86	0.41
16g	1	3,4-O-CH ₂ -O-	73	12.6
17a	2	H	47	≥10
17b	2	3-Cl	14	nd
17c	2	4-Cl	19	nd
17d	2	4-OMe	28	>10

^{a)}IC₅₀ values were determined at 1 μM cGMP concentration

both the 3-Cl (**16b**) and 4-OMe (**16e**) derivatives did not show any significant better activity, when compared to the unsubstituted derivative **16a**. As the 4-OMe benzyl derivative **16e** showed a similar potency, when compared with the MY-5445, we conserved the same 4-OMe benzyl fragment in the other following sub-series. The phenyl ring in phthalazine **16e** might be important for activity (compare **16e** and **19**, Table 3). However it could be replaced by a piperidine ring (compare cmpds **21a**, **b** and **16e**). However introduction of a fully protonated basic nitrogen in *N*-methyl piperazino (**21c**) instead of lipophilic substituent decreased significantly the activity.

Table 3. Importance of the phenyl in position 6 in the *N*-4-methoxybenzylaminophthalazine series



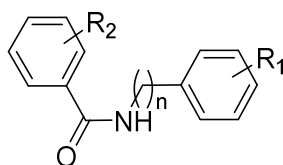
Compd	R	PDE5 %inhib at 10μM	IC ₅₀ (μM) ^{a)}
16e	Ph	68	7.2
19	H	35	>10
21a	<i>N</i> -piperidino	46	6.3
21b		60	5.3
21c		23	nd

^{a)}IC₅₀ values were determined at 1 μM cGMP concentration

We have considered the benzamides **25**, **26** and **30** described in Table 4 as seco analogues of phthalazines **16** after removal of a phenyl imine in their structure. The aim of studying this sub-series of easily available compounds was to identify some beneficial substitution effects on the phenyl ring ($R_2 \neq H$). Among the various substituents introduced mainly at position 3, we selected electron-withdrawing groups (CF_3 , NO_2 , $SOCH_3$, SO_2CH_3 , CN), as such substituents were showing beneficial effects in the *N*-benzyl phthalazine series **5**.^{21,22} When compared with the almost inactive substituted derivative **25a**, a fairly but significant better activity was found with 3- NO_2 (**25i**), 3- CF_3 (**25l**) and the superior homologue ($n = 2$, **30c**). As observed in the phthalazine series (Table 2), the 3-chloro-4-methoxyphenyl phthalazine was also presenting a dramatically twenty fold increased potency (compare **25t** and **25l**). However we could not observe a specific beneficial effect of the CF_3 group in position 3 (compare **25t** and **16f**). Based on these results, the benzamides **25** may not be considered as seco analogues of phthalazines **16**. An additional substituent X_1 was introduced in benzamides **26b** and **26c**. An H bond accepting (6-OMe, **26b**), or donating group (6-NH-cHex, **26c**) was introduced in position 2 of the amide and can establish in both cases an internal H bond interaction, and then stabilize specific conformers, as outlined in Table 5. The benzamide **26c** was particularly active with an IC₅₀ less than 1 μM, whereas the other benzamide **26b** was inactive. These data support a specific active conformation for benzamides that may be mimicked by the already described, but also novel heterocyclics such as indazoles. As expected, the rigid indazolone **37** was found inactive. The 3-aminoindazoles **41** were particularly interesting with compounds showing IC₅₀ in the 1 μM range. It is to notice that the presence of a lipophilic substituent (cHex) in the structure of the amide **26** may contribute to its potency through a specific hydrophobic interaction. It is confirmed by data obtained

within the indazole series **41**. The presence of a lipophilic group (R = c-Pen **41g**, c-Hex **41k**, Bn **41l**) was increased their potency, whereas the lack (R = H, **41p**), or the presence of a small alkyl group (R = Me, **41c**) led to inactive compounds. Again in the indazole series, we could observe a slight beneficial effect of a chlorine atom in the *N*-4-OMe benzyl fragment (compare **41h** and **41g**). It is also noteworthy that i) indazoles that are not bearing a CF₃ group on the benzo ring of indazoles are inactive (cmpds **41d** and **41o**), ii) the *N*-3-CIPh amino indazole **41f** was relatively potent and may be

Table 4. Effects of aromatic substitution on the *N*-4-methoxybenzylbenzamides

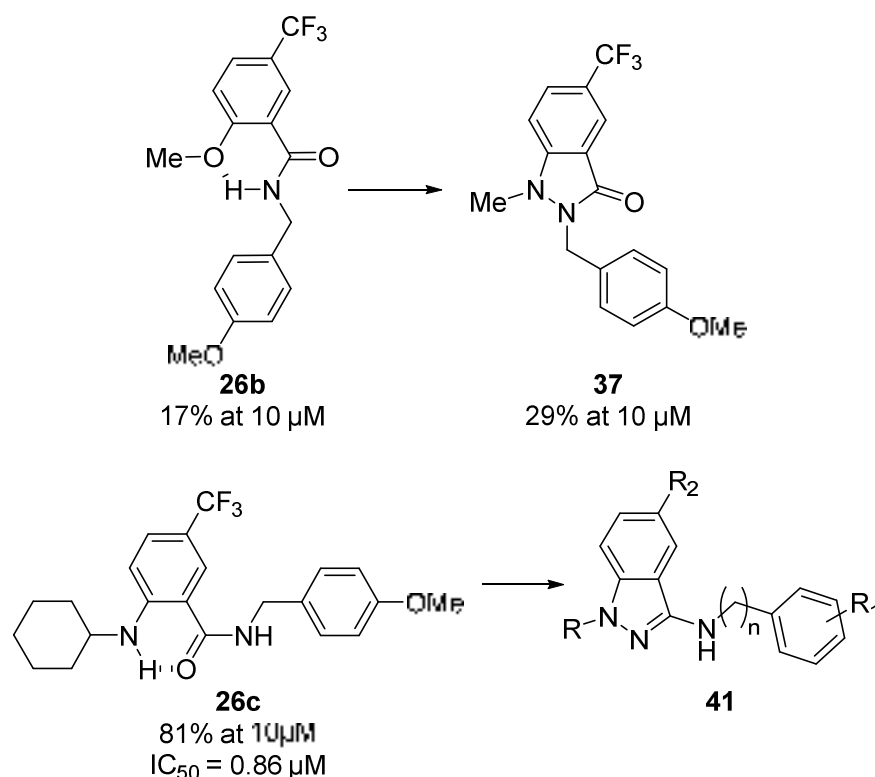


Compd	n	R ₂	R ₁	PDE5 %inhib at 10μM	IC ₅₀ (μM) ^{a)}
25a	1	H	4-OMe	26	nd
25b	1	3-CN	4-OMe	30	nd
25c	1	3-Cl	4-OMe	25	nd
25d	1	3,4-Cl ₂	4-OMe	31	nd
25e	1	3,5-Cl ₂	4-OMe	30	nd
25g	1	3-SOCH ₃	4-OMe	22	nd
25h	1	3-SO ₂ CH ₃	4-OMe	8	nd
25i	1	3-NO ₂	4-OMe	44	19.0
25j	1	3-CONH ₂	4-OMe	30	nd
25k	1	2-CF ₃	4-OMe	29	nd
25l	1	3-CF ₃	4-OMe	32	23.7
25m	1	4-CF ₃	4-OMe	5	nd
25n	1	3-CF ₃	H	25	>10
25o	1	3-CF ₃	2-OMe	4	nd
25p	1	3-CF ₃	3-OMe	14	nd
25q	1	3-CF ₃	2-Cl	3	nd
25r	1	3-CF ₃	3-Cl	24	nd
25s	1	3-CF ₃	4-Cl	33	>10
25t	1	3-CF ₃	3-Cl-4-OMe	77	0.94
25u	1	3-CF ₃	3,4-O-CH ₂ -O-	46	≥10
25v	1	3-CF ₃	4-OH	27	>10
25w	1	3-CF ₃	4- <i>On</i> -Bu	0	nd
25y	1	3-CF ₃	4- <i>N</i> -piperidino	26	>10
26b	1	3-CF ₃ , 6-OMe	4-OMe	17	nd
26c	1	3-CF ₃ , 6-NHc-Hex	4-OMe	81	0.86
30a	2	3-CF ₃	H	28	>10
30b	2	3-CF ₃	2-Cl	38	>10
30c	2	3-CF ₃	3-Cl	51	19.2
30d	2	3-CF ₃	4-Cl	17	>10
30e	2	3-CF ₃	2-OMe	7	nd
30f	2	3-CF ₃	3-OMe	17	>10
30g	2	3-CF ₃	4-OMe	36	>10

^{a)}IC₅₀ values were determined at 1 μM cGMP concentration

considered as a mimetic of MY-5445, as the cyclopentyl group could fully overlap the phenyl group in the structure of MY-5445.

Table 5. Mimetics of internal interactions in selected benzamides **26b** and **26c**

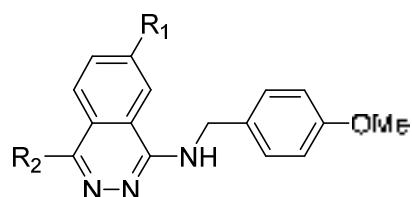


Compd	n	R ₂	R ₁	R	PDE5	
					%inhib at 10μM	IC ₅₀ (μM) a)
41f	0	CF ₃	3-Cl	cPen	72	1.67
41c	1	CF ₃	4-OMePh	Me	51	15.1
41d	1	H	4-OMePh	cPen	20	>10
41e	1	Cl	4-OMePh	cPen	57	10.6
41g	1	CF ₃	4-OMePh	cPen	48	2.74
41h	1	CF ₃	3-Cl-4-OMePh	cPen	74	0.96
41i	1	CF ₃	3-F-4-OMePh	cPen	69	5.5
41k	1	CF ₃	4-OMePh	cHex	56	5.1
41l	1	CF ₃	4-OMePh	Bn	69	1.44
41m	1	CF ₃	4-OMePh	Ph	58	7.2
41n	1	CF ₃	4-OMePh	Pyridine-3-yl	70	1.8
41o	1	H	4-OMePh	H	14	>10
41p	1	CF ₃	4-OMePh	H	29	

^{a)}IC₅₀ values were determined at 1 μM cGMP concentration

Finally *N*-*p*-methoxyphenylmethyl phthalazines were revisited to confirm, or not the beneficial effect of CF₃ on the benzo ring of the phthalazine scaffold (Table 6). This effect is clearly shown when comparing relative potencies of **16h** and **16e** (factor 100). The chlorine atom in **14h** could partially mimic lipophilicity of a phenyl ring (compare **16h** and **14h**). A piperidine ring may also contribute efficiently with its lipophilicity to the good potency of **21d**.

Table 6. Novel benzo-substituted phthalazines



Compd	R ₁	R ₂	PDE5	
			%inhib at 10μM	IC ₅₀ (μM) ^{a)}
16e	H	Ph	68	7.2
14h	CF ₃	Cl	81	0.16
16h	CF ₃	Ph	82	0.065
21d	CF ₃	<i>N</i> -piperidino	79	0.35

^{a)}IC₅₀ values were determined at 1 μM cGMP concentration

Some inactive compounds are represented in Chart 2. They contribute to a better knowledge for pharmacophoric patterns, for MY-5445 and other active structurally-related compounds. The lack of activity of *N*-methyl benzamide **17**, the “inverso” amide **29** and **28** support the critical need in the active compounds of both an H bond acceptor and a donor group for interaction within the pocket of PDE5.

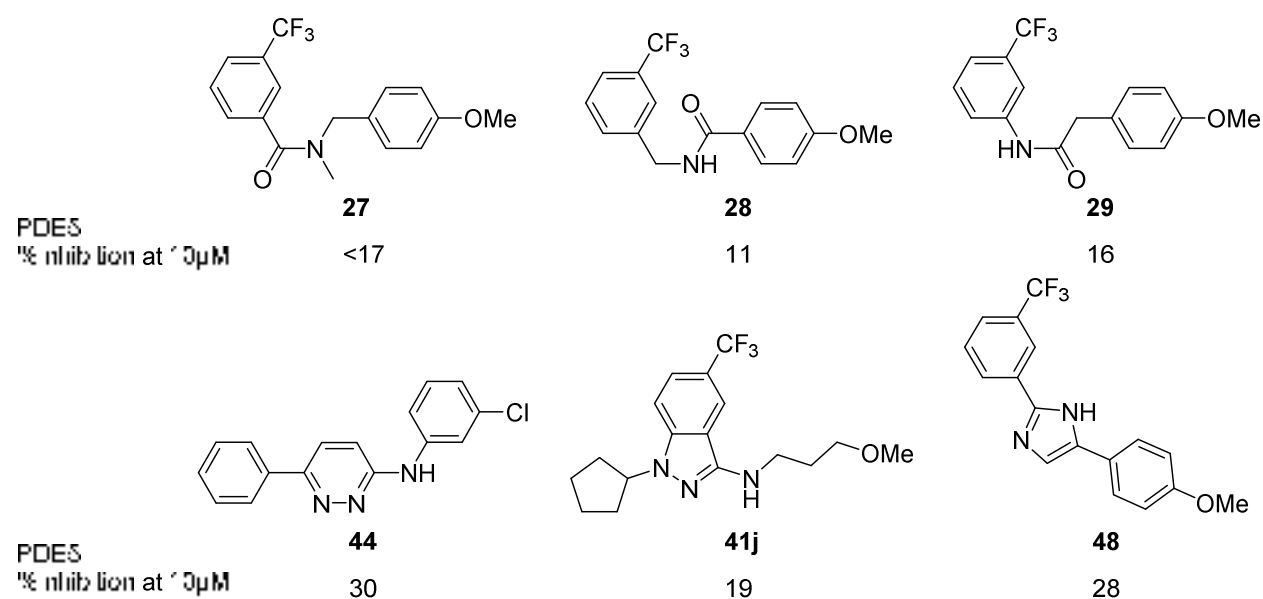


Chart 2. Other compounds found inactive as PDE5 inhibitors

In general a first evaluation of selectivity profile towards other PDE isoenzymes (PDE 1, 2, 3 and 4) was satisfactory, as most of them did not show percentage enzyme inhibition more than 30% at 10 μM (see experimental part, raw data). The selectivity profile of the most potent PDE5 inhibitors in each chemical series is given in Table 7. In our hands, MY-5445 is fairly selective towards other PDE1-PDE4 isoforms, whereas it was described as a relatively selective (more than 20) toward other PDE. The novel phthalazine **16h** and the amino indazole **41n** showed a similar selectivity profile, when compared to MY-5445 as all the three compounds present a similar potency on PDE5, but also PDE4.

Unexpectedly the more flexible benzamide **25t** showed a 0.9 μM IC_{50} on PDE5, but with no significant activity on other PDE's.

Table 7. Selectivity towards other PDE 1 to 4 isoenzymes.

Compd	%inhib at 10 μM (IC_{50} μM)				
	PDE1	PDE2	PDE3	PDE4	PDE5
4b (MY-5445)	39 (>100)	25 (>100)	14 (>100)	54 (37)	58 (6.7)
16h	22	29	8	(0.32)	82 (0.065)
25t	27	26	10	5	77 (0.94)
41n	12	27	20	(4.4)	70 (1.8)

IC_{50} values are given in brackets.

Physical properties of phthalazines and structurally-related compounds

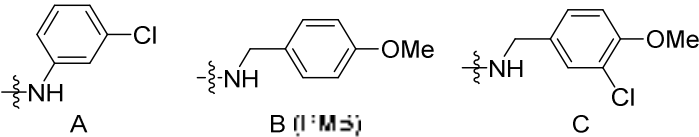
Water selectivity of selected compounds

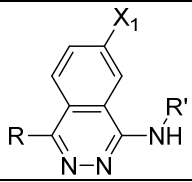
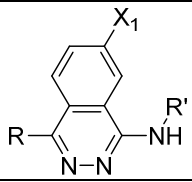
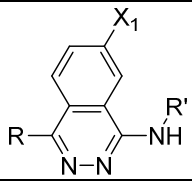
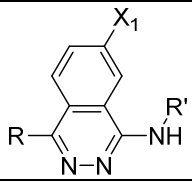
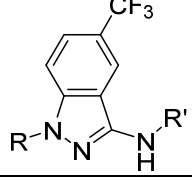
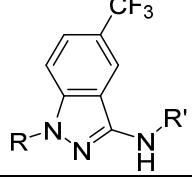
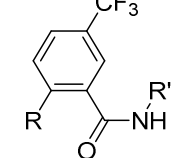
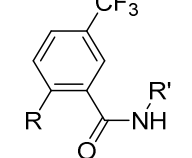
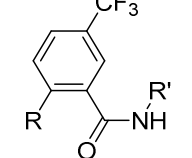
It is generally well accepted that a given lead under development has to present a minimal water solubility of at least 0.1 mg/mL. Biological testing emphasized the very low water solubility of some of our compounds tested as PDE5 inhibitors. The water solubility of selected compounds representing phthalazines (MY-5445 (**4b**), **16e**, **16h**, **21d**), indazoles (**41f**, **41n**) and benzamides (**25l**, **26c**, **25g**) has been measured using a solubility test using a HPLC/UV method. The maximal water solubility of selected compound is given in Table 8.

When we compare phthalazines, indazoles and benzamides, all of them have a very low water

Table 8. Water solubility of phthalazines, indazoles and benzamides derivatives.

R' =



Compd	Chemotype	X ₁	R	R'	Maximal water solubility c (mg/mL)
MY 5445 (4b)		H	Ph	A	0.063
16e		H	Ph	B	0.042
16h		CF ₃	Ph	B	0.028
21d		CF ₃	piperidino	C	0.333
41f		/	cPen	A	< 0.005
41n		/	Pyridine-3-yl	B	0.015
25l		/	H	A	0.012
25g		/	H	B	0.019
26c		/	NH-cHex	A	< 0.005

solubility (0.01-0.06 mg/mL), lower than the limit of 0.1 mg/mL. Interestingly replacing the phenyl ring of phthalazines by a piperidine significantly (ten fold) increased the water solubility ($c = 0.33$ mg/mL), in agreement with criteria needed for further *in vivo* investigations. Benzamides (*i.e.* **25i** and **25g**) showed similar low solubility, when compared to indazoles. Two compounds were particularly insoluble in water, the indazole **41f** and the benzamide **26c**. The latter compound is lipophilic and presents a second H bond donating group, generally known to strongly contribute to its increased water insolubility.

Comparative stabilities in acidic medium of phthalazines and indazoles

The 4-methoxybenzyl group (PMB) is well-known by organic chemists as a protective group, that can be easily removed in acidic medium.³¹

A rapid evaluation of the stability of our compounds has been carried out at different reaction times (1-96 hours). We particularly checked the stability of both the phthalazines and indazoles series. Data are listed in Table 9.

Table 9. Acidic stability of phthalazines and indazoles derivatives.

R' = A B C

Compd	Chemotype	X ₁	R	R'	% of remaining compd after 96 hours	
16e		H	Ph	B	100	Stable
16f		H	Ph	C	100	Stable
16h		CF ₃	Ph	B	100	Stable
14h		CF ₃	Cl	B	100	Stable
21d		CF ₃	<i>N</i> -piperidino	B	98	Stable
41f		/	cPen	A	100	Stable
41g		/	cPen	B	63	Instable
41h		/	cPen	C	48	Instable
41k		/	cHex	B	51	Instable
41m		/	Ph	B	58	Instable
41l		/	Bn	B	80	Instable
41c		/	Me	B	100	Instable
41n		/	Pyridin-3-yl	B	100	Stable
41p		/	H	B	100	Stable

The whole series of phthalazines is stable in acidic medium, as about 100% of the products are still present in the acidic medium after 96 hours exposure. Surprisingly different results were obtained within the indazole series. The stability of indazoles is strongly dependent on the nature of substituents R and R'. Most of them bearing a substituent R ≠ H are not stable (about 30 – 50% of the compounds are *N*-deprotected at 96 hours). Surprisingly the unsubstituted (**41p**) and *N*-pyridin-3-yl (**41n**) are stable within the series. Electronic considerations probably may account for the chemical instability of *N*-alkyl indazoles, even a clear explanation of the non expected stability of the *N*-3-

pyridyl stability indazole **41n** could be advanced. Moreover the role of the PMB is the main source of instability of these compounds, as supported by a completely restored chemical stability, when replacing the PMB group by a 3-chlorophenyl group (compare **41g**, R' = B with **41f**, R' = A). Furthermore, the addition of a chlorine atom in position 3 of the PMB increased the chemical instability (compare **41g**, R' = B with **41h**, R' = C). Finally, we selected the two most promising compounds (**16h** and **41n**) for an *in vivo* evaluation in a neuropathic pain model.

iPDE treatment in mice with neuropathic pain

As previously reported, cuff-implantation around the main branch of the right sciatic nerve induced an ipsilateral mechanical allodynia in mice, while sham surgery did not affect paw withdrawal thresholds^{32,33} (Figure 1; surgery x paw x time interaction, $F_{8,128} = 1.8$, $p < 0.05$; post hoc: "Cuff Hydroxymethylcellulose right paw" < "Sham Hydroxymethylcellulose right paw" at $p < 0.01$ on treatment days 0 to 21 and "Cuff Hydroxymethylcellulose right paw" < "Cuff Hydroxymethylcellulose left paw" at $p < 0.01$ on treatment days 0 to 21). Two weeks after Cuff insertion, we started the treatments with **4b**, **16h** or **41n** (3 and 0.5 mg/kg) or the control 0.1 % hydroxymethylcellulose solution. Mice received two injections per day, 7 days/7, and were tested on given days, in the morning before drug injection. The **4b** treatment had no effect per se in sham mice, but it alleviated the cuff-induced allodynia after 15 days of treatment for the two tested doses (Figure 1; 3 mg/kg: paw x time interaction, $F_{8,64} = 4.5$, $p < 0.001$; post hoc: "Right paw" < "Left paw" at $p < 0.05$ on treatment days 0 to 12; 0.5 mg/kg: paw x time interaction, $F_{6,48} = 3.8$, $p < 0.01$; post hoc: "Right paw" < "Left paw" at $p < 0.01$ on treatment days 0 to 10). The same antiallodynic effect was also present with **16h** (Figure; 3 mg/kg: group x time interaction, $F_{8,64} = 3.5$, $p < 0.01$; post hoc: "Right paw" < "Left paw" at $p < 0.05$ on treatment days 0 to 12; 0.5 mg/kg: paw x time interaction, $F_{6,48} = 3.1$, $p < 0.05$;

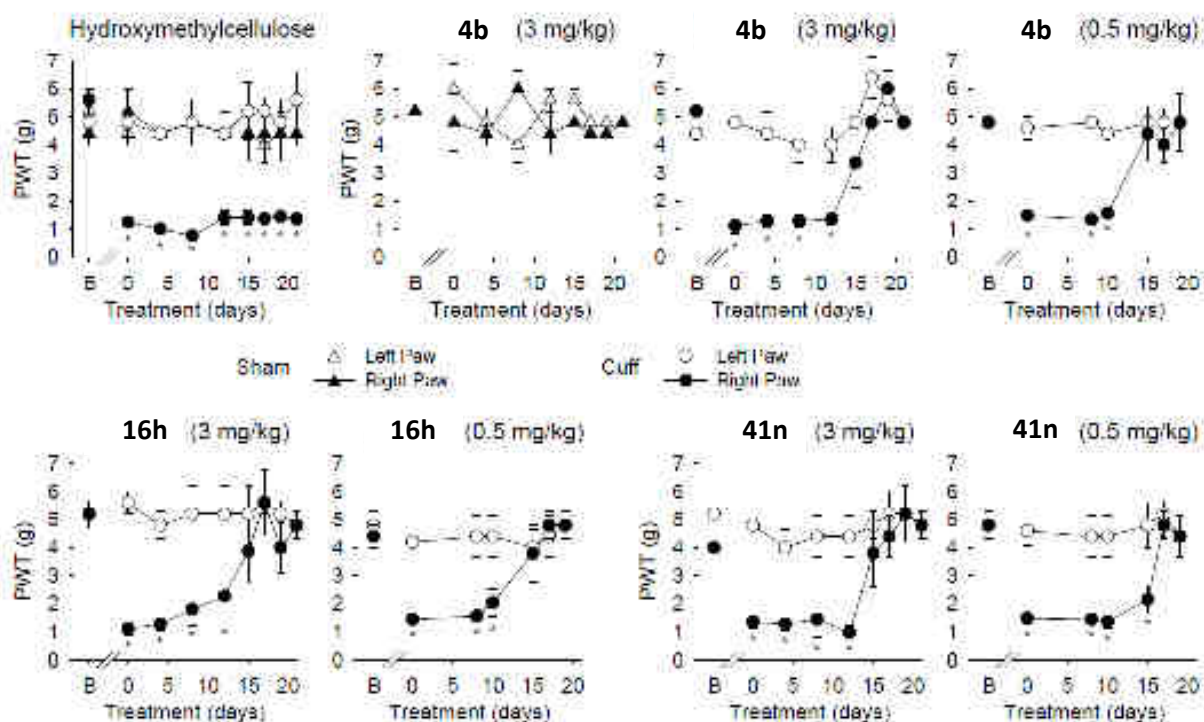


Figure 1. iPDE5 treatment of mechanical allodynia in mice.

post hoc: "Right paw" < "Left paw" at $p < 0.05$ on treatment days 0 to 10) and with **41n** (Figure; 3 mg/kg: paw x time interaction, $F_{8,64} = 2.8$, $p < 0.01$; post hoc: "Right paw" < "Left paw" at $p < 0.05$ on treatment days 0 to 12; 0.5 mg/kg: paw x time interaction, $F_{6,48} = 4.3$, $p < 0.01$; post hoc: "Right paw" < "Left paw" at $p < 0.01$ on treatment days 0 to 15).

Two weeks after unilateral surgery on the right hindpaw, treatments started and were continued until 3 weeks. The mechanical threshold of hindpaw was evaluated using von Frey filaments before surgery (B: baseline), and on given days during the chronic treatment. **4b**, **16h** and **41n** treatments (3 and 0.5 mg/kg, i.p., twice a day) reversed the mechanical allodynia in mice ($n = 5$ per groups, $*p < 0.05$ compared to contralateral left paw), without affecting thresholds of the controlateral paw (left paw).

EXPERIMENTAL SECTION.

General Methods for Chemistry. All reactions were carried out under usual atmosphere unless otherwise stated. Chemicals and solvents were purchased from Sigma-Aldrich and were used without further purification. Microwave irradiation was performed with a Biotage Initiator EXP (external sensor type). Analytical TLC were performed using silica gel plates Merck 60F254 and plates were visualized by exposure to ultraviolet light. Compounds were purified on silica gel Merck 60 (particle size 0.040-0.063nm) or using Armen spot flash chromatography (normal phase column: Interchim 30 SHIP 25g; reverse phase column: AIT 50g C18). Yields refer to isolated compounds, estimated to be >95% pure as determined by ^1H NMR or HPLC. ^1H , ^{19}F and ^{13}C NMR spectra were recorded on Bruker Avance Spectrometer operating at 400 or 500 MHz, 376 MHz and 100 or 125 MHz, respectively. All chemical shift values δ and coupling constants J are quoted in ppm and in Hz, respectively, multiplicity (s= singulet, d= doublet, t= triplet, q= quartet, quin = quintet, sex= sextet m= multiplet, br= broad). Melting points were realized using a Büchi Melting point B-540. Analytical RP-HPLC-MS was performed using a LC-MSD 1200SL Agilent with a Thermo Hypersilgold[®] column (C18, 30 mm x 1 mm; 1.9 μm) using the following parameters : 1) The solvent system: A (acetonitrile) 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 determinate by integration of spectra recorded at 210 nm or 254 nm; 6) Ionization mode : MM-ES+APCI. HPLC were performed using a Dionex UltiMate 300 using the following parameters: Flow rate of 0.5 mL/min, column temperature: 30°C, solvent system: A (MeOH) and B (0.05% of THA in H_2O), t = 0 min to 1 min: 50 to 60% of B then t = 1 min to t = 10 min: 60 to 100% of B and t = 10 min to t = 15 min: 100% of B.

Pd-Catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling using $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ in a mixture toluene:EtOH:H₂O:

General method A. A microwave vial under argon was charged with the corresponding halogeno derivatives (1.0 equiv.), the corresponding phenylboronic acid (1.2 equiv.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mol%), Na_2CO_3 (3.0 equiv.) and a mixture toluene:ethanol:water (5:1:1, 0.9 mmol/mL). The vial was capped properly, flushed with argon and heated to 120°C until complete conversion of the starting material. After cooling at room temperature, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in water. The organic phase was extracted 3 times with EtOAc. The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography, using the appropriate hexane:EtOAc mixture.

Nucleophilic substitution of dichlorophthalazine **13 with aniline derivatives: General method B.** A mixture of 2,6-dichlorophthalazine **12a** (1.0 equiv.) and the corresponding aniline derivative (1.0 equiv.) in *i*PrOH (0.3 mmol/mL) was heated at 100°C for 1 hour. After cooling at room temperature, the reaction media was concentrated and purified by silica gel column chromatography using the appropriate hexane- ethylacetate mixture.

Nucleophilic substitution of dichlorophthalazine 14-15 with benzylamine and phenethylamine derivatives: General method C. A mixture of 2,6-dichlorophthalazine **12a** (1.0 equiv.), the corresponding benzylamine or phenethylamine derivative (1.1 equiv.) and Na₂CO₃ (2.0 equiv.) in DMF (0.3 mmol/mL) was heated overnight at 130°C. After cooling, the reaction media was diluted in water and the aqueous phase was extracted 3 times with AcOEt. The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography, using the appropriate hexane-ethylacetate mixture.

Nucleophilic substitution of chlorophthalazine with NH heterocycles: General method D. A mixture of **13-14** (1.0 equiv.), the corresponding NH heterocycles (5.2 equiv.) and DIEA (5.1 equiv.) in NMP (0.3 mmol/mL) was heated overnight at 170°C. After it was cooled, the reaction media was diluted in water and the aqueous phase was extracted 3 times with AcOEt. The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography using the appropriate hexane:EtOAc mixture.

Benzamide derivatives 25-30 using benzoic acid chlorides: General method E. A solution of **24** (1.0 equiv.) in SOCl₂ (40.5 equiv.) was heated at reflux for 2 hours. After it was cooled, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The residue was diluted in DCM and cooled at 0°C. The nucleophile (1.2 equiv.) and NEt₃ (2.0 equiv.) were added and the resulting mixture was stirred at rt overnight. The solution was washed with a solution of HCl 2N, a saturated solution of NaHCO₃ and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The resulting solid was then purified by silica gel column chromatography using the appropriate hexane:EtOAc mixture.

Benzamide derivatives 25-30 using HOBt/EDC as activating agents: General method F. A solution of **24** (1.0 equiv.), HOBt (1.1 equiv.) and EDC (1.5 equiv.) in DMF (1.3 mmol/mL) was stirred at rt for 15 minutes. The nucleophile (2.0 equiv.) was added and the resulting solution was stirred at rt for 5 hours. The reaction media was diluted with water and the aqueous phase was extracted 3 times with AcOEt. The combined organic layers were washed with a solution of HCl 1N, a saturated solution of NaHCO₃ and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting solid was then purified by silica gel column chromatography using the appropriate hexane:EtOAc mixture.

Pd-Catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling using Pd(PPh₃)₄ in a mixture of DME:H₂O: General method G. A microwave vial under argon was charged with the corresponding halogeno derivatives (1.0 equiv.), the corresponding phenylboronic acid (1.2 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), Na₂CO₃ (2.0 equiv.) and a mixture DME:water (10:1, 0.1 mmol/mL). The vial was capped properly, flushed with argon and heated to 100°C until complete conversion of the starting material. After it was cooled, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in water. The organic phase was extracted 3 times with EtOAc. The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography using the appropriate hexane:EtOAc mixture.

Pd-Catalyzed Buchwald-Hartwig cross-coupling using Pd₂dba₃ and JohnPhos: General method H. A microwave vial (oven-dried and under argon) was charged with the corresponding halogeno derivatives (1.0 equiv.), piperidine (1.0 equiv.), Pd₂dba₃ (10 mol%), JohnPhos (40 mol%), tBuONa (4.0 equiv.) and dioxane (0.2 mmol/mL). The vial was capped properly, flushed with argon and heated to 90°C until complete conversion of the starting material. After it was cooled, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in water. The organic phase was extracted 3 times with EtOAc. The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography, using the appropriate hexane:EtOAc mixture.

Bromation of indazole derivatives 39: General method I. A solution of the corresponding indazole derivative **38** (1.0 equiv.), in an aqueous solution of NaOH 5M (16.1 equiv.) and DMF (4.8 equiv.) was cooled at 0°C and Br₂ (1.3 equiv.) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at rt for 8 hours. A saturated solution of Na₂S₂O₃ was added to neutralize the excess of Br₂. The aqueous phase

was extracted 3 times with AcOEt. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography, using the appropriate hexane:EtOAc mixture.

Protection of indazole derivatives 40a-b using a THP function: General method J. A solution of the correspond indazole (1.0 equiv.), DHP (2.0 equiv.) and PTSA (5 mol%) in ethyl acetate (0.7 mmol/mL) was heated overnight at 95°C. After it was cooled, the solution was concentrated under vacuum. The residue was diluted with water and the aqueous phase was extracted 3 times with AcOEt. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography, using the appropriate hexane:EtOAc mixture.

N-Alkylation of indazole derivatives using secondary alkyl bromides: General method K. A solution of the corresponding indazole (1.0 equiv.), TBAI (3 mol%) and K₂CO₃ (4.5 equiv.) in DMF (1.3 mmol/mL) was heated at 90°C and the corresponding bromoalkyl (1.3 equiv.) was added dropwise. The resulting mixture was stirred overnight at 90°C. After it was cooled, the solution was diluted with water and the aqueous phase was extracted 3 times with AcOEt. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography, using the appropriate hexane:EtOAc mixture.

Cu-Catalyzed Ullmann cross-coupling: General method L. A microwave vial (ovendried and under argon) was charged with the corresponding indazole derivative (1.0 equiv.), the iodo compound (3.0 equiv.), CuI (5 mol%), trans-1-*N*,2-*N*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (20 mol%), K₂CO₃ (3.0 equiv.) and anhydrous toluene (0.9 mmol/mL). The vial was capped properly, flushed with argon and heated to 130°C overnight. After it was cooled, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in water. The organic phase was extracted 3 times with EtOAc. The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography using the appropriate hexane:EtOAc mixture.

Pd-Catalyzed Buchwald-Hartwig cross-coupling using Pd(OAc)₂ and JosiPhos: General method M. A microwave vial (ovendried and under argon) was charged with the corresponding bromoindazole derivative (1.0 equiv.), the nucleophile (1.2 equiv.), Pd(OAc)₂ (5 mol%), JosiPhos (5 mol%), Cs₂CO₃ (1.5 equiv.) and anhydrous dioxane (0.2 mmol/mL). The vial was capped properly, flushed with argon and heated to 120°C overnight. After it was cooled, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in water. The organic phase was extracted 3 times with EtOAc. The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography, using the appropriate hexane:EtOAc mixture.

Pd-Catalyzed Buchwald-Hartwig cross-coupling using Pd(OAc)₂ and BrettPhos: General method N. A microwave vial (ovendried and under argon) was charged with the corresponding bromoindazole derivative (1.0 equiv.), the nucleophile (1.2 equiv.), Pd(OAc)₂ (5 mol%), BrettPhos (10 mol%), Cs₂CO₃ (1.5 equiv.) and anhydrous dioxane (0.2 mmol/mL). The vial was capped properly, flushed with argon and heated to 120°C overnight. After it was cooled, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in water. The organic phase was extracted 3 times with EtOAc. The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography, using the appropriate hexane:EtOAc mixture.

N,4-Diphenylphthalazin-1-amine (**4a**). Following general method A and starting from **13a** (15 mg, 0.059 mmol) and phenylboronic acid (8 mg, 0.065 mmol), **4a** was obtained as a white solid (14 mg, 0.046 mmol, 78%). Purity ≥ 98 %; mp = 232-234 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.05 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.38 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.52-7.61 (m, 3H), 7.67 (dd, 2H, *J* = 1.8 Hz, *J* = 8.2 Hz), 7.88-7.97 (m, 4H), 8.03 (td, 1H, *J* = 0.9 Hz, *J* = 7.2 Hz), 8.67 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 9.26 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz,

DMSO) δ ppm 120.7, 122.0, 122.5, 125.5, 125.8, 128.1, 128.3, 129.4, 131.3, 131.9, 134.0, 136.5, 140.4, 151.6, 161.4.

N-(4-Chlorophenyl)-4-phenylphthalazin-1-amine (**4c**). Following general method A and starting from **13c** (100 mg, 0.34 mmol) and phenylboronic acid (46 mg, 0.065 mmol), **4c** was obtained as a yellow solid (114 mg, 0.34 mmol, 100%). Purity = 95 %; mp = 202-206 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.42 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.54-7.61 (m, 3H), 7.67 (dd, 2H, J = 1.4 Hz, J = 8.0 Hz), 7.89 (dd, 1H, J = 0.9 Hz, J = 8.2 Hz), 7.95 (td, 1H, J = 0.9 Hz, J = 8.2 Hz), 8.02-8.06 (m, 3H), 8.66 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 9.39 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 118.4, 122.1, 122.6, 125.5, 125.7, 125.8, 128.2, 128.3, 128.5, 129.6, 131.6, 132.2, 136.6, 139.6, 151.6, 153.6.

N-(4-Methoxyphenyl)-4-phenylphthalazin-1-amine (**4d**). Following general method A and starting from **13d** (100 mg, 0.35 mmol) and phenylboronic acid (51 mg, 0.52 mmol), **4d** was obtained as a yellow solid (102 mg, 0.31 mmol, 89%). Purity \geq 98 %; mp = 132-134 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.83 (s, 3H), 7.13 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.56 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.62-7.71 (m, 5H), 7.98 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.18 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 8.26 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 8.92 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 11.14 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 55.9, 115.5, 121.5, 125.2, 127.4, 127.5, 128.4, 128.6, 129.4, 130.2, 130.7, 133.0, 134.6, 135.9, 152.32 152.8, 158.9.

N-(3-Chlorophenyl)-4-(4-chlorophenyl)phthalazin-1-amine (**4e**). Following general method A and starting from **13b** (100 mg, 0.34 mmol) and 4-chlorophenylboronic acid (59 mg, 0.38 mmol), **4e** was obtained as a white solid (86 mg, 0.23 mmol, 68%). Purity \geq 98 %; mp = 219-224 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.09 (dd, 1H, J = 1.9 Hz, J = 7.7 Hz), 7.40 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.72 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.97 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 8.06 (t, 1H, J = 8.3 Hz), 8.27 (t, 1H, J = 1.9 Hz), 8.67 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 9.47 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 118.4, 118.8, 119.8, 121.6, 122.6, 125.6, 125.6, 128.5, 123.0, 131.5, 131.8, 132.5, 132.8, 133.5, 135.4, 142.1, 151.7, 152.9.

N-(3-Chlorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)phthalazin-1-amine (**4f**). Following general method A and starting from **13b** (100 mg, 0.34 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (58 mg, 0.38 mmol), **4f** was obtained as a white solid (92 mg, 0.26 mmol, 74%). Purity \geq 98 %; mp = 233-234 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.03 (s, 3H), 6.24 (dd, 1H, J = 1.3 Hz, J = 7.9 Hz), 6.31 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.56 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 6.79 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.05 (dd, 1H, J = 1.3 Hz, J = 8.3 Hz), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.49 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.57 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 55.2, 113.9, 118.6, 118.7, 119.6, 121.4, 122.5, 125.8, 126.0, 128.8, 130.0, 131.0, 131.6, 132.2, 132.7, 142.3, 151.3, 153.6, 159.6.

N-(3-Chlorophenyl)isoquinoline (**8**). A mixture of 1-chloro-isoquinoline **7** (100 mg, 0.61 mmol, 1.0 equiv.) and 3-chloroaniline (78.0 μL , 0.73 mmol, 1.2 equiv.) in NMP (0.6 mL) was heated overnight at 110 °C. After it was cooled, the reaction mixture was diluted in water. The aqueous phase was extracted twice with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography (hexane:EtOAc 9:1), yielding to **8** a white solid (121 mg, 0.48 mmol, 78%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.02 (ddd, 1H, J = 1.0 Hz, J = 2.0 Hz, J = 8.2 Hz), 7.13 (s, 1H), 7.18 (d, 1H, J = 5.8 Hz), 7.26 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.49 (ddd, 1H, J = 1.0 Hz, J = 2.0 Hz, J = 8.2 Hz), 7.56 (ddd, 1H, J = 1.0 Hz, J = 6.9 Hz, J = 8.2 Hz), 7.66 (ddd, 1H, J = 1.0 Hz, J = 6.9 Hz, J = 8.2 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.87 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 7.91 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.12 (d, 1H, J = 5.8 Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 114.1, 117.9, 119.8, 121.2, 122.4, 126.7, 127.6, 129.9, 130.0, 134.6, 137.5, 140.8, 141.8.

4-Bromo-*N*-(3-chlorophenyl)isoquinolin-1-amine (**9**). A mixture of **8** (77 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) in THF (0.5 mL) was cooled at 0 °C. A solution of phenyltrimethylammonium tribromide (103 mg, 0.27 mmol, 0.9 equiv.) in THF (1.0 mL) was added dropwise in the previous solution. The reaction media was stirred at rt for 6 hours and concentrated under vacuum. The residue was diluted in water. The aqueous phase was extracted twice with AcOEt. The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaHCO_3 and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated and purified by

silica gel column chromatography (hexane:EtOAc 9:1), yielding to **9** an orange solid (101 mg, 0.30 mmol, 99%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.05 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.11 (s, 1H), 7.17 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.47 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.64 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.79 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.83 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.15 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.29 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 110.3, 118.1, 120.1, 121.5, 122.9, 127.1, 127.6, 129.9, 131.2, 134.6, 135.7, 141.2, 142.2, 151.1.

N-(3-Chlorophenyl)-4-phenylisoquinolin-1-amine (**10**). Following general method A and starting from **9** (60 mg, 0.18 mmol) and phenylboronic acid (26 mg, 0.22 mmol), **10** was obtained as a white solid (54 mg, 0.16 mmol, 90%). Purity = 95 %; mp = 202-204°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.20 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 7.45-7.55 (m, 6H), 7.76-7.83 (m, 5H), 8.03 (s, 1H), 8.69 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 118.8, 121.0, 122.0, 123.8, 124.8, 125.3, 126.0, 127.8, 128.2, 129.2, 130.4, 131.0, 132.5, 133.7, 135.9, 136.7, 152.0, 170.8; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 331.0992 (calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{H}^+$ 331.0997).

1,4-Dichlorophthalazine (**12a**). A mixture of phthalhydrazide **11a** (2.50 g, 15.42 mmol, 1.0 equiv.) and pyridine (2.49 mL, 30.80 mmol, 2.0 equiv.) in POCl_3 (50.3 mL) was heated at reflux for 1 hour. After it was cooled, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The residue was dissolved in cooled DCM and poured slowly in cooled water. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted twice with DCM. The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaHCO_3 and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated under vacuum and purified by silica gel column chromatography (hexane:EtOAc 3:2), yielding to **12a** white solid (2.84 g, 14.27 mmol, 93%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.05-8.07 (m, 2H), 8.30-8.32 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 126.2, 127.7, 134.8, 155.4.

1,4-Dichloro-6-(trifluoromethyl)phthalazine (**12b**). A mixture of **11b** (176 mg, 0.76 mmol, 1.0 equiv.) and pyridine (123.6 μL , 1.53 mmol, 2.0 equiv.) in POCl_3 (2.5 mL) was heated at reflux for 1 hour. After it was cooled, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The residue was dissolved in cooled DCM and poured slowly in cooled water. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted twice with DCM. The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaHCO_3 and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated under vacuum and purified by silica gel column chromatography (hexane:EtOAc 7:3), yielding to **12b** white solid (186 mg, 0.70 mmol, 91%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.26 (dd, 1H, $J = 1.8$ Hz, $J = 8.7$ Hz), 8.49 (dt, 1H, $J = 0.8$ Hz, $J = 8.7$ Hz), 8.61 (t, 1H, $J = 0.8$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -63.1; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 121.5, 123.9 (q, $J = 4.4$ Hz), 124.2, 127.2, 127.7, 128.9, 130.6 (q, $J = 2.9$ Hz), 136.5, 155.2 (d, $J = 34.5$ Hz).

4-Chloro-N-phenylphthalazin-1-amine (**13a**). Following general method B and starting from 1,4-dichlorophthalazine **12a** (150 mg, 0.75 mmol) and aniline (68.7 μL , 0.75 mmol), **13a** was obtained as a white solid (34 mg, 0.13 mmol, 18%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.06 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.38 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.87 (dd, 2H, $J = 1.1$ Hz, $J = 8.4$ Hz), 8.07-8.13 (m, 2H), 8.16-8.19 (m, 1H), 8.67 (dd, 1H, $J = 2.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 9.34 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 121.0, 121.8, 123.2, 123.7, 125.2, 126.2, 128.9, 133.5, 133.8, 140.5, 146.9, 153.3.

4-Chloro-N-(3-chlorophenyl)phthalazin-1-amine (**13b**). Following general method B and starting from 1,4-dichlorophthalazine **12a** (100 mg, 0.50 mmol) and 3-chloroaniline (53.4 μL , 0.50 mmol), **13b** was obtained as a white solid (146 mg, 0.50 mmol, 100%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.11 (dd, 1H, $J = 1.8$ Hz, $J = 7.8$ Hz), 7.39 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.82 (dd, 1H, $J = 1.8$ Hz, $J = 7.8$ Hz), 8.08-8.16 (m, 3H), 8.19 (dd, 1H, $J = 2.0$ Hz, $J = 7.3$ Hz), 8.67 (dd, 1H, $J = 2.0$ Hz, $J = 7.3$ Hz), 9.50 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 119.2, 120.1, 120.5, 122.1, 123.2, 124.8, 125.6, 130.0, 132.7, 133.1, 133.5, 141.5, 147.1, 152.6.

4-Chloro-N-(4-chlorophenyl)phthalazin-1-amine (**13c**). Following general method B and starting from 1,4-dichlorophthalazine **12a** (100 mg, 0.50 mmol) and 4-chloroaniline (64.1 mg, 0.50 mmol), **13c** was obtained as a white solid (142 mg, 0.49 mmol, 98%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.42 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.93 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 8.07-8.14 (m, 2H), 8.18 (dd, 1H, $J = 2.1$ Hz, $J = 7.4$ Hz), 8.65 (dd, 1H, $J =$

2.1 Hz, $J = 7.4$ Hz), 9.45 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 121.0, 123.1, 123.7, 125.3, 126.1, 126.7, 128.8, 133.6, 134.0, 139.5, 147.3, 153.1.

4-Chloro-N-(4-methoxyphenyl)phthalazin-1-amine (13d). Following general method B and starting from 1,4-dichlorophthalazine **12a** (100 mg, 0.50 mmol) and 4-methoxyaniline (58.4 μL , 0.50 mmol), **13d** was obtained as a yellow solid (126 mg, 0.44 mmol, 88%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.77 (s, 3H), 6.96 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.72 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 8.05-8.10 (m, 2H), 8.13 (dd, 1H, $J = 2.1$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 8.62 (dd, 1H, $J = 1.4$ Hz, $J = 7.2$ Hz), 9.23 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 54.9, 113.4, 120.0, 122.8, 123.2, 124.4, 125.3, 132.5, 132.6, 132.9, 145.4, 152.6, 155.0.

N-Benzyl-4-chlorophthalazin-1-amine (14a). Following general method C and starting from 1,4-dichlorophthalazine **12a** (100 mg, 0.50 mmol) and benzylamine (60.4 μL , 0.55 mmol), **14a** was obtained as a white solid (94 mg, 0.35 mmol, 70%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 4.78 (d, 2H, $J = 5.8$ Hz), 7.22 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.31 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.39 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.99-8.02 (m, 2H), 8.05-8.08 (m, 1H), 8.32 (t, 1H, $J = 5.5$ Hz), 8.42-8.45 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 44.1, 119.9, 122.8, 124.5, 125.2, 126.5, 127.2, 128.1, 132.5, 132.9, 139.6, 144.3, 153.8.

4-Chloro-N-[(3-chlorophenyl)methyl]phthalazin-1-amine (14b). Following general method C and starting from 1,4-dichlorophthalazine **12a** (100 mg, 0.50 mmol) and 3-chlorobenzylamine (68.1 μL , 0.55 mmol), **14b** was obtained as a white solid (90 mg, 0.30 mmol, 59%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 4.77 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 8.00-8.05 (m, 2H), 8.06-8.10 (m, 1H), 8.36 (t, 1H, $J = 5.9$ Hz), 8.40-8.43 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 44.2, 120.4, 123.3, 125.1, 125.7, 126.4, 127.0, 127.5, 130.6, 133.2, 133.3, 133.5, 142.9, 145.1, 154.2.

4-Chloro-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]phthalazin-1-amine (14c). Following general method C and starting from 1,4-dichlorophthalazine **12a** (100 mg, 0.50 mmol) and 2-methoxybenzylamine (72.2 μL , 0.55 mmol), **14c** was obtained as a yellow solid (96 mg, 0.32 mmol, 64%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.85 (s, 3H), 4.74 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 6.84 (td, 1H, $J = 0.9$ Hz, $J = 7.4$ Hz), 7.01 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.18-7.24 (m, 2H), 8.00 (m, 2H), 8.07-8.09 (m, 1H), 8.13 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz), 8.46-8.48 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 39.9, 55.8, 110.9, 120.4, 120.5, 123.4, 125.0, 125.8, 127.2, 127.7, 128.2, 133.1, 133.4, 144.7, 154.5, 157.3.

4-Chloro-N-[(3-methoxyphenyl)methyl]phthalazin-1-amine (14d). Following general method C and starting from 1,4-dichlorophthalazine **12a** (100 mg, 0.50 mmol) and 3-methoxybenzylamine (70.9 μL , 0.55 mmol), **14d** was obtained as a yellow solid (118 mg, 0.39 mmol, 79%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.71 (s, 3H), 4.75 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz), 6.79 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.0$ Hz), 6.95-6.97 (m, 2H), 7.22 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.99-8.02 (m, 2H), 8.06-8.09 (m, 1H), 8.29 (t, 1H, $J = 5.9$ Hz), 8.42-8.45 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 44.6, 55.4, 112.3, 113.6, 119.9, 120.4, 123.3, 125.0, 125.8, 129.7, 133.1, 133.5, 141.8, 144.8, 154.4, 159.7.

4-Chloro-N-[(4-methoxyphenyl)methyl]phthalazin-1-amine (14e). Following general method C and starting from 1,4-dichlorophthalazine **12a** (100 mg, 0.50 mmol) and 4-methoxybenzylamine (72.2 μL , 0.55 mmol), **14e** was obtained as a white solid (128 mg, 0.43 mmol, 85%). Purity ≥ 98 %; mp = 154°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.71 (s, 3H), 4.70 (d, 2H, $J = 5.8$ Hz), 6.87 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.32 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.98-8.03 (m, 2H), 8.06-8.09 (m, 1H), 8.23 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz), 8.40-8.43 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 43.6, 54.9, 113.5, 119.9, 122.8, 124.4, 125.2, 128.6, 131.4, 132.5, 132.8, 144.1, 153.7, 158.1.

4-Chloro-N-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)methyl]phthalazin-1-amine (14f). Following general method C and starting from 1,4-dichlorophthalazine **12a** (100 mg, 0.50 mmol) and 3-chloro-4-methoxybenzylamine (80.4 μL , 0.55 mmol), **14f** was obtained as a yellow solid (104 mg, 0.31 mmol, 62%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.81 (s, 3H), 4.69 (d, 2H, $J = 5.8$ Hz), 7.08 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.34 (dd, 1H, $J = 2.1$ Hz, $J = 8.4$ Hz), 7.45 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 7.99-8.02 (m, 2H), 8.06-8.08 (m, 1H), 8.28 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz), 8.38-8.41 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 43.2, 56.0, 112.5, 119.9, 120.5, 122.8, 124.5, 125.3, 127.4, 128.9, 132.7, 132.9, 133.0, 144.4, 153.3, 153.8.

N-(2*H*-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-4-chlorophthalazin-1-amine (**14g**). Following general method C and starting from 1,4-dichlorophthalazine **12a** (100 mg, 0.50 mmol) and piperonylamine (69.0 μ L, 0.55 mmol), **14g** was obtained as a white solid (151 mg, 0.48 mmol, 96%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 4.67 (d, 2H, $J = 5.8$ Hz), 5.96 (s, 2H), 6.84 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 6.88 (dd, 1H, $J = 1.4$ Hz, $J = 7.9$ Hz), 6.97 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz), 7.99-8.02 (m, 2H), 8.05-8.08 (m, 1H), 8.23 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz), 8.39-8.42 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 43.9, 100.6, 107.8, 108.0, 119.8, 120.4, 122.7, 124.4, 125.1, 132.5, 132.8, 133.4, 144.2, 145.8, 147.0, 153.7.

4-Chloro-*N*-[(4-methoxyphenyl)methyl]-7-(trifluoromethyl)phthalazin-1-amine (**14h**). A mixture of **12b** (150 mg, 0.56 mmol, 1.0 equiv.), 4-methoxybenzylamine (88.1 μ L, 0.67 mmol, 1.2 equiv.) and dbu (208.9 μ L, 1.40 mmol, 2.5 equiv.) in NMP (1.2 mL) was stirred at rt for 2 hours. After it was cooled, the reaction mixture was diluted with water. The aqueous phase was extracted 3 times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography (hexane:EtOAc 9:1 to 7:3), yielding to **14h** as a yellow solid (105 mg, 0.29 mmol, 51%). Purity ≥ 95 %; mp = 138-142 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.77 (s, 3H), 4.79 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 5.67 (s, 1H), 6.85 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.36 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 8.06 (dd, 1H, $J = 1.3$ Hz, $J = 8.7$ Hz), 8.11 (s, 1H), 8.31 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -62.7; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 46.1, 55.5, 114.3, 119.2 (q, $J = 3.7$ Hz), 127.3, 128.5 (q, $J = 3.7$ Hz), 130.1, 130.2, 133.8, 134.1, 159.5; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 368.0769 (calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_3\text{OH}^+$ 368.0772).

4-Chloro-*N*-(2-phenylethyl)phthalazin-1-amine (**15a**). Following general method C and starting from 1,4-dichlorophthalazine **12a** (80 mg, 0.40 mmol) and phenethylamine (55.7 μ L, 0.44 mmol), **15a** was obtained as a white solid (65 mg, 0.23 mmol, 57%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.01 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.76 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 4H), 7.84 (t, 1H, $J = 5.2$ Hz), 7.98-8.02 (m, 2H), 8.06-8.08 (m, 1H), 8.32-8.35 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 34.7, 43.3, 120.5, 123.2, 125.0, 125.7, 126.5, 128.8, 129.2, 133.0, 133.3, 140.3, 144.5, 154.4.

4-Chloro-*N*-[2-(3-chlorophenyl)ethyl]phthalazin-1-amine (**15b**). Following general method C and starting from 1,4-dichlorophthalazine **12a** (100 mg, 0.50 mmol) and 2-(3-chlorophenyl)ethylamine (76.9 μ L, 0.55 mmol), **15b** was obtained as a white solid (125 mg, 0.39 mmol, 78%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.02 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz), 3.77 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.31 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.36 (s, 1H), 7.83 (t, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.98-8.00 (m, 2H), 8.06-8.08 (m, 1H), 8.31-8.34 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 34.2, 42.9, 120.4, 123.2, 125.0, 125.7, 126.5, 128.0, 129.0, 130.6, 133.0, 133.4, 143.0, 144.6, 154.4.

4-Chloro-*N*-[2-(4-chlorophenyl)ethyl]phthalazin-1-amine (**15c**). Following general method C and starting from 1,4-dichlorophthalazine **12a** (200 mg, 1.00 mmol) and 2-(4-chlorophenyl)ethylamine (154.7 μ L, 1.11 mmol), **15c** was obtained as a white solid (235 mg, 0.74 mmol, 73%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.01 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.75 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.31 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.35 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.81 (t, 1H, $J = 5.3$ Hz), 7.99-8.01 (m, 2H), 8.07-8.09 (m, 1H), 8.31-8.34 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 33.9, 43.0, 120.5, 123.2, 125.0, 125.7, 128.7, 131.1, 133.0, 133.4, 144.6, 154.5.

4-Chloro-*N*-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]phthalazin-1-amine (**15d**). Following general method C and starting from 1,4-dichlorophthalazine **12a** (100 mg, 0.50 mmol) and 2-(4-methoxyphenyl)ethylamine (81.1 μ L, 0.55 mmol), **15d** was obtained as a white solid (134 mg, 0.43 mmol, 85%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 2.94 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 3.68-3.73 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 6.85 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.19 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.80 (t, 1H, $J = 5.3$ Hz), 7.97-8.00 (m, 2H), 8.05-8.07 (m, 1H), 8.32-8.34 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 33.8, 43.5, 55.4, 114.2, 120.5, 123.2, 125.0, 125.7, 130.1, 132.1, 133.0, 133.3, 144.4, 154.5, 158.1.

N-Benzyl-4-phenylphthalazin-1-amine (**16a**). Following general method A and starting from **14a** (75 mg, 0.28 mmol) and phenylboronic acid (41 mg, 0.33 mmol), **16a** was obtained as a white solid (55 mg, 0.18 mmol, 64%). Purity ≥ 98 %; mp = 218-220 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 4.87 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz), 7.23 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.33 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.44 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.48-7.57 (m, 3H),

7.61 (td, 2H, $J = 1.4$ Hz, $J = 8.2$ Hz), 7.81 (dd, 1H, $J = 0.9$ Hz, $J = 8.2$ Hz), 7.86 (td, 1H, $J = 0.9$ Hz, $J = 8.2$ Hz), 7.93 (td, 1H, $J = 1.4$ Hz, $H = 8.0$ Hz), 8.19 (t, 1H, $J = 5.9$ Hz), 8.45 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 44.5, 118.3, 122.8, 125.9, 126.0, 127.0, 127.7, 128.6, 128.7, 128.8, 130.0, 131.6, 132.2, 137.6, 140.8, 151.9, 153.3.

N-[(3-Chlorophenyl)methyl]-4-phenylphthalazin-1-amine (**16b**). Following general method A and starting from **14b** (50 mg, 0.16 mmol) and phenylboronic acid (21 mg, 0.17 mmol), **16b** was obtained as a colorless oil (10 mg, 0.03 mmol, 17%). Purity ≥ 98 %; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 4.90 (s, 2H), 7.37-7.46 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.62-7.69 (m, 5H), 7.95 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.14 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.20 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 8.76 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 10.10 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 45.1, 121.1, 124.9, 126.7, 127.2, 127.9, 128.0, 128.5, 129.3, 130.2, 130.7, 130.9, 132.9, 133.7, 134.6, 135.8, 139.4, 152.3, 152.6; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 346.1099 (calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{H}^+$ 346.1106).

N-[(2-Methoxyphenyl)methyl]-4-phenylphthalazin-1-amine (**16c**). Following general method A and starting from **14c** (83 mg, 0.28 mmol) and phenylboronic acid (41 mg, 0.33 mmol), **16c** was obtained as a white solid (21 mg, 0.06 mmol, 22%). Purity ≥ 98 %; mp = 161-162 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.90 (s, 3H), 4.86 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 6.89 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.04 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 3H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.84 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.89 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.96 (t, 1H, $J = 6.8$ Hz), 6.03 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz), 8.52 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 39.9, 55.8, 110.8, 118.4, 120.5, 122.9, 125.9, 126.0, 127.6, 127.8, 128.1, 128.8, 130.0, 131.6, 132.2, 134.5, 137.6, 151.8, 153.5, 157.3; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 342.1596 (calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OH}^+$ 342.1601).

N-[(3-Methoxyphenyl)methyl]-4-phenylphthalazin-1-amine (**16d**). Following general method A and starting from **14d** (98 mg, 0.33 mmol) and phenylboronic acid (48 mg, 0.39 mmol), **16d** was obtained as a colorless oil (55 mg, 0.16 mmol, 49%). Purity ≥ 98 %; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.72 (s, 3H), 4.83 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz), 6.80 (dd, 1H, $J = 2.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 7.00-7.02 (m, 2H), 7.23 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.32 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.50-7.56 (m, 3H), 7.59-7.61 (m, 2H), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.86 (td, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 8.2$ Hz), 7.93 (td, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 8.2$ Hz), 8.02 (s, 1H), 8.17 (t, 1H, $J = 5.9$ Hz), 8.45 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 44.6, 55.4, 112.2, 113.6, 118.4, 119.9, 122.8, 125.9, 126.0, 128.7, 128.8, 129.7, 130.0, 131.6, 132.2, 134.5, 137.6, 142.4, 151.9, 153.3, 159.7; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 342.1599 (calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OH}^+$ 342.1601).

N-[(4-Methoxyphenyl)methyl]-4-phenylphthalazin-1-amine (**16e**). Following general method A and starting from **14e** (83 mg, 0.28 mmol) and phenylboronic acid (41 mg, 0.33 mmol), **16e** was obtained as a white solid (70 mg, 0.20 mmol, 74%). Purity ≥ 98 %; mp = 69-74 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.72 (s, 3H), 4.78 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz), 6.89 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.37 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.48-7.57 (m, 3H), 7.60 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.80 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.85 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.92 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz), 8.11 (t, 1H, $J = 5.5$ Hz), 8.42 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 44.0, 55.5, 114.0, 118.3, 122.8, 125.9, 126.0, 128.7, 128.8, 129.1, 130.0, 131.6, 132.2, 132.5, 137.5, 151.8, 153.3, 158.5; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 342.1596 (calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OH}^+$ 342.1601).

N-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methyl]-4-phenylphthalazin-1-amine (**16f**). Following general method A and starting from **14f** (80 mg, 0.24 mmol) and phenylboronic acid (31 mg, 0.25 mmol), **16f** was obtained as a white solid (60 mg, 0.16 mmol, 66%). Purity ≥ 98 %; mp = 97-99 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.86 (s, 3H), 4.85 (d, 2H, $J = 4.5$ Hz), 5.51 (s, 1H), 6.86 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.35 (dd, 1H, $J = 1.5$ Hz, $J = 8.4$ Hz), 7.43-7.51 (m, 4H), 7.68 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz), 7.72-7.77 (m, 2H), 7.84 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.96 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 45.3, 56.4, 112.3, 118.6, 120.8, 122.6, 126.5, 127.0, 128.1, 128.5, 128.7, 130.1, 130.3, 131.2, 131.5, 132.5, 137.2, 152.8, 153.6, 154.4; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 376.1207 (calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{OH}^+$ 376.1211).

N-(2*H*-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-4-phenylphthalazin-1-amine (**16g**). Following general method A and starting from **14g** (70 mg, 0.22 mmol) and phenylboronic acid (33 mg, 0.27 mmol), **16g** was obtained as a white solid (53 mg, 0.15 mmol, 67%). Purity ≥ 98 %; mp = 170-172 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 4.81 (d, 2H, $J = 4.1$ Hz), 6.01 (s, 2H), 6.93 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.00 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.10 (s, 1H), 7.64-7.67 (m, 5H), 7.93 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.10-8.19 (m, 2H), 8.79 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz),

10.05 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 45.5, 101.5, 108.7, 108.9, 121.1, 121.6, 125.0, 127.1, 128.2, 129.3, 130.1, 130.5, 133.5, 134.2, 135.6, 147.1, 147.8, 151.7, 152.4, 157.0; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 356.1391 (calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{H}^+$ 356.1394).

6-[(4-Methoxyphenyl)methyl]-4-phenyl-7-(trifluoromethyl)phthalazin-1-amine (16h). Following general method A and starting from **14h** (62 mg, 0.17 mmol) and phenylboronic acid (23 mg, 0.19 mmol), **16h** was obtained as a yellow solid (44 mg, 0.11 mmol, 64%). Purity \geq 95 %; mp = 93–97 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.77 (s, 3H), 4.86 (d, 2H, J = 5.0 Hz), 5.65 (t, 1H, J = 5.0 Hz), 6.86 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.40 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.48–7.52 (m, 3H), 7.65 (dd, 2H, J = 1.9 Hz, J = 8.0 Hz), 7.89 (dd, 1H, J = 1.3 Hz, J = 8.7 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.13 (s, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -62.7; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 46.0, 55.5, 114.3, 119.0 (q, J = 3.7 Hz), 124.9, 127.3 (q, J = 2.9 Hz), 127.9, 128.2, 128.7, 129.0, 130.1, 130.2, 130.8, 132.5, 132.8, 136.6, 152.8 (d, J = 3.7 Hz); HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 410.1478 (calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{OH}^+$ 410.1475).

4-Phenyl-N-(2-phenylethyl)phthalazin-1-amine (17a). Following general method A and starting from **15a** (57 mg, 0.20 mmol) and phenylboronic acid (29 mg, 0.24 mmol), **17a** was obtained as a white solid (41 mg, 0.13 mmol, 64%). Purity \geq 98 %; mp = 132–134 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ ppm 3.10 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 3.90 (q, 2H, J = 8.0 Hz), 7.24 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.33 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.37 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.64–7.68 (m, 5H), 7.93 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.14 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 8.19 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 9.76 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 9.99 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) δ ppm 33.9, 44.1, 121.3, 125.1, 127.0, 127.1, 128.4, 128.9, 129.3, 129.4, 130.1, 130.5, 134.3, 136.0, 138.8, 152.4.

N-[2-(3-Chlorophenyl)ethyl]-4-phenylphthalazin-1-amine (17b). Following general method A and starting from **15b** (69 mg, 0.22 mmol) and phenylboronic acid (32 mg, 0.26 mmol), **17b** was obtained as a white solid (22 mg, 0.06 mmol, 28%). Purity \geq 98 %; mp = 111–112 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.09 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.90 (q, 2H, J = 7.8 Hz), 7.30–7.37 (m, 3H), 3.49 (t, 1H, J = 1.5 Hz), 7.64–7.68 (m, 5H), 7.94 (dd, 1H, J = 1.5 Hz, J = 8.2 Hz), 8.14 (td, 1H, J = 1.4 Hz, J = 8.2 Hz), 8.19 (td, J = 1.5 Hz, J = 8.2 Hz), 8.72 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 9.95 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 33.5, 43.7, 121.3, 125.1, 127.0, 127.1, 128.2, 128.4, 129.3, 129.4, 130.1, 130.5, 130.7, 133.5, 134.3, 136.0, 141.4, 152.5; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 360.1261 (calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{H}^+$ 360.1262).

N-[2-(4-Chlorophenyl)ethyl]-4-phenylphthalazin-1-amine (17c). Following general method A and starting from **15c** (150 mg, 0.47 mmol) and phenylboronic acid (63 mg, 0.52 mmol), **17c** was obtained as a white solid (113 mg, 0.24 mmol, 50%). Purity \geq 98 %; mp = 131–133 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.09 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.90 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 7.37–7.40 (m, 4H), 7.60–7.69 (m, 5H), 7.92 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 8.11–8.19 (m, 2H), 8.77 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 10.07 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 33.2, 43.9, 121.4, 125.2, 127.1, 128.4, 128.8, 129.3, 130.1, 130.5, 131.3, 131.7, 133.6, 134.3, 136.0, 137.9, 151.2, 152.4; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 360.1265 (calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{H}^+$ 360.1262).

N-[2-(4-Methoxyphenyl)ethyl]-4-phenylphthalazin-1-amine (17d). Following general method A and starting from **15d** (75 mg, 0.24 mmol) and phenylboronic acid (35 mg, 0.29 mmol), yielding to **17d** as a white solid (67 mg, 0.19 mmol, 79%). Purity \geq 98 %; mp = 139–142 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ ppm 2.99 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 3.79 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 6.87 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.23 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.55 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 7.62 (d, 2H, J = 7.0 Hz), 7.66 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.83 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 7.89 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 8.34 (d, 1H, J = 8.2 Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) δ ppm 34.2, 43.5, 55.4, 114.3, 118.4, 122.8, 125.8, 125.9, 128.7, 128.8, 130.0, 130.1, 131.5, 132.1, 132.4, 137.7, 151.6, 153.5, 158.1; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 356.1752 (calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OH}^+$ 356.1757).

N-(3-Chlorophenyl)phthalazin-1-amine (18). A microwave vial (oven-dried and under argon) was charged with a solution of **13b** (100 mg, 0.34 mmol, 1.0 equiv) in DMF (2.3 mL), and NEt_3 (574.9 μL , 4.14 mmol, 12.0 equiv) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ (15.9 mg, 0.014 mmol, 4 mol%) were added. The vial was capped properly, flushed with argon and formic acid (13.0 μL , 0.34 mmol, 1.0 equiv) was added. The resulting mixture was microwave heated to 110 °C for 25 minutes. After it was cooled, the reaction mixture was diluted with water. The aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc. The organic

layers were combined, washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography (hexane:EtOAc 3:2), yielding to **18** as a white solid (68 mg, 0.27 mmol, 77%). Purity $\geq 98\%$; mp = 216-218°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.07 (dd, 1H, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz), 7.38 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.88 (dd, 1H, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.2$ Hz), 7.96-8.07 (m, 3H), 8.25 (t, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.59 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 9.19 (s, 1H), 9.33 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 118.7, 119.2, 120.2, 122.0, 122.6, 127.2, 127.7, 130.5, 132.6, 132.7, 133.3, 142.7, 146.4, 152.6.

N-[(4-Methoxyphenyl)methyl]phthalazin-1-amine (**19**). In a hydrogenation flask, **14e** (91 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in ethanol (25.0 mL) then argon was bubble in through. Pd/C (1 mg, 0.013 mmol, 4 mol%) was added and the reaction media was stirred at rt for 24 hours under a dihydrogen pressure (64 psi). The reaction media was filtered through a pad of Celite® and washed with DCM. The filtrate was concentrated under vacuum and purified by silica gel column chromatography (hexane:EtOAc 0:1), yielding to **19** as a yellow solid (15 mg, 0.06 mmol, 19%). Purity $\geq 98\%$; mp = 176-177 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.71 (s, 3H), 4.73 (d, 2H, $J = 5.8$ Hz), 6.87 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.33 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.85-7.88 (m, 2H), 7.90-7.93 (m, 1H), 7.96 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz), 8.32-8.34 (m, 1H), 8.89 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 44.0, 55.5, 114.0, 118.2, 122.3, 126.7, 127.4, 129.1, 131.7, 132.0, 132.6, 143.8, 153.8, 158.5.

N-(3-Chlorophenyl)-4-(piperidin-1-yl)phthalazin-1-amine (**20**). Following general method D and starting from **13b** (200 mg, 0.62 mmol) and piperidine (317.4 μL , 3.21 mmol), **20** was obtained as a white solid (126 mg, 0.37 mmol, 60%). Purity $\geq 98\%$; mp = 205-207 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.62 (br s, 2H), 1.76 (br s, 4H), 3.20 (br s, 4H), 6.99 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.32 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.79 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.93-7.96 (m, 2H), 8.03 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz), 8.21 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz), 9.10 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 24.7, 26.2, 52.9, 118.4, 119.2, 121.1, 121.3, 123.1, 123.3, 125.0, 130.4, 131.8, 132.1, 133.3, 143.4, 150.4, 157.4; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 339.1360 (calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{H}^+$ 339.1371).

N-[(4-Methoxyphenyl)methyl]-4-(piperidin-1-yl)phthalazin-1-amine (**21a**). Following general method D and starting from **14e** (80 mg, 0.27 mmol) and piperidine (136.5 μL , 1.38 mmol), **21a** was obtained as a white solid (67 mg, 0.19 mmol, 79%). Purity $\geq 98\%$; mp = 89-91 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.66 (m, 2H), 1.79-1.84 (m, 4H), 3.28 (t, 2H, $J = 5.0$ Hz), 4.77 (d, 2H, $J = 4.4$ Hz), 4.92 (s, 1H), 6.90 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.39 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.69 (d, 2H, $J = 3.6$ Hz), 7.72-7.76 (m, 1H), 8.05 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 24.9, 26.5, 46.0, 53.0, 55.5, 114.3, 121.0, 121.4, 123.8, 125.5, 129.9, 130.9, 131.0, 131.6, 151.6, 157.0, 159.3; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 349.2019 (calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OH}^+$ 349.2022).

1-(4-[(4-Methoxyphenyl)methyl]amino)phthalazin-1-yl)piperidin-4-ol (**21b**). Following general method D and starting from **14e** (150 mg, 0.50 mmol) and 4-hydroxypiperidine (262.2 μL , 2.59 mmol), **21b** was obtained as a yellow solid (114 mg, 0.31 mmol, 63%). Purity $\geq 98\%$; mp = 92-97 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.65-1.69 (m, 2H), 1.90-1.94 (m, 2H), 2.90 (t, 2H, $J = 12.7$ Hz), 3.18 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz), 3.34-3.37 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.65 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 4.72 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 6.87 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.32 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.62 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz), 7.83-7.86 (m, 2H), 7.94-7.97 (m, 1H), 8.29-8.31 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 35.1, 44.2, 49.7, 55.5, 66.8, 114.0, 120.7, 123.0, 123.1, 124.6, 129.0, 131.2, 131.6, 133.0, 152.0, 155.2, 158.5; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 365.1968 (calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{H}^+$ 365.1972).

N-[(4-Methoxyphenyl)methyl]-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phthalazin-1-amine (**21c**). Following general method D and starting from **14e** (33 mg, 0.11 mmol) and 1-methylpiperazine (63.2 μL , 2.59 mmol), **21d** was obtained as an orange oil (11 mg, 0.03 mmol, 26%). Purity $\geq 98\%$; mp = 92-97 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 2.27 (s, 3H), 2.55-2.58 (m, 4H), 3.12-3.15 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 4.64 (d, 2H, $J = 5.8$ Hz), 6.86 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.31 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.64 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz), 7.83-7.86 (m, 2H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.28-8.31 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 44.1, 46.3, 51.5, 55.3, 55.5, 114.0, 120.6, 122.8, 123.1, 124.6, 129.0, 131.3, 131.6, 133.0, 152.1, 154.7; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 364.2117 (calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{OH}^+$ 364.2132).

N-[(4-Methoxyphenyl)methyl]-4-(piperidin-1-yl)-7-(trifluoromethyl)phthalazin-1-amine (**21d**). Following general method D and starting from **14h** (88 mg, 0.24 mmol), **21d** was obtained as a yellow oil (42 mg, 0.10 mmol, 42%). Purity \geq 98 %; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm δ 1.58-1.62 (m, 2H), 1.71-1.77 (m, 4H), 3.10 (t, 4H, $J = 5.1$ Hz), 3.72 (s, 3H), 4.65 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz), 6.88 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.33 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.95 (t, 1H, $J = 5.5$ Hz), 8.14 (s, 2H), 8.81 (s, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -61.0; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 24.6, 26.2, 44.3, 52.9, 55.5, 114.0, 120.2, 121.5 (q, $J = 3.7$ Hz), 124.9, 126.4, 127.4 (q, $J = 2.9$ Hz), 129.3, 131.0 (q, $J = 32.3$ Hz), 132.5, 151.8, 155.1, 158.6; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 417.1895 (calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{OH}^+$ 417.1897).

Methyl 3-carbamoylbenzoate (**23**). A solution of mono-methyl isophthalate **22** (150 mg, 0.83 mmol, 1.0 equiv.), $\text{HOBT}\cdot\text{NH}_3$ (190 mg, 1.25 mmol, 1.5 equiv.) and EDC (192 mg, 1.00 mmol, 1.2 equiv.) in DMF (1.5 mL) was stirred at rt overnight. The reaction media was diluted in water and the aqueous phase was extracted 3 times with AcOEt. The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaHCO_3 and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum, yielding to **23** as white solid (108 mg, 0.60 mmol, 72%). ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.94 (s, 3H), 7.59 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.10 (ddd, 1H, $J = 1.3$ Hz, $J = 1.9$ Hz, $J = 7.8$ Hz), 8.17 (dt, 1H, $J = 1.3$ Hz, $J = 7.8$ Hz), 8.53 (t, 1H, $J = 1.9$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ ppm 51.4, 128.3, 128.5, 130.4, 131.7, 132.2, 134.2, 166.3, 169.8.

3-Carbamoylbenzoic acid (**24i**). A solution of NaOH (107 mg, 2.68 mmol, 5.0 equiv.), in water (1.5 mL) was added in a solution of **23** (96 mg, 0.54 mmol, 1.0 equiv.) in methanol (1.5 mL) and the resulting mixture was stirred at rt overnight. The methanol was evaporated and the aqueous phase was acidified until pH of 2 using a solution of HCl 1N. The solid was filtered, yielding to **24i** as white solid (72 mg, 0.44 mmol, 82%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.48 (s, 1H), 7.58 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 8.09 (ddt, 2H, $J = 1.6$ Hz, $J = 7.7$ Hz, $J = 12.9$ Hz), 8.15-8.18 (m, 1H), 8.45 (t, 1H, $J = 1.6$ Hz), 13.18 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 128.9, 129.1, 131.4, 132.1, 132.3, 135.2, 167.4, 167.6.

N-[(4-Methoxyphenyl)methyl]benzamide (**25a**). Following general method F and starting from benzoic acid **24a** (100 mg, 0.82 mmol) and 4-methoxybenzylamine (214.0 μL , 1.64 mmol), **25a** was obtained as a white solid (154 mg, 0.64 mmol, 78%). Purity \geq 98 %; mp = 100-101 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.71 (s, 3H), 4.48 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz), 6.41 (s, 1H), 6.79 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.19 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.33 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.41 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.70 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 43.6, 55.3, 114.1, 126.9, 128.6, 129.3, 130.3, 131.5, 134.4, 159.1, 167.2.

3-Cyano-N-[(4-methoxyphenyl)methyl]benzamide (**25b**). Following general method F and starting from 3-cyanobenzoic acid **24b** (100 mg, 0.68 mmol) and 4-methoxybenzylamine (177.6 μL , 1.36 mmol), **25b** was obtained as a yellow solid (156 mg, 0.58 mmol, 86%). Purity \geq 98 %; mp = 96-97 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.72 (s, 3H), 4.48 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz), 6.54 (s, 1H), 6.80 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.19 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.47 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, $J = 7.9$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.98 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 43.9, 55.4, 112.9, 114.3, 118.0, 129.4, 129.6, 129.7, 130.8, 131.34, 134.7, 135.7, 159.3, 165.1.

3-Chloro-N-[(4-methoxyphenyl)methyl]benzamide (**25c**). Following general method F and starting from 3-chlorobenzoic acid **24c** (100 mg, 0.64 mmol) and 4-methoxybenzylamine (166.9 μL , 1.28 mmol), **25c** was obtained as a yellow solid (141 mg, 0.51 mmol, 80%). Purity \geq 98 %; mp = 93-94 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.72 (s, 3H), 4.46 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz), 6.45 (s, 1H), 6.79 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.18 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.26 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.68 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 43.7, 55.3, 114.2, 125.1, 127.3, 129.3, 129.9, 129.9, 131.5, 134.7, 136.2, 159.1, 165.9.

3,4-Dichloro-N-[(4-methoxyphenyl)methyl]benzamide (**25d**). Following general method E and starting from 3,4-dichlorobenzoic acid **24d** (150 mg, 0.79 mmol) and 4-methoxybenzylamine (121.5 μL , 0.92 mmol), **25d** was obtained as a yellow solid (149 mg, 0.49 mmol, 62%). Purity \geq 98 %; mp = 125-126 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.72 (s, 3H), 4.45 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz), 6.41 (s, 1H), 6.80 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.17 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.40 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.51 (dd, 1H, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.3$ Hz), 7.78 (d, 1H,

$J = 2.0$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 43.8, 55.3, 114.2, 126.1, 129.4, 129.7, 130.6, 133.1, 134.2, 135.9, 159.3, 165.1.

3,5-Dichloro-*N*-[(4-methoxyphenyl)methyl]benzamide (25e). Following general method E and starting from 3,5-dichlorobenzoic acid **24e** (150 mg, 0.79 mmol) and 4-methoxybenzylamine (123.5 μL , 0.94 mmol), **25e** was obtained as a white solid (166 mg, 0.54 mmol, 68%). Purity $\geq 98\%$; mp = 133 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.80 (s, 3H), 4.53 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz), 6.42 (s, 1H), 6.88 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.25 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.46 (t, 1H, $J = 1.9$ Hz), 7.62 (d, 2H, $J = 1.9$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 43.9, 55.3, 114.3, 125.6, 129.4, 129.6, 131.4, 135.5, 137.3, 159.3, 164.7.

***N*-[(4-Methoxyphenyl)methyl]-3-(methylsulfonyl)benzamide (25f)**. Following general method F and starting from 3-(methylsulfonyl)benzoic acid **24f** (100 mg, 0.59 mmol) and 4-methoxybenzylamine (155.3 μL , 1.19 mmol), **25f** was obtained as a yellow solid (169 mg, 0.59 mmol, 99%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.43 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.48 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 6.32 (s, 1H), 6.81 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.20 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.28 (dt, 1H, $J = 1.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 7.40 (dt, 1H, $J = 1.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 7.61 (t, 1H, $J = 1.5$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 15.7, 43.7, 55.3, 114.2, 123.1, 125.0, 128.8, 129.3, 130.1, 135.1, 139.7, 159.2, 166.9.

3-Methylsulfinyl-*N*-[(4-methoxyphenyl)methyl]benzamide (25g). An aqueous solution of NaIO_4 0.5M (512.9 μL , 0.26 mmol, 1.0 equiv.) was added dropwise to a solution of **25f** (74 mg, 0.26 mmol, 1.0 equiv.) in methanol (2.0 mL) at 0°C and the resulting mixture was stirred overnight at rt. The solid was filtered and the filtrate was concentrated under vacuum. The residue was diluted with AcOEt, washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography (EtOAc:*i*PrOH 9:1), yielding to **25g** as a white solid (70 mg, 0.23 mmol, 90%). Purity $\geq 98\%$; mp = 73-75 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.63 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.50 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz), 6.77 (s, 1H), 6.80 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.21 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.51 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.62 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.91 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.00 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 43.8, 43.9, 55.3, 114.2, 121.7, 126.3, 129.4, 129.7, 129.9, 130.1, 135.8, 146.4, 159.2, 165.7; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 304.1000 (calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{SH}^+$ 304.1002).

3-Methanesulfonyl-*N*-[(4-methoxyphenyl)methyl]benzamide (25h). Following general method F and starting from 3-methylsulphonylbenzoic acid **24g** (100 mg, 0.50 mmol) and 4-methoxybenzylamine (130.5 μL , 1.00 mmol), **25h** was obtained as a yellow solid (142 mg, 0.44 mmol, 89%). Purity $\geq 98\%$; mp = 119-120 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.97 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.50 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 6.79 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.15 (t, 1H, $J = 5.5$ Hz), 7.21 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.56 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.07 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.28 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 43.6, 44.3, 55.3, 114.1, 125.7, 127.4, 127.8, 127.9, 127.9, 132.8, 135.9, 140.8, 159.1, 165.3.

***N*-[(4-Methoxyphenyl)methyl]-3-nitrobenzamide (25i)**. Following general method E and starting from 3-nitrobenzoic acid **24h** (150 mg, 0.90 mmol) and 4-methoxybenzylamine (140.2 μL , 1.07 mmol), **25i** was obtained as a white solid (144 mg, 0.50 mmol, 56%). Purity $\geq 98\%$; mp = 111-112 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.72 (s, 3H), 4.50 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz), 6.65 (s, 1H), 6.79 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.20 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.54 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.08 (dt, 1H, $J = 1.3$ Hz, $J = 7.9$ Hz), 8.25 (ddd, 1H, $J = 1.3$ Hz, $J = 2.3$ Hz, $J = 7.9$ Hz), 8.51 (t, 1H, $J = 2.3$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 44.0, 55.3, 114.3, 121.8, 126.1, 129.4, 129.6, 129.8, 133.3, 136.0, 148.2, 159.3, 164.9.

1-*N*-[(4-Methoxyphenyl)methyl]benzene-1,3-dicarboxamide (25j). Following general method F and starting from **24i** (60 mg, 0.36 mmol) and 4-methoxybenzylamine (94.6 μL , 0.72 mmol), **25j** was obtained as a white solid (29 mg, 0.10 mmol, 28%). Purity $\geq 98\%$; mp = 214-215 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.72 (s, 3H), 4.42 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz), 6.89 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.26 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.47 (s, 1H), 7.55 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.99 (dd, 1H, $J = 1.8$ Hz, $J = 7.7$ Hz), 8.05 (s, 1H), 8.37 (t, 1H, $J = 1.8$ Hz), 9.06 (t, 1H, $J = 5.5$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 42.6, 55.5, 114.2, 127.0, 128.8, 129.2, 130.3, 130.4, 132.0, 135.0, 135.1, 158.7, 166.2, 167.9; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 285.1222 (calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{H}^+$ 285.1234).

N-[(4-Methoxyphenyl)methyl]-2-(trifluoromethyl)benzamide (**25k**). Following general method F and starting from 2-(trifluoromethyl)benzoic acid **24j** (100 mg, 0.53 mmol) and 4-methoxybenzylamine (137.4 μ L, 1.05 mmol), **25k** was obtained as a white solid (116 mg, 0.38 mmol, 71%). Purity \geq 98 %; mp = 111-112 $^{\circ}$ C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.71 (s, 3H), 4.44 (d, 2H, $J = 4.6$ Hz), 6.05 (s, 1H), 6.78 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.18 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.39-7.48 (m, 3H), 7.59 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 43.7, 55.3, 114.1, 123.6 (q, $J = 274.4$ Hz), 126.3 (q, $J = 3.7$ Hz), 127.2 (q, $J = 34.5$ Hz), 128.6, 129.3, 129.6, 129.8, 132.0, 135.8, 159.1, 167.5.

N-[(4-Methoxyphenyl)methyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide (**25l**). Following general method F and starting from 3-(trifluoromethyl)benzoic acid **24k** (100 mg, 0.53 mmol) and 4-methoxybenzylamine (137.4 μ L, 1.05 mmol), **25l** was obtained as a white solid (154 mg, 0.50 mmol, 94%). Purity \geq 98 %; mp = 111-112 $^{\circ}$ C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.79 (s, 3H), 4.56 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz), 6.40 (s, 1H), 6.87 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.26 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.54 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.01 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 43.9, 55.3, 114.3, 123.9 (q, $J = 4.4$ Hz), 128.1 (q, $J = 3.7$ Hz) 129.2, 129.4, 129.8, 130.2, 165.8.

N-[(4-Methoxyphenyl)methyl]-4-(trifluoromethyl)benzamide (**25m**). Following general method F and starting from 4-(trifluoromethyl)benzoic acid **24l** (100 mg, 0.53 mmol) and 4-methoxybenzylamine (137.4 μ L, 1.05 mmol), **25m** was obtained as a white solid (128 mg, 0.41 mmol, 79%). Purity \geq 98 %; mp = 137-138 $^{\circ}$ C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.78 (s, 3H), 4.54 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz), 6.53 (s, 1H), 6.86 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.25 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.64 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.85 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 43.7, 55.3, 114.2, 125.6 (q, $J = 3.7$ Hz), 126.4 (q, $J = 264.1$ Hz), 127.4, 129.3, 129.8, 133.2 (q, $J = 35.2$ Hz), 137.7, 159.2, 166.0.

N-Benzyl-3-(trifluoromethyl)benzamide (**25n**). Following general method F and starting from 3-(trifluoromethyl)benzoic acid **24k** (100 mg, 0.53 mmol) and benzylamine (115.0 μ L, 1.05 mmol), **25n** was obtained as a white solid (137 mg, 0.49 mmol, 93%). Purity \geq 98 %; mp = 70-71 $^{\circ}$ C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.63 (d, 2H, $J = 5.8$ Hz), 6.55 (s, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H), 7.54 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.03 (s, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -62.7; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 44.3, 123.7 (q, $J = 272.9$ Hz), 124.0 (q, $J = 4.4$ Hz), 127.8, 128.0, 128.1 (q, $J = 4.4$ Hz), 128.9, 129.2, 130.3, 130.7, 131.1 (q, $J = 33.0$ Hz), 135.2, 137.8, 166.0.

N-[(2-Methoxyphenyl)methyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide (**25o**). Following general method E and starting from 3-(trifluoromethyl)benzoic acid **24k** (126 mg, 0.66 mmol) and 2-methoxybenzylamine (104.1 μ L, 0.80 mmol), **25o** was obtained as a colorless oil (96 mg, 0.31 mmol, 46%). Purity \geq 98 %; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.88 (s, 3H), 4.64 (d, 2H, $J = 5.8$ Hz), 6.86 (s, 1H), 6.90 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 6.94 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.28 (td, 1H, $J = 1.8$ Hz, $J = 7.7$ Hz), 7.33 (dd, 1H, $J = 1.8$ Hz, $J = 7.7$ Hz), 7.53 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.93 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.03 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 40.2, 55.4, 110.5, 120.8, 124.0 (q, $J = 3.7$ Hz), 124.2 (q, $J = 272.2$ Hz), 125.8, 127.9 (q, $J = 3.7$ Hz), 129.1 (d, $J = 2.9$ Hz), 130.0, 130.2, 131.0 (q, $J = 32.3$ Hz), 135.6, 157.6, 165.7.

N-[(3-Methoxyphenyl)methyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide (**25p**). Following general method E and starting from 3-(trifluoromethyl)benzoic acid **24k** (91 mg, 0.48 mmol) and 3-methoxybenzylamine (73.8 μ L, 0.57 mmol), **25p** was obtained as a white solid (84 mg, 0.27 mmol, 56%). Purity \geq 98 %; mp = 91-92 $^{\circ}$ C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.80 (s, 3H), 4.62 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 6.52 (s, 1H), 6.85 (dd, 1H, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.3$ Hz), 6.89 (t, 1H, $J = 2.5$ Hz), 6.94 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.28 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.56 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.76 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.97 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.05 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 44.3, 55.3, 113.2, 113.7, 120.2, 124.0 (q, $J = 3.7$ Hz), 128.2 (q, $J = 3.7$ Hz), 129.3, 130.0, 130.3, 131.0, 135.2, 139.3, 160.0, 165.9.

N-[(2-Chlorophenyl)methyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide (**25q**). Following general method E and starting from 3-(trifluoromethyl)benzoic acid **24k** (126 mg, 0.66 mmol) and 2-chlorobenzylamine (96.4 μ L, 0.80 mmol), **25q** was obtained as a white solid (157 mg, 0.50 mmol, 75%). Purity \geq 98 %; mp = 95-96 $^{\circ}$ C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.72 (d, 1H, $J = 5.9$ Hz), 6.75 (s, 1H), 7.23 (dd, 2H, $J = 3.5$ Hz, $J = 5.9$ Hz), 7.38 (dd, 1H, $J = 3.5$ Hz, $J = 5.9$ Hz), 7.44 (dd, 1H, $J = 3.5$ Hz, $J = 5.9$ Hz), 7.54 (t, 1H, $J =$

7.8 Hz), 7.74 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.04 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 42.3, 122.3, 124.1 (q, $J = 3.7$ Hz), 127.2, 128.2 (q, $J = 3.7$ Hz), 129.2 (d, $J = 2.9$ Hz), 129.7, 130.2, 130.5, 131.1, 133.8, 135.1 (d, $J = 9.5$ Hz), 165.9.

N-[(3-Chlorophenyl)methyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide (**25r**). Following general method F and starting from 3-(trifluoromethyl)benzoic acid **24k** (100 mg, 0.53 mmol) and 3-chlorobenzylamine (129.5 μL , 1.05 mmol), **25r** was obtained as a colorless oil (143 mg, 0.46 mmol, 87%). Purity $\geq 95\%$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.56 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz), 6.50 (s, 1H), 7.15-7.22 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.51 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.91 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.98 (s, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -62.7; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 43.7, 123.6 (q, $J = 272.2$ Hz), 124.0 (q, $J = 3.7$ Hz), 126.0, 127.7, 127.9, 128.0, 128.3 (q, $J = 3.7$ Hz), 129.3, 130.1, 130.3, 131.2 (q, $J = 33.0$ Hz), 134.6, 134.9, 139.9, 166.1.

N-[(4-Chlorophenyl)methyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide (**25s**). Following general method E and starting from 3-(trifluoromethyl)benzoic acid **24k** (91 mg, 0.48 mmol) and 4-chlorobenzylamine (70.2 μL , 0.58 mmol), **25s** was obtained as a white solid (97 mg, 0.31 mmol, 64%). Purity $\geq 98\%$; mp = 103-104 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.53 (d, 2H, $J = 5.8$ Hz), 6.56 (s, 1H), 7.20 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.24 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.49 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.69 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.89 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.97 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 43.6, 124.0 (q, $J = 3.7$ Hz), 128.3 (q, $J = 2.9$ Hz), 129.0, 129.2, 129.3, 130.3, 131.2 (d, $J = 33.0$ Hz), 133.6, 135.0, 136.3, 166.0.

N-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide (**25t**). Following general method E and starting from 3-(trifluoromethyl)benzoic acid **24k** (100 mg, 0.53 mmol) and (3-chloro-4-methoxyphenyl)methanamine (153.0 μL , 1.05 mmol), **25t** was obtained as a white solid (110 mg, 0.32 mmol, 61%). Purity $\geq 95\%$; mp = 115-116 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.87 (s, 3H), 4.54 (d, 2H, $J = 5.8$ Hz), 6.51 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.21 (dd, 1H, $J = 2.3$ Hz, $J = 8.4$ Hz), 7.34 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.55 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.02 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 43.3, 56.2, 112.2, 122.6, 124.0 (q, $J = 5.9$ Hz), 127.5, 128.2 (q, $J = 2.2$ Hz), 129.3, 129.9, 130.3, 130.9, 134.8, 154.6, 165.9.

N-(2*H*-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide (**25u**). Following general method F and starting from 3-(trifluoromethyl)benzoic acid **24k** (100 mg, 0.53 mmol) and piperonylamine (131.4 μL , 1.05 mmol), **25u** was obtained as a white solid (154 mg, 0.47 mmol, 90%). Purity $\geq 98\%$; mp = 101-102 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.53 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 5.93 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.75-6.82 (m, 3H), 7.54 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.01 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 44.2, 101.2, 108.4, 108.6, 121.4, 123.9 (q, $J = 3.2$ Hz), 128.2 (q, $J = 4.4$ Hz), 129.2, 130.3, 131.6, 135.2.

N-[(4-Hydroxyphenyl)methyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide (**25v**). A microwave vial (ovendried and under argon) was charged with **25l** (140 mg, 0.45 mmol, 1.0 equiv.) and anhydrous DCM (0.9 mL) and cooled at 0 $^\circ\text{C}$. A solution of BBr_3 1.0M (1.36 mL, 1.36 mmol, 3.0 equiv.) was added dropwise. The vial was capped properly and microwave heated at 100 $^\circ\text{C}$ for 5 minutes (6 atm). After it was cooled, cooled methanol was added dropwise and the reaction mixture was concentrated. The residue was diluted in water and the aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc. The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography (hexane:EtOAc 1:1), yielding to **25v** as a white solid (103 mg, 0.35 mmol, 77%). Purity $\geq 98\%$; mp = 141-142 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 4.48 (s, 2H), 6.75 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.19 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.66 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.83 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.09 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.16 (s, 1H), 9.07 (s, 0.5H); ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ ppm 42.9, 114.9, 123.8 (q, $J = 4.4$ Hz), 127.6 (q, $J = 5.1$ Hz), 128.7, 129.2, 129.3, 130.6, 135.3, 135.4, 156.4, 166.8, 166.9.

N-[(4-Butoxyphenyl)methyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide (**25w**). A solution of **25v** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.), 1-bromobutane (18.3 μL , 0.17 mmol, 1.0 equiv.) and K_2CO_3 (23 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.) in DMF (0.3 mL) was heated at 90 $^\circ\text{C}$ overnight. After it was cooled, the reaction mixture was diluted with water and the aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc. The organic layers were

combined, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography (hexane:EtOAc 7:3), yielding to **25w** as a white solid (39 mg, 0.11 mmol, 65%). Purity ≥ 98 %; mp = 76-77 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.97 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 1.48 (sex., 2H, *J* = 7.4 Hz), 1.73-1.80 (m, 2H), 3.95 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz), 4.58 (d, 2H, *J* = 5.5 Hz), 6.40 (s, 1H), 6.88 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.27 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.56 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.75 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.96 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 8.03 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 13.8, 19.2, 31.3, 43.9, 67.8, 114.8, 123.9 (q, *J* = 3.7 Hz), 128.1 (q, *J* = 3.7 Hz), 129.2, 129.4, 129.5, 130.3, 135.3, 158.9, 165.8; HRMS (M+H⁺) 352.1509 (calcd for C₁₉H₂₀F₃NO₂H⁺ 352.1519).

N-[4-(4-Bromophenyl)methyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide (**25x**). Following general method E and starting from 3-(trifluoromethyl)benzoic acid **24k** (182 mg, 0.96 mmol) and 4-bromobenzylamine (145.3 μL, 1.15 mmol), **25x** was obtained as a yellow solid (235 mg, 0.66 mmol, 68%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.58 (d, 2H, *J* = 5.8 Hz), 6.56 (s, 1H), 7.20 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.43 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.55 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.75 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.94 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 8.02 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 43.7, 121.7, 123.9 (q, *J* = 2.9 Hz), 128.3 (q, *J* = 4.4 Hz), 129.3, 129.6, 130.3, 131.9, 134.9, 136.8, 165.9.

N-[4-(Piperidin-1-yl)phenyl]methyl-3-(trifluoromethyl)benzamide (**25y**). Following general method H and starting from **25x** (80 mg, 0.22 mmol), **25y** was obtained as a white solid (51 mg, 0.14 mmol, 63%). Purity ≥ 98 %; mp = 135-136 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.56-1.60 (m, 2H), 1.67-1.73 (m, 4H), 3.15 t, 4H, *J* = 5.4 Hz), 4.54 (d, 2H; *J* = 5.4 Hz), 6.44 (s, 1H), 6.90 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.23 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.54 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.24 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.95 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 8.03 (s, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -62.7; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 24.4, 25.9, 44.1, 50.6, 116.7, 123.8 (q, *J* = 271.4 Hz), 124.1 (q, *J* = 4.4 Hz), 127.9, 128.1 (q, *J* = 3.7 Hz), 129.2, 129.3, 130.4, 131.2 (d, *J* = 34.5 Hz), 135.6, 152.0, 165.9; HRMS (M+H⁺) 363.1669 (calcd for C₂₀H₂₁F₃N₂OH⁺ 363.1679).

2-Bromo-*N*-[4-(4-methoxyphenyl)methyl]-5-(trifluoromethyl)benzamide (**26a**). Following general method E and starting from 2-bromo-5-(trifluoromethyl)benzoic acid **24m** (400 mg, 1.49 mmol) and 4-methoxybenzylamine (223.1 μL, 1.71 mmol), **26a** was obtained as a white solid (395 mg, 1.02 mmol, 68%). Purity ≥ 95 %; mp = 169-170 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.74 (s, 3H), 4.39 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 6.91 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.30 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.72 (dd, 1H, *J* = 2.3 Hz, *J* = 8.3 Hz), 7.75 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 7.92 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 9.05 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 42.6, 55.5, 114.2, 124.3, 125.8 (q, *J* = 3.7 Hz), 127.8 (q, *J* = 3.7 Hz), 128.7 (d, *J* = 33.0 Hz), 129.2, 131.1, 134.5, 140.4, 158.8, 166.3; HRMS (M+H⁺) 388.0149 (calcd for C₁₆H₁₃BrF₃NO₂H⁺ 388.0154).

2-Methoxy-*N*-[4-(4-methoxyphenyl)methyl]-5-(trifluoromethyl)benzamide (**26b**). Following general method E and starting from 2-methoxy-5-(trifluoromethyl)benzoic acid **24n** (150 mg, 0.68 mmol) and 4-methoxybenzylamine (106.8 μL, 0.82 mmol), **26b** was obtained as a white solid (162 mg, 0.48 mmol, 70%). Purity ≥ 98 %; mp = 99-100 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.80 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.61 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz), 6.88 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.04 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.69 (ddd, 1H, *J* = 0.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, *J* = 8.7 Hz), 8.00 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 43.4, 55.3, 56.4, 111.6, 114.1, 122.0, 123.1 (q, *J* = 108.6 Hz), 124.0, 125.3, 129.0, 129.6 (q, *J* = 3.7 Hz), 130.1 (q, *J* = 3.7 Hz), 130.5, 159.0, 159.5, 163.8; HRMS (M+H⁺) 340.1148 (calcd for C₁₇H₁₆F₃NO₃H⁺ 340.1155).

2-(Cyclohexylamino)-*N*-[4-(4-methoxyphenyl)methyl]-5-(trifluoromethyl)benzamide (**26c**). A microwave vial (ovendried and under argon) was charged with **26a** (100 mg, 0.26 mmol, 1.0 equiv.), cyclohexylamine (59.0 μL, 0.52 mmol, 2.0 equiv.), CuCl (0.3 mg, 0.003 mmol, 1 mol%), K₃PO₄ (109 mg, 0.52 mmol, 2.0 equiv.) and anhydrous DMF (0.5 mL). The vial was capped properly, flushed with argon and heated to 50°C for 3 days. After it was cooled, the reaction mixture was diluted with water. The organic phase was extracted 3 times with EtOAc. The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography (hexane:EtOAc 4:1), yielding to **26c** as an orange solid (79 mg, 0.19 mmol, 76%). Purity ≥ 98 %; mp = 87-88 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.33-1.39 (m, 5H), 1.62-1.66 (m, 1H),

1.76-1.80 (m, 2H), 2.00-2.02 (m, 2H), 3.35-3.40 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.52 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz), 6.34 (s, 1H), 6.78 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 6.90 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.28 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.45 (dd, 1H, $J = 2.1$ Hz, $J = 8.9$ Hz), 7.53 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 24.6, 25.7, 32.4, 43.4, 51.2, 55.3, 112.3, 114.0, 114.2, 124.9 (q, $J = 3.7$ Hz), 129.3, 129.4 (q, $J = 3.7$ Hz), 129.9, 150.5, 159.2, 168.6; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 407.1937 (calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{H}^+$ 407.1941).

N-[4-Methoxyphenyl)methyl]-*N*-methyl-3-(trifluoromethyl)benzamide (**27**). Following general method F and starting from 3-(trifluoromethyl)benzoic acid **24k** (100 mg, 0.53 mmol) and *N*-methyl-4-methoxybenzylamine (157.8 μL , 1.05 mmol), **27** was obtained as a colorless oil (116 mg, 0.36 mmol, 68%). Purity $\geq 98\%$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.82 (s, 1.5H), 3.02 (s, 1.5H), 3.79 (s, 3H), 4.39 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 6.88-6.89 (m, 2H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.52 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.61 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.65 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.70 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 33.2, 36.7, 50.4, 54.6, 55.2, 114.2, 114.3, 122.3, 124.0 (q, $J = 3.7$ Hz), 125.0, 126.3 (d, $J = 4.4$ Hz), 128.0, 128.7, 129.0, 129.7, 130.0, 130.3, 130.8, 137.2, 159.2; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 324.1201 (calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2\text{H}^+$ 324.1206).

4-Methoxy-*N*-[3-(trifluoromethyl)phenyl)methyl]benzamide (**28**). Following general method F and starting from anisic acid **24o** (80 mg, 0.53 mmol) and 3-(trifluoromethyl)benzylamine (151.0 μL , 1.05 mmol), **28** was obtained as a white solid (133 mg, 0.43 mmol, 82%). Purity $\geq 98\%$; mp = 136-138 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.82 (s, 3H), 4.64 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz), 6.62 (s, 1H), 6.89 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.42 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.51 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.55 (s, 1H), 7.75 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -62.6; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 43.5, 55.4, 113.8, 124.0 (q, $J = 272.2$ Hz), 124.4 (q, $J = 3.7$ Hz), 126.3, 128.8, 129.2, 131.2, 139.6, 162.4, 167.0.

2-(4-Methoxyphenyl)-*N*-[3-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide (**29**). Following general method F and starting from 4-methoxyphenylacetic acid **24p** (100 mg, 0.60 mmol) and 3-aminobenzotrifluoride (148.8 μL , 1.20 mmol), **29** was obtained as a white solid (122 mg, 0.39 mmol, 66%). Purity $\geq 98\%$; mp = 98-99 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.69 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.94 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.24 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.39 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.64 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.69 (s, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -62.7; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 43.9, 55.3, 114.8, 116.4 (q, $J = 3.7$ Hz), 120.9 (q, $J = 3.7$ Hz), 122.8, 125.8, 129.5, 130.7, 138.2, 159.3, 169.8.

N-(2-Phenylethyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide (**30a**). Following general method E and starting from 3-(trifluoromethyl)benzoic acid **24k** (137 mg, 0.72 mmol) and phenethylamine (108.7 μL , 0.86 mmol), **30a** was obtained as a white solid (161 mg, 0.55 mmol, 76%). Purity $\geq 98\%$; mp = 106-107 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.95 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 3.73 (q, 2H, $J = 6.9$ Hz), 6.21 (s, 1H), 7.23-7.28 (m, 3H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.54 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.86 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.95 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 35.6, 41.3, 123.9 (q, $J = 3.7$ Hz), 126.7, 128.0 (q, $J = 3.7$ Hz), 128.8, 129.2, 130.1, 135.5, 138.6, 166.1.

N-[2-(2-Chlorophenyl)ethyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide (**30b**). Following general method E and starting from 3-(trifluoromethyl)benzoic acid **24k** (137 mg, 0.72 mmol) and 2-chlorophenethylamine (121.4 μL , 0.86 mmol), **30b** was obtained as a yellow oil (151 mg, 0.46 mmol, 64%). Purity $\geq 98\%$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.03 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 3.68 (q, 2H, $J = 6.9$ Hz), 6.26 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 3H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.47 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.66 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.82 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.90 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 33.2, 40.0, 123.9 (q, $J = 3.7$ Hz), 126.4 (q, $J = 272.9$ Hz), 127.1, 128.0 (q, $J = 3.7$ Hz), 128.2, 129.2, 129.7, 130.1, 131.1, 131.2 (d, $J = 33.0$ Hz), 134.1, 135.4, 136.4, 166.2; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 328.0704 (calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{NOH}^+$ 328.0710).

N-[2-(3-Chlorophenyl)ethyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide (**30c**). Following general method F and starting from 3-(trifluoromethyl)benzoic acid **24k** (100 mg, 0.53 mmol) and 3-chlorophenethylamine (146.3 μL , 1.05 mmol), **30c** was obtained as a yellow oil (160 mg, 0.49 mmol, 93%). Purity $\geq 98\%$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.85 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz), 3.63 (q, 2H, $J = 6.7$ Hz), 6.25 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H, $J = 1.8$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 7.14-7.20 (m, 3H), 7.47 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.67 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.80 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.89 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 35.3, 41.2, 123.9 (q, $J = 3.7$ Hz), 126.9,

127.0, 128.1 (q, $J = 3.7$ Hz), 128.9, 129.3, 130.0, 130.1, 134.5, 135.2, 140.7, 166.1; HRMS ($M+H^+$) 328.0707 (calcd for $C_{16}H_{13}ClF_3NOH^+$ 328.0710).

N-[2-(4-Chlorophenyl)ethyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide (**30d**). Following general method E and starting from 3-(trifluoromethyl)benzoic acid **24k** (178 mg, 0.94 mmol) and 4-chlorophenethylamine (157.0 μ L, 1.12 mmol), **30d** was obtained as a yellow oil (171 mg, 0.52 mmol, 56%). Purity $\geq 98\%$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.92 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz), 3.69 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 6.30 (s, 1H), 7.16 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.28 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.54 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.86 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.96 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 35.0, 41.3, 123.9 (q, $J = 4.4$ Hz), 128.1 (q, $J = 3.7$ Hz), 128.9, 129.3, 130.0, 130.1, 131.1 (d, $J = 33.0$ Hz), 132.6, 135.3, 137.1, 166.1.

N-[2-(2-Methoxyphenyl)ethyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide (**30e**). Following general method E and starting from 3-(trifluoromethyl)benzoic acid **24k** (91 mg, 0.48 mmol) and 2-methoxyphenethylamine (84.5 μ L, 0.57 mmol), **30e** was obtained as a white solid (83 mg, 0.26 mmol, 54%). Purity $\geq 98\%$; mp = 90-91 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.96 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 3.67 (q, 2H, $J = 6.4$ Hz), 3.86 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.88-6.95 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H, $J = 1.5$ Hz, $J = 7.8$ Hz), 7.23 (td, 1H, $J = 1.5$ Hz, $J = 7.8$ Hz), 7.53 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.71 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.89-7.92 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 29.7, 41.4, 55.5, 110.7, 121.2, 123.5 (q, $J = 3.7$ Hz), 127.5, 127.8 (q, $J = 4.4$ Hz), 128.2, 129.2, 130.4, 130.9, 135.7, 157.3, 165.9.

N-[2-(3-Methoxyphenyl)ethyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide (**30f**). Following general method E and starting from 3-(trifluoromethyl)benzoic acid **24k** (91 mg, 0.48 mmol) and 3-methoxyphenethylamine (83.8 μ L, 0.57 mmol), **30f** was obtained as a yellow oil (82 mg, 0.25 mmol, 53%). Purity $\geq 98\%$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.93 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 3.74 (q, 2H, $J = 6.8$ Hz), 3.80 (s, 3H), 6.25 (s, 1H), 6.79-6.84 (m, 3H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.55 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.87 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.96 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 35.6, 41.2, 55.1, 112.1, 114.5, 121.1, 123.9 (q, $J = 2.9$ Hz), 128.0 (q, $J = 3.7$ Hz), 129.2, 129.8, 130.1, 131.1 (d, $J = 33.7$ Hz), 135.4, 140.2, 159.9, 166.0; ; HRMS ($M+H^+$) 324.1201 (calcd for $C_{17}H_{16}F_3NO_2H^+$ 324.1206).

N-[2-(4-Methoxyphenyl)ethyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide (**30g**). Following general method F and starting from 3-(trifluoromethyl)benzoic acid **24k** (100 mg, 0.53 mmol) and 4-methoxyphenethylamine (154.3 μ L, 1.05 mmol), **30g** was obtained as a yellow solid (160 mg, 0.50 mmol, 94%). Purity $\geq 98\%$; mp = 76-77 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.87 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 3.67 (q, 2H, $J = 6.8$ Hz), 3.78 (s, 3H), 6.19 (s, 1H), 6.85 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.13 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.52 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.71 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.84 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.93 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 34.7, 41.3, 55.2, 114.1, 123.9 (q, $J = 3.7$ Hz), 128.0 (q, $J = 2.9$ Hz), 129.2, 129.7, 130.1, 130.6, 158.5, 165.8.

N'-[(4-Methoxyphenylmethyl)]-*N*-methyl(*tert*-butoxy)carbohydrazide (**33**). Methylhydrazine **31** (270.2 μ L, 5.04 mmol, 1.0 equiv.) was added dropwise to a solution of Boc_2O (825.6 mg, 3.78 mmol, 0.75 equiv.) in methanol (4.6 mL) at 0 $^{\circ}C$. The resulting mixture was stirred overnight at rt. The solution was concentrated under vacuum, yielding to **32** as a colorless oil used without further purification. A solution of the previous oil **32**, 4-methoxybenzaldehyde (505.4 μ L, 4.16 mmol, 1.1 equiv.) *i*PrOH (3.7 mL) was heated at reflux for 2 hours. After it was cooled, the solution was concentrated under vacuum. AcOH (433.6 μ L, 7.57 mmol, 2.0 equiv.) was added to a solution of the previous oil in methanol (5.8 mL) at 0 $^{\circ}C$. $NaBH_3CN$ (357 mg, 5.68 mmol, 1.5 equiv.) was added in small portions to the previous mixture. The resulting media was stirred at rt for 39 hours. The reaction mixture was concentrated under vacuum. The residue was diluted with water and the aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc. The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography (hexane:EtOAc 4:1), yielding to **33** as a colorless oil (630 mg, 2.37 mmol, 63%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (s, 9H), 2.95 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 6.86 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.28 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 28.4, 55.3, 60.4, 80.6, 113.9, 129.6, 130.3, 159.1.

[2-Bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]([[(tert-butoxy)carbonyl](methyl)amino)](4-methoxyphenyl)methyl]amino)methanone (**35**). Following general method E and starting from 2-bromo-5-(trifluoromethyl)benzoic acid chloride **34** (449 mg, 1.67 mmol) and **33** (534 mg, 2.00 mmol), **35** was obtained as a white solid (742 mg, 1.43 mmol, 86%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.24 (s, 9H), 3.82 (s, 3H), 4.15 (s, 1H), 5.33-5.56 (m, 1H), 6.11-6.34 (m, 1H), 6.91 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.31 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.46 (dd, 1H, *J* = 1.6 Hz, *J* = 8.4 Hz), 7.64 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.70 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 27.8, 55.3, 114.3, 125.1 (q, *J* = 3.7 Hz), 126.9, 129.9 (q, *J* = 33.7 Hz), 130.7 (q, *J* = 3.7 Hz), 132.7, 138.7, 153.3.

2-Bromo-N-[(4-methoxyphenyl)methyl]-N'-methyl-5-(trifluoromethyl)benzohydrazide (**36**). **35** (675 mg, 1.31 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DCM (22.5 mL) and TFA (2.3 mL) was added dropwise at 0°C. The solution was concentrated and the residue was diluted with DCM. The organic phase was washed with a saturated solution of NaHCO₃ and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated, yielding to **36** as a colorless oil (537 mg, 1.29 mmol, 99%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.04 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.91 (s, 1H), 6.92 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.36 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.43 (dd, 1H, *J* = 2.3 Hz, *J* = 8.3 Hz), 7.49 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 7.64 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 34.9, 44.5, 55.2, 114.4, 123.1, 123.9 (q, *J* = 4.4 Hz), 126.0 (q, *J* = 3.7 Hz), 126.2, 129.6 (q, *J* = 33.0 Hz), 130.4, 140.8, 159.6, 169.6.

2-[(4-Methoxyphenyl)methyl]-1-methyl-5-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1H-indazol-3-one (**37**). A microwave vial (ovendried and under argon) was charged with **36** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.), CuI (1 mg, 0.006 mmol, 5 mol%), 2-(2-methylpropanoyl)cyclohexan-1-one (2.0 μL, 0.01 mmol, 10 mol%), Cs₂CO₃ (78 mg, 0.24 mmol, 2.0 equiv.) and anhydrous DMF (0.2 mL) and heated at 90°C for 5 hours. After it was cooled, the reaction mixture was diluted in water and the aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc. The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography (hexane:EtOAc 1:1), yielding to **37** as a colorless oil (34 mg, 0.10 mmol, 85%). Purity ≥ 98%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.28 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 6.82 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.18 (d, 3H, *J* = 8.7 Hz), 7.72 (dd, 1H, *J* = 1.5 Hz, *J* = 8.7 Hz), 8.19 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 36.9, 45.5, 55.3, 111.6, 114.2, 117.7, 122.3 (q, *J* = 3.7 Hz), 124.3 (q, *J* = 33.0 Hz), 127.9, 128.9, 129.0 (q, *J* = 3.7 Hz), 150.8, 159.4, 162.0; HRMS (M+H⁺) 387.1142 (calcd for C₁₇H₁₅F₃N₂O₂H⁺ 337.1158).

3-Bromo-1H-indazole (**39a**). Following general method I and starting from indazole **38a** (800 mg, 6.77 mmol), **39a** was obtained as a white solid (912 mg, 4.63 mmol, 68%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.25 (td, 1H, *J* = 1.0 Hz, *J* = 8.4 Hz), 7.47 (td, 1H, *J* = 1.0 Hz, *J* = 8.4 Hz), 7.57 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.66 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 110.3, 120.2, 121.9, 122.9, 128.1, 141.2.

3-Bromo-5-chloro-1H-indazole (**39b**). Following general method I and starting from 5-chloro-1H-indazole **38b** (500 mg, 3.28 mmol), **39b** was obtained as a yellow solid (592 mg, 2.56 mmol, 78%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.45 (dd, 1H, *J* = 1.9 Hz, *J* = 8.9 Hz), 7.62-7.64 (m, 2H), 13.62 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 113.2, 118.7, 120.1, 123.5, 126.4, 128.4, 140.0.

3-Bromo-5-(trifluoromethyl)-1H-indazole (**39c**). Following general method I and starting from 5-(trifluoromethyl)-1H-indazole **38c** (300 mg, 1.61 mmol), **39c** was obtained as a white solid (419 mg, 1.58 mmol, 98%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.67-7.71 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 11.13 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 111.1, 118.7 (q, *J* = 4.4 Hz), 124.1, 124.8 (q, *J* = 2.9 Hz).

3-Bromo-1-(oxan-2-yl)-1H-indazole (**40a**). Following general method J and starting from **39a** (115 mg, 0.58 mmol), **40a** was obtained as a yellow solid (119 mg, 0.42 mmol, 72%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.68-1.81 (m, 3H), 2.04-2.17 (m, 2H), 2.51-2.60 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 4.00-4.04 (m, 1H), 5.68 (dd, 1H, *J* = 2.6 Hz, *J* = 9.3 Hz), 7.23 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.44 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.56-7.62 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 22.4, 25.0, 29.3, 67.4, 85.5, 110.4, 120.4, 122.0, 122.1, 124.5, 127.7, 140.6.

3-Bromo-1-(oxan-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-indazole (40b). Following general method J and starting from **39c** (215 mg, 0.81 mmol), **40b** was obtained as a white solid (235 mg, 0.67 mmol, 83%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.67-1.80 (m, 3H), 2.07-2.19 (m, 2H), 2.48-2.57 (m, 1H), 3.71-3.77 (m, 1H), 3.97-4.02 (m, 1H), 5.72 (dd, 1H, *J* = 2.9 Hz, *J* = 9.0 Hz), 7.65 (dd, 1H, *J* = 1.6 Hz, *J* = 8.9 Hz), 7.70 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 7.93 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 22.1, 24.9, 29.3, 67.3, 85.9, 111.5, 118.7 (q, *J* = 4.4 Hz), 122.9, 123.9, 124.3 (q, *J* = 2.9 Hz).

3-Bromo-1-methyl-5-(trifluoromethyl)-1H-indazole (40c). MeI (105.7 μL, 1.70 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise to a solution of **39c** (300 mg, 1.13 mmol, 1.0 equiv.) and Na₂CO₃ (300 mg, 2.83 mmol, 2.5 equiv.) in DMF (1.1 mL) and the resulting mixture was heated at 50°C overnight. After it was cooled, the reaction mixture was diluted with water and the aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc. The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography (hexane:EtOAc 9:1), yielding to **40c** as a yellow solid (209 mg, 0.75 mmol, 66%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.09 (s, 3H), 7.47 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.65 (dd, 1H, *J* = 1.5 Hz, *J* = 8.8 Hz), 7.93 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 36.2, 110.0, 118.8 (q, *J* = 4.4 Hz), 121.3, 123.1, 123.8, 124.1 (q, *J* = 3.7 Hz).

3-Bromo-1-cyclopentyl-1H-indazole (40d). Following general method K and starting from **39a** (197 mg, 1.00 mmol) and bromocyclopentane (139.4 μL, 1.30 mmol), **40d** was obtained as a yellow oil (209 mg, 0.79 mmol, 79%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.54-1.57 (m, 2H), 1.78-1.81 (m, 2H), 1.97-2.00 (m, 4H), 4.77 (quint., 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.00 (ddd, 1H, *J* = 1.5 Hz, *J* = 6.1 Hz, *J* = 7.9 Hz), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.42 (dt, 1H, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.9 Hz); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 24.7, 32.4, 80.3, 109.7, 119.8, 120.6, 121.3, 124.0, 127.2, 140.7.

3-Bromo-5-chloro-1-cyclopentyl-1H-indazole (40e). Following general method K and starting from **39b** (200 mg, 0.86 mmol) and bromocyclopentane (120.4 μL, 1.12 mmol), **40e** was obtained as an orange oil (202 mg, 0.67 mmol, 78%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.62-1.70 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.05-2.11 (m, 4H), 4.82 (quint., 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.27 (s, 2H), 7.50 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 24.5, 32.3, 60.4, 110.6, 118.8, 119.6, 124.6, 126.9, 127.8, 139.0.

3-Bromo-5-(trifluoromethyl)-1-cyclopentyl-1H-indazole (40f). Following general method K and starting from **39c** (300 mg, 1.13 mmol) and bromocyclopentane (157.8 μL, 1.47 mmol), **40f** was obtained as a colorless oil (337 mg, 1.01 mmol, 89%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.72-1.79 (m, 2H), 1.97-2.01 (m, 2H), 2.15-2.21 (m, 4H), 4.97 (quin., 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.52 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 7.61 (dd, 1H, *J* = 1.6 Hz, *J* = 8.9 Hz), 7.92 (t, 1H, *J* = 1.6 Hz); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 24.5, 32.4, 60.4, 110.3, 118.8 (q, *J* = 4.4 Hz), 123.6 (q, *J* = 2.9 Hz), 141.3.

3-Bromo-1-cyclohexyl-5-(trifluoromethyl)-1H-indazole (40g). Following general method K and starting from **39c** (80 mg, 0.30 mmol) and bromocyclohexane (48.1 μL, 0.39 mmol), **40g** was obtained as a colorless oil (77 mg, 0.22 mmol, 73%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35 (tt, 1H, *J* = 3.4 Hz, *J* = 12.7 Hz), 1.42-1.53 (m, 2H), 1.78 (dt, 1H, *J* = 3.4 Hz, *J* = 12.7 Hz), 1.86 (dt, 1H, *J* = 3.4 Hz, *J* = 13.6 Hz), 2.01-2.07 (m, 4H), 4.36-4.43 (m, 1H), 7.52 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 7.61 (dd, 1H, *J* = 1.5 Hz, *J* = 8.9 Hz), 7.92 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 25.2, 25.7, 32.5, 59.1, 110.1, 118.9 (q, *J* = 4.4 Hz), 121.1, 123.5 (q, *J* = 2.9 Hz), 140.7.

1-Benzyl-3-bromo-5-(trifluoromethyl)-1H-indazole (40h). BnBr (67.7 μL, 0.57 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise to a solution of **39c** (100 mg, 0.38 mmol, 1.0 equiv.) and Na₂CO₃ (100 mg, 0.94 mmol, 2.5 equiv.) in DMF (0.4 mL) and the resulting mixture was heated at 50°C overnight. After it was cooled, the reaction mixture was diluted with water and the aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc. The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography (hexane:EtOAc 9:1), yielding to **40h** as a white solid (104 mg, 0.29 mmol, 77%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.59 (s, 2H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.40 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.58 (dd, 1H, *J* = 1.6 Hz, *J* = 8.8 Hz), 7.95 (t, 1H, *J* = 1.6 Hz); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 53.9, 110.4, 118.9 (q, *J* = 5.1 Hz), 124.2 (q, *J* = 2.9 Hz), 127.3, 128.3, 129.0, 135.6, 141.6.

3-Bromo-1-phenyl-5-(trifluoromethyl)-1H-indazole (40i). Following general method L and starting from **39c** (50 mg, 0.19 mmol) and iodobenzene (63.4 μ L, 0.57 mmol), **40i** was obtained as a yellow oil (39 mg, 0.11 mmol, 60%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.43 (tt, 1H, $J = 1.1$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 7.57 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 7.67-7.71 (m, 3H), 7.79 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 8.02 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 111.5, 119.1 (q, $J = 4.4$ Hz), 123.0, 124.7, 124.9 (q, $J = 3.7$ Hz), 127.8, 129.7, 138.9.

3-Bromo-1-(pyridine-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-indazole (40j). Following general method L and starting from **39c** (100 mg, 0.38 mmol) and 3-iodopyridine (232 mg, 1.13 mmol), **40j** was obtained as a white solid (56 mg, 0.16 mmol, 43%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.53 (dd, 1H, $J = 4.6$ Hz, $J = 8.2$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.79 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.91 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 8.68 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz), 9.02 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 97.3, 110.9, 120.6 (q, $J = 4.4$ Hz), 124.3, 125.5 (q, $J = 2.9$ Hz), 129.3, 130.3, 135.8, 140.5, 143.6, 148.8.

N-[(4-Methoxyphenyl)methyl]-1-(oxan-2-yl)-1H-indazol-3-amine (41a). Following general method M and starting from **40a** (50 mg, 0.18 mmol) and 4-methoxybenzylamine (27.9 μ L, 0.21 mmol), **41a** was obtained as a white solid (39 mg, 0.11 mmol, 65%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.63-1.69 (m, 3H), 1.90-1.94 (m, 1H), 2.04-2.07 (m, 1H), 2.46-2.54 (m, 1H), 3.60-3.63 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.98-4.01 (m, 1H), 4.49 (d, 2H, $J = 3.3$ Hz), 5.45 (dd, 1H, $J = 2.5$ Hz, $J = 9.8$ Hz), 6.81 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 6.93 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.24-7.33 (m, 4H), 7.39 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 23.1, 25.2, 29.4, 29.8, 47.8, 55.3, 67.7, 84.9, 109.5, 113.9, 115.9, 119.2, 119.3, 127.1, 129.5, 131.9, 141.3, 149.7, 158.9.

N-[(4-Methoxyphenyl)methyl]-1-(oxan-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-indazol-3-amine (41b). Following general method M and starting from **40b** (350 mg, 1.00 mmol) and 4-methoxybenzylamine (157.2 μ L, 1.20 mmol), **41b** was obtained as a yellow solid (308 mg, 0.76 mmol, 76%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.72-1.76 (m, 3H), 2.01 (dq, 1H, $J = 2.9$ Hz, $J = 12.9$ Hz), 2.12-2.17 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 3.72 (td, 1H, $J = 2.9$ Hz, $J = 11.0$ Hz), 3.81 (s, 3H), 4.06 (dd, 1H, $J = 2.3$ Hz, $J = 11.0$ Hz), 4.55 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz), 5.55 (dd, 1H, $J = 2.6$ Hz, $J = 9.7$ Hz), 6.90 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.37 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.47 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.54 (dd, 1H, $J = 1.5$ Hz, $J = 8.8$ Hz), 7.78 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 22.8, 25.1, 29.4, 47.7, 55.3, 67.7, 85.1, 110.1, 114.0, 115.1, 117.5 (q, $J = 4.4$ Hz), 123.7 (q, $J = 2.9$ Hz), 129.5, 131.5, 142.1, 150.0, 159.0.

N-[(4-Methoxyphenyl)methyl]-1-methyl-5-(trifluoromethyl)-1H-indazol-3-amine (41c). Following general method M and starting from **40c** (195 mg, 0.70 mmol) and 4-methoxybenzylamine (109.6 μ L, 0.83 mmol), **41c** was obtained as a yellow solid (164 mg, 0.49 mmol, 70%). Purity ≥ 98 %; mp = 92-93°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.81 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 6.90 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.37 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.52 (dd, 1H, $J = 1.4$ Hz, $J = 8.8$ Hz), 7.79 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -60.5; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 35.1, 47.9, 55.3, 108.8, 113.4, 114.0, 117.7 (q, $J = 4.4$ Hz), 123.5 (q, $J = 3.7$ Hz), 129.4, 131.3, 142.2, 149.7, 159.1; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 336.1315 (calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{OH}^+$ 336.1318).

1-Cyclopentyl-N-[(4-methoxyphenyl)methyl]-1H-indazol-3-amine (41d). Following general method N and starting from **40d** (150 mg, 0.56 mmol) and 4-methoxybenzylamine (88.7 μ L, 0.68 mmol), **41d** was obtained as a colorless oil (61 mg, 0.19 mmol, 33%). Purity ≥ 98 %; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.67-1.70 (m, 2H), 1.92-1.96 (m, 2H), 2.04-2.13 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.07 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.80 (quin., 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.87 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.93 (ddd, 1H, $J = 1.6$ Hz, $J = 5.9$ Hz, $J = 7.8$ Hz), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.38 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ ppm 24.6, 31.6, 48.2, 55.3, 108.9, 113.9, 114.6, 118.0, 119.5, 120.9, 126.4, 129.4, 129.5, 132.3, 140.9, 148.5, 158.8; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 322.1917 (calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OH}^+$ 322.1914).

5-Chloro-1-cyclopentyl-N-[(4-methoxyphenyl)methyl]-1H-indazol-3-amine (41e). Following general method N and starting from **40e** (150 mg, 0.50 mmol) and 4-methoxybenzylamine (78.5 μ L, 0.60 mmol), **41e** was obtained as a yellow oil (83 mg, 0.23 mmol, 47%). Purity ≥ 95 %; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.68-1.71 (m, 2H), 1.93-1.96 (m, 2H), 2.04-2.11 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 4.76 (quin., 1H, $J = 7.3$ Hz), 6.88 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.18 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.22 (dd, 1H, $J = 1.8$ Hz, $J = 8.9$

Hz), 7.37 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.44 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 24.6, 31.7, 48.1, 55.3, 59.2, 109.9, 114.0, 115.3, 118.8, 123.3, 126.8, 129.4, 147.8, 158.9; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 356.1523 (calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{OH}^+$ 356.1524).

N-(3-Chlorophenyl)-1-cyclopentyl-5-(trifluoromethyl)-1H-indazol-3-amine (**41f**). Following general method N and starting from **40f** (83 mg, 0.25 mmol) and 3-chloroaniline (31.8 μL , 0.30 mmol), **41f** was obtained as a white solid (34 mg, 0.09 mmol, 36%). Purity $\geq 98\%$; mp = 153-154 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.70-1.73 (m, 2H), 1.91-2.03 (m, 4H), 2.08-2.15 (m, 2H), 5.12-5.16 (m, 1H), 6.88 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.31 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.63 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.99 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.46 (s, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ ppm -58.8; ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 24.9, 32.3, 58.6, 110.7, 114.3, 114.9, 115.7, 119.2 (q, $J = 4.4$ Hz), 119.3, 119.6 (q, $J = 31.5$ Hz), 123.5 (q, $J = 2.9$ Hz), 125.6 (q, $J = 270.7$ Hz), 130.8, 133.8, 140.6, 144.1, 144.8; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 380.1118 (calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{H}^+$ 380.1136).

1-Cyclopentyl-*N*-[(4-methoxyphenyl)methyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-indazol-3-amine (**41g**). Following general method M and starting from **40f** (104 mg, 0.31 mmol) and 4-methoxybenzylamine (48.9 μL , 0.37 mmol), **41g** was obtained as a yellow oil (24 mg, 0.06 mmol, 20%). Purity $\geq 98\%$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ ppm 1.62-1.65 (m, 2H), 1.83-1.99 (m, 6H), 3.72 (s, 3H), 4.37 (d, 2H, $J = 6.9$ Hz), 4.95 (quin., 1H, $J = 7.2$ Hz), 6.78 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 6.87 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.35 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.49 (dd, 1H, $J = 1.5$ Hz, $J = 8.9$ Hz), 7.55 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 8.23 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) δ ppm 24.7, 31.7, 46.6, 55.5, 58.3, 110.0, 113.6, 113.9, 118.2 (q, $J = 30.9$ Hz), 119.5 (q, $J = 4.5$ Hz), 122.9 (q, $J = 3.6$ Hz), 129.7, 132.6, 141.8, 150.2, 158.6; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 390.1785 (calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{OH}^+$ 390.1788).

N-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methyl]-1-cyclopentyl-5-(trifluoromethyl)-1H-indazol-3-amine (**41h**). Following general method N and starting from **40f** (83 mg, 0.25 mmol) and 3-chloro-4-methoxybenzylamine (43.5 μL , 0.30 mmol), **41h** was obtained as a yellow oil (47 mg, 0.11 mmol, 44%). Purity $\geq 95\%$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.69-1.72 (m, 2H), 1.94-1.97 (m, 2H), 2.05-2.12 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 4.81 (quin., 1H, $J = 6.7$ Hz), 6.89 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.30 (dd, 2H, $J = 2.3$ Hz, $J = 8.4$ Hz), 7.48 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.78 (s, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -60.5; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 24.7, 31.8, 47.4, 56.2, 59.1, 109.2, 112.0, 113.6, 117.6 (q, $J = 4.5$ Hz), 122.3, 123.0 (q, $J = 2.7$ Hz), 127.5, 130.3, 133.0, 141.5, 148.8, 154.2; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 424.1387 (calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{OH}^+$ 424.1398).

N-[(3-Fluoro-4-methoxyphenyl)methyl]-1-cyclopentyl-5-(trifluoromethyl)-1H-indazol-3-amine (**41i**). Following general method N and starting from **40f** (83 mg, 0.25 mmol) and 3-fluoro-4-methoxybenzylamine (41.2 μL , 0.30 mmol), **41i** was obtained as a colorless oil (38 mg, 0.09 mmol, 38%). Purity $\geq 98\%$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.69-1.72 (m, 2H), 1.94-1.96 (m, 2H), 2.05-2.10 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 4.23 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz), 4.52 (d, 2H, $J = 5.8$ Hz), 4.81 (quint., 1H, $J = 7.3$ Hz), 6.92 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.21 (dd, 1H, $J = 2.1$ Hz, $J = 12.1$ Hz), 7.31 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.48 (dd, 1H, $J = 2.1$ Hz, $J = 8.9$ Hz), 7.77 (s, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -60.5, -135.2; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ ppm 24.7, 31.8, 47.5, 56.4, 59.1, 109.2, 113.3 (d, $J = 2.7$ Hz), 113.6, 116.1 (d, $J = 19.1$ Hz), 117.6 (q, $J = 4.5$ Hz), 120.1 (q, $J = 31.8$ Hz), 123.0 (q, $J = 3.6$ Hz), 123.8 (d, $J = 3.6$ Hz), 125.0 (q, $J = 270.7$ Hz), 132.9 (d, $J = 5.4$ Hz), 141.5, 146.8 (d, $J = 10.9$ Hz), 148.9, 152.3 (d, $J = 246.1$ Hz); HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 408.1687 (calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_3\text{OH}^+$ 408.1694).

1-Cyclopentyl-*N*-(3-methoxypropyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-indazol-3-amine (**41j**). Following general method N and starting from **40f** (83 mg, 0.25 mmol) and 3-methoxypropylamine (30.6 μL , 0.30 mmol), **41j** was obtained as an orange oil (19 mg, 0.06 mmol, 23%). Purity $\geq 98\%$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.62-1.65 (m, 2H), 1.82-1.98 (m, 4H), 1.92-1.98 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.29 (q, 2H, $J = 6.4$ Hz), 3.44 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 4.94 (quint., 1H, $J = 6.9$ Hz), 6.34 (t, 1H, $J = 5.5$ Hz), 7.49 (dd, 1H, $J = 1.8$ Hz, $J = 8.9$ Hz), 7.55 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 8.19 (s, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ ppm -58.6; ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 24.7, 29.4, 31.7, 58.3, 70.4, 109.9, 113.7, 118.1 (q, $J = 31.5$ Hz), 119.5 (q, $J = 4.4$ Hz), 122.9 (q, $J = 2.9$ Hz), 141.7, 150.4; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 342.1787 (calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{OH}^+$ 342.1788).

1-Cyclohexyl-N-[(4-methoxyphenyl)methyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-indazol-3-amine (41k). Following general method N and starting from **40g** (62 mg, 0.18 mmol) and 4-methoxybenzylamine (28.0 μ L, 0.21 mmol), **41k** was obtained as a yellow oil (20 mg, 0.05 mmol, 27%). Purity = 95 %; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.24 (q, 1H, J = 9.4 Hz), 1.45 (q, 2H, J = 12.8 Hz), 1.67 (d, 1H, J = 12.2 Hz), 1.82-1.90 (m, 7H), 3.72 (s, 3H), 4.36 (br s, 1H), 4.38 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 6.71 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 6.88 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.35 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.24 (s, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ ppm -58.6; ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 24.8, 31.6, 45.9, 54.8, 55.9, 109.2, 113.3, 118.9 (q, J = 2.9 Hz), 122.1 (q, J = 4.4 Hz), 129.0, 149.4; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 404.1938 (calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{OH}^+$ 404.1944).

1-Benzyl-N-[(4-methoxyphenyl)methyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-indazol-3-amine (41l). Following general method M and starting from **40h** (102 mg, 0.29 mmol) and 4-methoxybenzylamine (45.0 μ L, 0.34 mmol), **41l** was obtained as a colorless oil (59 mg, 0.14 mmol, 50%). Purity \geq 98 %; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.73 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.80 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.09-7.14 (m, 3H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.28 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.40 (dd, 1H, J = 1.6 Hz, J = 8.9 Hz), 7.74 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 48.0, 52.4, 55.3, 109.3, 114.0, 114.1, 117.9 (q, J = 4.4 Hz), 123.9 (q, J = 2.9 Hz), 127.1, 127.7, 128.7, 129.5, 131.2, 136.9, 142.0, 149.6, 159.1; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 412.1626 (calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{OH}^+$ 412.1631).

N-[(4-Methoxyphenyl)methyl]-1-phenyl-5-(trifluoromethyl)-1H-indazol-3-amine (41m). Following general method N and starting from **40i** (68 mg, 0.20 mmol) and 4-methoxybenzylamine (31.2 μ L, 0.24 mmol), **41m** was obtained as a yellow oil (38 mg, 0.10 mmol, 48%). Purity \geq 98 %; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.82 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 6.92 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.29 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.41 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.51 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.58 (dd, 1H, J = 1.7 Hz, J = 9.0 Hz), 7.68-7.72 (m, 3.0 Hz), 7.86 (s, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -60.7; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ ppm 47.6, 55.3, 110.5, 114.1, 115.9, 117.7 (q, J = 4.5 Hz), 121.7, 121.8 (q, J = 32.7 Hz), 124.4 (q, J = 3.6 Hz), 124.6 (q, J = 270.7 Hz), 125.6, 127.9, 129.4, 129.5, 131.3, 140.2, 140.7, 151.0, 159.1; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 398.1462 (calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{OH}^+$ 398.1475).

N-[(4-Methoxyphenyl)methyl]-1-(pyridine-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-indazol-3-amine (41n). Following general method N and starting from **40j** (44 mg, 0.13 mmol) and 4-methoxybenzylamine (20.2 μ L, 0.15 mmol), **41n** was obtained as an orange solid (23 mg, 0.06 mmol, 45%). Purity \geq 95 %; mp = 113-114 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.82 (s, 3H), 4.48 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 4.62 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 6.92 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.41 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.44 (dd, 1H, J = 4.7 Hz, J = 8.2 Hz), 7.64 (dd, 1H, J = 1.5 Hz, J = 8.9 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.87 (s, 1H), 8.02 (ddd, 1H, J = 1.5 Hz, J = 2.4 Hz, J = 8.2 Hz), 8.51 (dd, 1H, J = 0.9 Hz, J = 4.7 Hz), 9.04 (d, 1H, J = 2.4 Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -60.9; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ ppm 47.5, 55.3, 110.3, 114.1, 116.5, 117.8 (q, J = 3.6 Hz), 122.5 (q, J = 32.7 Hz), 124.0, 124.5 (q, J = 271.6 Hz), 125.0 (q, J = 3.6 Hz), 128.4, 129.5, 131.0, 137.1, 140.8, 142.5, 146.3, 151.6, 159.2; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 399.1414 (calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{OH}^+$ 399.1427).

N-[(4-Methoxyphenyl)methyl]-1H-indazol-3-amine (41o). A solution of **41a** (70 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv.) in a mixture TFA:DCM (1:1 mL) was stirred at rt for 1 hour. The solution was concentrated under vacuum and purified by reverse chromatographie (MeOH/ H_2O +0.05%TFA), yielding to **41o** as a yellow oil (14 mg, 0.05 mmol, 26%). Purity \geq 98 %; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.76 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.81 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.16-7.22 (m, 3H), 7.29 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.58 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 8.0 Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 51.9, 55.3, 110.3, 114.3, 121.5, 121.6, 129.5, 132.3; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 254.1285 (calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OH}^+$ 254.1288).

N-[(4-Methoxyphenyl)methyl]-5-(trifluoromethyl)-1H-indazol-3-amine (41p). HCl 1N (0.73 mL) was added to a solution of **41b** (101 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.) in THF (0.4 mL) and the resulting mixture was stirred overnight at rt. The solution was basified until pH of 7 using a saturated solution of NaHCO_3 . The aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc. The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography (hexane:EtOAc), yielding to **41p** as a white solid (21 mg, 0.07 mmol, 26%). Purity \geq

98 %; mp = 109-112°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.80 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 6.88 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.34-7.38 (m, 3H), 7.55 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.84 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 47.7, 55.3, 110.5 (q, $J = 3.7$ Hz), 114.1, 124.6 (q, $J = 4.4$ Hz), 129.2, 130.8, 159.1; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 322.1156 (calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{OH}^+$ 322.1162).

6-Phenyl-2,3-dihydropyridazin-3-one (42). A mixture of acetophenone (19.0 mL, 163.0 mmol, 3.0 equiv.) and glyoxylic acid hydrate (5.0 g, 54.3 mmol, 1.0 equiv.) were heated at 100 °C for 2 hours. After it was cooled at 40 °C, water (20 mL) and ammonia (4 mL) was added. The aqueous phase was extracted 3 times with DCM. Hydrazine hydrate (2.6 mL, 54.3 mmol, 1.0 equiv.) was added in the aqueous phase and the resulting solution was heated at reflux four 4 hours. After it was cooled, the solid was filtered and washed with water, yielding to **42** as white solid (6.5 g, 37.5 mmol, 70%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.00 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.87 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 8.04 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 13.2 (s, 1H).

2-Chloro-4-phenylpyridazine (43). A mixture of **42** (5.6 g, 32.4 mmol, 1.0 equiv.) POCl_3 (30 mL) was heated at reflux for 2 hours. After it was cooled, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The residue was dissolved in cooled DCM and poured slowly in cooled water. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted twice with DCM. The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaHCO_3 and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated under vacuum and purified by silica gel column chromatography (hexane:EtOAc 2:1), yielding to **43** white solid (6.1 g, 32.0 mmol, 99%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.51-7.54 (m, 3H), 7.56 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.83 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 8.03-8.07 (m, 2H).

N-(3-Chlorophenyl)-6-phenylpyridazin-3-amine (44). A microwave vial (ovendried and under argon) was charged with 3-chloro-6-phenylpyridazine **43** (50 mg, 0.26 mmol, 1.0 equiv.), 3-chloroaniline (33.5 μL , 0.31 mmol, 1.2 equiv.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3 mg, 0.01 mmol, 5 mol%), JosiPhos (7 mg, 0.01 mmol, 5 mol%), Cs_2CO_3 (128 mg, 0.39 mmol, 1.5 equiv.) and anhydrous DMF (0.5 mL) and heated overnight at 50°C. After it was cooled, the reaction mixture was diluted in water and the aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc. The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography (hexane:EtOAc 7:3), yielding to **44** as a brown solid (51 mg, 0.18 mmol, 69%). Purity ≥ 98 %; mp = 199-200 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.02 (ddd, 1H, $J = 0.6$ Hz, $J = 2.0$ Hz, $J = 7.9$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 7.35 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.58 (ddd, 1H, $J = 0.6$ Hz, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.3$ Hz), 8.05-8.08 (m, 3H), 8.20 (t, 1H, $J = 2.0$ Hz), 9.62 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 116.8, 117.4, 117.6, 120.7, 125.6, 125.8, 128.8, 129.0, 130.3, 133.15 136.3, 142.2, 152.0, 156.1.

3-(Trifluoromethyl)benzene-1-carboximidamide (46). A microwave vial (ovendried and under argon) was charged with 3-cyanobenzotrifluoride **45** (117.2 μL , 0.88 mmol, 1.0 equiv.) and anhydrous THF (2.2 mL). A solution of LiHMDS 1M in toluene (1.32 mL, 1.32 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise and the resulting mixture was stirred overnight at rt. The solution was acidified until pH of 1 using a solution of HCl 1N and concentrated under vacuum. The residue was basified until pH of 12 using a solution of NaOH. The aqueous phase was extracted 3 times with DCM. The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated, yielding to **46** as an orange oil (168 mg, 0.88 mmol, 100%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.19 (s, 3H), 7.55 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.71 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.80 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.87 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 123.1 (q, $J = 3.7$ Hz), 125.0, 127.1 (q, $J = 3.7$ Hz), 129.4, 129.5, 137.3, 164.2.

5-(4-Methoxyphenyl)-2-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazole (48). **46** (145 mg, 0.77 mmol, 1.0 equiv.) and NaHCO_3 (259 mg, 3.08 mmol, 4.0 equiv.) were dissolved in a mixture THF:H₂O (3.88:0.97 mL) and the resulting mixture was heated at reflux for 20 mins. After it was cooled, a solution of 2-bromo-4'-methoxyacetophenone **47** (176 mg, 0.77 mmol, 1.0 equiv.) in THF (300 μL) was added dropwise and the solution was heated at reflux for 3 hours. The solution was concentrated under vacuum and the residue was diluted with water. The aqueous phase was extracted 3 times with AcOEt. The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered,

concentrated and purified by silica gel column chromatography (hexane:EtOAc 7:3), yielding to **48** as a yellow oil (232 mg, 0.73 mmol, 95%). Purity \geq 98 %; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.82 (s, 3H), 6.91 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.31 (s, 1H), 7.39 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.65 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.96 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.03 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 55.3, 114.3, 122.1 (q, $J = 3.7$ Hz), 125.0 (q, $J = 3.7$ Hz), 125.2, 126.4, 128.5, 129.3, 130.9, 131.2 (q, $J = 33.0$ Hz), 145.5, 159.1; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 319.1045 (calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{OH}^+$ 319.1053).

Cyclic nucleotide phosphodiesterase activity assay

PDE1, PDE3, PDE4 and PDE5 were isolated by anion exchange chromatography from bovine aortic smooth muscle cytosolic fraction according to the literature.³ PDE2 was isolated from human platelets following the method indicated in the literature.² Purified PDEs were stored until use at -80°C in small aliquots (200 μL).

PDE activities were measured by a radioenzymatic assay as previously described in detail (Keravis, Thaseldar-Roumié et al. 2005) at a substrate concentration of 1 μM cAMP or 1 μM cGMP in the presence of 10,000 cpm [^3H]-cAMP or [^3H]-GMPc as tracers. The buffer solution was of the following composition: 50 mM Tris-HCl (pH 7.5), 2 mM magnesium acetate, 50 mg BSA. PDE1 was assayed at 1 μM cGMP in calmodulin activated state (18 nM calmodulin with 10 μM CaCl_2). PDE2 was evaluated at 1 μM cAMP in activated state (in presence of 5 μM GMPc). PDE3 and PDE4 were assayed at 1 μM cAMP + 1 mM EGTA. To prevent the influence of reciprocal cross-contamination between PDE3 and PDE4, the studies were always carried out in the presence of 50 μM rolipram (a generous gift of Schering, Berlin. Germany), for PDE3 and in presence of 50 μM cGMP for PDE4. PDE5 activity was measured at 1 μM cGMP in the presence of 1 mM of EGTA. The compounds were dissolved in DMSO; the final concentration of DMSO in the assay (1%) did not affect PDE activity.. The concentration of compounds that produced 50% inhibition of substrate hydrolysis (IC_{50}) was calculated by non-linear regression analysis (GraphPad Prism 5.00.288 software, San Diego, Ca) from concentration-response curves including 5 different concentrations of inhibitors. Maximal drug concentration used was limited to 10 μM and therefore the percentage of inhibition obtained was given.

In vivo studies. Experiments were performed using C57BL/6J male mice (Charles River, L'Arbresle, France) between 8 and 10 weeks old at surgery time. Mice were group-housed five per cage and kept under a 12 hour light/dark cycle with food and water *ad libitum*. A total of 45 C57BL/6J mice were used for the experiments. All animals received proper care in agreement with European guidelines (EU 2010/63). At the end of the experiments, mice were killed by CO_2 inhalation (CO_2 Euthanasia programmer 6.5 version, TEMSEGA, Pessac, France) followed by cervical dislocation, according to the institutional ethical guidelines. The animal facilities Chronobiotron UMS3415 are registered for animal experimentation under the Animal House Agreement A67-2018-38. All protocols were approved by the "Comité d'Ethique en Matière d'Expérimentation Animale de Strasbourg" (CREMEAS, CEEA35).

Neuropathic pain was induced by cuffing the right sciatic nerve.^{32,33} Surgeries were performed under ketamine (68 mg/kg) / xylazine (10 mg/kg) intraperitoneal (i.p.) anesthesia (Centravet, Tadden, France). The main branch of the right sciatic nerve was exposed and a cuff of PE-20 polyethylene tubing (Harvard Apparatus, Les Ulis, France) of standardized length (2 mm) was unilaterally inserted around it (Cuff group). The shaved skin was closed using suture. Sham-operated mice underwent the same surgical procedure without implantation of the cuff (Sham group). All mice were allowed to recover from surgery for at least two weeks before starting treatments.

Mechanical allodynia was tested using von Frey hairs and results were expressed in grams. Tests were done during the morning, starting at least 2 hours after lights on. Mice were placed in clear Plexiglas boxes (7 cm x 9 cm x 7 cm) on an elevated mesh screen. Calibrated von Frey filaments (Bioseb, Vitrolles, France) were applied to the plantar surface of each hindpaw until they just bent, in a series of ascending forces up to the mechanical threshold. Filaments were tested five times per paw and the paw withdrawal threshold (PWT) was defined as the lower of two consecutive filaments

for which three or more withdrawals out of the five trials were observed.^{33,34} The person who conducted the tests was blinded to the treatments.

Treatments began fifteen days after the neuropathy was induced, and it was maintained at least three weeks. During the treatment, the mice received two intraperitoneal injections per day (morning and evening) of **4b**, **16h** or **41n** (3 or 0.5 mg/kg, 5 mL/kg). Drugs were prepared in 0.1 % hydroxymethylcellulose 0.9% NaCl solution that was also used for control injections.

Data were expressed as mean +/- SEM, and statistical analyses were performed using STATISTICA 7.1 (Statsoft, Tulsa, OK, USA), with ANOVA for multiple comparisons and the Dunnett test for posthoc analyses.

ACKNOWLEDGMENT

We thank Dr. Ipek Yalcin for her help in conducting mice surgeries, and Mr. Xavier Wurtz for support in mice testing.

REFERENCES

- (1) Keravis, T.; Lugnier, C. *Br. J. Pharmacol.* **2012**, *165* (5), 1288.
- (2) Tcheudji, J. F. K.; Lebeau, L.; Virmaux, N.; Maftei, C. G.; Cote, R. H.; Lugnier, C.; Schultz, P. *J. Mol. Biol.* **2001**, *310* (4), 781.
- (3) Lugnier, C.; Schoeffter, P.; Le Bec, A.; Strouthou, E.; Stoclet, J. C. *Biochem. Pharmacol.* **1986**, *35*, 1743.
- (4) Francis, R. H.; Lincoln, T. M.; Corbin, J. D. *J. Biol. Chem.* **1980**, *255*, 620.
- (5) Francis, S. H.; Corbin, J. D. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2011**, *11* (6), 683.
- (6) Galiè, N.; Ghofrani, H. A.; Torbicki, A.; Barst, R. J.; Rubin, L. J.; Badesch, D.; Fleming, T.; Parpia, T.; Burgess, G.; Branzi, A.; Grimminger, F.; Kurzyna, M.; Simonneau, G. *N. Engl. J. Med.* **2005**, *353* (20), 2148.
- (7) Korkmaz, S.; Radovits, T.; Barnucz, E.; Neugebauer, P.; Arif, R.; Hirschberg, K.; Loganathan, S.; Seidel, B.; Karck, M.; Szabó, G. *Eur. J. Pharmacol.* **2009**, *615* (1–3), 155.
- (8) Takimoto, E.; Champion, H. C.; Li, M.; Belardi, D.; Ren, S.; Rodriguez, E. R.; Bedja, D.; Gabrielson, K. L.; Wang, Y.; Kass, D. A. *Nat. Med.* **2005**, *11* (2), 214.
- (9) Zhang, R.; Wang, Y.; Zhang, L.; Zhang, Z.; Tsang, W.; Lu, M.; Zhang, L.; Chopp, M. *Stroke* **2002**, *33* (11), 2675.
- (10) Salloum, F. N.; Ockaili, R. A.; Wittkamp, M.; Marwaha, V. R.; Kukreja, R. C. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **2006**, *40* (3), 405.
- (11) Wang, L.; Chopp, M.; Szalad, A.; Liu, Z.; Bolz, M.; Álvarez, F. M.; Lu, M.; Zhang, L.; Cui, Y.; Zhang, R. L.; Zhang, Z. G. *Neuroscience* **2011**, *193*, 399.
- (12) Gediz, E. I.; Nacitarhan, C.; Minareci, E.; Sadan, G. *Iran. J. Pharm. Res.* **2015**, *14* (4), 1137.
- (13) Huang, L. J.; Yoon, M. H.; Choi, J. I.; Kim, W. M.; Lee, H. G.; Kim, Y. O. *Yonsei Med. J.* **2010**, *51* (1), 82.
- (14) Rocha, F.; Silva Jr, F.; Leite, A.; Leite, A.; Girão, V.; Castro, R.; Cunha, F. *Br. J. Pharmacol.* **2011**, *164* (2b), 828.
- (15) Martel, A. M.; Graul, A.; Rabasseda, X.; Castaner, R. *Drug Future* **1997**, *22* (2), 138.
- (16) Ormrod, D.; Easthope, S. E.; Figgitt, D. P. *Drugs Aging* **2002**, *19* (3), 217.
- (17) Coste, H.; Grondin, P. *Biochem. Pharmacol.* **1995**, *50* (10), 1577.
- (18) Souness, J. E.; Brazdil, R.; Diocee, B. K.; Jordan, R. *Br. J. Pharmacol.* **1989**, *98* (3), 725.
- (19) Medda, F.; Sells, E.; Chang, H.-H.; Dietrich, J.; Chappeta, S.; Smith, B.; Gokhale, V.; Meuillet, E. J.; Hulme, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (2), 528.
- (20) Duncton, M. A. J.; Piatnitski Chekler, E. L.; Katoch-Rouse, R.; Sherman, D.; Wong, W. C.; Smith II, L. M.; Kawakami, J. K.; Kiselyov, A. S.; Milligan, D. L.; Balagtas, C.; Hadari, Y. R.; Wang, Y.; Patel, S. N.; Rolster, R. L.; Tonra, J. R.; Surguladze, D.; Mitelman, S.; Kussie, P.; Bohlen, P.; Doody, J. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17* (2), 731.

- (21) Watanabe, N.; Adachi, H.; Takase, Y.; Ozaki, H.; Matsukura, M.; Miyazaki, K.; Ishibashi, K.; Ishihara, H.; Kodama, K.; Nishino, M.; Kakiki, M.; Kabasawa, Y. *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (13), 2523.
- (22) Watanabe, N.; Kabasawa, Y.; Takase, Y.; Matsukura, M.; Miyazaki, K.; Ishihara, H.; Kodama, K.; Adachi, H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (18), 3367.
- (23) Takase, Y.; Saeki, T.; Fujimoto, M.; Saito, I. *J. Med. Chem.* **1993**, *36* (24), 3765.
- (24) Hagiwara, M.; Endo, T.; Kanayama, T.; Hidaka, H. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1984**, *228* (2), 467.
- (25) Stoclet, J.-C.; Keravis, T.; Komasa, N.; Lugnier, C. *Expert Opin. Investig. Drugs* **1995**, *4* (11), 1081.
- (26) Anand, N.; Brown, S.; Tesfai, Z.; Zaharia, C. Phtalazine Derivatives as Jak1 Inhibitors. WO2012037132 (A1), March 22, 2012.
- (27) Spada, L. T.; Shiah, J. G.; Hughes, P. M.; Malone, T. C.; Devries, G. W.; Edelman, J. L.; Wurster, J. A. Kinase Inhibitors. WO2010078393 (A1), July 8, 2010.
- (28) Dyker, H.; Scherckenbeck, J.; Gondol, D.; Goehrt, A.; Harder, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (11), 3760.
- (29) Lohou, E.; Collot, V.; Stiebing, S.; Rault, S. *Synthesis* **2011**, *2011* (16), 2651.
- (30) Mao, Y.; Tian, G.; Liu, Z.; Shen, J.; Shen, J. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13* (6), 1206.
- (31) Smaill, J. B.; Gonzales, A. J.; Spicer, J. A.; Lee, H.; Reed, J. E.; Sexton, K.; Althaus, I. W.; Zhu, T.; Black, S. L.; Blaser, A.; Denny, W. A.; Ellis, P. A.; Fakhoury, S.; Harvey, P. J.; Hook, K.; McCarthy, F. O. J.; Palmer, B. D.; Rivault, F.; Schlosser, K.; Ellis, T.; Thompson, A. M.; Trachet, E.; Winters, R. T.; Tecle, H.; Bridges, A. *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (17), 8103.
- (32) Benbouzid, M.; Pallage, V.; Rajalu, M.; Waltisperger, E.; Doridot, S.; Poisbeau, P.; Freund-Mercier, M. J.; Barrot, M. *Eur. J. Pain* **2008**, *12* (5), 591.
- (33) Yalcin, I.; Waltisperger, E.; Barrot, M.; Megat, S.; Barthas, F.; Kremer, M.; Salvat, E. *J. Vis. Exp. JoVE* **2014**, *89*, e51608.
- (34) Barrot, M. *Neuroscience* **2012**, *211*, 39.

4. 3. Etude complémentaire

Au cours de l'étude topologique, nous avons exploré des pistes qui n'ont pas été reportées dans la publication.

Dans un premier temps, nous avons dans un premier temps considéré le dérivé séco du MY 5445 (Figure 88, A.). Le composé **92a** inhibe la PDE5 à 13% à 10 μ M (entrée 1) contre 42% pour le MY 5445. De plus, l'addition du groupement trifluorométhyle en position méta **92b** (entrée 2) n'a pas augmenté de manière significative l'inhibition sur PDE5.

Dans un deuxième temps, nous avons voulu évaluer le remplacement possible du cycle **A** substitué par un groupement électroattracteur par différents hétérocycles appauvries en électrons (Figure 88, B.) : 3- et 4-pyridinyl (**92e** et **92f**, entrées 2 et 3) et 3-pyrimidinyl (**92g**, entrée 4). Cependant, tous les composés synthétisés se sont révélés moins actifs que nos composés de référence (**92c** et **92d**).

Enfin, nous avons envisagé de récupérer l'interaction hydrophobe perdue lors du passage phthalazine à benzamide (Figure 88, C.). C'est pourquoi, nous avons introduit des restes hydrophobes en position 5 et 6 du cycle **A**. La substitution en position 5 par un brome et un phényle est tolérée (entrées 1 et 2, **93a** et **93b**). Par contre, l'addition d'un groupement *N*-piperidino en cette même position (entrée 3, **93c**) conduit à un composé totalement inactif. Lorsque le phényle ou le brome est introduit en position 6 (entrées 4 et 5, **93d** et **93e**), les composés sont aussi inactifs.

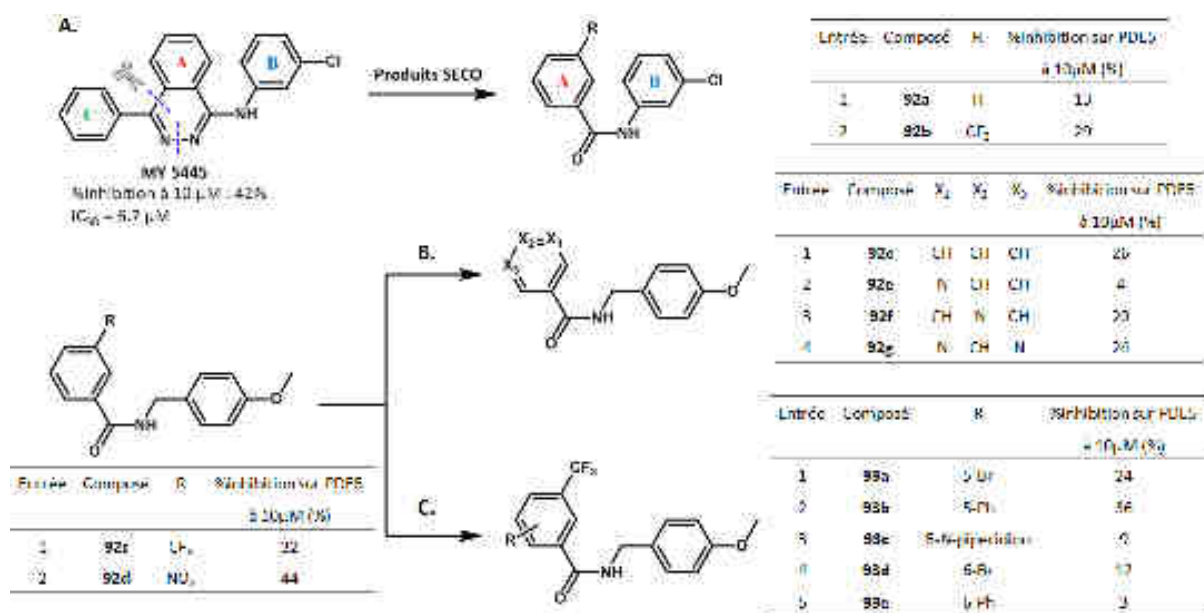


Figure 88. Etude complémentaire

L'établissement de la liaison hydrogène existante dans la structure du composé **93f** amène le cyclohexyle dans une position de l'espace différente, ce qui explique l'inactivité du composé **93c** (Figure 89).

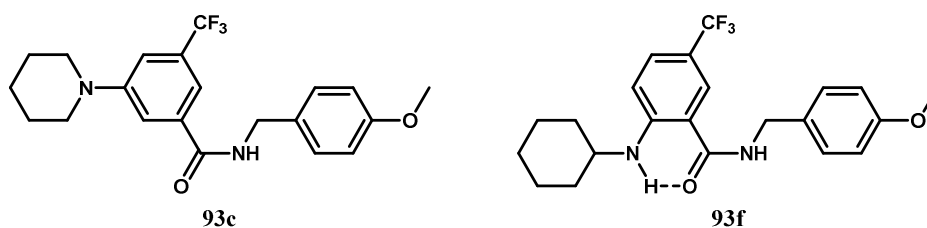


Figure 89. Structure des composés 93c et 93f

5. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons réalisé une étude topologique autour d'un inhibiteur de PDE5 : le MY 5445. L'ensemble des composés synthétisés (≈ 90 molécules) lors de cette étude a pu être évalué *in vitro*, ce qui nous a permis d'établir les relations structure-activité de notre hit sur PDE5. En particulier, nous avons montré l'effet bénéfique du groupement CF_3 en position 5 du châssis phtalazine (gain de 2 log). Nous avons également modifié le châssis moléculaire pour former des dérivés d'indazoles. Dans le cas de cette série, une instabilité chimique (déprotection du PMB en milieu acide) a été mise en lumière lorsque l'indazole est substitué en position N1 par des groupements électrodonneurs (Me, cPen, cHex, Ph et Bn) ou lorsque la 4-méthoxybenzylamine est décoré en position méta par un hétéroatome (F ou Cl). Parmi les composés synthétisés, nous disposons de 16 dérivés plus actifs que notre référence (MY 5445) dont 11 stables à pH acide. Parmi ces produits, nous avons sélectionné 2 hits (les dérivés de phtalazine **91b** et d'indazole **95d**) pour être testés sur le modèle murin de douleur neuropathique. Les 2 composés sont efficaces après environ 10 jours de traitement, et ce même à une faible dose de 0.5 mg/kg.

Chapitre 4. Formation de liaisons C-N en milieu micellaire.

Introduction

La chimie verte a pour but de concevoir une chimie durable en diminuant l'impact environnemental. Ce concept a émergé par la prise de conscience des chimistes, qui ont réalisés qu'ils pouvaient influencer les déchets générés par les synthèses organiques. En particulier, au début des années 1990, les chimistes américains Paul Anastas et John C. Warner, des pionniers dans la chimie verte, ont développé un credo en 12 points pour orienter les chimistes dans la conception de procédés plus sûrs et plus propres (Figure 90).²⁴¹ Ces principes se focalisent particulièrement sur l'aspect environnemental (principes n°2, 5, 7, 10, 11), la sécurité (principes n°4, 12) et l'économie (principes n°2 et 6).



Figure 90. Les 12 principes de la chimie verte

A l'heure actuelle, l'usage de solvant organique est au cœur des polémiques. En effet, ces solvants représentent environ 80% des déchets des entreprises pharmaceutiques et 50% des gaz à effets de serres.^{242,243} De plus, ils sont généralement toxiques à la fois pour le manipulateur et l'environnement. Afin d'évaluer l'impact environnemental des solvants organiques, plusieurs outils ont été développés. En particulier, un outil simple d'utilisation pour les solvants communément employés dans l'industrie pharmaceutique est le « traffic light » de Pfizer (Figure 91).²⁴³ Plusieurs facteurs interviennent dans cette classification: la persistance, les risques de libération, d'incendie et d'explosions, les réactions et décompositions possibles et la toxicité (aiguë ou chronique). Dans ce système, les solvants verts sont considérés comme ceux de moindre impact environnemental et sont préférables aux solvants oranges. Les solvants rouges sont ceux qui posent le plus de soucis d'ordre sanitaire et écologique et doivent être évités.




 Favorable	 Utilisable	 Indésirable/Banni
Eau Acétone Ethanol 2-Propanol 1-Propanol Acétate d'Ethyle Acétate d'Isopropyle Méthanol Butanone 1-Butanol t-Butanol	Cyclohexane Heptane Toluène Méthylcyclohexane Méthyl t-butyl éther Isooctane Acetonitrile 2-Méthyl-THF Tetrahydrofurane Xylènes Diméthyl sulfoxyde Acide acétique Ethylene glycol	Pentane Hexane(s) Ether Diospropylique Ether Diéthylique Dichlorométhane 1,2-Dichloroéthane N,N-Diméthylformamide N-Méthylpyrrolidin-2-one Pyridine Acétate de méthyle 1,4-Dioxane 1,2-Diméthoxyethane Benzene Tetrachlorométhane

Figure 91. Système de "Traffic Light" de la compagnie Pfizer

Les solvants verts sont principalement des alcools, mais le solvant idéal reste l'eau. Bien qu'il s'agisse du solvant universel pour les réactions biochimiques qui se font dans la nature, l'eau est très peu utilisée en chimie de synthèse. Ceci s'explique par le fait que les réactifs organiques sont très souvent peu solubles en milieu aqueux (Figure 92, A). Afin de pallier à ce problème d'insolubilité, il est possible d'ajouter un additif, par exemple un surfactant, pour homogénéiser le milieu réactionnel (Figure 92, B). Comme illustré dans la Figure 93 A, un surfactant est une molécule amphiphile présentant une tête hydrophile et une queue lipophile. Au contact de l'eau, ces molécules vont s'auto-assembler sous forme de micelles qui peuvent être considérées comme des nanoréacteurs (Figure 93, B). Etant donné que la réaction se produit dans un milieu bien plus concentré que le milieu organique classique, la réaction peut être réalisée à des températures plus basses.²⁴⁴

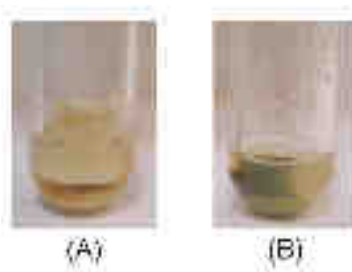


Figure 92. Aspect du milieu réactionnel dans de l'eau pure (A), en présence de surfactant (B)

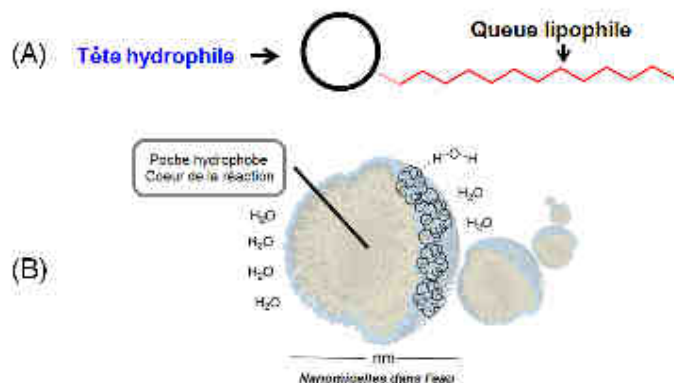


Figure 93. Formation de micelles. (A) Composition d'un surfactant; (B) Schéma d'une micelle

La preuve de concept de cette chimie en milieu micellaire a été réalisée ces dix dernières années par le groupe du Pr. Bruce H. Lipshutz aux Etats-Unis. Pour ce faire, ces chercheurs ont développé 3 générations de surfactants non ioniques : le PTS,²⁴⁴ le TPGS-750-M²⁴⁵ et TPGS-1000 (Tocopheryl Polyethylene Glycol Succinate)²⁴⁵ qui sont des dérivés de vitamine E et plus récemment le Nok (SPGS-550-M)²⁴⁶ comme illustré dans la Figure 94.

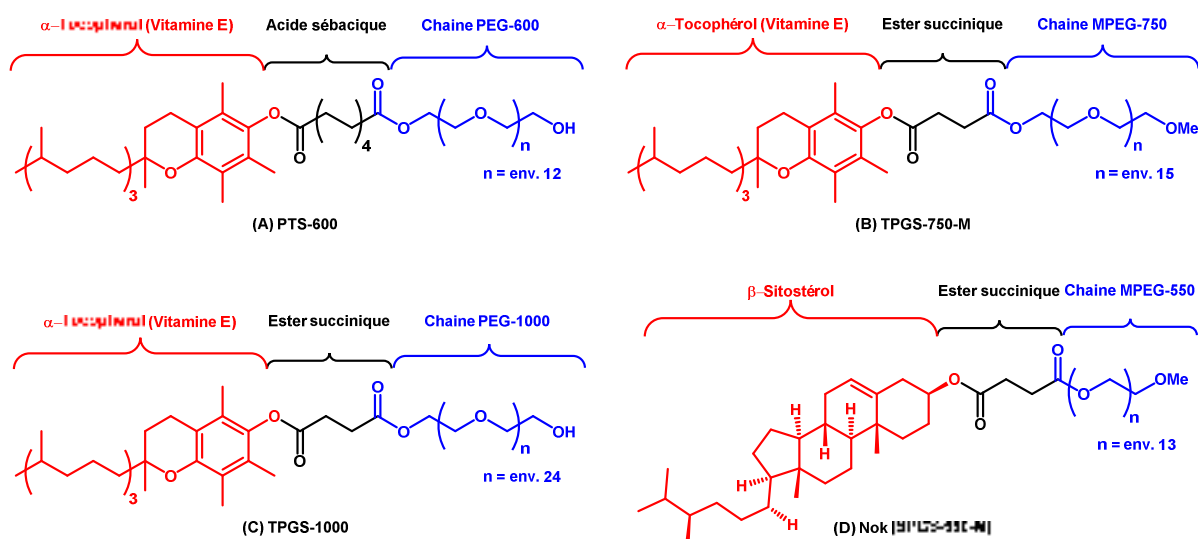


Figure 94. Structure des surfactants (A) PTS-600, (B) TPGS-750-M, (C) TPGS-1000, (D) Nok

Le PTS et TPGS sont synthétisés à partir du tocophérol (vitamine E) par greffage d'un polyéthylène glycol (PEG) à l'aide d'un ester succinique. Le Nok se différencie des autres surfactants par sa partie hydrophobe qui est composée de β -sitostérol, un dérivé de cholestérol.

Bien que les micelles formées avec le Nok aient une taille comparable à celles formées avec le TPGS-750-M (respectivement 46 et 49 nm), leurs géométries sont très différentes. En effet, comme illustré sur les images de Cryo-TEM (Figure 95), le TPGS-750-M (Figure 95, A) forme des micelles sphériques alors que le Nok (Figure 95, B), forme des micelles en forme de ver. De plus, le Nok a un caractère hydrophile plus important que le TPGS-750-M, car sa balance hydrophile-lipophile est de 10, contre 13 pour le TPGS-750-M. Ensuite, d'un point de vue financier, le Nok est meilleur marché que le TPGS-750-M. En effet, bien que le coût de la partie hydrophile est comparable (MPEG-550 et MPEG-750), le β -sitostérol est bien moins onéreux que le mélange racémique de vitamine E. Enfin, le Pr. Lipshutz

a montré que les réactions réalisées au départ du surfactant Nok se font avec des rendements similaires voir légèrement améliorés par rapport au TPGS-750-M.²⁴⁶

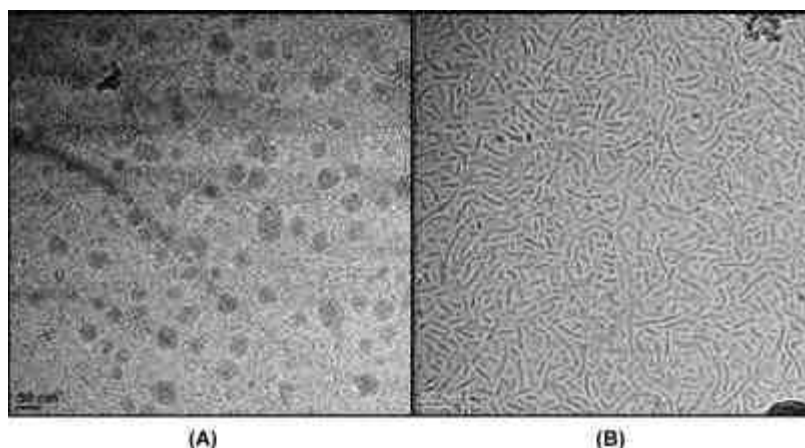


Figure 95. Image Cryo-TEM du (A) TPGS-750-M et du (B) Nok²⁴⁶

Depuis les années 2008, ce groupe a mis au point des méthodologies de synthèse permettant de réaliser des réactions de couplages métallo-catalysées telles que les réactions de Suzuki-Miyaura,²⁴⁴⁻²⁵² de Sonogashira,^{245,246,253} de Negishi,^{245,246,248,254,255} de Stillé,^{246,256,257} de Kumada,²⁵⁸ de Heck^{244-246,248,259,260} et de C-H activation.^{245,248,261} Ce groupe a aussi mis au point les conditions opératoires pour réaliser des réactions de métathèse,^{244-246,248,260,262,263} de déhalogénéation,^{264,265} de trifluorométhylation,^{266,267} de borylation,^{246,248} de réduction de groupement nitro,^{268,269} de substitution nucléophile aromatique (S_NAr)²⁷⁰ et de couplage peptidique.²⁷¹

Ces réactions en milieu micellaire présentent 2 avantages majeurs. Cette technologie permet 1) de respecter 5 des 12 principes de la chimie verte du fait que i) on utilise un solvant vert (l'eau) ; ii) on travaille à des températures proches de 25-50°C (économie d'énergie) ; et iii) on met en jeu une ressource renouvelable, ici le TPGS-750-M. A l'opposé, en chimie organique classique ces réactions métallo-catalysées ne respectent qu'un seul de ces principes : la catalyse. Ces nouvelles conditions permettent également 2) de réduire le facteur E, défini comme étant le ratio de la somme des masses de déchets sur la masse de produit souhaité.^{272,273}

Au vue de l'intérêt pour ce nouveau type de chimie pour la communauté des chimistes et compte-tenu du fait que la formation de liaison C-N *via* les réactions de couplages métallo-catalysées (Buchwald-Hartwig ou Ullmann-Goldberg) a été moins étudiée en phase aqueuse, nous avons choisi de développer un axe de recherche autour des réactions de *N*-arylation en milieu micellaire. Ceci fait l'objet du présent chapitre.

1. Importance de la liaison C-N

La liaison C-N se retrouve à la fois dans les produits naturels,²⁷⁴ les produits pharmaceutiques (comme le Minozac® et la Siltenzepine®, Figure 96)²⁷⁵⁻²⁷⁹ et les dérivés de matériaux (comme le TPD utilisé comme transporteur de trous dans les OLED, Figure 96).^{280,281} Ces liaisons peuvent être formées de 2 manières différentes au départ de dérivé halogéné : la substitution nucléophile aromatique (S_NAr) ou les réactions métallo-catalysées (Pd ou Cu).



Figure 96. Exemples de médicaments et de dérivés de matériaux contenant des liaisons C-N

Les inconvénients majeurs de la réaction de S_NAr sont l'utilisation : i) de solvant basique ; ii) des températures de réaction très élevées (généralement supérieures à 160°C) ; et iii) d'un excès d'amine. Ce dernier point est particulièrement gênant lorsque l'amine est onéreuse ou non commerciale. De plus, les rendements de la réaction dépendent de la substitution du dérivé halogéné. En particulier, lorsque le système halogéné est enrichi, les rendements sont souvent très faibles (Schéma 34).

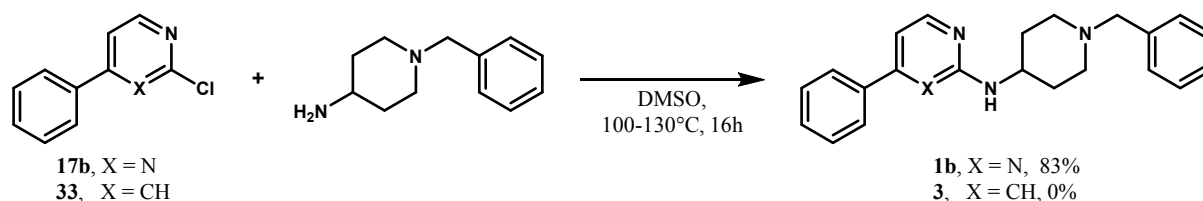


Schéma 34. Exemple de limitation de la réaction de S_NAr

A titre d'illustration, la réaction de condensation de la chloropyrimidine **17b** avec la 4-amino-1-benzylpiperidine conduit à l'amidine **1b** avec un rendement de 83% (cf Chapitre 1). Au départ de la chloropyridine **33**, ces mêmes conditions n'ont pas abouties. Aucune trace du composé n'a été détectée par HPLC même lorsque la réaction est menée à 130°C.

Les réactions métallocatalysées, plus récentes, ont l'avantage d'utiliser l'amine en quantité stœchiométrique tout en ayant des rendements plus élevés. En particulier, la réaction Pd-catalysée de type Buchwald–Hartwig (formation de liaisons C-N) est aujourd'hui l'une des méthodes les plus utilisées en chimie fine ou pharmaceutique pour accéder et/ou introduire de la diversité sur des « buildings blocks ». Cette réaction est encore plus attractive aujourd'hui du fait de la découverte de ligands plus efficaces permettant d'introduire une plus large panoplie d'amines et/ou amides sur des halogénures d'aryle ou hétéroaryle.^{282–286} De manière conventionnelle, cette réaction se fait dans des solvants organiques sous chauffage et atmosphère inerte. Malgré les nombreuses tentatives pour développer cette réaction à plus basse température, l'utilisation de solvants organiques va à l'encontre des 12 principes de la chimie verte.

2. Réaction de Buchwald-Hartwig dans l'eau

2. 1. Etat de l'art

En 2009, le groupe du Pr. Bruce H. Lipshutz a transféré pour la première fois la réaction de Buchwald-Hartwig dans l'eau. Pour ce faire, il a mis au point un nouveau système catalytique composé de $[Pd(allyl)Cl]_2$ en tant que catalyseur, de c-BRIDP en tant que ligand et de *t*-BuONa pour la base

(Schéma 35).^{245,248,287} Cependant, dans cet article, seuls des dérivés d'anilines ont été utilisés comme nucléophile. Le scope de la réaction a été étendu par le même groupe aux dérivés de carbamates en 2014.²⁸⁸

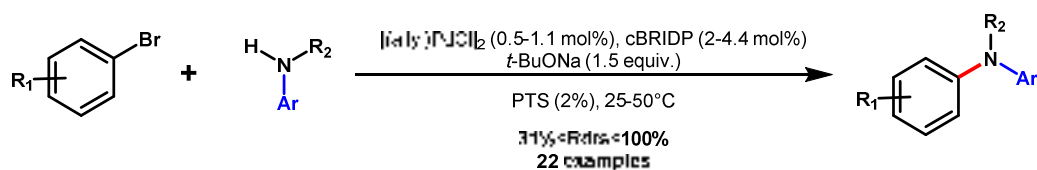


Schéma 35. Système catalytique de *N*-arylation développé par le groupe du Pr. Lipshutz

2. 2. Travaux personnels

Le premier objectif de notre travail a été d'évaluer le champ d'application et les limitations de ce système catalytique. Pour ce faire, nous avons mis en réactions toutes les classes d'amines non étudiées dans le précédent travail (anilines hétérocycliques, amines primaires et secondaires, amides et azoles) avec des partenaires halogénés variés (arylés et hétéroarylés). Comme représenté dans le Schéma 36, la réaction est efficace au départ d'une aminopyridine alors que l'utilisation d'une aniline hétérocyclique moins basique, comme la 2-aminopyrimidine, conduit au produit de *N*-arylation à l'état de traces (9%). Ce système catalytique fonctionne avec des amines secondaires cycliques et acycliques. Cependant, aucune réaction n'est observée en présence d'une amine primaire. Le couplage des amides est peu efficace : avec le benzamide la réaction de *N*-arylation conduit à un rendement de 28%. Enfin, nous avons également montré dans ce travail que l'évolution de la réaction dépend fortement de la solubilité dans l'eau des substrats mis en jeu. A titre d'illustration, au départ de la 3-chloro-5-phénylpyridazine (solubilité : 0,255 mg/mL), le produit *N*-arylé est isolé avec un rendement de 80%. Par contre, au départ de son régiosomère, la 3-chloro-6-phénylpyridazine présentant une solubilité de 0,067 mg/mL, aucune réaction n'a été observée.

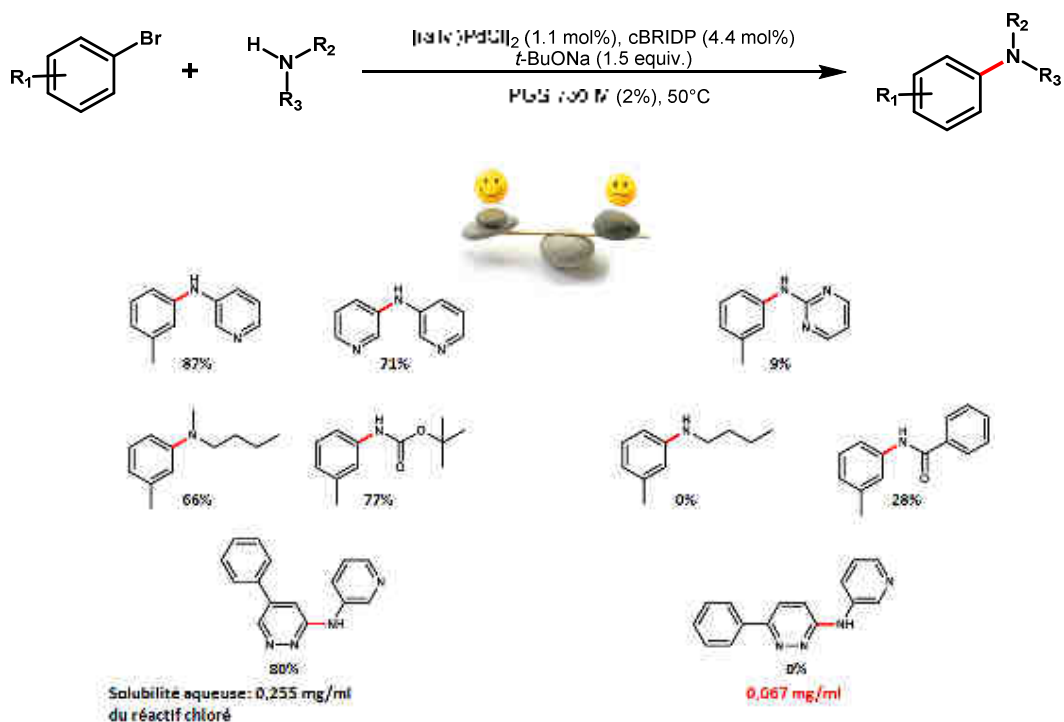


Schéma 36. Scope du système catalytique développé par le groupe du Pr. Lipshutz

L'ensemble des résultats obtenus au cours de ce travail sont présentés dans l'article intitulé :

Buchwald-Hartwig reactions in water using surfactants

Christophe Salomé, Patrick Wagner, Maud Bollenbach, Frédéric Bihel, Jean-Jacques Bourguignon, Martine Schmitt

Tetrahedron **2014**, 70, 3413-3421.

Les annexes sont disponibles dans en Annexe 1, page 255.

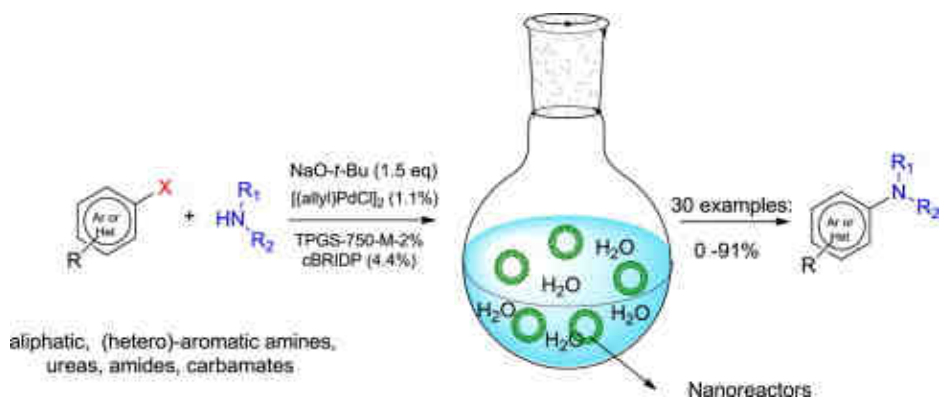


Figure 97. Réaction de Buchwald-Hartwig en milieu micellaire : champ d'application et limitation du système catalytique du Pr. Lipshutz^{248,287,289}



Buchwald–Hartwig reactions in water using surfactants



Christophe Salomé^{a,*}, Patrick Wagner^a, Maud Bollenbach, Frédéric Bihel,
Jean-Jacques Bourguignon, Martine Schmitt^a

^a Laboratoire d'Innovation Thérapeutique, UMR 7200, Faculté de pharmacie, Université de Strasbourg, 74, route du Rhin, BP 60024, 67401 Illkirch, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 February 2014

Received in revised form 24 March 2014

Accepted 25 March 2014

Available online 1 April 2014

Keywords:

C–N cross coupling

Green chemistry

Surfactant

Palladium amination

ABSTRACT

Examination of the scope and limitation of the Buchwald–Hartwig cross-coupling reaction in micellar medium is reported. An array of aryl or heteroaryl halides were coupled to diverse nitrogen coupling partners using a combination of [(allyl)PdCl]₂ and cBRIDP to afford the corresponding products in moderate to excellent yields. 30 examples are reported, including polar solid and fairly water-soluble organic substrates/reagents.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Pd-catalyzed Buchwald–Hartwig cross-coupling reaction is one of the most important methodologies in modern organic synthesis,¹ particularly in the synthesis of important intermediates and building blocks for fine chemistry² and pharmaceuticals.³ In the past decade, research efforts led to the discovery of diverse catalysts that are able to couple a wide scope of amines with (hetero)aryl halides under mild reaction conditions. Conventionally, Buchwald–Hartwig cross-coupling reactions are carried out in organic solvents (e.g., THF, dioxane, NMP) and often at above ambient temperatures. Although many attempts have been made to perform these reactions under thermally mild conditions, the use of potentially toxic organic solvents is common, which by definition fails to meet the 12 Principles of Green Chemistry.

Typically, the use of water as the reaction medium often provides beneficial effect in rate enhancement, but, in some cases, organic compounds (reactants) could be insoluble in water and prevent the reactions due to heterogeneous purposes (specially with solid compounds).⁴ However, the common apprehension of insolubility of organic substances in aqueous medium often becomes deterrent for the use of water, which however may be circumvented by the use of surfactants.⁵ Recently, Lipshutz et al.

developed safer surfactants, e.g., polyoxyethanyl α -tocopheryl sebacate (PTS) and polyoxyethanyl- α -tocopheryl succinate (TPGS-750-M), to serve as nanoreactors.^{6–8,10,11} In particular, the second-generation surfactant, TPGS-750-M, forms nanomicelles in water, that are lipophilic on the inside and hydrophilic on the outside, and allowed efficient Pd-catalyzed cross-coupling reactions at 40 °C, e.g., Suzuki–Miyaura,⁷ Heck,⁸ Buchwald–Hartwig,^{10,11} or Sonogashira reactions.¹² The second-generation surfactant (TPGS-750-M) is often a superior choice than the first-generation surfactant (PTS), with respect to yields, economics of preparation, and levels of purity. Unfortunately, for the interesting Buchwald–Hartwig cross-coupling reactions, only the N-arylation of aniline derivatives has been reported (Scheme 1).^{8,9,10a} Moreover, in the reported examples, the reactants used are relatively lipophilic compounds with low molecular weights. Therefore, these reactants generally exist as more or less viscous oils, thereby allowing their incorporations into a micellar system. However, while this article was under review, Lipshutz et al. enlarged the scope of the arylation reaction to urea, carbamate, and sulfonamides derivatives and reported the efficacy of these classes of nitrogen derivatives under micellar conditions.¹²

Herein, we report the scope and limitations of the Buchwald–Hartwig reaction in a micellar medium, as described earlier by Lipshutz's catalyst system, [(allyl)PdCl]₂ (1.1%), tBuONa (1.5 equiv), TPGS-750-M-2% in water (1.0 mL), and cBRIDP (4.4%), 50 °C,¹³ by reacting various (hetero)aryl halides with diverse nitrogen coupling partners. In particular, this study utilizes both water-soluble amines, such as dimethylamine, and specific examples of fairly water-soluble polar solid organic substrates/reagents with relatively high melting points.

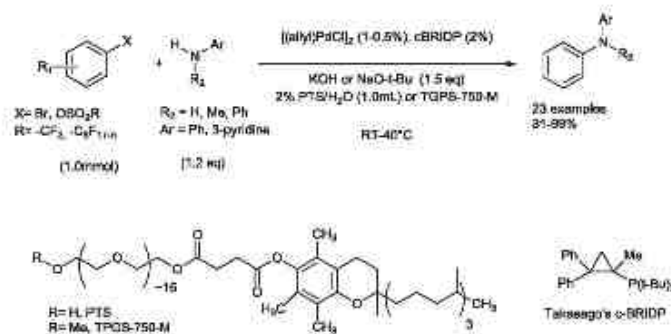
* Corresponding authors. Tel.: +33 (0)3 688 54 231; e-mail addresses: salome@unistra.fr (C. Salomé), m.schmitt@unistra.fr (M. Schmitt).

[†] Present address: Laboratoire de Biocatalyse, UMR 7190, Faculté de pharmacie, Université de Strasbourg, 74, route du Rhin, BP 60024, 67401 Illkirch, France.

[‡] These authors contributed equally to this work.

3414

C. Salomé et al. / Tetrahedron 70 (2014) 3411–3417



Scheme 1. Pd-catalyzed amination reaction in water in presence of surfactants.

2. Results and discussion

First, the effect of the leaving group on the reaction rate and yield was examined. In fact, Lipshutz et al. reported the reaction with only aryl bromides and TPGS-750-M as the surfactant. In this study, different leaving groups were chosen, e.g., I, Br, Cl, OTf, and OTs. 3-Aminopyridine **2** was chosen as the representative of heteroaryl amines, and the results are summarized in Table 1. Bromotoluene **1b** reacted efficiently in micellar medium, as observed previously by Lipshutz (Table 1, entry 2, 2 h, 88% yield). Aryl iodide **1c** afforded the product in 60% yield (Table 1, entry 3) after 2 h; however, the reaction was quasi-complete (90% yield) after 16 h (Table 1, entry 4). As expected, aryl chloride **1a** was less reactive (16 h, 40% yield, Table 1, entry 1), and 60% of the starting material was recovered. This result is in accordance with the chemoselectivity observed for **1f** (Table 1, entry 7). When a benzene ring bearing both chlorine and bromine atoms was used as the substrate, no reaction was observed on the chlorine position.

Table 1
Study of amination of aryl halides in water in presence of TPGS-750-M

Entry	N ^a	R	X	Time (h)	N ^b	3 (%)
1	1a	3-Me	Cl	16	3h	40
2	1b	3-Me	Br	2	3h	88 ^c
3	1c	3-Me	I	2	3h	60
4	1c	3-Me	I	16	3h	90
5	1d	3-Me	OTf	2	3h	87
6	1e	3-Me	OTs	16	3h	n.r. ^d
7	1f	4-Cl	Br	2	3n	72

^a Without TPGS only 15% of formation of **3h**.

^b 98% of **3h** (previous work).⁸

^c I.e., no reaction even in 0.5 M concentration [1 mmol of **1e**/2 mL of TPGS-750-M-2%].

Aryl sulfonates were used owing to their ease of preparation from readily available phenolic precursors. *m*-Tolyl trifluoromethanesulfonate **1d** and *m*-tolyl 4-methylbenzenesulfonate **1e** were synthesized following the reported procedures. The Pd-catalyzed amination of aryl triflates has been previously performed by Lipshutz using the first-generation surfactant (TPGS). However, these reactions often resulted in low yields owing to the ^tBuONa-catalyzed cleavage of the triflate. The use of NEt₃ as the additive improved the results (76% isolated yield, 0.5 h). Interestingly, in our hands using TPGS-750-M micelles, the N-

arylation reaction of OTf derivative **1d** resulted in a high isolated yield (87% yield, Table 1, entry 5) even in the absence of NEt₃. With the *O*-tosyl derivative **1e**, no reaction was observed even at high micellar concentration (Table 1, entry 6). Similar reactivities have been observed in the Buchwald–Hartwig reactions using classical conditions.¹⁷

To further investigate the versatility of this method, we carried out a second set of experiments: the cross-coupling reactions of various aliphatic amines (primary amines, acyclic and cyclic secondary amines, anilines, amidines, and heteroaryl amines) with *m*-bromotoluene. The results are summarized in Table 2. The first goal of this study was to investigate the reactivity of the most basic nitrogen derivatives. With the primary amine *n*-BuNH₂ (Table 2, entry 1), no trace of the expected product was observed, and the starting material **1b** was recovered unchanged. With the more lipophilic benzylamine, 25% yield of the product was observed by HPLC analysis after 16 h (compare: Table 2, entries 1 and 4). In contrast, the secondary aliphatic amines were found to be more reactive than the primary aliphatic amines (compare: Table 2, entries 1 and 2 and entries 4 and 5). In all these cases, the yields are good. With this in mind, we tried the reactions successfully with water-soluble secondary amines, *N,N*-dimethylamine (log *D* = -0.19,¹³ Table 2, entry 3) and *N*-methylpiperidine (log *D* = -0.35, Table 2, entry 6). With *N,N*-dimethylamine, no reaction was observed under the standard stoichiometric conditions (1.2 equiv of amine, Table 2, entry 3). However, when a large excess of *N,N*-dimethylamine (40% in water, 9 equiv) was used, *N,N*-dimethylanilino derivative **3h** was obtained in 80% yield (Table 2, entry 3). With 1.2 equiv of *N*-methylpiperidine, only 40% conversion was observed after 16 h (Table 2, entry 6). The use of 5 equiv of *N*-methylpiperidine increased the yield (55% isolated yield, Table 2, entry 6). These results demonstrate that: (i) the *N*-arylation reactions can be realized with the commercially available aqueous solutions of amines; (ii) the log *D* of the amines does not play a major role in the reaction; and (iii) even water-soluble compounds can be incorporated inside the highly hydrophobic micelles. These results are very interesting because in the classical Buchwald–Hartwig cross-coupling reaction, the aqueous solutions of amines are not tolerated. Instead, highly anhydrous conditions are needed, and highly volatile amines available in aprotic solvents (THF) or ether at low concentrations are used. Two others secondary cyclic amines were examined, *N*-benzylpiperazine (Table 2, entry 7) and tetrahydroisoquinoline (THIQ, Table 2, entry 8). In both the cases, the reactions afforded the corresponding products in satisfactory yields (70–80% isolated yields). This can be explained by the high lipophilicity of these compounds, favoring their rapid concentrations in the micelles. However, the THIQ derivative took

Table 2
 Palladium-cross coupling, amination with TPGS and amines

Entry	Amine	Time (h)	N°	3 [%] ^a
1	<i>n</i> -BuNH ₂	18	—	n.r.
2	<i>n</i> -Bu ₂ MeNH	18	3a	65
3	Me ₂ NH	2	3b	n.r. (30) ^b
4	PhCl ₂ NH ₂	18	3c	25
5		18	3d	70
6		18	3e	40 ^c (55) ^d
7		3	3f	80
8		18	3g	70 ^e
9		2	3h	87
10		48	3i	65 ^f
11		18	3j	9 (5) ^g
12		2	3k	60
13		24	3l	85 ^e
14		48	3m	14

^a Isolated yields.

^b (Me)₂NH 40% in water was used as solvent.

^c Estimated by HPLC.

^d Amine (5 equiv).

^e Formation of 30% of **3**.

^f Second addition of 2% of [(allyl)PdCl₂] and 4.4% of cBRIDP after 18 h.

^g [(allyl)PdCl₂] (5%) and 4.4% of cBRIDP.

a longer period for the completion of the reaction (18 h). In the case of tetrahydroisoquinoline, the oxidation of the resulting *N*-aryl tetrahydroisoquinoline **3g** afforded the corresponding *N*-aryl 3,4-dihydroisoquinoline-1(2*H*)-one **8**, as the side product (10% yield).

Next, the cross-coupling reactions of 3-bromotoluene with diverse nitrogen-containing heterocycles were carried out (Table 2). With 3-aminopyridine (Table 2, entry 9), the reaction worked pretty well, as described earlier by Lipshutz (88% yield, 2 h).¹¹ However higher catalyst loadings (2% [(allyl)PdCl₂] and 4.4% cBRIDP) were required for 2-aminopyridine (Table 2, entry 10). This is probably because of the chelating properties of the 2-aminopyridine derivative. In contrast, with 2-aminopyrimidine

(Table 2, entry 11), only 9% of the corresponding product was isolated after 1 h or 72 h, even with higher catalyst loadings (5% [(allyl)PdCl₂] and 4.4% cBRIDP). Surprisingly, no trace of aryl bromide **1b** was recovered. This is probably because the guanidine moiety of the 2-aminopyrimidine could coordinate to the Aryl Pd complex and so catalyzes the reductive elimination leading in our case to toluene as observed earlier by Buchwald with monodentate ligands.¹⁴ As shown in Table 2, entries 12–14, the amination process was successfully applied to pyrrole or indole. For example, pyrrole afforded the target *N*-arylation product in 60% yield after 2 h under the standard conditions (Table 2, entry 12). With indole, the rate for the amination reaction was slightly slower than that for the amination of pyrrole; moreover, this reaction required higher catalyst loadings. However, the expected product was obtained in 86% yield under the standard conditions (Table 2, entry 13). Finally, the reaction yield was very low with indazole (14% yield, Table 2, entry 14) even with higher catalyst loadings.

Finally, we evaluated the efficacy of the amidation reaction of 3-bromotoluene under the micellar conditions. In particular, a set of amides, carbamates, and ureas were selected for this purpose. As expected from the previous results described by Buchwald, our studies,¹⁵ and very recently by Lipshutz¹² the reactions with carbamates (Table 3, entries 1 and 2), ureas (Table 3, entries 7 and 8), and cyclic amide (Table 3, entry 6) in the micellar medium afforded the corresponding products in satisfactory yields, whereas the

Table 3
 Palladium-cross coupling *N*-arylation with TPGS

Entry	R-C(=O)/NH-R ₁	Time (h)	N°	4 [%] ^a
1	<i>t</i> -BOC-NH ₂	18	4a	77
2	Z-NH ₂	18	4b	69
3		18	4c	28 ^b
4		18 18	4d	13 21 ^c
5		18	4e	n.r. ^d
6		18	4f	80
7		18	4g	81
8		24	4h	15 65 ^e

^a Isolated yields.

^b Estimated by NMR.

^c [(allyl)PdCl₂] (5%) and 4.4% of cBRIDP were used.

^d n.r., no reaction.

^e 3-bromotolyl (2 equiv) was used.

trans-secondary amide did not react (Table 3, entry 5). Interestingly, when other potentially reactive functional groups (e.g., hydroxyl) were present on the amide substrate, chemoselective arylation on the nitrogen was observed (Table 3, entry 7). Surprisingly primary amides afforded the corresponding products in moderate yields (Table 3, entries 3 and 4), even when using higher catalyst loading.

In continuation of our efforts, the *N*-arylation reaction was studied with several unactivated azaheteroaryl halide coupling partners (Table 4). In this study, we selected 3-aminopyridine as the prototypical partner. Various chloroheterocyclic systems, such as pyridine, pyrazine, pyridazine, pyrimidine (compounds 5a–e and 6), and thiophene (compound 5f) were efficiently *N*-substituted with 3-aminopyridine. In particular the reaction conditions were effective for the 2,4-dichloropyrimidine derivative (Table 4, entry 7) because 2,4-pyrimidinediamine 6 was obtained as the major product. In contrast, the very low reactive 3-bromothiophene reacted smoothly; however, it required higher catalyst loadings (5% of [(allyl)PdCl]₂). Surprisingly, the reaction of 6-phenyl-3-chloropyridazine failed (Table 4, entry 5). This is probably because of the very low solubility of 6-phenyl-3-chloropyridazine

in water (0.067 mg/ml compared to 0.255 mg/ml for the 5-phenyl analog)¹⁶ affording an insoluble precipitate.

Finally, owing to the observed poor reactivities of the primary amines and primary amides, highly electron-deficient 2,6-dichloro-5-methyl pyrimidine 7 was used as the substrate to facilitate the reactions. With the benzamide derivative (Table 5, entry 1), the reaction afforded a 3:1 regioisomeric mixture of 9a and 10a in 87% isolated yield. Good results were also observed with benzylamine (Table 5, entry 2). The structure of 2-amino-substituted pyrimidin-4-ol 10b was established by the heteronuclear NMR experiments (HMBC and HMQC, see the Supplementary data).

Table 5
Palladium-catalyzed *N*-heteroarylation of the less reactive amines with 7

Entry	N	R	9 (%)	10 (%)
1	a	4-MeC6H4	65	22
2	b	PhCH2	72	14

Table 4
Palladium-catalyzed *N*-arylation with TPGS-750-M on heterocyclic systems

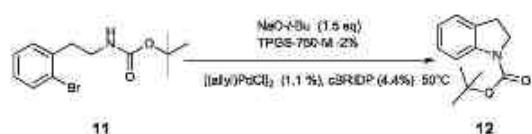
Entry	Heterocyclic	Time (h)	N	5 ^a (%)
1		2	5a	91
2		2	5b	71
3		2	5c	75
4		16	5d	80
5		16	5e	0
6		16	5f	100
7		16	5g	14 ^b

^a Isolated yields.

^b [(allyl)PdCl]₂ (5%) and 4.4% of cBRIDP were used.

^c Compound 6 (43%) was isolated.

Our great interest in medicinal heterocyclic chemistry prompted us to evaluate the possible intramolecular cyclization of *N*-protected α -bromo-phenethylamine 11. Under the standard experimental conditions, the expected *N*-Boc-indoline 12 was obtained in excellent isolated yield (84%, Scheme 2). No side product (corresponding indole) was detected by the LC/MS or ¹H NMR analyses.



Scheme 2. Intramolecular cyclization of *N*-Boc- α -bromo-phenethylamine 11 under micellar conditions.

3. Conclusions

We significantly expanded the substrate scope of the Pd-catalyzed amination under micellar conditions (TPGS-750-M). In particular, cyclic amides, anilines, carbamates, ureas, and various nitrogen-containing heterocyclic derivatives were found to be reactive and afforded the corresponding products in excellent yields. We also demonstrated that various iminochlorides (pyridine and pyrazine) and thiophene are largely tolerated in this aqueous micellar media. However, the yields directly depended on their intrinsic aqueous solubilities. In a few reactions, relatively higher levels of catalyst loading (2% Pd) were required. The application of the reaction to various heterocycles makes the method more attractive because of their use in medicinal chemistry. Finally, two chemoselective *N*-arylations (Br vs Cl, urea vs OH) were reported in this study.

The cross-coupling reactions with benzamide derivatives and primary amines pose some challenges; therefore, further studies are currently underway to overcome these problems.

4. Experimental section

4.1. Solubility test using HPLC/UV

In order to determine the solubility concentration of a sample using HPLC/UV, a standard curve for each compound was prepared

from known concentration in DMSO (4.0, 1.5, 0.40, 0.15, and 0.040 $\mu\text{mol/mL}$). The area under curve (AUC) was measured at the maximum absorbance: $\lambda=203$ nm for 5-phenyl-3-chloropyridazine and $\lambda=200$ nm for 6-phenyl-3-chloropyridazine. The equation of the line was then used to calculate the product concentration from the absorbance of the sample. Probe (3.00 mg) was introduced in an Eppendorf tube, 600 μL of a saline solution (9 mg of NaCl dissolved in 1 mL water) was added into the Eppendorf. The solution was then stirred for 24 h at room temperature on an oscillating plate. In order to improve the agitation, a little magnetic stirrer bar was added. The mixture was then centrifuged. Supernatant (3.00 μL) was analyzed by HPLC. The solubility of each sample was then obtained using the equation of the calibration curve: 0.067 mg/mL for the 6-phenyl-3-chloropyridazine and 0.255 mg/mL for the 5-phenyl-3-chloropyridazine.

4.2. Chemistry: general information

All reactions were carried out under a nitrogen atmosphere. Chemicals and solvents were purchased from Sigma–Aldrich and were used without further purification. Analytical TLC 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 0.040–0.063 mm). Yields refer to isolated compounds, estimated to be >97% pure as determined by ¹H NMR or HPLC. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on Bruker Avance Spectrometer operating at 300 MHz/400 MHz and 100 MHz, respectively. All chemical shift values δ and coupling constants J are quoted in parts per million and in hertz, respectively, multiplicity (s=singlet, d=doublet, t=triplet, m=multiplet, br=broad). Analytical RP-HPLC-MS was performed using an LC-MSD 1200SL Agilent with a Thermo Hypersilgold[®] column (C18, 30 mm \times 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 $^{\circ}\text{C}$; (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 were performed using a Dionex UltiMate 300 using the following parameters: flow rate of 0.5 mL/min, column temperature: 30 $^{\circ}\text{C}$, solvent system: A (MeOH) and B (0.05% TFA in H₂O), t=0–1 min: 50–60% of B then t=1–10 min: 60–100% of B and t=10–15 min: 100% of B. Intra-Red analyses were performed by FT-IR, on a Nicolet 380 ATR from Thermo and wavenumber were expressed in cm^{-1} .

4.3. General procedure

Amine (1.2 equiv) and 3-bromotoluene (1 equiv) were added to an aqueous solution of TPGS-750-M-2% (1 mL/mmol). The mixture was degassed by bubbling Argon in through (5 min). NaO-*t*-Bu (1.5 equiv), of [(allyl)PdCl]₂ (1.1%) and cBridp (4.4%) were added together to the previous solution. The mixture was stirred (at 1200 rpm) at 50 $^{\circ}\text{C}$ (2–24 h). Volatiles were evaporated and the crude residue was purified by chromatographic column on silica gel using ethyl acetate and cyclohexane as solvent.

4.4. *N*-Butyl-*N*,3-dimethylaniline (3a)

Following the general procedure, using Pd₂(allyl)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.011 mmol), cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μL , 1.0 mmol), *N*-methyl-1-butanamine (148 μL , 1.2 mmol), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (9/1), yielded **3a** as a colorless oil (117 mg, 66% yield). HPLC rt 2.85; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ 0.91–1.00 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.31–1.43 (2H, m), 1.53–1.63 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.29–3.34 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 6.52–6.56 (3H, m), 7.11–7.16 (1H, m); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 14.0, 20.4, 22.0, 29.0, 38.3, 52.6, 109.4, 112.9, 116.8, 129.0, 138.7, 149.6; HRMS (M+H⁺) (ESI⁺) 178.1587 [M–H⁺] (calcd for C₁₂H₂₀NH⁺ 178.1590).

4.5. *N,N*,3-Trimethylaniline (3b)¹⁷

Following the general procedure, using Pd₂(allyl)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.011 mmol), cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μL , 1.0 mmol), TPGS-750M (20 mg), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous dimethylamine (40%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and cyclohexane/ethyl acetate (9/1 to 5/5), yielded **3b** as a brown oil (121 mg, 90% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.30 (3H, s), 2.91 (6H, s), 6.51–6.56 (3H, m), 7.09–7.13 (1H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.9, 40.7, 109.9, 113.5, 117.6, 128.9, 138.7, 150.8.

4.6. *N*-Benzyl-3-methylaniline (3c)¹⁸

Following the general procedure, using Pd₂(allyl)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.011 mmol), cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μL , 1.0 mmol), benzylamine (130 μL , 1.2 mmol), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and cyclohexane/ethyl acetate (8/2), yielded **3c** as a colorless oil (40 mg, 20% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.30 (3H, s), 3.90–4.06 (1H, br s), 4.34 (2H, s), 6.46–6.59 (3H, m), 7.09 (1H, $J=7.5$ Hz), 7.27–7.41 (5H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.7, 48.4, 110.0, 113.6, 118.6, 127.2, 127.6, 128.6, 129.2, 139.1, 139.6, 148.3.

4.7. *N*-[(3-Methoxyphenyl)methyl]-*N*,3-dimethylaniline (3d)

Following the general procedure, using Pd₂(allyl)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.011 mmol), cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μL , 1.0 mmol), [(3-methoxyphenyl)methyl](methyl)amine (179 μL , 1.2 mmol), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and cyclohexane/ethyl acetate (8/2), yielded **3d** as a colorless oil (169 mg, 70% yield). HPLC rt 3.44; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 $^{\circ}\text{C}$) δ 2.32 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.50 (2H, s), 6.55–6.60 (3H, m), 6.78–6.86 (3H, m), 7.10–7.15 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.22–7.25 (1H, t, $J=7.5$ Hz); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 25 $^{\circ}\text{C}$) δ 22.0, 38.5, 55.2, 56.7, 109.7, 112.1, 112.4, 113.2, 117.6, 119.1, 129.0, 129.6, 138.8, 141.1, 150.0, 159.9; HRMS (M+H⁺) (ESI⁺) 242.1540 [M–H⁺] (calcd for C₁₅H₁₉NOH⁺ 242.1539).

4.8. 1-Methyl-4-(*m*-tolyl)piperazine (3e)¹⁹

Following the general procedure, using Pd₂(allyl)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.011 mmol), cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μL , 1.0 mmol), *N*-methylpiperazine (133 μL , 1.2 mmol), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and ethyl acetate/methanol (10/0 to 8/2), yielded **3e** as an orange oil (71 mg, 40% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.34 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.78 (4H, t, $J=4.8$ Hz), 3.32 (4H, t, $J=4.8$ Hz), 6.72–6.77 (3H, m), 7.18 (1H, $J=7.8$ Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.8, 45.4, 48.6, 54.7, 113.6, 117.2, 121.2, 129.0, 138.9, 139.6.

4.9. 1-Benzyl-4-(*m*-tolyl)piperazine (3f)

Following the general procedure, using Pd₂(allyl)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.011 mmol), cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μL , 1.0 mmol), *N*-benzylpiperazine (208 μL , 1.2 mmol), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL),

followed by purification using column chromatography (SiO₂) and ethyl acetate/methanol (10/0 to 8/2), yielded **3f** as an orange oil (212 mg, 80% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.34 (3H, s), 2.63 (4H, t, *J* = 5.0 Hz), 3.22 (4H, t, *J* = 5.0 Hz), 3.60 (2H, s), 6.69–6.77 (3H, m), 7.17 (1H, *J* = 7.8 Hz), 7.28–7.40 (5H, m, H arom); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.8, 49.3, 53.2, 63.1, 113.6, 116.9, 121.2, 127.1, 128.3, 129.0, 129.2, 138.5, 138.7, 151.5. LRMS (M + H⁺)(ESI⁺) 267.1 [M + H⁺] (calcd for C₁₈H₂₂N₂H⁺ 267.0).

4.10. *N*-(*m*-Tolyl)tetrahydroisoquinoline (**3g**)²⁰

Following the general procedure, using Pd₂(allyl)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.011 mmol), cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μL, 1.0 mmol), tetrahydroisoquinoline (138 μL, 1.2 mmol), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and heptane/ethyl acetate (9/1 to 7/3), yielded **3g** (orange oil, 155 mg, 70% yield) and **8** (orange solid, 23.6 mg, 10%).

4.10.1. Compound **3g**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.36 (3H, s, CH₃), 3.00 (2H, t, *J* = 5.8 Hz, CH₂), 3.56 (2H, t, *J* = 5.8 Hz, CH₂), 4.41 (2H, s), 6.68 (1H, d, *J* = 7.4 Hz), 6.79–6.84 (2H, m), 7.14–7.22 (5H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 22.0, 29.3, 46.7, 51.0, 112.4, 116.1, 119.7, 126.1, 126.4, 126.7, 128.8, 129.2, 134.7, 135.0, 139.0, 150.8.

4.10.2. 2-(3-Methylphenyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (**8**). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.38 (3H, s, CH₃), 3.14 (2H, t, *J* = 6.4 Hz, CH₂), 3.98 (2H, t, *J* = 6.4 Hz, CH₂), 7.08 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, H arom), 7.17 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H arom), 7.20–7.27 (2H, m, H arom), 7.30 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, H arom), 7.38 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H arom), 7.47 (1H, td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, H arom), 8.16 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, H arom). (M + H⁺)(ESI⁺) 238.0 [M + H⁺] (calcd for C₁₆H₁₆N₂O 238.1).

4.11. *N*-(*m*-Tolyl)pyridin-3-amine (**3h**)¹¹

Following the general procedure, using Pd₂(allyl)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.011 mmol), cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μL, 1.0 mmol), 3-aminopyridine (113 mg, 1.2 mmol), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and cyclohexane/ethyl acetate (9/1 to 5/5), yielded **3h** as a yellow solid (160 mg, 87% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.30 (3H, s), 5.64–6.70 (1H, br s), 6.80 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 6.84–6.90 (2H, m), 7.12–7.20 (2H, m), 7.38 (1H, ddd, *J* = 1.3, 2.6, 8.3 Hz), 8.13 (1H, dd, *J* = 1.3, 4.8 Hz), 8.35 (1H, d, *J* = 2.6 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.7, 115.6, 119.2, 123.2, 123.7, 123.9, 129.6, 139.7, 140.1, 140.4, 142.1, one aromatic peak was not detected and is believed to overlap with nearby signals.

4.12. *N*-(*m*-Tolyl)pyridin-2-amine (**3i**)

2-Aminopyridine (112 mg, 1.2 mmol) and 3-bromotoluene (121 μL, 1.0 mmol) were added to an aqueous solution of TPGS (2%, 1 mL/mmol). The mixture was degassed by bubbling Argon in through (5 min). Pd₂(allyl)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.011 mmol), cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) were added together to the previous solution. The mixture was stirred at 50 °C (16 h). After 16 h, a second set of Pd₂(allyl)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.011 mmol) and cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol) was added and the mixture was stirred as indicated in Table 2. The residue was purified using column chromatography (SiO₂) and ethyl acetate/cyclohexane (10/0 to 5/5), to obtain **3i** as a brown oil (120 mg, 65% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.27 (3H, s), 6.45–6.55 (1H, br s), 6.64 (1H, t, *J* = 6.2 Hz), 6.62–6.64 (2H, m), 7.04–7.06 (2H, m), 7.13 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.38–7.43 (1H, m), 8.12 (1H, *J* = 4.4 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 108.2, 115.0, 117.5, 121.1, 123.7, 129.1, 137.6,

139.2, 140.4, 148.5, 155.1; (M + H⁺)(ESI⁺) 185.1067 [M + H⁺] (calcd for C₁₂H₁₂N₂H⁺ 185.1078).

4.13. *N*-(3-Methylphenyl)pyrimidin-2-amine (**3j**)

Following the general procedure, using Pd₂(allyl)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.011 mmol), cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μL, 1.0 mmol), 2-aminopyrimidine (114 mg, 1.2 mmol), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and ethyl acetate/*n*-heptane (1/3), yielded **3j** as a white solid (17 mg, 9% yield). HPLC *t*_R 3.59; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.39 (3H, s), 6.68–6.72 (1H, t, *J* = 4.8 Hz), 6.88–6.92 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.23–7.29 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.46–7.48 (2H, m), 8.29 (1H, s), 8.43–8.45 (2H, d, *J* = 4.8 Hz); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 21.7, 112.3, 117.1, 120.6, 123.7, 128.8, 138.7, 139.5, 158.0, 160.5; HRMS (M + H⁺)(ESI⁺) 186.1027 [M + H⁺] (calcd for C₁₁H₁₁N₃H⁺ 186.1026).

4.14. 1-(*m*-Tolyl)-1H-pyrrole (**3k**)²¹

Following the general procedure, using Pd₂(allyl)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.011 mmol), cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μL, 1.0 mmol), pyrrole (82 μL, 1.2 mmol), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and ethyl acetate/cyclohexane (0/10 to 1/9), yielded **3k** as a red oil (95 mg, 60% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.43 (3H, s), 6.37 (2H, t, *J* = 2.2 Hz), 7.10–7.14 (3H, m), 7.22–7.30 (2H, m), 7.29–7.33 (1H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.4, 110.2, 117.7, 119.3, 121.3, 126.4, 129.3, 139.5, 140.8.

4.15. 1-(*m*-Tolyl)-1H-indole (**3l**)²²

Indole (135 mg, 1.2 mmol) and 3-bromotoluene (121 μL, 1.0 mmol) were added to an aqueous solution of TPGS (2%, 1 mL/mmol). The mixture was degassed by bubbling Argon in through (5 min). Pd₂(allyl)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.011 mmol), cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) were added together to the previous solution. The mixture was stirred at 50 °C (16 h). After 16 h, Pd₂(allyl)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.011 mmol) and cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol) were added and the mixture was stirred as indicated in Table 2. The residue was purified using column chromatography (SiO₂) and ethyl acetate/cyclohexane (0/10 to 2/8), to obtain **3l** as colorless oil (180 mg, 86% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.35 (3H, s), 6.58 (1H, t, *J* = 3.8 Hz), 7.07–7.32 (7H, m), 7.46–7.50 (1H, m), 7.58–7.61 (1H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 103.6, 110.6, 120.3, 121.1, 121.5, 122.3, 125.1, 127.3, 128.0, 123.2, 129.5, 135.9, 139.7, 139.8.

4.16. 1-(3-Methylphenyl)-1H-indazole (**3m**)

Following the general procedure, using Pd₂(allyl)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.011 mmol), cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μL, 1.0 mmol), indazole (142 mg, 1.2 mmol), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and CH₂Cl₂/*n*-heptane (1/1), yielded **3m** as a colorless oil (28 mg, 14% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.48 (3H, s), 7.18–7.27 (2H, m), 7.41–7.47 (2H, m), 7.53–7.57 (2H, m), 7.76–7.78 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.80–7.83 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.2 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 110.5, 119.7, 121.3, 121.4, 123.6, 125.3, 127.1, 127.5, 129.2, 135.2, 138.8, 139.6, 140.1; HRMS (M + H⁺)(ESI⁺) 209.1077 [M + H⁺] (calcd for C₁₀H₉N₃H⁺ 209.1073).

4.17. N-(4-Chlorophenyl)pyridin-3-amine (3n)²³

Following the general procedure, using Pd₂(allyl)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.011 mmol), cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol), 1-bromo-4-chlorobenzene (121 μL, 1.0 mmol), 3-aminopyridine (142 mg, 1.2 mmol), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and CH₂Cl₂/*n*-heptane (1/1), yielded **3n** as a colorless oil (156 mg, 72% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.80 (1H, s), 7.03 (2H, d, *J*=8.8 Hz), 7.21–7.28 (3H, m), 7.40 (1H, d, *J*=8.0 Hz), 8.15–8.25 (1H, br s), 8.36–8.46 (1H, br s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 119.4, 123.8, 126.8, 129.5, 140.3, 140.7, 142.4; two aromatic peaks were not detected and are believed to overlap with nearby signals.

4.18. tert-Butyl N-(*m*-tolyl)carbamate (4a)²⁴

Following the general procedure, using Pd₂(allyl)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.011 mmol), cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μL, 1.0 mmol), *tert*-butyl carbamate (129 mg, 1.2 mmol), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and heptane/ethyl acetate (95/5 to 8/2), yielded **4a** as a yellow solid (160 mg, 77% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.52 (9H, s), 2.33 (3H, s), 6.42 (1H, s), 6.85 (1H, d, *J*=7.4 Hz), 7.09 (1H, d, *J*=8.2 Hz), 7.16 (1H, dd, *J*=8.2, 7.4 Hz), 7.19 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.7, 28.5, 80.5, 115.8, 119.3, 124.0, 128.9, 138.4, 139.1, 152.9.

4.19. Benzyl *m*-tolylcarbamate (4b)²⁵

Following the general procedure, using Pd₂(allyl)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.011 mmol), cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μL, 1.0 mmol), benzyl carbamate (181 mg, 1.2 mmol), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and ethyl acetate/cyclohexane (2/8), yielded **4b** as an orange oil (165 mg, 68% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.35 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.65–6.70 (1H, br s), 6.91 (1H, d, *J*=6.4 Hz), 7.17–7.28 (4H, m), 7.36–7.44 (4H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 67.0, 124.4, 128.3, 128.4, 128.6, 128.9, 136.1, 137.7, 139.0, 153.4 two peaks are missing and are believed to overlap nearby; (HRMS (M-H)⁺(ESI⁺) 242.1181 [M+H]⁺ (calcd for C₁₅H₁₅NO₂H⁺ 242.1175).

4.20. N-(3-Methylphenyl)benzamide (4c)²⁶

Following the general procedure, using Pd₂(allyl)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.011 mmol), cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μL, 1.0 mmol), benzamide (133 mg, 1.1 mmol), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), yielded **4c** as a crude product (28% by NMR). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.34 (3H, s), 6.95 (1H, d, *J*=7.6 Hz), 7.23 (1H, dd, *J*=7.6, 7.9 Hz), 7.40 (1H, d, *J*=7.9 Hz), 7.43–7.54 (4H, m), 7.83–7.85 (3H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 117.3, 120.9, 125.4, 127.0, 128.8, 128.9, 131.8, 135.1, 137.9, 139.0, 165.7 (C=O).

4.21. N-(3-Methylphenyl)thiophene-2-carboxamide (4d)²⁶

Following the general procedure, using Pd₂(allyl)₂Cl₂ (18.3 mg, 0.05 mmol), cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μL, 1.0 mmol), 2-thienylamide (152 mg, 1.2 mmol), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and ethyl acetate/*n*-heptane (1/9), yielded **4d** as a brownish oil (46 mg, 21% yield). HPLC (rt 3.97); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.28 (3H, s), 6.90–6.92 (1H, d, *J*=7.8 Hz), 7.03–7.05 (1H, dd, *J*=3.7, 5.0 Hz), 7.15–7.19 (1H, t, *J*=7.8 Hz), 7.37–7.39 (1H, d, *J*=7.8 Hz), 7.45 (1H, s),

7.47–7.49 (1H, dd, *J*=1.1, 5.0 Hz), 7.64–7.65 (1H, dd, *J*=1.1, 3.7 Hz), 8.00 (1H, s); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 117.6, 121.2, 125.4, 127.8, 128.6, 128.8, 130.8, 137.6, 138.9, 139.5, 160.3; HRMS (M+H)⁺(ESI⁺) 218.0630 [M+H]⁺ (calcd for C₁₂H₁₁NO₂H⁺ 218.0634).

4.22. (*m*-Tolyl)pyrrolidin-2-one (4f)²⁷

Following the general procedure, using Pd₂(allyl)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.011 mmol), cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μL, 1.0 mmol), pyrrolidin-2-one (85 μL, 1.2 mmol), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and heptane/ethyl acetate (8/2 to 5/5), yielded **4f** as a yellow solid (140 mg, 80% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.13 (2H, quint, *J*=7.8 Hz), 2.34 (3H, s), 2.58 (2H, t, *J*=7.8 Hz), 3.83 (2H, t, *J*=7.8 Hz), 6.94 (1H, d, *J*=8.0 Hz), 7.23 (1H, t, *J*=8.0 Hz), 7.35 (1H, d, *J*=8.0 Hz), 7.42 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16.1, 21.6, 32.8, 49.0, 117.2, 120.8, 125.4, 128.6, 138.7, 139.3, 174.1.

4.23. 1-(2-Hydroxyethyl)-3-(*m*-tolyl)imidazolidin-2-one (4g)

Following the general procedure, using Pd₂(allyl)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.011 mmol), cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μL, 1.0 mmol), 1-(2-hydroxyethyl)imidazolidin-2-one (156 mg, 1.2 mmol), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and ethyl acetate, yielded **4g** as an orange oil (180 mg, 81% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.36 (3H, s), 3.43 (2H, t, *J*=5.1 Hz), 3.57 (2H, t, *J*=8.1 Hz), 3.79–3.83 (4H, m), 6.88 (1H, d, *J*=7.2 Hz), 7.22 (1H, t, *J*=7.8 Hz), 7.28–7.31 (1H, m), 7.38 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.7, 43.0, 43.2, 47.5, 61.3, 114.7, 118.4, 123.5, 128.6, 138.6, 140.2, 159.1; HRMS (M-H)⁺(ESI⁺) 221.1290 [M-H]⁺ (calcd for C₁₂H₁₄N₂O₂H⁺ 221.1284).

4.24. 1,3-Dimethyl-1-(3-methylphenyl)urea (4h)

Following the general procedure, using Pd₂(allyl)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.011 mmol), cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (242 μL, 2.0 mmol), 1,3-dimethylurea (88 mg, 1.0 mmol), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate 3/7 to ethyl acetate, yielded **4h** as a brownish oil (115 mg, 65% yield). HPLC (rt 3.15); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.33 (3H, s), 2.68 (3H, d, *J*=4.8 Hz), 3.20 (3H, s), 4.29 (1H, br), 6.99 (d, 2H, *J*=7.8 Hz), 7.07 (d, 1H, *J*=7.8 Hz), 7.25 (t, 1H, *J*=7.6 Hz); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 21.2, 27.4, 37.1, 124.3, 127.9, 128.0, 129.7, 140.0, 143.4, 158.0; HRMS (M-H)⁺(ESI⁺) 179.1180 [M+H]⁺ (calcd for C₁₀H₁₄N₂O⁺ 179.1179).

4.25. 4-Methyl-N-(pyridin-3-yl)pyridin-2-amine (5a)

Following the general procedure, using Pd₂(allyl)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.011 mmol), cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol), 2-chloropyridine (111 μL, 1.0 mmol), 3-aminopyridine (113 mg, 1.2 mmol), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and ethyl acetate/methanol (10/0 to 90/10), yielded **5a** as a white solid (180 mg, 92% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.23 (3H, s), 6.57–6.63 (2H, m), 7.03–7.12 (1H, br s), 7.20 (1H, dd, *J*=4.8, 8.3 Hz), 7.94 (1H, ddd, *J*=1.2, 2.4, 8.3 Hz), 8.05 (1H, d, *J*=5.9 Hz), 8.20 (1H, d, *J*=1.2, 4.6 Hz), 8.55 (1H, d, *J*=2.4 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.2, 109.6, 117.3, 123.7, 126.2, 137.7, 141.6, 143.0, 147.8, 149.0, 155.5; HRMS (M-H)⁺(ESI⁺) 186.1024 [M+H]⁺ (calcd for C₁₁H₁₁N₃H⁺ 186.1025).

4.26. Di(pyridin-3-yl)amine (5b)²⁸

Following the general procedure, using Pd₂(allyl)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.011 mmol), cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol), 3-chloropyridine (113 mg, 1.0 mmol), 3-pyridinamine (113 mg, 1.2 mmol), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and ethyl acetate/methanol(10/0 to 9/1), yielded **5b** as a white solid (120 mg, 92% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.99 (1H, s), 7.20 (2H, dd, *J*=4.6, 8.1 Hz), 7.41 (2H, d, *J*=7.3 Hz), 8.20 (2H, d, *J*=4.4 Hz), 8.39 (2H, d, *J*=2.2 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 121.5, 123.7, 137.5, 139.9, 142.6.

4.27. N-(Pyridin-3-yl)pyrazin-2-amine (5c)²⁹

Following the general procedure, using Pd₂(allyl)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.011 mmol), cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol), 2-chloropyrazine (89 μL, 1.0 mmol), 3-aminopyridine (113 mg, 1.2 mmol), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and ethyl acetate/methanol(10/0 to 90/10), yielded **5c** as a white solid (130 mg, 75% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (1H, s), 7.28–7.33 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.17–8.33 (4H, m), 8.72 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 123.7, 126.3, 133.9, 135.6, 136.5, 141.3, 141.6, 143.8, 151.8.

4.28. 5-Phenyl-N-(pyridin-3-yl)pyridazin-3-amine (5d)

Following the general procedure, using Pd₂(allyl)₂Cl₂ (1.0 mg, 0.0027 mmol), cBridp (3.9 mg, 0.011 mmol), 3-chloro-5-phenylpyridazine (48 mg, 0.25 mmol), 3-pyridinamine (28 mg, 0.3 mmol), and NaO-*t*-Bu (36 mg, 0.38 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (1/3 to 1/1), yielded **5d** as a pale yellow solid (50 mg, 80% yield). HPLC *rt* 3.06; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.51 (1H, d, *J*=1.9 Hz), 7.56–7.62 (3H, m), 7.89–7.85 (3H, m), 8.45 (1H, d, *J*=5.3 Hz), 8.54 (1H, dd, *J*=1.7, 8.7 Hz), 9.27–9.26 (1H, d, *J*=1.9 Hz), 9.46–9.45 (1H, d, *J*=1.7 Hz), 10.30–10.35 (1H, br s); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 113.9, 126.9, 127.5, 130.0, 130.7, 131.8, 133.8, 134.4, 136.8, 139.6, 140.0, 144.9, 157.3; HRMS (M+H)⁺ (ESI⁺) 249.1133 [M+H]⁺ (calcd for C₁₅H₁₂N₄H⁺ 249.1135).

4.29. N-(Thiophen-3-yl)pyridine-3-amine (5f)

Following the general procedure, using Pd₂(allyl)₂Cl₂ (18.3 mg, 0.05 mmol), cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol), 3-bromothiophene (94 μL, 1.0 mmol), 3-pyridinamine (113 mg, 1.2 mmol), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (Si-C18) and water-TEA (0.05%)/methanol(9/1 to 5/5), yielded **5f** as a yellow solid (105 mg, 60% yield). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.10 (1H, dd, *J*=1.5, 5.1 Hz), 7.28 (1H, dd, *J*=1.5, 3.0 Hz), 7.64 (1H, dd, *J*=3.0, 5.1 Hz), 7.82 (1H, dd, *J*=5.3, 8.5 Hz), 8.00 (1H, dd, *J*=2.5, 8.7 Hz), 8.25 (1H, d, *J*=5.3 Hz), 8.44 (1H, d, *J*=2.6 Hz), 9.49 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 109.0, 122.8, 126.5, 127.2, 127.4, 127.7, 131.1, 138.0, 143.9; HRMS (M+H)⁺ (ESI⁺) 177.0480 [M+H]⁺ (calcd for C₉H₈N₂S⁺ 177.0481).

4.30. 2-Chloro-5-methyl-N-(pyridin-3-yl)pyrimidin-4-amine (5g) and 5-ethyl-2-N,4-N-bis(pyridin-3-yl)pyrimidine-2,4-diamine, 2TFA (6)

Following the general procedure, using Pd₂(allyl)₂Cl₂ (18.3 mg, 0.05 mmol), cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol), 2,4-dichloro-5-methylpyrimidine (163 mg, 1.0 mmol), 3-pyridinamine (94 mg,

1.0 mmol), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using two column chromatographies one (SiO₂) and CH₂Cl₂/methanol(95/5 to 9/1), yielded **5g** (white solid, 33 mg, 14%) and (Si-C18) and water-TEA (0.05%)/methanol(9/1 to 0/1), **6** (white solid, 169 mg, 43%).

4.30.1. Compound **5g**. HPLC *rt* 2.44; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.11 (3H, s, CH₃), 7.20–7.23 (1H, dd, *J*=4.8, 8.4 Hz), 7.60–7.68 (1H, br s), 7.90 (1H, s), 8.10–8.13 (1H, ddd, *J*=1.5, 2.5, 8.4 Hz), 8.21–8.22 (1H, dd, *J*=1.5, 4.8 Hz), 8.62–8.63 (1H, d, *J*=2.5 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 13.6, 113.7, 123.7, 129.0, 135.3, 142.7, 144.8, 156.6, 158.0, 160.1; HRMS (M+H)⁺ (ESI⁺) 221.0588 [M+H]⁺ (calcd for C₁₀H₉ClN₄H⁺ 221.0588).

4.30.2. Compound **6** (TFA salt). HPLC *rt* 2.63; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.22 (3H, s), 7.76–7.82 (2H, m), 8.15 (1H, s), 8.43 (1H, d, *J*=5.4 Hz), 8.45 (1H, d, *J*=8.3 Hz), 8.53 (1H, dd, *J*=1.3, 5.1 Hz), 8.55 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 9.15 (1H, d, *J*=2.1 Hz), 9.19 (1H, d, *J*=2.4 Hz), 9.40–9.46 (1H, br s), 10.35–10.38 (1H, br s), 13.40–13.55 (2H, br s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 13.8, 109.6, 116.5 (q, *J*=293 Hz), 126.2, 126.8, 132.7, 133.2, 134.8, 136.0, 138.1, 138.4, 126.8, 139.3, 139.8, 154.1, 155.9, 159.3 (q, *J*=35 Hz), 159.5; HRMS (M+H)⁺ (ESI⁺) 279.1348 [M+H]⁺ (calcd for C₁₅H₁₄N₆H⁺ 279.1353).

4.31. N-(2-Chloro-5-methylpyrimidin-4-yl)-4-methoxybenzamide (9a) and N-(4-hydroxy-5-methylpyrimidin-2-yl)-4-methoxybenzamide (10a)

Following the general procedure, using Pd₂(allyl)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.011 mmol), cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol), 2,4-dichloro-5-methylpyrimidine (116 μL, 1.0 mmol), 4-methoxybenzamide (181 mg, 1.2 mmol), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and ethyl acetate/cyclohexane (80/20 to 10/0), yielded **9a** and **10a** as a mixture (ratio: 66/34) as a white solid (240 mg, 87% yield). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.09 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.87 (1H, s), 3.97 (1H, s), 6.89 (0.7H, d, *J*=8.9 Hz), 6.89 (1.2H, d, *J*=8.9 Hz), 7.32 (0.3H, s), 7.53 (0.7H, s), 7.87 (1.3H, d, *J*=8.9 Hz), 7.91 (0.7H, d, *J*=8.9 Hz), 7.98 (1H, s), 8.55 (0.3H, s); in DMSO-*d*₆, the δ of the two methyl groups bared by the pyrimidine cycle was 1.83 for **9a** and 1.94 for **10a**; ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 13.7, 55.3, 113.3, 117.5, 129.4, 151.4, 158.0, 161.6, 167.5, 173.6, one peak is missing and is believed to relax badly; HRMS (M+H)⁺ (ESI⁺) of **9a** 166.9981 [M+H]⁺ (calcd for C₅H₇ClN₂O₂Na⁺ 166.9988), amide was hydrolyzed during the analysis.

4.32. N-Benzyl-2-chloro-5-methylpyrimidin-4-amine (9b) and 2-(benzylamino)-5-methylpyrimidin-4-ol (10b)

Following the general procedure, using Pd₂(allyl)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.011 mmol), cBridp (15.5 mg, 0.044 mmol), 2,4-dichloro-5-methylpyrimidine (117 μL, 1.0 mmol), benzylamine (109 μL, 1.0 mmol), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using (Si-C18) and water-TEA (0.05%)/methanol(9/1 to 0/1), and, yielded **9b** as a white solid (168 mg, 72% yield) and **10b** as a white solid (33 mg, 14% yield).

4.32.1. Compound **9b**. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.13 (3H, s), 4.79–4.81 (2H, d, *J*=2.4 Hz), 7.31–7.34 (5H, m), 7.80 (1H, s), 7.90–7.96 (1H, br s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 13.0, 46.1, 114.1, 128.3, 128.3, 128.9, 135.9, 143.1, 152.0, 162.6; HRMS (M+H)⁺ (ESI⁺) 234.0791 [M+H]⁺ (calcd for C₁₂H₁₂ClN₃H⁺ 234.0793).

4.32.2. Compound **10b**. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.27 (3H, s), 4.70–4.74 (2H, br s), 7.33–7.373 (5H, m), 8.06 (1H, s), 9.86–9.92 (1H, br s), 12.57 (1H, br s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 15.5, 45.6,

114.0, 118.6, 128.1, 128.9, 136.1, 146.2, 153.8; HRMS (M+H)⁺(ESI⁺) 216.1127 [M+H]⁺ (calcd for C₁₂H₁₃N₃O⁺ 216.1131).

4.33. *tert*-Butyl indoline-1-carboxylate (12)³⁰

Following the general procedure, using Pd₂(allyl)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.011 mmol), cRdp (15.5 mg, 0.044 mmol), *tert*-butyl *N*-[2-(2-bromophenyl)ethyl]carbamate (300 mg, 1.0 mmol), and NaO-*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and EtOAc/*n*-heptane (1/9), yielded **12** as a yellow oil (185 mg, 84%); HPLC rt 4.41; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.57 (9H, s), 3.09 (2H, t, *J* = 8.7 Hz), 3.94 (2H, t, *J* = 8.7 Hz), 6.92 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.10–7.9 (2H, m), 7.75–7.84 (1H, br s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 27.3, 28.5, 47.6, 80.4 (br), 114.7, 122.1, 124.7 (br), 127.4, 130.9 (br), 143.0 (br), 152.6.

Acknowledgements

This project was supported by the University of Strasbourg (UdS), and the National Center of Scientific Research (CNRS).

Supplementary data

¹H and ¹³C NMR charts of the reported compounds, solubility graphs. Supplementary data associated with this article can be found in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2014.03.083>.

References and notes

1. (a) Hartwig, J. F. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *21*, 1416; (b) Muel, A. R.; Buchwald, S. L. *Org. Chem.* **2002**, *29*, 131; (c) *Modern Amine Synthesis*; Ricci, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2006; (d) Schlurman, B.; Scholz, D. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1699; (e) Sarry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338; (f) Sarry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 77.
2. Bellar, M.; Bolm, C. *Transition Metals for Organic Chemistry: Synthesis, Building Blocks and Fine Chemicals*, 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
3. (a) Warts, P.; Petri, L. H.; Xu, S. M.; Hewitt, B.; Sherman, L.; Platt, M.; Muel, A.; Mühlrad, H.; Wang, L. M.; Sato, J. M.; Lee, M. H.; Clumet, S.; Muta, C.; Hsieh, T.; Tasker, A. S. *Chem. Adv. Chem. Lett.* **2009**, *18*, 4724; (b) Bauer, D.; Whittington, D. A.; Coxson, A.; Bready, B.; Harriman, V.; Biele, F.; Polverino, A.; Harmanar, J. C. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4844; (c) Cooper, T. W. J.; Casapieri, L. B.; Macdonald, S. J. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 8082.

4. (a) Li, C. J.; Trice, B. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3695; (b) Butler, R. N.; Coyne, A. G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5103; (c) Kovari, D. N.; Kumar, D.; Seth, S.; Chakrabarti, A. K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1136; (d) Kovari, D. N.; Jadhav, D. K.; Chakrabarti, A. K. *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 298; (e) Kovari, D. N.; Kumar, D.; Chakrabarti, A. K. *Green Chem.* **2013**, *15*, 756; (f) Seth, S.; Roy, S. R.; Pinolia, B. V.; Chakrabarti, A. K. *Chem. Commun.* **2013**, 2800; (g) Kovari, D. N.; Kumar, D.; Baral, R.; Chakrabarti, A. K. *Green Chem.* **2012**, *14*, 3329; (h) Chakrabarti, A. K.; Baral, R.; Roy, S.; Jadhav, D. K.; Khan, G.; Chakrabarti, A. K. *Org. Chem.* **2009**, *34*, 133; (i) Chakrabarti, A. K.; Roy, S.; Chakrabarti, A. K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3239; (j) Khabib, T. U.; Kumar, R.; Chakrabarti, A. K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4433; (k) Arim, N.; Saito, M. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3645; (l) Naitaya, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Folini, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *44*, 3275.
5. (a) Kumar, D.; Seth, S.; Kovari, D. N.; Bhagat, S.; Chakrabarti, A. K. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 1597; (b) Parich, N.; Kumar, D.; Roy, S. R.; Chakrabarti, A. K. *Chem. Commun.* **2011**, 1797; (c) Sharma, G.; Kumar, R.; Chakrabarti, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4209; (d) Yamabe, K.; Sun, X. M.; Kobayashi, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10103; (e) Breslow, R. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 199.
6. (a) Lipschutz, B. H.; Ghossein, S. *Adv. Chem. Ser.* **2008**, *41*, 59; (b) Lipschutz, B. H.; Ghossein, S. *Adv. Chem. Ser.* **2012**, *45*, 3.
7. (a) Lipschutz, B. H.; Abela, A. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5329; (b) Lipschutz, B. H.; Neeson, T. E.; Abela, A. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1333; (c) Nishikata, T.; Lipschutz, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12103; (d) Jalev, N. A.; Gálvez, E.; Lipschutz, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17707.
8. (a) Lipschutz, B. H.; Jalev, N. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1120; (b) Lipschutz, B. H.; Jalev, N. A.; Leung, W. W. Y.; Benjannet, B.; Krasovskii, D. V. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5031.
9. Lipschutz, B. H.; Ghural, S.; Abela, A. R.; Muzer, R.; Nishikata, T.; Dreyfus, C.; Kravosky, A.; Garson, K. D.; Galswood, R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4379.
10. (a) Lipschutz, B. H.; Chung, D. W.; Rich, B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5753.
11. Lipschutz, B. H.; Chung, D. W.; Rich, B. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1717. E-mail: bhl@lipsc.edu
12. Jalev, N. A.; Doherty, S.; Lipschutz, B. H. *Chem. Chem.* **2014**, *10*, 1460.
13. Calculated by chemaxon[®].
14. Kevin, W.; Anderson, K. W.; Tanabe, B. E.; Hsiao, T. R.; Altman, A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6523.
15. (a) Salomé, C.; Schmitt, M.; Bouzougnon, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7708; (b) Yiu, J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1191.
16. Experimental results: see Supplementary data.
17. Dichiarante, V.; Egnou, M.; Albiak, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1271.
18. Yu, X.; Liu, C.; Jiang, L.; Wu, Q. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6184.
19. Kunciarani, A.; Nayak, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1523.
20. Inoue, E.; Sumihama, D.; Sudo, A.; Wirth, C.; Farès, C.; Kusunoki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8106.
21. Choi, W.; Wang, J. *Organometallics* **2013**, *32*, 1958.
22. Ito, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 720.
23. Manno, T. R.; Bhakalov, J. R.; Jacob, M. R.; Khan, S. I.; Walker, L. A.; Ahlhorst, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2376.
24. Strazzolini, P.; Millani, T.; Guzman, A. G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9033.
25. Mukaiyama, T.; Iwanami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 72.
26. Lee, C. K.; Yu, J. S.; Ji, Y. H. *J. Meteracycl. Chem.* **2002**, *39*, 1319.
27. Yang, F.; Tan, Y. C.; Chua, G. L.; Lim, G. S.; Liu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1159.
28. Hasegawa, J. I.; Valljirigall, L.; Prati, D. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6926.
29. Shen, Q.; Ogata, T.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6540.
30. Landge, K. P.; Jang, K. S.; Lee, S. Y.; Cho, H. Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5005.

2.2.1. Développement d'un système catalytique universel pour la réaction de Buchwald-Hartwig dans l'eau

Au vue des nombreuses limitations de ce système catalytique, nous avons poursuivi nos efforts dans le développement d'un nouveau système catalytique i) applicable à un plus grand nombre de classes d'amines et 2) permettant la mise en jeu de composés très peu solubles. Dans cette optique, nous avons utilisé une réaction modèle mettant en jeu le 3-bromotoluène et le 4-méthoxybenzamide (Schéma 37).

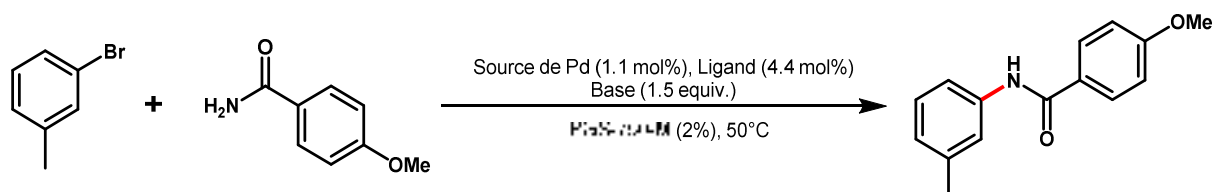


Schéma 37. Réaction modèle pour la mise au point de la réaction de Buchwald-Hartwig

Nous avons choisi de travailler au départ d'un dérivé d'amide, car cette classe d'amine est peu efficace dans le système catalytique ([Pd(allyl)Cl]₂, c-BRIDP, *t*-BuONa) précédemment décrit par Lipshutz (Rdts <30%, Schéma 36). Notre travail a consisté dans un premier temps à étudier l'impact de 4 paramètres : la source de palladium, le ligand, la base et le surfactant. Nous avons ainsi pu

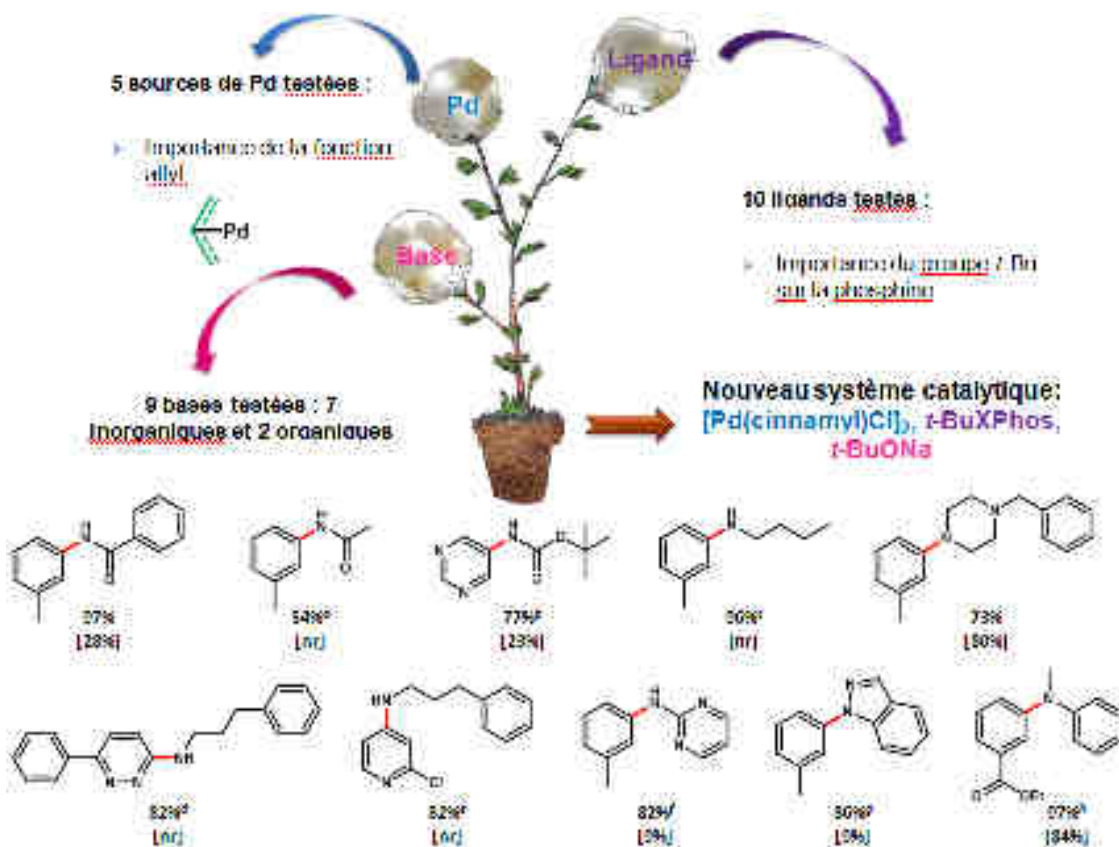


Figure 98. Optimisation et scope du nouveau système catalytique

^aUtilisation de 5 equiv. de nucléophile et de TPGS-750-M (5%); ^b[Pd(cinnamyl)Cl]₂ (2 mol%) et *t*-BuXPhos (8 mol%); ^cUtilisation de 5 equiv. de nucléophile; ^d[Pd(cinnamyl)Cl]₂ (5 mol%) et de TPGS-750-M (5%, concentration 0.5M); ^e[Pd(cinnamyl)Cl]₂ (2 mol%); ^f[Pd(cinnamyl)Cl]₂ (5 mol%); ^gPd₂(dba)₃ (5 mol%); ^h3h à ta; nr = non réalisé; les résultats entre crochets correspondent aux rendements obtenus avec le système catalytique décrit par le Pr. Lipshutz.

mettre en lumière un nouveau système catalytique composé de $[(\text{cinnamyl})\text{PdCl}_2]$ (1 mol%), de *t*-BuXPhos (4.4 mol%) et de *t*-BuONa (1.5 equiv.) efficace dans le TPGS-750-M (2%) à 50 °C (Figure 98). Ce système catalytique est universel puisque nous avons montré son efficacité 1) pour les amides (aliphatiques et aromatiques), 2) les amines primaires aliphatiques et hétérocycliques, 3) les amines secondaires cycliques ou acycliques, 4) les carbamates et 5) les dérivés d'anilines (Figure 98). Il est à noter que sous nos conditions de réaction, aucune trace de double *N*-arylation n'a été observée avec les amines aliphatiques primaires. De plus, ce système est efficace au départ de dérivés hautement insolubles puisque le produit de la *N*-arylation mettant en jeu la 3-chloro-6-phénylpyridazine a été isolé avec un rendement de 81%.

La montée en échelle (de 1 mmol à 10 mmol), pour sa potentielle application industrielle, a été effectuée de manière quasi-quantitative sur la réaction modèle (Schéma 38).

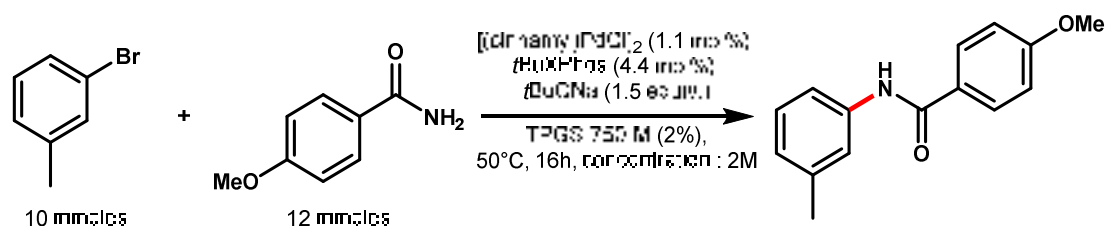


Schéma 38. Montée en échelle de la réaction modèle

Enfin, nous avons appliqué notre méthodologie pour synthétiser un bloqueur sélectif des $\text{NaV}_{1.8}$, un dérivé de 5-aryl-2-furfuramide ayant prouvé son efficacité dans un modèle de douleur neuropathique. Pour se faire, 2 réactions métallocatalysées séquentielles ont été effectuées en milieu micellaire (Suzuki-Miyaura et Buchwald-Hartwig, Schéma 39) et ainsi nous avons pu améliorer de manière significative l'impact environnemental²⁹⁰ (Facteur E de 15 contre 205 pour la synthèse de la littérature).

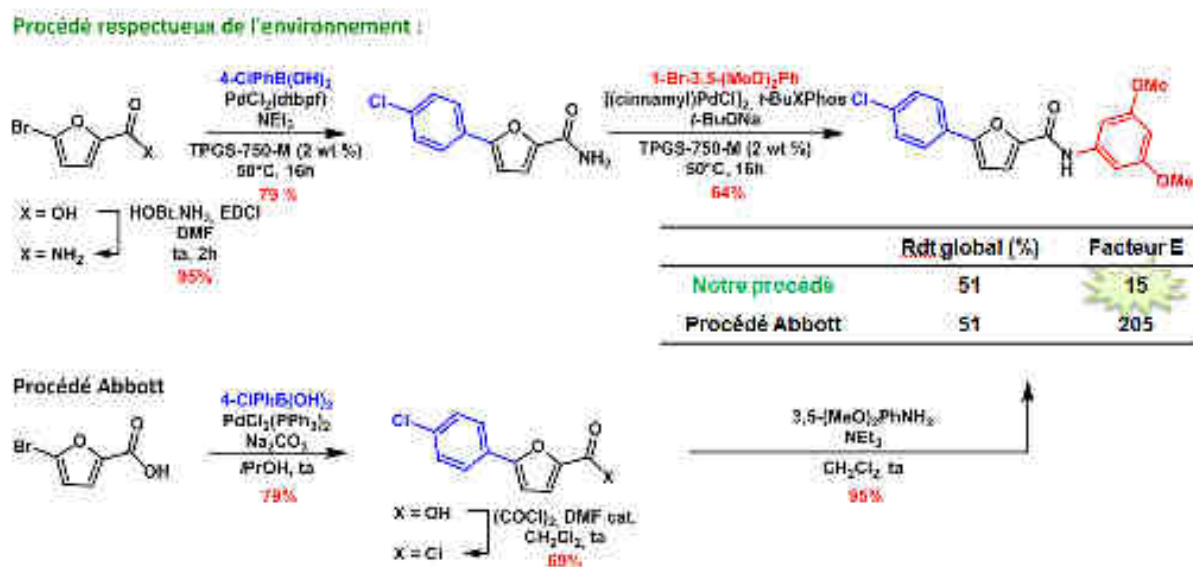


Schéma 39. Synthèse du dérivé de 5-aryl-2-furfuramide 22

Pour finir, nous avons montré la possibilité de recycler le milieu micellaire. Pour ce faire, nous avons choisi d'utiliser la réaction de couplage entre le 3-bromotoluène et la 2-aminopyridine, nécessitant 5 mol% de palladium. Au 4^{ème} cycle, le produit désiré est isolé avec une efficacité de 76% (Figure 99).

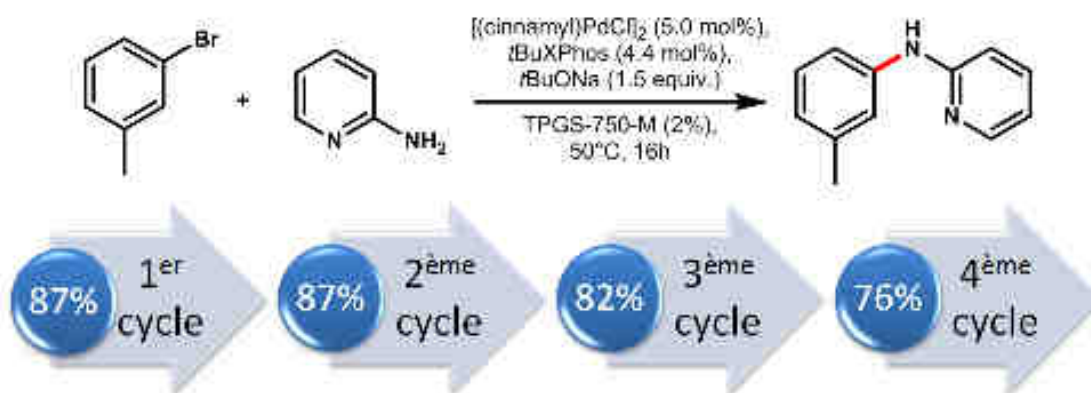


Figure 99. Recyclage du milieu micellaire

L'ensemble de ce travail a fait l'objet d'une publication présentée dans l'article suivant :

t-BuXPhos : a highly efficient ligand for Buchwald-Hartwig coupling in water

Patrick Wagner, Maud Bollenbach, Christelle Doebelin, Frédéric Bihel, Jean-Jacques Bourguignon, Christophe Salomé, Martine Schmitt

Green Chem. **2014**, *16*, 4170-4178.

Les annexes et la partie expérimentale sont disponibles respectivement en Annexe 2, page 257 et dans la Partie expérimentale, page 441.

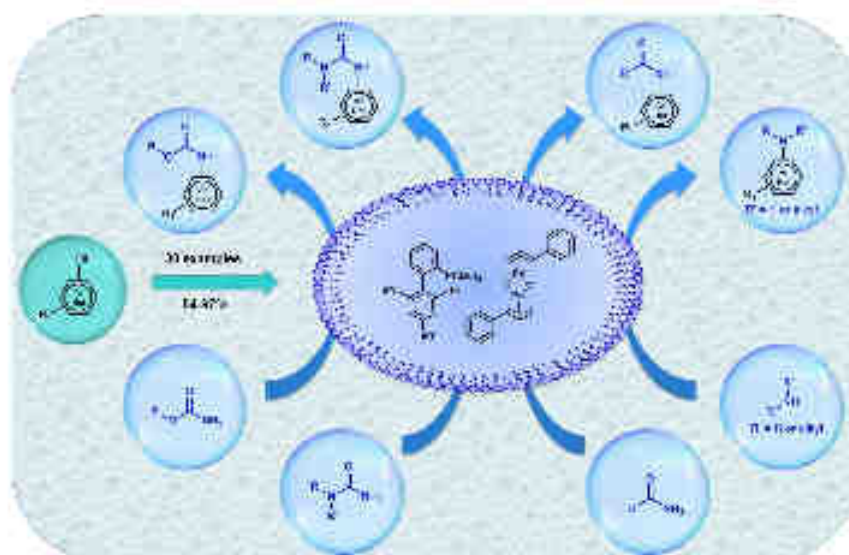


Figure 100. Mise au point d'un système catalytique universel pour la formation de la liaison C-N en milieu aqueux

Green Chemistry



PAPER

View Article Online
View Journal | View IssueCite this: *Green Chem.*, 2014, **16**, 4170Received 9th May 2014
Accepted 1st July 2014
DOI: 10.1039/c4gc00853g

www.rsc.org/greenchem

t-BuXPhos: a highly efficient ligand for Buchwald–Hartwig coupling in water†Patrick Wagner,^a Maud Bollenbach,^a Christelle Doebelin,^a Frédéric Bihel,^a Jean-Jacques Bourguignon,^b Christophe Salomé^{a,b} and Martine Schmitt^{a*}

An efficient and versatile 'green' catalytic system for the Buchwald–Hartwig cross-coupling reaction in water is reported. In an aqueous micellar medium, the combination of *t*-BuXPhos with [Cinnamyl]PdCl₂ showed excellent performance for coupling arylamides or chlorides with a large set of amines, amides, ureas and carbamates. The method is functional-group tolerant, proceeds smoothly (50 to 50 °C) and provides rapid access to the target compounds in good to excellent isolated yields. When applied to the synthesis of a known NAV1B-modulator, this method led to a significant improvement of the E-factor in comparison with classical organic synthesis.

Introduction

As key structural cores of various bioactive natural or synthetic products and organic materials, nitrogen-containing heterocyclic compounds are of considerable biological and chemical significance.^{1–7} In recent years, transition-metal assisted amination of aryl or heteroaryl halides has been developed as the most viable and direct method for the synthesis of a large variety of substituted arylamines.¹ Although these metal-catalysed cross-coupling reactions have been developed increasingly in organic synthesis, they, in general, are still poorly adapted to fit the principles of green chemistry.^{2a,b}

Recent focus on the "green-ness" of a chemical process has resulted in the development of various synthetic procedures that can be carried out under "green" conditions in or on water.^{2a,c} Conducting transition metal-catalysed cross-coupling chemistry in water, instead of organic solvents could have a number of potential benefits in terms of cost, environmental impact, safety, and impurity profiles.^{2a–g} However, solubility of the reagents in water was an issue.^{2a} To overcome this, the concept of micellar catalysis was introduced where the reactants are solubilized in the aqueous phase with help of surfactants. Several amphiphilic compounds were reported to form

nanomicellar reactors in water, providing a convenient lipophilic medium in which cross-coupling reactions can take place.⁷

Since 2008, Lipshutz *et al.* have published a series of papers^{8–13} demonstrating the viability of surfactant-promoted transition metal-catalysed chemistry in water. They have shown that polyoxyethanyl-*n*-tocopheryl succinate (TPCS-750-M), a non-ionic amphiphile, allows important cross-coupling reactions such as metathesis,¹⁰ Suzuki–Miyaura,¹¹ Heck,¹² and Sonogashira reactions¹³ to be carried out on water.

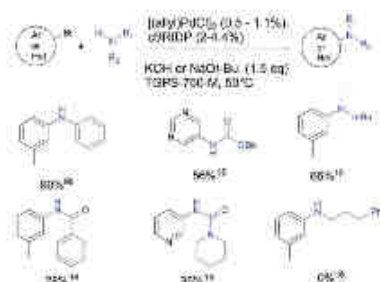
More recently, they have expanded the range of application of surfactant-promoted chemistry to N-arylation reactions through the Buchwald–Hartwig reaction.^{13–15} They demonstrated that Takasago's eBRIDP ligand in combination with [allyl]PdCl₂ generates a highly efficient catalytic system for the Buchwald–Hartwig reaction. However, further studies demonstrated that this catalytic system has some drawbacks. While eBRIDP displayed high yields for aniline derivatives¹⁶ and moderate to good yields for protected NH groups (carbamates, sulfonamides or ureas)^{15,16} in Pd-mediated coupling reactions, it failed when other classes of amines were employed.¹⁶ For example, we have previously demonstrated that benzamides are rather poor substrates under Lipshutz's conditions, leading to only 28% conversion in the presence of 3-bromotoluene after 16 h.²⁸ Moreover, while secondary amines were readily cross-coupled in the presence of eBRIDP, no reaction was observed with primary amines (Scheme 1).

Improvements in Buchwald–Hartwig reactions have relied on the increased reactivity and stability of the metal catalyst using more effective ligands.^{17–20} Despite significant research efforts, a single catalyst system that can couple a broad range of amines and amides with aryl- or heteroaryl halides is unknown. This led us to explore other reaction conditions in order to broaden the scope of the Buchwald–Hartwig reaction

^aLaboratoire d'Innovation Thérapeutique, UMR 7208, Faculté de Pharmacie, Université de Strasbourg, 24 route du Rhin, BP 60024, 67061 Illkirch, France. E-mail: mschmitt@unistra.fr

^bLaboratoire de Biotechnologie, UMR 7195, Faculté de Pharmacie, Université de Strasbourg, 24 route du Rhin, BP 60024, 67061 Illkirch, France. E-mail: salome@unistra.fr

† Electronic supplementary information (ESI) available: ¹H and ¹³C spectra, calculations of the E factors and % atom economy. See ESI for details. DOI: 10.1039/c4gc00853g



Scheme 1 Scope of the Buchwald-Hartwig reaction in water using $[\text{allyl}]\text{PdCl}_2/\text{cBRIDP}$ as the catalytic system.

under micellar conditions. Herein, we present a full report of a catalyst system that allows the cross-coupling of aryl and heteroaryl halides to a large set of amines, including primary and secondary amines, aryl and heteroaryl amines, amides, ureas, and azaheterocycles.

Results and discussion

In our initial screening experiments, 3-bromotoluene **1** and 4-methoxybenzamide **2** were used as the prototypical substrates to establish the most suitable reaction conditions (Fig. 1) for our new catalyst system. We chose an amide as substrate because this functional group was found to be poorly reactive under previously reported conditions. In the first step, using an aqueous solution of TPGS-750-M (2 wt%), a set of fifteen ligands were evaluated in combination with $[\text{allyl}]\text{PdCl}_2$ in the presence of NaOt-Bu at 50 °C. The use of Takasago's cBRIDP ligand gave about 20% of the desired amide **3b** (Fig. 1, bar L₁). In comparison, the less bulky Cy-cBRIDP was much less active as no reaction was observed (bar L₁).

Replacement of the cBRIDP by JohnPhos showed weak coupling activity as only 12% of the expected *N*-arylated compound was obtained (bar L₁). As previously observed, replacement of the *t*-Bu group of the phosphine with cyclohexane was completely inefficient (compare bars L₁ with L₂, L₃ with L₄ and L₅ with L₆). On comparing JohnPhos-related ligands (bars L₃ to L₁₀), it was clear that the degree of substitution on the *ortho*-phenylbenzene plays an important role in the catalytic activity of the ligand. The use of *t*-BuXPhos led to 65% of **3b** after 2 h and 82% after 16 h (bar L₇). The presence of the four methyl group in tetra methyl-*t*-BuXPhos led to a less active ligand (only 50% of conversion after 16 h, bar L₇). A combination of electron-donating (OMe) and sterically hindered groups (iPr) in *t*-BuBrettPhos afforded the most active ligand (85% of conversion, bar L₈). When *t*-BuBrettPhos was replaced by AdBrettPhos,²⁰ the isolated yield dropped from 85% to 73% (bars L₈ and L₁₀). With the heterobiaryl monophosphine ligand BippyPhos,²¹ only 59% of the desired product was obtained (bar L₁₁). No reaction occurred with the use of mixed P, N donor ligand Mor-DalPhos²² (bar L₁₂). Bidentate

phosphine ligands (*t*-BuXantphos, bar L₁₁) or ferrocene based ligands including JosiPhos²³ or QPhos²⁴ were found to be totally inefficient (bars L₁₂ and L₁₃). Since there was not much difference in potency between *t*-BuBrettPhos and *t*-BuXPhos (compare bars L₈ and L₅), we chose to use the cheaper *t*-BuXPhos for our reaction.

In the Buchwald-Hartwig reaction, the choice of the base can significantly influence the efficiency of the coupling.¹⁰

Among common inorganic bases, CsOH in the presence of the catalytic system $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ and *t*-BuXPhos appeared to be slightly more effective (85%, bar 3, Fig. 2) than NaOt-Bu (82%, bar 1), while KOH, NaOH and K₃PO₄ gave slightly lower yields (bars 5, 6 and 9). Mineral bases such as Cs₂CO₃ and CsF led to poor yields (bars 2 and 4), as well as the use of organic bases such as DABCO and DBU (bars 7 and 8).

Finally, a brief study on the reactivity of several readily-available Pd catalysts was carried out. As shown in Table 1, when PdCl₂ or Pd(OAc)₂ were used in association with *t*-BuXPhos in the presence of NaOt-Bu, no trace of the product was observed even after 16 h (entries 1 and 2). Pd₂(dba)₃ had the same reactivity as $[\text{allyl}]\text{PdCl}_2$ (80% and 85% yield, respectively, entries 4 and 3). $[\text{Cinnamyl}]\text{PdCl}_2$ was found to be the best catalyst for this reaction (92% yield, entry 5). Surprisingly, replacement of NaOt-Bu by CsOH led to a lower coupling as only 76% of **3b** (entry 6) was observed.

Based on all of these results,²⁵ a combination of $[\text{cinnamyl}]\text{PdCl}_2$ (1.2 mol%), *t*-BuXPhos (4.4 mol%) and NaOt-Bu (1.5 equiv.) was selected as the catalyst system (Method a) of choice. Its efficacy in facilitating Buchwald-Hartwig coupling between a broad set of amines or amides and aryl coupling partners was evaluated.

A set of diverse amides was first investigated and the results are shown in Table 2. Yields are compared with those obtained using $[\text{allyl}]\text{PdCl}_2/\text{cBRIDP}$ system (Method b). Our initial attempt of reacting benzamide derivatives with 3-bromotoluene, under previous conditions (Method b), afforded the corresponding *N*-arylbenzamide **3a** and **3b**, albeit in low yield (<30%). Interestingly, under our new conditions (Method a), all amides gave good conversion except for the highly soluble acetamide (entry 1, cpd **3d**). However, a higher yield of 54% was obtained when an excess (5 equiv.) of acetamide was used. The reaction was still efficient with benzamide derivatives having either electron-withdrawing (entry 3, cpd **3e**) or electron-donating groups (entries 2 and 8, cpds **3b** and **6**). Additionally, under our optimized conditions, we were able to couple 3-bromotoluene with the *N,N*-dimethyl urea derivative (entry 5, cpd **3e**, 70%). The same reaction was previously attempted by Method b but no reaction was observed. In the case of arylbromides, electron-donating (entries 6 and 8, cpds **4** and **6**) or -withdrawing substituents (entry 7, cpd **5**) on the aromatic ring did not impair the reaction, and even with the bulky 2-bromoanisole, the reaction proceeded efficiently (entry 6, cpd **4**; 85% isolated yield).

Next, we tested the efficacy of this catalytic system with heteroaromatic halides such as 3-bromopyridine or 5-bromopyridine. The reaction with benzamide, (entry 9), piperidyl

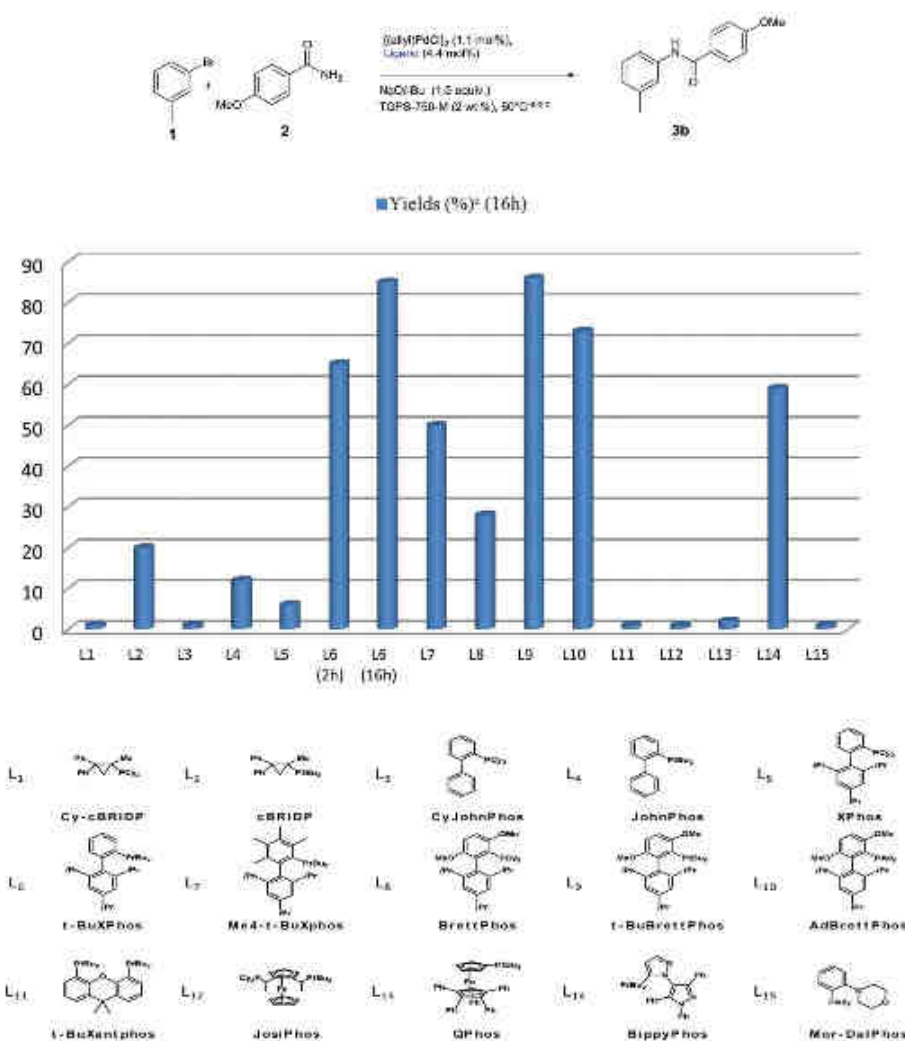


Fig. 1 Impact of various ligands on the efficiency of the aryl amidation reaction in TPGS-750-M. ^aReaction conditions: $[(allyl)PdCl]_2$ (1.1 mol%), Ligand (4.4 mol%), NaOt-Bu (1.5 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), 3-bromotoluene (1 equiv.), 4-methoxybenzamide (1.2 equiv.), 50 °C, 16 h. ^bAverage yield of 2 runs. ^cYields were determined by HPLC/UV using caffeine as an internal standard.

carboxamide (entry 10) and *tert*-butyl carbamate (entry 11) gave the compounds 7a, 7b and 8 in good yields (75%, 69% and 77% respectively). In all cases, these yields were still higher than those reported in the literature.¹⁵ Compared to the $[(allyl)PdCl]_2/cBRIDP$ system, the $[(cinnamyl)PdCl]_2/t-BuXPhos$ system provided much better efficacy with all the tested substrates.

Encouraged by these successful results, we extended the scope of our catalyst system to primary and secondary aliphatic amines. The results are shown in Table 3. In our initial studies

with cBRIDP as ligand in combination with $[(allyl)PdCl]_2$ (Method b), no appreciable reaction was observed with primary aliphatic amines. In contrast, to our delight, with our new catalytic system (Method a), the reaction worked very well with aryl (entries 1–5) and heteroaryl halides (entries 8–10) and the corresponding coupled products were obtained in 63–98% isolated yields. Reactions of linear primary amines occurred in high yields (>80%; entries 1–3, 8–9) and even high conversion was obtained with the poorly soluble pyridazine (entry 10, cpd 13). However, in the latter case, a higher catalyst

Green Chemistry

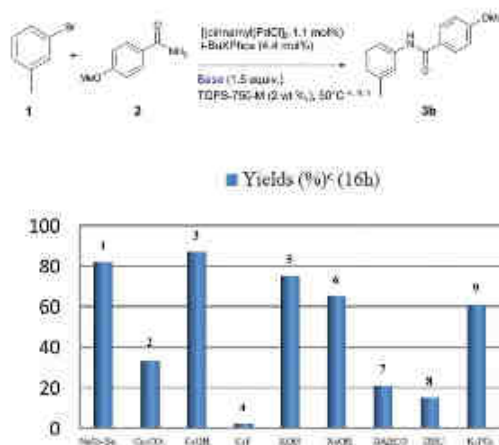


Fig. 2 Impact of bases on amination in TPGS-750-M (2 wt%). ^aReaction conditions: [(cinnamyl)PdCl]₂ (1.1 mol%), t-BuXPhos (4.4 mol%), Base (1.5 equiv.), 3-bromotoluene (1 equiv.), 4-methoxybenzamide (1.2 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), 50 °C, 16 h. ^bAverage yield of 2 runs. ^cYields were determined by HPLC/UV using caffeine as an internal standard.

Table 1 Impact of Pd catalysts on amination in TPGS-750-M (2 wt%)

Entry	Catalyst	Base	Yield ^{a,b,c} (%)
1	PdCl ₂ ^d	NaO-Bu	n.r.
2	Pd(OAc) ₂ ^d	NaO-Bu	n.r.
3	[AuCl] ₂ [PdCl] ₂	NaO-Bu	83
4	Pd ₂ (dba) ₃	NaO-Bu	80
5	[(cinnamyl)PdCl] ₂	NaO-Bu	93
6	[(cinnamyl)PdCl] ₂	CsOH	76

^a Reaction conditions: catalyst (1.1 mol%), t-BuXPhos (4.4 mol%), NaO-Bu (1.5 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), 3-bromotoluene (1 equiv.), 4-methoxybenzamide (1.2 equiv.), 50 °C, 16 h. ^b Average yield of 2 runs. ^c Yields were determined by HPLC/UV using caffeine as an internal standard. ^d Reaction conditions: catalyst (3.3 mol%), t-BuXPhos (4.4 mol%), NaO-Bu (1.5 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), AcBr (1 equiv.), 4-methoxybenzamide (1.2 equiv.), 50 °C, 16 h.

loading (5 mol%) with TPGS-750-M (5 wt%, 0.5 M substrate concentration) was required (82% isolated yield).

The steric hindrance of our catalytic system did not influence the reaction of bulky α -branched primary amines as illustrated from the cross coupling reaction with cyclohexylamine which resulted in 72% isolated yield (entry 4, cpd 9d). In addition, the coupling of 3-bromotoluene with enantiomer-enriched α -phenethylamine (99% ee) gave the *N*-arylated

product 9e in 71% yield with the retention of configuration (entry 5, $\alpha_D = -31^\circ$, $\epsilon = 0.685$).²⁴

In addition to the remarkable reactivity of our catalytic system, no diarylation products were observed in most of the examples except with the highly water soluble butylamine (entry 3, cpd 9c), where a small amount of the diarylation product (10%) was isolated. However, in the presence of an excess of butylamine (5 equiv.), the monoarylated compound 9c was obtained quantitatively (96% isolated yield, entry 3). When an aryl (or heteroaryl) ring bearing both chlorine and bromine atoms was used as the substrate, no reaction was observed at the chlorine site (entry 7, Table 2 and entry 9, Table 3) revealing the chemoselectivity of this catalytic system even at a higher load.

Acyclic and cyclic secondary amines (entries 6 and 7, cpds 10a and 10b) also gave good yields under our catalyst system. However, it has to be noted that the *N*-arylation reaction with these classes of amines have also been efficiently carried out with the first catalytic system (Method b).

To further explore our methodology, we attempted reactions with aromatic amines. The results are summarized in Table 4. The broad scope of the observed reactivity is exemplified by the fact that both aryl amines (entries 6 and 7) and heteroaryl amines (entries 1–3) could be cross-coupled in moderate to good yields.

However, while keeping all other parameters constant, a higher loading of [(cinnamyl)PdCl]₂ catalyst (5 mol%) was required, to furnish 14 and 15 in satisfactory yields (entries 1 and 2). For instance, starting from 2-aminopyridine, only 28% of the corresponding *N*-arylated aminopyrimidine product 15 was obtained under the standard condition (entry 2). In the presence of [(cinnamyl)PdCl]₂ (5 mol%), the expected compound 15 was obtained in 82% yield. Under the same reaction conditions ([[(cinnamyl)PdCl]₂ catalyst (5 mol%), t-BuXPhos (4.4 mol%)] the cross-coupling reaction of 3-aminopyridazine with 3-bromotoluene gave the expected product (16, entry 3) with only 44% of conversion. By increasing ligand to a 1:2 ratio (Pd/L), 16 was obtained in 75% yield. Compared to the first catalytic system (Method b) our new optimized conditions provided a better conversion in all the cases. As previously reported for primary aliphatic amines (Table 4), no diarylation product was detected by HPLC.

We also evaluated the tolerance of the reaction toward ester groups, which was well demonstrated with the synthesis of compounds 20 and 21 (entries 7 and 8). Finally, as shown in Table 4, the amination process was successfully applied to indole and indazole (entries 4 and 5, cpds 17 and 18). Indole afforded the target *N*-arylation product 17 in 87% isolated yield, while with indazole only 14% of the expected product was obtained. However, this reaction performed better with Pd₂(dba)₃, as the catalyst with 86% isolated yield (entry 5, cpd 18).²⁷

To demonstrate the efficacy of our catalyst system and thereby its potential industrial application as a "green process", the reaction was attempted on a multigram scale. The reaction

Paper

Table 2 Expanded scope of amidation with aryl (heteroaryl) bromides

Entry	Amide	Br-Ar	Product	Cpd no.	Yields ^{a,b} (%)	
					Method a	Method b ¹⁰
1				3a	97	28
2				3b	92	25
3				3c	74	—
4				3d	9, 34 ^f	n.r.
5				3e	70	n.r.
6				4	85	—
7				5	89	—
8				6	89	—
9				7a	50 ^e , 75 ^e	—
10				7b	54 ^e , 69 ^e	33 ¹⁰
11				8	40 ^e , 73 ^e	33 ¹⁰

Method a: Reaction conditions: [(cinnamyl)PdCl]₂ (1.2 mol%), *t*-BuXPhos (4.4 mol%), NaO*t*-Bu (1.5 equiv.), RCONH₂ (1.2 equiv.), Ar(Het)Br (1 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), 50 °C, 16 h. Method b: Reaction conditions: [(allyl)PdCl]₂ (1.1 mol%), cBRDP (4.1 mol%), NaO*t*-Bu (1.5 equiv.), RCONH₂ (1.2 equiv.), Ar(Het)Br (1 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), 50 °C, 16 h. ^aYields refer to isolated, chromatographically purified materials. ^b Unpublished products were fully characterized by NMR and HR-MS data. ^c Reaction conditions: [(cinnamyl)PdCl]₂ (5 mol%), *t*-BuXPhos (10 mol%), NaO*t*-Bu (1.5 equiv.). ^d CH₂CONH₂ (5 equiv.), TPGS-750-M (5 wt%), 40 h. ^e Reaction conditions: [(cinnamyl)PdCl]₂ (2 mol%), *t*-BuXPhos (4.4 mol%), NaO*t*-Bu (1.5 equiv.). ^f Reaction conditions: [(cinnamyl)PdCl]₂ (2 mol%), *t*-BuXPhos (8 mol%), NaO*t*-Bu (1.5 equiv.), n.r.: no reaction.

with 10 mmol of 3-bromotoluene and 4-methoxybenzamide in TPGS-750-M (2 wt%, 2 M substrate concentration) gave quantitative yield under our conditions (Scheme 2).

We also applied our methodology in a three-step synthesis of 5-aryl-2-furfuramide 22, a potent and selective blocker of the NaV1.8 sodium channel, which has proved its efficacy in models of neuropathic and inflammatory pain.²⁸

Starting from an easily available 5-bromo-2-furfuramide 24, two consecutive palladium-catalysed reactions were carried out in aqueous TPGS-750-M as illustrated in Scheme 3. A Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction of amide 24 with 4-chloro-phenylboronic acid in the presence of PdCl₂(dtpf) catalyst led to the corresponding 5-aryl furfuramide 25. After isolation, a subsequent Buchwald-Hartwig reaction provided the targeted product 22

Table 3 Expanded scope of amination with aliphatic amines

Entry	Amide	Br-Ar	Product	Cpd no.	Yields ^{a,b} (%)	
					Method a	Method b ^c
1				9a	94	33
2				9b	95	n.r.
3				9c	63 ^d , 96 ^d	n.r.
4				9d	79	—
5				9e	71	—
6				10a	78	66
7				10b	75	80
8				11	92 ^e	n.r.
9				12	64, 83 ^e	—
10				13	82 ^f	n.r.

Method a: Reaction conditions: [(cinnamyl)PdCl]₂ (1.1 mol%), *t*-BuXPhos (4.4 mol%), NaO*t*-Bu (1.5 equiv.), Ar(Het)Br (1 equiv.), RNHR₁ (1.2 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), 50 °C, 16 h. Method b: Reaction conditions: [(allyl)PdCl]₂ (1.1 mol%), cBRIDP (4.4 mol%), NaO*t*-Bu (1.5 equiv.), Ar(Het)Br (1 equiv.), RNHR₁ (1.2 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), 50 °C, 16 h. ^a Yields refer to isolated, chromatographically purified materials. ^b Unpublished products were fully characterized by NMR and HR-MS data. ^c Formation of the diarylazon adduct (<10%). ^d *n*-BuNH₂ (5 equiv.). ^e Reaction conditions: [(cinnamyl)PdCl]₂ (2.2 mol%), *t*-BuXPhos (4.4 mol%), NaO*t*-Bu (1.5 equiv.). ^f Reaction conditions: [(cinnamyl)PdCl]₂ (5 mol%), *t*-BuXPhos (1.1 mol%), NaO*t*-Bu (1.5 equiv.), TPGS-750-M (5 wt%, 0.5M substrate concentration). n.r.: no reaction.

in 48% yield over three steps. The overall yield of our eco-friendly green procedure is comparable to the reported yield of Abbott process²⁷ (48% vs. ~51%).


To quantify the “green-ness” of our catalyst system, we evaluated the environmental (E) factor²⁸ and atom economy²⁹ of our system. These are two green chemistry metrics that measure the efficiency in a chemical process when a green chemistry improvement has been made to the process. The E-factor quantifies the mass ratio of organic reactants and solvents used to produce the final compound. The E-factor for our synthetic pathway was 13 (13 for steps 1 and 2, and 2 for step 3, solvents used for purification were not taken into account), which is a significant improvement over the E-factor

for the Abbott company process (205 and 262 for steps 1 and 2, and 115 for step 3).

Atom economy is another important factor widely used to evaluate the “green-ness” of chemical transformations. Under micellar conditions, calculation of the percentage of atom economy gave a value of 38 compare to 30% for the Abbott company process. These results show that the new efficient catalytic system, optimized for the N-arylation of amide derivatives, could be of interest to medicinal chemist and pharmaceutical companies willing to develop a more eco-friendly process for drug synthesis.

Lastly, we turn our attention onto the recycling of the media in presence of a high loading of Pd. So, recycling of

Table 4 Expanded scope of amination with heteroaromatic amines

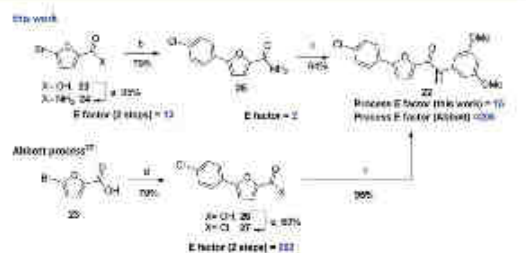


Entry	Amine	Br-Ar	Product	Cpd no.	Yields ^{a,b} (%)	
					Method a	Method b ¹⁸
1				14	65, 89 ^d	63
2				15	38, 82 ^e	9 ^f
3				15	44 ^f , 71 ^d	—
4				17	87	70
5				18	14, 86 ^e	9
6				19	95	—
7				20	86 ^f	—
8				21	97 ^f	64 ^{18a}

Method a: Reaction conditions: [(cinnamyl)PdCl]₂ (1.1 mol%), t-BuXPhos (4.4 mol%), NaOt-Bu (1.5 equiv.), Ar(Het)Br (1 equiv.), RNHR', [1.2 equiv.], TPGS-750-M (2 wt%), 50 °C, 16 h. Method b: Reaction conditions: [(allyl)PdCl]₂ (1.1 mol%), cBRIDP (4.4 mol%), NaOt-Bu (1.5 equiv.), Ar(Het)Br (1 equiv.), RNHR' (1.2 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), 50 °C, 16 h. ^a Yields refer to isolated, chromatographically purified materials. ^b Unpublished products were fully characterized by NMR and HR-MS data. ^c Reaction conditions: [(cinnamyl)PdCl]₂ (5 mol%), t-BuXPhos (4.4 mol%), NaOt-Bu (1.5 equiv.). ^d Reaction conditions: [(cinnamyl)PdCl]₂ (5 mol%), t-BuXPhos (10 mol%), NaOt-Bu (1.5 equiv.). ^e Reaction conditions: Pd(dba)₃ (5 mol%) used as catalyst, t-BuXPhos (4.4 mol%), NaOt-Bu (1.5 equiv.). ^f Method a, 3 h at 30 °C.



Scheme 2 Scale up for the preparation of 3b. Reaction conditions: [(cinnamyl)PdCl]₂ (1.1 mol%), t-BuXPhos (4.4 mol%), NaOt-Bu (1.5 equiv.), 3-bromotoluene (1 equiv.), 4-methoxybenzamide (1.2 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), 2 M substrate concentration, 50 °C, 16 h.



Scheme 3 Synthetic routes for the preparation of 22: Conventional literature procedure vs. green procedure. Reagents and conditions: (a) 5-bromofuroic acid (1 equiv.), 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide (EDCI, 1.2 equiv.), Hydroxy-benzotriazol-ammonia salt (HOBT-NH₂, 1.5 equiv.), DMF, 2 h, rt. (b) 11'-Bis(di-tert-butylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) [PdCl₂(dtbbpf)], 2 mol%, NEt₃ (3 equiv.), p-Cl-Ph-B(OH)₂ (2 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), 16 h, 50 °C. (c) (Cinnamyl)PdCl₂ (1.1 mol%), t-BuXPhos (4.4 mol%), NaOt-Bu (1.5 equiv.), 1-bromo-3,5-dimethoxybenzene (1.2 equiv.), 25 (1 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), 50 °C, 16 h. (d) (iPrOH, PdCl₂(PPh₃)₂, Na₂CO₃, 4-Cl-Ph-B(OH)₂, rt, 16 h. (e) (COCl)₂, CH₂Cl₂, DMF cat, rt. (f) 3,5-dimethoxyaniline, Et₃N, CH₂Cl₂, rt.

Table 2 Expanded scope of amidation with aryl (heteroaryl) bromides

Entry	Amide	Br-Ar	Product	Cpd no.	Yields ^{a,b} (%)	
					Method a	Method b ¹⁰
1				3a	97	28
2				3b	92	25
3				3c	74	—
4				3d	9, 34 ^f	n.r.
5				3e	70	n.r.
6				4	85	—
7				5	89	—
8				6	89	—
9				7a	50 ^e , 75 ^e	—
10				7b	54 ^e , 69 ^e	33 ¹⁰
11				8	40 ^e , 73 ^e	33 ¹⁰

Method a: Reaction conditions: [(cinnamyl)PdCl]₂ (1.2 mol%), *t*-BuXPhos (4.4 mol%), NaO^tBu (1.5 equiv.), RCONH₂ (1.2 equiv.), Ar(Het)Br (1 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), 50 °C, 16 h. Method b: Reaction conditions: [(allyl)PdCl]₂ (1.1 mol%), cBRDP (4.4 mol%), NaO^tBu (1.5 equiv.), RCONH₂ (1.2 equiv.), Ar(Het)Br (1 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), 50 °C, 16 h. ^a Yields refer to isolated, chromatographically, purified materials. ^b Unpublished products were fully characterized by NMR and HR-MS data. ^c Reaction conditions: [(cinnamyl)PdCl]₂ (5 mol%), *t*-BuXPhos (10 mol%), NaO^tBu (1.5 equiv.). ^d CH₃CONH₂ (5 equiv.), TPGS-750-M (5 wt%), 40 h. ^e Reaction conditions: [(cinnamyl)PdCl]₂ (2 mol%), *t*-BuXPhos (4.4 mol%), NaO^tBu (1.5 equiv.). ^f Reaction conditions: [(cinnamyl)PdCl]₂ (2 mol%), *t*-BuXPhos (8 mol%), NaO^tBu (1.5 equiv.), n.r.: no reaction.

with 10 mmol of 3-bromotoluene and 4-methoxybenzamide in TPGS-750-M (2 wt%, 2 M substrate concentration) gave quantitative yield under our conditions (Scheme 2).

We also applied our methodology in a three-step synthesis of 5-aryl-2-furfuramide 22, a potent and selective blocker of the NaV1.8 sodium channel, which has proved its efficacy in models of neuropathic and inflammatory pain.²⁸

Starting from an easily available 5-bromo-2-furfuramide 24, two consecutive palladium-catalysed reactions were carried out in aqueous TPGS-750-M as illustrated in Scheme 3. A Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction of amide 24 with 4-chloro-phenylboronic acid in the presence of PdCl₂(dtpf) catalyst led to the corresponding 5-aryl furfuramide 25. After isolation, a subsequent Buchwald-Hartwig reaction provided the targeted product 22

View Article Online

Green Chemistry

Paper

- Sci.*, 2001, **123**, 10101; (c) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.*, 1991, **24**, 159.
- 8 (a) B. H. Lipshutz and S. Ghorai, *Aldrichimica Acta*, 2008, **41**, 59; (b) B. H. Lipshutz and S. Ghorai, *Aldrichimica Acta*, 2012, **45**, 3; (c) B. H. Lipshutz and B. R. Taft, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 1325; (d) J. Nakhla, *Aldrich ChemFiles*, 2009, **9**, 19.
- 9 (a) B. H. Lipshutz, A. R. Abela, Z. V. Boskovic, T. Nishikata, C. Duplais and A. Krasovskiy, *Top. Catal.*, 2010, **23**, 985; (b) B. H. Lipshutz, S. Ghorai, W. Y. Wendy, B. R. Taft and D. V. Krogstad, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 5061; (c) B. H. Lipshutz, N. A. Isley, J. C. Fennewald and E. D. Slack, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 10952.
- 10 B. H. Lipshutz and S. Ghorai, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 705.
- 11 (a) B. H. Lipshutz, T. B. Petersen and A. R. Abela, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 1333; (b) T. Nishikata and B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 12103; (c) N. A. Isley, F. Gallou and B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 17707.
- 12 B. H. Lipshutz and B. R. Taft, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 1325.
- 13 B. H. Lipshutz, S. Ghorai, A. R. Abela, R. Moser, T. Nishikata, C. Duplais, A. Krasovskiy, R. D. Gaston and R. C. Gadwood, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 4379.
- 14 (a) B. H. Lipshutz, D. W. Chung and B. Rich, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**, 1717; (b) B. H. Lipshutz, D. W. Chung and B. Rich, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 3793.
- 15 N. A. Isley, S. Dobarro and B. H. Lipshutz, *Green Chem.*, 2014, **16**, 1480.
- 16 C. Salomé, P. Wagner, M. Bollenhaach, F. Bihel, J. J. Bourguignon and M. Schmitz, *Tetrahedron*, 2014, **70**, 3413.
- 17 (a) D. S. Surry and S. L. Buchwald, *Adv. Synth. Catal.*, 2012, **354**, 2031; (b) D. S. Surry and S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 6338.
- 18 B. Schlummer and U. Scholz, *Adv. Synth. Catal.*, 2004, **346**, 1599.
- 19 R. Martin and S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.*, 2008, **41**, 1461.
- 20 M. Su and S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, **51**, 4710.
- 21 (a) R. A. Singer, M. Doré, J. E. Sieser and M. A. Berliner, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 3727; (b) G. J. Withnue, R. A. Singer and J. E. Sieser, *Org. Process Res. Dev.*, 2008, **12**, 480.
- 22 (a) P. G. Alsabeh, R. McDonald and M. Stradiotto, *Organometallics*, 2012, **31**, 1949; (b) R. J. Lundgren, B. D. Peters, P. G. Alsabeh and M. Stradiotto, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2010, **49**, 4071; (c) R. J. Lundgren and M. Stradiotto, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2010, **49**, 8686; (d) B. J. Tardiff, R. McDonald, M. J. Ferguson and M. Stradiotto, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 1036; (e) B. J. Tardiff and M. Stradiotto, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, **21**, 3972.
- 23 (a) B. C. Hamann and J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 7369; (b) P. G. Alsabeh, R. J. Lundgren, L. E. Longobardi and M. Stradiotto, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 6936; (c) N. Cabello-Sanchez, L. Jean, J. Maddaluno, M. C. Lasne and J. Rouden, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 2030; (d) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.*, 2008, **41**, 1534; (e) Q. Shen and J. F. Hartwig, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 4109; (f) G. D. Vo and J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 11049.
- 24 N. Kogaoka, Q. Shelby, J. P. Stambuli and J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.*, 2003, **67**, 5553.
- 25 The efficacy of other surfactants (Triton X-100, Brij-30) for the Buchwald-Hartwig coupling reaction of benzamide with 3-bromotoluene was examined. Triton X-100 gave a comparable yield than TPGS-750-M (>90%). Brij-30 was slightly less efficient (see ESI†).
- 26 S. F. Zhu, J. H. Xia, Y. Z. Zhang, S. Li and Q. L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 12886.
- 27 K. W. Anderson, R. E. Tundel, T. Ikawa, R. A. Altman and S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45**, 6523.
- 28 M. E. Kort, I. Drizin, R. J. Gregg, M. J. C. Seano, L. Shi, M. F. Gross, R. N. Atkinson, M. S. Johnson, G. J. Pacofsky, J. B. Thomas, W. A. Carroll, M. J. Keambis, D. Liu, C.-C. Shieh, X. Zhang, G. Hernandez, J. P. Mikusa, C. Zhong, S. Joshi, P. Hunare, R. Roclouff, K. C. Marsh, B. P. Murray, J. Liu, S. Werness, C. R. Faltyneck, D. S. Krafte, M. F. Jarvis, M. L. Chapman and B. E. Marron, *J. Med. Chem.*, 2008, **51**, 407.
- 29 R. A. Sheldon, *Chem. Ind.*, 1992, 903.
- 30 B. M. Trust, *Science*, 1991, **254**, 1471.

2.2.2. Application : préparation des dérivés de *N*-aryl 3-aminooxétanes

En collaboration avec l'entreprise Spirochem de Zürich (spin-off du groupe d'Erick Carreira à l'ETH, Zürich), nous avons appliqué ce nouveau système catalytique ($[(\text{cinnamyl})\text{PdCl}]_2$), *t*-BuXPhos, *t*-BuONa) à la réaction de *N*-arylation des 3-aminooxétanes. Ces dérivés d'oxétanamines sont des building blocks à forte valeur ajoutée particulièrement intéressants pour l'industrie pharmaceutique. Le fragment oxétane se retrouve dans quelques produits naturels comme le Taxol[®], la Mitrephorone A ou l'Oxétanocine A, composés qui ont montrés des propriétés médicinales intéressantes (Figure 101). A titre d'illustration, le Taxol[®] est utilisé en chimiothérapie; la Mitrephorone A est cytotoxique pour une variété de lignées cellulaires cancéreuses, et enfin l'Oxétanocine A est utilisée dans le traitement du VIH.

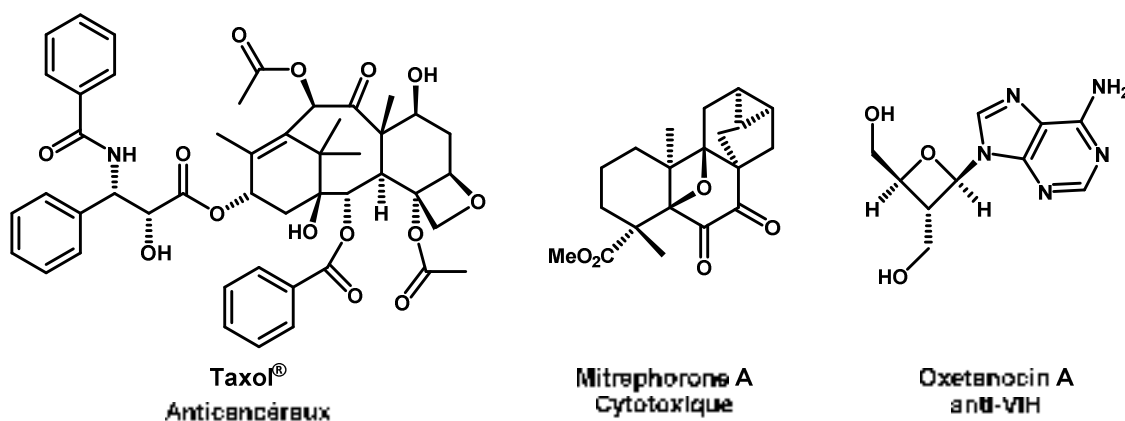


Figure 101. Exemples de molécules naturelles contenant un oxétane.

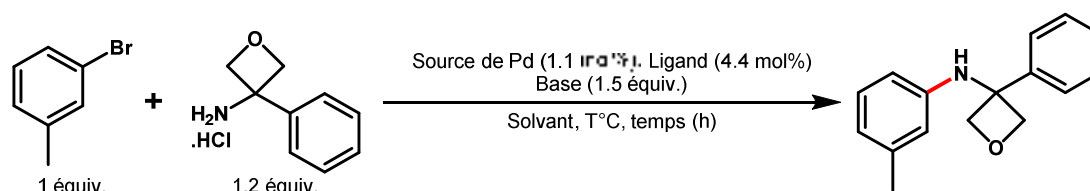
L'utilisation du motif oxétane en chimie médicinale a connu ces dix dernières années un intérêt croissant et ce fragment structural est depuis considéré comme un châssis moléculaire privilégié par les pharmacochimistes. Ce fragment oxétane se retrouve aujourd'hui dans la littérature des brevets du fait 1) de la nouveauté structurale, 2) de l'amélioration des propriétés physicochimiques (solubilité, basicité, lipophilie) et pharmacocinétique (stabilité métabolique). En particulier, les oxétanes se sont révélés être des bioisostères appropriés pour les groupes gem-diméthyles et les groupes carbonyles (Figure 102).



Figure 102. Oxétanes comme bioisostères des fragments gem-diméthyles et carbonyles.

Cependant, aucun représentant *N*-aryloxétane n'est connu à l'heure actuelle dans la littérature. Ceci peut être expliqué par le fait que ces nucléophiles sont peu efficaces dans les conditions de Buchwald-Hartwig classiques (Tableau 26, entrées 1 à 7). Au départ du 3-bromotoluène, l'action de l'oxétamine conduit au dérivé *N*-arylé avec des rendements médiocres (inférieurs à 15%) et ceci quelle que soit la nature du catalyseur au palladium, du ligand et du solvant. Ces résultats négatifs nous ont encouragés à utiliser notre système catalytique ($[(\text{cinnamyl})\text{PdCl}]_2$ (5 mol%), *t*-BuXPhos (10 mol%), *t*-BuONa) développé précédemment en conditions micellaires. Au départ du 3-bromotoluène et de 3-amino-3-phenyl oxétane dans le TPGS-750-M 2% et à 50°C, le dérivé *N*-arylé a été isolé avec un rendement de 30% (Tableau 26, entrée 8). Sous les mêmes conditions, mais avec du TPGS-750-M

5%, la réaction est plus efficace avec un rendement de 88% (entrée 9). Le remplacement du *t*-BuXPhos par le BippyPhos²⁹¹ comme ligand a permis d'obtenir le produit souhaité avec un rendement quantitatif tout en utilisant une plus faible charge en ligand (Tableau 26, entrée 9). Au vue de la grande différence de prix entre les 2 ligands (170€/g pour le *t*-BuXPhos et 266€/g pour le BippyPhos), nous avons utilisé le BippyPhos lorsque la réaction avec le *t*-BuXPhos n'était pas satisfaisante (Rdt < 50%). Il est cependant à noter que notre système catalytique mis au point dans le milieu micellaire fonctionne dans le toluène à 50°C en remplaçant le *t*-BuXPhos par le BippyPhos (entrée 11). Nous avons cependant privilégié les réactions dans l'eau.



Entrée	Catalyseur (mol%)	Ligand (n mol%)	Base (3 equiv.)	Solvant	Température (°C, T _{ext})	Temps (h)	Rdt (%)
1	PdCl ₂ (dppf) (5)	/	<i>t</i> BuONa	Dioxane	110	16	0
2	PdCl ₂ (dppf) (5)	/	<i>t</i> BuONa	Toluène	120	16	traces
3	Pd(OAc) ₂ (10)	BINAP (10)	<i>t</i> BuONa	Dioxane	110	16	traces
4	Pd(OAc) ₂ (10)	XantPhos (15)	CS ₂ CO ₃	Dioxane	110	16	11
5	[(Cinnamyl)PdCl] ₂ (5)	MorDalPhos (10)	<i>t</i> BuONa	Eau	120	16	traces
6	Pd ₂ (dba) ₃ (5)	BINAP (10)	<i>t</i> BuONa	Toluène	90	16	14
7	Pd ₂ (dba) ₃ (5)	(<i>o</i> -Tol) ₃ P (5)	<i>t</i> BuONa	Toluène	120	16	traces
8	[(Cinnamyl)PdCl] ₂ (5)	<i>t</i> -BuXPhos (10)	<i>t</i> BuONa	TPGS 2%	50	3	30
9	[(Cinnamyl)PdCl] ₂ (5)	<i>t</i> -BuXPhos (10)	<i>t</i> BuONa	TPGS 5%	50	3	88
10	[(Cinnamyl)PdCl] ₂ (5)	BippyPhos (4.4)	<i>t</i> BuONa	TPGS 5%	50	16	100
11	[(Cinnamyl)PdCl] ₂ (5)	BippyPhos (4.4)	<i>t</i> BuONa	Toluène	50	16	100

Tableau 26. Optimisation du système catalytique pour la N-arylation de 3-amino-3-phényl-oxétane

Nous avons dans un premier temps évalué cette méthode au départ de la 3-phényl 3-amino oxétane et d'aryles/hétéroaryles bromés variés et ceci afin de déterminer le champ d'application et les limitations de cette réaction (Figure 103). Nous avons en particulier montré l'importance d'utiliser le BippyPhos 1) en présence d'un groupement électrodonneur (OMe) en position ortho ou para de notre bromure d'aryle, 2) en présence d'un groupement électroattracteur (CN, COMe, SO₂Me) en position para, ou au départ 3) d'un hétérocycle bromé. Cependant, le BippyPhos a montré ses limites : aucune réaction n'a été observée au départ de la 2 bromopyridine ou d'hétérocycles bromés riches en électrons (benzofuranne et indole), et ce même dans le milieu micellaire et le toluène à 50 °C.

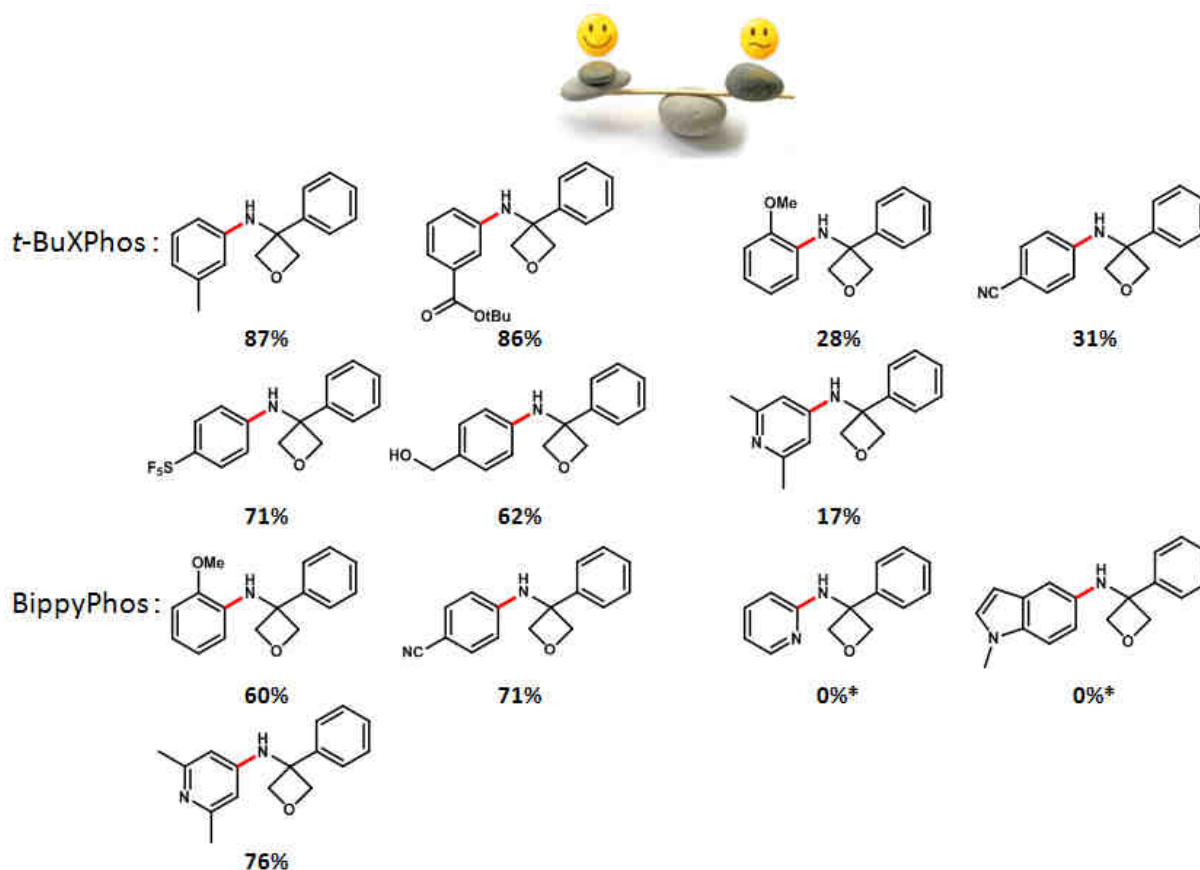


Figure 103. Scope des bromures d'aryles et hétéroaryles en utilisant le *t*-BuXPhos ou le BippyPhos comme ligand

*Réaction réalisée dans le toluène à 50 °C.

Par la suite nous avons fait varier la nature des oxétanes fournis par Spirochem. Nous avons choisi le 3-bromoanisole comme partenaire aryle bromé de référence. Les résultats des expériences réalisées sont reportés dans la Figure 104. Cette réaction est efficace lorsque l'aminooxétane porte un reste alkyle, vinyle, et même alcyne. Contrairement aux résultats obtenus précédemment au départ des aryles bromés substitués, la présence de substituants accepteur ou donneur sur l'aromatique de l'oxétane ont moins d'influence sur la réaction de *N*-arylation. Les produits de couplage sont obtenus avec des rendements compris entre 42% et 90%. En particulier, en présence du dérivé 3,4-diméthoxylé, le dérivé *N*-arylé a été isolé avec un rendement de 90% à l'aide du *t*-BuXPhos. Par contre, la mise en jeu du dérivé 2,6-dichlorobenzyle a été moins efficace avec un rendement de 42%. Le remplacement du *t*-BuXPhos par le BippyPhos a permis de préparer le composé souhaité avec un rendement de 85%. La présence d'hétérocycles (2-thiazole, 3-pyridine) sur l'aminooxétane a nécessité l'utilisation du BippyPhos. Cependant aucune réaction n'a été observée lorsque l'aminooxétane est substitué par une 2-pyridine et ceci même en présence du BippyPhos. Finalement, nous avons appliqué la réaction au départ d'aminooxétanes secondaires. Au départ de la *N*-benzyl oxétanamine la réaction est satisfaisante (76%, *t*-BuXPhos). Lorsqu'on encombre le système en introduisant en position 3 de l'oxétanamine un reste phényle, aucune réaction n'est observée, et ce, même en présence de BippyPhos.

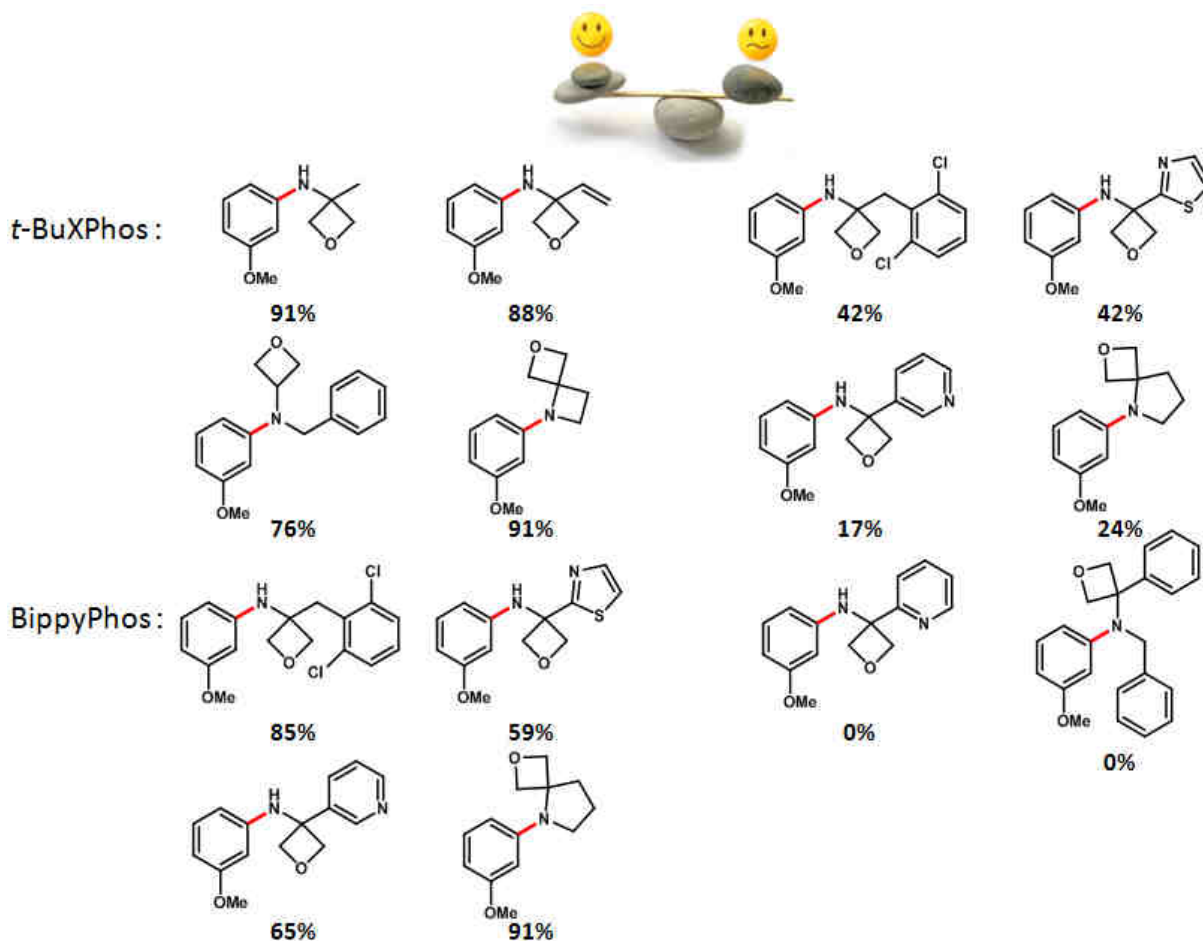


Figure 104. Scope d'oxetanylamine en utilisant le *t*-BuXPhos ou le BippyPhos comme ligand

Enfin, les dérivés spiro aminooxétanes sont de bons partenaires pour cette réaction. Avec l'azaspiroheptane nous avons isolé le dérivé *N*-arylé avec un rendement de 91% en présence de *t*-BuXPhos. La mise en jeu de l'homologue supérieur a nécessité l'utilisation du BippyPhos pour obtenir un rendement similaire (Figure 104).

Dans une dernière partie de ce travail, nous avons mis à profit cette méthode de *N*-arylation pour réaliser une réaction intramoléculaire au départ de composés bromés. Nous avons ainsi préparé avec succès de nouveaux building block comme illustré dans le Schéma 40.

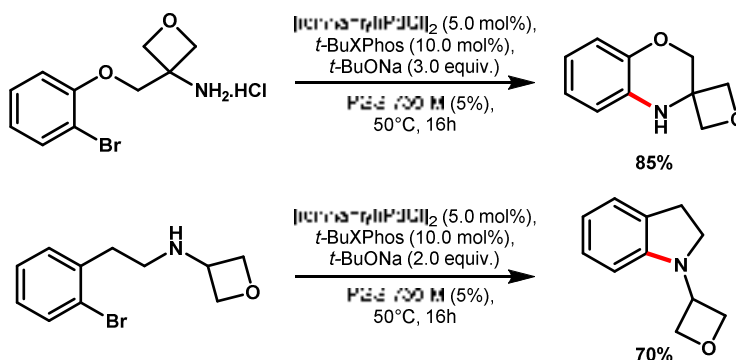


Schéma 40. Conception et synthèse de nouveau building block

L'ensemble de ces travaux va faire l'objet d'une publication (voir ci-après). La partie expérimentale est disponible dans la Partie expérimentale, page Experimental part of the compound synthesis described in the project in collaboration with Spirochem 448.

N-Arylation of oxetanylamines for the preparation of anilide isosteres.

Maud Bollenbach[†], William Lecroq[†], Patrick Wagner[†], Thomas Pessard[‡], Martine Schmitt[†], Christophe Salomé[†], Erick Carreira[†]

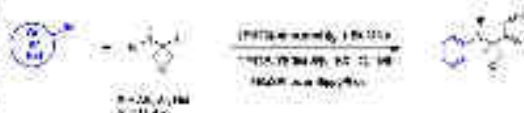
[†] Laboratoire d'Innovation Thérapeutique, University of Strasbourg, 74 route de Rhin, BP66024, 67401 Illkirch, France

[‡] Spofrom AG, c/o ETH-Zürich, Vladimir-Frank-Weg 3, 8093 Zürich, Switzerland

[§] Department of Chemistry and Applied Biosciences, Laboratorium für Organische Chemie, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, Vladimir-Frank-Weg 3, CH-8056 Zürich, Switzerland

ABSTRACT:

A palladium cross-coupling approach to the synthesis of *N*-aryl-oxetanylamines has been developed. This methodology gives access to new building blocks potentially useful for medicinal chemistry or agro-bioscience. The use of a reusable feedstock (the surfactant TPGS-750-M, which is composed of vitamin E), the absence of organic solvents, and the coupling of energy, make these conditions environmentally friendly and accessible to industrial production.



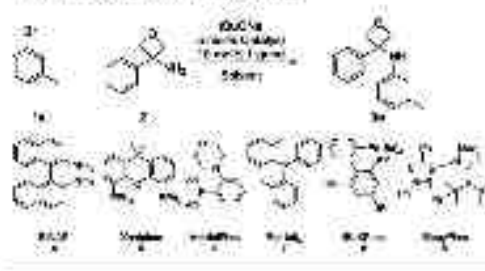
Nowadays, we are witnessing significant progress in medicinal chemistry discovery programs and various reports¹⁻⁴ that have documented the benefits accompanying their use in discovery workflows involving pharmaceuticals. The range of advantages includes a general novelty along with improved physicochemical and pharmacokinetic properties.⁵⁻⁷ This has led us to develop strategies for their synthesis, and we are enabling their incorporation into complex molecules. To our surprise, we were not able to find, in the literature, any precedent of *N*-arylation of oxetanylamines. The possibility to *N*-arylate oxetanylamines will be of great interest for organic chemists and particularly for medicinal chemists. Hence, we are describing the first *N*-arylation of oxetanylamines using green (biobased) starting conditions.

In our initial screening experiments, 2-(oxetanylamino) ethanol and 2-(oxetanylamino)-1-aminopropan-1-ol were used as prototypical substrates to establish the most suitable conditions (Table 1). In a first stage, the classical conditions for Buchwald-Hartwig amination (Table 1, entry 1-2) were applied. The first two entries gave yields were minimal. Recently, Wagner et al⁸ described a universal and mild catalytic system for *N*-arylation.⁹ This reaction system occurs in water at 50°C and uses a surfactant (TPGS-750-M) in order to form micelles (water-in-oil). In these conditions, the desired compound **1** was obtained in 30% yield. Interestingly, by increasing the quantity of TPGS-750-M from 2 wt% to 5 wt%, the *N*-arylation occurred in 85% yield (Table 1, entry 3 and 7). Furthermore, the replacement of *tert*-BuNH₂ (**8**) by Diisopropylamine (**9**), an efficient catalyst for weak nucleophilic nitrogen,¹⁰ showed a good coupling activity in both micellar and organic solutions in presence of 4 to 49% of ligand (Table 1, entry 13, 12).

The different attempts to decrease the quantity of ligand and the ratio ligand/catalyst led to lower yields (data not shown). Since there was not much difference between **8** and **9** (entry 10 and 11), we chose to use the cheaper ligand **8** for our research. However, for the reaction leading to low yield, the ligand **9** will be employed. For greenness point of view, we use privileged water as a solvent.

A set of diverse oxetanylamines were investigated and the results are shown in Table 2. Using **8** as ligand, the *N*-arylated compound was obtained with moderate to good yields (28-85%). Electron withdrawing groups (entries 3, 4, 5, 11, 13, 15, 17, 19), electron donating groups (entries 6, 7, 8, 14, 21), ortho-substitution in aryl, ester, ester, ester and the poly-substitution are well tolerated. Bulky tert-butyl substituents in aryl position (entries 9 and 10), highly electron rich ring (entries 2, 4, 10, 14 and 19) or some electron withdrawing group (entries 12, 18-20), the yield didn't exceed 50%. In those cases, *t*-BuNH₂ was replaced by Diisopropylamine (Table 2, Method B). This change was crucial for entry 17, the compound the yields reached 60% to 89%. Interestingly, for one trifluoromethyl entry 20, the product was not prepared even with method B (Table 2) or by switching the solvent to toluene. Starting with 4-dimethylaminopyridine, only starting materials were recovered. Interestingly, with the electron-withdrawing substituents, **3a** was obtained in 69% yield (entry 21). The lack of reactivity of 4-dimethylaminopyridine might be explained by the acidity of the hydrogen present in the amide moiety.

Table 1. Screening conditions studies.



Entry	Catalyst (wt)	T	Solvent	Temp. (°C)	Yield (%)
1	MeCN ^a	1	H ₂ O	100	0
2	MeCN ^a	2	Toluene	120	Trace
3	MeCN ^a	4	Dioxane	100	7
4	MeCN ^a	5	Dioxane	110	11
5	[F127amph]Cl ^b	6	Water	100	Trace
6	Water ^c	7	Toluene	90	0
7	Water ^c	7	Toluene	100	Trace
8	[F127amph]Cl ^b	8	TPGS ^d	50	30
9	[F127amph]Cl ^b	8	TPGS ^e	50	38
10	[F127amph]Cl ^b	8	TPGS ^f	50	30
11	[F127amph]Cl ^b	8	TPGS ^g	100	70
12	[F127amph]Cl ^b	8	Water	100	70
13	[F127amph]Cl ^b	9	Water	90	0

^a Determined by HPLC analysis of the crude reaction mixture using benzofuran as an internal standard. ^b IC 0.5% of catalyst was used. ^c C₆H₆ as a base and 15 mol% of ligand were used. ^d 0.5 mol% of ligand was used. ^e [F127] (50:50) 1 wt% in water. ^f [TPGS] (50:50) 1 wt% in water. ^g [TPGS] (50:50) 1 wt% in water.

To further explore our methodology, we attempted reactions with aromatic systems. The results are summarized in Table 1. The first results showed that method A leads to poor yields of N_2 or no reaction. Again, when we switched to method B the desired compounds were mainly obtained in good yield (30%). Nevertheless, in the case of imidazole or benzothiazole (2), or chloro-substituted benzothiazoles (7 and 8), the coupled compounds were never formed. However, addition of a second halide allowed the formation of the target compound for compounds 2 and entry 8. As already indicated, similar results were witnessed when toluene was replaced by the water/TPGS mixture. These results demonstrated that the solvent (water) does not interfere with the catalytic system as the same scope is observed in organic solvent (toluene). On the other hand, the reaction works well with pyridine, indoline, pyrimidine, pyrrolidine, and quinoline.

Table 2. Reaction scope with different aryl bromide^a.


Entry	R	Yield ^b (%)	Method A Yield (%)	Method B Yield (%)
1	H	70	30	100
2	F	30	30	0
3	2-F	30	80	0
4	3-Me	30	65	0
5	2-OMe	30	20	60
6	2-methoxy	0	70	50
7	3-OMe	70	60	0
8	3-Cl	30	70	0
9	3-Cl (ortho)	30	85	0
10	3,4-OMe	30	30	50
11	3-F	30	70	0
12	3-CN	30	50	0
13	4-Me	30	70	0
14	4-OMe	30	40	50
15	4-CN	30	30	70
16	4-Cl	30	70	0
17	4-F	30	70	0
18	4-COMe	30	30	50
19	4-OMe	30	30	50
20	4-COMe	30	0	0.70
21	4-OMe/Et	30	60	0
22	4-CH ₂ OH	30	60	0
23	4-N(CH ₃) ₂	30	40	0
24	4-F	30	60	0

^a Standard conditions (water as solvent, method A, and benzofuran as internal standard, 0.2 mol% CuCN, 2 mol% [F127amph]Cl, 10 mol% Na₂S₂O₈, 1 equiv of aldehyde, TPGS (50:50) 1 wt% in water. ^b Method B: aryl bromide (10 equiv), benzothiazole (1.3 equiv), 3 mol% [F127amph]Cl, 4.4 mol% Et₃N, 5 equiv of CuCN, TPGS (50:50) 1 wt% in water, 100 °C, 24 h, standard yield. ^c Toluene was used as a solvent instead of TPGS (50:50).

Finally, different derivatives of new oxadiazoles were evaluated (Table 2). First, all alkyl, alkenyl, alkynyl and aryl oxadiazoles can be used and led to the targeted compounds in good to excellent yields (entries 1-12). The fused ring can be substituted with halogens, alkyl, alkenyl, alkyne, aldehyde and electron donating groups, and in the ortho, meta and para positions. With oxadiazoles bearing heterocyclic systems, the method B have to be used to obtain good yields (entries 13-14) as we already observed with the heteroaryl bromide partners. With the bulky *o,o'*-dichlorobenzothiazolamine (entry 12), a moderate yield of 42% was obtained using method A but a yield of 85% was reached by using method B.

Table 3. Scope of tertiary aryl bromides^a

Entry	Structure	Yield (%)	Method
1		91	A
2		93	B
3		91	A
4		98	B
5		76	A
6		96	B
7		91	A
8		93	B
9		81	A

^a Standard conditions: Method A: aryl bromide (1.0 mmol), oxazolidinone (1.2 mmol), 5 mol% Pd(PPh₃)₄, 10 mol% Na₂CO₃, 5 equiv of dBuCO₂TPGS-750-M in toluene (1M), Method B: aryl bromide (2.0 equiv), oxazolidinone (1.0 equiv), 5 mol% Pd(PPh₃)₄Cl₂, 5 mol% Et₃N, 3 equiv of dBuCO₂TPGS-750-M (5 equiv, 1M). ^b Isolated yield. ^c Toluene was used as solvent instead of DCE in work.

Finally, the synthesis of *N*-substituted oxazolidinones was examined. With the simple *N*-benzyl oxazolidinone, the target compound was obtained in good yield (entry 16, 70%). However, with *N*-alkyl groups (entry 17) or oxazolidinone (entry 17) the arylated compound was not isolated (method A or method B). Remarkably, with spirocyclic amines (8-15), the compounds were successfully arylated.

 Table 4. Scope of Oxazolidinones^a

Entry	Structure	Yield (%) ^b
1		91
2		84
3		68
4		73
5		71
6		71
7		90
8		90
9		70
10		90
11		65
12		42, 80 ^c
13		42, 50 ^c
14		17, 65 ^c
15		93 ^d
16		70
17		93
18		91



Standard conditions (toluene (internal standard), 1.0 equiv. of 10, 1.5 equiv. of 11, 5 equiv. of [P(tert-butyl)3Cl], 10 equiv. of Bu₃PPh₃, 5 equiv. of tBuONa TPGS-750-M (5 wt% in toluene) 10 h, 50 °C), 10 equiv. of Bu₃PPh₃, 5 equiv. of tBuONa TPGS-750-M (5 wt% in toluene).

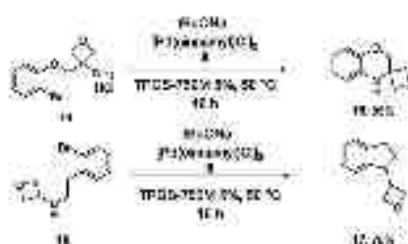
To highlight the scalability of this transformation in biotechnological, medicinal and process scenarios, we increased the scale of the reaction to 10 mmol (see Fig. S49). In these conditions, the final compound 12 was obtained in good yield (78%). A slight decrease in the yield is observed and we believed that this reduction is triggered by the change of the stirring system (shaking to stir).

Scheme 1 Scale up for the preparation of 12.



Standard conditions and reagents: 1.0 equiv. of 14, 1.5 equiv. of 15, 5 equiv. of [P(tert-butyl)3Cl], 10 equiv. of Bu₃PPh₃, 5 equiv. of tBuONa TPGS-750-M (5 wt% in toluene).

Scheme 3 Intramolecular cyclization



CONCLUSION

In conclusion, we have developed the first N-arylation of secondary amines. All the reactions were carried out in water at a low temperature (50 °C), and the N-arylated secondary amines were cleanly formed and could be isolated in good to excellent yields. Because of the mild reaction conditions, this reaction can tolerate a wide variety of functional groups. Moreover, many of the described products are biocompatible, water-soluble, and as all of them contain diverse functional groups allowing functionalization, they can serve as potentially promising building blocks for the design of drugs, polymers, and advanced materials. Finally, we have demonstrated that this strategy could lead to new heterocyclic building blocks.

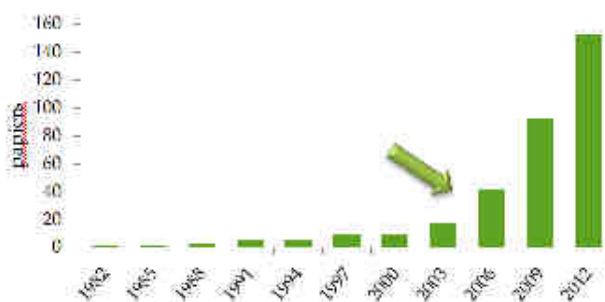
REFERENCES

1. J. A. Cott, B. A. Davis, U. A. Datta, R. Morgan, K. P. O'Sullivan, *Robert Adams in Synthetic Reactivity and Molecular Chemistry*, Elsevier, 2016, 174-12-96-12533.
2. S. Balci, J. A. Wajsblik, G. Rojas-Escam, M. Müller, K. Fischer, E. M. Carreira, in *Virtual Libraries in Drug Discovery and Synthesis*, Angewandte Chemie International Journal 2010, 19, 9075-9077.
3. Camara, E. M.; Fischer, T. C., *Four-Membered Rings: Containing Heteroatoms*, Synthetic Strategies and Opportunities, *Chemical Reviews* 2014, 114, 8257-8322.
4. Wajsblik, J.; Carreira, E. M.; Wagner, H.; Fischer, T.; Fischer, T.; Schuler, C.; Rojas-Escam, M.; Müller, G., *Optimizing in Drug Discovery: Structural and Synthetic Insights*, *Journal of Molecular Catalysis* 2010, 25, 3227-3246.
5. Wajsblik, G.; Rojas-Escam, M.; Müller, G.; Fischer, H.; Wagner, H.; Schuler, C.; Förschler, L.; Carreira, E. M., *Optimizing in Drug Discovery: Structural and Synthetic Insights*, *Chemical Reviews* 2010, 110, 7176-7199.
6. Wajsblik, G.; Balci, S.; Müller, G.; Dörsch, C.; Böhler, F.; Boeckmann, J.-J.; Schuler, C.; Schmidt, M., *oBu₃PNac: a Highly Efficient Agent for Buchwald-Hartwig Coupling in Water*, *Green Chemistry* 2014, 16, 1110-1116.
7. Singer, R. A.; Dem, M.; Sauer, J.; Lehner, M. A., *Development of an Improved Chiral Ligand for the Ni-catalyzed asymmetric synthesis of tetrahydroisoquinoline*, *Tetrahedron Letters* 2006, 47, 3727-3731.
8. Kuroda, J. I.; Umehira, H. P.; Hagiwara, S. R.; Ebara, K. A., *A General Method for the synthesis of chiral tetrahydroisoquinoline derivatives*, *Chemical Letters* 2009, 38, 947-950.

3. Réaction d'Ullmann-Goldberg

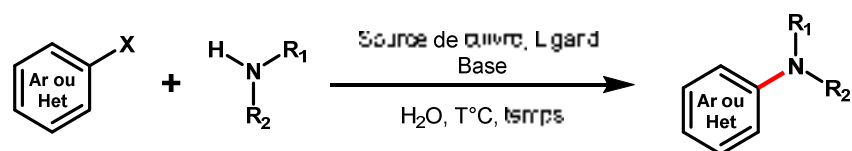
3. 1. Etat de l'art

La réaction de Buchwald-Hartwig est une réaction de couplage largement utilisée de nos jours, bien qu'elle ait comme principal inconvénient d'utiliser du palladium comme catalyseur. En effet, le palladium est un métal qui se raréfie et qui est relativement onéreux (18€/g)²⁹² et toxique. Une alternative possible à ce métal est l'utilisation de cuivre, *via* la réaction de couplage d'Ullmann-Golberg. Bien que la réaction d'Ullmann ait été découverte une décennie avant la réaction de Buchwald-Hartwig, elle a été très peu utilisée par les chimistes jusqu'aux années 2000. En effet, il était nécessaire d'utiliser le cuivre en quantité stœchiométrique, dans des solvants polaires à haut point d'ébullition à des températures réactionnelles pouvant dépasser 160°C, et ce pour avoir un rendement faible à modéré avec un scope limité. Au début du XXI^{ème} siècle, cette réaction a connu une renaissance comme illustré sur le Graphe 4, avec le développement de ligands appropriés, qui ont notamment permis d'utiliser le cuivre en quantité catalytique et des conditions de réaction plus douce.^{275,293-298} Cependant, la transposition de cette réaction en milieu aqueux, a été moins considérée. En effet, à notre connaissance seules quelques publications de réaction de *N*-arylation d'amines ont été décrites dans l'eau. Le champ d'application de ces réactions ainsi que les limitations sont résumés dans le Tableau 27.



Graphe 4. Evolution de la formation de liaisons C-N à l'aide de cuivre

Ces travaux utilisent soit du Cu(I) soit du Cu(II) à des températures comprises entre 80 et 120°C mais néanmoins souffrent du manque d'exemples mettant en jeu des groupements fonctionnels sensibles (ester, nitrile, aldéhyde, etc). De plus, que quelques essais de réactions d'arylation sur des hétérocycles halogénés ont été décrits. Par contre, l'utilisation du cuivre métallique a permis à Chen *et al.*²⁹⁹ d'obtenir un set de 30 exemples illustrant la tolérance de la réaction au départ de groupements fonctionnels variés. Cependant, cette réaction ne s'est montrée efficace qu'au départ des amines à faibles points d'ébullition (NH₂R, R = H, Me, Et).



X	Amines	Conditions ^{Références}	Rdt (%)	Avantages	Inconvénients
Br, I	<ul style="list-style-type: none"> - Amines primaires - Amines secondaires cycliques - Anilines - NH hétérocycles 	CuO (5 mol%), L1 (50 mol%), L2 (1 eq.), TBAB (25 mol%), KOH, H ₂ O, 120°C, μM, 5mins ^{300,301}	50-91	- Temps de réaction courts.	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation de 2 ligands avec une charge élevée. - Nécessite 4 equiv. d'amines. - Pas d'exemple sur des hétérocycles. - Pas de groupement fonctionnel risqué.
Br, I	<ul style="list-style-type: none"> - Amines primaires - NH hétérocycles 	CuX (5 mol %), X= Cl, Br L3(10mol%), nBu ₄ NBr (10mol%), NaOH, H ₂ O, N ₂ , 100°C ³⁰²	62-97	- Faible charge en cuivre.	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de groupements fonctionnels sensibles. - 2 exemples d'arylations sur des hétérocycles. - Pas de réaction à 25°C.
Br, I	<ul style="list-style-type: none"> - Anilines - Amines primaires - Amides, thioamide - NH hétérocycles 	CuI (5 mol%), L4 (10 mol%), K ₂ CO ₃ , H ₂ O, 80°C (pour les dérivés iodés) et 100°C (pour les dérivés bromés) ³⁰³	50-91	<ul style="list-style-type: none"> - Faible charge en cuivre. - Applicable à un large set d'amines. 	- Non reproductible entre nos mains.
Br	- Amines primaires	Cu poudre (5 mol%), H ₂ O, 100°C ²⁹⁹	45-99	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de ligand et de base. - Faible charge en cuivre. 	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessite 5 equiv. d'amines. - Efficace uniquement avec NH₃, NH₂Me, NH₂Et.

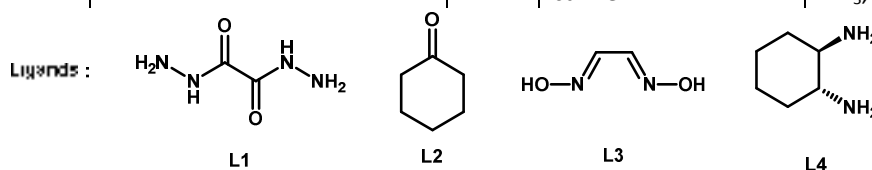


Tableau 27. Récapitulatif des réactions de N-arylations en milieu aqueux

Au laboratoire, nous avons au départ focalisé notre attention sur les travaux de l'équipe du Pr. Nageswar,³⁰³ compte-tenu de la grande versatilité de son système catalytique (CuI (5%), L4 (10%), K₂CO₃, 80-100°C). Cependant entre nos mains, nous n'avons pas été en mesure de reproduire la réaction entre l'iodobenzène et la benzylamine à 80°C (0% contre 80% décrit par les auteurs, Schéma 41). De même aucune réaction n'a été observée lorsque nous avons mis en jeu la cyclohexylamine, ou le thiobenzamide (0% contre respectivement 60% et 58% décrits par les auteurs, Schéma 41).

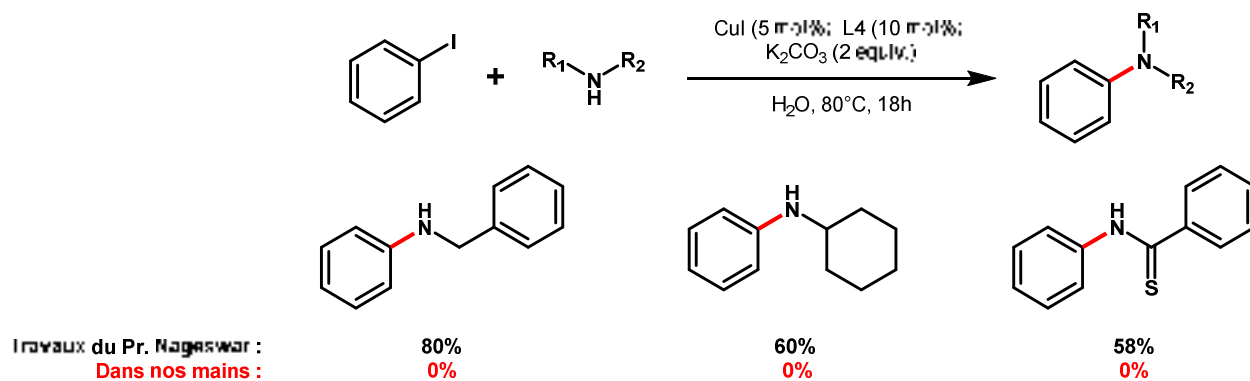


Schéma 41. Essai de reproduction des conditions décrites par le groupe du Pr. Nageswar

3. 2. Travaux personnels

Au vue de ces résultats, nous avons souhaité développer un nouveau système catalytique afin de réaliser cette réaction d'Ullmann en milieu micellaire. Pour ce faire, comme précédemment, nous avons utilisé une réaction modèle (Schéma 42), composée de 3-halogénotoluène **1** et d'une amine primaire, la phénylpropylamine **2** et avons étudié l'influence de différents paramètres : la source de cuivre, le ligand, le groupement partant, la base, la température et le surfactant (Figure 105).

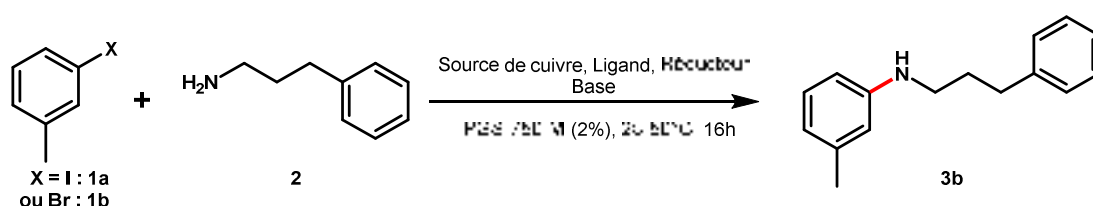


Schéma 42. Réaction modèle pour la réaction d'Ullmann au départ des amines primaires

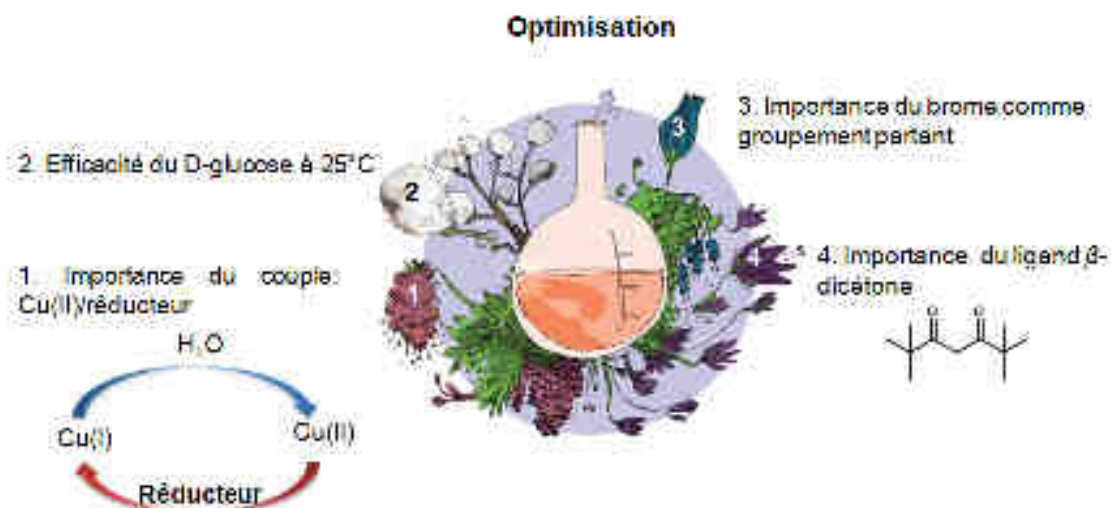


Figure 105. Paramètres optimisés sur la réaction modèle

Ces différents travaux ont mis en lumière l'importance :

- 1) Du couple Cu(II)/réducteur.** En effet, le Cu(I) actif dans la réaction d'Ullmann est oxydé dans l'eau en Cu(II), inactif. Ainsi, l'addition d'un réducteur, permet de former *in situ* l'espèce active Cu(I) au départ du Cu(II) stable en milieu aqueux.
- 2) Du D-glucose** comme réducteur efficace à 25°C.
- 3) De la nature de l'halogène.** En particulier le 3-bromotoluène s'est montré plus réactif que son homologue iodé en utilisant le dipivaloylméthane comme ligand. Ce résultat est surprenant puisque dans tous les papiers de la littérature, la réactivité de l'halogénure observée suit systématiquement l'ordre $I > Br > Cl$ pour la réaction d'Ullmann. Ce résultat pourrait mettre en évidence le rôle important du ligand dans la réaction d'Ullmann qui à l'heure actuelle n'est pas clairement défini. Plusieurs hypothèses ont été émises à ce jour : le ligand probablement participe à la stabilisation de l'espèce Cu(I) active, pourrait augmenter la solubilité du complexe ou encore éviter l'agrégation.³⁰⁴ Il a été également proposé que les ligands bidentés faciliteraient la réaction en bloquant les deux sites de coordination adjacents, de sorte que le donneur d'aryle et le nucléophile peuvent être suffisamment proches pour coupler facilement.³⁰⁵ Enfin, très peu de travaux ont été consacrés à des études mécanistiques sur le rôle réel du ligand et/ou sur le système catalytique possible et il est difficile de rationaliser pleinement la meilleure efficacité des bromoarènes *versus* les iodoarènes. Cependant, il est intéressant de noter que la meilleure efficacité des dérivés bromés est un paramètre positif: les bromures aryles sont souvent plus disponibles dans le commerce et d'un plus grand intérêt pour les applications industrielles.
- 4)** Enfin, nous avons montré que la réaction peut se faire en absence de surfactant (75% dans l'eau pure contre 85% avec du TPGS-750-M 2%). Ce résultat, en l'absence de TPGS-750-M montre que la réaction peut être effectuée dans l'eau, mais l'addition d'un agent tensio-actif contribue à solubiliser la plupart des réactifs organiques et de ce fait augmente le champ d'application de notre système catalytique. A titre d'illustration, au départ de réactifs peu solubles en milieu aqueux, comme le 4-bromobenzonitrile, la 2-bromopyridine et la 5-bromopyrimidine, il est nécessaire de travailler soit à température ambiante avec une solution à 5% de TPGS-750-M, soit à 50°C avec une solution à 2% de TPGS-750-M pour avoir des rendements supérieurs à 70% (Schéma 43).

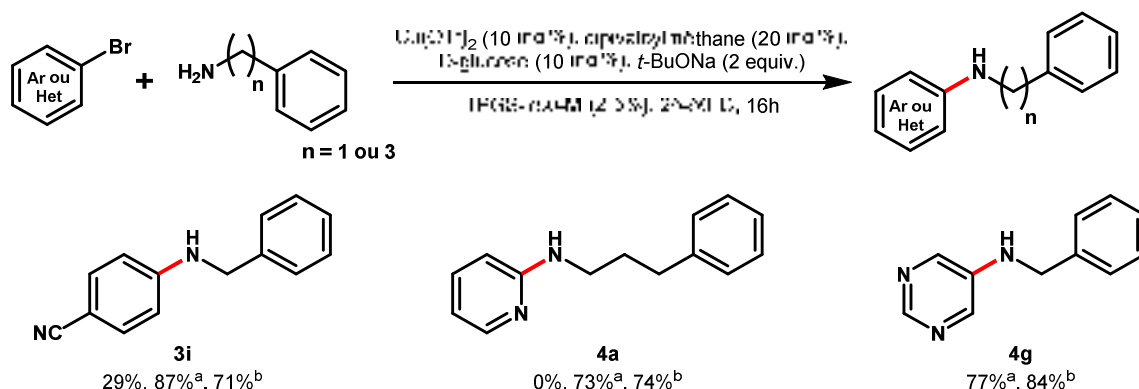


Schéma 43. Exemples illustrant l'importance du milieu micellaire

^aUtilisation de TPGS-750-M (5%) à ta, ^bUtilisation de TPGS-750-M (2%) à 50°C.

Ces travaux d'optimisation ont mis en lumière un nouveau système catalytique efficace pour les amines primaires aliphatiques (Figure 106) et composé du couple Cu(OTf)₂ (10 mol%), D-glucose (10

mol%), de dipivaloylméthane (20 mol%) comme ligand, et *t*-BuONa (2 equiv.) comme base dans le TPGS-750-M (2-5%) à des températures quasi-ambiantes (25-50°C). En particulier, il a été nécessaire de chauffer à 50°C au départ d'un partenaire encombré ou faiblement soluble dans l'eau. Ce système catalytique s'est avéré efficace pour la réaction de *N*-arylation d'amines primaires. 43 exemples ont été décrits dans cette étude. Ces exemples ont montré la grande tolérance de notre système catalytique envers différents groupements fonctionnels (aldéhyde, acétal, acétyle, alcool, amide, cyano, ester *tert*-butyrique, sulfone etc.) et sélective pour les amines primaires *versus* amines secondaires. Cependant, contrairement au système catalytique développé pour le Pd (cf. page 191), ce nouveau système n'est pas universel puisqu'il est totalement inefficace au départ des amines aromatiques, amides et carbamates.

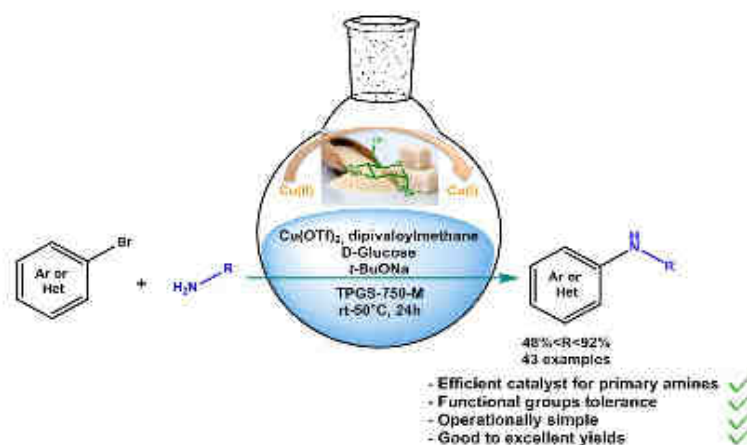
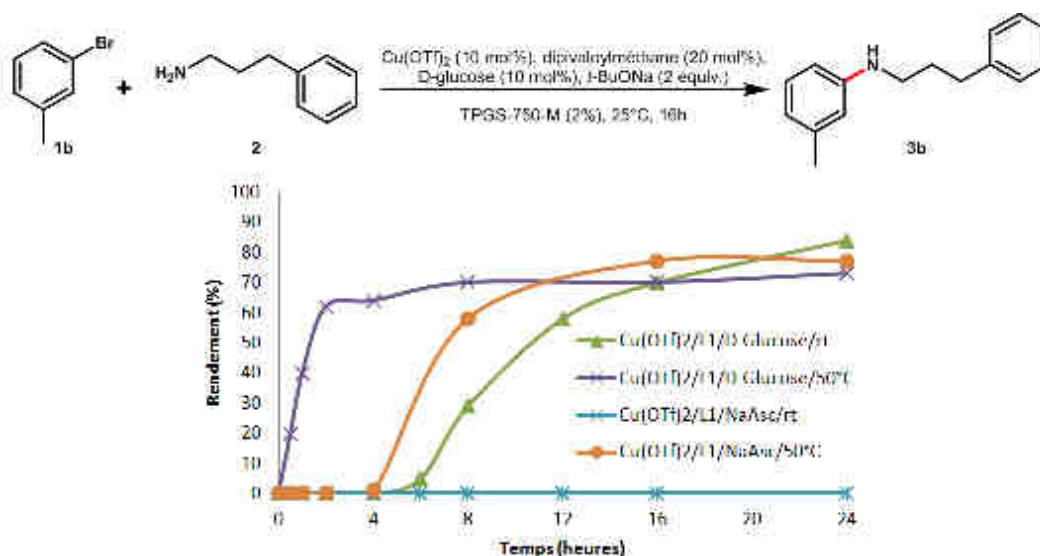


Figure 106. Système catalytique efficace envers les dérivés d'amines primaires

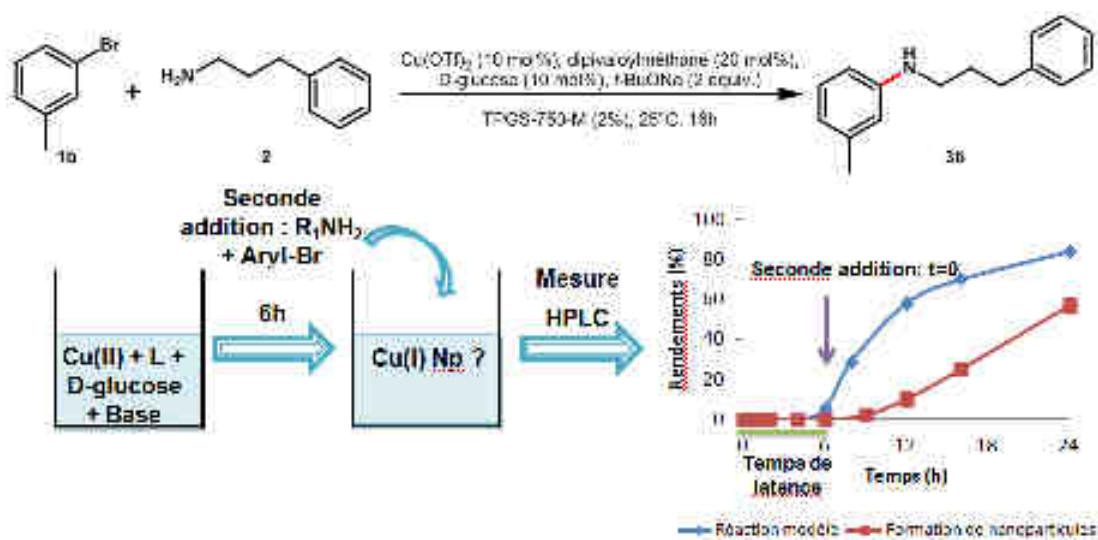
Hypothèses mécanistiques :

Au cours de ce travail nous avons été amenés à nous interroger sur le mécanisme de réaction mis en jeu et du rôle du D-glucose. Pour cela, une étude cinétique sur notre réaction modèle a été réalisée à 2 températures (25 et 50°C) afin de comparer l'efficacité du D-glucose *versus* l'ascorbate de sodium (NaAsc). Comme illustré sur le Graphe 5, en utilisant du NaAsc à 50°C, la réaction est amorcée après un temps de latence de 4 heures, alors qu'en utilisant le D-glucose à la même température, la réaction démarre immédiatement. En abaissant la température à 25°C, aucune réaction n'est obtenue avec le NaAsc, alors qu'un temps de latence de 6 heures est observé avec le D-glucose. Ce temps de latence peut suggérer la formation i) de nanoparticules (Np) de cuivre compte tenu du fait que le D-glucose est connu dans la littérature comme excellent réducteur pour leur préparation en particulier en milieu aqueux³⁰⁶ ou ii) la formation du complexe « actif » du cuivre conduisant à la *N*-arylation.



Graph 5. Etude cinétique sur la réaction modèle

Pour vérifier ces hypothèses, des expériences complémentaires ont été réalisées. Une première expérience a consisté à laisser agiter pendant 6 heures le $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, le dipivaloylméthane, le D-glucose et le *t*-BuONa à température ambiante afin de former les nanoparticules de cuivre, puis les 2 réactifs (ArBr et RNH_2) ont été ajoutés (Figure 107).

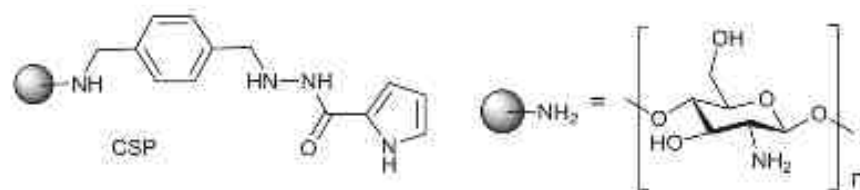
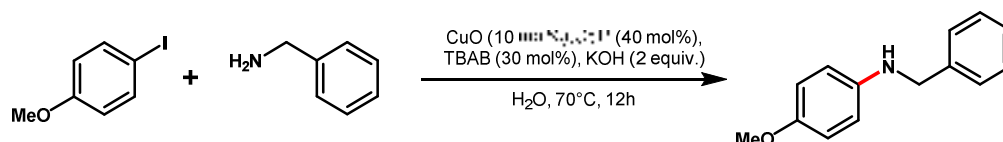
Figure 107. Formation *in situ* de nanoparticules

Cependant, comme illustré dans la Figure 107, le temps de latence est accru (8h contre 6h). La deuxième approche a consisté à préparer ou acheter des nanoparticules de Cu de degré d'oxydations variables (Cu_2ONp ,³⁰⁶ CuNp ³⁰⁷ et CuFe_2O_4 (Aldrich)) et d'évaluer leur efficacité dans la réaction de *N*-arylation. Comme reporté dans le Tableau 28, en l'absence de D-glucose aucune réaction n'a été observée, quelque soit le type de nanoparticules utilisées. Par contre, l'addition de D-glucose améliore le rendement de la réaction (54-73%). Ces différents résultats infirment la formation de nanoparticules durant la période de latence observée mais met en avant l'importance du D-glucose dans la réaction. Cependant, l'utilisation de nanoparticules ($\text{Cu}_2\text{O Np}$ ou CuFe_2O_4) pourrait être intéressante d'un point de vue chimie verte pour le recyclage du catalyseur (travaux non réalisés dans le cadre de ce travail).

Entrée	Cu Np catalyseur	Charge en Cu (mol%)	Réducteur	T (°C)	Rdt (%)
1	Cu	10	-	25	12
2	Cu	10	D-glucose	25	54
3	Cu ₂ O	5	-	25 ou 50	0
4	Cu ₂ O	5	D-glucose	25	73
5	CuFe ₂ O ₄	10	-	25	0
6	CuFe ₂ O ₄	10	D-glucose	25	73

Tableau 28. Utilisation de nanoparticules

Des travaux très récents ont été reportés dans la littérature pour le recyclage de cuivre supporté. En particulier, les groupes des Drs. Wan³⁰⁸ et Zhou³⁰⁹ ont utilisé des oligoses en tant que support (respectivement la chitosane et la cyclodextrine), connus pour leurs grandes affinités avec les métaux. A titre d'illustration, le Dr. Wan a greffé le ligand *1H*-pyrrole-2-carbohydrazide sur le support chitosane CSP comme illustré dans la Figure 108. Combiné avec du CuO (10 mol%), KOH (2 equiv.) et d'un catalyseur à transfert de phase (TBAB, 30 mol%), ce système catalytique est efficace dans de l'eau à 70°C, et a permis de réaliser des réactions de *N*-arylations. Ces conditions réactionnelles sont applicables à différentes classes d'amines incluant les anilines, les amines aliphatiques primaires, les amines cycliques secondaires et les NH hétérocycles. Cependant, pour les 3 dernières classes d'amines, seul un représentant a été mis en réaction et aucun groupement fonctionnel sensible n'a été mis en jeu. De plus, au départ d'un aryle halogéné appauvri en électrons, les rendements chutent de manière drastique (30-60%). Une simple filtration à la fin de la réaction permet de récupérer le ligand CSP complexé avec du cuivre. En utilisant comme système modèle le couplage entre le 4-iodoanisole et la benzylamine, ce groupe a montré qu'il est possible de réengager le catalyseur supporté sans rajouter de cuivre. En effet, même après 6 cycles, le rendement de la réaction est encore de 50% (Tableau 29). Il est cependant à noter que le rendement de la réaction diminue au fur et à mesure des cycles catalytiques, car la teneur en cuivre du complexe CSP récupéré diminue.³⁰⁸

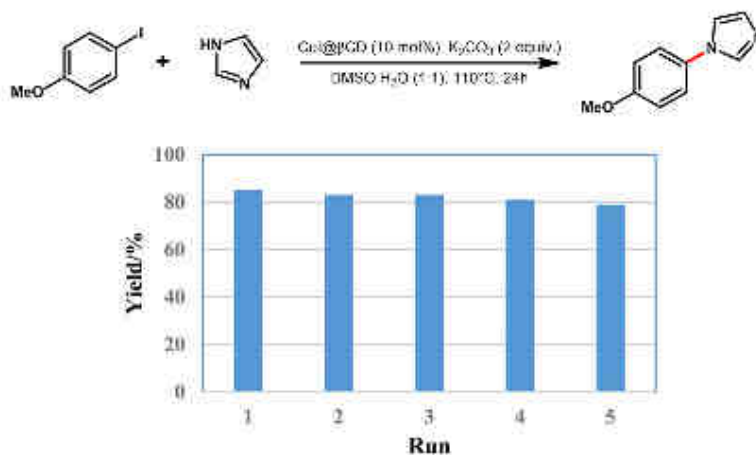
Figure 108. Support chitosane - *1H*-pyrrole-2-carbohydrazide CSP

Cycle	0	1	2	3	4	5	6
Rdt (%)	-	90	85	62	56	50	50
Charge en Cu (mmol/g)	0.37	0.30	0.069	0.0074	-	-	0.0054

Tableau 29. Recyclage du catalyseur supporté CSP³⁰⁸

De manière similaire, le groupe du Pr. Zhou, a quant à lui préparé un catalyseur de cuivre complexé avec la β -cyclodextrine (CuI@ β -CD). En présence de K₂CO₃, ce catalyseur de cuivre supporté s'est

montré efficace à 110 °C dans un mélange DMSO:H₂O pour différentes réactions de *N*-arylation. Comme précédemment, le catalyseur supporté est facilement récupérable à la fin de la réaction (par filtration ou centrifugation) et peut être réutilisé pour d'autres cycles catalytiques. En particulier, après 5 cycles catalytiques, le produit de *N*-arylation souhaité est obtenu avec rendement constant de 80% (Graphe 7).³⁰⁹



Graphe 6. Recyclage du complexe supporté CuI@βCD

A l'heure actuelle, le mécanisme de la réaction d'Ullmann n'a pas été résolu et 2 mécanismes ont été postulés³¹⁰ (Figure 109) avec comme première étape soit l'oxydation oxydante (voie b) soit la formation du complexe cuivre-amine (voie a).

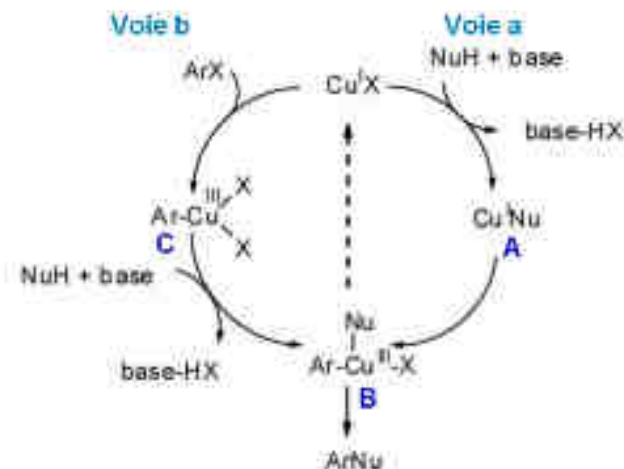


Figure 109. Mécanismes postulés pour la réaction d'Ullmann³¹⁰

Afin de mieux comprendre le mécanisme impliqué avec notre système catalytique, les 2 intermédiaires ont été formés *in situ*. Une première expérience a consisté à agiter à ta l'amine, le sel de cuivre (II), le ligand, la base et le D-glucose pour former le complexe cuivre-amine **A** puis après 6 heures (temps de latence), le 3-bromotoluène est ajouté dans le milieu réactionnel (Figure 110, 1^{ère} expérience). Sous ces conditions, et comme illustré sur le Graphe 7 (courbe rouge), nous avons observé que la réaction de *N*-arylation démarre immédiatement. Une seconde expérience a consisté à condenser le 3-bromotoluène, l'amine, le ligand et le D-glucose à ta pour réaliser l'addition oxydante aboutissant au complexe **B**. Comme précédemment, après 6h l'amine et la base sont

additionnés au milieu réactionnel (Figure 110). Dans ces dernières conditions, aucune réaction n'a été observée, même après 16 heures de réaction (Graphe 7, courbe verte).

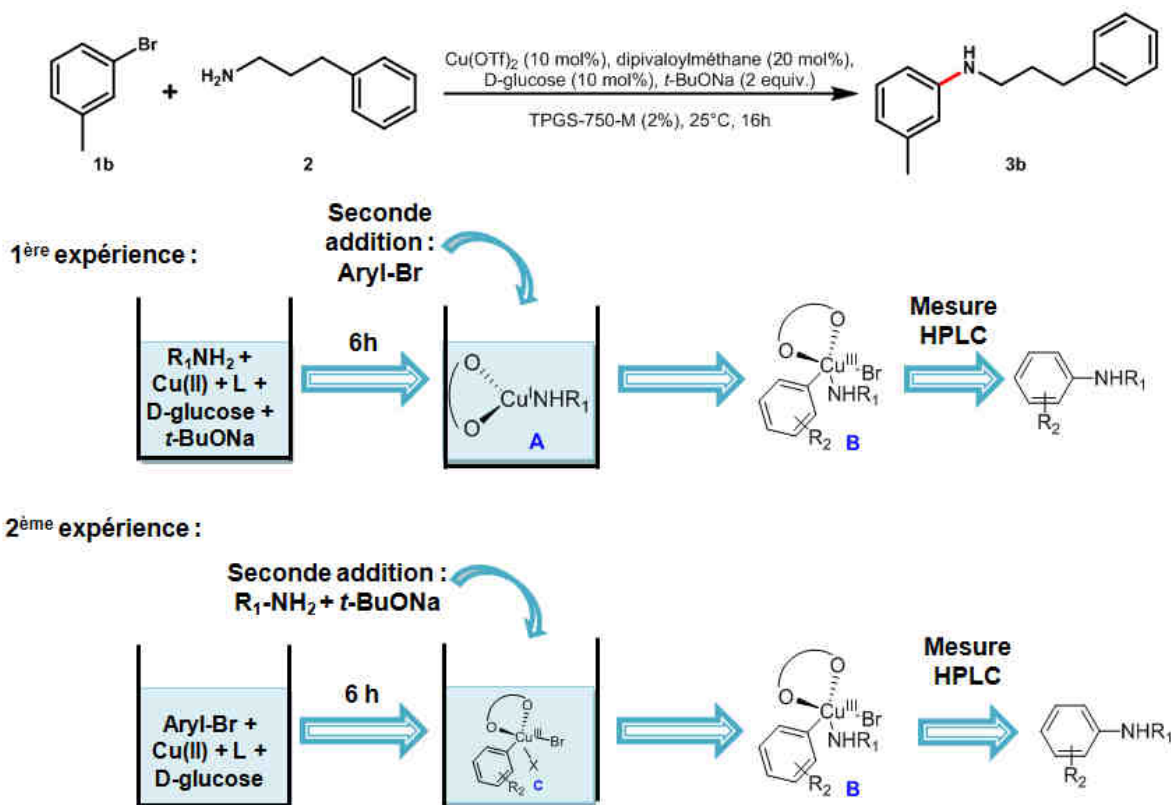
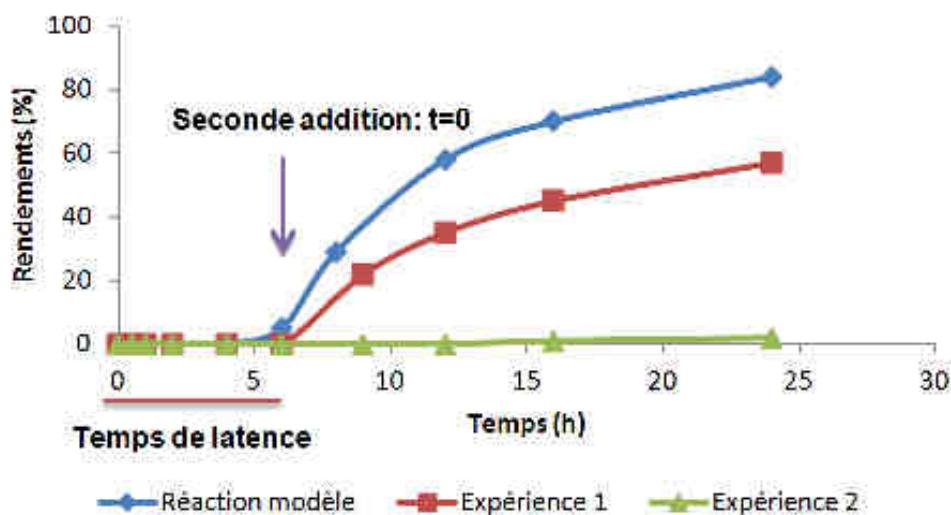


Figure 110. Formation *in situ* des 2 intermédiaires A et B



Grphe 7. Etude cinétique de l'investigation du mécanisme

Ces résultats nous ont permis de postuler le mécanisme représenté dans la Figure 111. Une réduction du sel de cuivre(II) en cuivre(I) est réalisée à l'aide du D-glucose, puis l'addition de l'amine permet de former le complexe cuivre-amine (étape limitante). Ensuite, l'addition oxydante de l'aryle bromé puis une élimination réductrice permet de régénérer le complexe de cuivre(I) et de former le produit de *N*-arylation désiré.

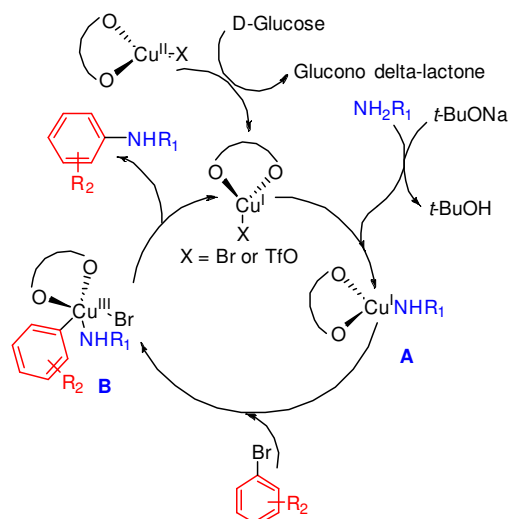


Figure 111. Mécanisme postulé pour la réaction d'Ullmann en milieu micellaire

La démarche que nous avons effectuée ainsi que les résultats obtenus au cours de ce travail de méthodologie sont présentés dans l'article suivant :

D-Glucose : An efficient reducing agent for a Cu(II) mediated arylation of primary amines in water

Maud Bollenbach, Patrick Wagner, Pedro Aquino, Jean-Jacques Bourguignon, Frédéric Bihel, Christophe Salomé, Martine Schmitt

ChemSusChem **2016**, 9(22), 3244-3249.

Les annexes et la partie expérimentale sont disponibles respectivement en Annexe 3, page 260 et dans la Partie expérimentale, page 458436.

D-Glucose: An Efficient Reducing Agent for a Copper(II)-Mediated Arylation of Primary Amines in Water

Maud Bollenbach,^[a] Patrick Wagner,^[a] Pedro G. V. Aquino,^[a, b] Jean-Jacques Bourguignon,^[a] Frédéric Bihel,^[a] Christophe Salomé,^[a, c] and Martine Schmitt^{*[a]}

A copper-catalyzed Ullmann-type amination with primary amines in water with a combination of copper(II) triflate [Cu(OTf)₂], dipivaloylmethane, and D-glucose is reported. The mild conditions and the use of an inexpensive catalyst as well as a renewable feedstock (D-glucose and the surfactant TPGS-750-M, which is derived from vitamin E) make this protocol

a safe and convenient strategy for efficient C–N bond formation. This easy-to-handle procedure is extremely competitive compared to palladium-based reactions and may be used to synthesize N-containing molecules, such as drugs or organic light-emitting diodes (OLEDs).

Introduction

Transition-metal-catalyzed reactions have a prominent place in the arsenal of synthetic chemists.^[1] These reactions have traditionally been performed in conventional organic solvents. Currently, the design of sustainable protocols involving green catalysis is emphasized.^[2] The use of water as a solvent has many advantages because it is the most economical, safe, and environmentally friendly solvent.^[3] The formation of micelles in the presence of the nonionic amphiphile polyoxyethanyl-tocopheryl succinate (TPGS-750-M) helps solubilize organic reagents.^[4] The viability of this surfactant-promoted chemistry was demonstrated by Lipshutz et al. Indeed, in 2008, they reported the use of this new methodology for metathesis^[5] and important cross-coupling reactions such as Suzuki–Miyaura,^[6,6a–f] Heck,^[6d–f] C–H activation,^[6e] Sonogashira,^[6,7] and Buchwald–Hartwig reactions.^[6a–b] Recently, our group further investigated the Buchwald–Hartwig reaction,^[6] as the formation of C–N bonds is one of the most useful reaction types in medicinal chemistry and materials science.^[7] Thus, we reported a universal catalytic system for Buchwald–Hartwig reactions under micellar conditions.^[11] However, the industrial use of

these methods may be limited by the high cost, scarcity, and toxicity of palladium. As an alternative, copper-based Ullmann aminations attracted our attention owing to the low cost, low toxicity, and high abundance of copper.

Copper-mediated arylation was discovered several decades before the Buchwald–Hartwig reaction, but its use was limited for a long time because several drawbacks restricted its industrial application. Originally, it required stoichiometric amounts of copper, high reaction temperatures, and high-boiling-point polar solvents.^[12] Moreover, the scope of the reaction was also restricted to electron-poor aromatic substrates.^[13–15] In 2001, the discovery of new copper/bidentate-ligand systems led to a spectacular renewed interest in Ullmann reactions.^[16–17] The milder conditions of the new copper-catalyzed aminations enlarged the scope in terms of substrate tolerance, chemoselectivity, and enantioselectivity.^[13a,16] Despite the emergence of green chemistry, copper-catalyzed coupling reactions with water as the solvent have been described only rarely. Only a few examples of copper-catalyzed N-arylation in aqueous media have been reported with heterocyclic amines,^[13a–b] aliphatic amines,^[13c–15] amino acids,^[13c] or ammonia.^[13a] To be efficient, these reactions required temperatures between 80 and 130 °C. Herein, we describe an efficient and highly selective copper-catalyzed N-arylation or heteroarylation with primary amines under micellar conditions at much lower temperatures (room temperature (RT), 25 °C) or 50 °C.

Results and Discussion

In our initial screening experiments, 3-iodotoluene (**1a**) and 3-phenylpropylamine (**2**) were used as model substrates to establish the most suitable conditions (Figure 1). Seven commercially available classical ligands such as β-diketones, diamines, and phenanthroline were tested with CuI (10%) as the catalyst. NaOrBu was selected as a suitable base, and the reactions were performed in water supplemented with TPGS-750-M

[a] M. Bollenbach, P. Wagner, P. G. V. Aquino, Dr. J.-J. Bourguignon, Dr. F. Bihel, Dr. C. Salomé, Dr. M. Schmitt
Laboratoire d'Innovation Thérapeutique
University of Strasbourg
74 route du Rhin
BP50024, 67401 Illkirch (France)
E-mail: mschmitt@unistra.fr

[b] P. G. V. Aquino
Laboratório de Pesquisa em Recursos Naturais
Universidade Federal de Alagoas
Maceió, Al (Brazil)

[c] Dr. C. Salomé
SpiroChem AG, c/o ETH-Zürich
Waldstr. Preng-Weg 1
8099 Zürich (Switzerland)

Supporting Information for this article can be found under:
<http://dx.doi.org/10.1002/cssc.201600801>.

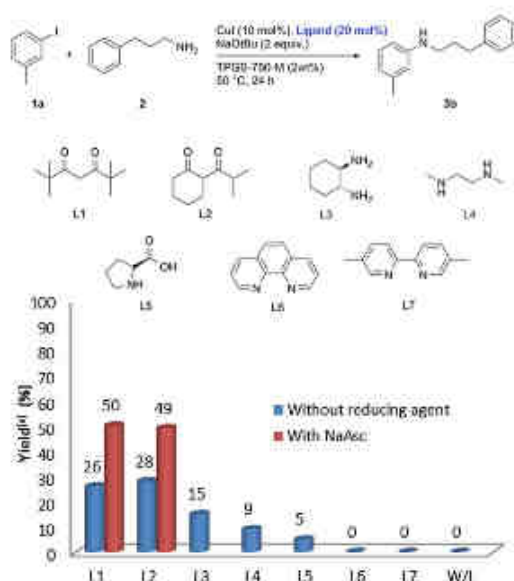


Figure 1. Impact of various ligands in the copper-catalyzed amination of 3-iodotoluene in TPGS-750-M in the presence or absence of NaAsc. Reaction conditions: CuI (10 mol%), ligand (20 mol%), NaOtBu (2 equiv.), 3-iodotoluene (1 equiv.), 3-phenylpropylamine (1.2 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), 50 °C, 24 h. [a] Average yield of two experiments. Yields were determined by HPLC with a UV detector and benzophenone as an external standard. W/L: without ligand.

(2 wt%) as the surfactant. In the absence of ligand (W/L), no reaction was observed, and the nitrogen-based ligands (L3–L7) were poorly active or inactive. Both β -diketones dipivaloylmethane (L1, THMD) and 2-isobutyrylcyclohexanone (L2) showed promising effects and afforded the product in approximately 25% yield. To explain this modest yield, we could consider the possible oxidation of the copper(II) catalyst to form an inactive copper(II) species in water. To validate this hypothesis, a reduc-

ing agent was added to regenerate the copper(II) catalyst in situ. Sodium ascorbate (NaAsc) was chosen for its ability to reduce copper(II) and its well-known use in the “click” reaction.^[15] It is also often used for cross-coupling arylations with ammonia,^[16–17] amides,^[17] and disulfides.^[18] Significantly improved yields (50%) were obtained in the presence of NaAsc with the β -diketone ligands L1 and L2 (Figure 1). This result encouraged us to favor the use of copper(II) catalysts in the presence of reducing agents.

The influences of eight different copper(II) salts and leaving groups were studied in combination with either L1 or L2 (Figure 2). Surprisingly, for L1, bromo derivatives appeared systematically more reactive than the corresponding iodo ones. This result was quite unexpected because bromoaryls are generally less reactive in Ullmann-type reactions than iodo derivatives. In contrast, L2 appeared systematically more effective with 3-iodotoluene (1a) than with 3-bromotoluene (1b).

However, it is important to note that the yields for L2 never exceeded 50%, whereas L1 led to yields greater than 70%. Further explorations revealed the nonefficacy of chloro, *O*-triflate, and *O*-tosylate leaving groups. Although copper(II) oxide showed a modest activity, the other copper(II) salts, that is, copper(II) triflate [Cu(OTf)₂], Cu(NO₃)₂·3H₂O, and CuBr₂, afforded good yields of up to 75% yield. On the basis of these results, we selected 1b with L1 in combination with Cu(OTf)₂, Cu(NO₃)₂·3H₂O, or CuBr₂ to continue our study.

We have previously highlighted the importance of reducing agents in this copper-catalyzed amination under micellar conditions. Without a reducing agent, no reaction was observed with the copper(II) catalyst (Supporting Information, Figure S2). To optimize this parameter, three classical reducing agents were used [sodium ascorbate, hydroquinone, and tris(2-carboxyethyl)phosphine (TCEP)] as well as three reducing sugars (*D*-glucose, *D*-fructose, and *D*-galactose) at two different temperatures (RT and 50 °C, Figure 3 and Figure S1). In the presence of Cu(OTf)₂, no reaction was observed with TCEP at both temperature or with NaAsc at room temperature. All other reducing agents led to the desired product 3b in moderate-to-excellent yields, even at room temperature. In particular,

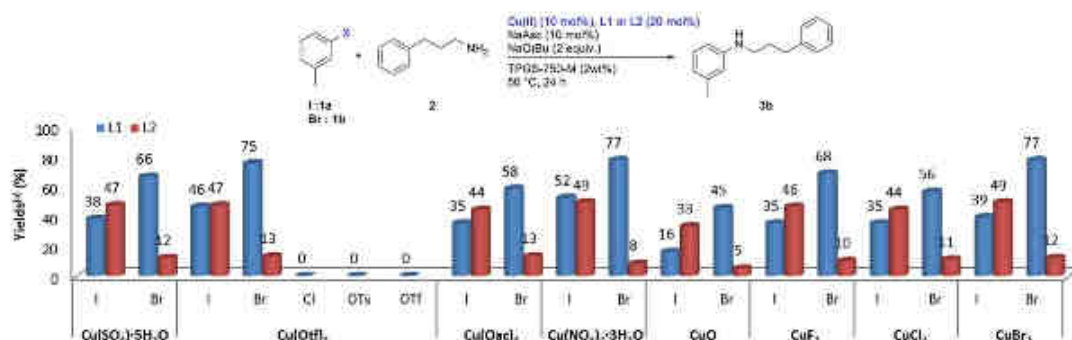


Figure 2. Impact of copper(II) salts and leaving groups in combination with either L1 or L2. Reaction conditions: copper(II) salt (10 mol%), L1 or L2 (20 mol%), NaAsc (10 mol%), NaOtBu (2 equiv.), ArX (1 equiv.), 3-phenylpropylamine (1.2 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), 50 °C, 24 h. [a] Average yield of two experiments. Yields were determined by HPLC with a UV detector and benzophenone as an external standard.

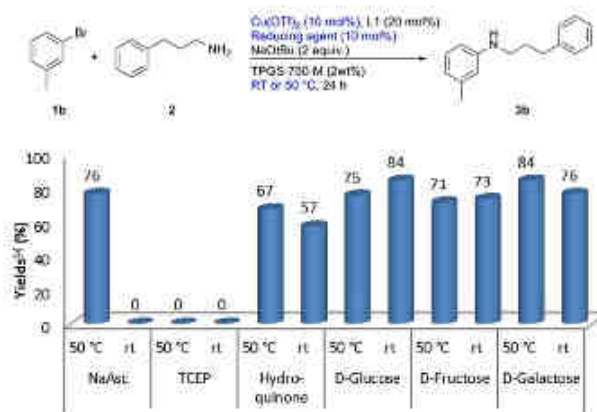


Figure 3. Screening of reducing agents. Reaction conditions: Cu(OTf)₂ (10 mol%), L1 (20 mol%), reducing agent (10 mol%), NaOtBu (2 equiv.), 3-bromotoluene (1 equiv.), 3-phenylpropylamine (1.2 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), 50 °C or RT, 24 h. [a] Average yield of two experiments. Yields were determined by HPLC with a UV detector and benzophenone as an external standard.

D-glucose afforded the desired product in 84% yield at room temperature. Similar results were obtained with Cu(NO₃)₂·3H₂O and CuBr₂ in the presence of sodium ascorbate and *D*-glucose. However, the Cu(OTf)₂/L1/*D*-glucose catalytic system was the best combination for this green Ullmann-type amination. To the best of our knowledge, *D*-glucose has been used rarely as a reducing agent in organic chemistry. It has been reported for the one-pot assembly of *N*-fused imidazoles,¹¹⁰ the reductive homocoupling of aryl halides,¹⁰⁹ and the formation of quinolines involving a three-steps cascade.¹¹¹ Therefore, this seems to be the first report of the use of *D*-glucose as a reducing agent in a copper-catalyzed reaction in an aqueous medium. Its abundance and nontoxicity make *D*-glucose the perfect additive for sustainable chemistry approaches. This aspect is strengthened by the efficiency of the Cu(OTf)₂/L1/*D*-glucose catalytic system at room temperature, which is a positive parameter in terms of energy saving.

Several other parameters were further evaluated including different bases (Figure S3), various β-diketones (Figure S4), the Cu/ligand ratio (Figure S5), the catalyst loading (Figure S5), the molar ratio of the reducing agent (Figure S2), the surfactant (Figure S6), the quantity of surfactant (Figure S7), and the atmosphere (Figure S8). On the basis of the results from all of these experiments, a combination of Cu(OTf)₂ (10 mol%), L1 (20 mol%), *D*-glucose (10 mol%), and NaOtBu (2 equiv.) was selected as the best catalytic system to perform this Ullmann-type amination at room temperature in an aqueous medium supplemented with TPGS-750-M (2 wt%).

With the optimal conditions in hand, the scope of the reaction was investigated with a diverse set of substituted amines and aryl or heteroaryl bromides. The results are summarized in Figure 4. The reaction was efficient for aryl bromides with either electron-donating groups at the *ortho* (3ca), *meta* (3a, 3b, 3cb, and 3n), or *para* (3cc, 3d, and 3e) position or electron-withdrawing groups (3f–m, 3o–q). For a bulky substituent at the *ortho* position of the aryl bromide (3ca), the reac-

tion needed to be heated to 50 °C to obtain a yield of 48%. For aryl rings bearing bromine and chlorine substituents (3f and 4e), the reaction only occurred at the brominated position. It is particularly noteworthy that the reaction proceeds successfully to provide the desired products in moderate-to-high yields without the protection of the functional group, even in the presence of sensitive substituents [i.e., CN (3i), CONH₂ (3j), CO₂tBu (3k), MeCO (3l), CHO (3m), or nitro (3o)]. Starting from an acetal moiety, the aminated product 3n was isolated as the sole product from the reaction at RT. However, at 50 °C, a partial deprotection of the acetal was observed, and the corresponding aldehyde 3mb formed in 22% yield. We then turned our attention to various bromoheterocyclic systems such as pyridine (4a–e), pyrimidine (4f and 4g), pyrazine (4h), and thiophene (4i), which were efficiently *N*-arylated with numerous primary amines (Figure 4). If the bromine atom was at the *meta* position, the reaction proceeded under the optimized conditions (2 wt% of TPGS-750-M at RT) with good-to-excellent yield, even with a strongly hindered amine (4c and 4d). Good yields were also obtained with 2-bromopyrazine, 2-bromopyrimidine, and 3-bromothiophene (4h, 4f, and 4i). Unfortunately, no reaction was observed with iminochlorides such as 2-chloropyridine. Next, a representative series of cyclohexyl- or piperidinyl-containing amines were used with different steric bulk at the amino group (3t–x). As illustrated in Figure 4, the reaction proceeded even with bulky α-branched primary amines, but it is necessary to work at 50 °C to reach 60% yield (3x–y). Interestingly, for substrates bearing both primary and secondary amine moieties, only the primary amine reacted (3za and 3zb).

As shown in Figure 4, our methodology is compatible with free hydroxy functions. Starting from 4-bromobenzyl alcohol, the *N*-coupling product with phenylpropylamine was formed in 74% yield at RT (3d, 74%). The yield could be increased slightly at 50 °C. Unfortunately, no reaction was observed with 3-aminopropanol, even in the presence of an excess of amine.

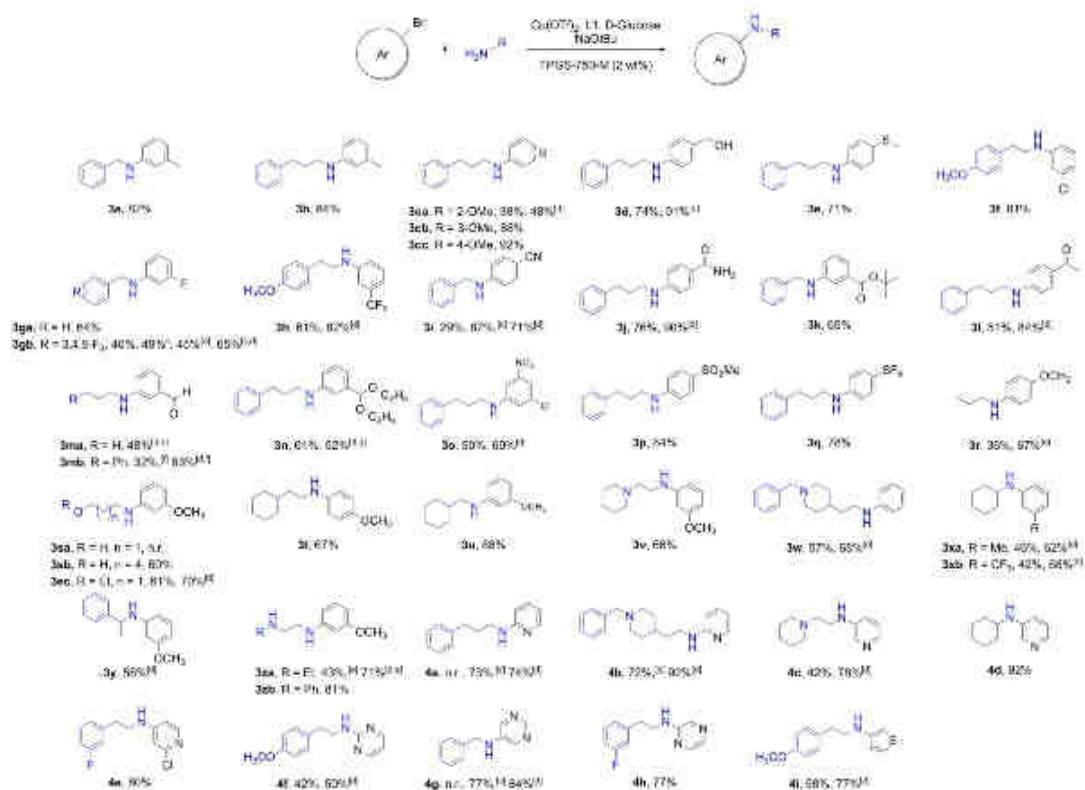


Figure 4. Expanded scope of amination with aryl bromides. Reaction conditions: Cu(OTf)_2 (10 mol%), L1 (20 mol%), D-glucose (10 mol%), NaOAc (2 equiv), ArBr (1 equiv), RNH_2 (1.2 equiv), TPGS-750-M (2 wt%), RT, 24 h. [a] Yields refer to isolated product. [b] Previously unreported products were characterized by NMR spectroscopy and HRMS. [c] TPGS-750-M (5 wt%). [d] Reaction performed at 50 °C. [e] RNH_2 (5 equiv). [f] RNH_2 (3 equiv). [g] 22% of **3mb**, n.r.: no reaction.

The lack of reaction may be explained by the chelation of the aminoalcohol to the copper center. To verify this hypothesis, the same reaction was performed with 6-aminoheptan-1-ol, a higher homologue, and we were pleased to isolate the expected coupling product in a satisfactory yield (**3sb**, 60%). If the alcohol was protected as an ether group, the desired product **3sc** was obtained with a moderate yield of 61%. No reaction was observed with other amines such as anilines, secondary amines, or benzamides. From 4-bromobenzonitrile, the corresponding product **3i** was formed in a yield of only 29% owing to the poor solubility of the reactant. We overcame this issue by using either 5 wt% of TPGS-750-M at RT or 2 wt% of TPGS-750-M at 50 °C, which improved the yield to 87 and 71%, respectively. The same conditions were applied with (3,4,5-trifluorophenyl)methylamine (**3gb**), 2-bromopyridine (**4a** and **4b**), and 5-bromopyrimidine (**4g**) to overcome the solubility issues. In contrast, for a highly water-soluble amine, such as n-propylamine, an excess of amine was needed (5 equiv.) to reach a yield of 67% (**3r**).

In the absence of surfactant, our model reaction was still successful, and 75% yield was obtained instead of 85% with TPGS-750-M (2%), see Figure S7). This important result shows that this copper-catalyzed reaction is likely to occur in water rather than inside the micelles. However, with crystalline educts, the surfactant was crucial to help solubilize the reactants in the aqueous medium and enhance the yield of the reaction. This is particularly true for **3i**, **4a**, **4b**, and **4g**, for which 5% of TPGS-750-M was required for optimal yield. To demonstrate the efficacy of our catalytic system and thereby its potential industrial application as a sustainable process, the reaction was next attempted on a multigram scale. Thus, 5 mmol of **1b** and 3-phenylpropylamine (**2**) in TPGS-750-M (2 wt%) successfully led to **3b** in 86% yield under our conditions.

Finally, the kinetic parameters of this reaction were monitored (Figure 5). Firstly, at 50 °C, the reaction with D-glucose as the reducing agent was faster than that with NaAsc. Indeed, after 30 min, 20% conversion was observed (purple), and the

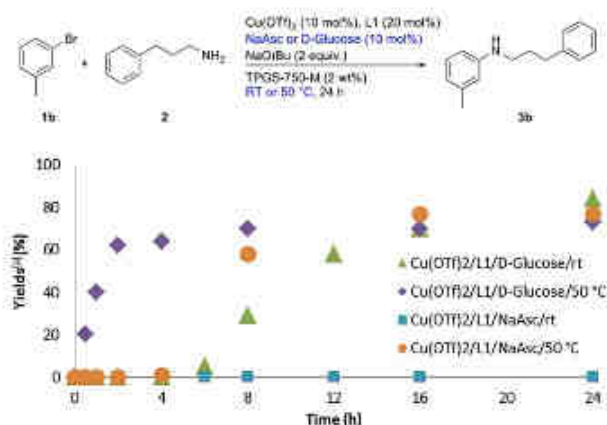


Figure 5. Kinetics of the reaction at RT and 50 °C with α -glucose and sodium ascorbate. Reaction conditions: $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (10 mol%), L1 (20 mol%), reducing agent (10 mol%), NaOtBu (2 equiv.), 3-bromotoluene (1 equiv.), 3-phenylpropylamine (1.2 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), 50 °C or RT. (a) Average yield of two runs. Yields were determined by HPLC with a UV detector and benzophenone as an external standard.

conversion reached 60% after 2 h, in contrast, with NaAsc, a latency time of 4 h was necessary before the formation of **3b** (orange). It is notable that the conversion rate after this latency time is similar to the rate observed for the reaction with α -glucose. Interestingly, a latency time of 6 h was also observed (green) if the reaction was performed with α -glucose at room temperature. We hypothesized that this period is required to reduce the inactive Cu^{II} species into the active Cu^{I} species. This induction period might also suggest the formation of nanoparticles as the active catalysts for two reasons:

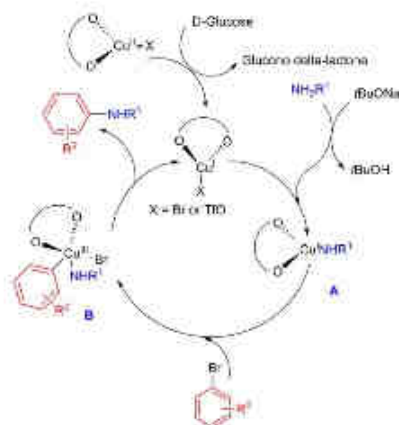
- (1) A C–N cross-coupling reaction was achieved recently with copper nanoparticles^[22] as a catalyst.
- (2) α -Glucose is an excellent reducing agent for the formation of copper nanoparticles in water.^[23]

However, different experiments performed in our laboratory invalidated this hypothesis (see Supporting Information, pp. S12–S13).

Finally, a reasonable mechanism has been proposed to explain the different observations described in the Supporting Information (see pp. S14–S15). The Cu^{I} species is generated in situ from the Cu^{II} species and α -glucose. The nucleophilic substitution of the Cu^{I} species by the amine leads to the formation of $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Nu}]$ (intermediate **A**). The oxidative addition of the aryl halide to intermediate **A** then generates a transient Cu^{III} species (**B**). Finally, the C–N bond is formed by reductive elimination from **B** to form the target compound and regenerate the initial Cu^{I} species (Scheme 1).

Conclusions

We have developed the first Ullmann-type reaction at low temperature [room temperature (RT) or 50 °C] under micellar conditions for primary aliphatic amines. These mild conditions are



Scheme 1. Proposed mechanism of the copper cross-coupling reaction in the presence of α -glucose.

simple, yet robust and cheap. The use of renewable feedstocks (α -glucose and TPGS-750-M, which is composed of vitamin E), the absence of organic solvent, and the economy of energy make these conditions environmentally friendly and adaptable to industrial production. This easy-to-handle procedure is extremely competitive compared to palladium-based reactions and may be used to synthesize N-containing molecules such as drugs or organic light-emitting diodes (OLEDs).

Experimental Section

General procedure

The amine (1.2 equiv.) and aryl or heteroaryl halide (1 equiv.) were added to an aqueous solution of TPGS-750-M (2 wt%),

1 mL mmol⁻¹). The mixture was degassed with bubbling argon (5 min), NaOtBu (97% purity, 2 equiv.), Cu(OTf)₂ (16%), dipivaloylmethane (20%), and α -glucose (10%) were added, and the resulting mixture was stirred (at 1200 rpm) at RT or 50 °C (20 h). The mixture was extracted twice with ethyl acetate (3 mL). The combined organic layers were evaporated, and the crude residue was purified by silica gel column chromatography with *n*-heptane and ethyl acetate as the eluent.

N-Benzyl-3-methylaniline (3a)

Compound **3a** was prepared by the general procedure with Cu(OTf)₂ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μ L, 0.100 mmol), α -glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-bromotoluene (60.6 μ L, 0.500 mmol), benzylamine (65.6 μ L, 0.600 mmol), and NaOtBu (99 mg, 1.00 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt%), 0.50 mL, followed by purification by column chromatography (SiO₂) with *n*-heptane/ethyl acetate (95:5), to yield **3a** as a yellow oil (81 mg, 82%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.30 (s, 3H), 3.90–4.06 (br s, 1H), 4.34 (s, 2H), 6.46–6.59 (m, 3H), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27–7.41 ppm (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 21.7, 48.4, 110.0, 113.6, 118.6, 127.2, 127.6, 128.6, 129.2, 139.1, 139.6, 148.3 ppm.

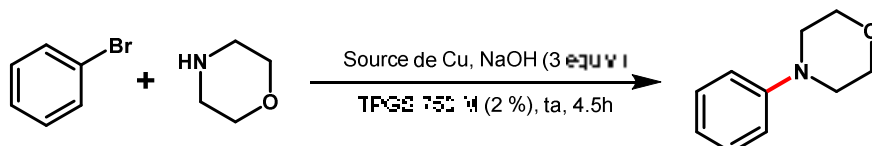
Keywords: amination · amines · carbohydrates · copper · micelles

- [1] a) *Transition Metals for Organic Synthesis* (Eds.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, 1998; b) *Transition Metals for Organic Synthesis* (Eds.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
- [2] R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, U. Hanefeld, *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2007.
- [3] a) M.-O. Simon, C.-J. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1415–1427; b) A. Chanda, F. F. Fokin, *Water in Organic Synthesis*, Georg Thieme, Stuttgart, **2012**; c) J. M. DeSimone, *Science* **2002**, *297*, 799–803; d) S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3275–3279; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3339–3342.
- [4] a) B. H. Lipshutz, S. Ghosal, A. R. Abela, R. Moser, T. Nishikata, C. Duplais, A. Krasovskiy, E. D. Gaston, R. C. Garwood, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4379–4391; b) B. H. Lipshutz, S. Ghosal, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 705–708; c) B. H. Lipshutz, G. T. Aguilardo, S. Ghosal, K. Volgritter, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1325–1328; d) B. H. Lipshutz, S. Ghosal, *Alchimica Acta* **2008**, *41*, 59–72; e) B. H. Lipshutz, S. Ghosal, *Alchimica Acta* **2012**, *45*, 3–18; f) B. H. Lipshutz, S. Ghosal, W. W. Y. Leong, B. R. Telf, D. V. Kreshtad, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5061–5073.
- [5] a) B. H. Lipshutz, I. B. Petersen, A. H. Abela, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1333–1336; b) T. Nishikata, B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12103–12105; c) K. A. Hiley, F. Gallou, B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17707–17710.
- [6] B. H. Lipshutz, B. R. Telf, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1329–1332.
- [7] B. H. Lipshutz, D. W. Chung, B. Rich, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3793–3796.
- [8] a) B. H. Lipshutz, D. W. Chung, B. Rich, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1717–1721; b) N. A. Hiley, S. Dobbaro, B. H. Lipshutz, *Green Chem.* **2014**, *16*, 1480–1488.
- [9] C. Salomé, F. Wagner, M. Bollnibach, F. Bihel, J.-J. Bourguignon, M. Schmitt, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3413–3421.
- [10] a) G. Evans, M. Tourni, A. Coste, *Chem. Commun.* **2009**, 4166–4175; b) G. Evans, N. Blanchard, M. Tourni, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3034–3131; c) F. Bender, J. F. Gebauer, J. M. Duff, *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 4105–4111; d) H. B. Goodbrand, N.-X. Hu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 670–674; e) M. Negwer, H. E. Schomay, *Organic Chemical Drugs and Their Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**; f) T. Eicher, S. Hauptmann, A. Speitner, *The Chemistry of Heterocyclic: Structures, Reactions, Synthesis and Applications*, 3rd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2012**; g) S. D. Roughley, A. M. Jordan, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451–3479; h) M. S. Butler, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2141–2153.
- [11] P. Wagner, M. Bollnibach, C. Bollnibach, F. Bihel, J.-J. Bourguignon, C. Salomé, M. Schmitt, *Green Chem.* **2014**, *16*, 4170–4178.
- [12] C. Reichardt, T. Welton, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, pp. 65–106.
- [13] a) C. Sambigialo, S. P. Marsden, A. J. Blacker, P. C. McCowan, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3525–3550; b) E. Munnier, M. Taillefer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954–6971; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7088–7105; c) E. Munnier, M. Taillefer in *Topics in Organometallic Chemistry Vol. 46: Amination and Formation of sp² C–N Bonds* (Eds.: M. Taillefer, D. Mai, Springer, Berlin, **2013**, pp. 173–204; d) G. Evans, N. Blanchard, *Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions*, Wiley, Hoboken, **2014**; e) S. Buchwald, A. Klapars, J. Anzillo, G. Job, M. Walter, F. Kwong, G. Nordmann, E. Hennessey, *Copper-Catalyzed Formation of Carbon–Heteroatom and Carbon–Bonds*, WO02083638 (A1), **2002**; f) H. J. Cristau, C. Bouchiste, M. Taillefer, J. F. Spindler, T. Schlama, *Method for Preparing a Polyaromatic Compound*, WO0158834 (A1), **2001**.
- [14] M. Taillefer, H. J. Cristau, P. Cellier, J. F. Spindler, *Formation of Carbon– or Carbon–Heteroatom Bonds via Copper Reaction of an Unsaturated Compound with a Nucleophile in the Presence of a Metal–Bidentate Ligand Catalyst*, FR2833947 (A1), **2003**.
- [15] a) D. Wang, F. Zhang, D. Kuang, J. Yu, J. Li, *Green Chem.* **2012**, *14*, 1268–1271; b) C. Mukhopadhyay, P. K. Tapaswi, R. J. Butcher, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4720–4729; c) E. F. Yong, Y.-C. Teo, S.-H. Tay, B. Y.-H. Tan, K.-H. Lim, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1161–1164; d) S. Liu, J. Zhou, *New J. Chem.* **2013**, *17*, 2537–2541; e) Y. Wang, Z. Wu, L. Wang, Z. Li, X. Zhou, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8971–8974; f) J. Peng, M. Ye, C. Zong, F. Hu, L. Feng, X. Wang, Y. Wang, C. Chen, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 716–719; g) K. Swarna, S. N. Murthy, Y. V. D. Nagewar, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6679–6684; h) X. Li, D. Yang, Y. Jiang, H. Fu, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1097–1105; i) Z.-L. Liu, J.-P. Vora, E. R. F. Gering, C. Bolm, *Green Chem.* **2011**, *13*, 47–49; j) L. Liang, Z. Li, X. Zhou, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3294–3297; k) J. Engel-Andreasen, B. Shimpukade, T. Ulven, *Green Chem.* **2013**, *15*, 336–340; l) X. Zhu, L. Su, L. Huang, G. Chen, J. Wang, H. Song, Y. Wan, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 635–642; m) S. Rölliger, P. J. R. Spjörberg, M. Larhed, *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 204–209; n) J. Jiao, X.-F. Zhang, N.-H. Chung, J. Wang, J.-F. Wei, X.-Y. Shi, Z.-G. Chen, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1180–1183; o) Z. Quan, H. Xia, Z. Zhang, Y. Da, X. Wang, *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 501–505.
- [16] Z.-J. Quan, Q. Xu, Z. Zhang, Y.-X. Da, X.-C. Wang, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 881–887.
- [17] Z.-J. Quan, H.-D. Xia, Z. Zhang, Y.-X. Da, X.-C. Wang, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8368–8374.
- [18] M. Morinek, M. Korf, J. Srogl, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4387.
- [19] S. K. Guchhait, A. L. Chandgude, G. Priyadarshani, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4438–4444.
- [20] A. Monopoli, V. Calò, F. Ciminale, P. Cossu, C. Angelici, N. Guffi, A. Nacci, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3908–3911.
- [21] N. Anand, T. Chanda, S. Koley, S. Choudhury, M. S. Singh, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 7654–7660.
- [22] a) M. B. Gawande, A. Goswami, P.-X. Feng, J. Asefa, X. Huang, H. Silva, X. Zou, R. Zboril, R. S. Varma, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3722–3811; b) A. P. Hajipour, F. Dordahar, F. Rafiee, M. Mahdavi, *Appl. Organomet. Chem.* **2014**, *28*, 809–813.
- [23] a) M. Sabibghari, J. Beheshtian, R. N. Liarjani, *Mater. Lett.* **2015**, *153*, 1–4; b) J. Mondal, A. Biswas, S. Chiba, Y. Zhao, *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 8294.

Received: June 15, 2016

Published online on October 28, 2016

Comme mentionné précédemment, notre système catalytique ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$, dipivaloylméthane, D-glucose, *t*-BuONa) ne s'est pas montré efficace pour les autres classes d'amines (amines secondaires, amides, carbamates, anilines et NH hétérocycles). Alors que ce travail était en phase de review, l'équipe du Dr. Bishnoi³¹¹ a publié la *N*-arylation des amines secondaires, des anilines et des NH hétérocycles dans un milieu micellaire (TPGS-750-M). En absence de ligand, la réaction entre le bromobenzène et la morpholine (Tableau 30) a permis aux auteurs d'isoler le produit *N*-arylé avec un rendement de 70% à 25 °C en utilisant comme catalyseur du CuI. La préparation de nanoparticules de CuI (CuI np) permet de baisser la charge de catalyseur de 3.5 mol% tout en augmentant le rendement de la réaction de *N*-arylation (entrée 2).



Entrée	[Cu] (mol%)	Rdt (%)
1	CuI (15)	70 (0)
2	CuI np (3.5)	92

Tableau 30. Optimisation de la réaction entre le bromobenzène et la morpholine en milieu micellaire³¹¹

Cependant, au laboratoire (2 expérimentateurs différents), nous n'avons pas été en mesure de reproduire leur expérience utilisant CuI : aucune trace de produit n'a été observée en HPLC. C'est pourquoi nous avons souhaité poursuivre notre effort en nous intéressant aux autres classes d'amines et en particulier les amides. Pour ce faire, nous avons utilisé la réaction modèle mettant en jeu le 3-iodotoluène avec le 4-méthoxybenzamide (Schéma 44). Nous avons étudié l'impact i) du ligand, ii) du ratio cuivre/ligand, iii) du réducteur, iv) de la température de réaction, v) de la source de cuivre et vi) de la nature du surfactant.

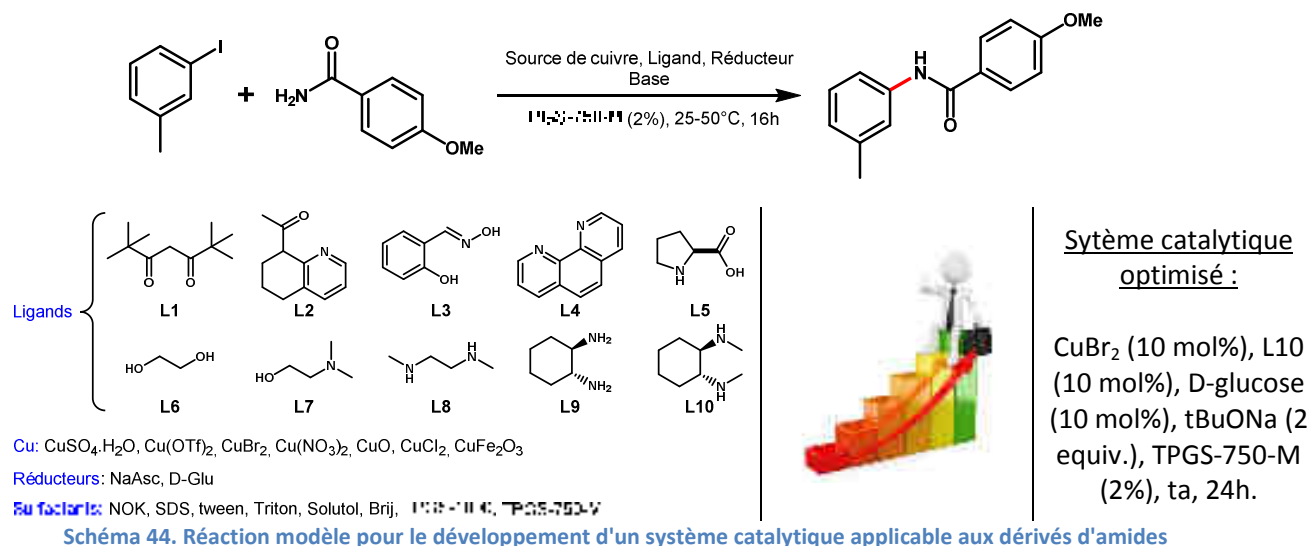


Schéma 44. Réaction modèle pour le développement d'un système catalytique applicable aux dérivés d'amides

Ce travail a permis de développer un nouveau système catalytique constitué d'un sel de Cu(II) : CuBr₂ (10 mol%), d'un réducteur : le D-glucose (10 mol%), du ligand : *trans*-diméthyl-cyclohexyldiamine (10 mol%) et d'une base : *t*-BuONa (2 équiv.). Cette étude a mis aussi en avant l'importance du surfactant (aucune réaction n'est observée dans l'eau pure), car le rendement de la réaction est

fonction de la nature de ce dernier. Avec le TPGS-750-M le rendement est optimal (84%) alors qu'aucune réaction n'a été observée avec le NOK.

Contrairement aux amines primaires, aucune réaction n'a été observée lorsqu'un aryle bromé est mis en jeu. Cependant, notre système catalytique fonctionne à des températures quasi-ambiantes (25-50°C) et s'est montré très versatile : il est efficace au départ d'amides aliphatiques, aromatiques ou hétéroaromatiques mettant en jeu des aryles ou hétéroaryles iodés diversement fonctionnalisés. Notre système catalytique est aussi adapté aux carbamates et ainsi donne accès aux dérivés d'anilines. La présence d'un phénol libre n'est pas tolérée, un moyen efficace pour contourner ce problème a été de le protéger par un MOM. Enfin, nous avons également entrepris avec succès la *N*-arylation de NH hétérocycles (pyrroles, pyrazoles, indoles et indazoles). 72 exemples ont été réalisés pour montrer la grande versatilité de notre système catalytique avec des rendements compris entre 43 et 95%. Le Schéma 45 illustre quelques représentants de molécules préparées par cette méthode.

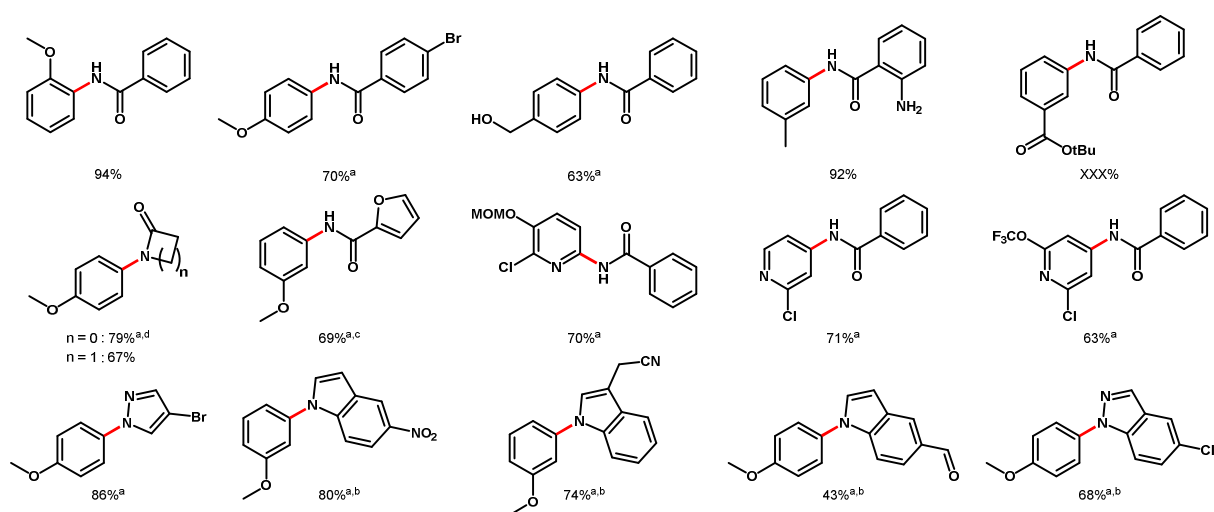


Schéma 45. Exemples de *N*-arylations de dérivés d'amides et de NH hétérocycles en milieu micellaire

^aRéalisée à 50°C, ^bUtilisation de TPGS-750-M (5%), ^cUtilisation de 3 equiv. de nucléophile, ^dUtilisation de 5 equiv. de nucléophile.

Enfin, notre méthode a conduit à un intermédiaire avancé pour la préparation de l'AZD-7594 actuellement en cours de développement actif (Phase II) pour les maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC). Dans nos conditions standard, seulement 54% du *N1*-aryl indazole attendu a été isolé après la purification. A côté du produit de départ, nous avons également observé la formation d'une petite quantité de son régioisomère, le *N2*-aryl indazole avec une sélectivité *N1* / *N2* de 1:6. L'ajout d'un solvant organique (THF) au mélange réactionnel, comme l'a récemment décrit le Dr. Gallou,³¹² a été la clé du succès. La présence d'un co-solvant canalise les composants réactifs du système entre l'eau et l'intérieur micellaire lipophile, jouant à la fois le rôle d'augmenter légèrement la solubilité, le taux de dissolution et la taille de la micelle.³¹³ Sous ces nouvelles conditions, le produit *N*-arylé attendu a été isolé avec un rendement de 87% (régioisomère *N2* : 13%).

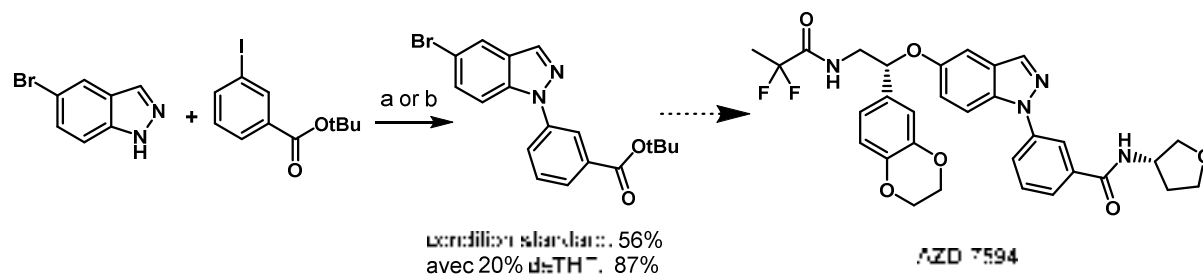


Schéma 46. Synthèse d'un intermédiaire avancé dans la synthèse de l'AZD-7594

^aArl (1.0 equiv.), HetNH (1.2 equiv.), CuBr₂ (10 mol%) ; L10 (10 mol%), D-glucose (10 mol%), *t*-BuONa (2.0 equiv.), TPGS-750-M (5%), 50 °C, 24h ; ^bavec 40% de THF.

Dans une dernière partie de notre travail, nous avons développé une procédure plus verte pour récupérer les composés solides finaux par précipitation.

La démarche que nous avons effectuée ainsi que les résultats obtenus au cours de ce travail de méthodologie sont présentés dans l'article suivant :

Efficient and mild Ullmann type *N*-arylation of amides, carbamates and azoles in water

Maud Bollenbach, Pedro G. V. Aquino, Patrick Wagner, João Xavier de Araújo-Júnior, Jean-Jacques Bourguignon, Frédéric Bihel, Christophe Salomé, Martine Schmitt

Chemistry – A European Journal, en révision.

Les annexes et la partie expérimentale sont disponibles respectivement en 269Annexe 4, page 269 et dans la Partie expérimentale, page 467436.

Efficient and mild Ullmann-type N-arylation of amides, carbamates, and azoles in water.

Misod Bollenbach,^[**] Pedro C. V. Aquino,^[**] João Xavier de Araújo-Junior,^[*] Jean-Jacques Bourguignon,^[†] Frédéric Bihel,^[*] Christophe Saucré,^[†,‡] Patrick Wagner,^[†,§] and Martine Schmitt^[**]

Abstract: A simple sustainable efficient mild and low-cost protocol was developed for Cu-catalyzed Cu-catalyzed Ullmann reactions in water for amides, carbamates and nitrogen-containing heterocycles. The reaction was compatible with diverse substituents, amides being highly substituted pentam-, imide, or nitrosamide. The method offers an alternative alternative to the existing protocols, because the reaction proceeds in aqueous media, occurs at or near ambient temperature, and provides the N-arylated products in moderate-to-high yields.

Introduction

The formation of transition-metal-catalyzed C–N bonds via cross-coupling reactions plays an important role in the synthesis of numerous important products in biological, pharmaceutical and medical sciences.^[1] Formation of C–N bonds by Ullmann and Goldberg coupling reactions provides a powerful tool to prepare these nitrogen-containing compounds in both laboratory and industrial scales.^[2] However, the classic Ullmann and Goldberg coupling reactions suffer from drawbacks such as harsh reaction conditions, including high reaction temperatures (160–200 °C), extended reaction times, and the use of large amounts of Cu, and the presence of functional groups.^[3] In 2007, an important breakthrough was achieved by two research groups with the discovery of efficient and versatile Cu-catalyzed systems that enable these cross-coupling reactions to occur under much milder conditions (40–110 °C).^[4,5] Since the last decade, the formation of C–N bonds by Cu-mediated cross-coupling approaches has led to a spectacular resurgence of interest.^[6–8]

From economic and environmental point of view, water as a solvent is a good alternative to organic solvents.^[9] Wide applications of N-arylated compounds in many fields have stimulated the development of new strategies utilizing water as a solvent. However, reactions in water suffer from the poor solubility of organic reagents in aqueous media. A micellar system can improve the solubility of reactants, thereby

accelerating the reaction rate owing to the aggregation of reactants in the aqueous media environment.^[10] Very recently our group highlighted the efficiency of D-glucose to generate Cu(I) species from a Cu(II) source for accelerating the N-arylation of primary amines in water at room temperature (20–25 °C).^[11] However, this new catalytic system (Cu(OTf)₂·D-glucose, dipicolylmethane, NaOAc/Eu) failed when other classes of amines were used. N-organics represent an important class of compounds used in numerous frontier products,^[12] such as food-coloring molecules (e.g. Lipofast, Lixidom, and Vyvanse)^[13] as well as biological and synthetic polymers (e.g., proteins and plastics).^[14,15] They also serve as versatile linking links in the preparation of pharmaceuticals, agrochemicals, polymers, etc.^[16] Therefore, we continued our efforts to develop Cu-catalyzed cross-couplings in aqueous media for that class of amines.^[17] herein, we report a simple, practical, and efficient D-glucose-mediated Cu-catalyzed N-arylation of amides, carbamates, and nitrogen-containing heterocycles. Our approach includes the use of an inexpensive Cu(I) catalyst, D-

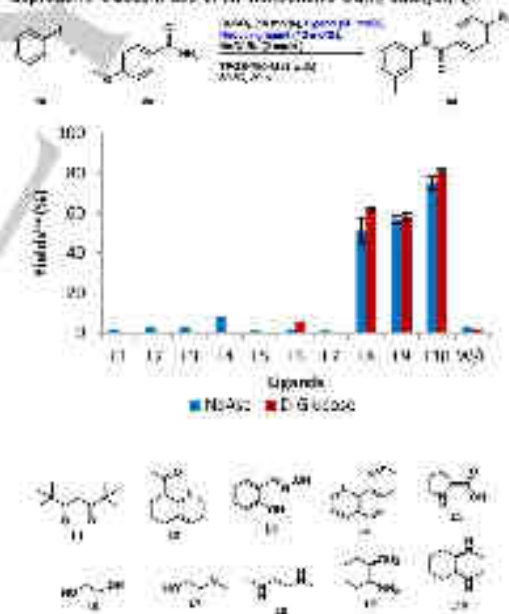


Figure 1. Copper-catalyzed N-arylation of 2-hydroxybenzamide in the presence of NaOAc or D-Glucose. Reaction conditions: Cu(OTf)₂·D-glucose (20 mol%), NaOAc (20 mol%), 2-hydroxybenzamide (1.0 equiv), 4-iodobenzamide (1.3 equiv), TMGD (10–20 mol%), 80 °C, 20 h. Average yield of 2-aryls. The reaction was monitored by HPLC using 50% acetonitrile as the eluent (detailed in the text).

[*] J. X. de Araújo-Junior, P. C. V. Aquino, M. Schmitt, F. Bihel, C. Saucré, P. Wagner, C. B. Borini, J. Bourguignon, *Journal de Chimie Théorique*, 2017, 15, 1769–1776.

[†] F. Bihel, *Journal de Chimie Théorique*, 2017, 15, 1769–1776.

[‡] C. Saucré, *Journal de Chimie Théorique*, 2017, 15, 1769–1776.

[§] P. Wagner, *Journal de Chimie Théorique*, 2017, 15, 1769–1776.

[**] M. Schmitt, *Journal de Chimie Théorique*, 2017, 15, 1769–1776.

Supporting Information for this article is available at the end of the article.

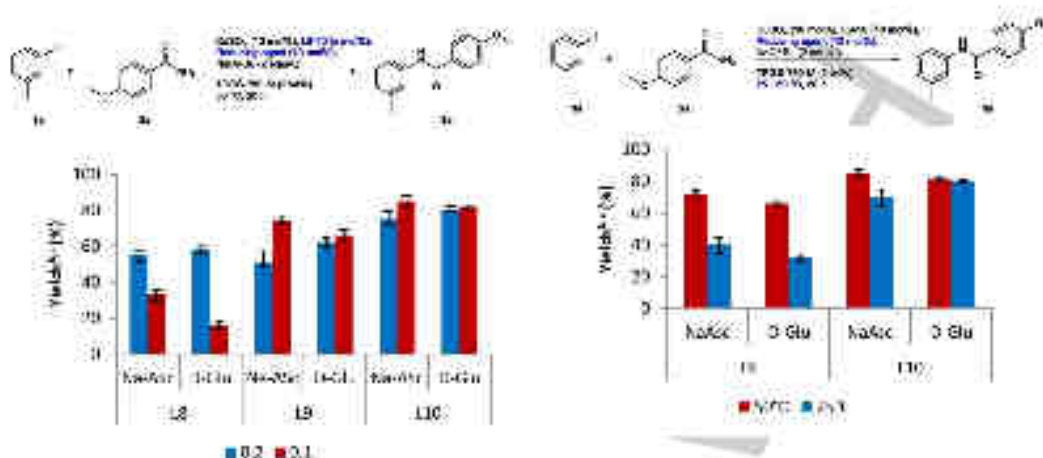


Figure 2. Copper-catalyzed synthesis of 3-iodobenzene 1 (1.00 mmol) and 4-methoxybenzamide 2a (1.00 mmol) in presence of various ligands (10 mol%) in DMSO at 50 °C for 24 h. Reaction conditions: CuSO₄·5H₂O (10 mol%), NaAc (10 mol%), DMSO, 50 °C, 24 h. The overall yield of 3a was determined by ¹H NMR using benzophenone as an internal standard.

Figure 3. Copper-catalyzed synthesis of 3-iodobenzamide 3a (1.00 mmol) and 4-methoxybenzamide 2a (1.00 mmol) in presence of NaAc or D-Glu (10 mol%) in DMSO at 50 °C for 24 h. Reaction conditions: CuSO₄·5H₂O (10 mol%), NaAc (10 mol%), DMSO, 50 °C, 24 h. The overall yield of 3a was determined by ¹H NMR using benzophenone as an internal standard.

presence of renewable feedstocks (D-glucose and TPGS-750-M composed of d-glucose), (ii) absence of organic solvents, and (iii) broad substrate scope of both nucleophiles and any of necessary additives.

Results and Discussion

First, 3-iodobenzene 1 and 4-methoxybenzamide 2a were used as the model substrates to establish the most suitable conditions for our new catalytic system. CuSO₄ was selected as the Cu source as it was successfully used by Wang in combination with sodium acetate (NaAc) in DMSO at 100 °C to afford 3a in 70% yield.¹⁰ However, the target product was not observed at 50 °C when the reaction was performed in water supplemented with TPGS-750-M (2 wt%) in combination with either NaAc or D-glucose (2 equiv.). Different reaction conditions were investigated to improve the coupling reaction in water (Figure 1–4); in particular, different environmentally friendly ligands were tested using 10 mol% CuSO₄ as the Cu(II) catalyst, 10 mol% of NaAc or D-glucose as the reducing agent, and 2 equiv. of NaOMe as the base in TPGS-750-M (2 wt%) at 50 °C. As reported previously, the linear β-keto ester (11a) was inactive.¹⁰ Reactions promoted by different inorganic (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, and 16) and organic (17) ligands were only tested in DMSO (Figure 1). Phenanthroline (14) did not effectively help the Cu salt to improve the yield of 3a. However, bidentate N,N'-ligands such as dimethylethylenediamine

(DMEDA, 15) or racemic (15) showed a promising effect with 50% and 57% yields, respectively. The replacement of NaAc with D-glucose led to a slight increase in the yield. Further screening with racemic 2-amino-2-methyl-1,2-ethanediol (16) resulted in a satisfactory yield (70% with NaAc and 51% with D-glucose).

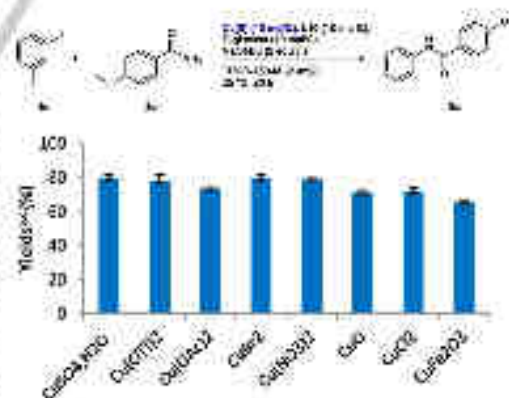


Figure 3. Copper-catalyzed synthesis of 3-iodobenzamide 3a (1.00 mmol) and 4-methoxybenzamide 2a (1.00 mmol) in presence of CuSO₄·5H₂O (10 mol%), NaAc (10 mol%), DMSO, 50 °C, 24 h. The overall yield of 3a was determined by ¹H NMR using benzophenone as an internal standard.

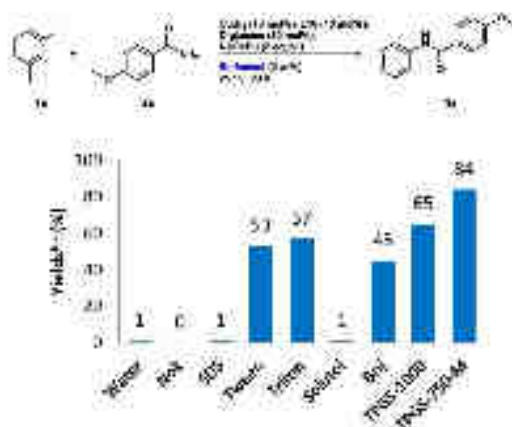


Figure 1. Effect of the surfactants on the yield of product 3a. [1a] = 0.1 mol/L, [2a] = 0.1 mol/L, Na₂CO₃ = 0.2 mol/L, DMSO = 2 mL, CuBr = 0.01 mol/L, 50 °C, 24 h, TPGS-750-M = 0.1 mol/L, Triton = 0.1 mol/L, SDS = 0.1 mol/L, Water = 0.1 mol/L, Yield was determined by HPLC using benzamide as an internal standard.

Next, we evaluated the lower limit of ligand/catalyst ratio compatible with high yields. This ratio significantly affected the aromatic cross-coupling reaction (Figure 2). A decrease in the amount of either L9 or L10 to 1:1 (ligand:Cu ratio) impeded the formation of 3a in the presence of Na₂CO₃. D-glucose was found to be independent of the ligand/metal ratio as comparable yields were obtained in both the cases. In contrast to L9, a ligand decrease in the catalytic activity was observed in the presence of both the reducing agents. Finally, a decrease in the amount of CuBr₂ to 5% led to an incomplete consumption of reactants and the reaction was inefficient (S. Figure S1).

Then, the effect of temperature was evaluated. Attempts to couple the benzamide with amide 2a at room temperature failed when L9 was used in combination with either Na₂CO₃ or D-glucose. However, when the reaction was conducted using L10 in the presence of D-glucose, this coupling was achieved even at room temperature. The use of Na₂CO₃ gave a lower yield under the same conditions.

The reaction was also investigated using different Cu sources as shown in Figure 3. Among them, Cu₂O, CuBr, CuNO₃, and Cu(OAc)₂ were found to have the same efficacy with a MSD of 50%. Other Cu salts such as Cu₂O, CuBr, and Cu(OAc)₂ provided slightly lower yields when a standard drop of 50% conversion was observed with Cu₂Fe₂O₄ nanoparticles. CuBr₂ was selected for this study because of its cost effectiveness and greenness.

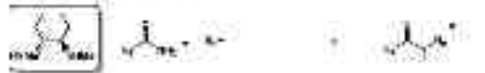
Further investigation revealed the necessity of any bromide and triflate (S. Figure S2). Various surfactants were also tested under the optimized conditions. In terms of their yields, a higher performance than TPGS-750-M 2% (Figure 3).

In the absence of surfactant, no reaction was observed. Only moderate yields were obtained when Trj 30 (14% yield), Tween (53% yield), Triton (57% yield), and TPGS 1000 (56% yield) were used. Surprisingly, the third generation dendrimer-based surfactant Trj 30⁺ was ineffective under these conditions. This may be explained by the difference in the geometry of the moieties obtained using Na₂CO₃ (warm-ligand micelles) compared to those obtained using TPGS-750-M (optical particles).

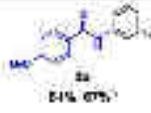


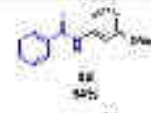




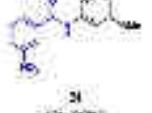
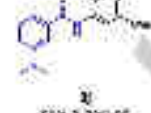


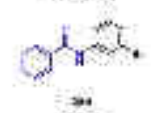





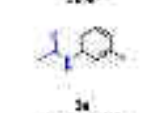
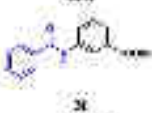
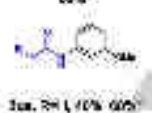

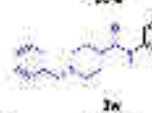










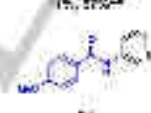




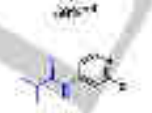


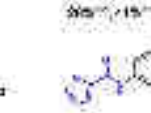
Scope and limitations

Under the optimized set of conditions (10 mol% CuBr₂, 10 mol% sodium hexafluoroantimonate (10), 10 mol% D-glucose, 2 equiv. Na₂CO₃, 1% TPGS-750-M (2 wt%), 1 M substrate concentration) at 25 °C, the scope and versatility of the reaction were investigated using variously substituted aryl ketones 1 and amides 2 to prepare the corresponding benzamides 3 at 25 or 50 °C depending on the solubility of the reactant. The results are shown in Table 1. Acetamides substituted with electron-withdrawing as well as electron-donating groups such as MeO, SO₂, Cl, Si, CF₃, NH₂, and NO₂ were well tolerated in the reaction, giving the corresponding benzamides 3 in good yields. We were particularly pleased to find that 3i could be efficiently prepared by this method, as trifluoromethyl-substituted amides were an important building block in the preparation of diverse agrochemicals and pharmaceuticals.²⁶ Finally, the reaction of 2-aminobenzamide with 3-nitrobenzoic propanoic acid in excellent yields and with complete selectivity for the reaction of the amide group (30). This functionality was also amenable to diverse carbonyl coupling partners including different electronic and steric substituents. The reaction tolerated diverse functional groups such as ester (31), nitro (32), trifluoromethyl (36), and nitrile (37 and 38). Moreover, the use of an unprotected hydroxymethyl group enabled the synthesis (39, 52%). Particularly noteworthy is the reaction efficiency inhibited by crystalline moieties crystalline towards oxidative addition. The reaction of benzamide with 4-bromobenzamide at 50 °C occurred on the iodine moiety with complete regioselectivity (39, 53%). To further extend the scope of substrates, aryl (3a, 5a) and aminal (3a, 5a) acetamides were subjected to the standard reaction conditions; the target products were obtained in satisfactory yields (54, 55). Starting from the highly soluble acetamide, an excess of the amide was needed (3 equiv.) to achieve a yield of 60% at 50 °C (36). The reaction was also successfully extended to heteroaromatic amides. In the case of the reaction with indoleamine, only 1% of the target product 4a was observed under standard conditions. Interestingly, when the reaction was carried out with 3 equiv. of the amide, the yield became 57%. Under the same conditions, N-aryl pyrazine (4b) and furan (4c)

Table 1. Scope of article 10: catalytic cyclization



a) C_6H_5 , 100%, 100%
 b) C_6H_5 , 100%, 100%
 c) C_6H_5 , 100%, 100%

 1a 81%, 87%	 1b 94%	 1c 87%	 1d 94%	 1e 95%, 94%	 1f 95%, 91%, 90%
 1g 100%, 95%	 1h 100%, 97%	 1i 100%, 95%	 1j 100%, 95%, 97%	 1k 95%, 93%	 1l 95%
 1m 92%	 1n 95%	 1o 100%	 1p 92%	 1q 92%	 1r 92%
 1s 94%, 94%	 1t 95%	 1u, 2h, 10%, 60% 1u, 10%, 90%, 93%	 1v, 1e, 10%, 95% 1v, 10%, 10%, 95%, 93%	 1w 100%	 1x, 1e, 10%, 92%, 94% 1x, 10%, 95%
 1y 92%	 1z 97%, 94%, 93%	 2a 95%	 2b 100%, 93%	 2c 97%	 2d 97%
 2e 92%	 2f 92%, 94%	 2g 95%	 2h 100%, 93%	 2i 100%, 93%	 2j 95%, 93%
 2k 95%, 94%	 2l 97%, 93%	 2m 95%	 2n 100%	 2o 100%	 2p 100%, 95%

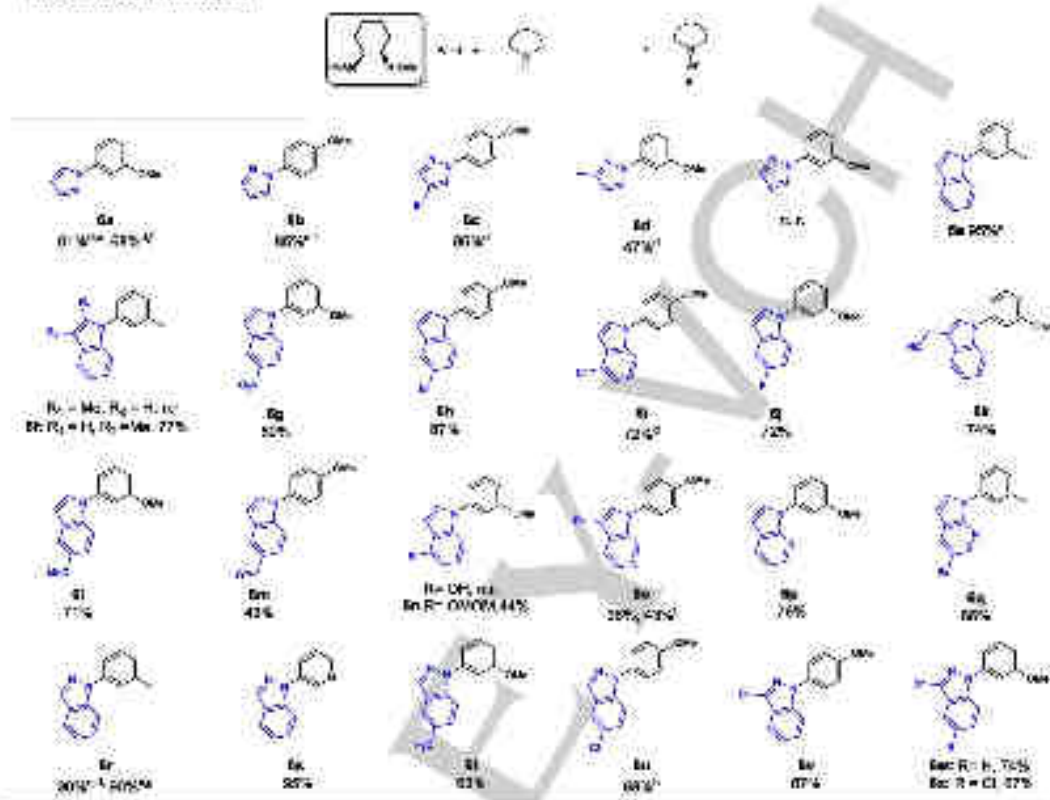
Reaction conditions: $\text{CuBr}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (10 mol%), LiCl (10 mol%), DMSO (10 mol%), NaOAc (2 equiv.), $\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_3$ (2 equiv.), TMGS-150-M (2 wt%), H_2O (24), N_2 atmosphere, 100°C, 24 h. Yields are based on the starting material. All isolated products were fully characterized by NMR and IR-MS data. The data are listed in Table S1. TMGS-150-M (2 wt%) (10 mol%), H_2O (24), N_2 atmosphere, 100°C, 24 h. Yields are based on the starting material.

or H_2O (24) were obtained in 47% and 95% isolated yields, respectively.

To further assess our methodology, we attempted reactions with heteroaryl addends. As shown in Table 1, generally the desired cyclized products **2** were obtained in moderate to good yields depending on the position of the acyl and/or the

reaction conditions. N-acylation of 2-iodobenzamide was conducted as a model reaction, and the target product **2a** was isolated in 95% yield. Similarly, the catalytic system was suitable for the synthesis of 2-acyl-substituted benzamides, providing **2k** and **2l** in moderate yields (4–43%). A significant improvement (+23% in yield) was achieved by quenching the reaction mixture with

Table 2. Scope of C-N heterocycles



Reaction conditions: 2a-f) 10 mmol (1.0 equiv), 3g) 5 mmol (1.0 equiv), 4d-x) 2 mmol (1.0 equiv), 2a-f) 10 mmol (1.0 equiv), 3g) 5 mmol (1.0 equiv), 4d-x) 2 mmol (1.0 equiv), 2a-f) 10 mmol (1.0 equiv), 3g) 5 mmol (1.0 equiv), 4d-x) 2 mmol (1.0 equiv), 2a-f) 10 mmol (1.0 equiv), 3g) 5 mmol (1.0 equiv), 4d-x) 2 mmol (1.0 equiv).

amino (51% for 2d and 50% for 2e). The N-acylation of 2-substituted or 3-substituted anilines was better (49–57%). The presence of a second halogen in the pyridine moiety increased the efficiency of the coupling reaction as shown by 2h (71%) and highly functionalized pyridine derivatives 2j (76%)²¹ and 2k (63%). Finally, the cross-coupling reaction was also effective when two heterocyclic partners were used. In particular, starting from 2-thienylamine and 3-aminobenzonitrile, the N-aryl product 2l was isolated in 60% yield.

The reaction was affected by the steric hindrance of the nucleophile, because although cyclic nucleophilic secondary amines such as pyrrolidine-2-one 2r (R = benzyl, n = 0) afforded the coupling product 2r in good yields, no reaction was observed starting from the cyclic primary amines 2s and 2t.

Of particular interest was the reaction with 2-ethylthioamide, a protected serine equivalent. The reaction of 2-ethylthioamide at room temperature afforded the target compound 2y in 57% isolated yield. The use of 5 wt% TPBS 700 Ål at 25 °C or 60 °C improved the yield of 2y to 64% and 71%, respectively. Similar results were obtained starting from 3-aminobenzonitrile 2u. Next, the N-acylation of 2-aminobenzonitrile with indole-3-carboxamide was performed. 6-aryloxycarbonyl-2-aminoindoles have gained significant interest in the recent decade as illustrated by the FDA-approved drugs Tolvaptan²² and Risperidone²³. Under the reaction conditions, the five-membered ring cyclic oxamate (2z) was isolated in 68% yield.

To broaden the scope of our reaction protocol, the efficiency of our catalyst-ligand systems was evaluated for reactions involving weak nucleophilic nitrogen atoms such as oximes. The

Coupling of azoles is of great importance in the pharmaceutical industry. Pharmaceuticals incorporating this privileged motif display diverse biological activities such as anti-infective, anti-oncogenic, and anticancer activities.¹⁵ Therefore, the development of efficient methods to access highly functionalized azole derivatives with respect to sustainable chemistry is highly desirable.

As shown in Table 2, representative couplings involving pyridic, pyrazole, imidazole, and indazole ring-containing substrates afforded the desired N-arylated coupling products 6 in moderate-to-good yields (43–95%) at 25 °C or 50 °C in TPGB-TGS-M 6 wt%. Attempts to N-arylate 1,2,4-triazole with 2-iodobenzene failed at 50 °C even with a higher loading of ligand (CuI, 1.2 and 1.4). The arylating agent was increased when 20 h heating. The efficiency of the reaction was affected by the steric hindrance of an adjacent methyl group as no reaction was observed starting from 2-methylimidazole. However, displacement of the methyl group from position 2 to 3 restored the efficiency of the reaction, and 6f was obtained in 77% isolated yield.

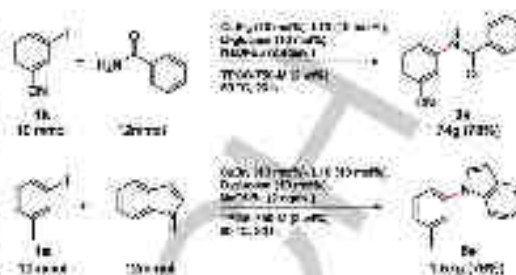
Azoles bearing both electron-withdrawing and -withdrawing substituents reacted smoothly, affording the target products 6 in good yields and with a high tolerance of several functional groups (F, Cl, CH₃, OMe, F, Cl, H), and (TMOM). Unfortunately, as shown in Table 2, the methodology is not compatible with free phenol. However, when the phenol is protected (6n, TMOM), the desired product was obtained in a moderate yield (47%). Highly nitrogenous azoles such as Cl and Br were well tolerated (6e, 6h–6j, and 6u–6v) thus providing handles for subsequent transformations.

Initially, the medical product is being developed was to synthesize an advanced intermediate for the preparation of AZD 7554 actively under active development. Phase Ia for chronic obstructive pulmonary disease (COPD).¹⁶ Unfortunately, under our standard conditions, only 54% of the selected N1-Ar azole 5a was isolated after the purification. Besides the remaining starting materials, we also observed the formation of a small amount of the by-product, the N3-arylated indazole 6a with a N1/N3-selectivity of ~3. Addition of an organic solvent (THF) to the reaction mixture, as recently reported by Dr. Galbo,¹⁷ was the key to success: the presence of a cosolvent changed the reaction temperature of the system between water and the biphasic media, altering both the rates of slightly increasing the solubility and rate of dissolution. To our pleasure, under these new conditions the



5 (0.1 mmol), Ar-Br (0.1 mmol), CuI (0.1 mmol), TPGB-TGS-M (0.1 mmol), THF (0.1 mmol), and Ar-Br (0.1 mmol).

Scheme 1. Synthesis of an advanced intermediate for the preparation of AZD 7554.



Scheme 2. Overall reaction examples.

target product 6a was obtained in 57% yield (6a, 1.0%).

To demonstrate the usefulness of this novel reaction protocol, two gram-scale experiments were carried out under the standard conditions. Using 2-iodobenzene (70 mmol) and benzamide, the corresponding N-(3-cyano-phenyl)benzamide 3a was isolated in 75% yield. In addition, the reaction with nucleophilic 2-iodobenzene also proceeded smoothly, affording product 6a in 76% yield.

All the final compounds 3–6 were purified by flash chromatography using a step gradient algorithm to optimize the separation of the target compound and to use a minimal amount of solvent. However, to avoid the column chromatography step, we also developed a greener procedure to remove the final solid compounds. The strategy was based on a convenient purification procedure based on precipitation upon the addition of water. The micellar media was first extracted with propyl acetate and then passed through a cotton-cup filter to remove excess of Cu. The filtrate was concentrated under vacuum and then diluted with isopropanol. After the precipitation from cold water and filtration, this procedure allowed the isolation of 3a and 6a in 67% and 80% yields (Table 1), respectively, and the purity was higher than 95%. For these two examples, the reaction was run on a small scale (see ESI). Scale-up of the synthesis from laboratory scale to pilot scale will probably maximize the production of the expected final compounds and in fact improve the product yields.

Conclusions

We developed a highly environmentally friendly reaction protocol for aqueous Ullmann cross-coupling catalysis. We successfully demonstrated that the catalytic system (CuI, D-glycamine, L13 and NaOH-Bu) allowed the high-yielding synthesis of diverse nitrogen nucleophiles at relatively low temperatures (25–50 °C). Diverse substituted aryl or heteroaryl iodides were readily coupled with diverse azoles, heterocycles, and azides. With respect to azoles, the catalytic system was particularly efficient

4. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons développé 3 nouveaux systèmes catalytiques efficaces en milieu micellaire.

Le premier système catalytique mettant en jeu le palladium s'est avéré universel à toutes les classes d'amines avec une bonne tolérance envers des groupements fonctionnels fragiles. Nous avons établi une preuve de concept de cette méthodologie « verte » en préparant un médicament qui a permis de diminuer d'un facteur 14 l'impact environnemental (facteur E de 205 pour la compagnie Abbott contre 15 avec notre stratégie en milieu micellaire). Ce travail nous a permis d'établir une collaboration avec SpiroChem. Dans ce cadre, une petite chimiothèque d'oxétanes amines arylés a été préparée. Ces composés sont des nouvelles entités chimiques (NEC) qui pourront présenter une plus-value attractive pour la société.

Nous avons aussi pour la première fois transposée la réaction d'Ullmann dans l'eau et avons mis au point 2 nouveaux systèmes catalytiques permettant de réaliser les réactions de *N*-arylation à température quasi-ambiante pour différentes classes d'amines (Figure 112). Nous avons montré le rôle crucial du D-glucose dans cette réaction. L'utilisation du D-glucose comme agent réducteur est peu décrit dans la littérature : à notre connaissance, seules 3 exemples ont été publiés. Le premier exemple a mis en jeu le D-glucose dans une réaction multicomposante afin de former des dérivés d'imidazoles en « one-pot »³¹⁴ ; le second dans l'homocouplage de dérivés d'aryles³¹⁵ ; et le troisième dans la formation de quinolines impliquant une réaction en cascades en 3 étapes.³¹⁶ Il est à noter que le D-glucose est un additif idéal pour la chimie verte, car il est abondant sur terre et non-toxique.

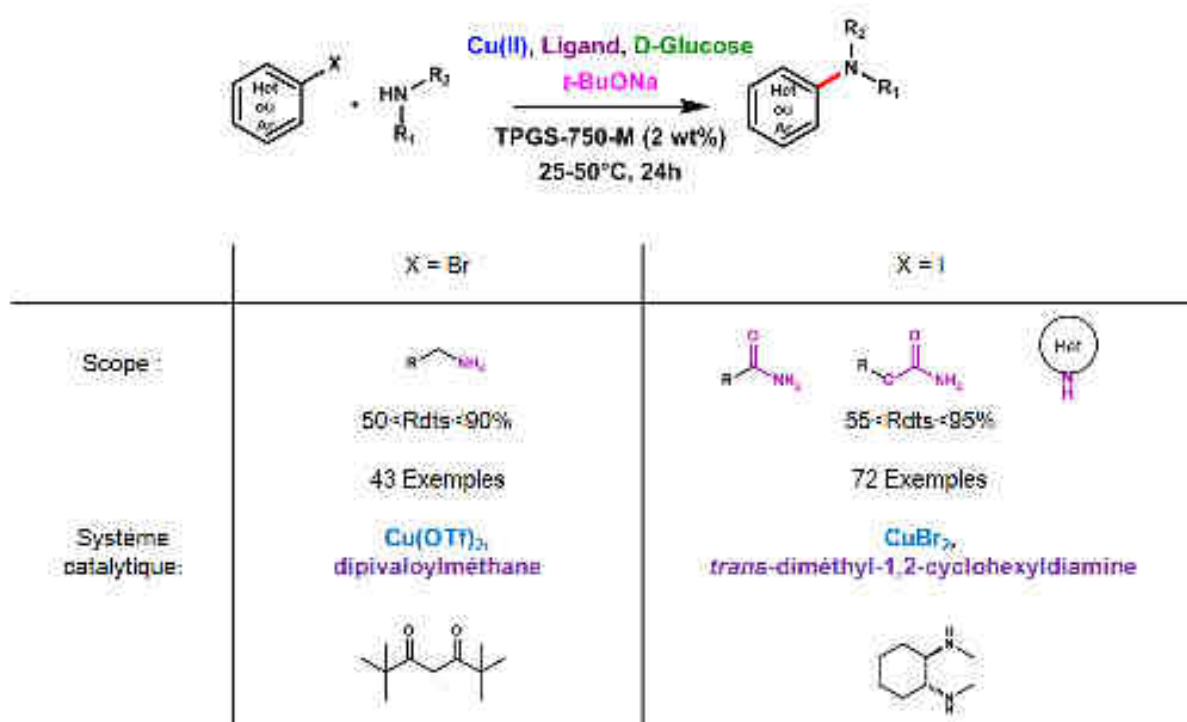


Figure 112. 2 systèmes catalytiques mis au point pour des *N*-arylations en milieu micellaires en utilisant du cuivre

Enfin, au cours de ce projet, nous avons été contactés par plusieurs entreprises (Oril Servier, Novartis, Spirochem) intéressées par cette nouvelle méthodologie. Nous avons en particulier collaboré avec Spirochem et avons fourni une chimiothèque (environ 46 composés) de *N*-

aryloxétanes. D'autre part, dans le cadre de ma quatrième année de thèse, j'ai eu l'opportunité de réaliser un stage de 6 mois au sein de Novartis sous la direction du Dr. Fabrice Gallou afin de poursuivre la recherche sur les réactions en milieu micellaire. Je me suis en particulier intéressée à la formation de benzophénone asymétrique au départ d'un dérivé d'acide carboxylique en « one-pot ». Pour ce faire, une réaction de Suzuki-Miyaura est réalisée sur l'acide carboxylique préalablement activé, comme illustré dans le Schéma 47.

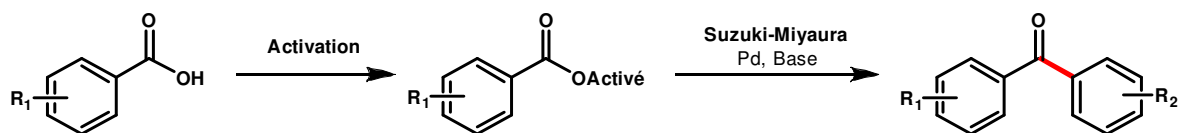


Schéma 47. Formation de dérivé de benzophénone asymétrique au départ d'un acide carboxylique

Conclusions et perspectives

La douleur neuropathique est une maladie chronique et handicapante pour le patient. A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement spécifique et efficace à ce type de douleur. C'est pourquoi, nous avons suivi deux approches, l'une phénotypique (inhibiteur de la surproduction TNF α) et l'autre moléculaire (inhibiteur de PDE5), afin de rechercher de nouveaux outils pharmacologiques originaux. Pour ce faire, mon projet de recherche s'est articulé autour de deux grands axes :

1. Nous nous sommes, dans un premier temps, intéressés à la conception et à la synthèse d'inhibiteurs de la surproduction du TNF α au départ de 2 hits identifiés par criblage phénotypique.
2. En parallèle à ce travail, nous nous sommes également intéressés à la conception et à la synthèse d'inhibiteurs de PDE5.

Pour ces différentes familles de composés, nous avons entrepris des études de relation structure-activité et avons mis en place différentes collaborations pour la preuve de concept *in vivo*. D'un point de vue stratégie de synthèse, la préparation de ces composés met en jeu des réactions de couplages métallocatalysés, en particulier des réactions de Buchwald-Hartwig. Ainsi, nous nous sommes intéressés à la mise au point de ces réactions dans des conditions micellaires, plus douces (basse température) et respectueuses de l'environnement (utilisation d'eau comme solvant). Ce programme de méthodologie a fait l'objet d'un troisième axe de recherche.

Dans la première partie, nous avons synthétisé une soixantaine de dérivés du RF 1431 (**1b**). Ces composés ont été testés *in vitro* par la plateforme PCBIS sur un test cellulaire pour évaluer l'inhibition de la surproduction du TNF α et d'IL1 β . Certains de ces composés ont montré une bonne inhibition de la surproduction du TNF α (IC₅₀ de l'ordre du μ M). De plus, certains de ces dérivés présentent une sélectivité vis-à-vis d'IL1 β (une autre cytokine pro-inflammatoire) et ne sont pas cytotoxiques. Parmi ces composés, deux dérivés ont été testés *in vivo* sur le modèle murin de douleurs neuropathiques (collaboration mise en place avec Michel Barrot) et se sont avérés efficaces par voie orale (100 μ g /kg). Cependant, à l'heure actuelle, la (ou les) cible(s) responsable(s) de l'inhibition de cette production de TNF α est encore inconnue(s) et des études complémentaires sont actuellement en cours au laboratoire. Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pour les composés le plus actifs restent également à déterminer. Ce projet est actuellement financé par la SATT CONECTUS et un brevet sera déposé d'ici fin 2017.

Dans la seconde partie, nous avons synthétisé une trentaine de dérivés du RF 0913 (**2a**). Ces composés ont également été testés *in vitro* par la plateforme PCBIS sur un test cellulaire pour évaluer l'inhibition de la surproduction du TNF α et d'IL1 β . Malheureusement, toutes les substitutions du phényle conduisent à des produits cytotoxiques. Seule la cyclisation de la liaison hydrogène intramoléculaire, conduisant au dérivé de dihydroquinazoline **48k**, a conduit à un composé non-cytotoxique présentant une activité inhibitrice équivalente à notre composé de référence (RF 0913, **2a**). Ce produit a été testé *in vivo* sur des modèles murins d'inflammation pulmonaire (en collaboration avec Nelly Frossard) et de douleurs neuropathiques (en collaboration avec Michel Barrot). Il s'est avéré actif dans les deux modèles à une dose de 10 mg/kg. Lors de notre recherche de la cible moléculaire impliquée, nous nous sommes intéressés à la voie du NF- κ B et, plus particulièrement, à la kinase MSK1 en collaboration avec Nelly Frossard. Bien que notre composé de référence, le RF 0913 (**2a**), n'est pas actif vis-à-vis de cette kinase, son homologue structurale, le RF 0522 (**46a**) a montré une inhibition prometteuse. La quarantaine de dérivés synthétisés autour du

RF 0522 (**46a**) a été testé par la plateforme PCBIS sur un test enzymatique pour mesurer l'activité inhibitrice de MSK1. Certains de ces composés ont montré une bonne inhibition de MSK1 (de l'ordre du submicromolaire). Parmi les molécules synthétisées, nous avons testé *in vivo* le dérivé le plus « drug-like » et présentant une bonne solubilité aqueuse sur des modèles murins d'asthme et de bronchiolite oblitérante (en collaboration avec Nelly Frossard). Bien que le composé soit inactif sur le modèle de bronchiolite oblitérante, il présente une activité prometteuse sur le modèle d'asthme. Etant donné, que de manière générale, les produits issus de ces séries chimiques ont montré des signes apparents de toxicité chez l'animal à des doses supérieures à 10 mg/kg, il a été choisi de stopper ces projets. Toutefois, il serait intéressant de rechercher la (ou les) cible(s) impliquée(s) dans l'activité biologique du RF 0913 (**2a**) et de réaliser une étude de profiling des kinases pour les composés les plus actifs.

Dans la troisième partie, nous avons synthétisé environ 90 dérivés du MY 5445. Ces dérivés ont été testés *in vitro* par notre partenaire Claire Lugnier. Certaines de ces molécules ont montré une inhibition micro- voir submicromolaire sur PDE5. Afin de sélectionner les produits à tester *in vivo*, une étude de stabilité en milieu acide a été réalisée. Après cette étude, deux molécules ont été sélectionnées et testées sur le modèle murin de douleurs neuropathiques de notre partenaire Michel Barrot et se sont montrées actives après 10 jours de traitement et ce même à une faible dose de 0.5 mg/kg.

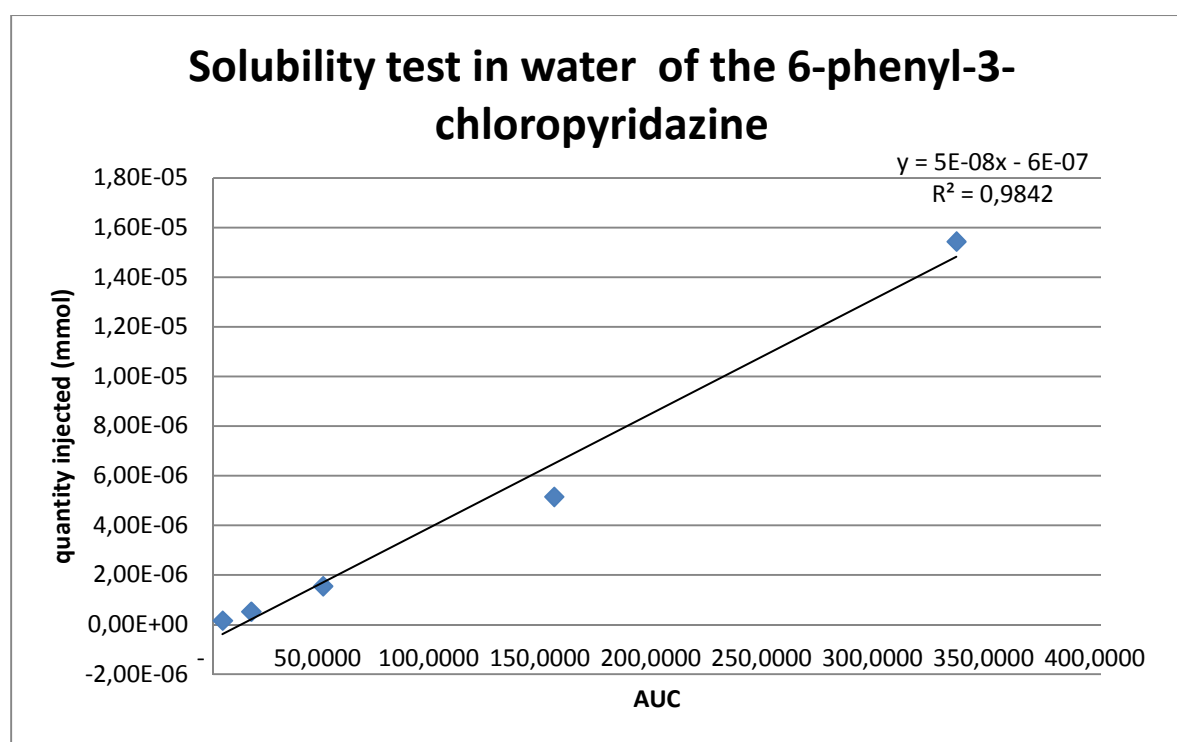
Enfin, dans la quatrième partie, nous nous sommes intéressés à la formation de liaisons C-N en milieu micellaire. La réaction palladocatalysée de type Buchwald–Hartwig (formation de liaisons C-N) est aujourd'hui l'une des méthodes les plus utilisées en chimie fine ou pharmaceutique pour accéder et/ou introduire de la diversité sur des « building blocks ». Cette réaction est encore plus attractive aujourd'hui du fait de la découverte de ligands plus efficaces permettant d'introduire une plus large panoplie d'amines et/ou amide sur des aryle- ou hétéroaryle-halogénures. De manière conventionnelle, cette réaction se fait dans des solvants organiques sous chauffage. Malgré les nombreuses tentatives pour développer cette réaction à plus basse température, l'utilisation de solvants organiques va à l'encontre des 12 principes de la chimie verte. En 2008, Lipshutz *et al.* ont démontré la viabilité de tensio-actif dans l'eau avec formation de nanomicelles, conduisant à un milieu lipophile. En particulier, le polyoxyéthanyl- α -tocophérol succinate (TPGS-750-M) est un amphiphile non ionique dérivé de la vitamine E et permet de réaliser des réactions de couplage tels que la métathèse, les réactions de Suzuki-Miyaura, Heck et Sonogashira. Plus récemment Lipshutz a étendu le champ d'application des surfactants à la réaction de Buchwald-Hartwig, cependant cette réaction a été décrite qu'au départ d'amines aromatiques. Nous avons ainsi fortement amené notre contribution en mettant en lumière un système catalytique « universel » compatible à toutes les classes d'amines. Ce travail a donné lieu à une collaboration industrielle avec Spirochem (ETH, Zurich) autour des *N*-aryloxetamines. Par la suite, nous avons également transposé un premier prototype d'une réaction d'Ullmann dans l'eau micellaire mettant en jeu des amines primaires aliphatiques. Nous avons en particulier mis en évidence l'importance du D-glucose comme réducteur du Cu(II) qui permet de réaliser la réaction à température quasi-ambiante. Par la suite, nous avons développé un nouveau système catalytique au cuivre(II)/D-glucose au départ d'amides, de carbamates et de NH hétérocycles. Fort de notre succès, nous cherchons actuellement à développer d'autres transformations chimiques dans le milieu micellaire toujours en présence de cuivre (cyanation, réactions de Finkelstein, formation de liaisons C-C, CH activation, etc).

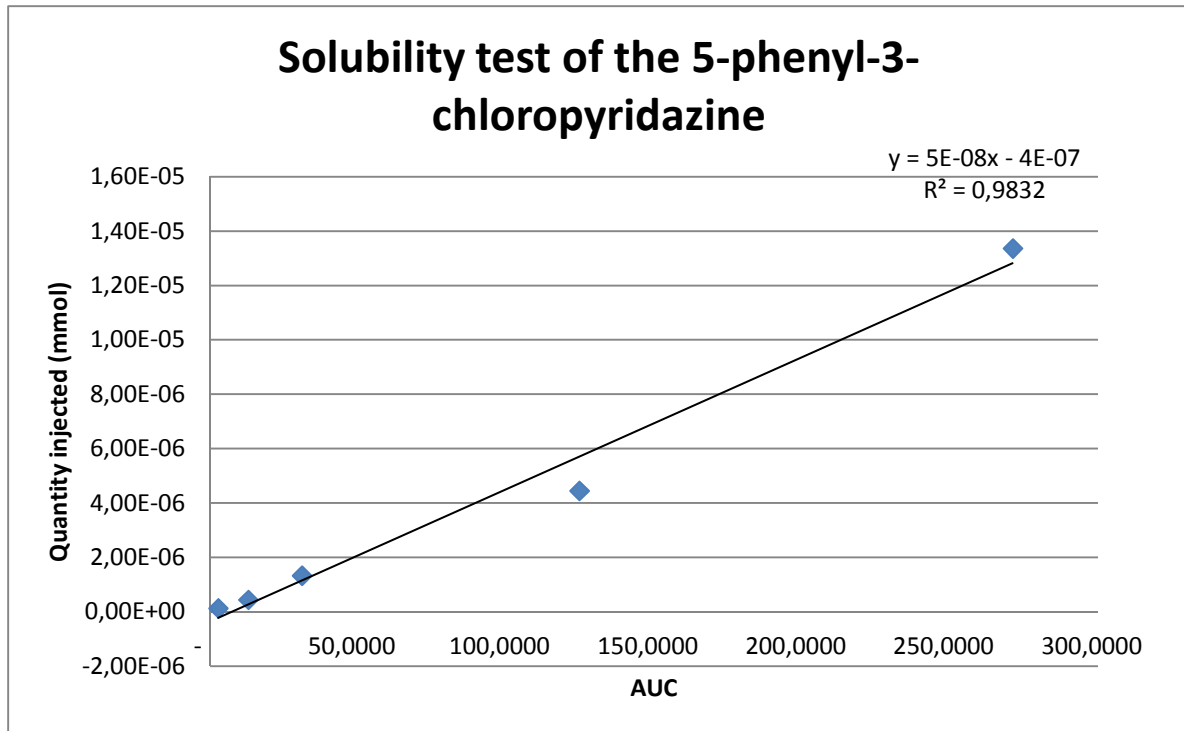
Annexes

Annexe 1

Solubility Test using HPLC/UV

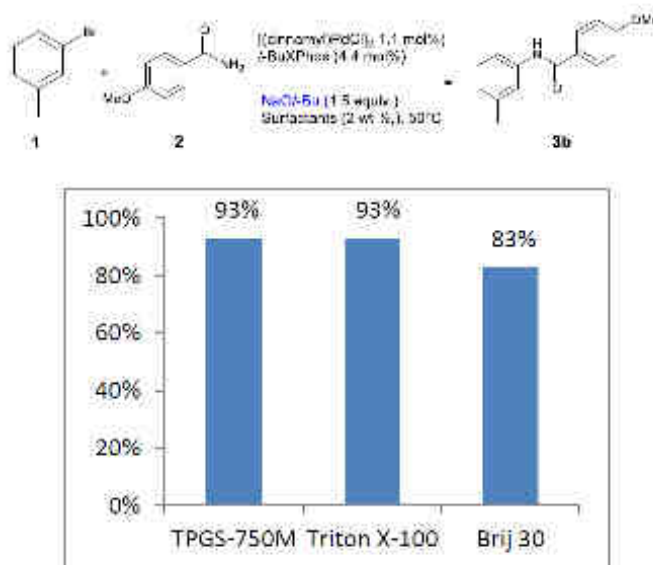
In order to determine the solubility concentration of a sample using HPLC/UV, a standard curve for each compound was prepared from known concentration in DMSO (4.0, 1.5, 0.40, 0.15 and 0.040 $\mu\text{mol/mL}$). The AUC (area under the curve) were measured at the maximum absorbance: $\lambda = 203 \text{ nm}$ for 5-phenyl-3-chloropyridazine and $\lambda = 200 \text{ nm}$ for 6-phenyl-3-chloropyridazine. The equation of the line was then used to calculate the product concentration from the absorbance of the sample. 3.00 mg of the probe was introduced in an eppendorf tube. 600 μL of a saline solution (9 mg of NaCl dissolved in 1 mL water) was added into the eppendorf. The solution was then stirred for 24 h at room temperature on an oscillating plate. In order to improve the agitation, a little magnetic stirrer bar was added. The mixture was then centrifuged. 3.00 μL of the supernatant was analyzed by HPLC. The solubility of each sample was then obtained using the equation of the calibration curve: 0.067 mg/mL for the 6-phenyl-3-chloropyridazine and 0.255 mg/mL for the 5-phenyl-3-chloropyridazine.





Annexe 2

Figure a: Impact of some surfactants on the efficiency of the aryl amidation reaction:



^a Reaction conditions: [(cinnamyl)PdCl]₂ (1.1 mol%), Ligand (4.4 mol %), NaO-t-Bu (1.5 equiv.), surfactant (2 wt %), 3-bromotoluene (1 equiv.), 4-methoxybenzamide (1.2 equiv.), 50°C, 16h. ^b Average yield of 2 runs. ^c Yields were determined by HPLC/UV using caffeine as an internal standard.

Impact of the variation of the Pd/L ratio for compounds 7a, 7b, 8 (Table 2) and for compound 16 (Table 4)

Compound	Pd (%mol)	L (%mol)	Yield (%)
7a	2	4.4	50
7a	5	4.4	60
7a	5	10	75
7a	5	20	69
7b	2	4.4	54
7b	2	8	69
8	2	4.4	40
8	2	8	77
16	5	4.4	44
16	5	10	71

Table a: Variation of the Pd/L ratio

Atom economy

$$\text{atom economy} = \frac{\text{molecular mass of desired product}}{\text{molecular mass of all reactants}} \times 100\%$$

	New process MW		Abbott process MW
5-bromo-2-furanoic acid	138	5-bromo-2-furanoic acid	138
		iPrOH	60
HOBT	152	Na ₂ CO ₃	106
EDCI	192	4-chlorobenzylboronic acid (2 eq)	312
DMF	73	CH ₂ Cl ₂	84
4-chlorobenzylboronic acid	156	Oxalyl chloride	127
		CH ₂ Cl ₂	84
1-bromo-3,5-dimethoxybenzene	215	3,5-dimethoxyaniline	153
		Et ₃ N	101
Total	926	Total	1165
22	357	22	357
Atom economy	357/926=38%	Atom economy	357/1165=30 %

E factors

Abbott process for 5 mmol

Reactants/Reagents	Mass
5-bromo-2-furanoic acid	1.00g
4-chlorophenylboronic acid	0.977g
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	0.112g
iPrOH	37.0g
Na ₂ CO ₃	2.7g
Ethyl acetate	80g
Dichloromethane (1)	50g
Oxalyl chloride	0.760g
3,5-dimethoxyaniline	0.604g
Et ₃ N	1.2g
Dichloromethane (2)	16g
Total	190g
Compound 22	0.924g
Total waste for 1 g of 22	205g
E factor	=190/0.924 = 205

Wagner *et al* process for 10 mmol

Reactants/Reagents	Mass
5-bromo-2-furanoic acid	2.0g
HOBT.NH ₃	2.3g
EDCI	2.4g
DMF	9.5g
Catalyst	0.123
Et ₃ N	2.8g
4-chlorophenylboronic acid	2.8g
tBuXPhos	0.14g
[(cinnamyl)PdCl] ₂ catalyst	0.04g
1-Bromo-3,5-dimethoxybenzene	2.0g
NaO-tBu	1.1g
Total for 10 mmol of SM	25.5
Compound 22	1.7
Total waste for 1 g of 22	15g
E factor	=25.5/1.7 = 15

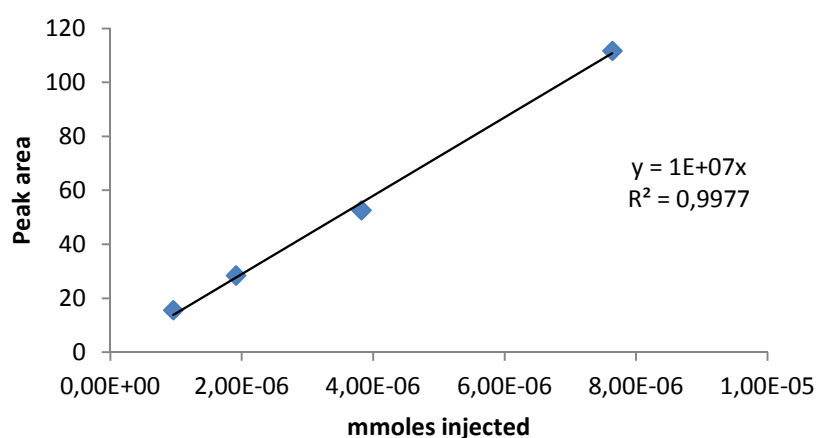
Annexe 3

General procedure for the calibration

In order to determine the yield of the model reaction, a standard curve for the target product **3b** and benzophenone (external standard) was prepared from known concentration in DMSO. The AUC (area under the curve) was measured at the maximum absorbance: $\lambda = 210$ nm for **3b** and $\lambda = 254$ nm for benzophenone. The equation of the line was then used to calculate the yield.

The aqueous phase was extracted 2 times with 3 mL of ethyl acetate. The organic phases were combined and dried under vacuum. The crude product was dissolved in 10 mL of a solution of benzophenone in DMSO (50.4 mg/mL). 40 μ L of the solution was taken and was dissolved in 1 mL of MeOH. 3 μ L of the new solution was injected in HPLC leading to the yield.

Calibration curve of 3b at 210 nm



Calibration curve of benzophenone at 254 nm

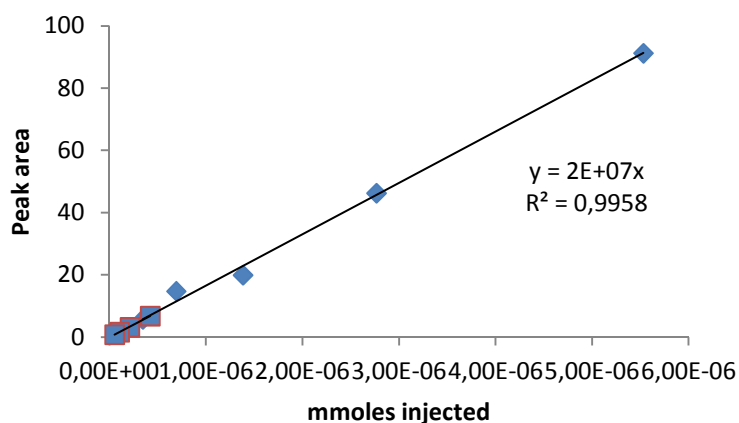
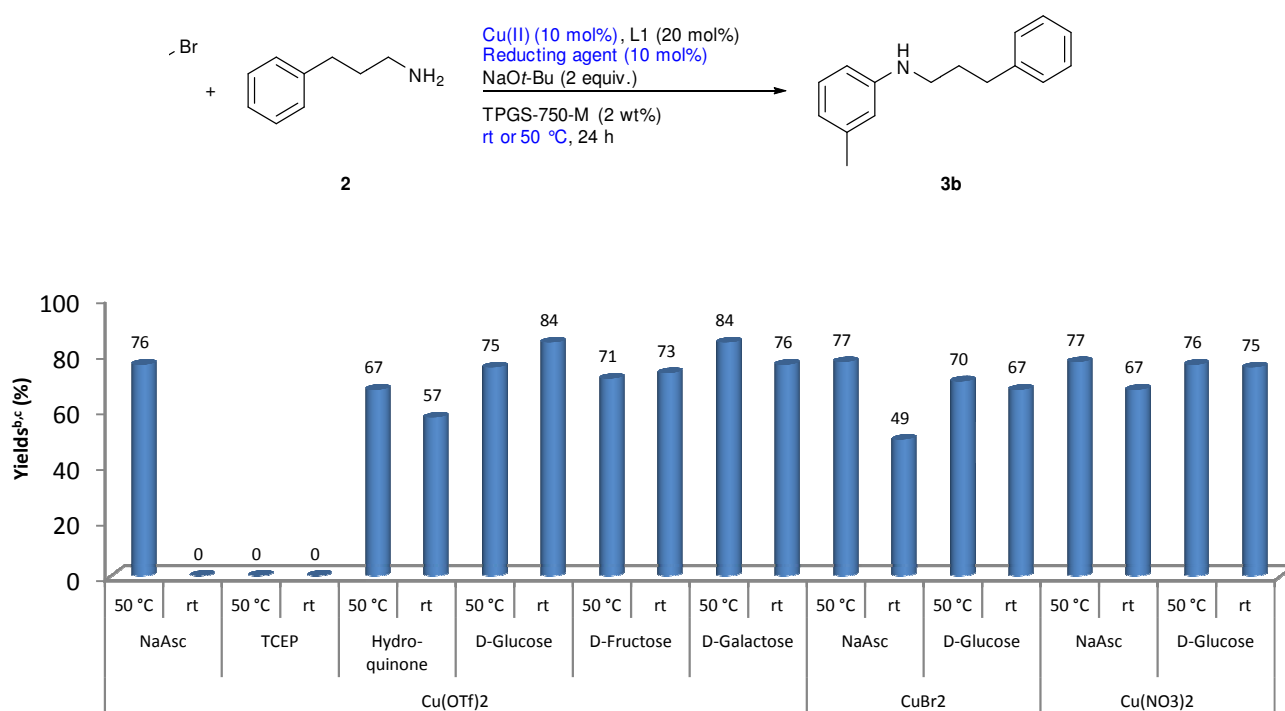
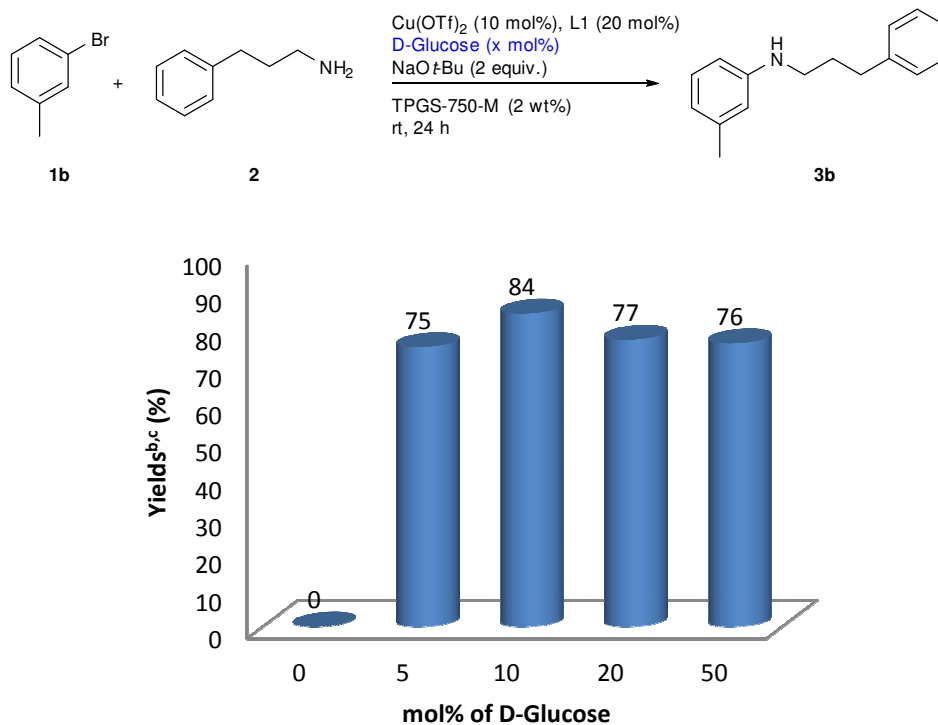


Figure S1: Screen of reducing agents

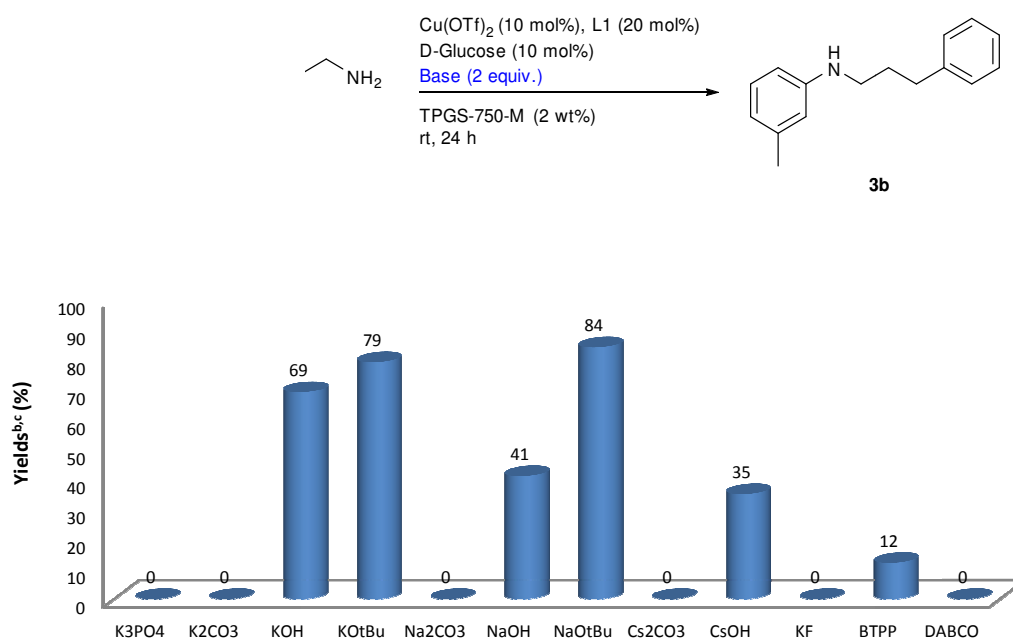


^aReaction conditions: Cu(OTf)₂, CuBr₂ or Cu(NO₃)₂ (10 mol%), L1 (20 mol%), reducing agent (10 mol%), NaOt-Bu (2 equiv.), 3-bromotoluene (1 equiv.), 3-phenylpropylamine (1.2 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), 50 °C or rt, 24 h. ^bAverage yield of 2 experiments. ^cYields were determined by HPLC/UV using benzophenone as an external standard.

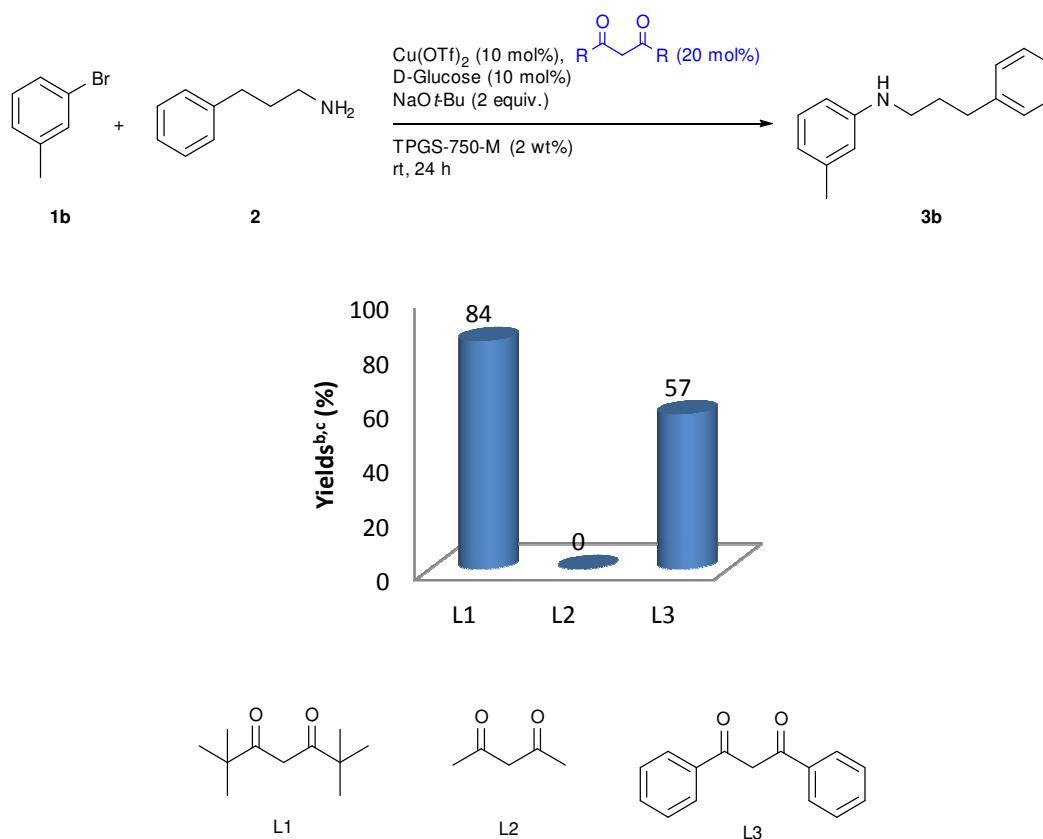
Figure S2: Influence of the reducing agent molar ratio



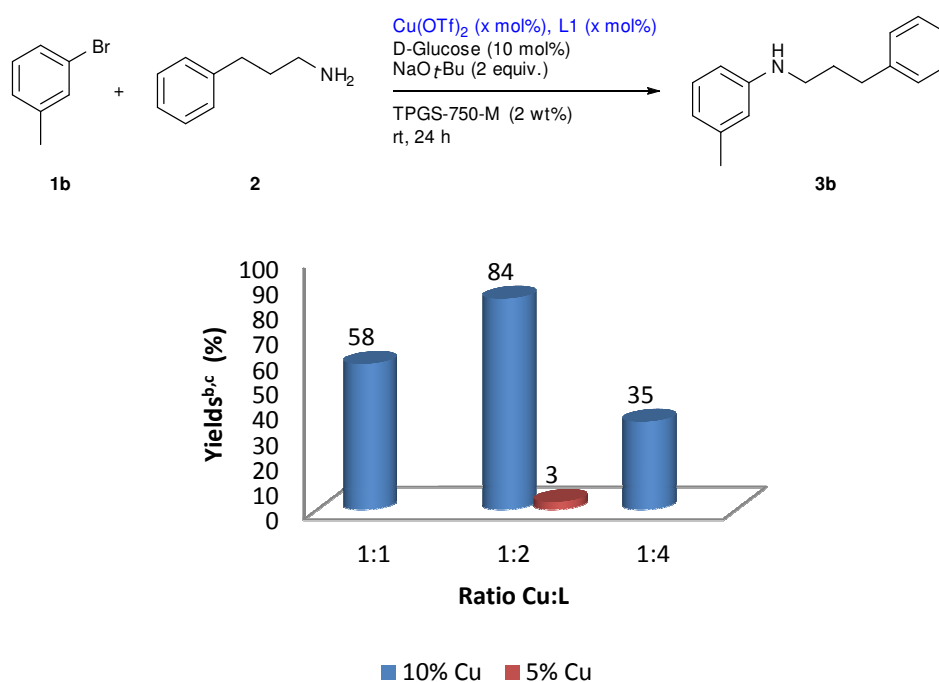
^aReaction conditions: Cu(OTf)₂ (10 mol%), D-glucose (x mol%), L1 (20 mol%), NaOt-Bu (2 equiv.), 3-bromotoluene (1 equiv.), 3-phenylpropylamine (1.2 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), rt, 24 h. ^bAverage yield of 2 experiments. ^cYields were determined by HPLC/UV using benzophenone as an external standard.

Figure S3: Impact of the bases on amination

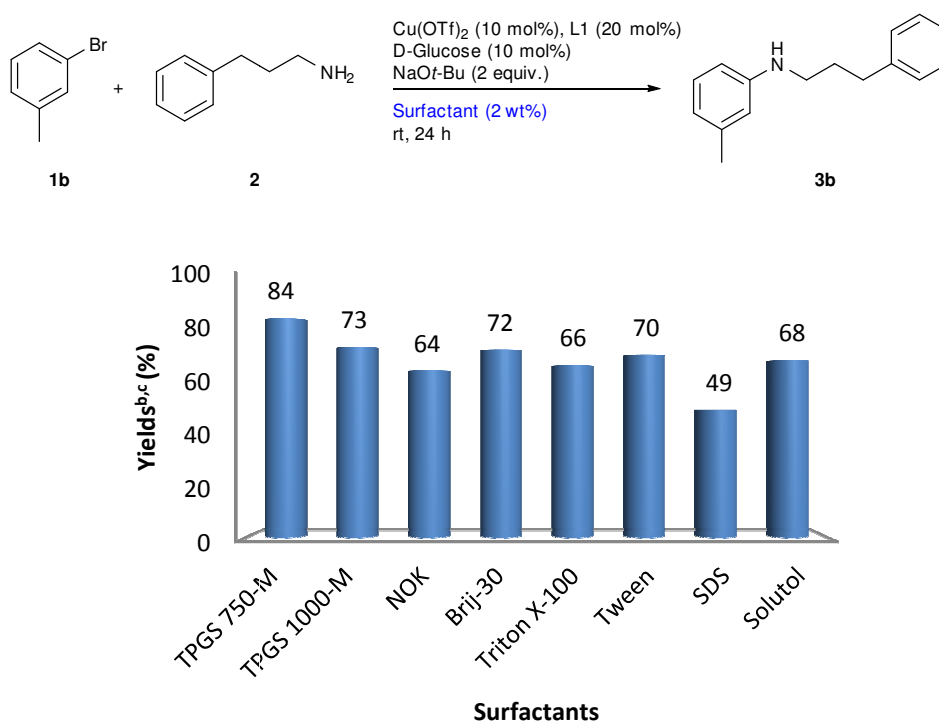
^aReaction conditions: Cu(OTf)₂ (10 mol%), L1 (20 mol%), D-glucose (10 mol%), base (2 equiv.), 3-bromotoluene (1 equiv.), 3-phenylpropylamine (1.2 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), rt, 24 h. ^bAverage yield of 2 experiments. ^cYields were determined by HPLC/UV using benzophenone as an external standard.

Figure S4: Impact of the substitution of the β -diketon ligand

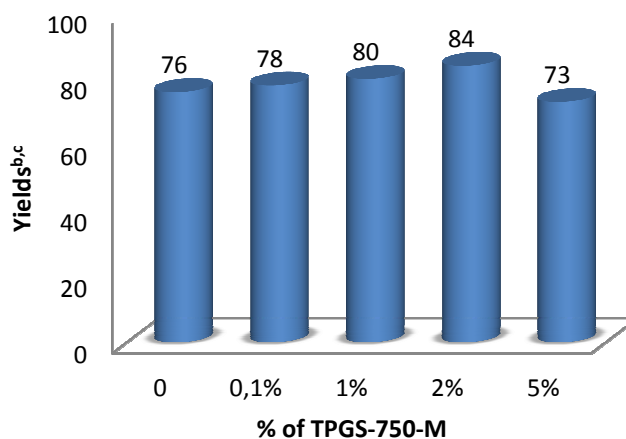
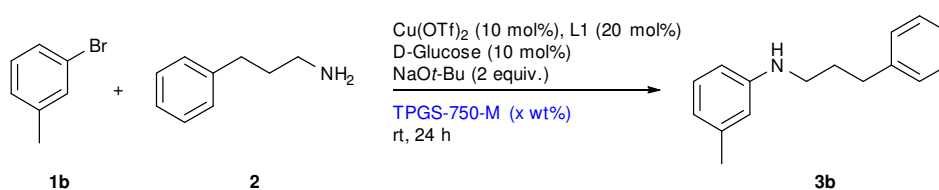
^aReaction conditions: Cu(OTf)₂ (10 mol%), D-glucose (10 mol%), ligand (20 mol%), NaOt-Bu (2 equiv.), 3-bromotoluene (1 equiv.), 3-phenylpropylamine (1.2 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), rt, 24 h. ^bAverage yield of 2 experiments. ^cYields were determined by HPLC/UV using benzophenone as an external standard.

Figure S5: Impact of the variation of the Cu/L ratio

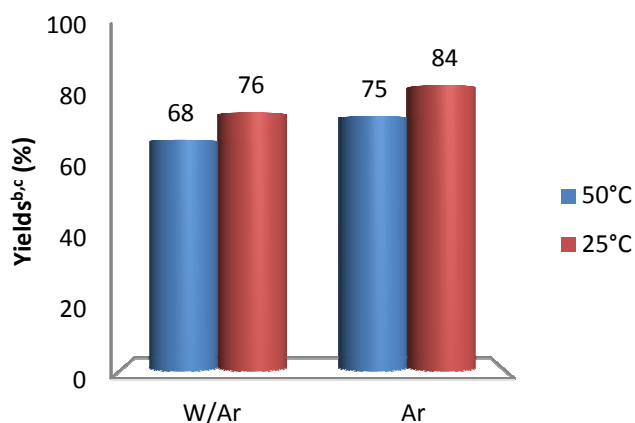
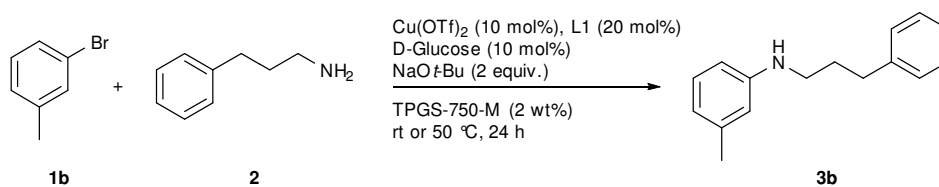
^aReaction conditions: $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (x mol%), D-glucose (10 mol%), L1 (x mol%), $\text{NaO}t\text{-Bu}$ (2 equiv.), 3-bromotoluene (1 equiv.), 3-phenylpropylamine (1.2 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), rt, 24 h. ^bAverage yield of 2 experiments. ^cYields were determined by HPLC/UV using benzophenone as an external standard.

Figure S6: Influence of the surfactants

^aReaction conditions: $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (10 mol%), D-glucose (10 mol%), L1 (20 mol%), $\text{NaO}t\text{-Bu}$ (2 equiv.), 3-bromotoluene (1 equiv.), 3-phenylpropylamine (1.2 equiv.), surfactant (2 wt%), rt, 24 h. ^bAverage yield of 2 experiments. ^cYields were determined by HPLC/UV using benzophenone as an external standard.

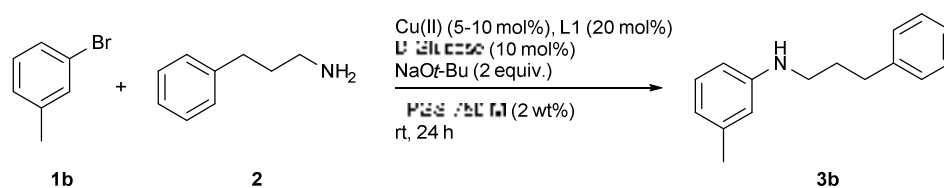
Figure S7: Influence of the percentage of TPGS-750-M

^aReaction conditions: Cu(OTf)₂ (10 mol%), D-glucose (10 mol%), L1 (20 mol%), NaOt-Bu (2 equiv.), 3-bromotoluene (1 equiv.), 3-phenylpropylamine (1.2 equiv.), TPGS-750-M (x wt%), rt, 24 h. ^bAverage yield of 2 experiments. ^cYields were determined by HPLC/UV using benzophenone as an external standard.

Figure S8: Influence of air versus argon

^aReaction conditions: Cu(OTf)₂ (10 mol%), D-glucose (10 mol%), L1 (20 mol%), NaOt-Bu (2 equiv.), 3-bromotoluene (1 equiv.), 3-phenylpropylamine (1.2 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), rt or 50 °C, 24 h. ^bAverage yield of 2 experiments. ^cYields were determined by HPLC/UV using benzophenone as an external standard. W/Ar : without argon.

Additional experiments : Mechanism proposals



Might the induction period suggest the formation of nanoparticles as the true catalyst?

1- The first experiment consisted to stir together the Cu-catalyst, Ligand, NaOt-Bu and D-glucose in TPGS-750-M (2 wt%). After 6 hours (time of the latency period) the aryl bromide (3-bromotoluene **1b**) and the amine (3-phenylpropylamine **2**) were added and the reaction was monitored over time by HPLC. Under those conditions, the yield of the *N*-arylated compound was 2% after 3 h and 57% after 16 h as illustrated in Figure S9 (red curve). As the reaction didn't start immediately after the addition of the reactants, we can conclude that the nanoparticles are not formed during the latency period under our conditions at rt.

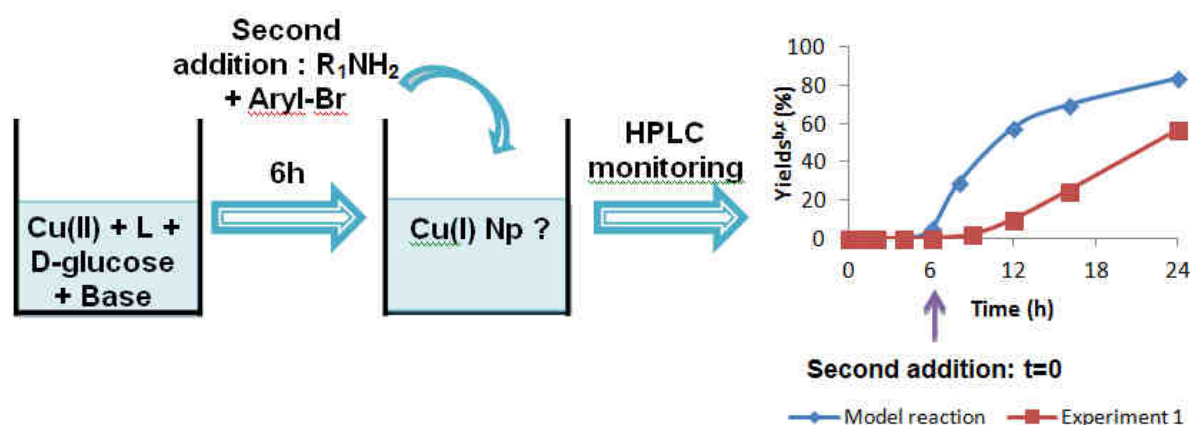


Figure S9. Hypothesis of formation of copper nanoparticles.

^aReaction conditions: Cu(OTf)₂ (10 mol%), D-glucose (10 mol%), L1 (20 mol%), NaOt-Bu (2 equiv.), 3-bromotoluene (1 equiv.), 3-phenylpropylamine (1.2 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), rt. ^bAverage yield of 2 experiments. ^cYields were determined by HPLC/UV using benzophenone as an external standard.

2- Preparation of nanoparticles (Np)

In a second approach, we prepared first two different types of nanoparticles Cu₂O Np^[1] and Cu Np^[2] according to literature data. We also purchased a commercially available Cu(II) Np (CuFe₂O₄). However, starting from nanoparticles as the copper catalyst, no reaction or only a modest yield of 12% was observed for the model reaction at rt (Table S1, entries 1, 3 and 5). By another hand, addition of D-glucose improved considerably the yield of the reaction (73% to compare with 0% with Cu₂O Np and CuFe₂O₄ Np, entries 4 and 6; and 54% to compare with 12% with Cu Np, entry 2).

Table S1. Screen of copper nanoparticles with and without reducing agent

Entry	Cu catalyst	Np Loading	Reducing agent	T (°C)	Yield ^{b,c} (%)
1	Cu	10%	-	25	12
2	Cu	10%	D-glucose	25	54
3	Cu ₂ O	5%	-	25 or 50	0
4	Cu ₂ O	5%	D-glucose	25	73
5	CuFe ₂ O ₄	10%	-	25	0
6	CuFe ₂ O ₄	10%	D-glucose	25	73

^aReaction conditions: Cu Np (5 or 10 mol%), [D-glucose (10 mol%)], L1 (20 mol%), NaOt-Bu (2 equiv.), 3-bromotoluene (1 equiv.), 3-phenylpropylamine (1.2 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), rt, 24 h. ^bAverage yield of 2 experiments. ^cYields were determined by HPLC/UV using benzophenone as an external standard.

Finally, we realized a kinetic study of our model reaction using CuFe₂O₄ Np with and without D-glucose at rt (Figure S10). As illustrated in the Figure S10, using CuFe₂O₄ Np as catalyst without D-glucose, no reaction was observed (red curve). But, with the addition of D-glucose, the reaction is efficient with however a latency time of 8 hours (green curve) against 6 hours with our model reaction using Cu(OTf)₂ (blue curve).

All those experiments did not support the formation of nanoparticles during the latency time, but highlighted the critical role of D-glucose.

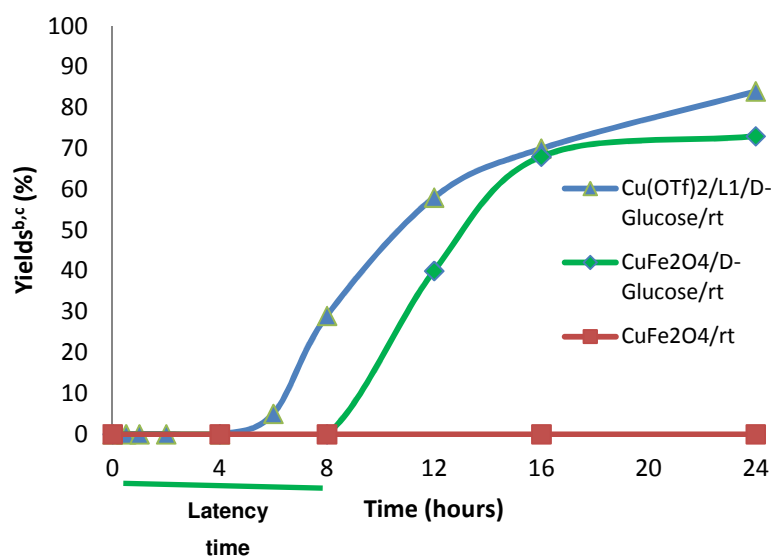
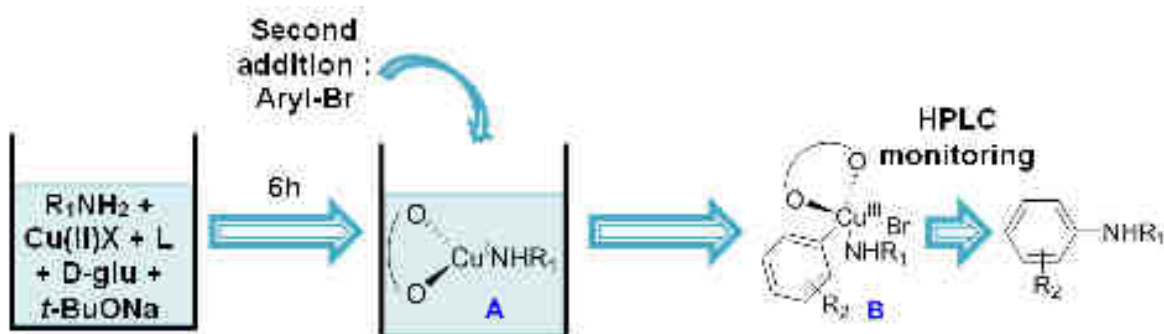


Figure S10 : Kinetic of the reaction using CuFe₂O₄ Np. ^aReaction conditions: Cu(II) (10 mol%), [D-glucose (10 mol%)], L1 (20 mol%), NaOt-Bu (2 equiv.), 3-bromotoluene (1 equiv.), 3-phenylpropylamine (1.2 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), rt. ^bAverage yield of 2 experiments. ^cYields were determined by HPLC/UV using benzophenone as an external standard.

Might the induction period suggest the slow formation of the active chelated copper complex at rt?

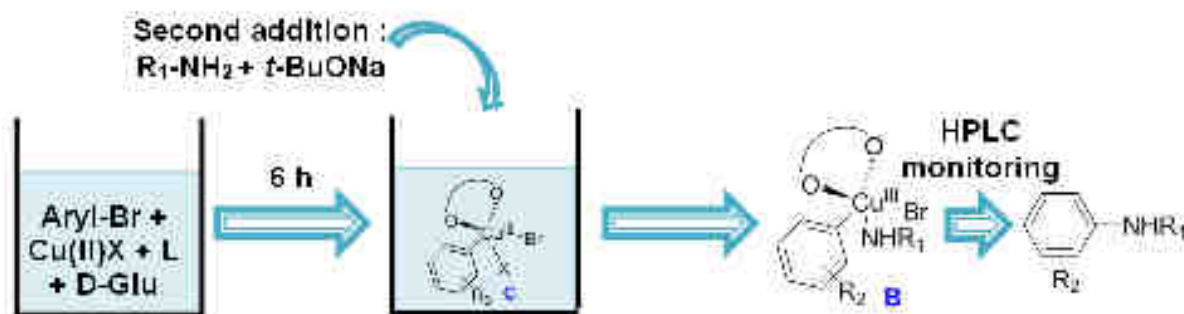
For a better understanding of the overall process and to propose a reasonable mechanism, we performed different experiments at rt.

- 1- The first experiment consisted to stir together the amine (phenylpropylamine **2**), Cu-catalyst, Ligand, NaOt-Bu and D-glucose in TPGS-750-M (2 wt%). After 6 hours (time of the latency period) the aryl bromide (3-bromotoluene **1b**) was added and the reaction was monitored over time by HPLC. Under those conditions, the yield of the *N*-arylated compound was 22% after 3 and 57% after 16 h as illustrated in Figure S11 (green curve).



Transmetalation step to form a chelated copper(I) intermediate A.

- 2- The second experiment consisted to stir together the aryl bromide (3-bromotoluene **1b**), Cu-catalyst, Ligand, and D-glucose in TPGS-750-M (2 wt%). After 6 hours (time of the latency period) the amine (phenylpropylamine **2**) and NaO-*t*Bu was added and the reaction was monitored over time by HPLC. Under those conditions, the yield of the *N*-arylated compound was 0% after 3 h (comparable to 9 h on the model reaction) and 2% after 16 h (comparable to 22 h on the model reaction) as illustrated in Figure S11 (purple curve).



Oxidative addition of the aryl halide to copper to form a copper(III) intermediate C.

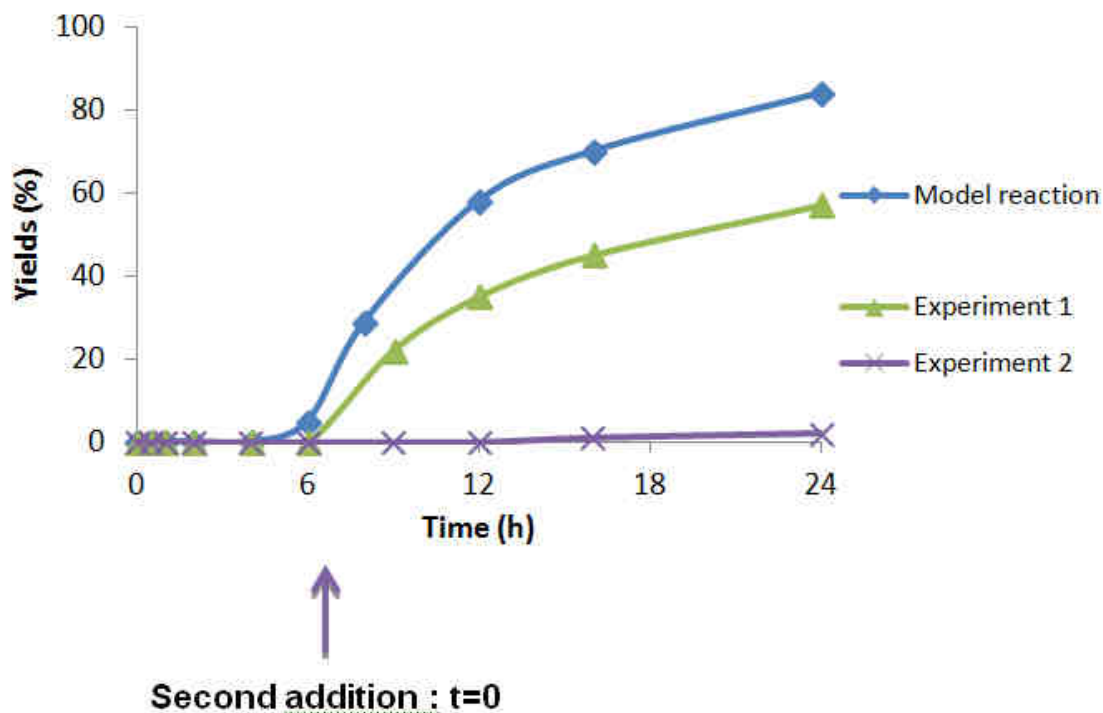


Figure S11. Mechanistic pathways study. ^aReaction conditions: Cu(OTf)₂ (10 mol%), D-glucose (10 mol%), L1 (20 mol%), NaOt-Bu (2 equiv.), 3-bromotoluene (1 equiv.), 3-phenylpropylamine (1.2 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), rt. ^bAverage yield of 2 experiments. ^cYields were determined by HPLC/UV using benzophenone as an external standard.

All those experiments support the formation of the intermediate A, before the oxidative addition (Figure 5).

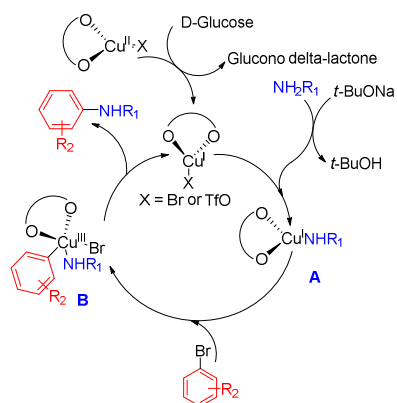
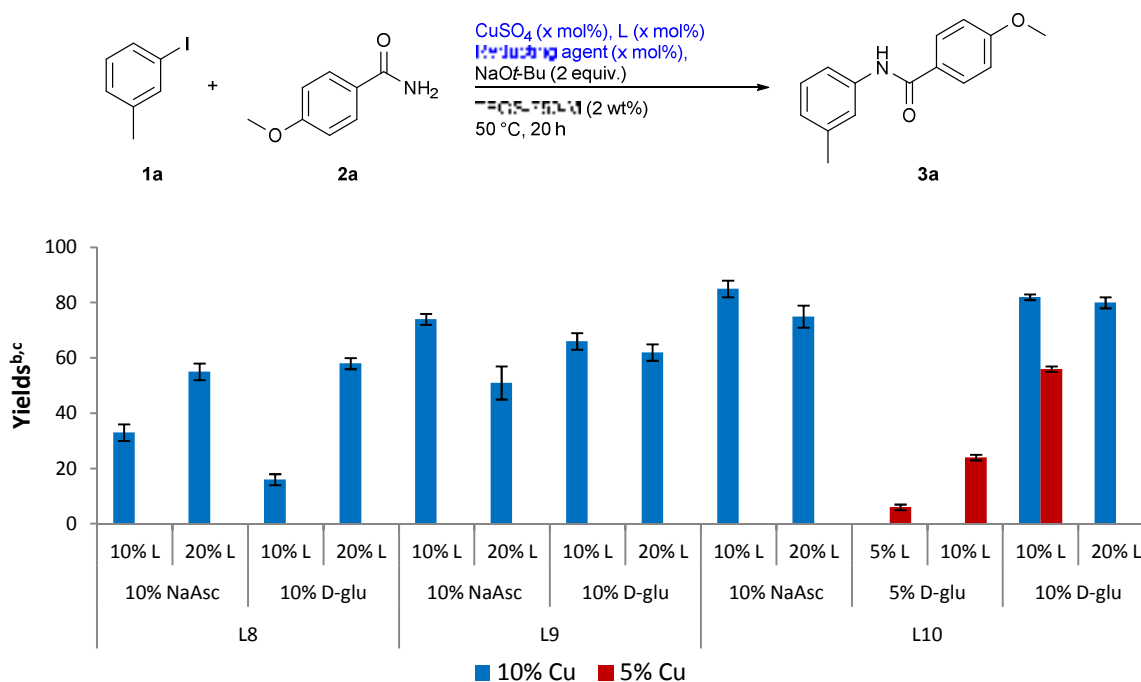
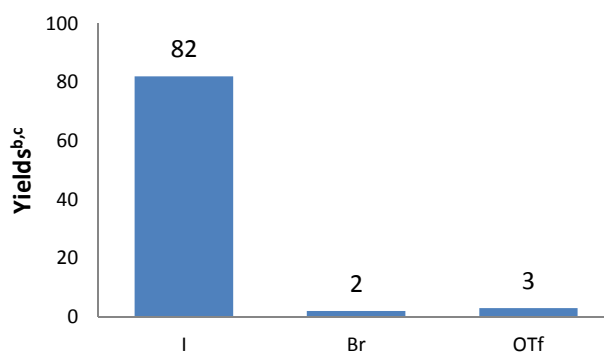
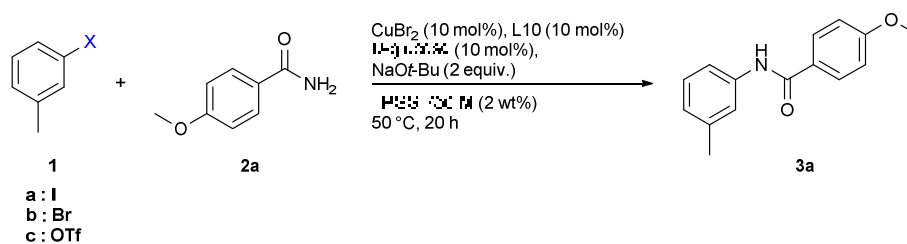


Figure 5. Proposed mechanism of the copper cross-coupling reaction in presence of D-glucose

Annexe 4

Figure S1: Screening conditions studies^a

^aReaction conditions: CuSO₄ (5-10 mol%), L8, L9 or L10 (5-20 mol%), reducing agent (5-10 mol%), NaOt-Bu (2 equiv.), 3-iodotoluene (1 equiv.), 4-methoxybenzamide (1.2 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), 50 °C, 20 h. ^bAverage yield of 2 experiments. ^cYields were determined by HPLC/UV using benzophenone as an external standard.

Figure S2: Impact of the leaving group^a

^aReaction conditions: CuBr₂ (10 mol%), L10 (10 mol%), D-glucose (10 mol%), NaOt-Bu (2 equiv.), 3-halogenotoluene (1 equiv.), 4-methoxybenzamide (1.2 equiv.), TPGS-750-M (2 wt%), 50 °C, 20 h. ^bAverage yield of 2 experiments. ^cYields were determined by HPLC/UV using benzophenone as an external standard.

Partie expérimentale

General information

Chemicals and solvents were purchased from Sigma-Aldrich and the oxetanes derivatives were provided by Spirochem and were used without further purification. Microwave irradiation was performed with a Biotage Initiator EXP (external sensor type). Analytical TLC was performed using silica gel plates Merck 60F254 and plates were visualized by exposure to ultraviolet light at 254 and 356 nm. Compounds were purified on silica gel Merck 60 (particle size 0.040-0.063nm) or using Armen spot flash chromatography (normal phase column, method optimization using a step gradient: 10 gram Biotage® SNAP KP-Sil cartridge; reverse phase column: AIT 50g C18). Yields refer to isolated compounds, estimated to be >97% pure as determined by ¹H NMR or HPLC. ¹H, ¹⁹F and ¹³C NMR spectra were recorded on Bruker Avance Spectrometer operating at 300, 400 or 500 MHz, 376 MHz and 101 or 125 MHz, respectively, using deuterated chloroform (CDCl₃), MeOH (MeOH-d₄), or dimethyl sulfoxide (DMSO-d₆) as a solvent. All chemical shift values δ and coupling constants *J* are quoted in ppm and in Hz, respectively, multiplicity (s= singlet, d= doublet, t= triplet, q= quartet, quin.= quintet, sex.= sextet, sept. = septet, m= multiplet, br. = broad). Melting points were realized using a Büchi Melting point B-540. Analytical RP-HPLC-MS was performed using a LC-MSD 1200SL Agilent with a Thermo Hypersilgold® column (C18, 30 mm x 1 mm; 1.9 μ m) 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 determinate by integration of spectra recorded at 210 nm or 254 nm; 6) Ionization mode : MM-ES+APCI. HPLC were performed using a Dionex UltiMate 300 using the following parameters: Flow rate of 0.5 mL/min, column temperature: 30°C, solvent system: A (MeOH) and B (0.05% of THA in H₂O), t = 0 min to 1 min: 50 to 60% of B then t = 1 min to t = 10 min: 60 to 100% of B and t = 10 min to t = 15 min: 100% of B. Infra-Red analyses were performed by FT-IR, on a Nicolet 380 ATR from Thermo and wavenumber were expressed in cm⁻¹.

General procedures

General procedure for S_NAr reaction in DMSO with the use of DIEA (Method A):

The iminochloride (1.0 equiv.), the amine derivative (2.0 equiv.) and DIEA (2.0 equiv.) were dissolved in DMSO. The reaction mixture was heated at 100°C until complete conversion of the starting material. The reaction conversion was monitored by TLC and HPLC and was usually completed within 16 hours. After cooling, a large volume of water (10-15 times the volume of DMSO) was added. The aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using *n*-heptane/EtOAc as eluent to afford the desired product.

General procedure for the reductive amination of aldehyde (Method B):

In a microwave vial (oven-dried and under argon), the amino derivative (1.0 equiv.) was dissolved in anhydrous MeOH. The aldehyde derivative (2.0 equiv.) and NaBH₃CN (3.0 equiv.) were added. The resulting mixture was stirred at rt until complete conversion of the starting material. The reaction conversion was monitored by TLC and HPLC and was usually completed within 16 hours. The reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in water and extracted twice times with EtOAc. The combined organic phases were washed with an aqueous solution of HCl 6N. The aqueous phase was then basified until pH 9 using an ammonia solution and then extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using *n*-heptane/EtOAc as eluent to afford the desired product.

General Suzuki-Miyaura procedure using Pd(OAc)₂ in MeOH (Method C):

A microwave vial (oven-dried and under argon) was charged with the halogen derivate (1.0 equiv.), the boronic acid (1.0 equiv.), KF (2.0 equiv.) and Pd(OAc)₂ (5 mol%). Anhydrous MeOH was added and the vial was properly capped. The mixture vessel was evacuated and backfilled with argon (process repeated 3 times) and heated by microwave irradiation at 120°C for 20 mins. After cooling, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in water and extracted 3 times with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using *n*-heptane/EtOAc as eluent to afford the desired product.

General Suzuki-Miyaura procedure using Pd(PPh₃)₄ in a mixture toluene:EtOH:H₂O (Method D):

A microwave vial under argon was charged with the aryl halide (1.0 equiv.), the boronic acid (1.1 equiv.), Na₂CO₃ (3.0 equiv.) and Pd(PPh₃)₄ (5 mol%). A mixture of toluene:EtOH:H₂O (3:1:1) was added and the vial was properly capped. The mixture vessel was evacuated and backfilled with argon (process repeated 3 times) and heated at 120°C until complete conversion of the starting material. The reaction conversion was monitored by TLC and HPLC and was usually completed within 2 hours (I or Br derivatives) or 16 hours (Cl derivate). After cooling, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in water and extracted 3 times with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using *n*-heptane/EtOAc as eluent to afford the desired product.

General Suzuki-Miyaura procedure using a combination of Pd(OAc)₂/S-Phos as catalytic system in MeCN:H₂O (Method E):

A microwave vial under argon was charged with the aryl halide (1.0 equiv.), the boronic acid (1.2 equiv.), K₂CO₃ (4.0 equiv.), Pd(OAc)₂ (10 mol%) and S-Phos (20 mol%). A mixture of MeCN:H₂O (1:1) was added and the vial was properly capped. The mixture vessel was evacuated and backfilled with argon (process repeated 3 times) and heated at 100°C until complete conversion of the starting material. The reaction conversion was monitored by TLC and HPLC and was usually completed within 16 hours. After cooling, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in water and extracted 3 times with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using *n*-heptane/EtOAc as eluent to afford the desired product.

General Suzuki-Miyaura procedure using a combination of Pd(OAc)₂/X-Phos as catalytic system in *n*BuOH:H₂O (Method F):

A microwave vial under argon was charged with the halogen derivate (1.0 equiv.), the boronic acid (1.0-1.2 equiv.), Cs₂CO₃ (2.5 equiv.), Pd(OAc)₂ (6 mol%) and X-Phos (7 mol%). A mixture of *n*BuOH:H₂O (4:1) was added and the vial was properly capped. The mixture vessel was evacuated and backfilled with argon (process repeated 3 times) and heated at 50°C until complete conversion of the starting material. The reaction conversion was monitored by TLC and HPLC and was usually completed within 16 hours. After cooling, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in water and extracted 3 times with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using *n*-heptane/EtOAc as eluent to afford the desired product.

General procedure for the Grignard reaction using an iron catalyst (Method G):

In a microwave vial (oven-dried and under argon) was charged with the halogen derivate (1.0 equiv.) and Fe(acac)₃ (30 mol%). The anhydrous THF was added and the solution was cooled down at 0°C. A solution of the magnesium chloride derivative in THF (1.0 equiv., 2M) was added dropwise. The

reaction media was allowed to slowly warm up to rt and stirred until complete conversion of the starting material. The reaction conversion was monitored by TLC and HPLC and was usually completed within 16 hours. The reaction media was neutralized using a saturated solution of NH_4Cl and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by chromatography on silica gel (SiO_2) using *n*-heptane/EtOAc as eluent to afford the desired product.

General procedure for guanylation reactions (Method H):

The amine derivate (1.0 equiv.), 1,3-bis(tert-butoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudourea (0.95 equiv.), NEt_3 (4.4 equiv.) and HgCl_2 (1.1 equiv.) were dissolved in DCM. The reaction mixture was stirred at rt until complete conversion of the starting material. The reaction conversion was monitored by TLC and HPLC and was usually completed within 16 hours. The mixture was filtered through a Celite® pad. The filtrate was concentrated under vacuum and purified by chromatography on silica gel (SiO_2) using *n*-heptane/EtOAc as eluent to afford the desired product.

General procedure for the nitriles to primary amines (Method I):

The nitrile derivate (1.0 equiv.) was dissolved in anhydrous THF. The borane-methyl sulfide complex (2.0 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was heated at reflux until complete conversion of the starting material. The reaction conversion was monitored by HPLC and was usually completed within 2 hours. After it was cooled, an aqueous solution of HCl 2N was added. The reaction mixture was heated at 90°C for 1 hour. After cooling, the solution was concentrated under vacuum and purified by reverse chromatography (C_{18}) using $\text{H}_2\text{O}+\text{TFA}/\text{MeOH}$ as eluent. The residue was redissolved in water and neutralized using a saturated solution of NaHCO_3 until a pH of 8. The aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum to afford the desired product.

General procedure for the reduction of nitro compounds to amine (Method J):

The nitro derivate (1.0 equiv.) and tin (2.6 equiv.) were dissolved in ethanol. The reaction mixture was cooled at 0°C and an aqueous solution of HCl 37% (99 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was heated at reflux until complete conversion of the starting material. The reaction conversion was monitored by HPLC and was usually completed within 1 hour. After cooling, the solution was filtered through a Celite® pad. The filtrate was concentrated under vacuum. A saturated solution of NaHCO_3 was added to the residue. The aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum to afford the desired product.

Hydrogenation of alkyne function (Method K):

In a hydrogenation flask, the corresponding alkyne derivative (1.0 equiv.) was dissolved in MeOH or ethanol then argon was bubble in through. Pd/C (10 mol%) was added and the reaction media was stirred at rt for 24 hours under a hydrogen pressure of 70 psi. The reaction media was filtered through a Celite® pad and washed with MeOH or EtOH. The filtrate was concentrated under vacuum and purified by silica gel column chromatography (SiO_2) using *n*-heptane/EtOAc as eluent to afford the desired product.

General procedure for preparation of 2-aminobenzimidazole and 2-aminodihydroquinazoline using BrCN (Method L):

The diamino derivate (1.0 equiv.) was dissolved in toluene. BrCN (1.5 equiv.), previously dissolved in toluene, was added to the solution. The reaction mixture was heated at 100°C until complete conversion of the starting material. The reaction conversion was monitored by HPLC and was usually completed within 4 hours. After it was cooled, the solution was concentrated under vacuum and purified by reverse chromatography (C_{18}) using $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}+0.05\%\text{HBr}$ as eluent to afford the desired product.

General procedure for the formation of the benzoyl chloride (Method M):

The carboxylic acid (1.0 equiv.) was dissolved in SOCl_2 . The reaction was heated under reflux (90°C) until complete conversion of the starting material. The reaction conversion was monitored by HPLC and was usually completed within 1 hour. The reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude was directly used without further purification. The benzoyl chloride (1.0 equiv.) was dissolved in DCM. The reaction mixture was cooled at 0°C and NEt_3 (2.0 equiv.) and the amine derivative (1.2 equiv.) were added. The mixture was stirred at rt until complete conversion of the starting material. The reaction conversion was monitored by TLC and HPLC and was usually completed within 8 hours. The organic phase was washed successfully with an aqueous solution of HCl 2N, a saturated solution of NaHCO_3 and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The obtained product was further purified, if necessary, by chromatography on silica gel (SiO_2) using *n*-heptane/EtOAc as eluent or by reverse chromatography (C_{18}) using $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ as eluent.

General procedure for the deprotection of the Boc-guanidine with the use of TFA (Method N):

The Boc-guanidine derivative (1.0 equiv.) was dissolved in a mixture of TFA:DCM (1:1). The solution was stirred at rt until complete conversion of the starting material. The reaction conversion was monitored by HPLC and was usually completed within 1 hour. The solution was concentrated under vacuum and purified by reverse chromatography using $\text{H}_2\text{O}+0.05\%\text{TFA}/\text{MeOH}$ as eluent to afford the desired product.

General procedure for the deprotection of the Boc-guanidine with the use of HCl (Method O):

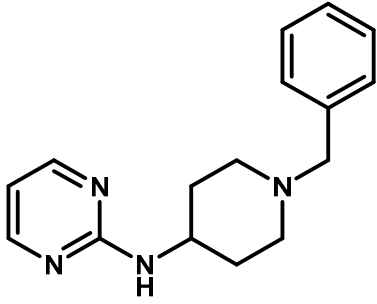
The Boc-guanidine derivative (1.0 equiv.) was dissolved in Et_2O . The reaction mixture was cooled at 0°C and a solution of HCl 37% or 2M in Et_2O was added dropwise. The mixture was stirred at rt until complete conversion of the starting material. The reaction conversion was monitored by HPLC and was usually completed within 6 hours. The solution was concentrated under vacuum and purified by reverse chromatography using $\text{H}_2\text{O}+0.05\%\text{HCl}/\text{MeOH}$ as eluent to afford the desired product.

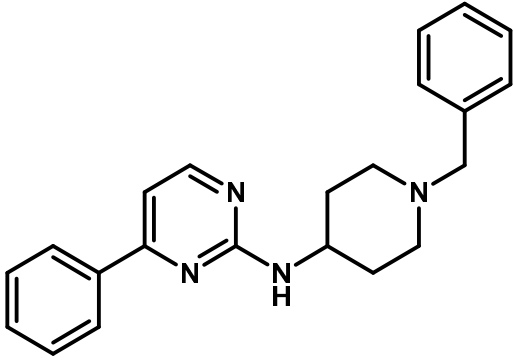
General procedure of the deprotection of *N*-Boc derivative (Method P):

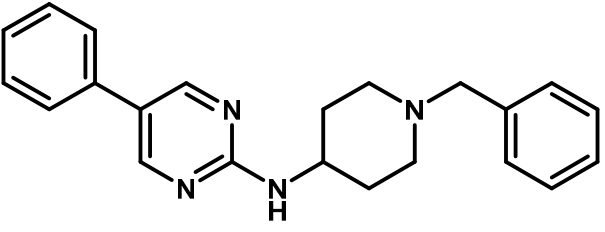
The *N*-Boc derivative (1.0 equiv.) was dissolved in a mixture of TFA:DCM (1:1). The solution was stirred at rt until complete conversion of the starting material. The reaction conversion was monitored by HPLC and was usually completed within 1 hour. The aqueous phase was basified with a saturated solution of NaHCO_3 and extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum to afford the desired product.

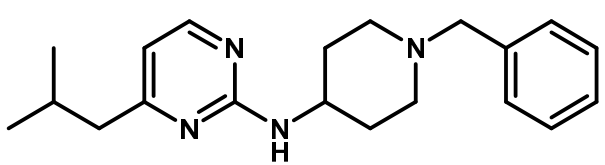
General procedure for the formation of the hydrochloride salt of an amine (Method Q):

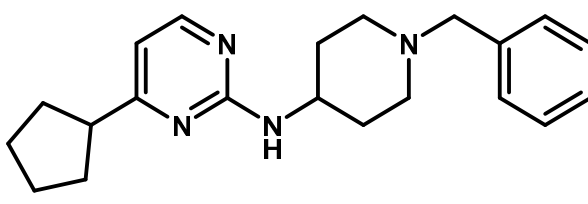
The amino derivative was dissolved in MeOH and cooled at 0°C . The solution of HCl 2N in Et_2O (1.0-2.0 equiv.) was added. The solution was stirred at rt for 1 hour. The reaction mixture was concentrated under vacuum. The residue was triturated twice with Et_2O and then filtered to afford the desired product.

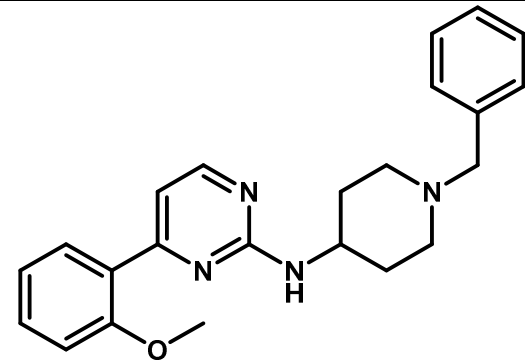
• <i>N</i> -(1-Benzylpiperidin-4-yl)pyrimidin-2-amine hydrochloride	1a
<p>Empirical formula : C₁₆H₂₀N₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 304.82 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 75 %</p> <p>mp : 320-321 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 2-chloropyrimidine 17a (80 mg, 0.70 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (285.8 μL, 1.40 mmol) in DMSO (1.3 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc 1:1 to 0:1 as eluent, 1a was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (229.0 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (8.0 mL) to afford 1a.HCl as a white solid (160 mg, 0.52 mmol, 75%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.47 (q, 2H, <i>J</i> = 10.3 Hz), 1.96 (d, 2H, <i>J</i> = 10.3 Hz), 2.12 (t, 2H, <i>J</i> = 11.5 Hz), 2.76 (d, 2H, <i>J</i> = 11.5 Hz), 3.45 (s, 2H), 3.78 (br s, 1H), 5.05 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.42 (t, 1H, <i>J</i> = 4.8 Hz), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.24 (d, 4H, <i>J</i> = 4.4 Hz), 8.18 (d, 2H, <i>J</i> = 4.8 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.3, 47.9, 52.2, 63.2, 110.4, 127.0, 128.2, 129.1, 138.4, 158.1, 161.8.</p>	

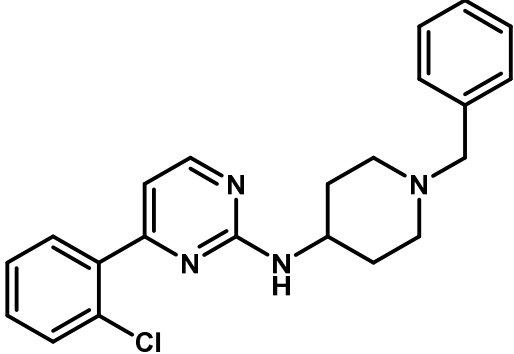
• <i>N</i> -(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-phenylpyrimidin-2-amine hydrochloride	1b
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₄N₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 380.91 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 83 %</p> <p>mp : 274-277 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 17b (1.00 g, 5.25 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (2.15 mL, 10.49 mmol) in DMSO (10.0 mL) purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 1b was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (2.26 mL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (30.0 mL) to afford 1b.HCl as a white solid (1.66 g, 4.36 mmol, 83%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.60 (q, 2H, <i>J</i> = 12.8 Hz), 2.10 (d, 2H, <i>J</i> = 12.8 Hz), 2.23 (t, 2H, <i>J</i> = 13.2 Hz), 2.86 (d, 2H, <i>J</i> = 11.8 Hz), 3.54 (s, 2H), 3.97-3.99 (m, 1H), 5.15 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.95 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.31-7.34 (m, 4H), 7.45-7.48 (m, 3H), 7.99-8.02 (m, 2H), 8.32 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.4, 48.1, 52.3, 63.3, 104.5, 26.9, 127.0, 128.2, 128.7, 129.2, 130.5, 137.6, 138.5, 158.6, 162.1, 164.9.</p>	

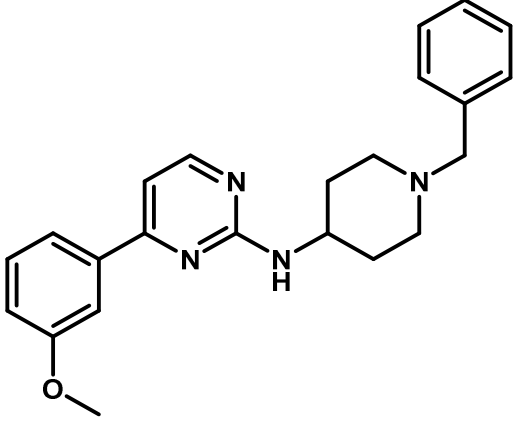
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-5-phenylpyrimidin-2-amine hydrochloride 	1c
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₄N₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 380.91 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 96 %</p> <p>mp : 64-66 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 17c (80 mg, 0.42 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (171.7 μL, 0.84 mmol) in DMSO (0.8 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 1c was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (330.0 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (16.0 mL) to afford 1c.HCl as a white solid (153 mg, 0.40 mmol, 96%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 1.94 (q, 2H, <i>J</i> = 10.0 Hz), 2.15 (d, 2H, <i>J</i> = 13.1 Hz), 3.10-3.15 (m, 3H), 3.26 (br s, 1H), 3.40 (d, 2H, <i>J</i> = 11.4 Hz), 4.08 (br s, 1H), 7.37-7.47 (m, 6H), 7.57-7.63 (m, 4H), 8.80-8.83 (m, 2H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 28.4, 46.8, 50.8, 59.6, 123.0, 126.3, 128.9, 129.4, 129.7, 129.8, 130.2, 131.8, 132.6, 154.6.</p>	

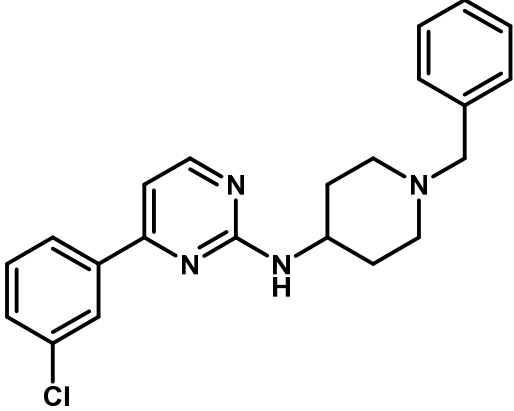
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-(2-methylpropyl)pyrimidin-2-amine dihydrochloride 	1d
<p>Empirical formula : C₂₀H₂₈N₄.2HCl</p> <p>Molecular weight : 397.39 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 40 %</p> <p>mp : 113-115 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 17d (200 mg, 1.17 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (479.6 μL, 2.34 mmol) in DMSO (11.7 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 1d was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (400.0 μL, 2M, 2.0 equiv.) in MeOH to afford 1d.HCl as a white solid (186 mg, 0.47 mmol, 40%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 0.93 (d, 6H, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.54 (q, 2H, <i>J</i> = 10.0 Hz), 2.03-2.08 (m, 4H), 2.20 (t, 2H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 2.40 (d, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 2.83 (d, 2H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 3.85-3.87 (m, 1H), 4.96 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.35 (d, 1H, <i>J</i> = 4.8 Hz), 7.26-7.33 (m, 5H), 8.14 (d, 1H, <i>J</i> = 4.8 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 22.6, 28.4, 32.5, 47.2, 48.0, 52.4, 63.4, 110.4, 127.1, 128.3, 129.2, 138.5, 157.5, 161.9, 171.1.</p> <p>LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 325.2.</p>	

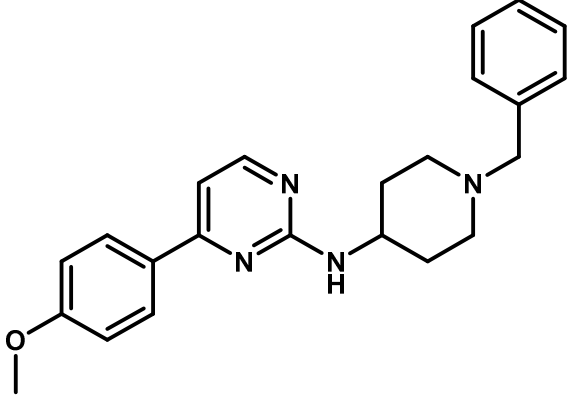
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-cyclopentylpyrimidin-2-amine dihydrochloride 	1e
<p>Empirical formula : C₂₁H₂₈N₄.2HCl</p> <p>Molecular weight : 409.40 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 30 %</p> <p>mp : > 200 °C</p> <p>LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 337.2.</p>	
<p>Following general procedure A, using 17e (85 mg, 0.46 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (190.4 μL, 0.93 mmol) in DMSO (4.6 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 1e was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (460.0 μL, 2M, 2.0 equiv.) in MeOH to afford 1e.HCl as a white solid (55 mg, 0.13 mmol, 30%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.60-1.79 (m, 8H), 1.99 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 2.07 (d, 2H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 2.26 (t, 2H, <i>J</i> = 9.6 Hz), 2.88-2.94 (m, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.85-3.88 (m, 1H), 4.95 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 6.41 (d, 1H, <i>J</i> = 4.8 Hz), 7.27-7.35 (m, 5H), 8.12 (d, 1H, <i>J</i> = 4.8 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 26.0, 32.1, 32.8, 47.4, 47.8, 52.3, 63.1, 108.7, 127.4, 128.4, 129.5, 157.6, 161.8, 175.5.</p>	

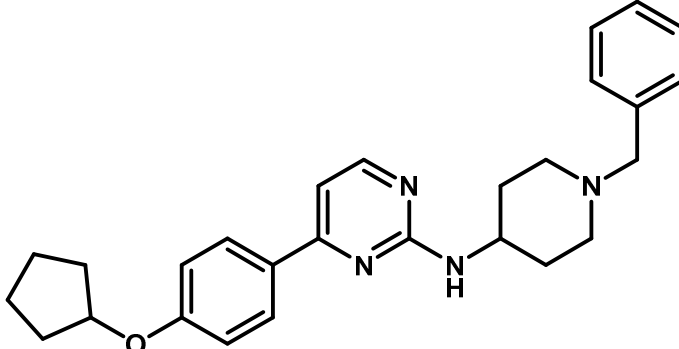
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-(2-methoxyphenyl)pyrimidin-2-amine hydrochloride 	1f
<p>Empirical formula : C₂₃H₂₆N₄O.HCl</p> <p>Molecular weight : 410.94 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 56 %</p> <p>mp : 89-91 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 17f (80 mg, 0.36 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (148.4 μL, 0.73 mmol) in DMSO (0.7 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 1f was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (75.0 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (7.0 mL) to afford 1f.HCl as a white solid (84 mg, 0.20 mmol, 56%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.51 (q, 2H, <i>J</i> = 12.7 Hz), 2.01 (d, 2H, <i>J</i> = 12.7 Hz), 2.14 (t, 2H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 2.77 (d, 2H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 3.46 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.83-3.91 (m, 1H), 5.05 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 6.91 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.99 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.05 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.18-7.26 (m, 5H), 7.33 (t, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.79 (br s, 1H), 8.20 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.4, 47.9, 52.3, 55.6, 63.3, 111.5, 121.0, 127.0, 127.2, 128.2, 129.2, 130.7, 131.1, 138.5, 157.5, 157.8, 162.0, 163.9.</p>	

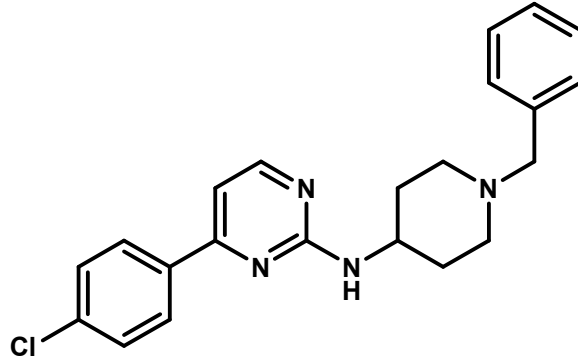
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-(2-chlorophenyl)pyrimidin-2-amine hydrochloride 	1g
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₃ClN₄·HCl</p> <p>Molecular weight : 415.36 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 74 %</p> <p>mp : 90-92 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 17g (41 mg, 0.18 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (74.4 μL, 0.63 mmol) in DMSO (0.3 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 1g was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (61.5 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (5.9 mL) to afford 1g.HCl as a white solid (56 mg, 0.13 mmol, 74%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.51 (q, 2H, <i>J</i> = 12.8 Hz), 2.00 (d, 2H, <i>J</i> = 12.8 Hz), 2.14 (t, 2H, <i>J</i> = 10.8 Hz), 2.77 (d, 2H, <i>J</i> = 10.8 Hz), 3.46 (s, 2H), 3.84-3.88 (m, 1H), 5.10 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 6.79 (d, 1H, <i>J</i> = 5.0 Hz), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 6H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 8.26 (d, 1H, <i>J</i> = 5.0 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.3, 47.8, 52.2, 63.2, 111.1, 127.0, 127.1, 128.2, 129.2, 130.3, 130.4, 131.0, 132.2, 137.7, 138.4, 157.8, 161.9, 165.1.</p>	

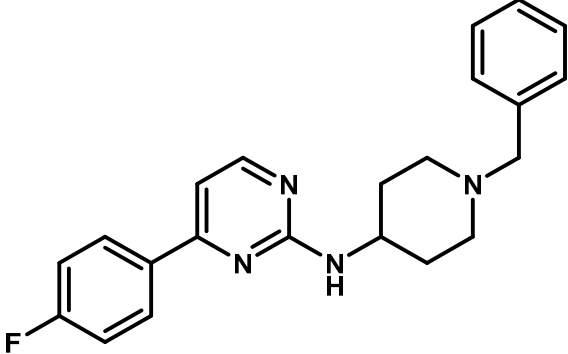
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-(3-methoxyphenyl)pyrimidin-2-amine hydrochloride 	1h
<p>Empirical formula : C₂₃H₂₆N₄O.HCl</p> <p>Molecular weight : 410.94 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 65 %</p> <p>mp : 251-256 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 17h (93 mg, 0.42 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (172.5 μL, 0.84 mmol) in DMSO (0.8 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 1h was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (52.7 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (5.0 mL) to afford 1h.HCl as a white solid (112 mg, 0.27 mmol, 65%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.52 (q, 2H, <i>J</i> = 13.2 Hz), 2.02 (d, 2H, <i>J</i> = 13.2 Hz), 2.15 (t, 2H, <i>J</i> = 10.8 Hz), 2.77 (d, 2H, <i>J</i> = 10.8 Hz), 3.46 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.87-3.90 (m, 1H), 5.06 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 6.86 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 6.94 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.6 Hz, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.18-7.26 (m, 5H), 7.30 (t, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.48 (d, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.52 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.4, 48.1, 52.3, 55.4, 63.2, 106.6, 112.2, 116.3, 119.4, 127.0, 128.2, 129.2, 129.7, 138.5, 139.0, 158.6, 160.0, 162.0.</p>	

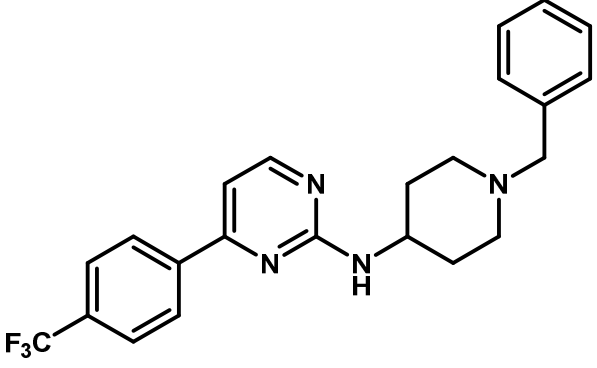
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-(3-chlorophenyl)pyrimidin-2-amine hydrochloride 	1i
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₃ClN₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 415.36 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 69 %</p> <p>mp : 86-89 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 17i (87 mg, 0.39 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (158.0 μL, 0.77 mmol) in DMSO (0.7 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 1i was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (130.0 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (12.5 mL) to afford 1i.HCl as a white solid (111 mg, 0.27 mmol, 69%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.52 (q, 2H, <i>J</i> = 12.7 Hz), 2.01 (d, 2H, <i>J</i> = 12.7 Hz), 2.16 (t, 2H, <i>J</i> = 11.8 Hz), 2.79 (d, 2H, <i>J</i> = 11.8 Hz), 3.47 (s, 2H), 3.86-3.90 (m, 1H), 5.09 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 6.83 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.22-7.37 (m, 6H), 7.78 (d, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.93 (t, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 8.28 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.3, 48.1, 52.3, 63.2, 106.4, 125.0, 127.0, 127.2, 128.2, 129.2, 129.9, 130.4, 134.9, 138.4, 139.4, 158.9, 162.0, 163.4.</p>	

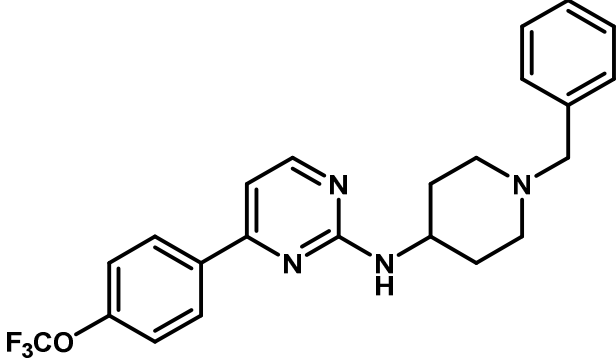
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-(4-methoxyphenyl)pyrimidin-2-amine hydrochloride 	1j
<p>Empirical formula : C₂₃H₂₆N₄O.HCl</p> <p>Molecular weight : 410.94 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 83 %</p> <p>mp : 253-254 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 17j (80 mg, 0.36 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (148.4 μL, 0.73 mmol) in DMSO (0.7 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 1j was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (136.5 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (13.1 mL) to afford 1j.HCl as a white solid (124 mg, 0.30 mmol, 83%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.51 (q, 2H, <i>J</i> = 9.7 Hz), 2.01 (d, 2H, <i>J</i> = 11.0 Hz), 2.15 (t, 2H, <i>J</i> = 10.8 Hz), 2.78 (d, 2H, <i>J</i> = 11.5 Hz), 3.46 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.89 (br s, 1H), 5.00 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 6.81 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 6.90 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.17-7.26 (m, 5H), 7.90 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 8.19 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 30.3, 32.4, 52.3, 55.4, 63.2, 105.7, 114.1, 127.0, 128.2, 128.4, 129.2, 129.9, 138.5, 158.3, 161.7, 162.0, 164.3.</p>	

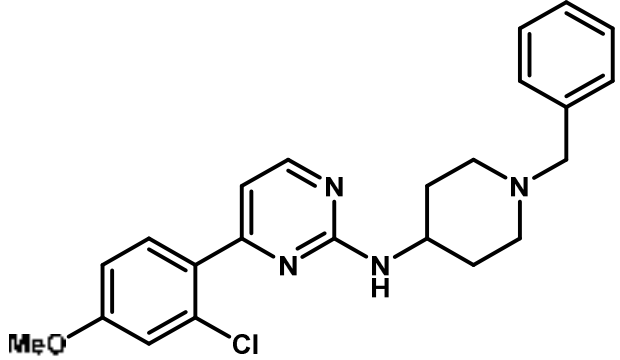
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-(4-cyclopentyloxyphenyl)pyrimidin-2-amine hydrochloride 	1k
<p>Empirical formula : C₂₇H₃₂N₄O.HCl</p> <p>Molecular weight : 465.03 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 54 %</p> <p>mp : 67-70 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 17k (57 mg, 0.21 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (84.9 μL, 0.41 mmol) in DMSO (0.4 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 1k was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (32.0 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (3.0 mL) to afford 1k.HCl as a white solid (52 mg, 0.11 mmol, 54%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.48-1.57 (m, 4H), 1.70-1.87 (m, 6H), 2.01 (d, 2H, <i>J</i> = 10.7 Hz), 2.16 (t, 2H, <i>J</i> = 10.7 Hz), 2.79 (d, 2H, <i>J</i> = 10.7 Hz), 3.47 (s, 2H), 3.89 (br s, 1H), 4.75 (br s, 1H), 5.01 (d, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 6.81 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 6.86 (d, 2H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.18-7.26 (m, 5H), 7.87 (d, 2H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 8.18 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 24.1, 32.4, 32.9, 48.0, 52.3, 63.2, 79.4, 105.7, 115.6, 127.0, 128.2, 128.4, 129.2, 129.4, 138.3, 158.2, 160.3, 161.9, 164.5.</p>	

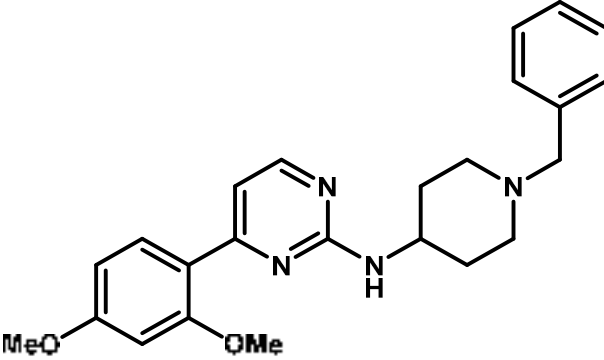
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-(4-chlorophenyl)pyrimidin-2-amine hydrochloride 	1l
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₃ClN₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 415.36 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 74 %</p> <p>mp : 264-266 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 17l (36 mg, 0.16 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (65.5 μL, 0.32 mmol) in DMSO (0.3 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 1l was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (37.0 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (3.6 mL) to afford 1l.HCl as a yellow solid (49 mg, 0.12 mmol, 74%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.52 (q, 2H, <i>J</i> = 10.0 Hz), 2.01 (d, 2H, <i>J</i> = 11.3 Hz), 2.15 (t, 2H, <i>J</i> = 10.8 Hz), 2.78 (d, 2H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 3.47 (s, 2H), 3.87 (br s, 1H), 5.04 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 6.83 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.17-7.26 (m, 5H), 7.36 (d, 2H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.87 (d, 2H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 8.24 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 30.4, 32.4, 52.3, 63.2, 106.1, 114.1, 127.0, 128.2, 128.3, 128.9, 129.2, 135.9, 136.6, 138.4, 158.8, 162.0.</p>	

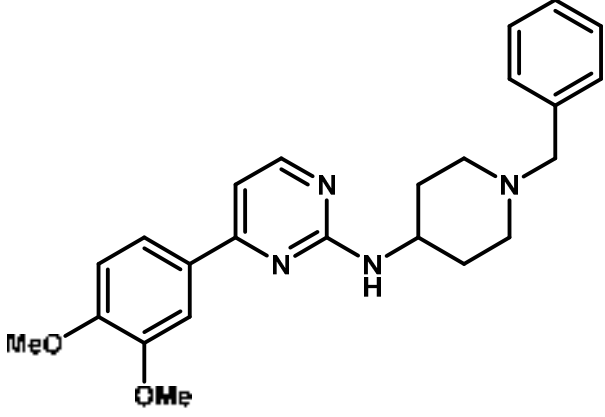
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-(4-fluorophenyl)pyrimidin-2-amine hydrochloride 	1m
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₃FN₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 398.90 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 67 %</p> <p>mp : 252-256 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 17m (77 mg, 0.37 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (151.0 μL, 0.74 mmol) in DMSO (0.7 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 1m was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (123.0 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (11.8 mL) to afford 1m.HCl as a white solid (99 mg, 0.25 mmol, 67%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.52 (q, 2H, <i>J</i> = 12.5 Hz), 2.01 (d, 2H, <i>J</i> = 12.5 Hz), 2.15 (t, 2H, <i>J</i> = 11.5 Hz), 2.79 (d, 2H, <i>J</i> = 11.5 Hz), 3.47 (s, 2H), 3.85-3.92 (m, 1H), 5.06 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.82 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 7.06 (t, 2H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 4H), 7.93 (dd, 2H, <i>J</i> = 5.3 Hz, <i>J</i> = 8.5 Hz), 8.23 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz).</p> <p>¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) : δ -110.4.</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.4, 48.1, 52.3, 63.2, 106.0, 115.7 (d, <i>J</i> = 21.3 Hz), 127.0, 128.2, 128.9 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 129.2, 133.6, 138.4, 158.7, 162.0, 163.1, 165.6.</p>	

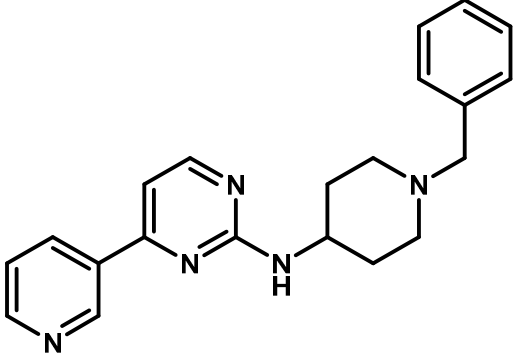
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-(4-trifluoromethylphenyl)pyrimidin-2-amine hydrochloride 	1n
<p>Empirical formula : C₂₃H₂₃F₃N₄·HCl</p> <p>Molecular weight : 448.91 g·mol⁻¹</p> <p>Yield : 82 %</p> <p>mp : 289-291 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 17n (76 mg, 0.29 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (120.3 μL, 0.59 mmol) in DMSO (0.6 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 1n was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (90.0 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (8.0 mL) to afford 1n.HCl as a white solid (109 mg, 0.24 mmol, 82%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.52 (q, 2H, <i>J</i> = 11.7 Hz), 2.01 (d, 2H, <i>J</i> = 10.8 Hz), 2.15 (t, 2H, <i>J</i> = 10.8 Hz), 2.79 (d, 2H, <i>J</i> = 11.7 Hz), 3.47 (s, 2H), 3.89 (br s, 1H), 5.09 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 6.88 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.25 (d, 4H, <i>J</i> = 4.3 Hz), 7.64 (d, 2H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 8.03 (d, 2H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 8.29 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) : δ -62.7.</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.3, 48.2, 52.3, 63.2, 106.6, 124.0 (q, <i>J</i> = 272.9 Hz), 125.6 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz), 127.0, 127.3, 128.1, 128.2, 129.2, 131.9, 132.3, 138.4, 140.9, 159.1, 162.1.</p>	

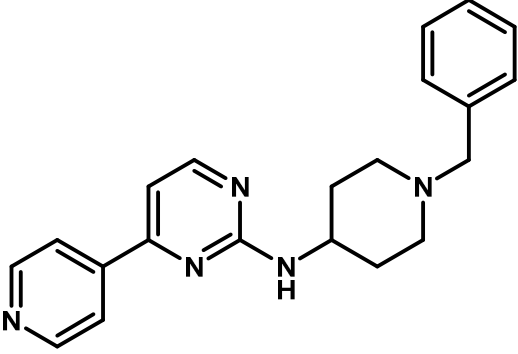
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-(4-trifluoromethoxyphenyl)pyrimidin-2-amine hydrochloride 	1o
<p>Empirical formula : C₂₃H₂₃F₃N₄O.HCl</p> <p>Molecular weight : 464.91 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 92 %</p> <p>mp : 285-287 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 17o (84 mg, 0.31 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (125.2 μL, 0.61 mmol) in DMSO (0.6 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 1o was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (110.0 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (10.0 mL) to afford 1o.HCl as a white solid (131 mg, 0.28 mmol, 92%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.52 (q, 2H, <i>J</i> = 10.7 Hz), 2.01 (d, 1H, <i>J</i> = 10.7 Hz), 2.15 (t, 2H, <i>J</i> = 11.5 Hz), 2.79 (d, 2H, <i>J</i> = 11.5 Hz), 3.47 (s, 2H), 3.88 (br s, 1H), 5.07 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 6.84 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.17-7.27 (m, 7H), 7.96 (d, 2H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 8.26 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) : δ -57.7.</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.4, 48.1, 52.3, 63.2, 106.2, 120.4 (q, <i>J</i> = 258.2 Hz), 120.9, 127.0, 128.2, 128.6, 129.2, 136.1, 138.4, 150.9, 158.9, 162.0, 163.4.</p>	

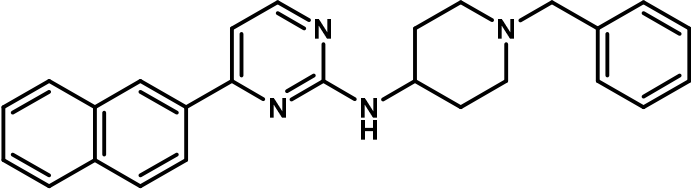
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)pyrimidin-2-amine hydrochloride 	1p
<p>Empirical formula : C₂₃H₂₅ClN₄O.HCl</p> <p>Molecular weight : 445.39 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 74 %</p> <p>mp : 114-117 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 17p (80 mg, 0.31 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (128.3 μL, 0.63 mmol) in DMSO (0.6 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 1p was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (70.0 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (7.0 mL) to afford 1p.HCl as a white solid (103 mg, 0.23 mmol, 74%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.51 (q, 2H, <i>J</i> = 10.8 Hz), 2.01 (d, 2H, <i>J</i> = 11.4 Hz), 2.15 (t, 2H, <i>J</i> = 10.8 Hz), 2.78 (d, 2H, <i>J</i> = 11.4 Hz), 3.47 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.87 (br s, 1H), 5.05 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 6.82-6.86 (m, 2H), 6.93 (d, 1H, <i>J</i> = 2.5 Hz), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.27 (d, 4H, <i>J</i> = 4.4 Hz), 7.50 (d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 8.24 (d, 1H, <i>J</i> = 5.0 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.4, 47.9, 52.2, 55.6, 63.2, 111.0, 113.3, 115.6, 127.0, 128.2, 129.2, 130.0, 132.0, 133.1, 138.4, 157.6, 160.7, 161.9, 164.6.</p>	

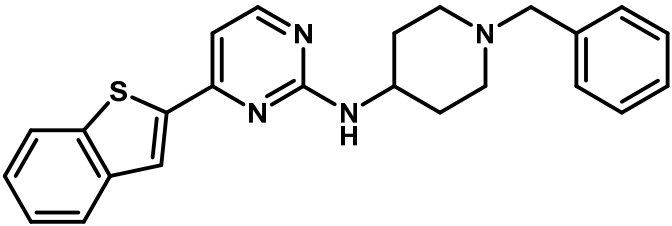
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-(2,4-dimethoxyphenyl)pyrimidin-2-amine hydrochloride 	1q
<p>Empirical formula : C₂₄H₂₈N₄O₂.HCl</p> <p>Molecular weight : 440.97 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 53 %</p> <p>mp : 243-244 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 17q (68 mg, 0.27 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (111.0 μL, 0.54 mmol) in DMSO (0.5 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 1q was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (62.5 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (6.0 mL) to afford 1q.HCl as a white solid (64 mg, 0.14 mmol, 53%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.50 (d, 2H, <i>J</i> = 10.5 Hz), 2.00 (d, 2H, <i>J</i> = 10.8 Hz), 2.15 (t, 2H, <i>J</i> = 10.8 Hz), 2.77 (d, 2H, <i>J</i> = 10.5 Hz), 3.46 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.86 (br s, 1H), 4.93 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.45 (s, 1H), 6.53 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.08 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.25 (d, 4H, <i>J</i> = 4.1 Hz), 7.86 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 8.16 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.4, 47.9, 52.3, 55.4, 55.5, 63.3, 98.8, 105.2, 111.0, 119.9, 127.0, 128.2, 129.2, 131.8, 138.4, 157.4, 159.4, 161.8, 162.4, 163.3.</p>	

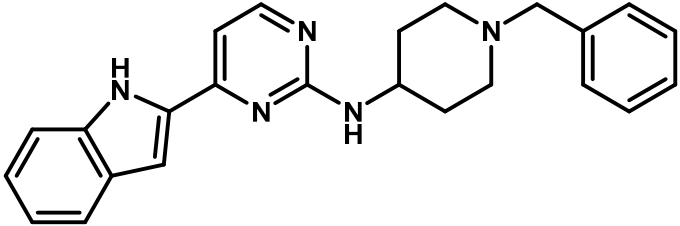
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-(2,3-dimethoxyphenyl)pyrimidin-2-amine hydrochloride 	1r
<p>Empirical formula : C₂₄H₂₈N₄O₂.HCl</p> <p>Molecular weight : 440.97 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 75 %</p> <p>mp : 242-244 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 17r (104 mg, 0.41 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (169.8 μL, 0.83 mmol) in DMSO (0.8 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 1r was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (133.0 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (12.0 mL) to afford 1r.HCl as a white solid (138 mg, 0.31 mmol, 75%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.53 (q, 2H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 2.02 (d, 2H, <i>J</i> = 11.7 Hz), 2.14 (t, 2H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 2.79 (d, 2H, <i>J</i> = 11.7 Hz), 3.46 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H), 5.04 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.83 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 6.86 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.25 (d, 4H, <i>J</i> = 4.3 Hz), 7.50 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.59 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.4, 48.2, 52.3, 55.9, 56.0, 63.2, 105.8, 109.7, 110.9, 120.0, 127.0, 128.2, 129.2, 130.2, 138.4, 149.1, 151.2, 158.3, 161.9, 164.3.</p>	

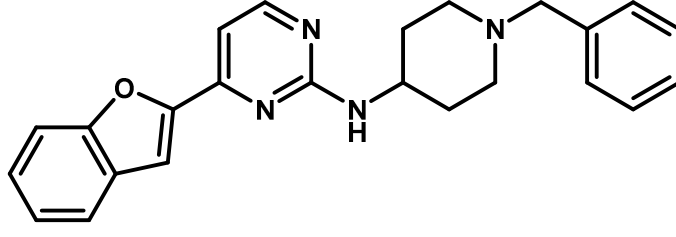
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amine trihydrochloride 	1s
<p>Empirical formula : C₂₁H₂₃N₅·3HCl</p> <p>Molecular weight : 454.82 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 96 %</p> <p>mp : 121-128 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 17s (107 mg, 0.56 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (228.5 μL, 1.12 mmol) in DMSO (1.1 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using EtOAc/MeOH (1:0 to 4:1) as eluent, 1s was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (679.2 μL, 2M, 3.0 equiv.) in MeOH (18.0 mL) to afford 1s.HCl as a yellow solid (244 mg, 0.54 mmol, 96%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.68 (q, 2H, <i>J</i> = 10.2 Hz), 2.12 (d, 2H, <i>J</i> = 12.2 Hz), 2.29 (t, 2H, <i>J</i> = 10.2 Hz), 2.92 (d, 2H, <i>J</i> = 12.2 Hz), 3.61 (s, 2H), 3.97 (br s, 1H), 5.23 (d, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 6.96 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.31-7.41 (m, 5H), 8.28 (d, 1H, <i>J</i> = 9.5 Hz), 8.36 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 8.69 (d, 1H, <i>J</i> = 4.8 Hz), 9.21 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 31.9, 47.9, 52.1, 62.9, 106.4, 123.5, 127.4, 128.4, 129.4, 133.0, 134.3, 148.5, 151.3, 159.0, 162.0.</p>	

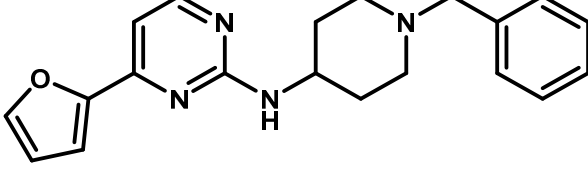
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-(pyridin-4-yl)pyrimidin-2-amine trihydrochloride 	1t
<p>Empirical formula : C₂₁H₂₃N₅.3HCl</p> <p>Molecular weight : 454.82 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 54 %</p> <p>mp : 227-229 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 17t (40 mg, 0.21 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (85.4 μL, 0.42 mmol) in DMSO (0.4 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using EtOAc/MeOH (1:0 to 4:1) as eluent, 1t was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (154.5 μL, 2M, 3.0 equiv.) in MeOH (5.0 mL) to afford 1t.HCl as a yellow solid (51 mg, 0.11 mmol, 54%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.56 (q, 2H, <i>J</i> = 11.3 Hz), 2.01 (d, 2H, <i>J</i> = 11.3 Hz), 2.18 (t, 2H, <i>J</i> = 10.7 Hz), 2.81 (d, 2H, <i>J</i> = 10.7 Hz), 3.49 (s, 2H), 3.88 (br s, 1H), 5.22 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz), 6.89 (d, 1H, <i>J</i> = 5.0 Hz), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 4H), 7.76 (d, 2H, <i>J</i> = 4.3 Hz), 8.31 (d, 1H, <i>J</i> = 5.0 Hz), 8.65 (d, 2H, <i>J</i> = 4.3 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.1, 48.1, 52.2, 63.1, 106.6, 120.9, 127.2, 128.3, 129.3, 144.8, 150.5, 159.4, 162.1.</p>	

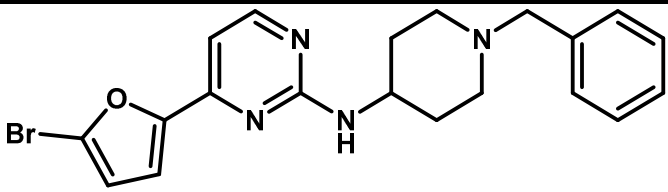
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-(naphthalen-2-yl)pyrimidin-2-amine hydrochloride 	1u
<p>Empirical formula : C₂₆H₂₆N₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 430.97 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 80 %</p> <p>mp : 279-281 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 17u (141 mg, 0.59 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (239.7 μL, 1.17 mmol) in DMSO (1.1 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 1u was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (203.8 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (18.0 mL) to afford 1u.HCl as a yellow solid (201 mg, 0.47 mmol, 80%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.54 (q, 2H, <i>J</i> = 12.2 Hz), 2.04 (d, 2H, <i>J</i> = 12.2 Hz), 2.17 (t, 2H, <i>J</i> = 11.4 Hz), 2.79 (d, 2H, <i>J</i> = 11.4 Hz), 3.47 (s, 2H), 3.93 (br s, 1H), 5.10 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.01 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 4H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.77-7.80 (m, 1H), 7.83-7.88 (m, 2H), 8.03 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 8.28 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 8.42 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.4, 48.1, 52.3, 63.3, 106.7, 124.1, 126.4, 127.0, 127.1, 127.2, 127.7, 128.2, 128.4, 128.9, 129.2, 133.2, 134.5, 134.8, 138.5, 158.6, 162.1, 164.8.</p>	

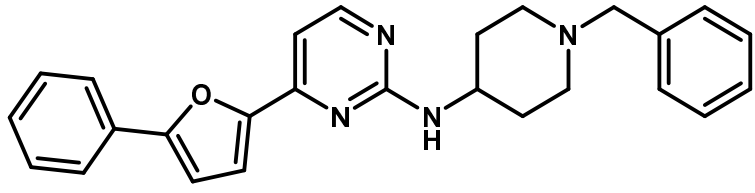
• 4-(1-Benzylthiophen-2-yl)- <i>N</i> -(1-benzylpiperidin-4-yl)pyrimidin-2-amine	1v
Empirical formula : C ₂₄ H ₂₄ N ₄ S Molecular weight : 400.54 g.mol ⁻¹ Yield : 70 % mp : 195-197 °C	
<p>Following general procedure A, using 17v (96 mg, 0.39 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (159.2 μL, 0.79 mmol) in DMSO (0.7 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 1v was obtained as a white solid (110 mg, 0.27 mmol, 70%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 1.55 (q, 2H, <i>J</i> = 11.5 Hz), 1.90 (br s, 2H), 2.04 (br s, 2H), 2.82 (d, 2H, <i>J</i> = 11.5 Hz), 3.47 (s, 2H), 3.77 (br s, 1H), 7.20 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 4H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.88-7.91 (m, 1H), 8.01 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 8.25 (s, 1H), 8.34 (d, 1H, <i>J</i> = 4.9 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 32.0, 48.6, 52.8, 62.7, 105.1, 123.3, 125.1, 125.3, 126.3, 127.3, 128.6, 129.2, 139.2, 140.3, 140.6, 159.4, 162.1.</p>	

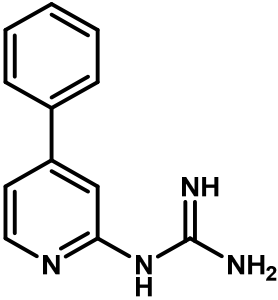
• <i>N</i> -(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-(1H-indol-2-yl)pyrimidin-2-amine dihydrochloride	1w
Empirical formula : C ₂₄ H ₂₅ N ₅ .2HCl Molecular weight : 456.41 g.mol ⁻¹ Yield : 39 % mp : 233-235 °C LC/MS (ESI) : [M+H] ⁺ 384.1.	
<p>Following general procedure A, using 17w (89 mg, 0.39 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (158.6 μL, 0.78 mmol) in DMSO (3.8 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (4:1 to 0:1) as eluent, 1w was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (150.0 μL, 2M, 2.0 equiv.) in MeOH to afford 1w.HCl as a white solid (68 mg, 0.15 mmol, 39%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.91 (br s, 2H), 2.17 (d, 2H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 2.46 (br s, 2H), 3.06 (br s, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.00 (br s, 1H), 5.13 (d, 1H, <i>J</i> = 6.4 Hz), 7.00 (d, 1H, <i>J</i> = 5.2 Hz), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.26-7.27 (m, 1H), 7.36-7.45 (m, 6H), 7.66 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 8.27 (d, 1H, <i>J</i> = 5.2 Hz), 9.46 (br s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 31.7, 52.2, 62.3, 103.0, 105.0, 112.2, 119.7, 121.0, 123.1, 126.8, 127.9, 128.1, 128.7, 135.6, 137.2, 138.7, 158.3, 161.7.</p>	

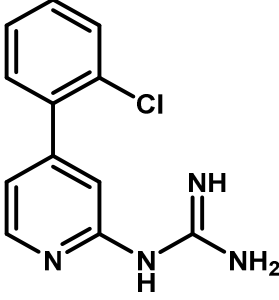
<ul style="list-style-type: none"> 4-(1-Benzofuran-2-yl)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)pyrimidin-2-amine dihydrochloride 	1x
<p>Empirical formula : C₂₄H₂₄N₄O.2HCl</p> <p>Molecular weight : 457.40 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 64 %</p> <p>mp : > 250 °C</p> <p>LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 385.1.</p>	
<p>Following general procedure A, using 17x (71 mg, 0.31 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (126.0 μL, 0.62 mmol) in DMSO (3.0 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (2:3 to 1:4) as eluent, 1x was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (100.0 μL, 2M, 2.0 equiv.) in MeOH to afford 1x.HCl as a white solid (90 mg, 0.20 mmol, 64%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 1.54 (q, 2H, <i>J</i> = 9.6 Hz), 1.87 (br s, 2H), 2.04 (br s, 2H), 2.82 (d, 2H, <i>J</i> = 10.8 Hz), 3.47 (s, 2H), 3.80 (br s, 1H), 7.06 (br s, 1H), 7.25-7.34 (m, 7H), 7.43 (t, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.64-7.69 (m, 2H), 7.77 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 8.41 (d, 1H, <i>J</i> = 4.8 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 32.2, 48.1, 52.3, 63.2, 105.9, 107.5, 111.9, 122.1, 123.5, 126.2, 127.3, 128.4, 129.4, 137.9, 153.9, 155.7, 156.5, 159.1, 161.9.</p>	

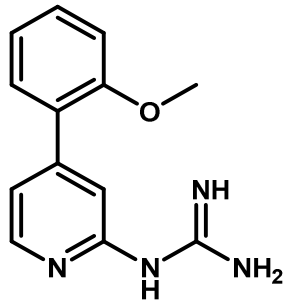
<ul style="list-style-type: none"> N-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-(furan-2-yl)pyrimidin-2-amine hydrochloride 	1y
<p>Empirical formula : C₂₀H₂₂N₄O.HCl</p> <p>Molecular weight : 370.88 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 92 %</p> <p>mp : 86-88 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 17y (50 mg, 0.28 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (113.3 μL, 0.55 mmol) in DMSO (0.5 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 1y was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (117.5 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (7.0 mL) to afford 1y.HCl as a white solid (95 mg, 0.25 mmol, 92%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.50 (q, 2H, <i>J</i> = 13.7 Hz), 1.99 (d, 2H, <i>J</i> = 13.7 Hz), 2.14 (t, 2H, <i>J</i> = 11.5 Hz), 2.78 (d, 2H, <i>J</i> = 11.5 Hz), 3.46 (s, 2H), 3.84 (br s, 1H), 5.02 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.46 (br s, 1H), 6.78 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.04 (d, 1H, <i>J</i> = 3.3 Hz), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.25 (d, 4H, <i>J</i> = 4.4 Hz), 7.48 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.3, 48.0, 52.2, 63.2, 104.6, 111.4, 112.1, 127.0, 128.2, 129.2, 138.3, 144.5, 156.2, 158.5, 161.8.</p>	

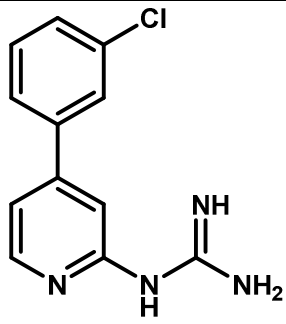
• <i>N</i> -(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-(5-bromofuran-2-yl)pyrimidin-2-amine		1za
Empirical formula : C ₂₀ H ₂₁ BrN ₄ O Molecular weight : 413.31 g.mol ⁻¹ Yield : 59 %		
<p>Following general procedure A, using 17ya (61 mg, 0.23 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (96.2 μL, 0.47 mmol) in DMSO (0.4 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 1za was obtained as a colorless oil (58 mg, 0.14 mmol, 59%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.50 (q, 2H, <i>J</i> = 12.5 Hz), 2.00 (d, 2H, <i>J</i> = 12.5 Hz), 2.14 (t, 2H, <i>J</i> = 11.5 Hz), 2.78 (d, 2H, <i>J</i> = 11.5 Hz), 3.47 (s, 2H), 3.83 (br s, 1H), 5.08 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.39 (d, 1H, <i>J</i> = 3.5 Hz), 6.77 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.01 (d, 1H, <i>J</i> = 3.5 Hz), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.27 (d, 4H, <i>J</i> = 4.3 Hz), 8.23 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.3, 48.0, 52.3, 63.2, 104.3, 113.4, 114.1, 124.7, 127.0, 128.2, 129.2, 138.4, 154.2, 155.1, 158.8, 161.8.</p>		

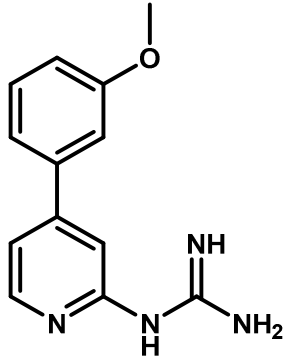
• <i>N</i> -(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-(5-phenylfuran-2-yl)pyrimidin-2-amine dihydrochloride		1z
Empirical formula : C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O.2HCl Molecular weight : 483.43 g.mol ⁻¹ Yield : 60 % mp : 140-142 °C		
<p>Following general procedure E, using 1za (57 mg, 0.14 mmol) and phenylboronic acid (20 mg, 0.17 mmol) in a mixture MeCN (0.3 mL) and water (0.3 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 1z was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (50.4 μL, 2M, 2.0 equiv.) in MeOH (3.0 mL) to afford 1z.HCl as a yellow solid (40 mg, 0.08 mmol, 60%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.56-1.65 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.20-2.28 (m, 2H), 2.83-2.88 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.88 (br s, 1H), 5.04 (d, 1H, <i>J</i> = 6.8 Hz), 6.71 (m, 1H, <i>J</i> = 3.6 Hz), 6.90 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.14 (d, 1H, <i>J</i> = 3.6 Hz), 7.18 (s, 1H), 7.20-7.31 (m, 5H), 7.34 (t, 2H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.68 (d, 2H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.22 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 31.6, 47.6, 51.8, 62.7, 104.6, 107.6, 113.6, 124.2, 127.5, 128.2, 128.3, 128.8, 129.5, 130.1, 155.8, 156.0, 158.4, 161.6.</p>		

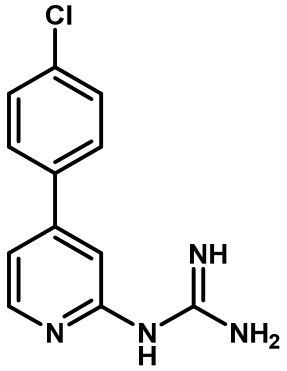
• 1-(4-Phenylpyridin-2-yl)guanidine hydrochloride	2a
<p>Empirical formula : C₁₂H₁₂N₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 248.71 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 76 %</p> <p>mp : 206-208 °C</p>	
<p>Following general procedure O, using 57a (100 mg, 0.24 mmol) in a mixture HCl (1.2 mL, 2M in Et₂O) and Et₂O (1.0 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05% HCl/MeOH (7:3 to 1:1) as eluent, 2a was obtained as a white solid (46 mg, 0.19 mmol, 76%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 7.31 (d, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz), 7.47 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz, <i>J</i> = 5.5 Hz), 7.50-7.56 (m, 3H), 7.74 (dd, 2H, <i>J</i> = 1.5 Hz, <i>J</i> = 7.7 Hz), 8.39 (d, 1H, <i>J</i> = 5.5 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, MeOD) : δ 110.2, 117.5, 126.6, 129.0, 129.5, 136.9, 147.0, 151.7, 152.6, 155.8.</p>	

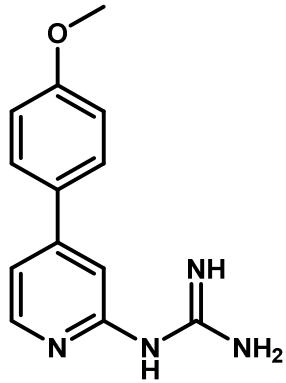
• 1-[4-(2-Chlorophenyl)pyridin-2-yl]guanidine hydrochloride	2b
<p>Empirical formula : C₁₂H₁₁ClN₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 283.16 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 29 %</p> <p>mp : 189-191 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 247.0737 (calcd for C₁₂H₁₂ClN₄H⁺ 247.0745)</p>	
<p>Following general procedure O, using 57b (144 mg, 0.32 mmol) in a mixture HCl (84.4 μL, 37%) and Et₂O (1.3 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05% HCl/MeOH (4:1 to 1:1) as eluent, 2b was obtained as a white solid (26 mg, 0.09 mmol, 29%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 7.16 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.3 Hz, <i>J</i> = 5.3 Hz), 7.44-7.50 (m, 3H), 7.57-7.61 (m, 1H), 8.44 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, MeOD) : δ 113.3, 120.2, 127.3, 130.0, 130.2, 130.6, 131.5, 136.9, 146.4, 150.5, 152.0, 155.8.</p>	

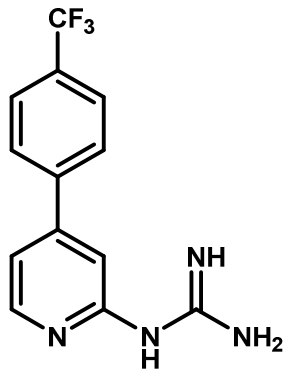
• 1-[4-(2-Methoxyphenyl)pyridin-2-yl]guanidine trifluoroacetate	2c
<p>Empirical formula : C₁₃H₁₄N₄O.C₂F₃O₂H</p> <p>Molecular weight : 356.30 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 61 %</p> <p>mp : 137-138 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 243.1238 (calcd for C₁₃H₁₄N₄OH⁺ 243.1240)</p>	
<p>Following general procedure N, using 57c (94 mg, 0.21 mmol) in a mixture TFA (1.8) and DCM (1.8 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05% TFA/MeOH (7:3 to 2:3) as eluent, 2c was obtained as a white solid (47 mg, 0.13 mmol, 61%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 3.82 (s, 3H), 7.10 (t, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.19 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.25 (s, 1H), 7.32 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.4 Hz, <i>J</i> = 5.4 Hz), 7.41 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.7 Hz, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.47 (td, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz, <i>J</i> = 7.8 Hz), 8.34 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz), 8.44 (s, 4H), 11.22 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 56.1, 112.6, 113.7, 120.3, 121.3, 126.4, 130.5, 131.4, 146.8, 149.3, 152.5, 155.8, 156.8.</p>	

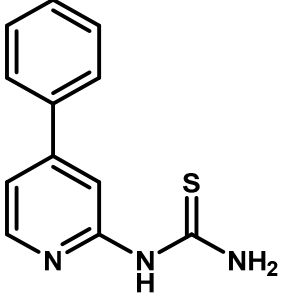
• 1-[4-(3-Chlorophenyl)pyridin-2-yl]guanidine hydrochloride	2d
<p>Empirical formula : C₁₂H₁₁ClN₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 283.16 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 45 %</p> <p>mp : 102-105 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 247.0742 (calcd for C₁₂H₁₂ClN₄H⁺ 247.0745)</p>	
<p>Following general procedure O, using 57d (154 mg, 0.34 mmol) in a mixture HCl (90.3 μL, 37%) and Et₂O (1.4 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05% HCl/MeOH (4:1 to 1:1) as eluent, 2d was obtained as a yellow solid (44 mg, 0.16 mmol, 45%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 7.33 (s, 1H), 7.48 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.69 (d, 1H, <i>J</i> = 6.5 Hz), 7.76 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, MeOD) : δ 110.5, 117.6, 125.2, 126.7, 129.4, 130.6, 134.9, 138.9, 147.2, 150.3, 152.6, 155.8.</p>	

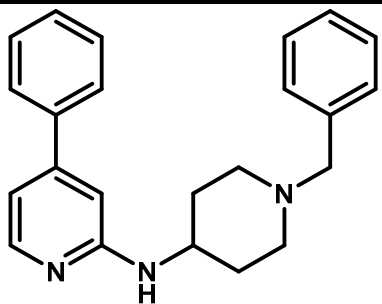
• 1-[4-(3-Methoxyphenyl)pyridin-2-yl]guanidine hydrochloride	2e
<p>Empirical formula : C₁₃H₁₄N₄O.HCl</p> <p>Molecular weight : 278.74 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 59 %</p> <p>mp : 107-110 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 243.1243 (calcd for C₁₃H₁₄N₄OH⁺ 243.1240)</p>	
<p>Following general procedure O, using 57e (238 mg, 0.54 mmol) in a mixture HCl (850 μL, 37%) and Et₂O (2.2 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05% HCl/MeOH (4:1 to 1:1) as eluent, 2e was obtained as white solid (89 mg, 0.32 mmol, 59%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.73 (s, 3H), 6.82 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.94 (t, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.00-7.03 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.22 (t, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.05 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 8.30 (s, 4H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 55.4, 111.5, 112.6, 114.7, 117.0, 119.3, 130.2, 138.6, 146.6, 151.1, 153.8, 156.5, 160.0.</p>	

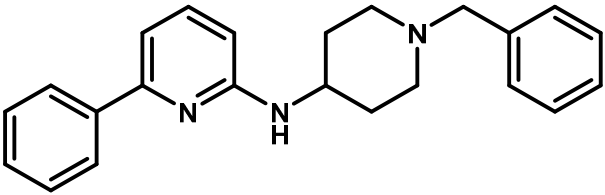
• 1-[4-(4-Chlorophenyl)pyridin-2-yl]guanidine hydrochloride	2f
<p>Empirical formula : C₁₂H₁₁ClN₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 283.16 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 68 %</p> <p>mp : 255-256 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 247.0742 (calcd for C₁₂H₁₂ClN₄H⁺ 247.0745)</p>	
<p>Following general procedure O, using 57f (30 mg, 0.07 mmol) in a mixture HCl (100.0 μL, 37%) and Et₂O (0.5 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05% HCl/MeOH (4:1 to 1:1) as eluent, 2d was obtained as a white solid (13 mg, 0.04 mmol, 68%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 7.29 (d, 1H, <i>J</i> = 1.4 Hz), 7.50 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.4 Hz, <i>J</i> = 5.4 Hz), 7.58 (d, 2H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.76 (d, 2H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 8.42 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, MeOD) : δ 110.1, 117.4, 128.3, 129.1, 147.2.</p>	

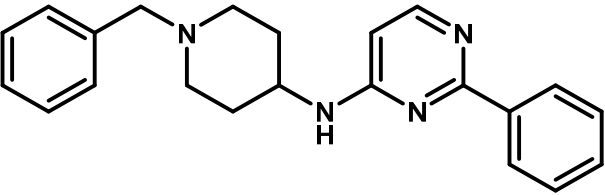
• 1-[4-(4-Methoxyphenyl)pyridin-2-yl]guanidine hydrochloride	2g
<p>Empirical formula : C₁₃H₁₄N₄O.HCl</p> <p>Molecular weight : 278.74 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 63 %</p> <p>mp : 283-284 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 243.1237 (calcd for C₁₃H₁₄N₄OH⁺ 243.1240)</p>	
<p>Following general procedure O, using 57g (140 mg, 0.32 mmol) in a mixture HCl (0.8 mL, 2M in Et₂O) and Et₂O (1.0 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05% HCl/MeOH (4:1 to 1:1) as eluent, 2g was obtained as white solid (55 mg, 0.20 mmol, 63%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 3.82 (s, 3H), 7.10 (d, 2H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.26 (s, 1H), 7.47 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz), 7.71 (d, 2H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 8.31 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz), 8.39 (s, 2H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 55.9, 109.6, 115.3, 117.1, 128.6, 128.9, 147.7, 150.2, 153.1, 155.8, 161.2.</p>	

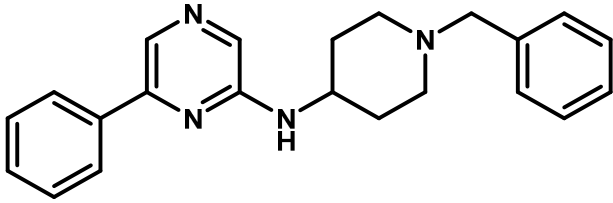
• 1-[4-(4-Trifluoromethylphenyl)pyridin-2-yl]guanidine hydrochloride	2h
<p>Empirical formula : C₁₃H₁₁F₃N₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 316.71 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 41 %</p> <p>mp : 255-256 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 281.1017 (calcd for C₁₃H₁₁F₃N₄H⁺ 281.1009)</p>	
<p>Following general procedure O, using 57h (220 mg, 0.46 mmol) in a mixture HCl (1.0 mL, 37%) and Et₂O (1.9 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05% HCl/MeOH (4:1 to 1:1) as eluent, 2h was obtained as white solid (60 mg, 0.19 mmol, 41%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 7.24 (s, 1H), 7.41 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz), 7.72 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.82 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 8.33 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, MeOD) : δ 110.6, 117.7, 125.8 (q, <i>J</i> = 3.7 Hz), 127.6, 147.3, 150.2, 152.7.</p>	

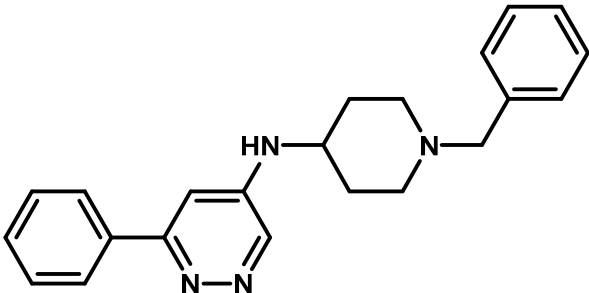
• (4-Phenylpyridin-2-yl)thiourea	2i
<p>Empirical formula : C₁₂H₁₁N₃S</p> <p>Molecular weight : 229.30 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 60 %</p> <p>mp : 207-209 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 230.0736 (calcd for C₁₂H₁₁N₃SH⁺ 230.0746)</p>	
<p>62 (80 mg, 0.24 mmol, 1 equiv.) was dissolved in ethanol (1.8 mL). NaOH (29 mg, 0.72 mmol, 3 equiv.) was dissolved in water (1.8 mL) and added in the previous solution. The resulting solution was heated at reflux for 1 hour. After it was cooled, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in water. The organic phase was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (4:1) as eluent, to afford 2i as a white solid (33 mg, 0.14 mmol, 60%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.37 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz, <i>J</i> = 5.4 Hz), 7.47-7.56 (m, 4H), 7.69 (d, 2H, <i>J</i> = 7.0 Hz), 8.30 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz), 8.93 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 10.59 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 110.3, 116.3, 127.2, 129.8, 130.0, 137.4, 147.2, 150.2, 154.8, 181.2.</p>	

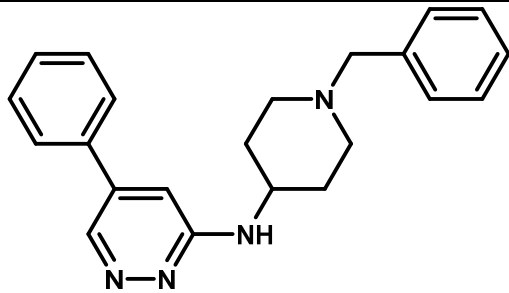
• <i>N</i> -(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-phenylpyridin-2-amine hydrochloride		3
<p>Empirical formula : C₂₃H₂₅N₃.HCl</p> <p>Molecular weight : 379.93 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 69 %</p> <p>mp : 218-220 °C</p>		
<p>A microwave vial under argon was charged with 33 (80 mg, 0.42 mmol, 1.2 equiv.), 4-amino-1-benzylpiperidine (71.9 μL, 0.35 mmol, 1.0 equiv.), Cs₂CO₃ (172 mg, 0.53 mmol, 1.5 equiv.), Pd(OAc)₂ (2 mg, 0.01 mmol, 3 mol%) and BINAP (13 mg, 0.02 mmol, 6 mol%). Anhydrous dioxane (0.4 mL) was added and the vial was properly capped. The reaction vessel was evacuated and backfilled with argon (process repeated 3 times) heated at 105°C for 14 hours. After cooling, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in water and extracted 3 times with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent to afford 3 as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (83.5 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (8.0 mL) to afford 3.HCl as a white solid (92 mg, 0.24 mmol, 69%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.49 (q, 2H, <i>J</i> = 10.0 Hz), 1.97-2.01 (m, 1H), 2.14 (t, 2H, <i>J</i> = 11.4 Hz), 2.78 (d, 2H, <i>J</i> = 11.7 Hz), 3.46 (s, 2H), 3.60-3.64 (m, 1H), 4.47 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 6.46 (s, 1H), 6.69 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.24 (d, 4H, <i>J</i> = 4.4 Hz), 7.30-7.39 (m, 3H), 7.50 (d, 2H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 8.03 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.6, 48.4, 52.2, 63.2, 104.8, 111.6, 126.9, 127.0, 128.2, 128.6, 128.9, 129.2, 138.4, 139.3, 148.6, 150.1, 158.5.</p>		

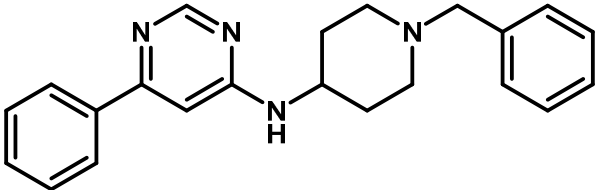
• <i>N</i> -(1-Benzylpiperidin-4-yl)-6-phenylpyridin-2-amine hydrochloride	4
Empirical formula : C ₂₃ H ₂₅ N ₃ .HCl Molecular weight : 379.93 g.mol ⁻¹ Yield : 85 % mp : 230-237 °C	
<p>Following general procedure E, using 30 (1.6 g, 5.30 mmol) and phenylboronic acid (776 mg, 6.36 mmol) in a mixture MeCN (11.5 mL) and water (11.5 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using EtOAc as eluent, 4 was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (2.26 mL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (20.0 mL) to afford 4.HCl as a white solid (1.7 g, 4.51 mmol, 85%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.49 (q, 2H, <i>J</i> = 10.0 Hz), 1.98 (d, 2H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 2.18 (t, 2H, <i>J</i> = 10.0 Hz), 2.84 (d, 2H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 3.54 (s, 2H), 3.83 (br s, 1H), .43 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.49 (d, 1H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.02 (d, 1H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 4H), 7.41-7.45 (m, 3H), 7.98 (d, 2H, <i>J</i> = 7.9 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.1, 47.8, 52.5, 62.6, 108.0, 126.6, 127.5, 128.7, 128.8, 128.9, 129.4, 137.9, 140.1, 154.3, 158.3, 172.5.</p>	

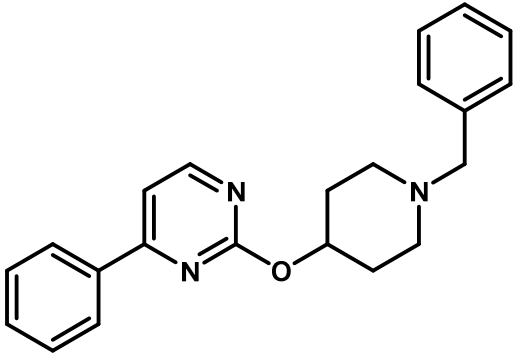
• <i>N</i> -(1-Benzylpiperidin-4-yl)-2-phenylpyrimidin-4-amine hydrochloride	5
Empirical formula : C ₂₂ H ₂₄ N ₄ .HCl Molecular weight : 380.91 g.mol ⁻¹ Yield : 39 % mp : 208-209 °C	
<p>Following general procedure E, using 25a (60 mg, 0.20 mmol) and phenylboronic acid (29 mg, 0.24 mmol) in a mixture MeCN (0.4 mL) and water (0.4 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (0:1) as eluent, 5 was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (140.0 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (7.6 mL) to afford 5.HCl as a white solid (30 mg, 0.08 mmol, 39%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.50 (q, 2H, <i>J</i> = 9.5 Hz), 1.95 (d, 2H, <i>J</i> = 9.5 Hz), 2.14 (t, 2H, <i>J</i> = 10.8 Hz), 2.81 (d, 2H, <i>J</i> = 11.7 Hz), 3.49 (s, 2H), 3.98 (br s, 1H), 6.39 (d, 1H, <i>J</i> = 5.9 Hz), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 4H), 7.44-7.46 (m, 3H), 8.13 (br s, 1H), 8.28-8.31 (m, 2H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 30.9, 31.9, 52.4, 62.7, 127.3, 127.9, 128.6, 128.7, 129.3, 130.5, 138.8, 161.9, 163.0.</p>	

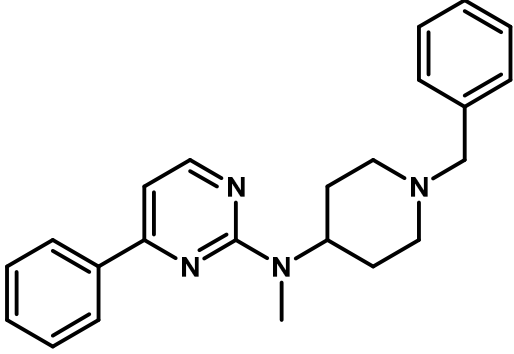
• <i>N</i> -(1-Benzylpiperidin-4-yl)-6-phenylpyrazin-2-amine hydrochloride		6
Empirical formula : C ₂₂ H ₂₄ N ₄ .HCl Molecular weight : 380.91 g.mol ⁻¹ Yield : 80 % mp : 129-134 °C		
<p>Following general procedure E, using 31 (90 mg, 0.30 mmol) and phenylboronic acid (43 mg, 0.36 mmol) in a mixture MeCN (0.6 mL) and water (0.6 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using EtOAc as eluent, 6 was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (95.0 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (9.0 mL) to afford 6.HCl as a yellow solid (91 mg, 0.24 mmol, 80%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.61 (q, 2H, <i>J</i> = 13.2 Hz), 2.11 (d, 2H, <i>J</i> = 11.8 Hz), 2.25 (t, 2H, <i>J</i> = 13.2 Hz), 2.91 (d, 2H, <i>J</i> = 11.8 Hz), 3.57 (s, 2H), 3.85-3.88 (m, 1H), 4.60 (d, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.31-7.49 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.95 (d, 2H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 8.26 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.2, 48.1, 52.2, 63.1, 126.7, 127.2, 128.3, 128.7, 129.2, 129.3, 129.7, 130.2, 137.2, 138.0, 149.8, 153.3.</p>		

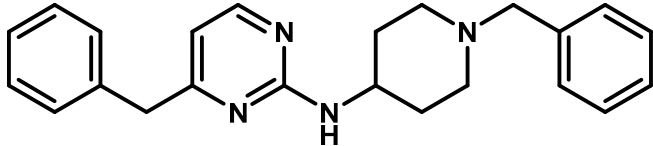
• <i>N</i> -(1-Benzylpiperidin-4-yl)-6-phenylpyridazin-4-amine dihydrochloride		7
Empirical formula : C ₂₂ H ₂₄ N ₄ .2HCl Molecular weight : 417.38 g.mol ⁻¹ Yield : 12 % mp : 106-114 °C		
<p>A microwave vial under argon was charged with 42 (460 mg, 1.36 mmol, 1.0 equiv.), NEt₃ (2.27 mL, 16.37 mmol, 12.0 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (64 mg, 0.05 mmol, 4 mol%) and anhydrous DMF (9.5 mL) and the vial was properly capped. The mixture vessel was evacuated and backfilled with argon (process repeated 3 times) and stirred at rt for 10 mins. A solution of formic acid (51.5 μL, 1.36 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous DMF (0.5 mL) was added and the resulting mixture was heated by microwave irradiation at 100 °C for 45 mins. After cooling, the solution was concentrated under vacuum, to afford 43, which is used without further purification.</p> <p>Following general procedure E, using 43 and phenylboronic acid (250 mg, 2.05 mmol, 1.5 equiv.) in a mixture MeCN (4.3 mL) and water (0.9 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using EtOAc/MeOH (1:0 to 4:1) as eluent, 7 was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (158.8 μL, 2M, 2.0 equiv.) in MeOH (7.6 mL) to afford 7.HCl as a white solid (69 mg, 0.16 mmol, 12% over two steps).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.60 (q, 2H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 2.04 (d, 2H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 2.21 (t, 2H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 2.88 (d, 2H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 3.44 (br s, 1H), 3.55 (s, 2H), 4.66 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.79 (d, 1H, <i>J</i> = 2.5 Hz), 7.26-7.33 (m, 5H), 7.44-7.49 (m, 3H), 7.95 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 8.54 (d, 1H, <i>J</i> = 2.5 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 31.8, 49.0, 51.9, 63.0, 103.4, 127.2, 127.3, 128.3, 128.7, 129.1, 129.5, 137.6, 138.0, 140.0, 144.7, 158.8.</p>		

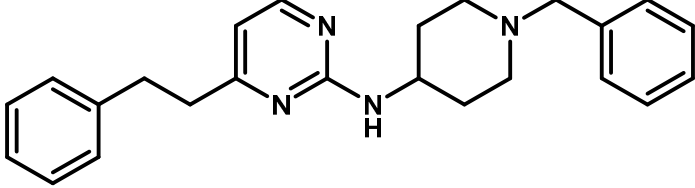
• <i>N</i> -(1-Benzylpiperidin-4-yl)-5-phenylpyridazin-3-amine hydrochloride		8a
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₄N₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 380.91 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 39 %</p> <p>mp : 245-247 °C</p>		
<p>A microwave vial (oven-dried and under argon) was charged with 38 (100 mg, 0.52 mmol, 1.0 equiv.), 4-amino-1-benzylpiperidine (128.8 μL, 0.63 mmol, 1.2 equiv.), Cs₂CO₃ (259 mg, 0.79 mmol, 1.5 equiv.), Pd(OAc)₂ (6 mg, 0.03 mmol, 5 mol%) and JosiPhos (15 mg, 0.03 mmol, 5 mol%). Anhydrous dioxane was added and the vial was properly capped. The mixture vessel was evacuated and backfilled with argon (process repeated 3 times) and heated at 90 °C for 14 hours. After cooling, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in water and extracted 3 times with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using EtOAc/MeOH (1:0 to 4:1) as eluent to afford 8a as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (70.0 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (7.0 mL) to afford 8.HCl as a brown solid (79 mg, 0.21 mmol, 39%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.54 (q, 2H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 2.05 (d, 2H, <i>J</i> = 11.7 Hz), 2.16 (t, 2H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 2.83 (d, 2H, <i>J</i> = 11.7 Hz), 3.49 (s, 2H), 3.83 (br s, 1H), 4.77 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.67 (s, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.27 (d, 4H, <i>J</i> = 4.4 Hz), 7.40-7.46 (m, 3H), 7.53 (d, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 8.72 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.3, 48.4, 52.1, 63.1, 110.0, 127.0, 127.1, 128.3, 129.2, 129.3, 129.6, 135.5, 138.1, 139.9, 142.3, 158.8.</p>		

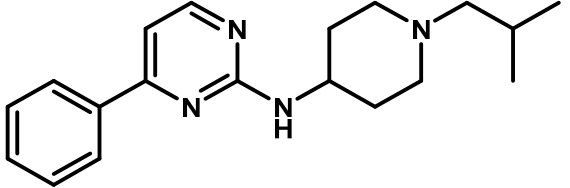
• <i>N</i> -(1-Benzylpiperidin-4-yl)-6-phenylpyrimidin-4-amine dihydrochloride		9
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₄N₄.2HCl</p> <p>Molecular weight : 417.38 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 74 %</p> <p>mp : 130-137 °C</p>		
<p>Following general procedure E, using 27 (94 mg, 0.31 mmol) and phenylboronic acid (45 mg, 0.37 mmol) in a mixture MeCN (0.7 mL) and water (0.7 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 9 was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (163.7 μL, 2M, 2.0 equiv.) in MeOH (7.0 mL) to afford 9.HCl as a white solid (96 mg, 0.23 mmol, 74%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.60 (q, 2H, <i>J</i> = 11.5 Hz), 2.00 (d, 2H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 2.21 (t, 2H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 2.86 (d, 2H, <i>J</i> = 11.5 Hz), 3.54 (s, 2H), 3.77 (br s, 1H), 4.94 (br s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.18-7.29 (m, 5H), 7.37-7.40 (m, 3H), 7.86-7.89 (m, 2H), 8.56 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 31.8, 47.7, 51.9, 62.8, 126.8, 127.5, 128.4, 128.7, 129.4, 130.1, 137.7, 158.8, 162.2.</p>		

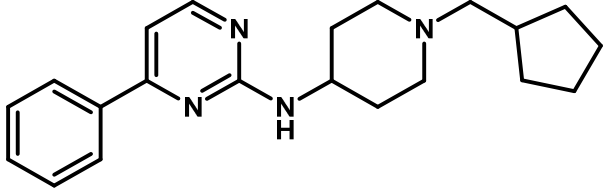
• 2-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)oxy]-4-phenylpyrimidine hydrochloride	10a
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₃N₃O.HCl</p> <p>Molecular weight : 381.90 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 43 %</p> <p>mp : 65-67 °C</p> <p>LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 346.1.</p>	
<p>In a dry round-bottom flask under argon, 1-benzyl-4-hydroxypiperidine (157 mg, 0.79 mmol, 1.5 equiv.) was dissolved in anhydrous DMF (2.5 mL). NaH (34 mg, 0.84 mmol, 1.6 equiv., 60%) was added and the resulting mixture was stirred for 10 mins. Then, 17b (100 mg, 0.52 mmol, 1.0 equiv.) was added and the reaction media was heated at 100 °C for 16 hours. After cooling, the reaction mixture was quenched with a saturated solution of NaHCO₃. The aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 35:65) as eluent, to afford 10a as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (115.0 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH to afford 10a.HCl as a white solid (87 mg, 0.23 mmol, 43%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.90-1.93 (m, 2H), 2.09 (br s, 2H), 2.33 (br s, 2H), 2.80 (br s, 2H), 3.53 (s, 2H), 5.11 (br s, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 5H), 7.41-7.43 (m, 3H), 7.98-8.01 (m, 2H), 8.45 (d, 1H, <i>J</i> = 5.2 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 30.6, 50.7, 62.9, 110.4, 127.2, 128.3, 128.9, 129.3, 131.1, 136.5, 159.8, 165.0, 166.4.</p>	

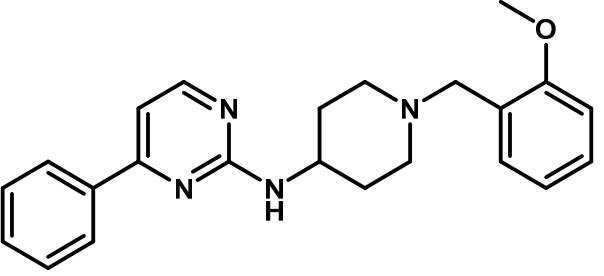
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-<i>N</i>-methyl-4-phenylpyrimidin-2-amine dihydrochloride 	10b
<p>Empirical formula : C₂₃H₂₆N₄.2HCl</p> <p>Molecular weight : 431.40 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 49 %</p> <p>mp : 170-172 °C</p> <p>LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 359.1.</p>	
<p>Following general procedure A, using 17b (79 mg, 0.41 mmol) and 1-benzyl-<i>N</i>-methylpiperidine (167 mg, 0.82 mmol) in DMSO (5.4 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (3:2 to 35:65) as eluent, 10b was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (200 μL, 2M, 2.0 equiv.) in MeOH to afford 10b.HCl as a white solid (88 mg, 0.20 mmol, 49%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.73 (d, 2H, <i>J</i> = 11.6 Hz), 1.92 (q, 2H, <i>J</i> = 11.6 Hz), 2.21 (t, 2H, <i>J</i> = 11.6 Hz), 3.03 (d, 2H, <i>J</i> = 11.6 Hz), 3.15 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 4.78 (t, 1H, <i>J</i> = 11.6 Hz), 6.90 (d, 1H, <i>J</i> = 5.2 Hz), 7.26-7.35 (m, 5H), 7.46-7.48 (m, 3H), 8.05-8.07 (m, 2H), 8.37 (d, 1H, <i>J</i> = 5.2 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 29.1, 29.2, 52.7, 53.5, 63.3, 105.0, 127.1, 127.2, 128.3, 128.7, 129.3, 130.4, 138.1, 138.5, 158.3, 162.1, 164.1.</p>	

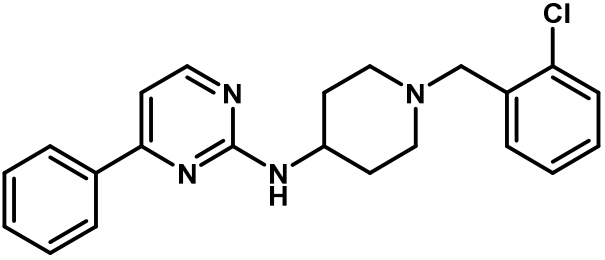
<ul style="list-style-type: none"> 4-Benzyl-<i>N</i>-(1-benzylpiperidin-4-yl)pyrimidin-2-amine hydrochloride 	11a
<p>Empirical formula : C₂₃H₂₆N₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 394.94 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 48 %</p> <p>mp : 244-247 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 18a (73 mg, 0.36 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (146.0 μL, 0.71 mmol) in DMSO (0.7 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (2:3 to 0:1) as eluent, 11a was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (100 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (8.0 mL) to afford 11a.HCl as a white solid (68 mg, 0.17 mmol, 48%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.48 (q, 2H, <i>J</i> = 12.4 Hz), 1.97 (d, 2H, <i>J</i> = 12.4 Hz), 2.13 (t, 2H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 2.77 (d, 2H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 3.47 (s, 2H), 3.80 (br s, 1H), 3.81 (s, 2H), 4.96 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.24 (d, 1H, <i>J</i> = 5.0 Hz), 7.15-7.27 (m, 10H), 8.07 (d, 1H, <i>J</i> = 5.0 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.3, 44.3, 47.9, 52.3, 63.2, 109.6, 126.6, 127.0, 128.2, 128.6, 129.2, 129.3, 138.0, 138.4, 158.0, 161.7, 170.2.</p>	

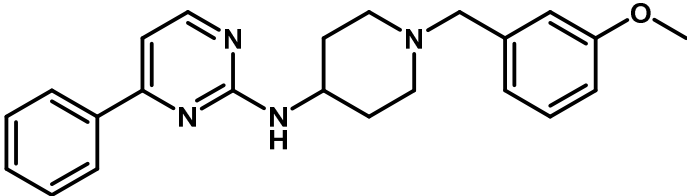
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-(2-phenylethyl)pyrimidin-2-amine dihydrochloride 	11b
<p>Empirical formula : C₂₄H₂₈N₄.2HCl</p> <p>Molecular weight : 445.43 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 73 %</p> <p>mp : 226-230 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 18b (165 mg, 0.75 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (308.8 μL, 1.51 mmol) in DMSO (1.4 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (2:3 to 0:1) as eluent, 11b was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (463 μL, 2M, 2.0 equiv.) in MeOH (15.0 mL) to afford 11b.HCl as a white solid (246 mg, 0.55 mmol, 73%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.52 (q, 2H, <i>J</i> = 10.8 Hz), 1.97 (d, 2H, <i>J</i> = 12.4 Hz), 2.16 (t, 2H, <i>J</i> = 10.8 Hz), 2.74-2.81 (m, 4H), 2.89-2.93 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.80 (br s, 1H), 4.91 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 6.26 (d, 1H, <i>J</i> = 5.0 Hz), 7.08-7.12 (m, 3H), 7.17-7.28 (m, 7H), 8.04 (d, 1H, <i>J</i> = 5.0 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.1, 34.5, 39.4, 47.7, 52.2, 63.1, 109.7, 126.1, 127.3, 128.3, 128.4, 128.5, 129.4, 141.3, 157.7, 161.8, 170.6.</p>	

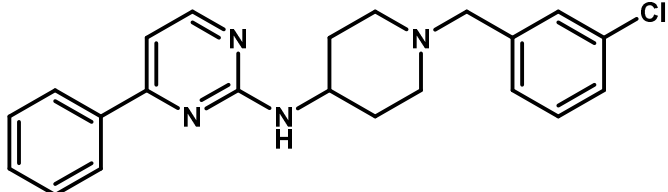
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-[1-(3-Methoxypropyl)piperidin-4-yl]-4-phenylpyrimidin-2-amine hydrochloride 	12a
<p>Empirical formula : C₁₉H₂₆N₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 346.90 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 48 %</p> <p>mp : 268-269 °C</p>	
<p>Following general procedure B, using 20a (150 mg, 0.59 mmol) and isobutyraldehyde (107.7 μL, 1.18 mmol) in MeOH (8.3 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using EtOAc/MeOH (1:0 to 4:1) as eluent, 12a was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (135 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (12.0 mL) to afford 12a.HCl as a white solid (99 mg, 0.29 mmol, 48%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 0.90 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 1.58 (q, 2H, <i>J</i> = 10.0 Hz), 1.78 (sept., 1H, <i>J</i> = 6.8 Hz), 2.04-2.16 (m, 6H), 2.82 (d, 2H, <i>J</i> = 11.0 Hz), 3.95 (br s, 1H), 5.13 (d, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 6.94 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.45-7.47 (m, 3H), 8.00-8.01 (m, 2H), 8.32 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 21.0, 25.8, 32.4, 48.2, 52.8, 67.1, 106.4, 126.9, 128.7, 130.4, 137.6, 158.6, 162.1, 164.9.</p>	

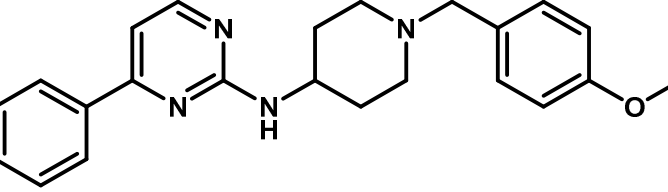
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-[1-(Cyclopentylmethyl)piperidin-4-yl]-4-phenylpyrimidin-2-amine hydrochloride 	12b
<p>Empirical formula : C₂₁H₂₈N₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 372.94 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 59 %</p> <p>mp : 254-255 °C</p>	
<p>Following general procedure B, using 20a (150 mg, 0.59 mmol) and cyclopentanecarbaldehyde (126.0 μL, 1.18 mmol) in MeOH (8.3 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using EtOAc/MeOH (1:0 to 4:1) as eluent, 12b was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (155 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (14.0 mL) to afford 12b.HCl as a white solid (130 mg, 0.35 mmol, 59%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.15-1.25 (m, 2H), 1.48-1.62 (m, 6H), 1.72-1.80 (m, 2H), 2.04-2.10 (m, 3H), 2.17 (t, 2H, <i>J</i> = 11.0 Hz), 2.29 (d, 2H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 2.87 (d, 2H, <i>J</i> = 11.4 Hz), 3.95 (br s, 1H), 5.12 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.94 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.45-7.47 (m, 3H), 8.00-8.01 (m, 2H), 8.32 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 25.2, 31.6, 32.4, 37.6, 48.2, 52.8, 64.8, 106.4, 127.0, 128.7, 130.4, 137.6, 158.6, 162.1, 164.9.</p>	

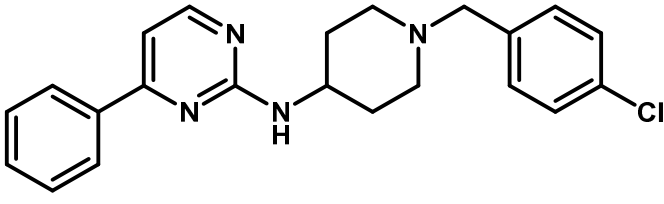
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-{1-[(2-Methoxyphenyl)methyl]piperidin-4-yl}-4-phenylpyrimidin-2-amine hydrochloride 	12c
<p>Empirical formula : C₂₃H₂₆N₄O.HCl</p> <p>Molecular weight : 410.94 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 53 %</p>	
<p>Following general procedure B, using 20a (110 mg, 0.43 mmol) and 2-methoxybenzaldehyde (62.7 μL, 0.52 mmol) in MeOH (6.1 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using EtOAc/MeOH (1:0 to 4:1) as eluent, 12c was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (85 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (8.0 mL) to afford 12c.HCl as a white solid (95 mg, 0.23 mmol, 53%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.69 (q, 2H, <i>J</i> = 12.4 Hz), 2.14 (d, 2H, <i>J</i> = 12.4 Hz), 2.35 (t, 2H, <i>J</i> = 11.0 Hz), 2.95 (d, 2H, <i>J</i> = 11.0 Hz), 3.65 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.00-4.02 (m, 1H), 5.18 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 6.92 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 6.97-7.01 (m, 2H), 7.29 (d, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.41 (d, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.49-7.51 (m, 3H), 8.03-8.06 (m, 2H), 8.36 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.4, 48.0, 52.3, 55.5, 56.1, 106.4, 110.5, 120.3, 126.4, 127.0, 128.0, 128.7, 130.4, 130.6, 137.6, 157.8, 158.6, 162.1, 164.9.</p>	

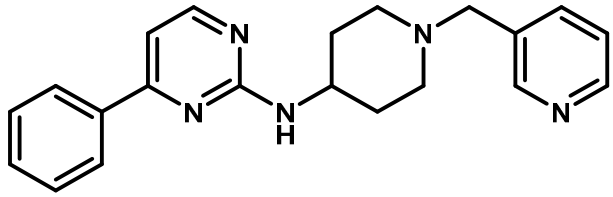
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-{1-[(2-Chlorophenyl)methyl]piperidin-4-yl}-4-phenylpyrimidin-2-amine hydrochloride 	12d
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₃ClN₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 415.36 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 46 %</p> <p>mp : 243-245 °C</p>	
<p>Following general procedure B, using 20a (110 mg, 0.43 mmol) and 2-chlorobenzaldehyde (58.4 μL, 0.52 mmol) in MeOH (6.1 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 12d was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (75 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (7.0 mL) to afford 12d.HCl as a white solid (83 mg, 0.20 mmol, 46%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.61 (q, 2H, <i>J</i> = 12.7 Hz), 2.11 (d, 2H, <i>J</i> = 12.7 Hz), 2.35 (t, 2H, <i>J</i> = 11.4 Hz), 2.90 (d, 2H, <i>J</i> = 11.4 Hz), 3.66 (s, 2H), 3.98-4.01 (m, 1H), 5.13 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 6.96 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.19 (t, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.46-7.51 (m, 3H), 7.99-8.01 (m, 2H), 8.33 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.4, 48.0, 52.4, 59.3, 106.5, 126.6, 127.0, 128.0, 128.7, 129.4, 130.5, 130.6, 134.3, 136.3, 137.5, 158.6, 162.1, 164.9.</p>	

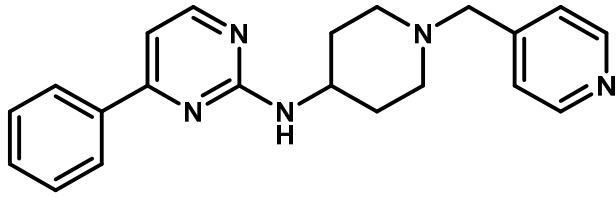
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-{1-[(3-Methoxyphenyl)methyl]piperidin-4-yl}-4-phenylpyrimidin-2-amine hydrochloride 	12e
<p>Empirical formula : C₂₃H₂₆N₄O.HCl</p> <p>Molecular weight : 410.94 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 47 %</p> <p>mp : 228-336 °C</p>	
<p>Following general procedure B, using 20a (116 mg, 0.46 mmol) and 3-methoxybenzaldehyde (66.6 μL, 0.55 mmol) in MeOH (6.4 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using EtOAc/MeOH (1:0 to 4:1) as eluent, 12e was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (75 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (7.0 mL) to afford 12e.HCl as a white solid (88 mg, 0.21 mmol, 47%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.64 (q, 2H, <i>J</i> = 12.8 Hz), 2.14 (d, 2H, <i>J</i> = 12.8 Hz), 2.28 (t, 2H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 2.90 (d, 2H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 3.56 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.00-4.03 (m, 1H), 5.17 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.85 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.95-6.97 (m, 2H), 6.99 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.29 (d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.50-7.52 (m, 3H), 8.04-8.06 (m, 2H), 8.36 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.4, 48.1, 52.3, 55.2, 63.1, 106.5, 112.4, 114.6, 121.5, 127.0, 128.7, 129.2, 130.5, 137.5, 140.2, 158.6, 159.6, 162.1, 164.9.</p>	

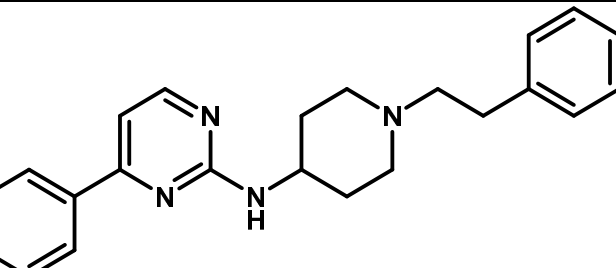
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-{1-[(3-Chlorophenyl)methyl]piperidin-4-yl}-4-phenylpyrimidin-2-amine hydrochloride 	12f
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₃ClN₄·HCl</p> <p>Molecular weight : 415.36 g·mol⁻¹</p> <p>Yield : 44 %</p> <p>mp : 239-247 °C</p>	
<p>Following general procedure B, using 20a (110 mg, 0.43 mmol) and 3-chlorobenzaldehyde (58.8 μL, 0.52 mmol) in MeOH (6.1 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 12f was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (75 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (7.0 mL) to afford 12f.HCl as a white solid (80 mg, 0.19 mmol, 44%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.62 (q, 2H, <i>J</i> = 12.4 Hz), 2.12 (d, 2H, <i>J</i> = 12.4 Hz), 2.26 (t, 2H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 2.86 (d, 2H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 3.53 (s, 2H), 3.98-4.01 (m, 1H), 5.16 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 6.98 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.48-7.50 (m, 3H), 8.01-8.03 (m, 2H), 8.25 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.4, 48.0, 52.3, 62.6, 106.5, 127.0, 127.1, 127.2, 128.7, 129.0, 129.5, 130.5, 134.2, 137.5, 140.8, 158.6, 162.0, 164.9.</p>	

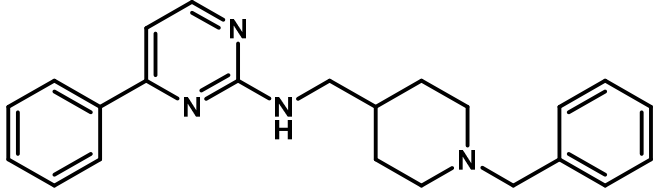
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-{1-[(4-Methoxyphenyl)methyl]piperidin-4-yl}-4-phenylpyrimidin-2-amine dihydrochloride 	12g
<p>Empirical formula : C₂₃H₂₆N₄O·2HCl</p> <p>Molecular weight : 447.40 g·mol⁻¹</p> <p>Yield : 54 %</p> <p>mp : 120-121 °C</p>	
<p>Following general procedure B, using 20a (241 mg, 0.95 mmol) and 4-methoxybenzaldehyde (280.0 μL, 2.28 mmol) in MeOH (13.3 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using EtOAc/MeOH (1:0 to 4:1) as eluent, 12g was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (515 μL, 2M, 2.0 equiv.) in MeOH (15.0 mL) to afford 12g.HCl as a white solid (261 mg, 0.58 mmol, 54%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.54 (q, 2H, <i>J</i> = 10.3 Hz), 2.02 (d, 2H, <i>J</i> = 12.2 Hz), 2.14 (t, 2H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 2.77 (d, 2H, <i>J</i> = 11.7 Hz), 3.41 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.91 (br s, 1H), 5.04 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.79 (d, 2H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.87 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.17 (d, 2H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.38-7.40 (m, 3H), 7.91-7.94 (m, 2H), 8.24 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 30.3, 32.3, 48.1, 52.2, 55.3, 62.6, 106.5, 113.6, 127.0, 128.7, 130.4, 130.5, 137.5, 158.6, 158.7, 162.0.</p>	

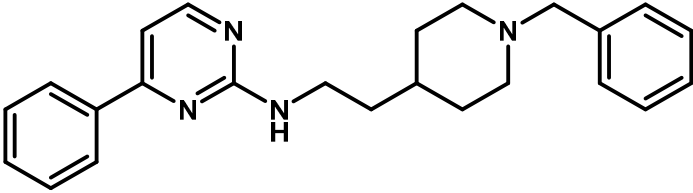
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-{1-[(4-Chlorophenyl)methyl]piperidin-4-yl}-4-phenylpyrimidin-2-amine hydrochloride 	12h
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₃ClN₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 415.36 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 29 %</p> <p>mp : 228-230 °C</p>	
<p>Following general procedure B, using 20a (89 mg, 0.35 mmol) and 4-chlorobenzaldehyde (49.4 μL, 0.42 mmol) in MeOH (4.9 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 12h was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (36 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (3.8 mL) to afford 12h.HCl as a white solid (42 mg, 0.10 mmol, 29%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.51 (q, 2H, <i>J</i> = 11.0 Hz), 2.02 (d, 2H, <i>J</i> = 10.7 Hz), 2.15 (t, 2H, <i>J</i> = 10.8 Hz), 2.75 (d, 2H, <i>J</i> = 11.4 Hz), 3.42 (s, 2H), 3.90 (br s, 1H), 5.03 (d, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 6.88 (d, 1H, <i>J</i> = 5.2 Hz), 7.18-7.21 (m, 4H), 7.38-7.39 (m, 3H), 7.91-7.92 (m, 2H), 8.25 (d, 1H, <i>J</i> = 5.2 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 30.3, 32.3, 52.3, 62.4, 106.5, 127.0, 128.4, 128.7, 130.4, 130.5, 132.7, 137.1, 137.5, 158.6, 162.0.</p>	

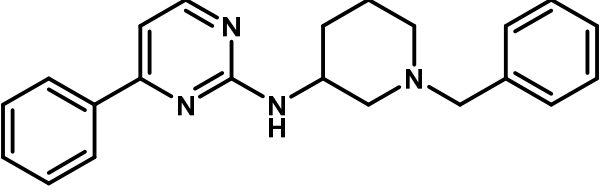
<ul style="list-style-type: none"> 4-Phenyl-<i>N</i>-[1-(pyridin-3-ylmethyl)piperidin-4-yl]pyrimidin-2-amine hydrochloride 	12i
<p>Empirical formula : C₂₁H₂₃N₅.HCl</p> <p>Molecular weight : 381.90 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 53 %</p> <p>mp : 250-252 °C</p>	
<p>Following general procedure B, using 20a (150 mg, 0.59 mmol) and 3-pyridinecarboxaldehyde (110.6 μL, 1.18 mmol) in MeOH (8.3 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) EtOAc/MeOH (1:0 to 4:1) as eluent, 12i was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (140 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (7.0 mL) to afford 12i.HCl as a white solid (120 mg, 0.31 mmol, 53%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.60 (q, 2H, <i>J</i> = 13.8 Hz), 2.12 (d, 2H, <i>J</i> = 13.8 Hz), 2.27 (t, 2H, <i>J</i> = 11.7 Hz), 2.86 (d, 2H, <i>J</i> = 11.7 Hz), 3.56 (s, 2H), 3.99 (br s, 1H), 5.21 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 6.97 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.47-7.49 (m, 2H), 7.70 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.00-8.02 (m, 2H), 8.34 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 8.53 (d, 1H, <i>J</i> = 4.8 Hz), 8.58 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.3, 47.9, 52.3, 60.3, 106.5, 123.3, 126.9, 128.7, 130.5, 133.9, 136.7, 137.5, 148.6, 150.4, 158.6, 162.0, 164.9.</p>	

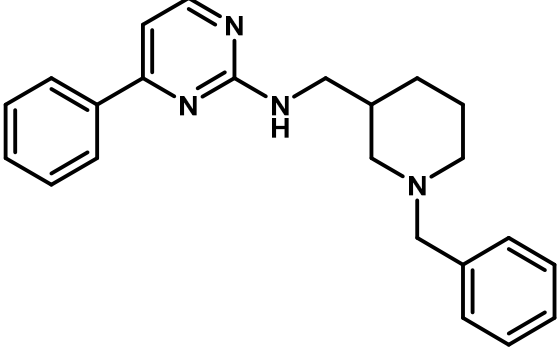
<ul style="list-style-type: none"> 4-Phenyl-<i>N</i>-[1-(pyridin-4-ylmethyl)piperidin-4-yl]pyrimidin-2-amine hydrochloride 	12j
<p>Empirical formula : C₂₁H₂₃N₅.HCl</p> <p>Molecular weight : 381.90 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 36 %</p> <p>mp : 237-240 °C</p>	
<p>Following general procedure B, using 20a (150 mg, 0.59 mmol) and 4-pyridinecarboxaldehyde (111.0 μL, 1.18 mmol) in MeOH (8.3 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using EtOAc/MeOH (1:0 to 4:1) as eluent, 12j was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (80 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (7.0 mL) to afford 12j.HCl as a white solid (81 mg, 0.21 mmol, 36%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.60 (q, 2H, <i>J</i> = 12.7 Hz), 2.10 (d, 2H, <i>J</i> = 12.7 Hz), 2.56 (t, 2H, <i>J</i> = 11.4 Hz), 2.82 (d, 2H, <i>J</i> = 11.4 Hz), 3.52 (s, 2H), 3.98 (br s, 1H), 5.18 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.95 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.28 (d, 2H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.98-8.00 (m, 2H), 8.32 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 8.54 (d, 2H, <i>J</i> = 5.6 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.3, 47.9, 52.5, 61.9, 106.5, 123.8, 126.9, 128.7, 130.5, 137.5, 147.9, 149.8, 158.5, 162.0, 164.9.</p>	

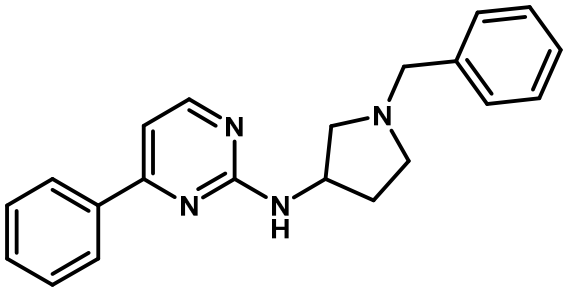
<ul style="list-style-type: none"> 4-Phenyl-<i>N</i>-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]pyrimidin-2-amine hydrochloride 	12k
<p>Empirical formula : C₂₃H₂₆N₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 394.94 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 60 %</p> <p>mp : 267-269 °C</p>	
<p>Following general procedure B, using 20a (150 mg, 0.59 mmol) and phenylacetaldehyde (137.7 μL, 1.18 mmol) in MeOH (8.3 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using /MeOH (1:0 to 4:1) as eluent, 12k was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (155 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (10.0 mL) to afford 12k.HCl as a white solid (141 mg, 0.36 mmol, 60%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.66 (q, 2H, <i>J</i> = 11.0 Hz), 2.19 (d, 2H, <i>J</i> = 11.0 Hz), 2.33 (t, 2H, <i>J</i> = 11.0 Hz), 2.64-2.69 (m, 2H), 2.85-2.89 (m, 2H), 3.02 (d, 2H, <i>J</i> = 11.0 Hz), 4.03 (br s, 1H), 5.20 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 6.99 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.30 (d, 1H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.34 (d, 1H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.49-7.51 (m, 3H), 8.04-8.05 (m, 2H), 8.37 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.4, 33.9, 48.0, 52.4, 60.7, 106.5, 126.0, 127.0, 128.4, 128.7, 130.5, 137.5, 140.4, 158.6, 162.0, 164.9.</p>	

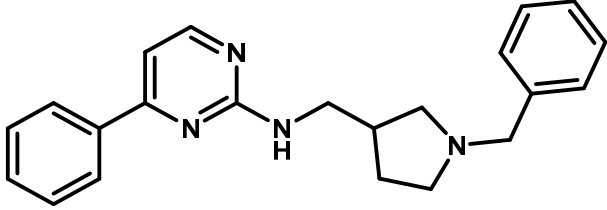
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)methyl]-4-phenylpyrimidin-2-amine hydrochloride 	13a
<p>Empirical formula : C₂₃H₂₆N₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 394.94 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 86 %</p> <p>mp : 140-141 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 17b (80 mg, 0.42 mmol) and (1-benzyl-4-piperidinyl)methylamine (168.3 μL, 0.84 mmol) in DMSO (0.8 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (2:3 to 0:1) as eluent, 13a was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (153 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (15.0 mL) to afford 13a.HCl as a yellow solid (143 mg, 0.36 mmol, 86%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.26-1.35 (m, 2H), 1.52-1.59 (m, 1H), 1.69 (d, 2H, <i>J</i> = 12.4 Hz), 1.88 (t, 2H, <i>J</i> = 11.4 Hz), 2.83 (d, 2H, <i>J</i> = 11.4 Hz), 3.32-3.42 (m, 4H), 5.21-5.24 (m, 1H), 6.86 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.15-7.24 (m, 5H), 7.38 (br s, 3H), 7.93 (br s, 2H), 8.23 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 30.2, 36.3, 47.2, 53.5, 63.5, 106.4, 126.9, 127.0, 128.1, 128.7, 129.2, 130.4, 137.6, 138.6, 158.5, 162.9.</p>	

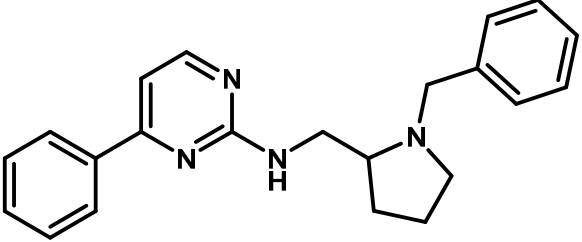
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-[2-(1-Benzylpiperidin-4-yl)ethyl]-4-phenylpyrimidin-2-amine hydrochloride 	13b
<p>Empirical formula : C₂₄H₂₈N₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 408.97 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 88 %</p> <p>mp : 181-182 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 17b (80 mg, 0.42 mmol) and 2-(1-benzyl-4-piperidinyl)ethylamine (182.3 μL, 0.84 mmol) in DMSO (0.8 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (2:3 to 0:1) as eluent, 13b was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (157 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (15.0 mL) to afford 13b.HCl as a white solid (152 mg, 0.37 mmol, 88%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.25-1.34 (m, 2H), 1.51-1.65 (m, 4H), 1.85-1.96 (m, 2H), 2.29 (br s, 1H), 2.81 (s, 2H), 3.40-3.44 (m, 4H), 5.14 (br s, 1H), 6.87 (br s, 1H), 7.21-7.39 (m, 8H), 7.94 (br s, 1H), 8.24 (br s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.3, 33.5, 36.4, 39.2, 53.8, 63.5, 106.4, 126.9, 127.0, 128.1, 128.7, 129.2, 130.4, 137.6, 138.6, 158.5, 162.7, 164.8.</p>	

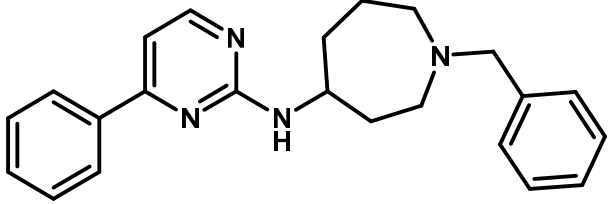
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpiperidin-3-yl)-4-phenylpyrimidin-2-amine hydrochloride 	14a
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₄N₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 380.91 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 38 %</p>	
<p>Following general procedure B, using 20b (115 mg, 0.45 mmol) and benzaldehyde (91.4 μL, 0.90 mmol) in MeOH (6.3 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (7:3 to 1:1) as eluent, 14a was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (70 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (3.0 mL) to afford 14a.HCl as a white solid (65 mg, 0.17 mmol, 38%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.40-1.61 (m, 4H), 2.13-2.27 (m, 3H), 2.52 (br s, 1H), 3.30 (d, 1H, <i>J</i> = 13.2 Hz), 3.34 (d, 1H, <i>J</i> = 13.3 Hz), 4.07 (br s, 1H), 5.47 (br s, 1H), 6.72 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.03 (t, 1H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.11 (t, 2H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.15 (d, 2H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.25-7.27 (m, 3H), 7.79-7.82 (m, 2H), 8.11 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 22.5, 29.3, 47.0, 53.7, 58.8, 63.3, 106.2, 126.9, 127.0, 128.2, 128.7, 129.0, 130.4, 137.6, 138.4, 158.6, 162.0, 164.9.</p>	

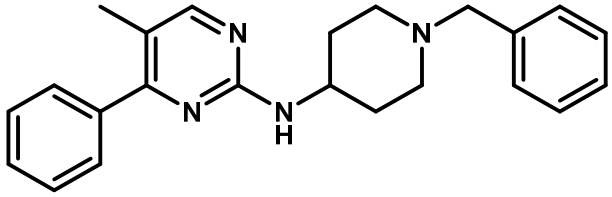
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-[(1-Benzylpiperidin-3-yl)methyl]-4-phenylpyrimidin-2-amine hydrochloride 	14b
<p>Empirical formula : C₂₃H₂₆N₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 394.94 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 66 %</p>	
<p>Following general procedure B, using 20c (205 mg, 0.76 mmol) and benzaldehyde (154.4 μL, 1.53 mmol) in MeOH (10.7 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using EtOAc/MeOH (1:0 to 4:1) as eluent, 14b was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (210 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (7.0 mL) to afford 14b.HCl as a white solid (200 mg, 0.51 mmol, 66%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.06 (q, 1H, <i>J</i> = 10.4 Hz), 1.52-1.59 (m, 1H), 1.63-1.69 (m, 1H), 1.79 (q, 1H, <i>J</i> = 12.9 Hz), 1.84-1.98 (m, 3H), 2.71 (d, 1H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 2.87 (d, 1H, <i>J</i> = 10.0 Hz), 3.38 (t, 2H, <i>J</i> = 6.1 Hz), 3.43 (d, 1H, <i>J</i> = 13.2 Hz), 3.50 (d, 1H, <i>J</i> = 13.2 Hz), 5.30 (t, 1H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 6.91 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.18-7.26 (m, 5H), 7.41-7.43 (m, 3H), 7.95-7.99 (m, 2H), 8.28 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 24.8, 28.6, 36.5, 45.4, 54.0, 58.1, 63.6, 106.4, 126.9, 127.0, 128.2, 128.7, 129.2, 130.4, 137.6, 138.2, 158.5, 162.9, 164.8.</p>	

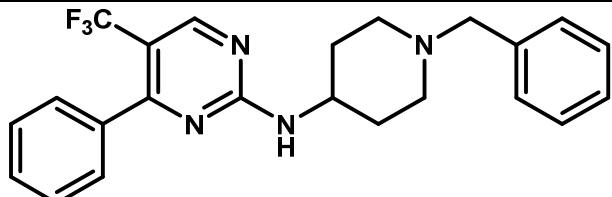
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpyrrolidin-3-yl)-4-phenylpyrimidin-2-amine hydrochloride 	14c
<p>Empirical formula : C₂₄H₂₈N₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 408.97 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 80 %</p>	
<p>Following general procedure A, using 17b (100 mg, 0.52 mmol) and 1-benzylpyrrolidin-amine (180.6 μL, 1.05 mmol) in DMSO (1.0 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (2:3 to 0:1) as eluent, 14c was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (165 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (15.0 mL) to afford 14c.HCl as a white solid (154 mg, 0.42 mmol, 80%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.62-1.70 (m, 1H), 2.28-2.42 (m, 2H), 2.55 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.8 Hz, <i>J</i> = 9.7 Hz), 2.72-2.80 (m, 2H), 3.53-3.61 (m, 2H), 4.57 (br s, 1H), 5.43 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.88 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 4H), 7.37-7.40 (m, 3H), 7.93-7.95 (m, 2H), 8.24 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.8, 50.6, 52.8, 60.3, 61.1, 106.5, 127.0, 128.3, 128.7, 128.8, 130.5, 137.5, 139.0, 158.5, 162.1, 164.7.</p>	

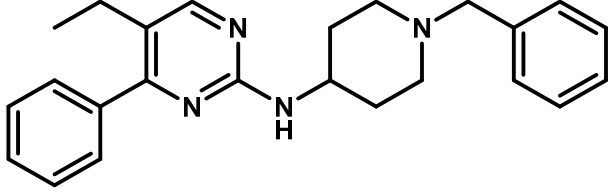
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-[(1-Benzylpyrrolidin-3-yl)methyl]-4-phenylpyrimidin-2-amine hydrochloride 	14d
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₄N₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 380.91 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 57 %</p> <p>mp : 222-224 °C</p>	
<p>Following general procedure B, using 20d (154 mg, 0.61 mmol) and benzaldehyde (122.4 μL, 1.21 mmol) in MeOH (8.5 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using EtOAc/MeOH (1:0 to 4:1) as eluent, 14d was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (150 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (7.0 mL) to afford 14d.HCl as a yellow solid (132 mg, 0.35 mmol, 57%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.40-1.48 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 1H), 2.25-2.39 (m, 3H), 2.44-2.55 (m, 2H), 3.28 (t, 2H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 3.40 (d, 1H, <i>J</i> = 12.9 Hz), 3.45 (d, 1H, <i>J</i> = 12.9 Hz), 5.58 (br s, 1H), 6.75 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.03 (t, 1H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.10 (t, 2H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.16 (d, 2H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.25-7.27 (m, 3H), 7.82-7.84 (m, 2H), 8.11 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.4, 36.8, 46.5, 54.0, 58.3, 60.4, 106.3, 126.9, 127.0, 128.3, 128.7, 128.8, 130.5, 137.6, 139.1, 158.5, 162.8, 164.8.</p>	

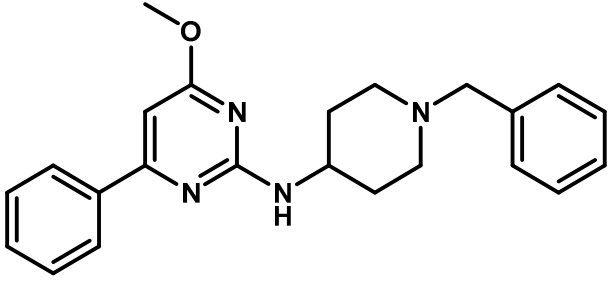
<ul style="list-style-type: none"> N-[(1-Benzylpyrrolidin-2-yl)methyl]-4-phenylpyrimidin-2-amine hydrochloride 	14e
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₄N₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 380.91 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 40 %</p>	
<p>Following general procedure B, using 20e (151 mg, 0.59 mmol) and benzaldehyde (120.0 μL, 1.19 mmol) in MeOH (8.3 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using EtOAc/MeOH (1:0 to 4:1) as eluent, 14e was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (100 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (5.0 mL) to afford 14e.HCl as a white solid (91 mg, 0.24 mmol, 40%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.45-1.63 (m, 3H), 1.69-1.80 (m, 1H), 2.01 (q, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 2.59-2.63 (m, 1H), 2.76-2.80 (m, 1H), 3.11 (d, 1H, <i>J</i> = 13.1 Hz), 3.24 (tt, 1H, <i>J</i> = 3.3 Hz, <i>J</i> = 13.4 Hz), 3.64 (br s, 1H), 3.89 (d, 1H, <i>J</i> = 13.1 Hz), 5.59 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz), 6.74 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.03 (t, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.11 (t, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.15 (d, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.25-7.27 (m, 3H), 7.84-7.85 (m, 2H), 8.13 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 22.8, 28.4, 42.8, 54.3, 58.6, 62.6, 106.3, 127.0, 127.1, 128.3, 128.7, 128.9, 130.4, 137.7, 139.4, 158.5, 163.1, 164.8.</p>	

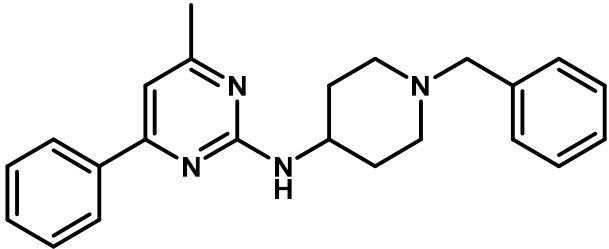
<ul style="list-style-type: none"> 1-Benzyl-<i>N</i>-(4-phenylpyrimidin-2-yl)azepan-4-amine dihydrochloride 	14f
<p>Empirical formula : C₂₃H₂₆N₄.2HCl</p> <p>Molecular weight : 431.40 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 68 %</p>	
<p>Following general procedure B, using 20f (166 mg, 0.62 mmol) and benzaldehyde (75.0 μL, 0.74 mmol) in MeOH (8.7 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (3:7 to 0:1) as eluent, 14f was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (376 μL, 2M, 2.0 equiv.) in MeOH (17.0 mL) to afford 14f.HCl as a white solid (183 mg, 0.42 mmol, 68%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.66-1.74 (m, 1H), 1.76-2.01 (m, 4H), 2.04-2.11 (m, 1H), 2.60-2.69 (m, 2H), 2.74-2.87 (m, 2H), 3.68 (d, 1H, <i>J</i> = 13.6 Hz), 3.72 (d, 1H, <i>J</i> = 13.6 Hz), 4.43 (br s, 1H), 5.70 (br s, 1H), 6.97 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.36 (t, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.43 (d, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.49-7.51 (m, 3H), 8.06-8.08 (m, 2H), 8.35 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 25.2, 33.5, 33.9, 50.1, 51.7, 55.3, 63.3, 106.1, 126.9, 127.0, 128.2, 128.7, 128.8, 130.4, 137.6, 139.6, 158.6, 162.1, 164.7.</p>	

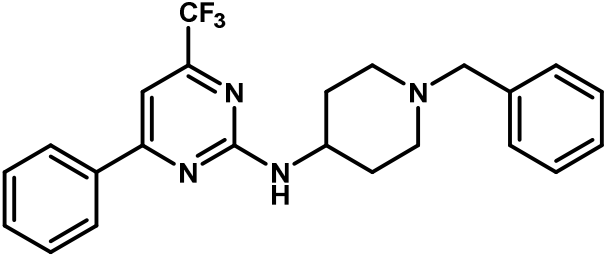
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-5-methyl-4-phenylpyrimidin-2-amine hydrochloride 	15a
<p>Empirical formula : C₂₃H₂₆N₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 394.94 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 73 %</p> <p>mp : 69-74 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 23a (108 mg, 0.53 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (215.9 μL, 1.06 mmol) in DMSO (1.0 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 15a was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (160 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (15.0 mL) to afford 15a.HCl as a white solid (153 mg, 0.39 mmol, 73%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.50 (q, 2H, <i>J</i> = 12.3 Hz), 2.01 (d, 2H, <i>J</i> = 12.3 Hz), 2.12 (s, 3H), 2.16 (d, 2H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 2.77 (d, 2H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 3.47 (s, 2H), 3.83-3.85 (m, 1H), 4.91 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.27 (d, 4H, <i>J</i> = 4.1 Hz), 7.36-7.42 (m, 3H), 7.50 (d, 2H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 8.12 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 16.1, 32.4, 47.9, 52.3, 63.2, 116.2, 127.0, 128.2, 128.3, 128.6, 128.9, 129.2, 138.4, 138.9, 159.7, 160.7, 165.9.</p>	

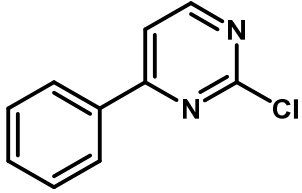
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-phenyl-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-amine dihydrochloride 	15b
<p>Empirical formula : C₂₃H₂₃F₃N₄.2HCl</p> <p>Molecular weight : 485.37 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 27 %</p>	
<p>Following general procedure E, using 24b (36 mg, 0.10 mmol) and phenylboronic acid (14 mg, 1.06 mmol) in a mixture MeCN (0.2 mL) and water (0.2 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 15b was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (27 μL, 2M, 2.0 equiv.) in MeOH (3.0 mL) to afford 15b.HCl as a white solid (13 mg, 0.03 mmol, 27%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.58 (q, 2H, <i>J</i> = 10.3 Hz), 2.04 (d, 2H, <i>J</i> = 11.4 Hz), 2.19-2.22 (m, 2H), 2.84 (d, 2H, <i>J</i> = 10.3 Hz), 3.53 (s, 2H), 3.95-3.98 (m, 1H), 5.49-5.51 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.31-7.33 (m, 4H), 7.44-7.55 (m, 5H), 8.60 (s, 1H).</p> <p>¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) : δ -55.9.</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.1, 48.2, 52.0, 63.2, 127.1, 127.9, 128.1, 128.2, 129.2, 129.7, 138.2, 157.2, 162.0.</p>	

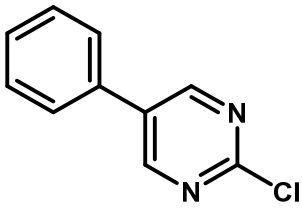
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-5-ethyl-4-phenylpyrimidin-2-amine dihydrochloride 	15c
<p>Empirical formula : C₂₄H₂₈N₄.2HCl</p> <p>Molecular weight : 445.43 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 72 %</p> <p>mp : 117-125 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 23c (68 mg, 0.31 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (126.3 μL, 0.62 mmol) in DMSO (0.6 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 15c was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (190 μL, 2M, 2.0 equiv.) in MeOH (9.0 mL) to afford 15c.HCl as a white solid (100 mg, 0.22 mmol, 72%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.07 (t, 3H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 1.64 (q, 2H, <i>J</i> = 10.5 Hz), 2.07-2.11 (m, 2H), 2.27-2.31 (m, 2H), 2.52 (q, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 2.88 (d, 2H, <i>J</i> = 10.5 Hz), 3.59 (s, 2H), 3.91 (br s, 1H), 4.99 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.25-7.36 (m, 5H), 7.41-7.49 (m, 5H), 8.21 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 15.4, 22.4, 32.0, 47.7, 52.0, 62.9, 122.8, 127.4, 128.2, 128.3, 128.4, 128.7, 129.5, 139.0, 158.8, 160.3, 166.2.</p>	

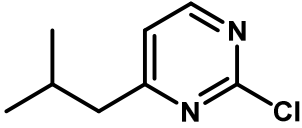
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-methoxy-6-phenylpyrimidin-2-amine hydrochloride 	15d
<p>Empirical formula : C₂₃H₂₆N₄O.HCl</p> <p>Molecular weight : 410.94 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 53 %</p> <p>mp : 124-125 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 23d (80 mg, 0.36 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (148.4 μL, 0.73 mmol) in DMSO (0.7 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (3:2 to 1:1) as eluent, 15d was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (82 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (8.0 mL) to afford 15d.HCl as a white solid (79 mg, 0.19 mmol, 53%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 1.53 (q, 2H, <i>J</i> = 11.5 Hz), 1.89 (d, 2H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 2.05 (t, 2H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 2.81 (d, 2H, <i>J</i> = 11.5 Hz), 3.47 (s, 2H), 3.80 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 8.54 (s, 1H), 7.23-7.32 (m, 5H), 7.45-7.47 (m, 3H), 8.01-8.05 (m, 2H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 30.1, 48.7, 52.8, 62.8, 127.1, 127.3, 128.6, 129.0, 129.3, 130.6, 137.8, 139.2.</p>	

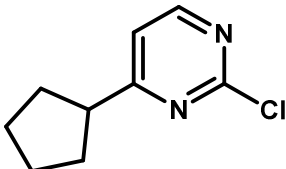
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-methyl-6-phenylpyrimidin-2-amine hydrochloride 	15e
<p>Empirical formula : C₂₃H₂₆N₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 394.94 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 87 %</p> <p>mp : 205-208 °C</p>	
<p>Following general procedure A, using 23e (109 mg, 0.53 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (217.9 μL, 1.06 mmol) in DMSO (1.0 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 15e was obtained as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (206 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (10.0 mL) to afford 15e.HCl as a white solid (183 mg, 0.46 mmol, 87%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.48-1.57 (m, 2H), 1.98-2.06 (m, 3H), 2.14-2.19 (m, 2H), 2.29-2.34 (m, 3H), 2.75-2.83 (m, 2H), 3.46-3.51 (m, 2H), 3.95 (br s, 1H), 4.96 (br s, 1H), 6.75-6.80 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.23-7.30 (m, 4H), 7.36-7.41 (m, 3H), 7.90-7.97 (m, 2H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 23.9, 32.0, 47.5, 51.9, 62.9, 105.6, 126.6, 127.8, 128.2, 128.8, 129.8, 137.4, 138.1, 161.6, 164.2, 168.0.</p>	

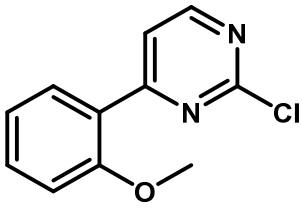
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-phenyl-6-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-amine hydrochloride 	15f
<p>Empirical formula : C₂₃H₂₃F₃N₄·HCl</p> <p>Molecular weight : 448.91 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 40 %</p> <p>mp : 230-236 °C</p>	
<p>A microwave vial under argon was charged with 23f (60 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv.), 4-amino-1-benzylpiperidine (57.0 μL, 0.28 mmol, 1.2 equiv.), Cs₂CO₃ (113 mg, 0.35 mmol, 1.5 equiv.), Pd(OAc)₂ (2 mg, 0.007 mmol, 3 mol%) and BINAP (9 mg, 0.014 mmol, 6 mol%). Anhydrous dioxane (0.2 mL) was added and the vial was properly capped. The mixture vessel was evacuated and backfilled with argon (process repeated 3 times) and heated at 105°C for 15 hours. After cooling, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in water and extracted 3 times with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (4:1 to 1:1) as eluent, to afford 15f as a free base. The hydrochloride salt was prepared following general procedure Q, using a solution of HCl in Et₂O (30 μL, 2M, 1.0 equiv.) in MeOH (3.0 mL) to afford 15f.HCl as a yellow solid (42 mg, 0.09 mmol, 40%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.59 (q, 2H, <i>J</i> = 10.4 Hz), 1.09 (d, 2H, <i>J</i> = 11.4 Hz), 2.23 (t, 2H, <i>J</i> = 10.4 Hz), 2.85 (d, 2H, <i>J</i> = 11.4 Hz), 3.54 (s, 2H), 4.01 (br s, 1H), 5.34 (d, 1H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.31-7.33 (m, 4H), 7.48-7.50 (m, 3H), 8.03 (br s, 2H).</p> <p>¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) : δ -70.7.</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.1, 48.3, 52.2, 63.2, 120.8 (<i>q</i>, <i>J</i> = 275.8 Hz), 127.1, 127.2, 128.2, 128.9, 129.2, 131.3, 136.6, 138.4, 157.0, 162.1 (<i>q</i>, <i>J</i> = 3.7 Hz), 167.4.</p>	

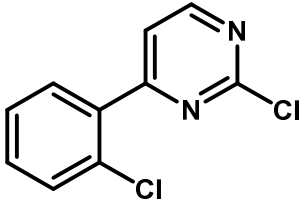
<ul style="list-style-type: none"> 2-Chloro-4-phenylpyrimidine 	17b
<p>Empirical formula : C₁₀H₇ClN₂</p> <p>Molecular weight : 190.63 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 72 %</p>	
<p>Following general procedure C, using 2,4-dichloropyrimidine 16a (2.00 g, 13.42 mmol) and phenylboronic acid (1.64 g, 13.42 mmol) in MeOH (36.0 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 4:1) as eluent, 17b was obtained as a white solid (1.85 g, 9.68 mmol, 72%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.48-7.56 (m, 3H), 7.64 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 8.08 (dd, 2H, <i>J</i> = 1.0 Hz, <i>J</i> = 8.2 Hz), 8.62 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 115.2, 127.4, 129.1, 131.9, 135.1, 159.8, 161.9, 167.2.</p>	

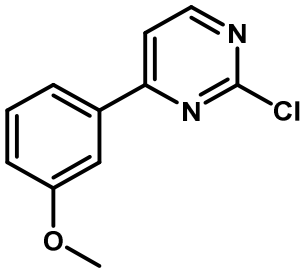
• 2-Chloro-5-phenylpyrimidine	17c
Empirical formula : C ₁₀ H ₇ ClN ₂ Molecular weight : 190.63 g.mol ⁻¹ Yield : 83 %	
<p>Following general procedure C, using 5-bromo-2-chloropyrimidine 16b (150 mg, 0.78 mmol) and phenylboronic acid (95 g, 0.78 mmol) in MeOH (3.4 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (95:5 to 85:15) as eluent, 17c was obtained as a white solid (123 mg, 0.64 mmol, 83%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.46-7.56 (m, 5H), 8.82 (s, 2H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 126.9, 129.4, 129.6, 133.0, 133.1, 157.4, 160.2.</p>	

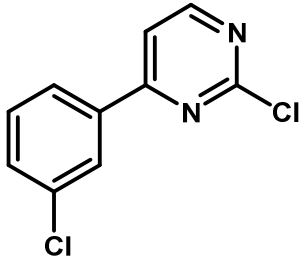
• 2-Chloro-4-(2-methylpropyl)pyrimidine	17d
Empirical formula : C ₈ H ₁₁ ClN ₂ Molecular weight : 170.64 g.mol ⁻¹ Yield : 87 %	
<p>Following general procedure G, using 2,4-dichloropyrimidine 16a (200 mg, 1.34 mmol) and a solution of isobutylmagnesium chloride in THF (671.2 μL, 1.34 mmol, 2M) in THF (7.8 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (95:5 to 4:1) as eluent, 17d was obtained as a colorless oil (200 mg, 1.17 mmol, 87%).</p> <p>NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 0.96 (s, 6H), 2.15 (quin., 1H, <i>J</i> = 6.8 Hz), 2.64 (d, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.09 (d, 1H, <i>J</i> = 4.8 Hz), 8.49 (d, 1H, <i>J</i> = 4.8 Hz).</p>	

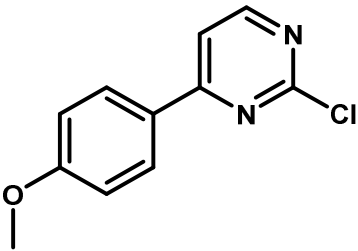
• 2-Chloro-4-cyclopentylpyrimidine	17e
Empirical formula : C ₉ H ₁₁ ClN ₂ Molecular weight : 182.65 g.mol ⁻¹ Yield : 45 %	
<p>Following general procedure G, using 2,4-dichloropyrimidine 16a (150 mg, 1.00 mmol) and a solution of cyclopentylmagnesium chloride in THF (503.4 μL, 1.00 mmol, 2M) in THF (5.8 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (95:5 to 4:1) as eluent, 17e was obtained as a colorless oil (83 mg, 0.45 mmol, 45%).</p> <p>NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.58-1.94 (m, 8H), 3.12-3.17 (m, 1H), 7.13 (d, 1H, <i>J</i> = 3.2 Hz), 8.48 (d, 1H, <i>J</i> = 3.2 Hz).</p>	

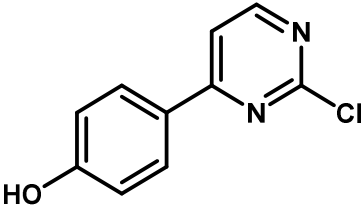
• 2-Chloro-4-(2-methoxyphenyl)pyrimidine		17f
Empirical formula : C ₁₁ H ₉ ClN ₂ O Molecular weight : 220.66 g.mol ⁻¹ Yield : 68%		
<p>Following general procedure C, using 2,4-dichloropyrimidine 16a (100 mg, 0.67 mmol) and 2-methoxyphenylboronic acid (102 mg, 0.67 mmol) in MeOH (2.9 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 4:1) as eluent, 17f was obtained as a white solid (100 mg, 0.46 mmol, 68%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.91 (s, 3H), 7.01 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.10 (t, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.47 (td, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.96 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 8.08 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz, <i>J</i> = 7.6 Hz), 8.56 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 55.6, 111.5, 120.1, 121.3, 124.4, 131.3, 132.7, 158.2, 161.2, 165.7.</p>		

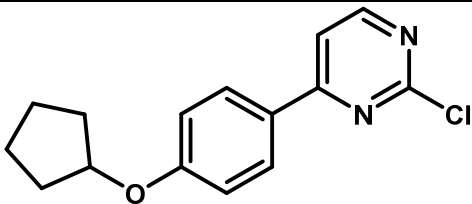
• 2-Chloro-4-(2-chlorophenyl)pyrimidine		17g
Empirical formula : C ₁₀ H ₆ Cl ₂ N ₂ Molecular weight : 225.07 g.mol ⁻¹ Yield : 41%		
<p>Following general procedure C, using 2,4-dichloropyrimidine 16a (100 mg, 0.67 mmol) and 2-chlorophenylboronic acid (105 mg, 0.67 mmol) in MeOH (2.9 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (95:5 to 4:1) as eluent, 17g was obtained as a white solid (62 mg, 0.28 mmol, 41%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.40-7.44 (m, 2H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 2H), 8.68 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 120.3, 127.5, 130.6, 131.6, 131.7, 132.2, 135.2, 159.1, 161.6, 166.7.</p>		

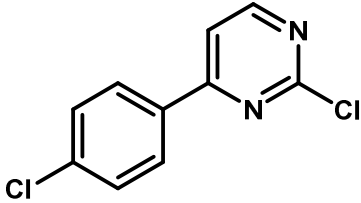
• 2-Chloro-4-(3-methoxyphenyl)pyrimidine		17h
<p>Empirical formula : C₁₁H₉ClN₂O</p> <p>Molecular weight : 220.66 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 72%</p>		
<p>Following general procedure C, using 2,4-dichloropyrimidine 16a (800 mg, 5.37 mmol) and 3-methoxyphenylboronic acid (816 mg, 5.37 mmol) in MeOH (23.3 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (4:1 to 7:3) as eluent, 17h was obtained as a white solid (852 mg, 3.86 mmol, 72%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.90 (s, 3H), 7.08 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.6 Hz, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.42 (t, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.61-7.66 (m, 3H), 8.62 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 55.5, 112.5, 115.3, 117.9, 130.1, 136.5, 159.8, 160.3, 161.8, 167.0.</p>		

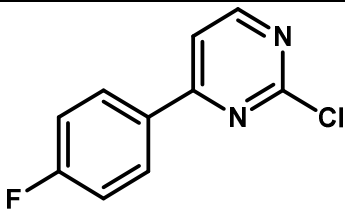
• 2-Chloro-4-(3-chlorophenyl)pyrimidine		17i
<p>Empirical formula : C₁₀H₆Cl₂N₂</p> <p>Molecular weight : 225.07 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 70%</p>		
<p>Following general procedure C, using 2,4-dichloropyrimidine 16a (100 mg, 0.67 mmol) and 3-chlorophenylboronic acid (105 mg, 0.67 mmol) in MeOH (2.9 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 7:3) as eluent, 17g was concentrated as a white solid (105 mg, 0.47 mmol, 70%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.45 (t, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.52 (dt, 1H, <i>J</i> = 1.4 Hz, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.63 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 7.96 (dt, 1H, <i>J</i> = 1.4 Hz, <i>J</i> = 7.8 Hz), 8.10 (t, 1H, <i>J</i> = 1.4 Hz), 8.67 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 115.2, 125.5, 127.6, 130.4, 131.9, 135.4, 136.8, 160.2, 165.7.</p>		

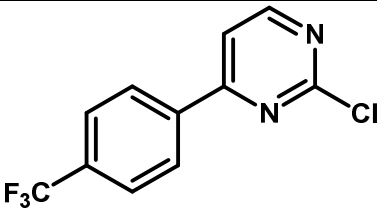
• 2-Chloro-4-(4-methoxyphenyl)pyrimidine		17j
<p>Empirical formula : C₁₁H₉ClN₂O</p> <p>Molecular weight : 220.66 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 73%</p>		
<p>Following general procedure C, using 2,4-dichloropyrimidine 16a (100 mg, 0.67 mmol) and 2-methoxyphenylboronic acid (102 mg, 0.67 mmol) in MeOH (2.9 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 7:3) as eluent, 17j was concentrated as a white solid (108 mg, 0.49 mmol, 73%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.88 (s, 3H), 7.00 (d, 2H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.55 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 8.07 (d, 2H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 8.55 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 55.5, 114.2, 114.5, 127.4, 129.2, 159.4, 161.8, 162.8, 166.6.</p>		

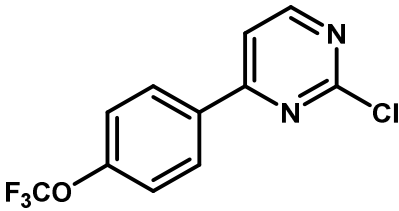
• 2-Chloro-4-phenolpyrimidine		17ka
<p>Empirical formula : C₁₀H₇ClN₂O</p> <p>Molecular weight : 206.63 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 52%</p>		
<p>Following general procedure C, using 2,4-dichloropyrimidine 16a (200 mg, 1.34 mmol) and 4-hydroxyphenylboronic acid (185 mg, 0.07 mmol) in MeOH (10.0 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (4:1 to 1:1) as eluent, 17ka was obtained as a white solid (145 mg, 0.70 mmol, 52%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 6.92 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.97 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz), 8.07 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 8.67 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz), 10.28 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 115.1, 125.6, 129.8, 160.7, 160.9, 161.8, 166.6.</p>		

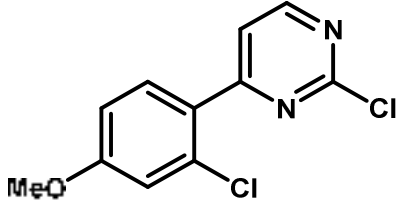
• 2-Chloro-4-[4-(cyclopentyloxy)phenyl]pyrimidine		17k
Empirical formula : C ₁₅ H ₁₅ ClN ₂ O Molecular weight : 274.75 g.mol ⁻¹ Yield : 100%		
<p>In a microwave vial (oven-dried and under argon) was charged with 17ka (50 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv.), PPh₃ (127 mg, 0.48 mmol, 2.0 equiv.) and anhydrous THF (2.3 mL). Cyclopentanol (44.4 μL, 0.48 mmol, 2.0 equiv.) was added. Then DIAD (97.2 μM, 0.48 mmol, 2.0 equiv.) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at rt for 16 hours. The reaction media was then concentrated under vacuum and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 4:1) as eluent, to afford 17k as a white solid (66 mg, 0.24 mmol, 100%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.23-1.27 (m, 2H), 1.62-1.66 (m, 2H), 1.79-1.95 (m, 4H), 4.84 (sext., 1H, <i>J</i> = 2.9 Hz), 6.96 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.54 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 8.04 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 8.54 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 24.1, 32.9, 79.7, 114.1, 115.9, 126.8, 129.1, 159.4, 161.5, 166.8.</p>		

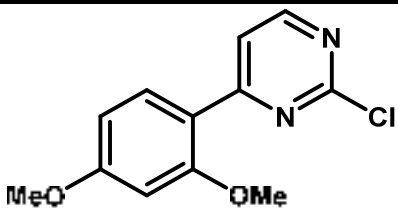
• 2-Chloro-4-(4-chlorophenyl)pyrimidine		17l
Empirical formula : C ₁₀ H ₆ Cl ₂ N ₂ Molecular weight : 225.07 g.mol ⁻¹ Yield : 43%		
<p>Following general procedure C, using 2,4-dichloropyrimidine 16a (100 mg, 0.67 mmol) and 4-chlorophenylboronic acid (105 mg, 0.67 mmol) in MeOH (2.9 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 4:1) as eluent, 17l was obtained as a white solid (65 mg, 0.48 mmol, 43%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.49 (d, 2H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.61 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 8.04 (d, 2H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 8.64 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 114.9, 128.7, 129.4, 133.5, 138.4, 160.0, 165.9.</p>		


• 2-Chloro-4-(4-fluorophenyl)pyrimidine		17m
<p>Empirical formula : C₁₀H₆ClFN₂</p> <p>Molecular weight : 208.62 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 71%</p>		
<p>Following general procedure C, using 2,4-dichloropyrimidine 16a (100 mg, 0.67 mmol) and 4-fluorophenylboronic acid (94 mg, 0.67 mmol) in MeOH (2.9 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 4:1) as eluent, 17m was obtained as a white solid (99 mg, 0.70 mmol, 71%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.20 (t, 2H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.60 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 8.11 (dd, 2H, <i>J</i> = 5.3 Hz, <i>J</i> = 8.9 Hz), 8.63 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz).</p> <p>¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) : δ -107.5.</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 114.8, 116.3 (d, <i>J</i> = 22.0 Hz), 129.7 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 131.2, 159.9, 163.9, 166.2 (d, <i>J</i> = 47.7 Hz).</p>		

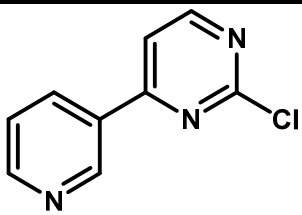
• 2-Chloro-4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine		17n
<p>Empirical formula : C₁₁H₆ClF₃N₂</p> <p>Molecular weight : 258.63 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 46%</p>		
<p>Following general procedure C, using 2,4-dichloropyrimidine 16a (125 mg, 0.84 mmol) and 4-trifluoromethylphenylboronic acid (159 mg, 0.84 mmol) in MeOH (2.3 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 4:1) as eluent, 17n was obtained as a white solid (100 mg, 0.39 mmol, 46%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.69 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 7.78 (d, 2H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 8.21 (d, 2H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 8.72 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz).</p> <p>¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) : δ -63.0.</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 115.5, 123.6 (q, <i>J</i> = 272.9 Hz), 126.1 (q, <i>J</i> = 3.7 Hz), 127.8, 133.3 (q, <i>J</i> = 31.5 Hz), 138.4, 160.4, 162.1, 165.6.</p>		

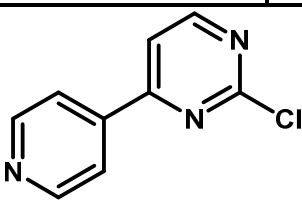
• 2-Chloro-4-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine		17o
<p>Empirical formula : C₁₁H₆ClF₃N₂O</p> <p>Molecular weight : 274.63 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 48%</p>		
<p>Following general procedure C, using 2,4-dichloropyrimidine 16a (125 mg, 0.84 mmol) and 4-trifluoromethoxyphenylboronic acid (173 mg, 0.84 mmol) in MeOH (2.3 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 4:1) as eluent, 17o was obtained as a white solid (111 mg, 0.40 mmol, 48%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.35 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.63 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 8.14 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.67 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz).</p> <p>¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) : δ -57.7.</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 115.0, 120.3 (q, <i>J</i> = 259.0 Hz), 121.1, 129.2, 133.5, 151.9, 160.1, 162.0, 165.7.</p>		

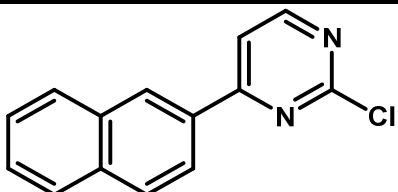
• 2-Chloro-4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)pyrimidine		17p
<p>Empirical formula : C₁₁H₈Cl₂N₂O</p> <p>Molecular weight : 255.10 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 39%</p>		
<p>Following general procedure C, using 2,4-dichloropyrimidine 16a (125 mg, 0.84 mmol) and (2-chloro-4-methoxyphenyl)boronic acid (156 mg, 0.84 mmol) in MeOH (2.3 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (95:5 to 4:1) as eluent, 17p was obtained as a white solid (84 mg, 0.33 mmol, 39%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.86 (s, 3H), 6.94 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.5 Hz, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.01 (d, 1H, <i>J</i> = 2.5 Hz), 7.74-7.77 (m, 2H), 6.62 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 55.8, 113.6, 115.9, 119.9, 127.4, 133.0, 133.4, 158.8, 161.4, 161.8, 166.3.</p>		

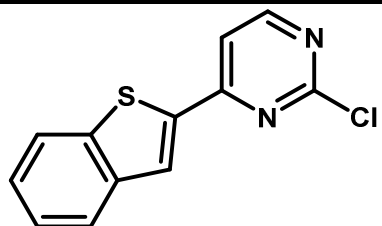
• 2-Chloro-4-(2,4-dimethoxyphenyl)pyrimidine		17q
Empirical formula : C ₁₂ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ Molecular weight : 250.68 g.mol ⁻¹ Yield : 34%		
<p>Following general procedure C, using 2,4-dichloropyrimidine 16a (125 mg, 0.84 mmol) and 2,4-dimethoxyphenylboronic acid (153 mg, 0.84 mmol) in MeOH (2.3 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 4:1) as eluent, 17q was obtained as a white solid (71 mg, 0.28 mmol, 34%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.87 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.62 (d, 1H, <i>J</i> = 2.3 Hz), 6.62 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.3 Hz, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.95 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz), 8.17 (d, 1H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 8.49 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 55.5, 55.6, 98.8, 105.7, 117.2, 119.1, 132.7, 158.8, 160.0, 163.7, 165.2.</p>		

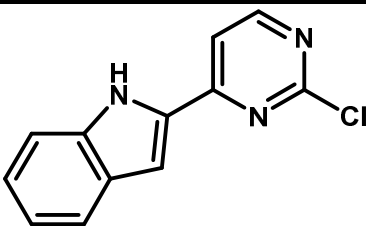
• 2-Chloro-4-(3,4-dimethoxyphenyl)pyrimidine		17r
Empirical formula : C ₁₂ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ Molecular weight : 250.68 g.mol ⁻¹ Yield : 54%		
<p>Following general procedure C, using 2,4-dichloropyrimidine 16a (125 mg, 0.84 mmol) and 3,4-dimethoxyphenylboronic acid (153 mg, 0.84 mmol) in MeOH (2.3 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 7:3) as eluent, 17r was obtained as a white solid (113 mg, 0.45 mmol, 54%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.95 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.95 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.57 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz), 7.64 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.71 (d, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 8.55 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 56.0, 56.1, 110.0, 111.0, 114.4, 120.9, 127.7, 149.5, 152.5, 159.4, 161.8, 166.7.</p>		

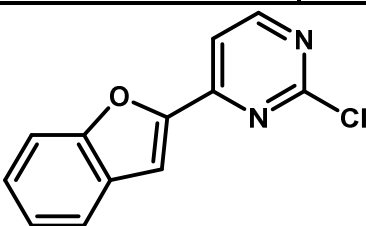
• 2-Chloro-4-(pyridin-3-yl)pyrimidine		17s
<p>Empirical formula : C₉H₆ClN₃</p> <p>Molecular weight : 191.62 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 46%</p>		
<p>A microwave vial under argon was charged with 2,4-dichloropyrimidine 16a (200 mg, 1.34 mmol, 1.0 equiv.), 3-pyridylboronic acid (182 mg, 1.48 mmol, 1.1 equiv.), Na₂CO₃ (427 mg, 4.03 mmol, 3.0 equiv.) and PdCl₂(dppf).DCM (55 mg, 0.07 mmol, 5 mol%). A mixture of dioxane (5.4 mL) and water (1.3 mL) was added and the vial was properly capped. The reaction vessel was evacuated and backfilled with argon (process repeated 3 times) and heated at 90°C for 16 hours. After cooling, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in water and extracted 3 times with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 1:9) as eluent, to afford 17s as an orange solid (118 mg, 0.62 mmol, 46%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.50 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.9 Hz, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.72 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 8.48 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 8.72 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 8.78 (d, 1H, <i>J</i> = 4.9 Hz), 9.28 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 115.3, 124.1, 131.2, 135.4, 148.1, 152.0, 160.4, 162.2, 164.5.</p>		

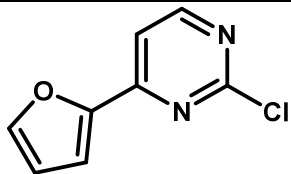
• 2-Chloro-4-(pyridin-4-yl)pyrimidine		17t
<p>Empirical formula : C₉H₆ClN₃</p> <p>Molecular weight : 191.62 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 27%</p>		
<p>A microwave vial under argon was charged with 2,4-dichloropyrimidine 16a (80 mg, 0.54 mmol, 1.0 equiv.), 4-pyridylboronic acid (73 mg, 0.59 mmol, 1.1 equiv.), Na₂CO₃ (171 mg, 1.61 mmol, 3.0 equiv.) and PdCl₂(dppf).DCM (22 mg, 0.03 mmol, 5 mol%). A mixture of dioxane (2.2 mL) and water (0.5 mL) was added and the vial was properly capped. The reaction vessel was evacuated and backfilled with argon (process repeated 3 times) and heated at 90°C for 15 hours. After cooling, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in water and extracted 3 times with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 3:7) as eluent, to afford 17t as a red solid (27 mg, 0.14 mmol, 27%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.72 (d, 1H, <i>J</i> = 5.0 Hz), 7.95 (br s, 2H), 8.76 (d, 1H, <i>J</i> = 5.0 Hz), 8.82 (br s, 2H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 115.6, 121.1, 142.3, 150.9, 160.7, 162.3, 164.8.</p>		

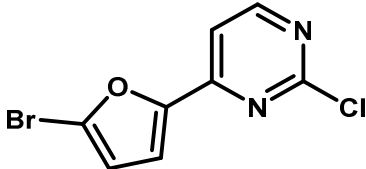
• 2-Chloro-4-(naphthalen-2-yl)pyrimidine		17u
Empirical formula : C ₁₄ H ₉ ClN ₂ Molecular weight : 240.69 g.mol ⁻¹ Yield : 69%		
<p>Following general procedure C, using 2,4-dichloropyrimidine 16a (150 mg, 1.00 mmol) and 2-naphthaleneboronic acid (173 mg, 1.00 mmol) in MeOH (2.7 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 7:3) as eluent, 17u was obtained as a white solid (167 mg, 0.69 mmol, 69%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.53-7.61 (m, 2H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.89 (d, 1H, <i>J</i> = 6.9 Hz), 7.94-7.99 (m, 2H), 8.13 (d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 8.63-8.68 (m, 2H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 115.3, 123.6, 126.9, 127.8, 128.0, 128.2, 129.0, 129.3, 132.3, 133.1, 135.0, 159.8, 161.9, 167.1.</p>		

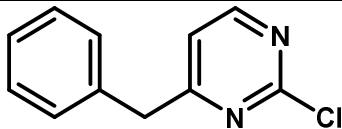
• 4-(1-Benzothiophen-2-yl)-2-chloropyrimidine		17v
Empirical formula : C ₁₂ H ₇ ClN ₂ S Molecular weight : 246.72 g.mol ⁻¹ Yield : 47%		
<p>Following general procedure C, using 2,4-dichloropyrimidine 16a (150 mg, 1.00 mmol) and 2-benzothiophenylboronic acid (179 mg, 1.00 mmol) in MeOH (2.7 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 7:3) as eluent, 17v was obtained as a white solid (117 mg, 0.47 mmol, 47%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.48 (quin., 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.97 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 8.06 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 8.19 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 8.54 (s, 1H), 8.81 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 115.8, 123.5, 125.8, 127.4, 128.0, 140.1, 140.3, 141.3, 160.7, 161.2, 162.1.</p>		

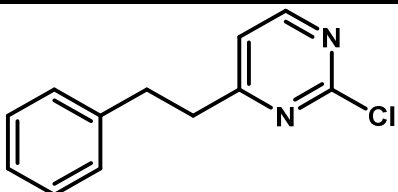
• 2-(2-chloropyrimidin-4-yl)-1H-indole		17w
<p>Empirical formula : C₁₂H₈ClN₃</p> <p>Molecular weight : 229.67 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 58%</p>		
<p>A microwave vial (oven-dried and under argon) was charged with 2,4-dichloropyrimidine 16a (100 mg, 0.67 mmol, 1.0 equiv.), <i>N</i>-Boc-indole-2-boronic acid (175 mg, 0.67 mmol, 1.0 equiv.), KF (78.0 mg, 1.34 mmol, 2.0 equiv.) and Pd(OAc)₂ (7 mg, 0.03 mmol, 5 mol%). Anhydrous MeOH (3.0 mL) was added and the vial was properly capped. The reaction mixture was degassed and heated by microwave irradiation at 120°C for 20 mins. After cooling, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in a mixture of DCM (5.0 mL) and TFA (5.0 mL). The resulting mixture was stirred at rt for 1 hour. The reaction media was quenched with a solution of K₂CO₃. The aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:0 to 4:1) as eluent, to afford 17w as a yellow solid (90 mg, 0.39 mmol, 58%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.16 (t, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.25 (s, 1H), 7.33 (t, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.46 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.60 (d, 1H, <i>J</i> = 5.2 Hz), 7.68 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.55 (d, 1H, <i>J</i> = 5.2 Hz), 9.48 (br s, 1H).</p>		

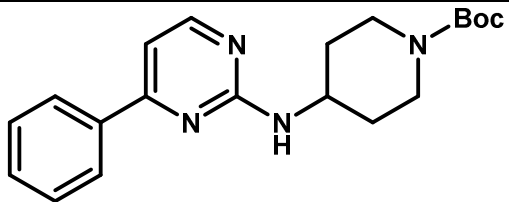
• 4-(1-Benzofuran-2-yl)-2-chloropyrimidine		17x
<p>Empirical formula : C₁₂H₇ClN₂O</p> <p>Molecular weight : 230.65 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 65%</p>		
<p>Following general procedure C, using 2,4-dichloropyrimidine 16a (100 mg, 0.67 mmol) and benzofuran-2-boronic acid (109 mg, 0.67 mmol) in MeOH (3.0 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:0 to 85:15) as eluent, 17x was obtained as a white solid (100 mg, 0.43 mmol, 65%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.32 (t, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.44 (t, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.57 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.69-7.75 (m, 3H), 8.67 (d, 1H, <i>J</i> = 5.2 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 110.4, 112.0, 114.1, 122.8, 124.0, 127.3, 128.1, 151.6, 156.1, 158.5, 160.3, 161.8.</p>		

• 2-Chloro-4-(2-furyl)pyrimidine	17y
Empirical formula : C ₈ H ₅ ClN ₂ O Molecular weight : 180.59 g.mol ⁻¹ Yield : 59%	
<p>Following general procedure C, using 2,4-dichloropyrimidine 16a (250 mg, 1.68 mmol) and 2-furanboronic acid (188 mg, 1.68 mmol) in MeOH (4.5 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (95:5 to 4:1) as eluent, 17y was obtained as a white solid (178 mg, 0.98 mmol, 59%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 6.60 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 3.5 Hz), 7.38 (d, 1H, <i>J</i> = 3.5 Hz), 7.51 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 7.63 (d, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 8.57 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 112.9, 113.0, 114.4, 146.1, 150.4, 158.0, 159.8, 161.6.</p>	

• 4-(5-Bromofuran-2-yl)-2-chloropyrimidine	17ya
Empirical formula : C ₈ H ₄ BrClN ₂ O Molecular weight : 259.49 g.mol ⁻¹ Yield : 73%	
<p>17y (70 mg, 0.39 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DMF (1.2 mL) and NBS (76 mg, 0.43 mmol, 1.1 equiv.) was added portionwise. The resulting mixture was stirred at rt for 7 hours. The reaction media was then diluted with water. The aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was triturated 3 times with Et₂O to afford 17ya as a brown solid (74 mg, 0.28 mmol, 73%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 6.54 (d, 1H, <i>J</i> = 3.6 Hz), 7.34 (d, 1H, <i>J</i> = 3.6 Hz), 7.51 (d, 1H, <i>J</i> = 3.8 Hz), 8.61 (br s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 115.0, 116.5, 127.0, 156.9.</p>	

• 4-Benzyl-2-chloropyrimidine	18a
Empirical formula : C ₁₁ H ₉ ClN ₂ Molecular weight : 204.66 g.mol ⁻¹ Yield : 34 %	
<p>Following general procedure G, using 2,4-dichloropyrimidine 16a (200 mg, 1.34 mmol) and a solution of benzylmagnesium chloride in THF (805.5 μL, 1.61 mmol, 2M) in THF (12.3 mL) followed by purification using column chromatography (SiO₂) and <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 4:1) as eluent, 18a was obtained as a colorless oil (94 mg, 0.46 mmol, 34%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.11 (s, 2H), 7.00 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.34 (t, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 8.45 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 43.9, 118.8, 127.3, 129.0, 129.3, 136.5, 159.4, 161.2, 173.2.</p>	

• 2-Chloro-4-(2-phenylethyl)pyrimidine	18b
Empirical formula : C ₁₂ H ₁₁ ClN ₂ Molecular weight : 218.68 g.mol ⁻¹ Yield : 61 %	
<p>Following general procedure G, using 2,4-dichloropyrimidine 16a (200 mg, 1.34 mmol) and a solution of phenethylmagnesium chloride in THF (2.82 mL, 2.83 mmol, 1M) in THF (7.8 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 4:1) as eluent, 18b was obtained as an orange oil (181 mg, 0.83 mmol, 61%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.00 (s, 4H), 6.94 (br s, 1H), 7.09 (d, 2H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.14 (t, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.21 (t, 2H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 8.45 (br s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 34.5, 39.3, 119.3, 126.4, 128.4, 128.6, 140.1, 161.4, 173.5.</p>	

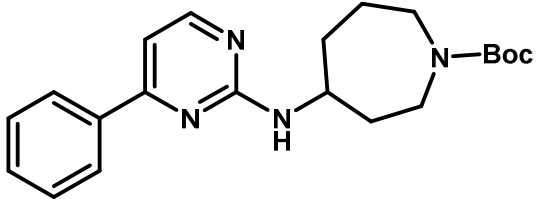
• <i>tert</i> -Butyl 4-[(4-phenylpyrimidin-2-yl)amino]piperidine-1-carboxylate	19a
Empirical formula : C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₂ Molecular weight : 354.45 g.mol ⁻¹ Yield : 93 %	
<p>Following general procedure A, using 17b (802 mg, 4.21 mmol) and 4-amino-1-Boc-piperidine (1 685 mg, 8.41 mmol) in DMSO (8.0 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 19a was obtained as a white solid (1.38 g, 3.90 mmol, 93%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.35-1.42 (m, 2H), 1.40 (s, 18H), 2.02 (d, 2H, <i>J</i> = 12.2 Hz), 2.92 (t, 2H, <i>J</i> = 12.2 Hz), 3.98-4.02 (m, 3H), 5.06 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.90 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 7.38-7.41 (m, 3H), 7.91-7.94 (m, 2H), 8.26 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.5, 32.2, 48.3, 79.6, 106.8, 126.9, 128.7, 130.5, 137.4, 154.8, 158.6, 161.9, 164.9.</p>	

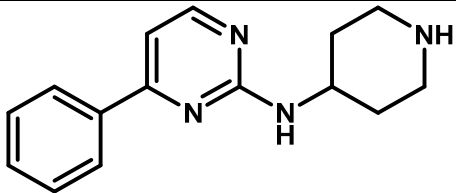
• <i>tert</i> -Butyl 3-[(4-phenylpyrimidin-2-yl)amino]piperidine-1-carboxylate		19b
Empirical formula : C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₂ Molecular weight : 354.45 g.mol ⁻¹ Yield : 71 %		
Following general procedure A, using 17b (150 mg, 0.79 mmol) and 3-amino-1-Boc-piperidine (302.8 μL, 1.57 mmol) in DMSO (1.5 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO ₂) using <i>n</i> -heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 19b was obtained as a white solid (198 mg, 0.56 mmol, 71%). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ 1.40 (s, 9H), 1.58-1.69 (m, 2H), 1.72-1.80 (m, 1H), 1.97-2.04 (m, 1H), 3.29 (br s, 2H), 3.53-3.58 (m, 1H), 3.87 (br s, 1H), 4.08 (br s, 1H), 5.22 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.99 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.45-7.47 (m, 3H), 8.02-8.04 (m, 2H), 8.33 (d 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz). ¹³ C NMR (101 MHz, CDCl ₃) : δ 22.8, 28.4, 29.7, 30.2, 46.9, 48.7, 79.6, 106.7, 127.0, 128.7, 130.5, 137.4, 155.1, 158.6, 161.9.		

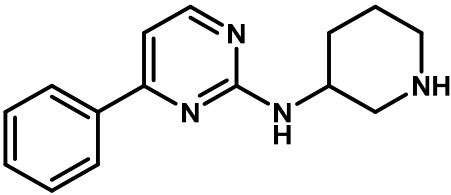
• <i>tert</i> -Butyl 3-[[[4-phenylpyrimidin-2-yl)amino]methyl]piperidine-1-carboxylate		19c
Empirical formula : C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₂ Molecular weight : 368.47 g.mol ⁻¹ Yield : 88 %		
Following general procedure A, using 17b (200 mg, 1.05 mmol) and 1-Boc-3-(aminomethyl)piperidine (451.9 μL, 2.10 mmol) in DMSO (2.0 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO ₂) using <i>n</i> -heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 19c was obtained as a colorless oil (341 mg, 0.93 mmol, 88%). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ 1.28-1.34 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.65-1.69 (m, 1H), 1.84-1.90 (m, 2H), 2.77 (br s, 1H), 2.91-2.98 (m, 1H), 3.36-3.50 (m, 2H), 3.79 (d, 1H, <i>J</i> = 13.2 Hz), 3.94 (br s, 1H), 5.36 (br s, 1H), 6.96 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 7.45-7.47 (m, 3H), 8.00-8.01 (m, 2H), 8.31 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz). ¹³ C NMR (101 MHz, CDCl ₃) : δ 28.4, 28.5, 36.1, 44.2, 60.4, 79.4, 106.5, 127.0, 128.7, 130.5, 137.5, 154.9, 158.5, 162.8.		

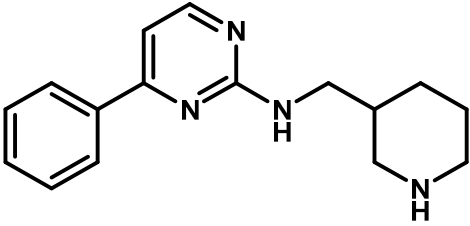
• <i>tert</i> -Butyl 3-[[[4-phenylpyrimidin-2-yl)amino]methyl]pyrrolidine-1-carboxylate		19d
<p>Empirical formula : C₂₀H₂₆N₄O₂</p> <p>Molecular weight : 354.45 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 100 %</p>		
<p>Following general procedure A, using 17b (150 mg, 0.79 mmol) and 1-Boc-3-(aminomethyl)pyrrolidine (301.9 μL, 1.57 mmol) in DMSO (1.5 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 19d was obtained as a yellow oil (280 mg, 0.79 mmol, 100%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.45 (s, 9H), 1.65-1.74 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 2H), 2.53-2.59 (m, 1H), 3.07-3.17 (m, 1H), 3.26-3.38 (m, 1H), 3.51-3.60 (m, 3H), 5.38 (t, 1H, <i>J</i> = 5.5 Hz), 6.98 (d, 1H, <i>J</i> = 5.0 Hz), 7.45-7.47 (m, 3H), 8.00-8.01 (m, 2H), 8.32 (d, 1H, <i>J</i> = 5.0 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.5, 38.4 (0.5C), 39.2 (0.5C), 43.8 (0.5C), 44.0 (0.5C), 45.1 (0.5C), 45.4 (0.5C), 49.2 (0.5C), 49.7 (0.5C), 60.4, 79.1, 106.8, 127.0, 128.7, 130.5, 137.4, 154.6, 158.5, 162.6.</p>		

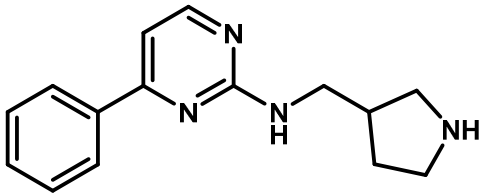
• <i>tert</i> -Butyl 2-[[[4-phenylpyrimidin-2-yl)amino]methyl]pyrrolidine-1-carboxylate		19e
<p>Empirical formula : C₂₀H₂₆N₄O₂</p> <p>Molecular weight : 354.45 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 99 %</p>		
<p>Following general procedure A, using 17b (150 mg, 0.79 mmol) and 1-Boc-2-(aminomethyl)pyrrolidine (310.8 μL, 1.57 mmol) in DMSO (1.5 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 19e was obtained as a yellow oil (275 mg, 0.78 mmol, 99%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.48 (s, 9H), 1.83-1.87 (m, 2H), 1.90-1.96 (m, 2H), 3.37 (br s, 2H), 3.64 (br s, 2H), 5.54 (br s, 0.5H), 6.03 (br s, 0.5H), 6.95 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.44-7.46 (m, 3H), 8.00-8.03 (m, 2H), 8.30 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.5, 29.0 (0.5C), 29.5 (0.5C), 45.0 (0.5C), 45.4 (0.5C), 46.6 (0.5C), 47.1 (0.5C), 56.9 (0.5C), 57.2 (0.5C), 60.4, 106.2 (0.5C), 106.6 (0.5C), 127.0, 128.6, 130.4, 158.5, 162.9.</p>		

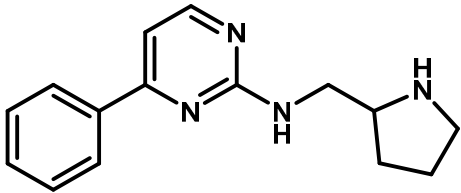
<ul style="list-style-type: none"> <i>tert</i>-Butyl 4-[(4-phenylpyrimidin-2-yl)amino]azepane-1-carboxylate 	19f
<p>Empirical formula : C₂₁H₂₈N₄O₂</p> <p>Molecular weight : 368.47 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 86 %</p>	
<p>Following general procedure A, using 17b (150 mg, 0.79 mmol) and <i>tert</i>-butyl-4-aminoazepane-1-carboxylate (330.6 μL, 1.57 mmol) in DMSO (1.5 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 19f was obtained as a white solid (250 mg, 0.68 mmol, 86%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.48 (s, 9H), 1.57-1.77 (m, 3H), 1.66-1.95 (m, 1H), 2.04-2.07 (m, 1H), 2.18-2.22 (m, 1H), 3.24-3.32 (m, 1H), 3.43-3.48 (m, 2H), 3.55-3.71 (m, 1H), 4.10-4.12 (m, 1H), 5.19 (d, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 6.96 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.45-7.47 (m, 3H), 8.00-8.02 (m, 2H), 8.32 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 24.5 (0.5C), 24.6 (0.5C), 28.5, 33.2 (0.5C), 33.5 (0.5C), 35.0 (0.5C), 35.9 (0.5C), 42.7 (0.5C), 43.0 (0.5C), 45.6 (0.5C), 46.7 (0.5C), 51.1 (0.5C), 51.4 (0.5C), 79.3, 106.5, 126.9, 128.7, 130.5, 137.5, 155.6, 158.6, 161.8, 164.8.</p>	

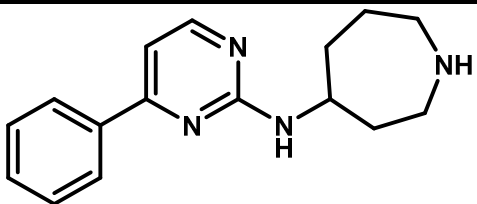
<ul style="list-style-type: none"> 4-Phenyl-<i>N</i>-(piperidin-4-yl)pyrimidin-2-amine 	20a
<p>Empirical formula : C₁₅H₁₈N₄</p> <p>Molecular weight : 254.33 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 100 %</p>	
<p>Following general procedure P, using 19a (250 mg, 0.71 mmol) in a mixture TFA (3.1 mL) and DCM (3.1 mL), 20a was obtained as a white solid (179 mg, 0.71 mmol, 100%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 1.77 (q, 2H, <i>J</i> = 10.7 Hz), 2.09 (d, 2H, <i>J</i> = 11.0 Hz), 3.02 (q, 2H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 3.30 (d, 2H, <i>J</i> = 13.1 Hz), 4.10 (br s, 1H), 7.22 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 7.50-7.53 (m, 3H), 7.65 (br s, 1H), 8.12 (d, 2H, <i>J</i> = 4.3 Hz), 8.39 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 8.92 (br s, 1H), 9.18 (br s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 28.5, 42.4, 45.8, 106.4, 127.4, 129.2, 131.4, 137.1, 158.4, 164.6.</p>	

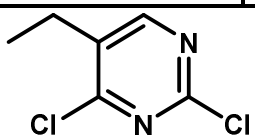
• 4-Phenyl- <i>N</i> -(piperidin-3-yl)pyrimidin-2-amine		20b
Empirical formula : C ₁₅ H ₁₈ N ₄ Molecular weight : 254.33 g.mol ⁻¹ Yield : 100 %		
Following general procedure P, using 19b (178 mg, 0.50 mmol) in a mixture TFA (1.3 mL) and DCM (1.3 mL), 20b was obtained as a yellow solid (127 mg, 0.50 mmol, 100%). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ 1.52-1.62 (m, 2H), 1.74-1.80 (m, 1H), 1.90 (br s, 1H), 1.98-2.03 (m, 1H), 2.62 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz, <i>J</i> = 11.7 Hz), 2.68-2.74 (m, 1H), 2.88-2.94 (m, 1H), 3.28 (d, 2H, <i>J</i> = 11.7 Hz), 4.06 (br s, 1H), 5.40 (d, 1H, <i>J</i> = 6.4 Hz), 6.95 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.44-7.46 (m, 3H), 8.00-8.02 (m, 2H), 8.31 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz). ¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃) : δ 30.2, 39.3, 45.2, 46.7, 51.0, 106.6, 127.0, 128.7, 130.5, 137.5, 158.5, 162.8, 164.9.		

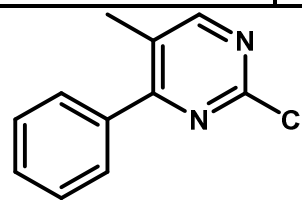
• 4-Phenyl- <i>N</i> -(piperidin-3-ylmethyl)pyrimidin-2-amine		20c
Empirical formula : C ₁₆ H ₂₀ N ₄ Molecular weight : 268.36 g.mol ⁻¹ Yield : 100 %		
Following general procedure P, using 19c (316 mg, 0.86 mmol) in a mixture TFA (2.3 mL) and DCM (2.3 mL), 20c was obtained as a yellow oil (233 mg, 0.87 mmol, 100%). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ 1.18 (q, 1H, <i>J</i> = 12.2 Hz), 1.49 (d, 1H, <i>J</i> = 12.2 Hz), 1.67-1.72 (m, 1H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.58 (t, 1H, <i>J</i> = 11.7 Hz), 2.73 (s, 2H), 3.16 (d, 1H, <i>J</i> = 11.7 Hz), 3.36 (t, 2H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 5.53 (t, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 6.94 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.44-7.46 (m, 3H), 7.99-8.00 (m, 2H), 8.30 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz). ¹³ C NMR (101 MHz, CDCl ₃) : δ 25.6, 29.0, 37.1, 45.2, 46.6, 50.4, 106.5, 127.0, 128.7, 130.5, 137.5, 158.5, 162.8, 164.9.		

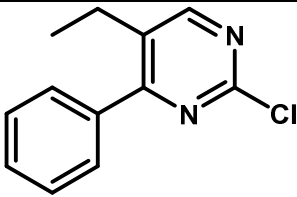
<ul style="list-style-type: none"> 4-Phenyl-<i>N</i>-(pyrrolidin-3-ylmethyl)pyrimidin-2-amine 	20d
<p>Empirical formula : C₁₅H₁₈N₄</p> <p>Molecular weight : 254.33 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 100 %</p>	
<p>Following general procedure P, using 19d (246 mg, 0.69 mmol) in a mixture TFA (1.8 mL) and DCM (1.8 mL), 20d was obtained as a yellow oil (176 mg, 0.69 mmol, 100%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.51 (sext., 1H, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.93-1.99 (m, 1H), 2.15 (t, 1H, <i>J</i> = 12.0 Hz), 2.45 (quin., 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 2.74 (dd, 1H, <i>J</i> = 5.9 Hz, <i>J</i> = 11.0 Hz), 2.88-2.94 (m, 1H), 3.07 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz, <i>J</i> = 11.0 Hz), 3.48 (t, 2H, <i>J</i> = 6.4 Hz), 5.49 (t, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 6.95 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 7.43-7.46 (m, 3H), 7.99-8.01 (m, 2H), 8.31 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz).</p> <p>¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) : δ 24.8, 30.9, 46.5, 47.8, 51.9, 106.4, 127.0, 128.7, 130.5, 137.5, 158.6, 162.1, 164.8.</p>	

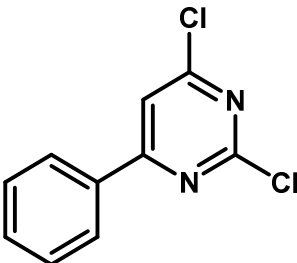
<ul style="list-style-type: none"> 4-Phenyl-<i>N</i>-(pyrrolidin-2-ylmethyl)pyrimidin-2-amine 	20e
<p>Empirical formula : C₁₅H₁₈N₄</p> <p>Molecular weight : 254.33 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 100 %</p>	
<p>Following general procedure P, using 19e (235 mg, 0.66 mmol) in a mixture TFA (1.7 mL) and DCM (1.7 mL), 20e was obtained as a yellow oil (168 mg, 0.66 mmol, 100%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.47-1.54 (m, 1H), 1.71-1.76 (m, 1H), 1.79-1.84 (m, 1H), 1.88-1.95 (m, 1H), 2.92-2.99 (m, 2H), 3.36-3.46 (m, 3H), 3.61-3.66 (m, 1H), 5.68 (t, 1H, <i>J</i> = 5.0 Hz), 6.95 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 7.44-7.46 (m, 3H), 8.00-8.03 (m, 2H), 8.31 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz).</p> <p>¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) : δ 25.7, 29.2, 46.0, 46.5, 58.1, 106.5, 127.0, 128.6, 128.7, 130.5, 137.5, 158.5, 162.9, 164.8.</p>	

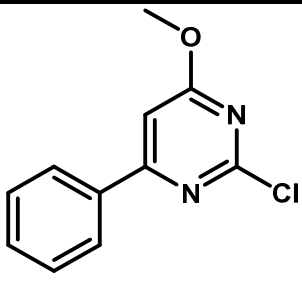
• <i>N</i> -(4-Phenylpyrimidin-2-yl)azepan-4-amine		20f
Empirical formula : C ₁₆ H ₂₀ N ₄ Molecular weight : 268.36 g.mol ⁻¹ Yield : 100 %		
<p>Following general procedure P, using 19f (229 mg, 0.62 mmol) in a mixture TFA (1.6 mL) and DCM (1.6 mL), 20f was obtained as an orange solid (167 mg, 0.62 mmol, 100%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.74-1.87 (m, 2H), 2.11-2.14 (m, 1H), 2.27-2.32 (m, 1H), 3.05-3.12 (m, 1H), 3.27-3.33 (m, 1H), 4.29 (br s, 1H), 5.63 (br s, 2H), 5.76 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 5.90 (br s, 1H), 6.25 (br s, 1H), 6.95 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 7.44-7.46 (m, 3H), 7.96-7.98 (m, 2H), 8.29 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 22.4, 32.1, 33.1, 42.4, 46.3, 50.2, 106.7, 126.9, 128.7, 130.6, 137.3, 158.5, 161.6, 164.9.</p>		

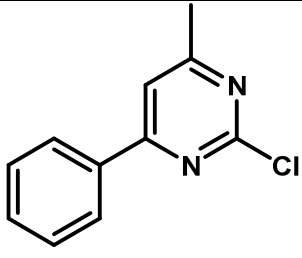
• 2,4-Dichloro-5-ethylpyrimidine		22c
Empirical formula : C ₆ H ₆ Cl ₂ N ₂ Molecular weight : 177.03 g.mol ⁻¹ Yield : 51 %		
<p>5-Ethyluracil 21c (800 mg, 5.71 mmol, 1.0 equiv.) and pyridine (922 μL, 11.40 mmol, 2.0 equiv.) were dissolved in POCl₃ (18.6 mL). The reaction mixture was heated at reflux for 2 hours. After cooling, the solution was concentrated under vacuum. The crude was dissolved in cold DCM and poured in cold water. The phases were extracted and the aqueous phase was extracted twice with DCM. The combined organic phases were washed with a saturated solution of NaHCO₃ and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (8:2) as eluent, to afford 22c as a colorless oil (514 mg, 2.90 mmol, 51%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.28 (t, 3H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 2.74 (q, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 8.41 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 13.0, 23.1, 134.1, 158.1, 159.3, 162.1.</p>		

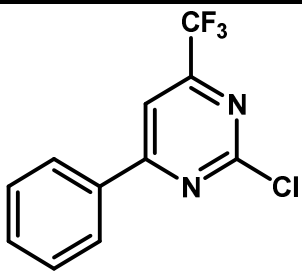
• 2-Chloro-5-methyl-4-phenylpyrimidine		23a
Empirical formula : C ₁₁ H ₉ ClN ₂ Molecular weight : 204.66 g.mol ⁻¹ Yield : 66 %		
<p>Following general procedure C, using 2,4-dichloro-5-methylpyrimidine 22a (150 mg, 0.92 mmol) and phenylboronic acid (112 mg, 0.92) in MeOH (4.0 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 7:3) as eluent, 23a was obtained as a white solid (124 mg, 0.61 mmol, 66%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 2.38 (s, 3H), 7.48-7.50 (m, 3H), 7.60-7.63 (m, 2H), 8.49 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 16.6, 126.7, 128.6, 128.9, 130.0, 136.6, 159.0, 161.2, 168.0.</p>		

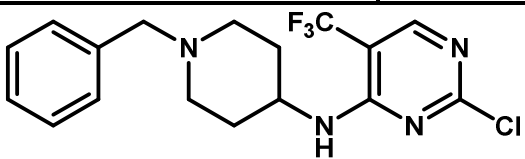
<ul style="list-style-type: none"> 2-Chloro-5-ethyl-4-phenylpyrimidine 	23c
<p>Empirical formula : C₁₂H₁₁ClN₂</p> <p>Molecular weight : 218.68 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 45 %</p>	
<p>Following general procedure C, using 2,4-dichloro-5-ethylpyrimidine 22c (150 mg, 0.85 mmol) and phenylboronic acid (103 mg, 0.85 mmol) in MeOH (3.7 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (49:1 to 9:1) as eluent, 23c was obtained as a colorless oil (84 mg, 0.38 mmol, 45%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.18 (t, 3H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 2.74 (q, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.47-7.49 (m, 3H), 7.53-7.56 (m, 2H), 8.54 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 14.7, 22.6, 128.5, 128.6, 129.8, 132.7, 136.7, 158.7, 160.3, 168.2.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> 2,4-Dichloro-6-phenylpyrimidine 	23d'
<p>Empirical formula : C₁₀H₆Cl₂N₂</p> <p>Molecular weight : 225.07 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 84%</p>	
<p>A microwave vial under argon was charged with 2,4,6-trichloropyrimidine 22d (297.1 μL, 2.58 mmol, 1.5 equiv.), phenylboronic acid (210 mg, 1.72 mmol, 1.0 equiv.), Na₂CO₃ (365 mg, 3.45 mmol, 2.0 equiv.), Pd(OAc)₂ (8 mg, 0.03 mmol, 2 mol%) and PPh₃ (18 mg, 0.07 mmol, 4 mol%). A mixture of THF (1.7 mL) and water (3.4 mL) was added and the vial was properly capped. The reaction vessel was evacuated and backfilled with argon (process repeated 3 times) and heated at 80°C for 7 hours. After cooling, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in water and extracted 3 times with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (95:5) as eluent, to afford 23d' as a white solid (327 mg, 1.45 mmol, 84%).</p> <p>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 7.50-7.54 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.07 (d, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 115.3, 127.6, 129.2, 132.5, 134.1, 163.0, 168.2.</p>	

• 2-Chloro-4-methoxy-6-phenylpyrimidine		23d
<p>Empirical formula : C₁₁H₉ClN₂O</p> <p>Molecular weight : 220.66 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 89%</p>		
<p>In an oven-dried two-neck round bottom flask, 23d' (150 mg, 0.67 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in anhydrous MeOH (1.0 mL). A solution of NaOMe in MeOH (123.4 μL, 0.67 mmol, 1.0 equiv., 5.4 M) was added dropwise. The resulting mixture was heated at reflux for 3 hours. After cooling, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in Et₂O and filtered over a Celite® pad. The filtrate was concentrated under vacuum to afford 23d as a white solid (131 mg, 0.59 mmol, 89%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.29 (s, 3H), 7.70-7.75 (m, 4H), 8.24-8.27 (m, 2H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 54.7, 101.9, 127.2, 128.9, 131.2, 135.5, 160.3, 166.9, 171.7.</p>		

• 2-Chloro-4-methyl-6-phenylpyrimidine		23e
<p>Empirical formula : C₁₁H₉ClN₂</p> <p>Molecular weight : 204.66 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 65 %</p>		
<p>Following general procedure C, using 2,4-dichloro-6-methylpyrimidine 22e (150 mg, 0.92 mmol) and phenylboronic acid (112 mg, 0.92 mmol) in MeOH (4.0 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (95:5 to 4:1) as eluent, 23e was obtained as a colorless oil (123 mg, 0.60 mmol, 65%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 2.59 (s, 3H), 7.49-7.51 (m, 4H), 8.05-8.07 (m, 2H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 24.2, 114.7, 127.4, 129.0, 131.6, 135.4, 161.4, 166.8, 170.8.</p>		

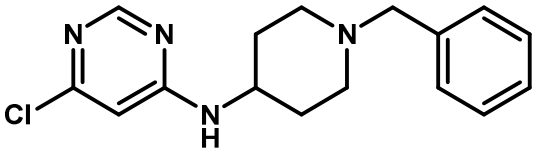
• 2-Chloro-4-phenyl-6-(trifluoromethyl)pyrimidine		23f
<p>Empirical formula : C₁₁H₆ClF₃N₂</p> <p>Molecular weight : 258.63 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 69 %</p>		
<p>Following general procedure C, using 2,4-dichloro-6-(trifluoromethyl)pyrimidine 22f (122.9 μL, 0.92 mmol) and phenylboronic acid (112 mg, 0.92 mmol) in MeOH (4.0 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (49:1) as eluent, 23f was obtained as a white solid (165 mg, 0.64 mmol, 69%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.54-7.63 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 8.15 (d, 2H, <i>J</i> = 7.4 Hz).</p> <p>¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) : δ -69.8.</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 110.9 (q, <i>J</i> = 2.9 Hz), 119.9 (q, <i>J</i> = 275.1 Hz), 127.8, 129.4, 133.0, 134.1, 158.6 (q, <i>J</i> = 36.7 Hz), 162.4, 169.7.</p>		

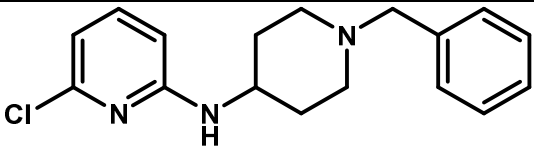
• <i>N</i> -(1-Benzylpiperidin-4-yl)-2-chloro-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-amine		24a
<p>Empirical formula : C₁₇H₁₈ClF₃N₄</p> <p>Molecular weight : 370.80 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 36 %</p>		
<p>A microwave vial was charged with 2,4-dichloro-5-(trifluoromethyl)pyrimidine 24a (300 mg, 1.38 mmol, 1.0 equiv.), 4-amino-1-benzylpiperidine (282.9 μL, 1.38 mmol, 1.0 equiv.), DIEA (250.7 μL, 1.52 mmol, 1.1 equiv.) and <i>t</i>BuOH (12.6 mL). The resulting mixture was stirred at rt for 19 hours. The reaction media was concentrated under vacuum and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 75:15) as eluent, to afford 24a as a colorless oil (35 mg, 0.09 mmol, 34%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.58 (q, 2H, <i>J</i> = 11.5 Hz), 1.99-2.03 (m, 2H), 2.23 (t, 2H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 2.83 (d, 2H, <i>J</i> = 11.5 Hz), 3.53 (s, 2H), 4.12-4.16 (m, 1H), 5.27 (d, 1H, <i>J</i> = 6.4 Hz), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.29-7.30 (m, 4H), 8.21 (s, 1H).</p> <p>¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) : δ -63.4.</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 31.5, 48.1, 51.7, 62.9, 105.8 (q, <i>J</i> = 32.3 Hz), 123.6 (q, <i>J</i> = 271.4 Hz), 127.3, 128.3, 129.2, 137.6, 155.1 (q, <i>J</i> = 5.1 Hz), 158.5, 163.8.</p>		

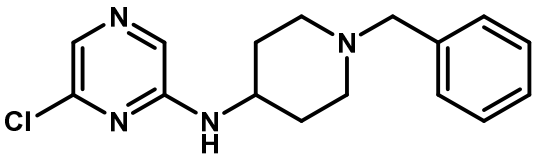
• <i>N</i> -(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-chloro-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-amine		24b
Empirical formula : C ₁₇ H ₁₈ ClF ₃ N ₄ Molecular weight : 370.80 g.mol ⁻¹ Yield : 53 %		
Using the procedure described for 24a , 24b was obtained as a colorless oil (55 mg, 0.15 mmol, 53%). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ 1.54 (q, 2H, <i>J</i> = 10.5 Hz), 1.99 (d, 2H, <i>J</i> = 11.3 Hz), 2.18 (t, 2H, <i>J</i> = 10.5 Hz), 2.81 (d, 2H, <i>J</i> = 11.3 Hz), 3.52 (s, 2H), 3.88-3.91 (m, 1H), 5.49 (d, 0.5H, <i>J</i> = 6.7 Hz), 5.55 (d, 0.5H, <i>J</i> = 6.7 Hz), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 4H), 8.35 (s, 0.5H), 8.42 (s, 0.5). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) : δ -61.5. ¹³ C NMR (101 MHz, CDCl ₃) : δ 31.9, 48.5, 51.9, 63.1, 122.9 (q, <i>J</i> = 270.0 Hz), 127.1, 128.3, 129.1, 138.2, 157.2 (0.5C), 157.5 (0.5C), 162.0 (0.5C), 162.1 (0.5C).		

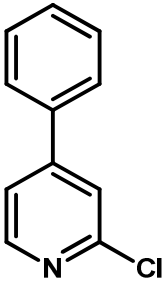
• <i>N</i> -(1-Benzylpiperidin-4-yl)-2-chloropyrimidin-4-amine		25a
Empirical formula : C ₁₆ H ₁₉ ClN ₄ Molecular weight : 302.80 g.mol ⁻¹ Yield : 60 %		
A microwave vial was charged with 2,4-dichloropyrimidine 16a (80 mg, 0.54 mmol, 1.0 equiv.), 4-amino-1-benzylpiperidine (115.4 μL, 0.56 mmol, 1.05 equiv.), DIEA (133.1 μL, 0.81 mmol, 1.5 equiv.) and <i>i</i> PrOH (1.6 mL). The resulting mixture was stirred at 100 °C for 16 hours. After cooling, the reaction media was concentrated under vacuum and purified by chromatography on silica gel (SiO ₂) using <i>n</i> -heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, to afford 25a as a white solid (98 mg, 0.32 mmol, 60%). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ 1.54 (q, 2H, <i>J</i> = 10.0 Hz), 1.99 (d, 2H, <i>J</i> = 12.8 Hz), 2.19 (t, 2H, <i>J</i> = 10.0 Hz), 2.83 (d, 2H, <i>J</i> = 12.8 Hz), 3.52 (s, 2H), 3.71 (br s, 1H), 5.11 (br s, 1H), 6.20 (d, 1H, <i>J</i> = 5.9 Hz), 7.25-7.34 (m, 5H), 8.00 (br s, 1H). ¹³ C NMR (101 MHz, CDCl ₃) : δ 30.3, 31.9, 51.8, 63.0, 127.1, 128.3, 129.1, 138.1, 162.8.		

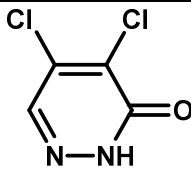
• <i>N</i> -(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-chloropyrimidin-2-amine		25b
Empirical formula : C ₁₆ H ₁₉ ClN ₄ Molecular weight : 302.80 g.mol ⁻¹ Yield : 19 %		
Using the procedure described for 25a , 25b was obtained as a white solid (30 mg, 0.10 mmol, 19%). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ 1.54 (q, 2H, <i>J</i> = 10.7 Hz), 1.99 (d, 2H, <i>J</i> = 12.0 Hz), 2.19 (t, 2H, <i>J</i> = 10.7 Hz), 2.82 (d, 2H, <i>J</i> = 10.7 Hz), 3.52 (s, 2H), 3.71 (br s, 1H), 5.11 (br s, 1H), 6.20 (d, 1H, <i>J</i> = 5.9 Hz), 7.25-7.34 (m, 4H), 8.00 (br s, 1H). ¹³ C NMR (101 MHz, CDCl ₃) : δ 30.3, 31.9, 51.8, 63.0, 127.1, 128.3, 129.1, 138.1, 162.8.		

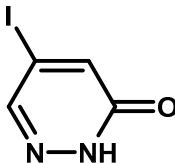
• <i>N</i> -(1-Benzylpiperidin-4-yl)-6-chloropyrimidin-4-amine		27
Empirical formula : C ₁₆ H ₁₉ ClN ₄ Molecular weight : 302.80 g.mol ⁻¹ Yield : 97 %		
<p>A microwave vial was charged with 4,6-dichloropyrimidine 26 (139 mg, 0.93 mmol, 1.0 equiv.), 4-amino-1-benzylpiperidine (200.4 μL, 0.98 mmol, 1.05 equiv.), DIEA (231.3 μL, 1.40 mmol, 1.5 equiv.) and <i>i</i>PrOH (2.7 mL). The resulting mixture was stirred at 100 °C for 15 hours. After cooling, the reaction media was concentrated under vacuum and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, to afford 27 as a yellow oil (275 mg, 0.91 mmol, 97%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.54 (q, 2H, <i>J</i> = 11.3 Hz), 1.05 (d, 2H, <i>J</i> = 11.0 Hz), 2.15 (t, 2H, <i>J</i> = 11.0 Hz), 2.82 (d, 2H, <i>J</i> = 11.3 Hz), 3.50 (s, 2H), 5.10 (br s, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.27 (d, 4H, <i>J</i> = 4.4 Hz), 8.26 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 31.8, 51.9, 62.9, 127.3, 128.3, 129.2, 158.6, 162.4, 171.2.</p>		

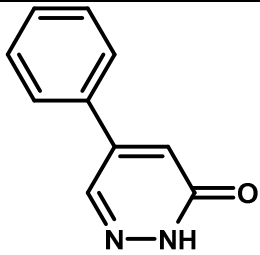
• <i>N</i> -(1-Benzylpiperidin-4-yl)-6-chloropyridin-2-amine		30
Empirical formula : C ₁₇ H ₂₀ ClN ₃ Molecular weight : 301.81 g.mol ⁻¹ Yield : 73 %		
<p>Following general procedure A, using 2,6-dichloropyridine 28 (1.8 g, 12.16 mmol) and 4-amino-1-benzylpiperidine (5.0 mL, 24.33 mmol) in DMSO (21.6 mL) at 140 °C and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:4) as eluent, 30 was obtained as a yellow solid (2.7 g, 8.85 mmol, 73%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.44 (q, 2H, <i>J</i> = 10.2 Hz), 1.92 (d, 2H, <i>J</i> = 11.0 Hz), 2.11 (t, 2H, <i>J</i> = 11.0 Hz), 2.74 (d, 2H, <i>J</i> = 11.0 Hz), 3.45 (s, 2H), 3.48 (br s, 1H), 4.49 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.15 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 6.46 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 5H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.2, 48.5, 52.0, 63.1, 104.3, 111.7, 127.1, 128.2, 129.1, 138.3, 139.7, 149.8, 157.9.</p>		

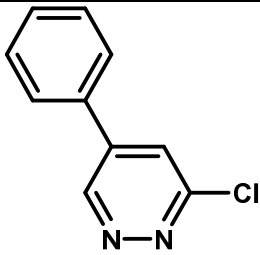
• <i>N</i> -(1-Benzylpiperidin-4-yl)-6-chloropyrazin-2-amine		31
Empirical formula : C ₁₆ H ₁₉ ClN ₄ Molecular weight : 302.80 g.mol ⁻¹ Yield : 65 %		
<p>A microwave vial was charged with 2,6-dichloropyrazine 29 (150 mg, 1.00 mmol, 1.0 equiv.), 4-amino-1-benzylpiperidine (216.3 μL, 1.06 mmol, 1.05 equiv.), DIEA (249.6 μL, 1.51 mmol, 1.5 equiv.) and <i>i</i>PrOH (3.0 mL). The resulting mixture was stirred at 120 °C for 23 hours. After cooling, the reaction media was concentrated under vacuum and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, to afford 31 as a yellow solid (198 mg, 0.65 mmol, 65%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.53 (q, 2H, <i>J</i> = 14.1 Hz), 2.02 (d, 2H, <i>J</i> = 14.1 Hz), 2.19 (t, 2H, <i>J</i> = 11.9 Hz), 2.84 (d, 2H, <i>J</i> = 11.9 Hz), 3.53 (s, 2H), 3.69-3.76 (m, 1H), 4.66 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.76 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 32.1, 48.2, 52.0, 63.1, 127.1, 128.3, 129.1, 129.2, 130.6, 138.2, 147.1, 153.4.</p>		

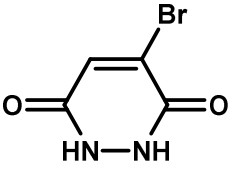
• 2-Chloro-4-phenylpyridine		33
Empirical formula : C ₁₁ H ₈ ClN Molecular weight : 189.64 g.mol ⁻¹ Yield : 88%		
<p>Following general procedure C, using 4-bromo-2-chloropyrimidine 32 (190 μg, 1.61 mmol) and phenylboronic acid (196 mg, 1.61 mmol) in MeOH (10.0 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (95:5 to 4:1) as eluent, 33 was obtained as a white solid (268 mg, 1.42 mmol, 88%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.41 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 5.3 Hz), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.53 (d, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz), 7.59 (dd, 2H, <i>J</i> = 1.5 Hz, <i>J</i> = 8.2 Hz), 8.41 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz)</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 120.8, 122.3, 127.3, 129.5, 129.9, 137.2, 150.3, 151.9, 152.6.</p>		

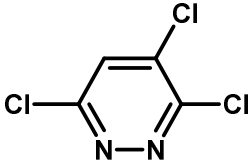
• 4,5-Dichloro-2,3-dihydropyridazin-3-one	35
Empirical formula : C ₂ H ₂ Cl ₂ N ₂ O Molecular weight : 163.95 g.mol ⁻¹ Yield : 80%	
<p>In a round bottom flask, hydrazine sulfate salt (1.8 g, 14.21 mmol, 1.2 equiv.) was dissolved in a mixture EtOH (5.0 mL) and H₂O (5.0 mL). AcONa (1.2 g, 14.21 mmol, 1.2 equiv.) was added and the resulting mixture was heated at 60 °C. 34 (2.0 g, 11.90 mmol, 1.0 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred at 60 °C for 4 hours. After cooling, the solid was filtered and washed with water, to afford 35 as a white solid (1.6 g, 9.48 mmol, 80%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 8.10 (s, 1H), 13.68 (s, 1H).</p>	

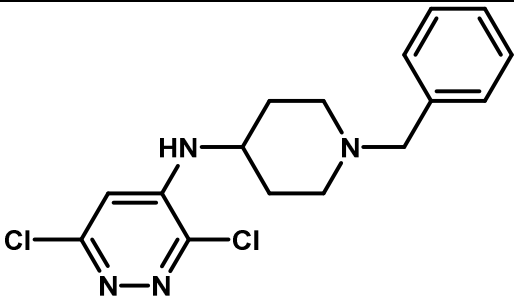
• 5-Iodo-2,3-dihydropyridazin-3-one	36
Empirical formula : C ₄ H ₃ IN ₂ O Molecular weight : 221.93 g.mol ⁻¹ Yield : 72%	
<p>In a round bottom flask, 35 (1.0 g, 6.10 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in HI (8.5 mL, 87.32 mmol, 14.7 equiv., 67%) and water (10.0 mL). The resulting mixture was heated at 120 °C for 40 hours. After cooling, the solid was filtered. The solid was dissolved in water and heated at 40 °C and Na₂S₂O₃ was added until a decoloration of the solution. The reaction mixture was filtered. The aqueous phase was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum, to afford 36 as a white solid (965 mg, 4.35 mmol, 72%).</p> <p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.55 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 8.00 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 11.93 (s, 1H).</p>	

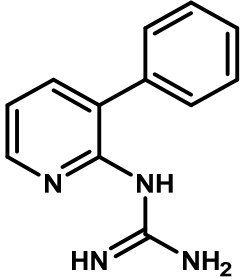
• 5-Phenyl -2,3-dihydropyridazin-3-one		37
<p>Empirical formula : C₁₀H₈N₂O</p> <p>Molecular weight : 172.06 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 69%</p>		
<p>A microwave vial under argon was charged with 36 (300 mg, 1.35 mmol, 1 equiv.), phenylboronic acid (181 mg, 1.48 mmol, 1.5 equiv.), Na₂CO₃ (286 mg, 2.70 mmol, 2.0 equiv.) and Pd(PPh₃)₄ (78 mg, 0.07 mmol, 5 mol%). A mixture of DME (2.0 mL) and water (0.5 mL) was added and the vial was properly capped. The mixture vessel was evacuated and backfilled with argon (process repeated 3 times) and heated by microwave irradiation at 140 °C for 15 mins. After cooling, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in water and extracted 3 times with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:2) as eluent, to afford 37 as a white solid (160 mg, 0.93 mmol, 69%).</p> <p>¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ 7.15 (d, 1H, <i>J</i> = 2.2 Hz), 7.52-7.67 (m, 5H), 88.17 (d, 1H, <i>J</i> = 2.2 Hz), 11.90 (s, 1H).</p>		

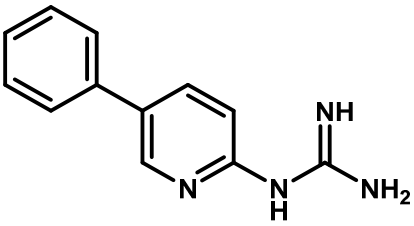
• 3-Chloro-5-phenylpyridazine		38
<p>Empirical formula : C₁₀H₇ClN₂</p> <p>Molecular weight : 190.03 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 99%</p>		
<p>In a round bottom flask, 37 (1.00 g, 5.81 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in POCl₃ (15.9 mL). The resulting mixture was heated at 90 °C for 3 hours. After cooling, the solution was concentrated under vacuum. The crude was dissolved in cold DCM and poured in cold water. The phases were extracted and the aqueous phase was extracted twice with DCM. The combined organic phases were washed with a saturated solution of NaHCO₃ and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum, to afford 38 as a white solid (1.09 g, 5.75 mmol, 99%).</p> <p>¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ 7.48-7.71 (m, 6H), 9.39 (d, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz).</p>		

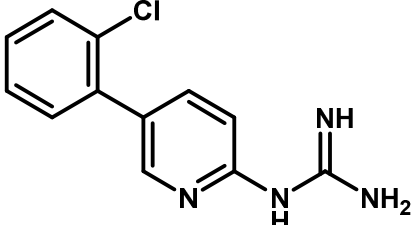
• 4-Bromo-1,2,3,6-tetrahydropyridazine-3,6-dione	40
Empirical formula : C ₄ H ₃ BrN ₂ O ₂ Molecular weight : 190.98 g.mol ⁻¹ Yield : 91%	
<p>In a round bottom flask, 39 (2.00 g, 11.30 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in water (10.0 mL). Hydrazine sulfate salt (1.47 g, 11.30 mmol, 1.0 equiv.) was added and the resulting mixture was heated at 100 °C for 7 hours. After cooling, the solid was filtered and washed with water, to afford 40 as a white solid (1.97 g, 10.29 mmol, 91%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.60 (s, 1H), 11.14 (br s, 1H), 12.33 (br s, 1H).</p>	

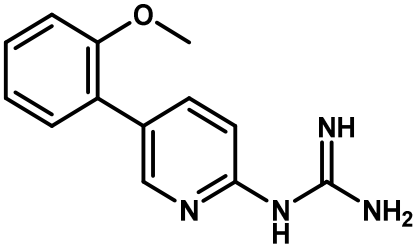
• 3,4,6-Trichloropyridazine	41
Empirical formula : C ₄ HCl ₃ N ₂ Molecular weight : 183.42 g.mol ⁻¹ Yield : 86%	
<p>In a round bottom flask, 40 (655 mg, 3.43 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in POCl₃ (6.4 mL). The resulting mixture was heated at 110 °C for 5 hours. After cooling, the solution was concentrated under vacuum. The crude was dissolved in cold DCM and poured in cold water. The phases were extracted and the aqueous phase was extracted twice with DCM. The combined organic phases were washed with a saturated solution of NaHCO₃ and brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated under vacuum and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (7:3) as eluent, to afford 41 as a white solid (543 mg, 2.96 mmol, 86%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 8.58 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 130.9, 138.6, 154.3, 155.1.</p>	

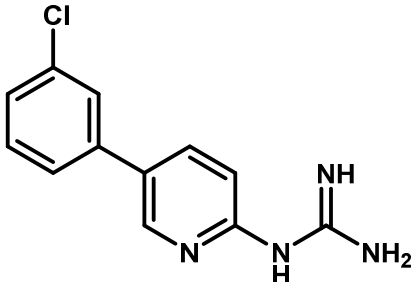
• <i>N</i> -(1-Benzylpiperidin-4-yl)-3,6-dichloropyrazin-4-amine		42
<p>Empirical formula : C₁₆H₁₈Cl₂N₄</p> <p>Molecular weight : 337.25 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 88 %</p>		
<p>A microwave vial was charged with 41 (300 mg, 1.64 mmol, 1.0 equiv.), 4-amino-1-benzylpiperidine (1.00 mL, 4.91 mmol, 3.0 equiv.) and <i>i</i>PrOH (9.1 mL). The resulting mixture was stirred at 130 °C for 16 hours. After cooling, the reaction media was concentrated under vacuum and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, to afford 42 as a yellow oil (487 mg, 1.45 mmol, 88%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.63 (q, 2H, <i>J</i> = 10.8 Hz), 2.02 (d, 1H, <i>J</i> = 10.8 Hz), 2.21 (t, 2H, <i>J</i> = 11.5 Hz), 2.86 (d, 2H, <i>J</i> = 11.5 Hz), 3.34 (br s, 1H), 3.54 (s, 2H), 5.00 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.51 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 5H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 31.3, 49.5, 51.6, 62.9, 105.2, 127.2, 128.3, 129.0, 138.0, 142.7, 144.2, 155.5.</p>		

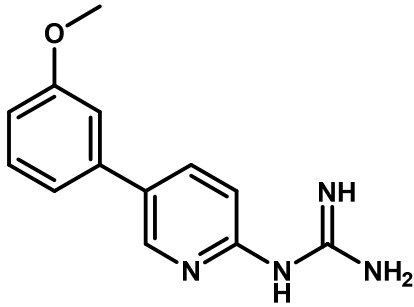
• 1-(3-Phenylpyridin-2-yl)guanidine hydrochloride		44
<p>Empirical formula : C₁₂H₁₂N₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 248.71 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 77 %</p> <p>mp : > 410 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 213.1118 (calcd for C₁₂H₁₂N₄H⁺ 213.1135)</p>		
<p>Following general procedure O, using 56 (75 mg, 0.18 mmol) in a mixture HCl (1.0 mL, 37%) and Et₂O (0.8 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%HCl/MeOH (4:1 to 0:1) as eluent, 44 was obtained as a white solid (35 mg, 0.14 mmol, 77%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.34 (dd, 1H, <i>J</i> = 5.0 Hz, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.48 (d, 2H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.52-7.58 (m, 3H), 7.78 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz, <i>J</i> = 7.5 Hz), 8.38 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz, <i>J</i> = 5.0 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 120.6, 127.3, 129.2, 129.6, 129.8, 135.4, 141.1, 146.3, 148.5.</p>		

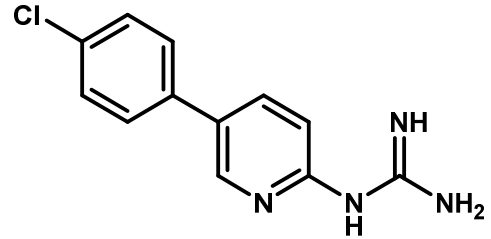
• 1-(5-Phenylpyridin-2-yl)guanidine trifluoroacetate	45a
Empirical formula : C ₁₂ H ₁₂ N ₄ .C ₂ F ₃ O ₂ H Molecular weight : 226.27 g.mol ⁻¹ Yield : 91 % mp : 189-191 °C HR-MS (M+H⁺) : 213.1126 (calcd for C ₁₂ H ₁₂ N ₄ H ⁺ 213.1135)	
<p>Following general procedure N, using 58a (180 mg, 0.44 mmol) in a mixture TFA (4.0 mL) and DCM (4.0 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/MeOH (7:3 to 2:3) as eluent, 45a was obtained as a white solid (130 mg, 0.40 mmol, 91%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.17 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.41 (t, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.50 (t, 2H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.70 (d, 2H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 8.20 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 8.55 (br s, 4H), 8.63 (s, 1H), 11.5 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (125 MHz, DMSO) : δ 113.8, 117.4 (q, <i>J</i> = 297.0 Hz), 127.0, 128.5, 129.6, 131.7, 136.6, 138.1, 144.7, 151.7, 155.7, 160.2 (q, <i>J</i> = 31.8 Hz).</p>	

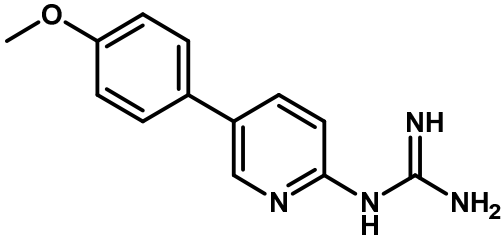
• 1-[5-(2-Chlorophenyl)pyridin-2-yl]guanidine trifluoroacetate	45b
Empirical formula : C ₁₂ H ₁₁ ClN ₄ .C ₂ F ₃ O ₂ H Molecular weight : 360.72 g.mol ⁻¹ Yield : 75 % mp : 170-171 °C HR-MS (M+H⁺) : 247.0744 (calcd for C ₁₂ H ₁₁ ClN ₄ H ⁺ 247.0745)	
<p>Following general procedure N, using 58b (105 mg, 0.24 mmol) in a mixture TFA (1.0 mL) and DCM (1.0 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/MeOH (7:3 to 1:1) as eluent, 45b was obtained as a white solid (64 mg, 0.18 mmol, 75%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.18 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.44-7.49 (m, 3H), 7.59-7.63 (m, 1H), 8.00 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz, <i>J</i> = 8.5 Hz), 8.39 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.56 (br s, 4H), 11.55 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 113.1, 128.3, 130.3, 130.4, 132.0, 132.1, 136.1, 140.8, 146.8, 151.9, 155.8, 160.1 (q, <i>J</i> = 32 Hz).</p>	

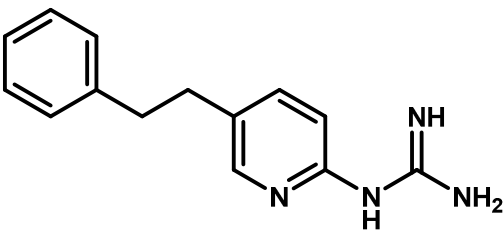
• 1-[5-(2-Methoxyphenyl)pyridin-2-yl]guanidine trifluoroacetate	45c
<p>Empirical formula : C₁₃H₁₄N₄O.C₂F₃O₂H</p> <p>Molecular weight : 356.30 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 95 %</p> <p>mp : 128-130 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 243.1232 (calcd for C₁₃H₁₄N₄OH⁺ 243.1240)</p>	
<p>Following general procedure N, using 58c (98 mg, 0.21 mmol) in a mixture TFA (0.9 mL) and DCM (0.9 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/MeOH (7:3 to 1:1) as eluent, 45c was obtained as a white solid (70 mg, 0.20 mmol, 95%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 3.79 (s, 3H), 7.06 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.4 (t, 2H, J = 8.5 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.40 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 8.01 (dd, 1H, J = 2.3 Hz, J = 8.5 Hz), 8.48 (br s, 4H), 11.35 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 56.1, 112.3, 113.1, 125.9, 129.8, 130.2, 130.6, 140.6, 146.7, 151.1, 155.7, 156.7, 159.7.</p>	

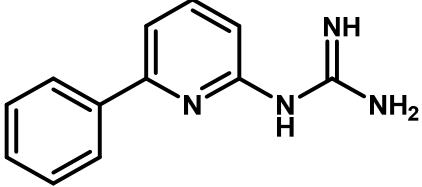
• 1-[5-(3-Chlorophenyl)pyridin-2-yl]guanidine trifluoroacetate	45d
<p>Empirical formula : C₁₂H₁₁ClN₄.C₂F₃O₂H</p> <p>Molecular weight : 360.72 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 84 %</p> <p>mp : 187-188 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 247.0739 (calcd for C₁₂H₁₁ClN₄H⁺ 247.0745)</p>	
<p>Following general procedure N, using 58d (87 mg, 0.19 mmol) in a mixture TFA (0.9 mL) and DCM (0.9 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/MeOH (7:3 to 1:1) as eluent, 45d was obtained as a white solid (59 mg, 0.16 mmol, 84%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.17 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.53 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.79 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.57 (br s, 4H), 8.66 (s, 1H), 11.54 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 113.8, 125.7, 126.7, 128.2, 130.2, 131.4, 134.4, 138.3, 138.8, 145.1, 152.2, 155.7, 160.2 (q, J = 32 Hz).</p>	

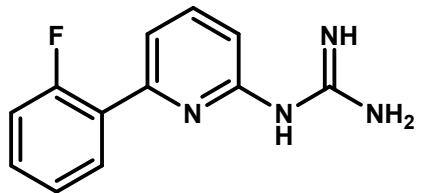
• 1-[5-(3-Methoxyphenyl)pyridin-2-yl]guanidine trifluoroacetate	45e
<p>Empirical formula : C₁₃H₁₄N₄O.C₂F₃O₂H</p> <p>Molecular weight : 356.30 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 86 %</p> <p>mp : 171-172 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 243.1243 (calcd for C₁₃H₁₄N₄OH⁺ 243.1240)</p>	
<p>Following general procedure N, using 58e (71 mg, 0.16 mmol) in a mixture TFA (0.7 mL) and DCM (0.7 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/MeOH (7:3 to 1:1) as eluent, 45e was obtained as a white solid (50 mg, 0.14 mmol, 86%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 3.83 (s, 3H), 6.98 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.3 Hz, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.16 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.41 (t, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.20 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.3 Hz, <i>J</i> = 8.5 Hz), 8.56 (br s, 4H), 8.63 (d, 1H, <i>J</i> = 2.3 Hz), 11.51 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 55.7, 112.5, 113.7, 114.0, 119.2, 130.7, 131.6, 138.1, 138.2, 144.8, 151.8, 155.7, 160.4.</p>	

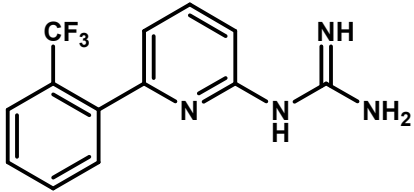
• 1-[5-(4-Chlorophenyl)pyridin-2-yl]guanidine trifluoroacetate	45f
<p>Empirical formula : C₁₂H₁₁ClN₄.C₂F₃O₂H</p> <p>Molecular weight : 360.72 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 66 %</p> <p>mp : 216-218 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 247.0745 (calcd for C₁₂H₁₁ClN₄H⁺ 247.0745)</p>	
<p>Following general procedure N, using 58f (134 mg, 0.30 mmol) in a mixture TFA (1.4 mL) and DCM (1.4 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/MeOH (7:3 to 1:1) as eluent, 45f to afford as a white solid (72 mg, 0.20 mmol, 66%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.16 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.56 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.74 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.21 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.44 (br s, 3H), 8.64 (s, 1H), 11.29 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 113.4, 128.3, 129.1, 130.0, 132.9, 135.0, 137.6, 144.3, 151.4, 155.1.</p>	

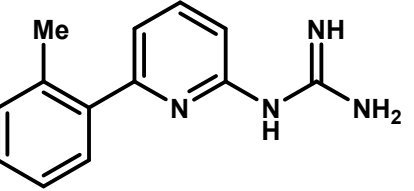
• 1-[5-(4-Methoxyphenyl)pyridin-2-yl]guanidine trifluoroacetate	45g
<p>Empirical formula : C₁₃H₁₄N₄O.C₂F₃O₂H</p> <p>Molecular weight : 356.30 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 65 %</p> <p>mp : 246-249 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 243.1242 (calcd for C₁₃H₁₄N₄OH⁺ 243.1240)</p>	
<p>Following general procedure N, using 58g (125 mg, 0.28 mmol) in a mixture TFA (0.7 mL) and DCM (0.7 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/MeOH (7:3 to 1:1) as eluent, 45g was obtained as a white solid (66 mg, 0.19 mmol, 65%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 3.80 (s, 3H), 7.06 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.13 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.64 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 8.15 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.41 (br s, 3H), 8.58 (s, 1H), 11.20 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 55.2, 113.4, 114.6, 127.7, 128.4, 131.1, 137.1, 143.7, 150.5, 155.1, 159.3.</p>	

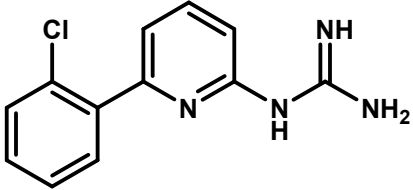
• 1-[5-(2-Phenylethyl)pyridin-2-yl]guanidine trifluoroacetate	45h
<p>Empirical formula : C₁₄H₁₆N₄.C₂F₃O₂H</p> <p>Molecular weight : 354.13 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 43 %</p> <p>mp : 181-183 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 241.1442 (calcd for C₁₄H₁₆N₄H⁺ 241.1448)</p>	
<p>Following general procedure N, using 58h (98 mg, 0.22 mmol) in a mixture TFA (0.5 mL) and DCM (0.5 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/MeOH (7:3 to 1:1) as eluent, 45h was obtained as a white solid (34 mg, 0.10 mmol, 43%).</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO) : δ 2.88 (s, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.16-7.21 (m, 3H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 2.3 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.34 (br s, 4H), 11.07 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (125 MHz, DMSO) : δ 33.5, 36.9, 113.3, 126.4, 128.7, 128.9, 132.8, 140.1, 141.3, 146.4, 150.6, 155.6.</p>	

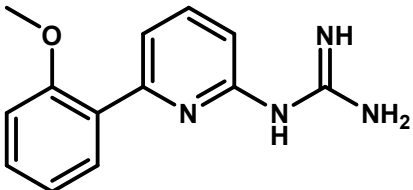
• 1-(6-Phenylpyridin-2-yl)guanidine hydrochloride	46a
Empirical formula : C ₁₂ H ₁₂ N ₄ .HCl Molecular weight : 248.71 g.mol ⁻¹ Yield : 80 % mp : 238-239 °C HR-MS (M+H⁺) : 213.1125 (calcd for C ₁₂ H ₁₂ N ₄ H ⁺ 213.1135)	
<p>Following general procedure O, using 59a (150 mg, 0.36 mmol) in a mixture HCl (94.6 μL, 2M in Et₂O) and Et₂O (1.5 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%HCl/MeOH (4:1 to 1:1) as eluent, 46a was obtained as a white solid (73 mg, 0.29 mmol, 80%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.06 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.48-7.55 (m, 3H), 7.72 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.93-7.99 (m, 3H), 8.42 (br s, 4H), 11.65 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (125 MHz, DMSO) : δ 112.5, 116.6, 127.1, 129.5, 130.1, 138.0, 141.0, 152.4, 154.7, 155.9.</p>	

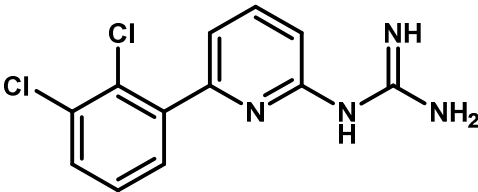
• 1-[6-(2-Fluorophenyl)pyridin-2-yl]guanidine trifluoroacetate	46b
Empirical formula : C ₁₂ H ₁₁ FN ₄ .C ₂ F ₃ O ₂ H Molecular weight : 344.26 g.mol ⁻¹ Yield : 81 % mp : 199-200 °C HR-MS (M+H⁺) : 213.1125 (calcd for C ₁₂ H ₁₂ N ₄ H ⁺ 213.1135)	
<p>Following general procedure N, using 59b (166 mg, 0.38 mmol) in a mixture TFA (1.7 mL) and DCM (1.7 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/MeOH (7:3 to 1:1) as eluent, 46b was obtained as a white solid (107 mg, 0.31 mmol, 81%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.10 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.81 (td, 1H, J = 1.8 Hz, J = 7.8 Hz), 8.00 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 8.60 (br s, 4H), 11.55 (s, 1H).</p> <p>¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) : δ -111.7, -74.0.</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 112.9, 117.1 (d, J = 22.2 Hz), 119.7 (d, J = 5.1 Hz), 125.6 (d, J = 3.7 Hz), 126.4 (d, J = 10.3 Hz), 130.9 (d, J = 2.2 Hz), 131.9 (d, J = 8.8 Hz), 140.8, 150.7 (d, J = 2.2 Hz), 152.4, 155.9, 158.9, 160.3 (q, J = 32.3 Hz), 161.4.</p>	

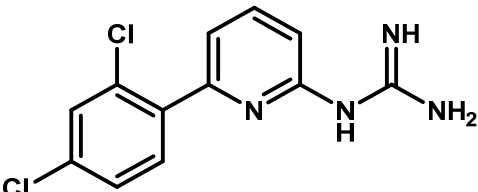
• 1-[6-(2-Trifluoromethylphenyl)pyridin-2-yl]guanidine trifluoroacetate	46c
<p>Empirical formula : C₁₃H₁₁F₃N₄·C₂F₃O₂H</p> <p>Molecular weight : 394.27 g·mol⁻¹</p> <p>Yield : 74 %</p> <p>mp : 157-158 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 281.1007 (calcd for C₁₃H₁₁F₃N₄H⁺ 281.1009)</p>	
<p>Following general procedure N, using 59c (291 mg, 0.61 mmol) in a mixture TFA (2.7 mL) and DCM (2.7 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/MeOH (7:3 to 1:1) as eluent, 46c was obtained as a white solid (176 mg, 0.45 mmol, 74%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.15 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.29 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.60 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.71 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.80 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.89 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.01 (t, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.55 (br s, 4H), 11.63 (s, 1H).</p> <p>¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) : δ -74.0, -55.7.</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 113.0, 119.8, 124.6 (q, <i>J</i> = 273.6), 127.1 (q, <i>J</i> = 5.1 Hz), 127.1 (q, <i>J</i> = 30.8 Hz), 129.9, 132.1, 133.2, 138.7, 140.1, 151.9, 155.0, 155.8, 160.5 (q, <i>J</i> = 32.3 Hz).</p>	

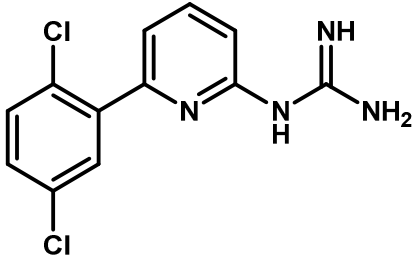
• 1-[6-(2-Methylphenyl)pyridin-2-yl]guanidine trifluoroacetate	46d
<p>Empirical formula : C₁₃H₁₄N₄·C₂F₃O₂H</p> <p>Molecular weight : 340.30 g·mol⁻¹</p> <p>Yield : 92 %</p> <p>mp : 168-169 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 227.1282 (calcd for C₁₃H₁₄N₄H⁺ 227.1291)</p>	
<p>Following general procedure N, using 59d (104 mg, 0.24 mmol) in a mixture TFA (1.1 mL) and DCM (1.1 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/MeOH (7:3 to 1:1) as eluent, 46d was obtained as a white solid (76 mg, 0.22 mmol, 92%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 2.32 (s, 3H), 7.08 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.29-7.36 (m, 4H), 7.40 (d, 1H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.97 (t, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.58 (br s, 4H), 11.57 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 20.4, 112.0, 120.0, 126.6, 129.1, 129.8, 131.3, 135.6, 139.4, 140.5, 152.1, 156.0, 156.7, 160.4 (q, <i>J</i> = 32.3 Hz).</p>	

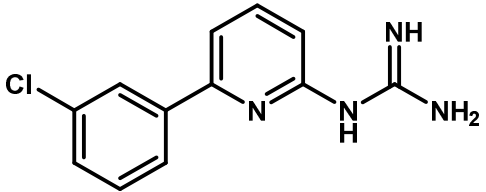
• 1-[6-(2-Chlorophenyl)pyridin-2-yl]guanidine hydrochloride		46e
Empirical formula : C ₁₂ H ₁₁ ClN ₄ .HCl Molecular weight : 283.16 g.mol ⁻¹ Yield : 73 % mp : 206-207 °C HR-MS (M+H⁺) : 247.0739 (calcd for C ₁₂ H ₁₁ ClN ₄ H ⁺ 247.0745)		
<p>Following general procedure O, using 59e (100 mg, 0.22 mmol) in a mixture HCl (1.0 mL, 37%) and Et₂O (0.9 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%HCl/MeOH (4:1 to 1:1) as eluent, 46e was obtained as a white solid (46 mg, 0.16 mmol, 73%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.12 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.43 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.60-7.63 (m, 2H), 8.01 (t, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 8.53 (br s, 4H), 11.49 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 112.9, 120.4, 128.2, 130.8, 131.1, 131.5, 131.9, 137.9, 140.6, 152.0, 153.9, 155.8.</p>		

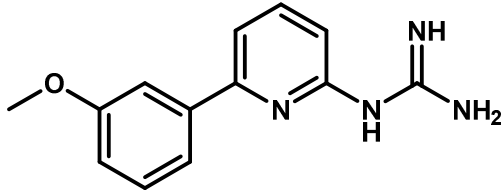
• 1-[6-(2-Methoxyphenyl)pyridin-2-yl]guanidine trifluoroacetate		46f
Empirical formula : C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O.C ₂ F ₃ O ₂ H Molecular weight : 356.30 g.mol ⁻¹ Yield : 83 % mp : 183-184 °C HR-MS (M+H⁺) : 243.1239 (calcd for C ₁₃ H ₁₄ N ₄ OH ⁺ 243.1240)		
<p>Following general procedure N, using 59f (172 mg, 0.39 mmol) in a mixture TFA (1.7 mL) and DCM (1.7 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/MeOH (7:3 to 1:1) as eluent, 46f was obtained as a white solid (115 mg, 0.32 mmol, 83%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 3.83 (s, 3H), 7.01 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.09 (t, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.20 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.46 (td, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.53 (d, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.59 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.93 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 8.59 (br s, 4H), 11.34 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 56.1, 111.8, 112.8, 120.0, 121.4, 127.4, 130.7, 131.2, 140.2, 151.8, 153.6, 155.9, 157.2, 160.0 (q, <i>J</i> = 32.3 Hz).</p>		

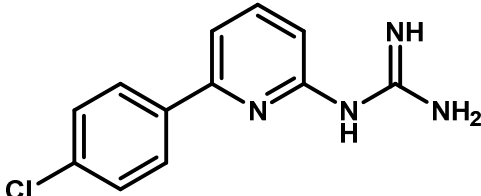
• 1-[6-(2,3-Dichlorophenyl)pyridin-2-yl]guanidine trifluoroacetate		46g
Empirical formula : C ₁₂ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ .C ₂ F ₃ O ₂ H Molecular weight : 395.16 g.mol ⁻¹ Yield : 60 % mp : 190-191 °C HR-MS (M+H⁺) : 281.0341 (calcd for C ₁₂ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ H ⁺ 281.0355)		
Following general procedure N, using 59g (153 mg, 0.32 mmol) in a mixture TFA (1.4 mL) and DCM (1.4 mL) and purified by reverse chromatography (C ₁₈) using H ₂ O+0.05%TFA/MeOH (7:3 to 1:1) as eluent, 46g was obtained as a white solid (75 mg, 0.19 mmol, 60%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.15 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.49 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.56 (dd, 1H, J = 1.6 Hz, J = 7.9 Hz), 7.75 (dd, 1H, J = 1.6 Hz, J = 7.9 Hz), 8.02 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 8.59 (br s, 4H), 11.69 (s, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 113.3, 120.4, 129.0, 129.9, 130.5, 131.4, 133.1, 140.3, 140.7, 152.1, 153.6, 155.9, 160.5 (q, J = 33.0 Hz).		

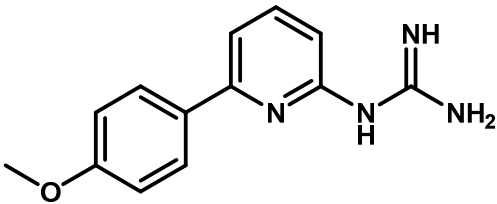
• 1-[6-(2,4-Dichlorophenyl)pyridin-2-yl]guanidine trifluoroacetate		46h
Empirical formula : C ₁₂ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ .C ₂ F ₃ O ₂ H Molecular weight : 395.16 g.mol ⁻¹ Yield : 57 % mp : 196-197 °C HR-MS (M+H⁺) : 281.0348 (calcd for C ₁₂ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ H ⁺ 281.0355)		
Following general procedure N, using 59h (205 mg, 0.43 mmol) in a mixture TFA (1.9 mL) and DCM (1.9 mL) and purified by reverse chromatography (C ₁₈) using H ₂ O+0.05%TFA/MeOH (7:3 to 1:1) as eluent, 46h was obtained as a white solid (95 mg, 0.24 mmol, 57%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.13 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.57 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, J = 8.3 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.01 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 8.57 (br s, 4H), 11.62 (s, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 113.2, 120.4, 128.4, 130.2, 132.6, 133.2, 134.8, 136.8, 140.7, 152.2, 152.8, 155.8, 160.5 (q, J = 33.0 Hz).		

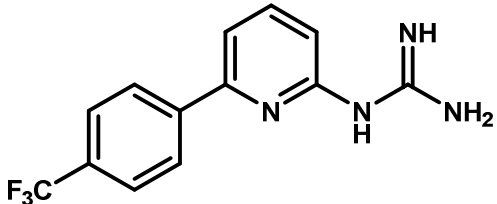
• 1-[6-(2,5-Dichlorophenyl)pyridin-2-yl]guanidine trifluoroacetate		46i
<p>Empirical formula : C₁₂H₁₀Cl₂N₄.C₂F₃O₂H</p> <p>Molecular weight : 395.16 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 91 %</p> <p>mp : 151-152 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 281.0343 (calcd for C₁₂H₁₀Cl₂N₄H⁺ 281.0355)</p>		
<p>Following general procedure N, using 59i (109 mg, 0.23 mmol) in a mixture TFA (1.0 mL) and DCM (1.0 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/MeOH (7:3 to 1:1) as eluent, 46i was obtained as a white solid (81 mg, 0.20 mmol, 91%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.15 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.57 (dd, 1H, J = 2.5 Hz, J = 8.6 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.69 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.01 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 8.32 (br s, 4H), 11.71 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 113.4, 120.6, 130.4, 130.8, 131.4, 132.4, 132.7, 139.5, 140.7, 152.1, 152.6, 155.7, 160.2 (q, J = 32.3 Hz).</p>		

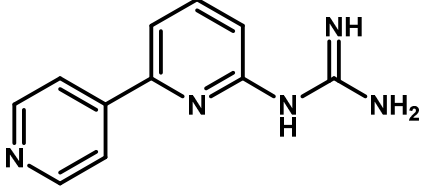
• 1-[6-(3-Chlorophenyl)pyridin-2-yl]guanidine hydrochloride		46j
<p>Empirical formula : C₁₂H₁₁ClN₄.HCl</p> <p>Molecular weight : 283.16 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 42 %</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 247.0738 (calcd for C₁₂H₁₁ClN₄H⁺ 247.0745)</p>		
<p>Following general procedure O, using 59j (28 mg, 0.06 mmol) in a mixture HCl (0.05 mL, 37%) and Et₂O (0.3 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%HCl/MeOH (4:1 to 1:1), 46j was obtained as a yellow solid (7 mg, 0.03 mmol, 42%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.09 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.55-7.56 (m, 2H), 7.77 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.90-7.93 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.99 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 8.53 (br s, 4H), 11.41 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 113.4, 117.1, 125.8, 126.9, 129.9, 131.4, 134.4, 140.2, 141.2, 152.5, 153.2, 155.7.</p>		

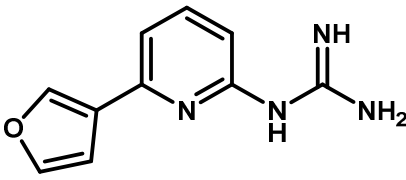
• 1-[6-(3-Methoxyphenyl)pyridin-2-yl]guanidine trifluoroacetate		46k
<p>Empirical formula : C₁₃H₁₄N₄O.C₂F₃O₂H</p> <p>Molecular weight : 356.30 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 99 %</p> <p>mp : 138-139 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 243.1234 (calcd for C₁₃H₁₄N₄OH⁺ 243.1240)</p>		
<p>Following general procedure N, using 59k (43 mg, 0.10 mmol) in a mixture TFA (0.4 mL) and DCM (0.4 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/MeOH (7:3 to 1:1) as eluent, 46k was obtained as a white solid (34 mg, 0.09 mmol, 99%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 3.84 (s, 3H), 7.05-7.08 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.73 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.97 (t, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 8.51 (br s, 4H), 11.25 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (125 MHz, DMSO) : δ 55.7, 112.5, 112.8, 115.7, 116.9, 119.4, 130.7, 139.6, 141.0, 152.4, 154.5, 155.8, 159.3 (q, <i>J</i> = 32.7 Hz), 160.3.</p>		

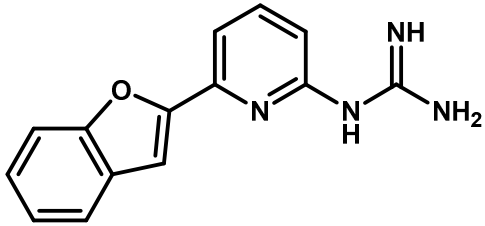
• 1-[6-(4-Chlorophenyl)pyridin-2-yl]guanidine trifluoroacetate		46l
<p>Empirical formula : C₁₂H₁₁ClN₄.C₂F₃O₂H</p> <p>Molecular weight : 360.72 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 33 % (over 2 steps)</p> <p>mp : 253-254 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 247.0729 (calcd for C₁₂H₁₁ClN₄H⁺ 247.0745)</p>		
<p>Following general procedure N, using 59l (0.27 mmol) in a mixture TFA (1.0 mL) and DCM (1.0 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/MeOH (4:1 to 1:1) as eluent, 46l was obtained as a white solid (32 mg, 0.09 mmol, 33% over 2 steps).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.07 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.58 (d, 2H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.73 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.95-8.00 (m, 3H), 8.53 (br s, 4H), 11.41 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 113.0, 116.7, 129.0, 129.5, 134.9, 136.9, 141.1, 152.5, 153.5, 155.8.</p>		

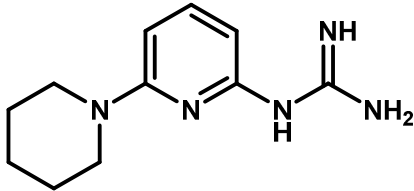
• 1-[6-(4-Methoxyphenyl)pyridin-2-yl]guanidine trifluoroacetate		46m
Empirical formula : C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O.C ₂ F ₃ O ₂ H Molecular weight : 356.30 g.mol ⁻¹ Yield : 79 % mp : 198-199 °C HR-MS (M+H⁺) : 243.1232 (calcd for C ₁₃ H ₁₄ N ₄ OH ⁺ 243.1240)		
<p>Following general procedure N, using 59m (100 mg, 0.23 mmol) in a mixture TFA (1.0 mL) and DCM (1.0 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/MeOH (7:3 to 1:1) as eluent, 46m was obtained as a white solid (64 mg, 0.18 mmol, 79%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 3.82 (s, 3H), 6.98 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.07 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.65 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.89 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.92 (t, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.59 (br s, 4H), 11.39 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 55.8, 111.7, 114.9, 115.8, 128.5, 130.4, 140.9, 152.4, 154.5, 155.9, 161.0.</p>		

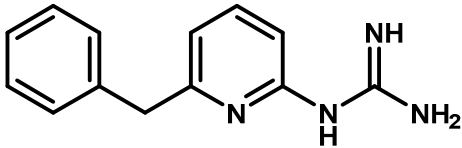
• 1-[6-(4-Trifluoromethylphenyl)pyridin-2-yl]guanidine trifluoroacetate		46n
Empirical formula : C ₁₃ H ₁₁ F ₃ N ₄ O.C ₂ F ₃ O ₂ H Molecular weight : 394.27 g.mol ⁻¹ Yield : 98 % mp : 248-249 °C HR-MS (M+H⁺) : 281.1003 (calcd for C ₁₃ H ₁₁ F ₃ N ₄ H ⁺ 281.1009)		
<p>Following general procedure N, using 59n (100 mg, 0.21 mmol) in a mixture TFA (1.0 mL) and DCM (1.0 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/MeOH (7:3 to 1:1) as eluent, 46n was obtained as a white solid (81 mg, 0.20 mmol, 98%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.13 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.81 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.88 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.03 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 8.16 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.53 (br s, 4H), 11.46 (s, 1H).</p> <p>¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) : δ -74.0, -61.2.</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 113.7, 117.5, 126.3 (q, <i>J</i> = 3.7 Hz), 128.0, 130.2 (q, <i>J</i> = 32.3 Hz), 141.2, 141.9, 152.6, 153.1, 155.8, 159.9 (q, <i>J</i> = 31.5 Hz).</p>		

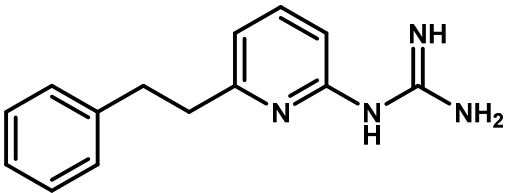
• 1-[6-(Pyridin-4-yl)pyridin-2-yl]guanidine trifluoroacetate		46o
Empirical formula : C ₁₁ H ₁₁ N ₅ .C ₂ F ₃ O ₂ H Molecular weight : 327.26 g.mol ⁻¹ Yield : 100 % mp : 208-209 °C HR-MS (M+H⁺) : 214.1070 (calcd for C ₁₁ H ₁₁ N ₅ H ⁺ 214.1087)		
<p>Following general procedure N, using 59o (88 mg, 0.21 mmol) in a mixture TFA (0.9 mL) and DCM (0.9 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/MeOH (9:1 to 7:3) as eluent, 46o was obtained as a white solid (69 mg, 0.21 mmol, 100%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.21 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.08 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 8.15 (d, 2H, J = 6.3 Hz), 8.57 (br s, 4H), 8.84 (d, 2H, J = 6.3 Hz), 11.61 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 115.2, 118.1, 122.3, 141.4, 147.4, 148.7, 151.2, 152.9, 155.7, 159.7 (q, J = 33.7 Hz).</p>		

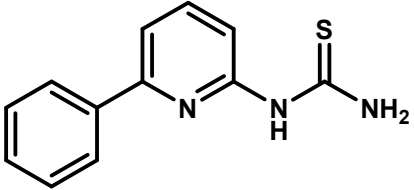
• 1-[6-(Furan-3-yl)pyridin-2-yl]guanidine trifluoroacetate		46p
Empirical formula : C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O.C ₂ F ₃ O ₂ H Molecular weight : 316.24 g.mol ⁻¹ Yield : 80 % mp : 219-221 °C HR-MS (M+H⁺) : 203.0914 (calcd for C ₁₀ H ₁₀ N ₄ OH ⁺ 203.0927)		
<p>Following general procedure N, using 59p (58 mg, 0.14 mmol) in a mixture TFA (0.6 mL) and DCM (0.6 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/MeOH (4:1 to 1:1) as eluent, 46p was obtained as a white solid (36 mg, 0.11 mmol, 80%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO+D₂O) : δ 6.90 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.04 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.78 (t, 1H, J = 1.5 Hz), 7.87 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 8.42 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 109.1, 111.9, 116.0, 126.1, 140.8, 143.0, 145.3, 149.1, 152.4, 155.8, 159.9 (q, J = 32.3 Hz).</p>		

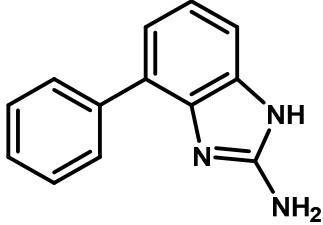
• 1-[6-(1-Benzofuran-2-yl)pyridin-2-yl]guanidine trifluoroacetate	46q
<p>Empirical formula : C₁₄H₁₂N₄O.C₂F₃O₂H</p> <p>Molecular weight : 366.29 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 71 %</p> <p>mp : 269-270 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 253.1076 (calcd for C₁₄H₁₂N₄OH⁺ 253.1084)</p>	
<p>Following general procedure N, using 59q (54 mg, 0.12 mmol) in a mixture TFA (0.5 mL) and DCM (0.5 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/MeOH (4:1 to 2:3) as eluent, 46q was obtained as a white solid (31 mg, 0.08 mmol, 71%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.07 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.33 (td, 1H, J = 1.3 Hz, J = 7.8 Hz), 7.42 (td, 1H, J = 1.3 Hz, J = 7.8 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.73-7.76 (m, 3H), 8.02 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 8.53 (br s, 4H), 11.44 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 106.4, 112.0, 113.6, 115.6, 122.4, 124.1, 126.4, 128.7, 141.1, 145.8, 152.6, 153.7, 155.2, 155.8, 159.8 (q, J = 31.5 Hz).</p>	

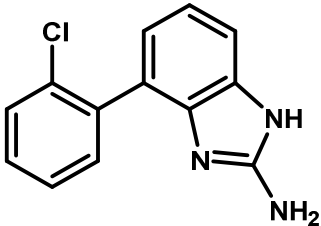
• 1-[6-(Piperidin-1-yl)pyridin-2-yl]guanidine trifluoroacetate	46r
<p>Empirical formula : C₁₁H₁₇N₅.C₂F₃O₂H</p> <p>Molecular weight : 333.31 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 82 %</p> <p>mp : 196-197 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 220.1549 (calcd for C₁₁H₁₇N₅H⁺ 220.1557)</p>	
<p>Following general procedure N, using 59r (49 mg, 0.12 mmol) in a mixture TFA (0.5 mL) and DCM (0.5 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/MeOH (7:3 to 3:2) as eluent, 46r was obtained as a white solid (32 mg, 0.10 mmol, 82%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 1.52-1.63 (m, 6H), 3.40-3.43 (m, 4H), 6.24 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 6.58 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.55 (dd, 1H, J = 7.7 Hz, J = 8.5 Hz), 8.36 (br s, 4H), 10.93 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 24.4, 25.3, 46.6, 100.7, 103.0, 140.8, 150.7, 155.7, 157.9, 159.7 (q, J = 33.0 Hz).</p>	

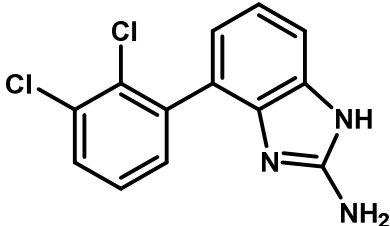
• 1-(6-Benzylpyridin-2-yl)guanidine trifluoroacetate	46s
Empirical formula : C ₁₃ H ₁₄ N ₄ .C ₂ F ₃ O ₂ H Molecular weight : 340.11 g.mol ⁻¹ Yield : 96 % mp : 161-162 °C HR-MS (M+H⁺) : 227.1285 (calcd for C ₁₃ H ₁₄ N ₄ H ⁺ 227.1291)	
<p>Following general procedure N, using 59s (73 mg, 0.17 mmol) in a mixture TFA (0.7 mL) and DCM (0.7 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/MeOH (4:1 to 1:1) as eluent, 46s was obtained as a white solid (56 mg, 0.17 mmol, 96%).</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO) : δ 4.10 (s, 4H), 6.87 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.10 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.22 (t, 1H, <i>J</i> = 6.7 Hz), 7.27-7.33 (m, 4H), 7.79 (t, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 8.41 (br s, 4H), 11.21 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (125 MHz, DMSO) : δ 43.2, 111.0, 118.7, 126.8, 129.0, 129.5, 139.6, 140.6, 152.1, 155.8, 158.9, 160.0 (q, <i>J</i> = 31.8 Hz).</p>	

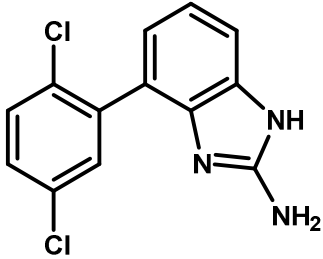
• 1-[6-(2-Phenylethyl)pyridin-2-yl]guanidine trifluoroacetate	46t
Empirical formula : C ₁₄ H ₁₆ N ₄ .C ₂ F ₃ O ₂ H Molecular weight : 354.13 g.mol ⁻¹ Yield : 56 % HR-MS (M+H⁺) : 241.1451 (calcd for C ₁₄ H ₁₆ N ₄ H ⁺ 241.1448)	
<p>Following general procedure N, using 59t (194 mg, 0.44 mmol) in a mixture TFA (3.0 mL) and DCM (3.0 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/MeOH (4:1 to 1:1) as eluent, 46t was obtained as a white solid (87 mg, 0.24 mmol, 56%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 2.97-3.08 (m, 4H), 6.88 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.04 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.19-7.29 (m, 5H), 7.77 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 8.43 (br s, 3H), 11.20 (s, 1H).</p>	

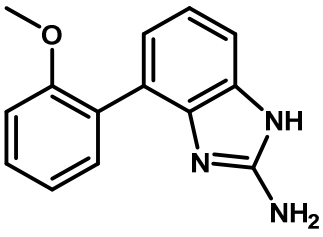
• (6-Phenylpyridin-2-yl)thiourea		46u
Empirical formula : C ₁₂ H ₁₁ N ₃ S Molecular weight : 229.30 g.mol ⁻¹ Yield : 36 % mp : 191-193 °C HR-MS (M+H⁺) : 230.0741 (calcd for C ₁₂ H ₁₁ N ₃ SH ⁺ 230.0746)		
<p>63 (258 mg, 0.77 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in EtOH (5.1 mL). NaOH (93 mg, 2.32 mmol, 3.0 equiv.) was dissolved in water (5.1 mL) and added in the previous solution. The resulting solution was heated at reflux for 1.5 hours. After it was cooled, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in water. The organic phase was extracted 3 times with EtOAc. The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (4:1) as eluent, to afford 46u as a white solid (63 mg, 0.28 mmol, 36%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.16 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.43-7.53 (m, 3H), 7.57 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.83-7.88 (m, 3H), 8.98 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 10.72 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 112.1, 115.3, 126.8, 129.5, 129.9, 138.6, 140.4, 154.1, 181.2.</p>		

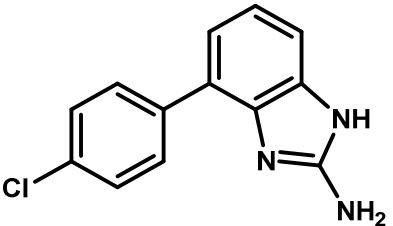
• 4-Phenyl-1H-1,3-benzodiazol-2-amine hydrobromide		47b
Empirical formula : C ₁₃ H ₁₁ N ₃ .HBr Molecular weight : 290.16 g.mol ⁻¹ Yield : 74 % mp : 76-78 °C		
<p>Following general procedure L, using 81b (153 mg, 0.83 mmol) in a toluene (2.1 mL) and a solution of BrCN (132 mg, 1.24 mmol) in toluene (1.2 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%HBr/MeOH (7:3 to 1:1) as eluent, 47b was obtained as a yellow solid (178 mg, 0.61 mmol, 74%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.27 (d, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.33 (t, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.39 (d, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.48 (t, 1H, <i>J</i> = 7.0 Hz), 7.54-7.61 (m, 4H), 8.06 (s, 2H), 12.50 (s, 2H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 111.2, 123.6, 124.2, 125.8, 127.3, 128.6, 129.7, 130.8, 136.8, 151.7.</p>		

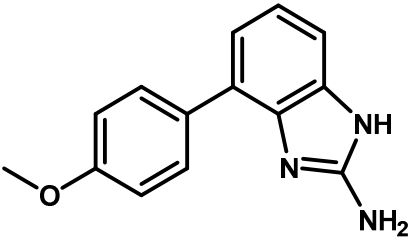
• 4-(2-Chlorophenyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-amine hydrobromide	47c
Empirical formula : C ₁₃ H ₁₀ ClN ₃ .HBr Molecular weight : 324.60 g.mol ⁻¹ Yield : 48 % mp : 255-256 °C HR-MS (M+H⁺) : 244.0629 (calcd for C ₁₃ H ₁₀ ClN ₃ H ⁺ 244.0636)	
<p>Following general procedure L, using 81c (50 mg, 0.23 mmol) in a toluene (0.6 mL) and a solution of BrCN (36 mg, 0.34 mmol) in toluene (0.3 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%HBr/MeOH (7:3 to 1:1) as eluent, 47c was obtained as an orange solid (35 mg, 0.11 mmol, 48%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.13 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.32 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.43-7.54 (m, 4H), 7.65 (d, 1H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 8.15 (s, 2H), 12.54 (s, 2H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 111.7, 123.4, 123.7, 124.8, 128.1, 128.2, 130.2, 130.3, 130.7, 132.3, 132.9, 135.6, 151.4.</p>	

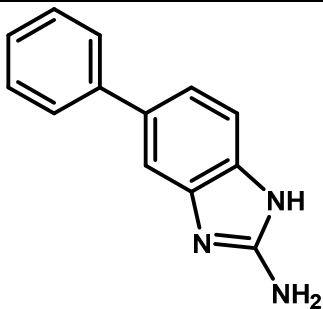
• 4-(2,3-Dichlorophenyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-amine hydrobromide	47d
Empirical formula : C ₁₃ H ₉ Cl ₂ N ₃ .HBr Molecular weight : 359.05 g.mol ⁻¹ Yield : 31 % mp : 314-315 °C HR-MS (M+H⁺) : 278.0235 (calcd for C ₁₃ H ₉ Cl ₂ N ₃ H ⁺ 278.0246)	
<p>Following general procedure L, using 81d (122 mg, 0.48 mmol) in a toluene (1.2 mL) and a solution of BrCN (76 mg, 0.72 mmol) in toluene (0.7 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%HBr/MeOH (7:3 to 1:1) as eluent, 47d was obtained as an orange solid (53 mg, 0.15 mmol, 31%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.14 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.32 (t, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.43 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.46 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.51 (t, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.78 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.24 (s, 2H), 12.55 (s, 1H), 12.61 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 112.1, 123.1, 123.8, 124.5, 128.2, 129.0, 130.3, 131.0, 131.1, 131.3, 132.7, 138.1, 151.4.</p>	

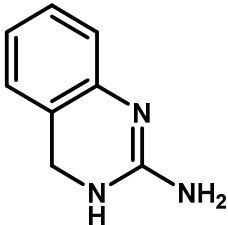
• 4-(2,5-Dichlorophenyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-amine hydrobromide	47e
<p>Empirical formula : C₁₃H₉Cl₂N₃.HBr</p> <p>Molecular weight : 359.05 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 61 %</p> <p>mp : 202-205 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 278.0240 (calcd for C₁₃H₉Cl₂N₃H⁺ 278.0246)</p>	
<p>Following general procedure L, using 81e (80 mg, 0.32 mmol) in a toluene (0.8 mL) and a solution of BrCN (50 mg, 0.47 mmol) in toluene (0.5 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%HBr/MeOH (7:3 to 1:1) as eluent, 47e was obtained as a white solid (70 mg, 0.19 mmol, 61%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.15 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.31 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.68 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.26 (s, 2H), 12.65 (s, 2H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 112.1, 122.0, 123.6, 124.7, 128.3, 130.4, 131.7, 131.8, 132.4, 137.4, 151.5.</p>	

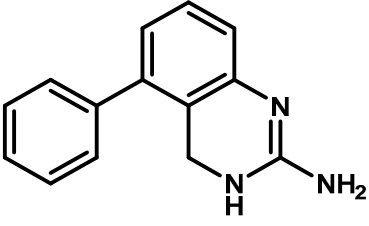
• 4-(2-Methoxyphenyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-amine hydrobromide	47f
<p>Empirical formula : C₁₄H₁₃N₃O.HBr</p> <p>Molecular weight : 320.18 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 54 %</p> <p>mp : 61-66 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 240.1126 (calcd for C₁₄H₁₃N₃OH⁺ 240.1131)</p>	
<p>Following general procedure L, using 81f (55 mg, 0.26 mmol) in a toluene (0.6 mL) and a solution of BrCN (41 mg, 0.39 mmol) in toluene (0.4 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%HBr/MeOH (7:3 to 1:1) as eluent, 47f was obtained as an orange solid (44 mg, 0.14 mmol, 54%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 3.77 (s, 3H), 7.09 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.28 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.47 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 8.05 (s, 2H), 12.09 (s, 1H), 12.48 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 55.9, 110.9, 112.0, 121.1, 123.1, 123.7, 124.8, 125.3, 128.2, 129.9, 130.4, 131.3, 151.0, 156.7.</p>	

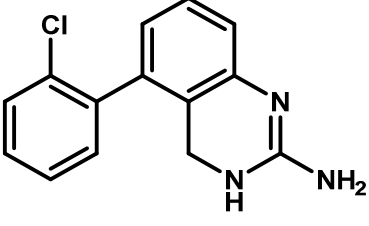
• 4-(4-Chlorophenyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-amine hydrobromide	47g
Empirical formula : C ₁₃ H ₁₀ ClN ₃ .HBr Molecular weight : 324.60 g.mol ⁻¹ Yield : 49 % mp : 254-256 °C HR-MS (M+H⁺) : 244.0626 (calcd for C ₁₃ H ₁₀ ClN ₃ H ⁺ 244.0636)	
<p>Following general procedure L, using 81g (39 mg, 0.18 mmol) in a toluene (0.4 mL) and a solution of BrCN (28 mg, 0.27 mmol) in toluene (0.3 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%HBr/MeOH (7:3 to 1:1) as eluent, 47g was obtained as a white solid (29 mg, 0.09 mmol, 49%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.26 (dd, <i>J</i> = 0.9 Hz, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.33 (t, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.40 (dd, 1H, <i>J</i> = 0.9 Hz, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.61 (s, 4H), 8.12 (s, 2H), 12.54 (s, 2H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 111.5, 123.6, 124.2, 124.6, 127.5, 129.6, 130.6, 130.9, 133.4, 135.6, 151.7.</p>	

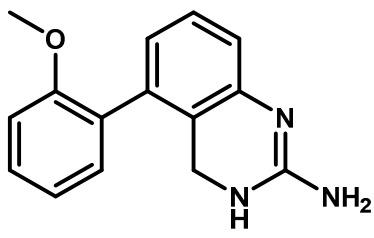
• 4-(4-Methoxyphenyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-amine hydrobromide	47h
Empirical formula : C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O.HBr Molecular weight : 320.18 g.mol ⁻¹ Yield : 71 % mp : 218-220 °C HR-MS (M+H⁺) : 240.1124 (calcd for C ₁₄ H ₁₃ N ₃ OH ⁺ 240.1131)	
<p>Following general procedure L, using 81h (48 mg, 0.22 mmol) in a toluene (0.6 mL) and a solution of BrCN (35 mg, 0.33 mmol) in toluene (0.3 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%HBr/MeOH (7:3 to 1:1) as eluent, 47h was obtained as a white solid (51 mg, 0.16 mmol, 71%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 3.83 (s, 3H), 7.11 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.22 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.29 (t, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.35 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.53 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 8.05 (s, 2H), 12.46 (s, 2H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 55.8, 110.6, 115.1, 123.4, 124.2, 125.6, 127.2, 129.0, 129.8, 130.7, 131.6, 159.7.</p>	

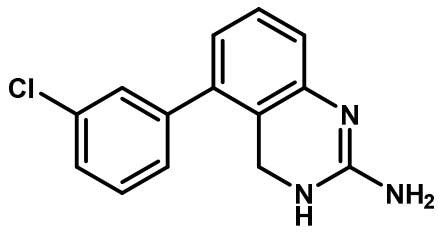
• 5-Phenyl-1H-1,3-benzodiazol-2-amine hydrobromide		47i
<p>Empirical formula : C₁₃H₁₁N₃.HBr</p> <p>Molecular weight : 290.16 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 63 %</p> <p>mp : 226-227 °C</p>		
<p>Following general procedure L, using 81i (80 mg, 0.43 mmol) in a toluene (1.1 mL) and a solution of BrCN (69 mg, 0.65 mmol) in toluene (0.7 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%HBr/MeOH (7:3 to 1:1) as eluent, 47i was obtained as a white solid (79 mg, 0.27 mmol, 63%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.37 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.43-7.52 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.63 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 8.50 (s, 2H), 12.47 (s, 2H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 109.9, 112.2, 122.6, 127.3, 127.8, 129.5, 129.7, 130.9, 136.2, 140.5, 151.3.</p>		

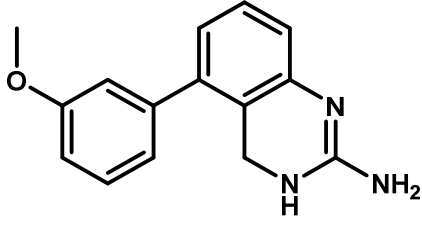
• 3,4-Dihydroquinazolin-2-amine hydrobromide		48a
<p>Empirical formula : C₈H₉N₃.HBr</p> <p>Molecular weight : 227.01 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 60 %</p> <p>mp : 176-178 °C</p>		
<p>Following general procedure L, using 2-aminobenzylamine 64a (122 mg, 1.00 mmol) in a toluene (2.6 mL) and a solution of BrCN (159 mg, 1.50 mmol) in toluene (1.5 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%HBr/MeOH (4:1 to 1:1) as eluent, 48a was obtained as a white solid (70 mg, 0.60 mmol, 60%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 4.50 (s, 2H), 6.99 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.20 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.52 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 10.51 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 40.6, 115.2, 118.0, 124.1, 126.1, 127.8, 132.8, 152.1.</p>		

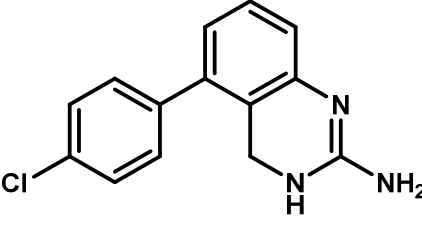
• 5-Phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-amine	48b
Empirical formula : C ₁₄ H ₁₃ N ₃ .HBr Molecular weight : 304.19 g.mol ⁻¹ Yields : 47 % mp : 252-253 °C HR-MS (M+H⁺) : 224.1171 (calcd for C ₁₄ H ₁₃ N ₃ H ⁺ 224.1182)	
<p>Following general procedure L, using 64b (53 mg, 0.27 mmol) in a toluene (0.7 mL) and a solution of BrCN (43 mg, 0.40 mmol) in toluene (0.4 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%HBr/MeOH (7:3 to 2:3) as eluent, 48b was obtained as an orange solid (38 mg, 0.13 mmol, 47%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 4.37 (s, 2H), 7.05 (br s, 1H), 7.33-7.57 (m, 8H), 8.11 (s, 1H), 11.62 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 115.2, 116.4, 125.9, 128.3, 128.9, 129.1, 134.2, 138.9, 140.1, 153.1.</p>	

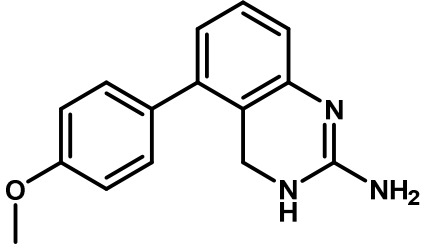
• 5-(2-Chlorophenyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-amine	48c
Empirical formula : C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ .C ₂ F ₃ O ₂ H or .HBr Molecular weight : 371.74/338.63 g.mol ⁻¹ Yields : Method 1 : 53 % Method 2 : 68 % mp : 178-179 °C (HBr salt) HR-MS (M+H⁺) : 258.0788 (calcd for C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ H ⁺ 258.0793)	
<p><u>Method 1 :</u></p> <p>76b (28mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DCM (0.4 mL) and TFA (40.2 μL, 0.54 mmol, 4.96 equiv.). Et₃SiH (43.1 μL, 0.27 mmol, 2.45 equiv.) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at rt for 17 hours. The reaction media was concentrated under vacuum and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%HBr/MeOH (1:1 to 7:3) as eluent, to afford 48c as a white solid (22 mg, 0.06 mmol, 53%).</p> <p><u>Method 2 :</u></p> <p>Following general procedure L, using 64c (62 mg, 0.27 mmol) in a toluene (0.7 mL) and a solution of BrCN (43 mg, 0.40 mmol) in toluene (0.4 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%HBr/MeOH (4:1 to 2:3) as eluent, 48c was obtained as a white solid (61 mg, 0.18 mmol, 68%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 4.07 (d, 1H, J = 14.7 Hz), 4.15 (d, 1H, J = 14.7 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.32 (dd, 1H, J = 1.9 Hz, J = 6.9 Hz), 7.37 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.58-7.61 (m, 3H), 8.11 (s, 1H), 10.69 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 40.1, 115.6, 115.7, 116.8, 125.8, 128.0, 128.9, 130.0, 130.6, 131.5, 132.3, 133.9, 137.3, 137.4, 152.8.</p>	

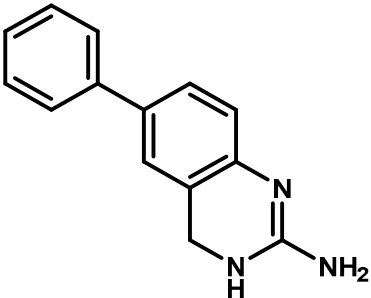
• 5-(2-Methoxyphenyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-amine hydrobromide	48d
Empirical formula : C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O.HBr Molecular weight : 334.21 g.mol ⁻¹ Yields : 70 % mp : 226-229 °C HR-MS (M+H⁺) : 254.1281 (calcd for C ₁₅ H ₁₅ N ₃ OH ⁺ 254.1288)	
<p>Following general procedure L, using 64d (20 mg, 0.09 mmol) in a toluene (0.2 mL) and a solution of BrCN (14 mg, 0.13 mmol) in toluene (0.1 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%HBr/MeOH (7:3 to 0:1) as eluent, 48d was obtained as an orange solid (20 mg, 0.06 mmol, 70%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 3.37 (s, 3H), 4.05 (d, 1H, <i>J</i> = 14.6 Hz), 4.17 (d, 1H, <i>J</i> = 14.6 Hz), 6.94 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.01 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.05 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.31 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.42 (td, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.55 (br s, 2H), 8.06 (br s, 1H), 10.60 (br s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 40.2, 55.9, 111.8, 114.9, 117.6, 121.1, 126.4, 127.4, 128.6, 130.2, 130.9, 133.7, 137.1, 153.0, 156.4.</p>	

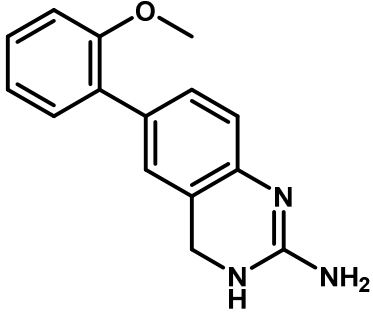
• 5-(3-Chlorophenyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-amine hydrobromide	48e
Empirical formula : C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ .HBr Molecular weight : 338.63 g.mol ⁻¹ Yields : 49 % mp : 228-230 °C HR-MS (M+H⁺) : 258.0780 (calcd for C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ H ⁺ 258.0793)	
<p>Following general procedure L, using 64e (15 mg, 0.06 mmol) in a toluene (0.2 mL) and a solution of BrCN (10 mg, 0.10 mmol) in toluene (0.1 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%HBr/MeOH (7:3 to 2:3) as eluent, 48e was obtained as a white solid (11 mg, 0.03 mmol, 49%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 4.38 (s, 2H), 7.07 (d, 2H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.31 (t, 1H, <i>J</i> = 3.8 Hz), 7.38 (t, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.50-7.52 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 10.61 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 115.7, 116.5, 125.9, 127.9, 128.3, 128.8, 129.0, 130.9, 133.7, 134.2, 138.6, 141.0, 153.0.</p>	

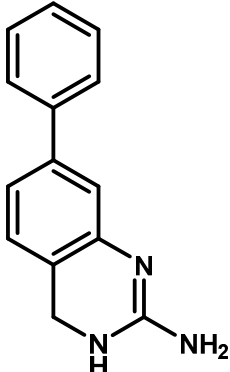
• 5-(3-Methoxyphenyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-amine hydrobromide	48f
<p>Empirical formula : C₁₅H₁₅N₃O.HBr</p> <p>Molecular weight : 334.21 g.mol⁻¹</p> <p>Yields : 65 %</p> <p>mp : 198-199 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 254.1280 (calcd for C₁₅H₁₅N₃OH⁺ 254.1288)</p>	
<p>Following general procedure L, using 64f (19 mg, 0.08 mmol) in a toluene (0.2 mL) and a solution of BrCN (13 mg, 0.12 mmol) in toluene (0.1 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%HBr/MeOH (7:3 to 0:1) as eluent, 48f was obtained as a yellow solid (18 mg, 0.05 mmol, 65%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 3.79 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 6.86-6.89 (m, 2H), 6.99 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.5 Hz, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.03-7.07 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 10.65 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 40.3, 55.7, 113.8, 114.7, 115.2, 116.4, 121.3, 125.8, 128.9, 130.1, 134.1, 140.0, 140.3, 153.1, 159.7.</p>	

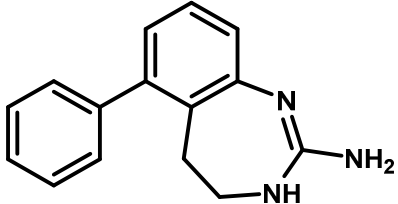
• 5-(4-Chlorophenyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-amine hydrobromide	48g
<p>Empirical formula : C₁₄H₁₂ClN₃.HBr</p> <p>Molecular weight : 338.63 g.mol⁻¹</p> <p>Yields : 79 %</p> <p>mp : 196-197 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 258.0782 (calcd for C₁₄H₁₂ClN₃H⁺ 258.0793)</p>	
<p>Following general procedure L, using 64g (38 mg, 0.16 mmol) in a toluene (0.4 mL) and a solution of BrCN (26 mg, 0.25 mmol) in toluene (0.2 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%HBr/MeOH (7:3 to 4:6) as eluent, 48g was obtained as a white solid (44 mg, 0.13 mmol, 79%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 4.36 (s, 2H), 7.05 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.06 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.36 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.37 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.54 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.56 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 10.64 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 40.2, 115.5, 116.5, 125.8, 129.0, 129.1, 131.0, 133.3, 134.2, 137.7, 138.8, 153.1.</p>	

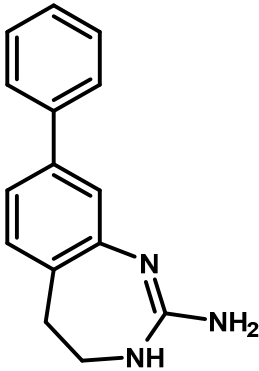
<ul style="list-style-type: none"> 5-(4-Methoxyphenyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-amine hydrobromide 	48h
<p>Empirical formula : C₁₅H₁₅N₃O.HBr</p> <p>Molecular weight : 334.21 g.mol⁻¹</p> <p>Yields : 15 %</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 254.1281 (calcd for C₁₅H₁₅N₃OH⁺ 254.1288)</p>	
<p>Following general procedure L, using 64h (14 mg, 0.06 mmol) in a toluene (0.2 mL) and a solution of BrCN (10 mg, 0.10 mmol) in toluene (0.1 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%HBr/MeOH (7:3 to 0:1) as eluent, 48h was obtained as an orange solid (3 mg, 0.01 mmol, 15%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 3.80 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 7.00-7.04 (m, 4H), 7.26 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.33 (t, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.55 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 10.62 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 40.4, 55.7, 114.5, 114.8, 116.5, 125.9, 128.8, 130.3, 131.1, 134.1, 139.9, 153.0, 159.4.</p>	

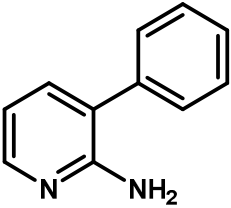
<ul style="list-style-type: none"> 6-Phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-amine trifluoroacetate 	48i
<p>Empirical formula : C₁₄H₁₃N₃.C₂F₃O₂H</p> <p>Molecular weight : 337.10 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 36 %</p> <p>mp : 249-250 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 224.1187 (calcd for C₁₄H₁₃N₃H⁺ 224.1182)</p>	
<p>69b (662 mg, 1.50 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DCM (20.0 mL), and SOCl₂ (4.38 mL, 59.97 mmol, 40 equiv.) was added. The resulting mixture was heated at reflux for 3 hours. After it was cooled, the solution was concentrated under vacuum and used for the next step without further purification.</p> <p>Following general procedure N, using the residue in a mixture TFA (2.0 mL) and DCM (2.0 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/MeOH (4:1 to 1:1) as eluent, 48i was obtained as a white solid (140 mg, 0.54 mmol, 36%).</p> <p>¹H NMR (300 MHz, DMSO) : δ 4.55 (s, 2H), 7.04 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.33 (t, 1H, <i>J</i> = 6.9 Hz), 7.44 (t, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.51-7.63 (m, 4H), 7.86 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 40.9, 115.6, 118.6, 124.5, 126.2, 126.6, 127.3, 128.9, 132.7, 135.9, 139.2, 152.6.</p>	

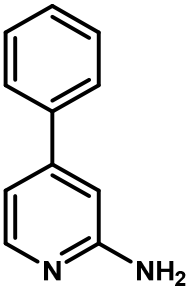
<ul style="list-style-type: none"> 6-(2-Methoxyphenyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-amine trifluoroacetate 	48j
<p>Empirical formula : C₁₅H₁₅N₃O.C₂F₃O₂H</p> <p>Molecular weight : 367.32 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 54 %</p> <p>mp : 124-126 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 254.1294 (calcd for C₁₅H₁₅N₃OH⁺ 254.1288)</p>	
<p>76a (15 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DCM (0.2 mL) and TFA (21.3 μL, 0.29 mmol, 4.96 equiv.). Et₃SiH (22.8 μL, 0.14 mmol, 2.45 equiv.) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at rt for 15 hours. The reaction media was concentrated under vacuum and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/MeOH (4:1 to 1:1) as eluent, to afford 48j as a white solid (11 mg, 0.03 mmol, 54%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 3.75 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 7.01 (t, 2H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.10 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.25 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.29 (d, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.77 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 41.4, 56.0, 112.3, 115.3, 118.1, 121.3, 127.5, 129.3, 129.4, 129.8, 130.6, 132.6, 134.5, 153.1, 156.6.</p>	

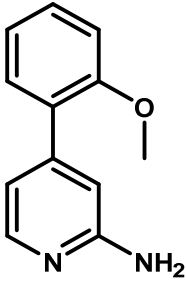
<ul style="list-style-type: none"> 7-Phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-amine hydrochloride 	48k
<p>Empirical formula : C₁₄H₁₃N₃.HCl</p> <p>Molecular weight : 259.73 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 79 %</p> <p>mp : 200-203 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 224.1178 (calcd for C₁₄H₁₃N₃H⁺ 224.1182)</p>	
<p>69a (100 mg, 0.23 mmol, 1 equiv.) was dissolved in DCM (2.9 mL), and SOCl₂ (0.66 mL, 9.06 mmol, 40 equiv.) was added. The resulting mixture was heated at reflux for 6 hours. After it was cooled, the solution was concentrated under vacuum, to afford 70, used without further purification.</p> <p>Following general procedure O, using the residue of 70 in a mixture HCl (1.0 mL, 37%) and Et₂O (1.0 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%HCl/MeOH (3:2 to 2:3) as eluent, 48k was obtained as a white solid (47 mg, 0.18 mmol, 79%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 4.54 (s, 2H), 7.20 (d, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz), 7.27 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.48 (t, 2H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.60 (d, 2H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.91 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 11.00 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 41.1, 113.7, 117.7, 122.9, 127.0, 127.4, 128.3, 129.5, 134.4, 139.7, 141.0, 153.1.</p>	

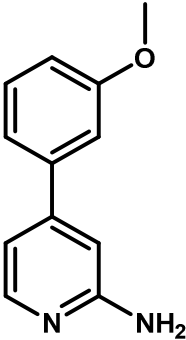
• 6-Phenyl-3,4-dihydrobenzodiazepin-2-amine hydrochloride		49a
<p>Empirical formula : C₁₅H₁₅N₃.HCl</p> <p>Molecular weight : 273.76 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 49 %</p> <p>mp : 207-209 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 238.1331 (calcd for C₁₅H₁₅N₃H⁺ 238.1339)</p>		
<p>86a (105 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in THF (5.0 mL), and PPh₃ (121 mg, 0.46 mmol, 2.0 equiv.) and DIAD (89.0 μL, 0.46 mmol, 2.0 equiv.) were added. The resulting mixture was stirred at rt for 1.5 hours. The solution was concentrated under vacuum and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (3:1) as eluent, to afford 87a. The intermediate 87a was diluted in a solution of HCl (4.0 N) in dioxane. The reaction mixture was stirred at rt for 16 hours. The solution was concentrated under vacuum, to afford 49a as a white solid (31 mg, 0.11 mmol, 49%).</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO) : δ 3.21 (t, 2H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 4.03 (t, 2H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.16 (t, 1H, <i>J</i> = 4.6 Hz), 7.37-7.39 (m, 2H), 7.41 (q, 1H, <i>J</i> = 4.6 Hz), 7.49 (d, 4H, <i>J</i> = 4.6 Hz), 8.02 (br s, 4H)</p> <p>¹³C NMR (125 MHz, DMSO) : δ 27.8, 51.2, 114.0, 124.9, 128.1, 128.5, 128.6, 129.1, 131.4, 139.2, 139.5, 141.3, 154.6</p>		

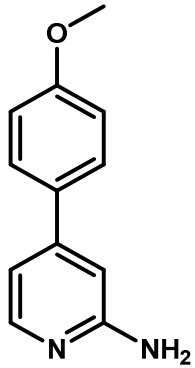
• 8-Phenyl-3,4-dihydrobenzodiazepin-2-amine hydrochloride		49b
<p>Empirical formula : C₁₅H₁₅N₃.HCl</p> <p>Molecular weight : 273.76 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 43 %</p> <p>mp : 236-237 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 238.1336 (calcd for C₁₅H₁₅N₃H⁺ 238.1339)</p>		
<p>86b (285 mg, 0.63 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in THF (10.0 mL), PPh₃ (328 mg, 1.25 mmol, 2.0 equiv.) and DIAD (243.0 μL, 1.25 mmol, 2.0 equiv.) were added. The resulting mixture was stirred at rt for 3 hours. The solution was concentrated under vacuum and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (2:1) as eluent, to afford 87b. The intermediate 87b was diluted in a solution of HCl (4.0 N) in dioxane. The reaction mixture was stirred at rt for 16 hours. The solution was concentrated under vacuum, to afford 49b as a white solid (72 mg, 0.26 mmol, 43%).</p> <p>¹H NMR (300 MHz, DMSO) : δ 3.18 (t, 1H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 4.09 (t, 1H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 7.37-7.47 (m, 6H), 7.69 (d, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.96 (br s, 3H).</p>		

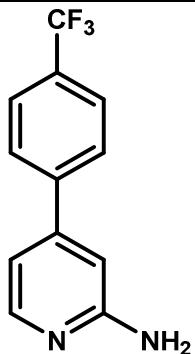
• 3-Phenylpyridine-2-amine		51
<p>Empirical formula : C₁₁H₁₀N₂</p> <p>Molecular weight : 170.21 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 82 %</p>		
<p>Following general procedure E, using 3-bromo-2-pyridinamine 50a (200 mg, 1.16 mmol) and phenylboronic acid (169 mg, 1.39 mmol) in a mixture MeCN (2.5 mL) and water (2.5 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (7:3 to 2:3) as eluent, 51 was obtained as a white solid (161 mg, 0.94 mmol, 82%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.54 (s, 2H), 6.67 (dd, 1H, <i>J</i> = 5.0 Hz, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.28 (dd, 2H, <i>J</i> = 1.9 Hz, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.37-7.39 (m, 4H), 8.00 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.9 Hz, <i>J</i> = 5.0 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 114.5, 121.9, 127.8, 128.7, 129.1, 137.8, 138.1, 147.2, 155.9.</p>		

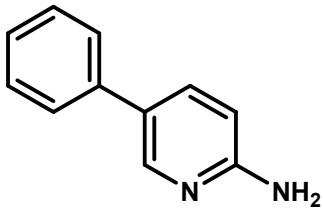
• 4-Phenylpyridine-2-amine		52a
<p>Empirical formula : C₁₁H₁₀N₂</p> <p>Molecular weight : 170.21 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 80 %</p>		
<p>Following general procedure E, using 4-bromo-2-pyridinamine 50b (700 mg, 4.05 mmol) and phenylboronic acid (592 mg, 4.86 mmol) in a mixture MeCN (8.7 mL) and water (8.7 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using EtOAc as eluent, 52a was obtained as a yellow solid (552 mg, 3.24 mmol, 80%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.52 (br s, 2H), 6.71 (d, 1H, <i>J</i> = 0.8 Hz), 6.89 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz, <i>J</i> = 5.4 Hz), 7.38-7.47 (m, 3H), 7.58 (dd, 2H, <i>J</i> = 1.2 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.12 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 106.4, 112.9, 127.0, 128.9, 129.0, 138.8, 148.5, 150.5, 159.0.</p>		

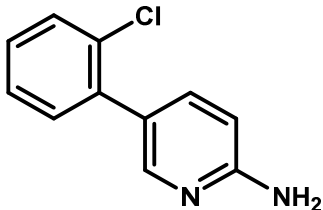
• 4-(2-Methoxyphenyl)pyridine-2-amine	52b
<p>Empirical formula : C₁₂H₁₂N₂O</p> <p>Molecular weight : 200.24 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 65 %</p>	
<p>Following general procedure E, using 4-bromo-2-pyridinamine 50b (100 mg, 0.58 mmol) and 2-methoxyphenylboronic acid (105 mg, 0.69 mmol) in a mixture MeCN (1.3 mL) and water (1.3 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (1:1 to 1:9) as eluent, 52b was obtained as a yellow oil (75 mg, 0.37 mmol, 65%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.75 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.75 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.9 Hz, <i>J</i> = 3.9 Hz), 6.91 (d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.95 (td, 1H, <i>J</i> = 1.1 Hz, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.22 (dd, <i>J</i> = 1.8 Hz, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.28 (td, 1H, <i>J</i> = 1.9 Hz, <i>J</i> = 7.5 Hz), 8.00 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 55.6, 109.0, 111.4, 115.4, 120.9, 128.4, 129.8, 130.3, 147.5, 148.2, 156.5, 158.4.</p>	

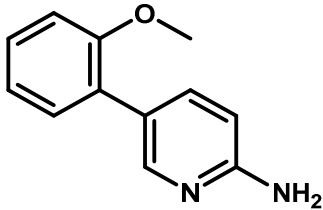
• 4-(3-Methoxyphenyl)pyridine-2-amine	52c
<p>Empirical formula : C₁₂H₁₂N₂O</p> <p>Molecular weight : 200.24 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 72 %</p>	
<p>Following general procedure E, using 4-bromo-2-pyridinamine 50b (200 mg, 1.16 mmol) and 3-methoxyphenylboronic acid (211 mg, 1.39 mmol) in a mixture MeCN (2.5 mL) and water (2.5 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 52c was obtained as a white solid (168 mg, 0.84 mmol, 72%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.79 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 6.62 (d, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz), 6.80 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz, <i>J</i> = 5.4 Hz), 6.88 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.6 Hz, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.02 (t, <i>J</i> = 2.5 Hz), 7.08 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.28 (t, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 8.03 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 55.4, 106.5, 112.7, 112.8, 114.2, 119.4, 129.9, 140.2, 148.1, 150.5, 158.8, 160.0.</p>	

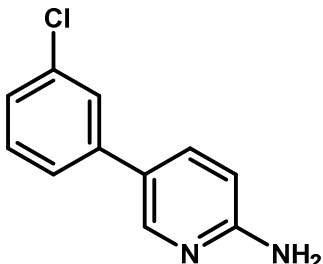
• 4-(4-Methoxyphenyl)pyridine-2-amine	52d
<p>Empirical formula : C₁₂H₁₂N₂O</p> <p>Molecular weight : 200.24 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 72 %</p>	
<p>Following general procedure E, using 4-bromo-2-pyridinamine 50b (150 mg, 0.87 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (158 mg, 1.04 mmol) in a mixture MeCN (1.9 mL) and water (1.9 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 52d was obtained as a white solid (125 mg, 0.62 mmol, 72%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 3.80 (s, 3H), 5.90 (br s, 2H), 6.66 (d, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz), 6.74 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz, <i>J</i> = 5.4 Hz), 7.03 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.59 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.92 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 55.7, 104.8, 110.2, 114.9, 128.1, 131.0, 148.1, 148.8, 160.3, 160.9.</p>	

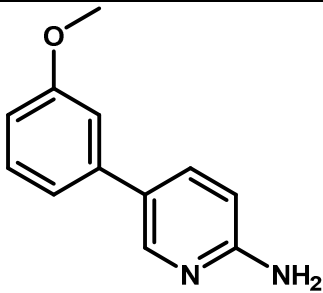
• 4-[4-(Trifluoromethyl)phenyl]pyridine-2-amine	52e
<p>Empirical formula : C₁₂H₉F₃N₂</p> <p>Molecular weight : 238.21 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 67 %</p>	
<p>Following general procedure E, using 4-bromo-2-pyridinamine 50b (200 mg, 1.16 mmol) and 4-trifluoromethylphenylboronic acid (264 mg, 1.39 mmol) in a mixture MeCN (2.5 mL) and water (2.5 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 52e was obtained as a white solid (186 mg, 0.78 mmol, 67%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.52 (s, 2H), 6.62 (d, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 6.80 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 5.4 Hz), 7.59-7.65 (m, 4H), 8.00 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 106.4, 112.7, 125.9 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz), 127.3, 130.9, 142.4, 148.8, 148.9, 159.0.</p>	

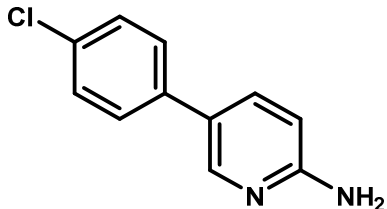
• 5-Phenylpyridine-2-amine		53a
Empirical formula : C ₁₁ H ₁₀ N ₂ Molecular weight : 170.21 g.mol ⁻¹ Yield : 91 %		
<p>Following general procedure D, using 5-bromo-2-pyridinamine 50c (100 mg, 0.58 mmol) and phenylboronic acid (85 mg, 0.69 mmol) in a mixture toluene (2.2 mL), EtOH (0.5 mL) and water (0.5 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (4:1 to 2:3) as eluent, 53a was obtained as a white solid (89 mg, 0.52 mmol, 91%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.78 (br s, 2H), 6.59 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.33 (t, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.51 (d, 2H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.69 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.40 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 109.1, 126.3, 127.0, 127.3, 129.0, 136.9, 138.1, 145.5, 157.4.</p>		

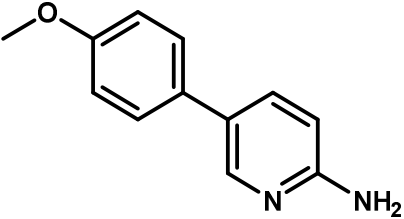
• 5-(2-Chlorophenyl)pyridine-2-amine		53b
Empirical formula : C ₁₁ H ₉ ClN ₂ Molecular weight : 204.66 g.mol ⁻¹ Yield : 75 %		
<p>Following general procedure D, using 5-bromo-2-pyridinamine 50c (200 mg, 1.16 mmol) and 2-chlorophenylboronic acid (217 mg, 1.39 mmol) in a mixture toluene (4.4 mL), EtOH (0.9 mL) and water (0.9 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (4:1 to 2:3) as eluent, 53b was obtained as a white solid (177 mg, 0.87 mmol, 75%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.51 (s, 2H), 6.48 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.16-7.125 (m, 3H), 7.38 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.51 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.07 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 107.6, 125.6, 127.0, 128.5, 130.0, 131.1, 132.8, 137.5, 138.9, 148.3, 157.6.</p>		

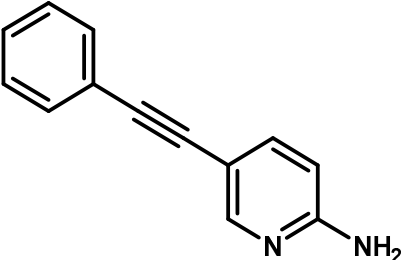
• 5-(2-Methoxyphenyl)pyridine-2-amine	53c
<p>Empirical formula : C₁₂H₁₂N₂O</p> <p>Molecular weight : 200.24 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 100 %</p>	
<p>Following general procedure D, using 5-bromo-2-pyridinamine 50c (200 mg, 1.16 mmol) and 2-methoxyphenylboronic acid (211 mg, 1.39 mmol) in a mixture toluene (4.4 mL), EtOH (0.9 mL) and water (0.9 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 53c was obtained as a colorless oil (232 mg, 1.16 mmol, 100%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.81 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 6.54 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.1 Hz, <i>J</i> = 8.5 Hz), 6.97 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.01 (td, 1H, <i>J</i> = 1.1 Hz, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.66 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz, <i>J</i> = 8.5 Hz), 8.24 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 55.5, 107.8, 111.3, 121.0, 124.6, 127.6, 128.5, 130.2, 139.0, 148.1, 156.6, 157.1.</p>	

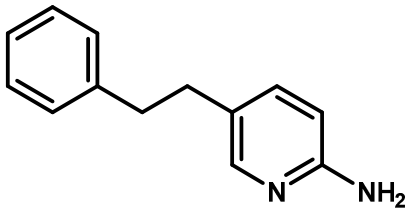
• 5-(3-Chlorophenyl)pyridine-2-amine	53d
<p>Empirical formula : C₁₁H₉ClN₂</p> <p>Molecular weight : 204.66 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 76 %</p>	
<p>Following general procedure D, using 5-bromo-2-pyridinamine 50c (200 mg, 1.16 mmol) and 3-chlorophenylboronic acid (217 mg, 1.39 mmol) in a mixture toluene (4.4 mL), EtOH (0.9 mL) and water (0.9 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (4:1 to 2:3) as eluent, 53d was obtained as a white solid (180 mg, 0.88 mmol, 76%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.57 (s, 2H), 6.49 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.20 (dt, 1H, <i>J</i> = 1.9 Hz, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.26 (t, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.30 (dt, 1H, <i>J</i> = 1.9 Hz, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.40 (t, 1H, <i>J</i> = 1.9 Hz), 7.55 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.5 Hz, <i>J</i> = 8.5 Hz), 8.22 (d, 1H, <i>J</i> = 2.5 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 108.6, 124.3, 125.9, 126.3, 126.9, 130.1, 134.8, 136.5, 140.2, 146.3, 158.0.</p>	

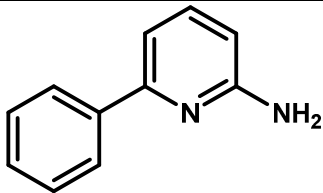
• 5-(3-Methoxyphenyl)pyridine-2-amine	53e
<p>Empirical formula : C₁₂H₁₂N₂O</p> <p>Molecular weight : 200.24 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 73 %</p>	
<p>Following general procedure D, using 5-bromo-2-pyridinamine 50c (200 mg, 1.16 mmol) and 3-methoxyphenylboronic acid (211 mg, 1.39 mmol) in a mixture toluene (4.4 mL), EtOH (0.9 mL) and water (0.9 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 53e was obtained as a colorless oil (168 mg, 0.84 mmol, 73%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.85 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 6.56 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 6.86 (ddd, 1H, <i>J</i> = 0.6 Hz, <i>J</i> = 2.5 Hz, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.03 (t, 1H, <i>J</i> = 2.5 Hz), 7.09 (dq, 1H, <i>J</i> = 0.6 Hz, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.33 (t, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.66 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.5 Hz, <i>J</i> = 8.5 Hz), 8.32 (d, 1H, <i>J</i> = 2.5 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 55.3, 108.5, 112.1, 112.2, 118.8, 127.2, 129.9, 136.6, 139.8, 146.4, 157.8, 160.1.</p>	

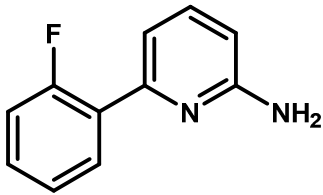
• 5-(4-Chlorophenyl)pyridine-2-amine	53f
<p>Empirical formula : C₁₁H₉ClN₂</p> <p>Molecular weight : 204.66 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 69 %</p>	
<p>Following general procedure D, using 5-bromo-2-pyridinamine 50c (100 mg, 0.58 mmol) and 4-chlorophenylboronic acid (109 mg, 0.69 mmol) in a mixture toluene (2.2 mL), EtOH (0.4 mL) and water (0.4 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 53f was obtained as a white solid (81 mg, 0.40 mmol, 69%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.65 (br s, 2H), 6.57 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.37 (d, 2H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.42 (d, 2H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.62 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 8.29 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 108.7, 126.2, 127.5, 129.1, 133.0, 136.5, 136.7, 146.0, 157.7.</p>	

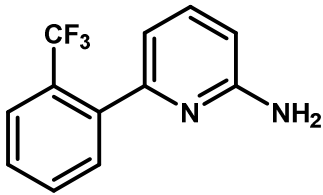
<ul style="list-style-type: none"> 5-(4-Methoxyphenyl)pyridine-2-amine 	53g
<p>Empirical formula : C₁₂H₁₂N₂O</p> <p>Molecular weight : 200.24 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 77 %</p>	
<p>Following general procedure D, using 5-bromo-2-pyridinamine 50c (100 mg, 0.58 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (105 mg, 0.69 mmol) in a mixture toluene (2.2 mL), EtOH (0.4 mL) and water (0.4 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 53g was obtained as a yellow solid (90 mg, 0.45 mmol, 77%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.76 (s, 3H), 5.96 (s, 2H), 6.50 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 6.96 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.47 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.62 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 8.17 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 55.6, 108.4, 114.8, 124.3, 127.0, 131.1, 135.5, 145.6, 158.5, 159.2.</p>	

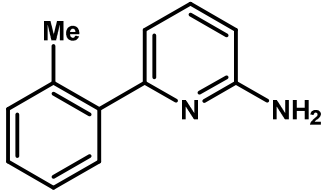
<ul style="list-style-type: none"> 5-(2-Phenylethynyl)pyridine-2-amine 	53h
<p>Empirical formula : C₁₃H₁₀N₂</p> <p>Molecular weight : 194.08 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 43 %</p>	
<p>A microwave vial (oven-dried and under argon) was charged with 5-bromo-2-pyridinamine 50c (500 mg, 2.89 mmol, 1.2 equiv.), phenylacetylene (265 μL, 2.41 mmol, 1.0 equiv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (101 mg, 0.14 mmol, 6 mol%), CuI (32 mg, 0.17 mmol, 7 mol%), NEt₃ (1.21 mL, 8.67 mmol, 3.6 equiv.) and anhydrous MeCN (6.0 mL). The vial was capped properly and the mixture vessel was evacuated and backfilled with argon (process repeated 3 times). The solution was heated by microwave irradiation at 140 °C for 20 mins. After it was cooled, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in water. The organic phase was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (1:1) as eluent, to afford 53h as a brown solid (100 mg, 1.03 mmol, 43%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.56 (s, 2H), 6.40 (d, 1H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.22-7.29 (m, 4H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.49 (d, 1H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 8.21 (s, 1H).</p>	

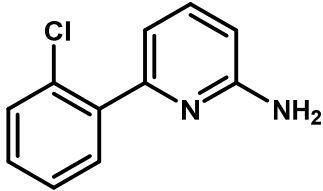
• 5-(2-Phenylethyl)pyridine-2-amine		53i
Empirical formula : C ₁₃ H ₁₄ N ₂ Molecular weight : 198.12 g.mol ⁻¹ Yield : 49 %		
<p>Following general procedure K, using 53h (166 mg, 0.86 mmol) in anhydrous MeOH (25.0 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (1:1) as eluent, 53i was obtained as a white solid (83 mg, 0.42 mmol, 49%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 2.68-2.80 (m, 4H), 4.23 (s, 2H), 6.35 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.06-7.22 (m, 6H), 7.79 (s, 1H).</p>		

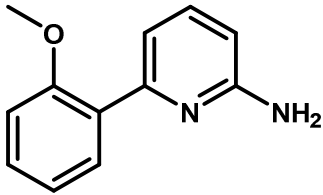
• 6-Phenylpyridine-2-amine		54a
Empirical formula : C ₁₁ H ₁₀ N ₂ Molecular weight : 170.21 g.mol ⁻¹ Yield : 92 %		
<p>Following general procedure D, using 6-chloro-2-pyridinamine 50d (200 mg, 1.56 mmol) and phenylboronic acid (228 mg, 1.87 mmol) in a mixture toluene (5.9 mL), EtOH (1.2 mL) and water (1.2 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (9:1 to 7:3) as eluent, 54a was obtained as a yellow oil (242 mg, 1.42 mmol, 92%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.54 (s, 2H), 6.45 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.10 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.38 (t, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.44 (t, 2H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.50 (t, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.94 (d, 2H, <i>J</i> = 7.7 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 107.1, 111.0, 126.8, 128.5, 128.6, 138.4, 139.7, 156.2, 158.3.</p>		

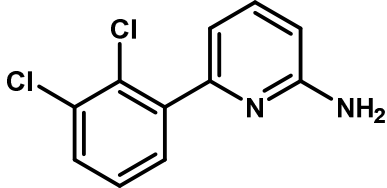
• 6-(2-Fluorophenyl)pyridine-2-amine		54b
<p>Empirical formula : C₁₁H₉FN₂</p> <p>Molecular weight : 188.20 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 93 %</p>		
<p>Following general procedure D, using 6-chloro-2-pyridinamine 50d (200 mg, 1.56 mmol) and 2-fluorophenylboronic acid (261 mg, 1.87 mmol) in a mixture toluene (5.9 mL), EtOH (1.2 mL) and water (1.2 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (9:1 to 3:2) as eluent, 54b was obtained as a white solid (274 mg, 1.45 mmol, 93%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.52 (s, 2H), 6.48 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.10-7.16 (m, 2H), 7.22 (td, 1H, <i>J</i> = 1.3 Hz, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.50 (t, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.90 (td, 1H, <i>J</i> = 1.9 Hz, <i>J</i> = 7.8 Hz).</p> <p>¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) : δ -116.6.</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 107.5, 115.0 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 116.1 (d, <i>J</i> = 23.5 Hz), 124.3 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz), 127.7 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz), 129.9 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 130.8 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz), 138.1, 151.7, 158.3, 160.4 (d, <i>J</i> = 248.7 Hz).</p>		

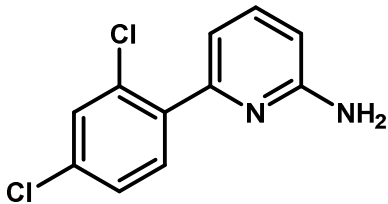
• 6-[2-(Trifluoromethyl)phenyl]pyridine-2-amine		54c
<p>Empirical formula : C₁₂H₉F₃N₂</p> <p>Molecular weight : 238.21 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 88 %</p>		
<p>Following general procedure D, using 6-chloro-2-pyridinamine 50d (200 mg, 1.56 mmol) and 2-trifluoromethylphenylboronic acid (355 mg, 1.87 mmol) in a mixture toluene (5.9 mL), EtOH (1.2 mL) and water (1.2 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (9:1 to 3:2) as eluent, 54c was obtained as a white solid (325 mg, 1.37 mmol, 88%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.52 (s, 2H), 6.50 (dd, 1H, <i>J</i> = 0.6 Hz, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.75 (d, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.46-7.50 (m, 3H), 7.58 (t, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.73 (d, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz).</p> <p>¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) : δ -56.9.</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 107.5, 114.2 (q, <i>J</i> = 2.2 Hz), 124.1 (q, <i>J</i> = 274.4 Hz), 126.3 (q, <i>J</i> = 5.1 Hz), 128.0, 131.3, 131.5, 137.7, 140.3, 156.2, 157.7.</p>		

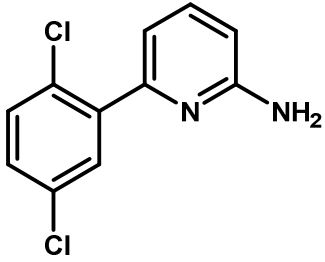
<ul style="list-style-type: none"> 6-(2-Methylphenyl)pyridine-2-amine 	54d
<p>Empirical formula : C₁₂H₁₂N₂</p> <p>Molecular weight : 184.24 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 90 %</p>	
<p>Following general procedure D, using 6-chloro-2-pyridinamine 50d (150 mg, 1.17 mmol) and 2-tolylboronic acid (190 mg, 1.40 mmol) in a mixture toluene (4.4 mL), EtOH (0.9 mL) and water (0.9 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (4:1 to 1:1) as eluent, 54d was obtained as a yellow solid (195 mg, 1.06 mmol, 90%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 2.27 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.37 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 6.65 (d, 1H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.15-7.19 (m, 3H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.41 (t, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 20.3, 106.5, 114.3, 125.7, 127.9, 129.3, 130.6, 135.6, 137.8, 140.8, 157.8, 158.6.</p>	

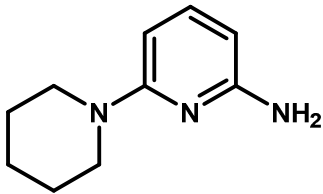
<ul style="list-style-type: none"> 6-(2-Chlorophenyl)pyridine-2-amine 	54e
<p>Empirical formula : C₁₁H₉ClN₂</p> <p>Molecular weight : 204.66 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 54 %</p>	
<p>Following general procedure D, using 6-chloro-2-pyridinamine 50d (300 mg, 2.33 mmol) and 2-chlorophenylboronic acid (438 mg, 2.80 mmol) in a mixture toluene (8.9 mL), EtOH (1.8 mL) and water (1.8 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (7:3) as eluent, 54e was obtained as a white solid (283 mg, 1.38 mmol, 54%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.59 (s, 2H), 6.50 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.94 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.31 (td, 2H, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.44 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.48-7.53 (m, 2H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 107.5, 115.0, 126.8, 129.2, 130.0, 131.2, 137.7, 139.4, 155.3, 158.1.</p>	

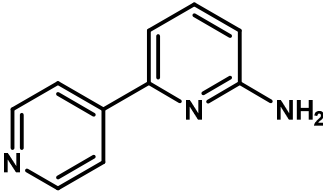
<ul style="list-style-type: none"> 6-(2-Methoxyphenyl)pyridine-2-amine 	54f
<p>Empirical formula : C₁₂H₁₂N₂O</p> <p>Molecular weight : 200.24 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 86 %</p>	
<p>Following general procedure D, using 6-chloro-2-pyridinamine 50d (150 mg, 1.17 mmol) and 2-methoxyphenylboronic acid (213 mg, 1.40 mmol) in a mixture toluene (4.4 mL), EtOH (0.9 mL) and water (0.9 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (2:3 to 3:2) as eluent, 54f was obtained as a yellow solid (201 mg, 1.01 mmol, 86%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.76 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 6.36 (dd, 1H, <i>J</i> = 0.8 Hz, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.89 (dd, 1H, <i>J</i> = 0.8 Hz, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.97 (td, 1H, <i>J</i> = 0.8 Hz, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.06 (dd, 1H, <i>J</i> = 0.8 Hz, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.25 (ddd, 1H, <i>J</i> = 1.9 Hz, <i>J</i> = 7.4 Hz, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.39 (t, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.61 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.9 Hz, <i>J</i> = 7.9 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 55.7, 106.7, 111.5, 115.5, 120.9, 129.4, 129.5, 130.9, 137.5, 154.6, 157.0, 158.1.</p>	

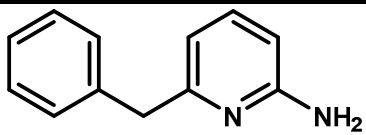
<ul style="list-style-type: none"> 6-(2,3-Dichlorophenyl)pyridine-2-amine 	54g
<p>Empirical formula : C₁₁H₈Cl₂N₂</p> <p>Molecular weight : 239.10 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 64 %</p>	
<p>Following general procedure D, using 6-bromo-2-pyridinamine 50e (200 mg, 1.16 mmol) and 2,3-dichlorophenylboronic acid (265 mg, 1.39 mmol) in a mixture toluene (4.4 mL), EtOH (0.9 mL) and water (0.9 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (7:3) as eluent, 54g was obtained as a yellow solid (178 mg, 0.74 mmol, 64%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.55 (s, 2H), 6.51 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.87 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.25 (t, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.38 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.47 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.51 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 107.7, 114.8, 127.2, 129.3, 130.0, 130.8, 133.6, 137.8, 141.9, 155.3, 158.1.</p>	

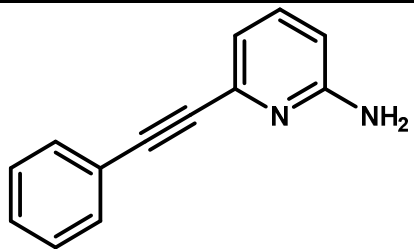
• 6-(2,4-Dichlorophenyl)pyridine-2-amine		54h
Empirical formula : C ₁₁ H ₈ Cl ₂ N ₂ Molecular weight : 239.10 g.mol ⁻¹ Yield : 75 %		
<p>Following general procedure D, using 6-bromo-2-pyridinamine 50e (200 mg, 1.16 mmol) and 2,4-dichlorophenylboronic acid (265 mg, 1.39 mmol) in a mixture toluene (4.4 mL), EtOH (0.9 mL) and water (0.9 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (7:3) as eluent, 54h was obtained as a white solid (207 mg, 0.86 mmol, 75%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.56 (s, 2H), 6.50 (dd, 1H, <i>J</i> = 0.5 Hz, <i>J</i> = 8.2 Hz), 6.92 (dd, 1H, <i>J</i> = 0.5 Hz, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.31 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.46 (d, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 7.47-7.52 (m, 2H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 107.7, 114.9, 127.2, 129.8, 132.2, 132.9, 134.4, 137.7, 138.0, 154.2, 158.2.</p>		

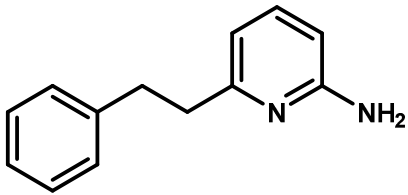
• 6-(2,5-Dichlorophenyl)pyridine-2-amine		54i
Empirical formula : C ₁₁ H ₈ Cl ₂ N ₂ Molecular weight : 239.10 g.mol ⁻¹ Yield : 81 %		
<p>Following general procedure D, using 6-bromo-2-pyridinamine 50e (50 mg, 0.29 mmol) and 2,5-dichlorophenylboronic acid (66 mg, 0.35 mmol) in a mixture toluene (1.1 mL), EtOH (0.2 mL) and water (0.2 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (9:1 to 7:3) as eluent, 54i was obtained as a white solid (56 mg, 0.23 mmol, 81%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.54 (s, 2H), 6.51 (dd, 1H, <i>J</i> = 0.4 Hz, <i>J</i> = 7.9 Hz), 6.95 (dd, 1H, <i>J</i> = 0.4 Hz, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.26 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.5 Hz, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.37 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.51 (t, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.55 (d, 1H, <i>J</i> = 2.6 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 107.8, 114.9, 129.1, 130.5, 131.1, 131.2, 132.7, 137.8, 140.8, 154.0, 158.2.</p>		

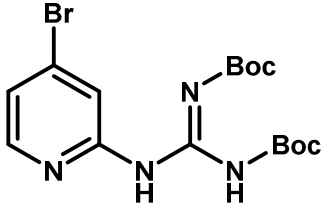
• 6-(Piperidin-1-yl-pyridine-2-amine trifluoroacetate		54j
Empirical formula : C ₁₀ H ₁₅ N ₃ O.C ₂ F ₃ O ₂ H Molecular weight : 291.27 g.mol ⁻¹ Yield : 94 %		
<p>Following general procedure N, using 61 (138 mg, 0.50 mmol) in a mixture TFA (2.0 mL) and DCM (2.0 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/acetonitrile (4:1) as eluent, 54j was obtained as a colorless oil (137 mg, 0.47 mmol, 94%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 1.57-1.62 (m, 6H), 3.43-3.46 (m, 4H), 6.05 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.18 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.41 (br s, 2H), 7.59 (t, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 23.8, 25.1, 47.9, 95.7, 97.1, 145.3, 151.4, 153.8.</p>		

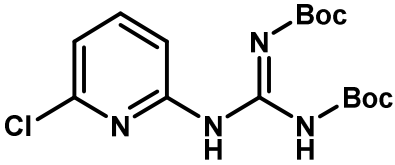
• 6-(Pyridine-4-yl)pyridine-2-amine		54k
Empirical formula : C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O Molecular weight : 200.24 g.mol ⁻¹ Yield : 85 %		
<p>Following general procedure C, using 6-chloro-2-pyridinamine 50d (100 mg, 0.78 mmol) and pyridine-4-boronic acid (115 mg, 0.93 mmol) in a mixture toluene (3.0 mL), EtOH (0.6 mL) and water (0.6 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, 54k was obtained as a yellow solid (114 mg, 0.66 mmol, 85%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 6.14 (s, 2H), 6.53 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.20 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.52 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.92 (d, 2H, <i>J</i> = 6.1 Hz), 8.62 (d, 2H, <i>J</i> = 6.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 109.5, 121.0, 138.6, 146.7, 150.5, 152.0, 160.2.</p>		

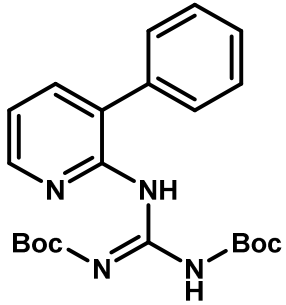
• 6-Benzylpyridine-2-amine		54l
Empirical formula : C ₁₂ H ₁₂ N ₂ Molecular weight : 184.10 g.mol ⁻¹ Yield : 99 %		
<p>A microwave vial (oven-dried and under argon) was charged with 2-amino-6-bromopyridine 50e (100 mg, 0.58 mmol, 1.0 equiv.), <i>B</i>-Bn-9-BBN 0.5 M in THF (2.31 mL, 1.16 mmol, 2.0 equiv.), Pd(OAc)₂ (6.5 mg, 0.03 mmol, 5 mol%), <i>S</i>-Phos (24 mg, 0.06 mmol, 10 mol%), K₃PO₄ (368 mg, 1.73 mmol, 3.0 equiv.) and anhydrous THF (3 mL). The vial was capped properly. The mixture vessel was evacuated and backfilled with argon (process repeated 3 times) and heated to 100°C for 1.5 hours. After it was cooled, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in water. The aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc. The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 0:1) as eluent, to afford 54l as yellow solid (105 mg, 0.57 mmol, 99%).</p> <p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 3.97 (s, 2H), 4.46 (br s, 2H), 6.32 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 6.41 (d, 1H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.20-7.35 (m, 6H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 44.2, 106.1, 113.1, 126.2, 128.4, 129.2, 138.3.</p>		

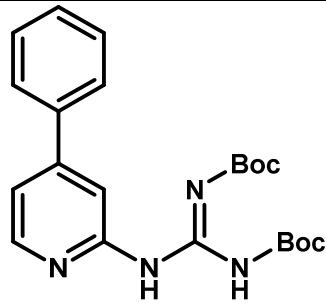
• 6-(2-Phenylethynyl)pyridine-2-amine		54m
Empirical formula : C ₁₃ H ₁₀ N ₂ Molecular weight : 194.08 g.mol ⁻¹ Yield : 90 %		
<p>A microwave vial (oven-dried and under argon) was charged with 6-bromo-2-pyridinamine 50e (528 mg, 3.06 mmol, 1.2 equiv.), phenylacetylene (280 μL, 2.55 mmol, 1.0 equiv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (107 mg, 0.15 mmol, 6 mol%), CuI (34 mg, 0.18 mmol, 7 mol%), NEt₃ (1.27 mL, 9.16 mmol, 3.6 equiv.) and anhydrous MeCN (6.0 mL). The vial was capped properly and the mixture vessel was evacuated and backfilled with argon (process repeated 3 times). The solution was at 100 °C for 3 hours. After it was cooled, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in water. The organic phase was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (2:1) as eluent, to afford 54m as a brown solid (444 mg, 2.29 mmol, 90%).</p> <p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 4.57 (s, 2H), 6.48 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 6.94 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.25-7.44 (m, 4H), 7.56-7.62 (m, 2H).</p>		

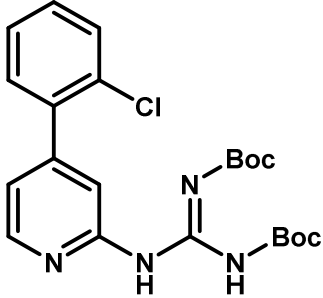
• 6-(2-Phenylethyl)pyridine-2-amine	54n
Empirical formula : C ₁₃ H ₁₄ N ₂ Molecular weight : 198.12 g.mol ⁻¹ Yield : 63 %	
<p>Following general procedure K, using 54m (250 mg, 1.29 mmol) in anhydrous MeOH (40.0 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (1:1), 54n was obtained as a yellow solid (160 mg, 0.81 mmol, 63%).</p> <p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 2.90-3.06 (m, 4H), 4.39 (s, 2H), 6.34 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 6.48 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.16-7.36 (m, 6H).</p>	

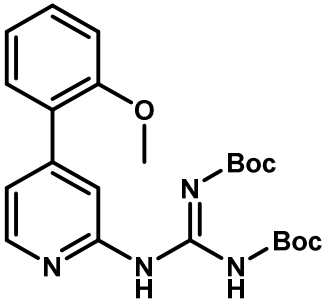
• 4-Bromo-1-[2,3-di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)guanidino]pyridine	55a
Empirical formula : C ₁₆ H ₂₃ BrN ₄ O ₄ Molecular weight : 415.28 g.mol ⁻¹ Yield : 85 %	
<p>Following general procedure H, using 4-bromo-2-pyridinamine 50d (100 mg, 0.58 mmol) in DCM (1.9 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (9:1) as eluent, 55a was obtained as a white solid (193 mg, 0.46 mmol, 85%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.56 (s, 18H), 7.20 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz), 8.13 (d, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz), 8.64 (br s, 1H), 10.99 (br s, 1H), 11.52 (br s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.0, 28.1, 119.0, 123.2, 134.1, 148.5, 151.4, 152.8.</p>	

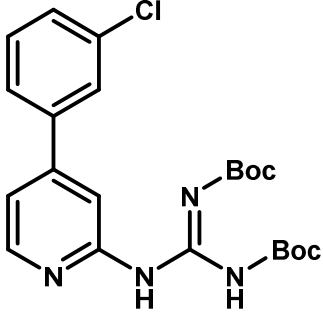
• 1-[2,3-Di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)guanidino]-6-chloropyridine	55b
Empirical formula : C ₁₆ H ₂₃ ClN ₄ O ₄ Molecular weight : 370.83 g.mol ⁻¹ Yield : 86 %	
<p>Following general procedure H, using 6-chloro-2-pyridinamine 50d (1.00 g, 7.78 mmol) in DCM (24.9 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (9:1) as eluent, 55b was obtained as a white solid (2.36 g, 6.37 mmol, 86%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.53 (s, 18H), 7.03 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.65 (t, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.36 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 10.85 (s, 1H), 11.50 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.0, 28.1, 80.2, 84.2, 114.2, 119.8, 140.6, 153.0.</p>	

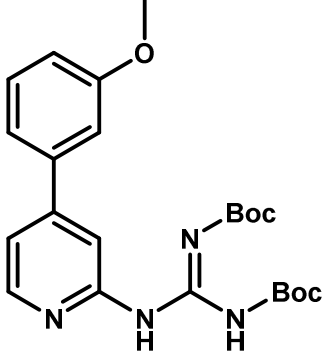
<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-3-phenylpyridine 	56
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₈N₄O₄</p> <p>Molecular weight : 412.48 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 27 %</p>	
<p>Following general procedure H, using 51 (143 mg, 0.23 mmol) in DCM (2.7 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (9:1) as eluent, 56 was obtained as a colorless oil (95 mg, 0.23 mmol, 27%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.38 (s, 18H), 7.07 (t, 1H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 7.28-7.40 (m, 5H), 7.60 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 8.28 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 11.99 (s, 1H).</p>	

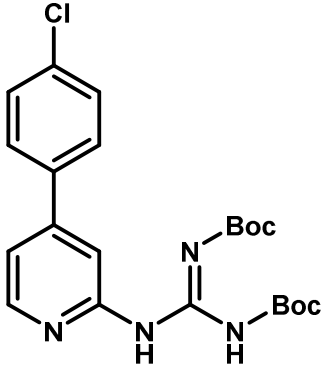
<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-4-phenylpyridine 	57a
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₈N₄O₄</p> <p>Molecular weight : 412.48 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 74 %</p>	
<p>Following general procedure H, using 52a (350 mg, 2.06 mmol) in DCM (6.6 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (4:1) as eluent, 57a was obtained as a white solid (597 mg, 1.45 mmol, 74%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.54 (s, 18H), 7.26 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.71 (d, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 8.33 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 8.72 (br s, 1H), 10.93 (br s, 1H), 11.48 (br s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.1, 117.9, 127.2, 128.9, 129.0, 150.4.</p>	

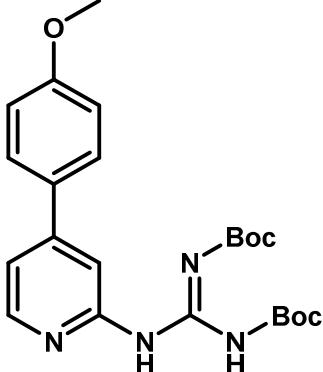
<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-4-(2-chlorophenyl)pyridine 	57b
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₇ClN₄O₄</p> <p>Molecular weight : 446.93 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 67 %</p>	
<p>Following general procedure F, using 55a (200 mg, 0.48 mmol) and 2-chlorophenylboronic acid (90 mg, 0.58 mmol) in a mixture <i>n</i>BuOH (3.2 mL) and water (0.8 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (95:5) as eluent, 57b was obtained as a colorless oil (144 mg, 0.32 mmol, 67%).</p>	

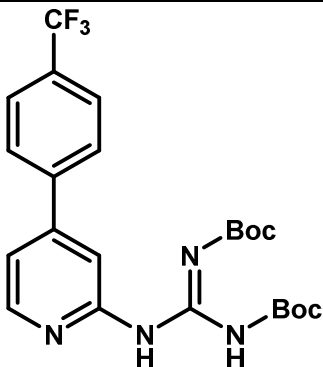
<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-4-(2-methoxyphenyl)pyridine 	57c
<p>Empirical formula : C₂₃H₃₀N₄O₅</p> <p>Molecular weight : 442.51 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 32 %</p>	
<p>Following general procedure H, using 52b (65 mg, 0.32 mmol) in DCM (1.0 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (9:1) as eluent, 57c was obtained as a white solid (47 mg, 0.11 mmol, 32%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.41 (s, 18H), 3.81 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.93-7.00 (m, 2H), 6.75 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.4 Hz, <i>J</i> = 5.3 Hz), 7.29-7.36 (m, 2H), 8.23 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 10.86 (s, 1H), 11.45 (s, 1H).</p>	

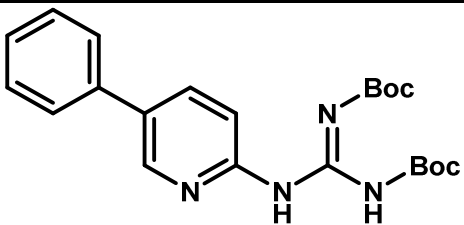
<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-4-(3-chlorophenyl)pyridine 	57d
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₇ClN₄O₄</p> <p>Molecular weight : 446.93 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 72 %</p>	
<p>Following general procedure F, using 55a (200 mg, 0.48 mmol) and 3-chlorophenylboronic acid (90 mg, 0.58 mmol) in a mixture <i>n</i>BuOH (3.2 mL) and water (0.8 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (95:5 to 9:1) as eluent, 57d was obtained as a colorless oil (154 mg, 0.34 mmol, 72%).</p>	

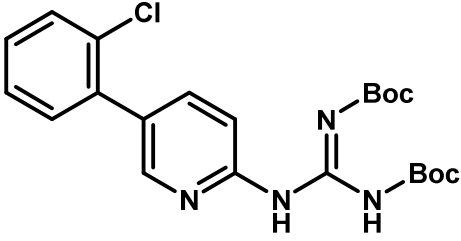
<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-4-(3-methoxyphenyl)pyridine 	57e
<p>Empirical formula : C₂₃H₃₀N₄O₅</p> <p>Molecular weight : 442.51 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 77 %</p>	
<p>Following general procedure H, using 52c (156 mg, 0.78 mmol) in DCM (2.5 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (9:1) as eluent, 57e was obtained as a white solid (265 mg, 0.60 mmol, 77%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.46 (s, 18H), 3.81 (s, 3H), 6.90 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.5 Hz, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.17-7.22 (m, 3H), 7.31 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 8.25 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 8.55 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 11.40 (s, 1H).</p>	

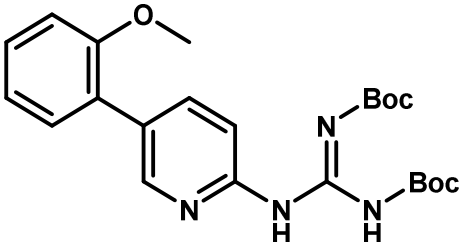
<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-4-(4-chlorophenyl)pyridine 	57f
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₇ClN₄O₄</p> <p>Molecular weight : 446.93 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 66 %</p>	
<p>Following general procedure F, using 55a (50 mg, 0.12 mmol) and 4-chlorophenylboronic acid (23 mg, 0.14 mmol) in a mixture <i>n</i>BuOH (0.8 mL) and water (0.2 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (95:5) as eluent, 57f was obtained as a white solid (35 mg, 0.08 mmol, 66%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.54 (s, 9H), 7.21 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 7.44 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.64 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.33 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 8.71 (br s, 1H), 10.93 (br s, 1H), 11.47 (br s, 1H).</p>	

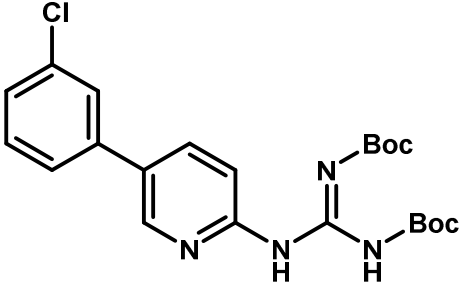
<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-4-(4-methoxyphenyl)pyridine 	57g
<p>Empirical formula : C₂₃H₃₀N₄O₅</p> <p>Molecular weight : 442.51 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 76 %</p>	
<p>Following general procedure H, using 52d (110 mg, 0.55 mmol) in DCM (1.8 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (95:5 to 4:1) as eluent, 57g was obtained as a white solid (184 mg, 0.41 mmol, 76%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.54 (s, 18H), 3.86 (s, 3H), 6.99 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.22 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz, <i>J</i> = 5.3 Hz), 7.66 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 8.29 (d, 1H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 8.64 (br s, 1H), 10.92 (br s, 1H), 11.44 (br s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.1, 55.4, 114.3, 117.3, 128.3, 149.8, 160.5.</p>	

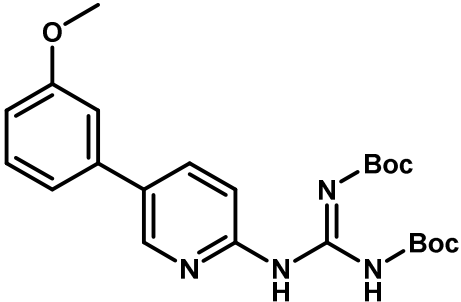
<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-4-(4-trifluoromethylphenyl)pyridine 	57h
<p>Empirical formula : C₂₃H₂₇F₃N₄O₄</p> <p>Molecular weight : 480.48 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 66 %</p>	
<p>Following general procedure H, using 52e (175 mg, 0.73 mmol) in DCM (2.4 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (95:5 to 4:1) as eluent, 57h was obtained as a white solid (232 mg, 0.48 mmol, 66%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.47 (s, 18H), 7.18 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.74 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 8.31 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 8.67 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 11.40 (s, 1H).</p>	

<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-5-phenylpyridine 	58a
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₈N₄O₄</p> <p>Molecular weight : 412.48 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 66 %</p>	
<p>Following general procedure H, using 53a (73 mg, 0.43 mmol) in DCM (1.4 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (49:1 to 9:1) as eluent, 58a was obtained as a white solid (111 mg, 0.27 mmol, 66%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.35 (s, 18H), 7.18 (t, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.26 (t, 2H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.36 (d, 2H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.72 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.27 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 10.76 (br s, 1H), 11.35 (br s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.1, 28.2, 115.9, 126.8, 127.7, 129.0, 132.9, 136.6, 137.6, 146.2, 149.8, 153.1.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-5-(2-chlorophenyl)pyridine 	58b
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₇ClN₄O₄</p> <p>Molecular weight : 446.93 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 78 %</p>	
<p>Following general procedure H, using 53b (90 mg, 0.44 mmol) in DCM (1.4 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (49:1 to 9:1) as eluent, 58b was obtained as a colorless oil (147 mg, 0.33 mmol, 78%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.54 (s, 9H), 1.55 (s, 9H), 7.34 (dt, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.38 (t, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.43 (dt, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.53 (s, 1H), 7.89 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.5 Hz, <i>J</i> = 8.7 Hz), 8.48 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, <i>J</i> = 2.5 Hz), 10.97 (s, 1H), 11.55 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.0, 28.2, 60.4, 80.1, 84.1, 115.9, 125.0, 126.9, 127.7, 130.3, 131.5, 135.0, 136.5, 139.4, 146.2, 150.3, 153.0.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-5-(2-methoxyphenyl)pyridine 	58c
<p>Empirical formula : C₂₃H₃₀N₄O₅</p> <p>Molecular weight : 442.51 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 70 %</p>	
<p>Following general procedure H, using 53c (132 mg, 0.66 mmol) in DCM (2.1 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (95:5 to 4:1) as eluent, 58c was obtained as a white solid (194 mg, 0.44 mmol, 70%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.47 (s, 18H), 3.74 (s, 3H), 6.92 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 6.97 (td, 1H, <i>J</i> = 0.9 Hz, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.23 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.27 (td, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.83 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz, <i>J</i> = 8.5 Hz), 8.33 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, <i>J</i> = 1.9 Hz), 10.86 (s, 1H), 11.49 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.1, 28.2, 55.5, 111.4, 115.2, 121.0, 126.9, 129.2, 130.4, 139.1, 148.3, 149.1, 153.1, 156.7, 163.3.</p>	

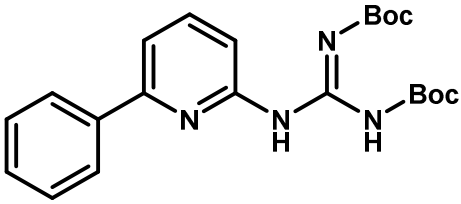
• 1-[2,3-Di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)guanidino]-5-(3-chlorophenyl)pyridine	58d
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₇ClN₄O₄</p> <p>Molecular weight : 446.93 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 77 %</p>	
<p>Following general procedure H, using 53d (90 mg, 0.44 mmol) in DCM (1.4 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (49:1 to 9:1) as eluent, 58d was obtained as a white solid (143 mg, 0.32 mmol, 77%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.54 (s, 9H), 1.55 (s, 9H), 7.30-7.34 (m, 3H), 7.48 (dt, 1H, <i>J</i> = 2.3 Hz, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.83 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.3 Hz, <i>J</i> = 8.5 Hz), 8.38 (d, 1H, <i>J</i> = 2.3 Hz), 8.45 (br s, 1H), 10.98 (s, 1H), 11.56 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.0, 28.2, 80.0, 84.0, 115.2, 127.1, 129.1, 130.2, 131.2, 132.9, 136.8, 139.1, 148.2, 149.8, 153.1, 163.2.</p>	

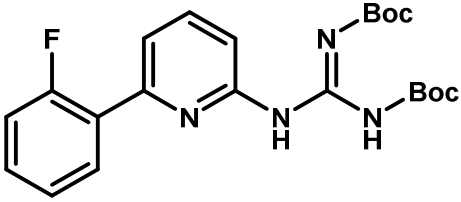
• 1-[2,3-Di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)guanidino]-5-(3-methoxyphenyl)pyridine	58e
<p>Empirical formula : C₂₃H₃₀N₄O₅</p> <p>Molecular weight : 442.51 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 69 %</p>	
<p>Following general procedure H, using 53e (79 mg, 0.40 mmol) in DCM (1.3 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (95:5 to 4:1) as eluent, 58e was obtained as a white solid (114 mg, 0.26 mmol, 69%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.54 (s, 18H), 3.87 (s, 3H), 6.92 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.08 (t, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 7.14 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.37 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.91 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz, <i>J</i> = 8.7 Hz), 8.45 (br, s), 8.52 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 10.96 (s, 1H), 11.55 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.1, 28.2, 55.3, 80.0, 84.0, 112.7, 113.0, 115.8, 119.3, 130.1, 132.7, 136.6, 139.0, 146.2, 149.9, 153.1, 160.1, 163.2.</p>	

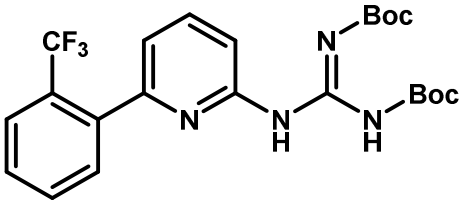
<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-5-(4-chlorophenyl)pyridine 	58f
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₇ClN₄O₄</p> <p>Molecular weight : 446.93 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 77 %</p>	
<p>Following general procedure H, using 53f (100 mg, 0.49 mmol) in DCM (1.6 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (49:1 to 9:1) as eluent, 58f was obtained as a white solid (160 mg, 0.36 mmol, 77%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.47 (s, 18H), 7.19 (s, 1H), 7.35 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.41 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.81 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.8 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.40 (br s, 1H), 8.42 (d, 1H, <i>J</i> = 2.8 Hz), 10.91 (br s, 1H), 11.47 (br s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.1, 31.3, 128.0, 129.2, 133.9, 136.0, 136.4.</p>	

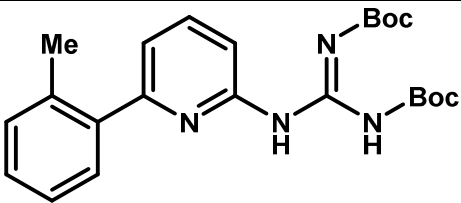
<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-5-(4-methoxyphenyl)pyridine 	58g
<p>Empirical formula : C₂₃H₃₀N₄O₅</p> <p>Molecular weight : 442.51 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 75 %</p>	
<p>Following general procedure H, using 53g (80 mg, 0.40 mmol) in DCM (1.3 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (95:5 to 4:1) as eluent, 58g was obtained as a white solid (125 mg, 0.28 mmol, 75%).</p>	

<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-5-(2-phenylethyl)pyridine 	58h
<p>Empirical formula : C₂₄H₃₂N₄O₄</p> <p>Molecular weight : 440.24 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 80%</p>	
<p>Following general procedure H, using 53i (55 mg, 0.28 mmol) in DCM (1.3 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (49:1 to 9:1) as eluent, 58h was obtained as a white solid (98 mg, 0.22 mmol, 80%).</p> <p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.46 (s, 18H), 2.82 (s, 4H), 7.04-7.22 (m, 5H), 7.40 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.98 (s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 10.74 (s, 1H), 11.45 (s, 1H).</p>	

<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-6-phenylpyridine 	59a
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₈N₄O₄</p> <p>Molecular weight : 412.48 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 83 %</p>	
<p>Following general procedure H, using 54a (496 mg, 2.91 mmol) in DCM (9.3 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (9:1) as eluent, 59a was obtained as a white solid (944 mg, 2.29 mmol, 83%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.55 (s, 9H), 1.56 (s, 9H), 7.39-7.48 (m, 4H), 7.77 (t, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 8.01 (d, 2H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 8.26 (br s, 1H), 10.87 (s, 1H), 11.58 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.0, 28.2, 116.3, 126.8, 128.7, 129.1, 138.5, 129.0.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-6-(2-fluorophenyl)pyridine 	59b
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₇FN₄O₄</p> <p>Molecular weight : 430.47 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 88 %</p>	
<p>Following general procedure H, using 54b (258 mg, 1.37 mmol) in DCM (4.4 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (9:1) as eluent, 59b was obtained as a white solid (495 mg, 1.15 mmol, 88%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.51 (s, 9H), 1.54 (s, 9H), 7.16 (d, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.59 (t, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.73-7.79 (m, 2H), 8.41 (br s, 1H), 10.83 (s, 1H), 11.56 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.0, 28.2, 115.1, 120.0, 122.7, 125.4, 126.3 (q, <i>J</i> = 5.9 Hz), 128.3, 131.5, 131.6, 138.2, 139.5.</p>	

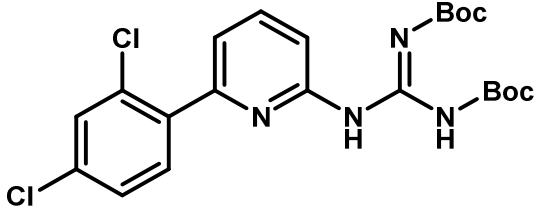
<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-6-(2-trifluoromethylphenyl)pyridine 	59c
<p>Empirical formula : C₂₃H₂₇F₃N₄O₄</p> <p>Molecular weight : 480.48 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 71 %</p>	
<p>Following general procedure H, using 54c (304 mg, 1.28 mmol) in DCM (4.1 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (9:1) as eluent, 59c was obtained as a white solid (411 mg, 0.86 mmol, 71%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.54 (s, 18H), 7.13 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz, <i>J</i> = 11.2 Hz), 7.24 (t, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.57 (d, 1H, <i>J</i> = 6.4 Hz), 7.78 (t, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.04 (br s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 10.86 (s, 1H), 11.58 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.1, 28.2, 116.1, 116.3, 120.6, 124.4 (q, <i>J</i> = 3.7 Hz), 130.4 (q, <i>J</i> = 8.1 Hz), 131.1, 138.6.</p>	

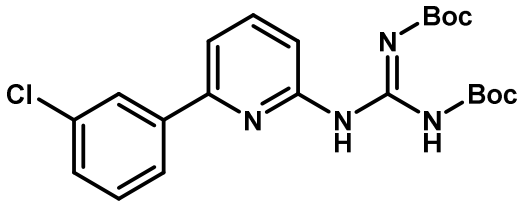
<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-6-(2-methylphenyl)pyridine 	59d
<p>Empirical formula : C₂₃H₃₀N₄O₄</p> <p>Molecular weight : 426.51 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 98 %</p>	
<p>Following general procedure H, using 54d (100 mg, 0.54 mmol) in DCM (1.7 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (9:1) as eluent, 59d was obtained as a colorless oil (216 mg, 0.51 mmol, 98%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.44 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 2.30 (s, 3H), 7.06 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.17-7.22 (m, 3H), 7.31 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.69 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 8.25 (br s, 1H), 10.73 (s, 1H), 11.49 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 20.5, 28.0, 28.2, 120.1, 125.8, 128.3, 129.6, 130.7, 138.3.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-6-(2-chlorophenyl)pyridine 	59e
<p>Empirical formula : C₂₃H₂₇ClN₄O₄</p> <p>Molecular weight : 446.93 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 92 %</p>	
<p>Following general procedure H, using 54e (174 mg, 0.85 mmol) in DCM (2.7 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (49:1 to 9:1) as eluent, 59e was obtained as a yellow solid (332 mg, 0.74 mmol, 92%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.53 (s, 18H), 7.30-7.36 (m, 3H), 7.45 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.57 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.77 (t, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.35 (br s, 1H), 10.82 (s, 1H), 11.56 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.1, 126.9, 129.5, 130.1, 131.6, 138.0.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-6-(2-methoxyphenyl)pyridine 	59f
<p>Empirical formula : C₂₃H₃₀N₄O₅</p> <p>Molecular weight : 442.51 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 80 %</p>	
<p>Following general procedure H, using 54f (184 mg, 0.92 mmol) in DCM (2.9 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (9:1) as eluent, 59f was obtained as a white solid (310 mg, 0.70 mmol, 80%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.53 (s, 18H), 3.85 (s, 3H), 6.99 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.06 (t, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.35 (td, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.61 (d, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.72 (t, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.83 (br s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 10.80 (s, 1H), 11.57 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.2, 55.6, 111.5, 121.0, 130.0, 131.2, 137.8, 157.2.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-6-(2,3-dichlorophenyl)pyridine 	59g
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₆Cl₂N₄O₄</p> <p>Molecular weight : 481.37 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 89 %</p>	
<p>Following general procedure H, using 54g (158 mg, 0.66 mmol) in DCM (2.1 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (9:1) as eluent, 59g was obtained as a white solid (332 mg, 0.74 mmol, 89%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.52 (s, 18H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.42 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.49 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.78 (t, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.39 (br s, 1H), 10.81 (s, 1H), 11.57 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.1, 127.2, 129.7, 130.3, 130.9, 133.6, 138.2, 140.9.</p>	

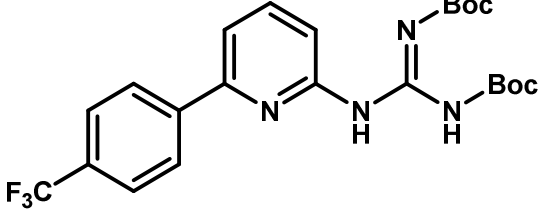
<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-6-(2,4-dichlorophenyl)pyridine 	59h
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₆Cl₂N₄O₄</p> <p>Molecular weight : 481.37 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 95 %</p>	
<p>Following general procedure H, using 54h (182 mg, 0.76 mmol) in DCM (2.4 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (9:1) as eluent, 59h was obtained as a colorless oil (330 mg, 0.69 mmol, 95%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.53 (s, 18H), 7.32 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.47 (d, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 7.54 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.77 (t, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.38 (br s, 1H), 10.81 (s, 1H), 11.57 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.2, 127.5, 129.8, 132.6, 132.9, 134.8, 137.1, 138.2.</p>	

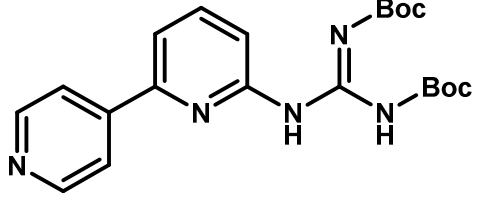
<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-6-(3-chlorophenyl)pyridine 	59j
<p>Empirical formula : C₂₂H₂₇ClN₄O₄</p> <p>Molecular weight : 446.93 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 80 %</p>	
<p>Following general procedure F, using 55b (50 mg, 0.13 mmol) and 3-chlorophenylboronic acid (25 mg, 0.16 mmol) in a mixture <i>n</i>BuOH (0.9 mL) and water (0.2 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (9:1) as eluent, 59j was obtained as a white solid (48 mg, 0.11 mmol, 80%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.55 (s, 18H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.45 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.78 (t, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.88 (br s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 10.88 (s, 1H), 11.58 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.1, 116.3, 124.9, 127.0, 129.0, 129.9, 134.7, 139.1, 155.0.</p>	

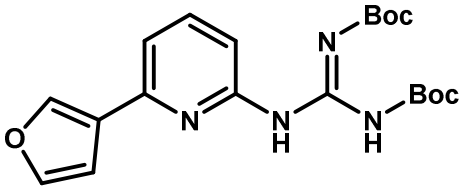
• 1-[2,3-Di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)guanidino]-6-(3-methoxyphenyl)pyridine	59k
Empirical formula : C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₅ Molecular weight : 442.51 g.mol ⁻¹ Yield : 42 %	
<p>Following general procedure F, using 55b (150 mg, 0.40 mmol) and 3-methoxyphenylboronic acid (74 mg, 0.49 mmol) in a mixture <i>n</i>BuOH (2.7 mL) and water (0.7 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (95:5) as eluent, 59k was obtained as a white solid (75 mg, 0.17 mmol, 42%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.55 (s, 18H), 3.89 (s, 3H), 6.95 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.36 (t, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.46 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.57 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.76 (t, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.36 (br s, 1H), 10.87 (s, 1H), 11.59 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.1, 28.2, 55.4, 112.5, 114.6, 116.4, 119.3, 129.6, 138.9, 160.0.</p>	

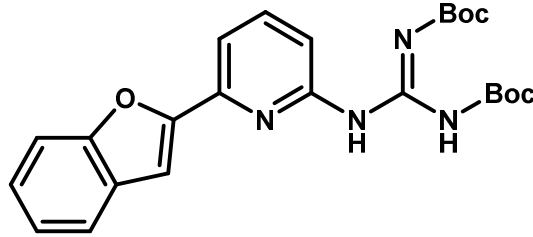
• 1-[2,3-Di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)guanidino]-6-(4-chlorophenyl)pyridine	59l
Empirical formula : C ₂₂ H ₂₇ ClN ₄ O ₄ Molecular weight : 446.93 g.mol ⁻¹	
<p>Following general procedure F, using 55b (100 mg, 0.27 mmol) and 4-chlorophenylboronic acid (42 mg, 0.27 mmol) in a mixture <i>n</i>BuOH (1.8 mL) and water (0.4 mL), 59l was obtained used without further purification.</p>	

• 1-[2,3-Di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)guanidino]-6-(4-methoxyphenyl)pyridine	59m
Empirical formula : C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₅ Molecular weight : 442.51 g.mol ⁻¹ Yield : 94 %	
<p>Following general procedure F, using 55b (200 mg, 0.54 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (98 mg, 0.65 mmol) in a mixture <i>n</i>BuOH (3.6 mL) and water (0.9 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (9:1) as eluent, 59m was obtained as a white solid (224 mg, 0.51 mmol, 94%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.54 (s, 18H), 3.86 (s, 3H), 6.97 (d, 2H, <i>J</i> = 8.9 Hz), 7.41 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.23 (t, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.96 (br s, 2H), 8.29 (br s, 1H), 10.84 (s, 1H), 11.58 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.2, 55.4, 114.1, 115.4, 128.1, 138.9, 160.5.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-6-(4-trifluoromethylphenyl)pyridine 	59n
<p>Empirical formula : C₂₃H₂₇F₃N₄O₄</p> <p>Molecular weight : 480.48 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 85 %</p>	
<p>Following general procedure F, using 55b (200 mg, 0.54 mmol) and 4-trifluoromethylphenylboronic acid (123 mg, 0.65 mmol) in a mixture <i>n</i>BuOH (3.6 mL) and water (0.9 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (9:1) as eluent, 59n was obtained as a white solid (220 mg, 0.46 mmol, 85%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.56 (s, 18H), 7.51 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.70 (d, 2H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.81 (t, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 8.12 (d, 2H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 8.42 (br s, 1H), 10.91 (s, 1H), 11.59 (s, 1H).</p> <p>¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) : δ -62.6.</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.1, 116.5, 125.5, 125.6, 127.1, 139.2.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-6-(pyridin-4-yl)pyridine 	59o
<p>Empirical formula : C₂₁H₂₇N₅O₄</p> <p>Molecular weight : 413.47 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 68 %</p>	
<p>Following general procedure H, using 54j (99 mg, 0.58 mmol) in DCM (1.9 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (7:3 to 1:1) as eluent, 59o was obtained as a white solid (156 mg, 0.38 mmol, 68%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.55 (s, 18H), 7.54 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.83 (t, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.89 (br s, 2H), 8.48 (br s, 1H), 8.70 (d, 2H, <i>J</i> = 6.3 Hz), 10.94 (s, 1H), 11.59 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.1, 116.5, 120.9, 139.3, 145.6, 150.3.</p>	

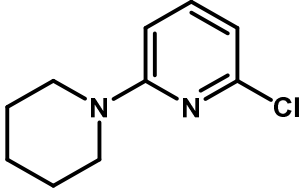
<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-6-(furan-3-yl)pyridine 	59p
<p>Empirical formula : C₂₀H₂₆N₄O₅</p> <p>Molecular weight : 402.44 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 44 %</p>	
<p>Following general procedure F, using 55b (150 mg, 0.40 mmol) and 3-furanboronic acid (54 mg, 0.49 mmol) in a mixture <i>n</i>BuOH (2.7 mL) and water (0.8 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (49:1 to 9:1) as eluent, 59p was obtained as a yellow solid (71 mg, 0.18 mmol, 44%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.54 (s, 18H), 6.89 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.46 (t, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz), 7.68 (t, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 8.04 (br s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 10.78 (s, 1H), 11.56 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.1, 28.2, 108.6, 138.8, 141.5, 143.7.</p>	

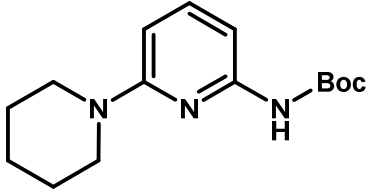
<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-6-(1-benzofuran-2-yl)pyridine 	59q
<p>Empirical formula : C₂₄H₂₈N₄O₅</p> <p>Molecular weight : 452.50 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 47 %</p>	
<p>Following general procedure F, using 55b (150 mg, 0.40 mmol) and benzofuran-2-boronic acid (79 mg, 0.49 mmol) in a mixture <i>n</i>BuOH (2.7 mL) and water (0.8 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (95:5) as eluent, 59q was obtained as a white solid (87 mg, 0.19 mmol, 47%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.55 (s, 18H), 7.25 (t, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.33 (t, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.47 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.61 (br s, 1H), 7.64 (d, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.80 (t, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 8.38 (br s, 1H), 10.88 (s, 1H), 11.59 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.2, 105.1, 111.5, 121.6, 123.2, 125.2, 128.8, 139.0, 155.3.</p>	

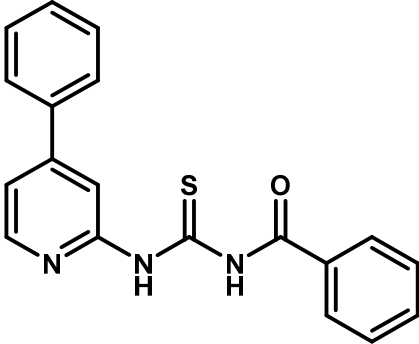
<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-6-(piperidin-1-yl)pyridine 	59r
<p>Empirical formula : C₂₁H₃₃N₅O₄</p> <p>Molecular weight : 419.52 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 57 %</p>	
<p>Following general procedure H, using 54k (112 mg, 0.38 mmol) and NEt₃ (303.6 μL, 2.18 mmol, 5.4 equiv.) in DCM (1.3 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (49:1 to 9:1) as eluent, 59r was obtained as a white solid (92 mg, 0.22 mmol, 57%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.52 (s, 18H), 1.60-1.63 (m, 6H), 3.54-3.49 (m, 4H), 6.36 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.45 (t, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.62 (br s, 1H), 10.43 (s, 1H), 11.56 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 24.7, 25.5, 28.2, 102.9, 139.5.</p>	

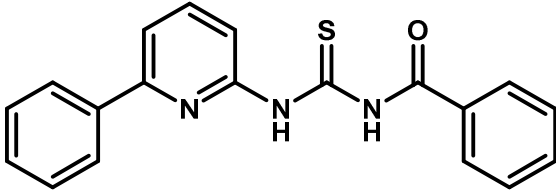
<ul style="list-style-type: none"> 6-Benzyl-1-[2,3-di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]pyridine 	59s
<p>Empirical formula : C₂₃H₃₀N₄O₄</p> <p>Molecular weight : 426.23 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 29%</p>	
<p>Following general procedure H, using 54l (111 mg, 0.60 mmol) in DCM (6.5 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (49:1 to 9:1) as eluent, 59s was obtained as a white solid (73 mg, 0.17 mmol, 29%).</p> <p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.52 (s, 9H), 1.55 (s, 9H), 4.05 (s, 2H), 6.80 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.20-7.32 (m, 6H), 7.58 (t, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz).</p>	

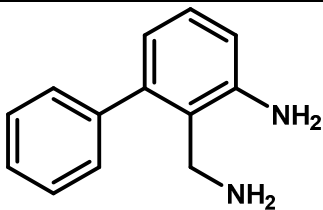
<ul style="list-style-type: none"> 1-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-6-(2-phenylethyl)pyridine 	59t
<p>Empirical formula : C₂₄H₃₂N₄O₄</p> <p>Molecular weight : 440.24 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 88%</p>	
<p>Following general procedure H, using 54n (104 mg, 0.52 mmol) in DCM (6.3 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (49:1 to 9:1) as eluent, 59t was obtained as a white solid (204 mg, 0.46 mmol, 88%).</p> <p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.55 (s, 18H), 3.03 (s, 4H), 6.81 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.18-7.61 (m, 6H), 7.59 (t, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 8.20 (br s, 1H), 10.76 (br s, 1H), 11.59 (br s, 1H).</p>	

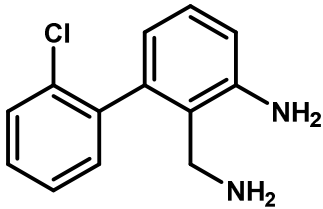
<ul style="list-style-type: none"> 2-Chloro-6-(piperidin-1-yl)pyridine 	60
<p>Empirical formula : C₁₀H₁₃ClN₂</p> <p>Molecular weight : 196.68 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 81 %</p>	
<p>2,6-Dichloropyridine 28 (150 mg, 1.01 mmol, 1.0 equiv.), piperidine (120.1 μL, 1.22 mmol, 1.2 equiv.) and K₃PO₄ (861 mg, 4.05 mmol, 4.0 equiv.) were dissolved in dioxane (3.0 mL). The reaction media was heated at 105°C for 36 hours. After it was cooled, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in water. The organic phase was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (95:5) as eluent, to afford 60 as a colorless oil (162 mg, 0.82 mmol, 81%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.59-1.65 (m, 6H), 3.50-3.53 (m, 4H), 6.47 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.51 (d, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.34 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 24.6, 25.4, 46.0, 104.4, 111.1, 139.5, 149.4, 159.3.</p>	

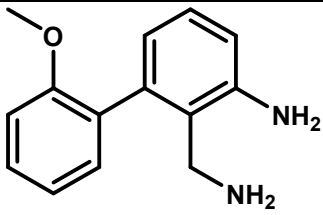
<ul style="list-style-type: none"> <i>tert</i>-Butyl N-[6-(piperidin-1-yl)pyridin-2-yl]carbamate 	61
<p>Empirical formula : C₁₅H₂₃N₃O₂</p> <p>Molecular weight : 277.36 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 83 %</p>	
<p>A microwave vial (oven-dried and under argon) was charged with 60 (132 mg, 0.67 mmol, 1.0 equiv.), <i>tert</i>-butyl carbamate (86 mg, 0.74 mmol, 1.1 equiv.), Pd(OAc)₂ (4.5 mg, 0.02 mmol, 3 mol%), XantPhos (23 mg, 0.04 mmol, 6 mol%), Cs₂CO₃ (328 mg, 1.01 mmol, 1.5 equiv.) and anhydrous dioxane. The vial was capped properly. The mixture vessel was evacuated and backfilled with argon (process repeated 3 times) and heated to 70°C for 4 hours. After it was cooled, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in water. The organic phase was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (95:5) as eluent, to afford 61 as a colorless oil (154 mg, 0.55 mmol, 83%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.51 (s, 18H), 1.58-1.62 (m, 6H), 3.44-3.47 (m, 4H), 6.29 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.90 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.42 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz, <i>J</i> = 8.3 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 24.8, 25.4, 28.3, 46.1, 80.4, 99.8, 101.4, 139.5, 150.0, 152.3, 158.4.</p>	

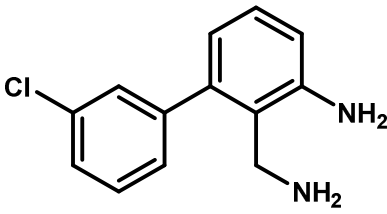
<ul style="list-style-type: none"> 1-Benzoyl-3-(4-phenylpyridin-2-yl)thiourea 	62
<p>Empirical formula : C₁₉H₁₅N₃OS</p> <p>Molecular weight : 333.41 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 71 %</p>	
<p>52a (100 mg, 0.59 mmol, 1.0 equiv.) and benzoyl isothiocyanate (87 μL, 0.65 mmol, 1.1 equiv.) were dissolved in THF (4.8 mL). The resulting mixture was heated at reflux for 3 hours. After it was cooled, the reaction mixture was concentrated under vacuum and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (4:1) as eluent, to afford 62 as a yellow solid (144 mg, 0.43 mmol, 74%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.40 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 5.1 Hz), 7.43-7.57 (m, 5H), 7.66 (tt, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.72 (d, 2H, <i>J</i> = 6.9 Hz), 7.92 (d, 2H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 8.48 (d, 1H, <i>J</i> = 5.1 Hz), 9.08 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 13.19 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 114.0, 119.5, 127.2, 127.6, 129.1, 129.2, 129.3, 131.7, 133.8, 138.0, 149.0, 150.3, 151.9, 166.4, 177.1.</p>	

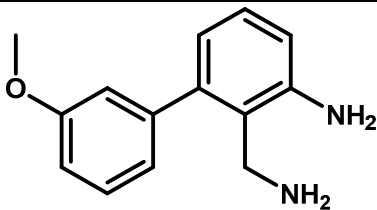
<ul style="list-style-type: none"> 1-Benzoyl-3-(6-phenylpyridin-2-yl)thiourea 	63
<p>Empirical formula : C₁₉H₁₅N₃OS</p> <p>Molecular weight : 333.41 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 97 %</p>	
<p>54a (217 mg, 1.28 mmol, 1.0 equiv.) and benzoyl isothiocyanate (189 μL, 1.40 mmol, 1.1 equiv.) were dissolved in THF (10.5 mL). The resulting mixture was heated at reflux for 14 hours. After it was cooled, the reaction mixture was concentrated under vacuum and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 7:3) as eluent, to afford 63 as a yellow solid (413 mg, 1.24 mmol, 97%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.40-7.50 (m, 3H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.63-7.68 (m, 2H), 7.85 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.93 (d, 2H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 8.07 (d, 2H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 8.79 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 9.08 (s, 1H), 13.15 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 114.3, 117.9, 126.9, 127.6, 128.7, 129.3, 129.4, 131.7, 133.8, 138.1, 138.5, 151.0, 156.2, 166.4, 176.9.</p>	

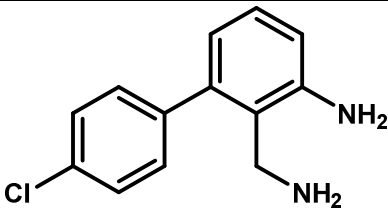
• 2-(Aminomethyl)-3-phenylaniline		64b
Empirical formula : C ₁₃ H ₁₄ N ₂ Molecular weight : 198.26 g.mol ⁻¹ Yield : 89 %		
Following general procedure I, using 73b (200 mg, 1.03 mmol) in THF (14.3 mL) and purified by reverse chromatography (C ₁₈) using H ₂ O+0.05% TFA/MeOH (4:1 to 1:1) as eluent, 64b was obtained as a white solid (181 mg, 0.91 mmol, 89%). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ 2.81 (br s, 4H), 3.71 (s, 2H), 6.57 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.02 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.17-7.31 (m, 5H). ¹³ C NMR (101 MHz, CDCl ₃) : δ 41.6, 120.1, 123.4, 126.8, 127.5, 128.0, 129.1, 142.0, 142.9, 147.2.		

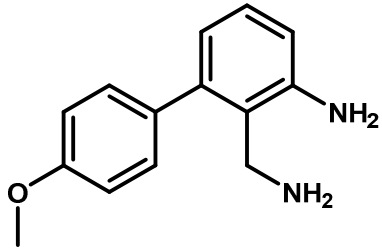
• 2-(Aminomethyl)-3-(2-chlorophenyl)aniline		64c
Empirical formula : C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ Molecular weight : 232.71 g.mol ⁻¹ Yield : 96 %		
Following general procedure I, using 73c (200 mg, 0.88 mmol) in THF (12.1 mL) and purified by reverse chromatography (C ₁₈) using H ₂ O+0.05% TFA/MeOH (4:1 to 3:7) as eluent, 64c was obtained as a yellow solid (196 mg, 0.84 mmol, 96%). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 6.47 (dd, 1H, J = 1.0 Hz, J = 7.8 Hz), 6.86 (dd, 1H, J = 1.0 Hz, J = 7.8 Hz), 7.17 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.51-7.54 (m, 1H). ¹³ C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 36.9, 115.9, 116.3, 127.7, 129.7, 129.9, 130.0, 132.1, 132.7, 139.4, 141.0, 148.0.		

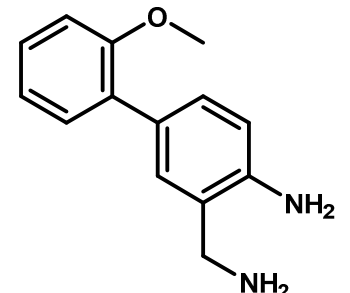
<ul style="list-style-type: none"> 2-(Aminomethyl)-3-(2-methoxyphenyl)aniline 	64d
<p>Empirical formula : C₁₃H₁₆N₂O</p> <p>Molecular weight : 228.29 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 70 %</p>	
<p>In a two-neck round bottom-flask (ovendried and under argon), anhydrous THF (15.0 mL) was introduced and LAH (406 mg, 10.7 mmol, 12.0 equiv.) was added slowly followed by AlCl₃ (357 mg, 2.67 mmol, 3.0 equiv.). The reaction mixture was cooled at 0°C and stirred 5 minutes. A solution of 73d (200 mg, 0.89 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous THF (5.0 mL) was added dropwise. The resulting solution was stirred at rt for 16 hours. Water was added dropwise followed by an aqueous solution of H₂SO₄ (6N). The solution was stirred 30 minutes, filtered and concentrated under vacuum. The residue was basified until pH 9 using NaOH. The resulting solid was filtered and washed with water, to afford 64d as a brown solid (143 mg, 0.63 mmol, 70%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 2.83 (br s, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 6.48-6.52 (m, 1H), 6.62 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.85-6.88 (m, 1H), 6.91-6.95 (m, 1H), 7.09 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 7.25 (t, 1H, J = 7.8 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 41.1, 55.6, 110.7, 114.2, 119.3, 120.7, 127.8, 128.5, 131.0, 131.3, 136.9, 138.8, 142.3, 156.5.</p>	

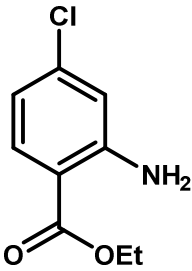
<ul style="list-style-type: none"> 2-(Aminomethyl)-3-(3-chlorophenyl)aniline 	64e
<p>Empirical formula : C₁₃H₁₃ClN₂</p> <p>Molecular weight : 232.71 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 75 %</p>	
<p>Following general procedure I, using 73e (100 mg, 0.44 mmol) in THF (6.1 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05% TFA/MeOH (4:1 to 1:1) as eluent, 64e was obtained as a colorless oil (77 mg, 0.33 mmol, 75%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 2.88 (br s, 4H), 3.78 (s, 2H), 6.61 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 6.71 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.10 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 3H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 40.6, 115.6, 119.8, 123.2, 127.0, 127.3, 127.7, 129.1, 129.2, 133.9, 141.4, 143.8, 147.3.</p>	

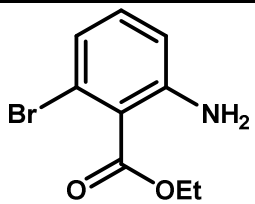
• 2-(Aminomethyl)-3-(3-methoxyphenyl)aniline		64f
Empirical formula : C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O Molecular weight : 228.29 g.mol ⁻¹ Yield : 71 %		
<p>Following general procedure I, using 73f (100 mg, 0.45 mmol) in THF (6.2 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05% TFA/MeOH (3:2 to 0:1) as eluent, 64f was obtained as a yellow oil (72 mg, 0.32 mmol, 71%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.80 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.66 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.0 Hz, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.70 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.0 Hz, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.83-6.91 (m, 3H), 7.10 (t, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.31 (t, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 40.6, 55.3, 112.3, 114.8, 115.2, 119.9, 121.6, 123.5, 127.5, 128.9, 142.7, 143.5, 147.2, 159.2.</p>		

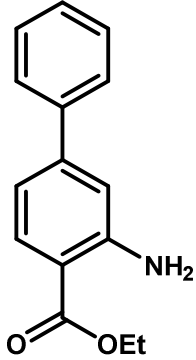
• 2-(Aminomethyl)-3-(4-chlorophenyl)aniline		64g
Empirical formula : C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ Molecular weight : 232.71 g.mol ⁻¹ Yield : 73 %		
<p>Following general procedure I, using 73g (100 mg, 0.44 mmol) in THF (6.1 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05% TFA/MeOH (4:1 to 1:1) as eluent, 64g was obtained as a yellow solid (74 mg, 0.32 mmol, 73%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 2.77 (br s, 4H), 3.78 (s, 2H), 6.61 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.71 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.10 (t, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.21 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.36 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 40.6, 115.5, 119.9, 123.4, 127.6, 128.2, 130.4, 132.9, 140.5, 141.6, 147.4.</p>		

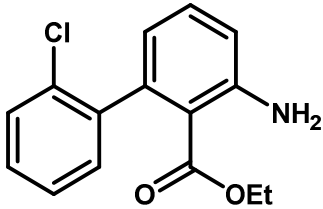
• 2-(Aminomethyl)-3-(4-methoxyphenyl)aniline		64h
<p>Empirical formula : C₁₃H₁₆N₂O</p> <p>Molecular weight : 228.29 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 76 %</p>		
<p>Following general procedure I, using 73h (100 mg, 0.45 mmol) in THF (6.2 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05% TFA/MeOH (3:2 to 0:1) as eluent, 64h was obtained as a colorless oil (77 mg, 0.34 mmol, 76%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.85 (s, 3H), 6.64 (dd, 1H, J = 0.9 Hz, J = 7.7 Hz), 6.69 (dd, 1H, J = 0.9 Hz, J = 7.7 Hz), 6.93 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.09 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 8.7 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 41.7, 55.3, 113.4, 119.1, 120.3, 127.5, 130.1, 134.4, 142.5, 147.2, 158.7.</p>		

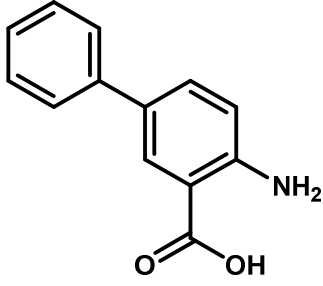
• 2-(Aminomethyl)-4-(2-methoxyphenyl)aniline		64j
<p>Empirical formula : C₁₄H₁₆N₂O</p> <p>Molecular weight : 228.29 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 72 %</p>		
<p>Following general procedure I, using 73a (134 mg, 0.60 mmol) in THF (8.3 mL) and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05% TFA/MeOH (4:1 to 1:1) as eluent, 64j was obtained as a colorless oil (98 mg, 0.43 mmol, 72%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.11 (br s, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 6.63 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.87 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.91 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.15-7.22 (m, 4H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 45.0, 55.5, 111.2, 115.7, 120.8, 125.3, 127.7, 128.2, 129.5, 130.3, 130.6, 130.8, 145.4, 156.5.</p>		

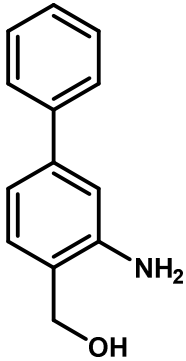
<ul style="list-style-type: none"> Ethyl 2-amino-4-chlorobenzoate 	66a
<p>Empirical formula : C₉H₁₀ClNO₂</p> <p>Molecular weight : 199.63 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 100 %</p>	
<p>2-Amino-4-chlorobenzoic acid 65a (1.50 g, 8.74 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in EtOH (53.0 mL) and H₂SO₄ was added (8 mL). The reaction media was heated at reflux for 21 hours. After it was cooled, the solution was concentrated under vacuum. K₂CO₃ was added in the residue by small portions to reach a pH of 8. The residue was diluted with water and filtered. The aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum, to afford 66a as an orange oil (1.75 g, 8.74 mmol, 100%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.37 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.32 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 5.81 (s, 2H), 6.59 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, J = 8.7 Hz), 6.65 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 8.7 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 14.3, 60.5, 109.6, 115.9, 116.6, 132.6, 139.9, 151.2, 167.6.</p>	

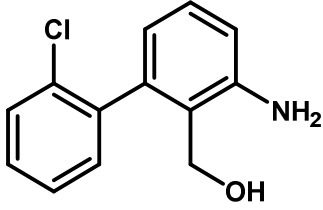
<ul style="list-style-type: none"> Ethyl 2-amino-6-bromobenzoate 	66c
<p>Empirical formula : C₉H₁₀BrNO₂</p> <p>Molecular weight : 244.09 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 78 %</p>	
<p>In an oven-dried two-neck round bottom flask under argon, NaH (286 mg, 7.14 mmol, 1.5 equiv., 60%) was added to a solution of 2-amino-6-bromobenzoic acid 65c (1.03 g, 4.76 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous DMF (9.8 mL). The resulting solution was stirred at rt for 30 mins and ethyl iodide (570.9 μL, 7.14 mmol, 1.5 equiv.) was added. The reaction media was stirred at rt for 17 hours. MeOH was added dropwise to neutralize NaH. The solution was concentrated under vacuum. The residue was diluted with water and the aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaHCO₃ and with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated under vacuum and purified by chromatography silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (4:1) as eluent, to afford 66c as a yellow oil (908 mg, 3.72 mmol, 78%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.42 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.41 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 4.71 (s, 2H), 6.61 (dd, 1H, J = 1.4 Hz, J = 7.9 Hz), 6.94 (dd, 1H, J = 1.4 Hz, J = 7.9 Hz), 6.99 (t, 1H, J = 7.9 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 14.2, 61.5, 115.4, 117.6, 121.9, 122.9, 132.1, 148.3, 167.4.</p>	

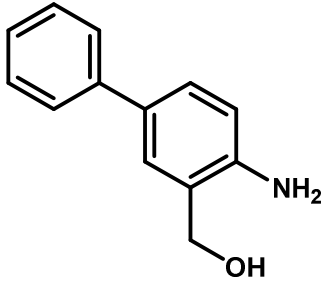
<ul style="list-style-type: none"> Ethyl 2-amino-4-phenylbenzoate 	67a
<p>Empirical formula : C₁₅H₁₅NO₂</p> <p>Molecular weight : 241.29 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 99 %</p>	
<p>Following general procedure F, using 66a (625 mg, 3.13 mmol) and phenylboronic acid (458 mg, 3.75 mmol) in a mixture <i>n</i>BuOH (20.8 mL) and water (5.2 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (95:5 to 9:1) as eluent, 67a was obtained as a brown solid (747 mg, 3.10 mmol, 99%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.41 (t, 3H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 4.36 (q, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 5.81 (s, 2H), 6.87 (d, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 6.89 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.37 (t, 1H, <i>J</i> = 7.0 Hz), 7.44 (t, 2H, <i>J</i> = 7.0 Hz), 7.58 (d, 2H, <i>J</i> = 7.0 Hz), 7.95 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 14.4, 60.3, 110.1, 114.9, 115.6, 127.1, 128.0, 128.7, 131.8, 140.3, 146.7, 150.7, 168.1.</p>	

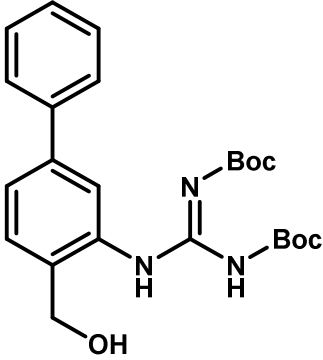
<ul style="list-style-type: none"> Ethyl 2-amino-6-(2-chlorophenyl)benzoate 	67c
<p>Empirical formula : C₁₅H₁₄ClNO₂</p> <p>Molecular weight : 275.73 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 99 %</p>	
<p>Following general procedure D, using 66c (500 mg, 2.05 mmol) and 2-chlorophenylboronic acid (384 mg, 2.46 mmol) in a mixture toluene (7.8 mL), EtOH (1.6 mL) and water (1.6 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (7:3) as eluent, 67c was obtained as a yellow oil (560 mg, 2.03 mmol, 99%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 0.66 (t, 3H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 3.84 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz), 5.35 (s, 2H), 6.45 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.1 Hz, <i>J</i> = 7.3 Hz), 6.65 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.1 Hz, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.11-7.19 (m, 4H), 7.29-7.31 (m, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 13.1, 60.2, 113.0, 116.5, 120.0, 126.2, 127.8, 128.8, 130.1, 132.0, 132.7, 141.7, 142.7, 149.3, 168.5.</p>	

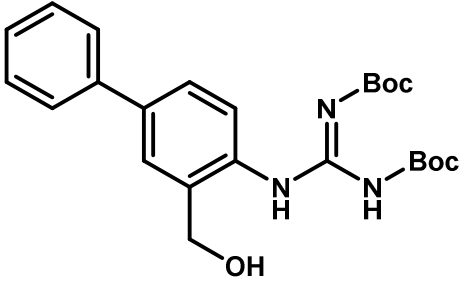
<ul style="list-style-type: none"> 2-Amino-5-phenylbenzoic acid 	67b
<p>Empirical formula : C₁₃H₁₁NO₂</p> <p>Molecular weight : 213.08 g.mol⁻¹</p>	
<p>A microwave vial under argon was charged with 5-bromoanthranilic acid 65b (500 mg, 2.31 mmol, 1.0 equiv.), phenylboronic acid (310 mg, 2.55 mmol, 1.1 equiv.), Pd(OAc)₂ (52 mg, 0.23 mmol, 10 mol%) and Na₂CO₃ (736 mg, 6.94 mmol, 3.0 equiv.) in water (1.0 mL). The vial was capped properly. The reaction vessel was evacuated and backfilled with argon (process repeated 3 times) heated to 90°C for 16 hours. After it was cooled, the reaction mixture was filtered through a Celite® pad, washed with EtOAc and concentrated under vacuum, to afford 67b which was used for the next step without further purification.</p>	

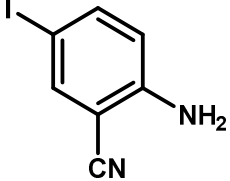
<ul style="list-style-type: none"> (2-Amino-4-phenylphenyl)methanol 	68a
<p>Empirical formula : C₁₃H₁₃NO</p> <p>Molecular weight : 199.25 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 80 %</p>	
<p>In an oven-dried one-neck round-bottom flask, 67a (320 mg, 1.41 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in anhydrous THF (8.7 mL). LiBH₄ (123 mg, 5.63 mmol, 4.0 equiv.) was added portionwise at 0°C. The resulting mixture was heated at reflux for 7 h. The reaction media was cooled at 0°C and MeOH was added dropwise. The solution was concentrated under vacuum and diluted with water. The aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated and purified by chromatography silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1) as eluent, to afford 68a as an orange solid (224 mg, 1.13 mmol, 80%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 4.65 (s, 2H), 6.96 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.05 (d, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz), 7.19 (d, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.32 (t, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.41 (t, 2H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.59 (d, 2H, <i>J</i> = 7.4 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, MeOD) : δ 61.9, 114.3, 116.4, 124.7, 126.4, 126.7, 128.3, 128.9, 141.2, 141.6, 146.2.</p>	

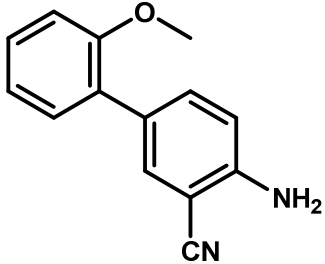
<ul style="list-style-type: none"> [2-Amino-6-(2-chlorophenyl)phenyl]methanol 	68c
<p>Empirical formula : C₁₃H₁₂ClNO</p> <p>Molecular weight : 233.69 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 94 %</p>	
<p>In an oven-dried one-neck round-bottom flask, 67c (560 mg, 2.14 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in anhydrous THF (13.3 mL). LiBH₄ (187 mg, 8.56 mmol, 4.0 equiv.) was added by portionwise at 0°C. The resulting mixture was heated at reflux for 7 h. The reaction media was cooled at 0°C and MeOH was added dropwise. The solution was concentrated under vacuum and diluted with water. The aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum, to afford 68c as a brown solid (471 mg, 2.01 mmol, 94%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.23 (br s, 2H), 4.35 (d, 2H, J = 6.3 Hz), 6.49 (dd, 1H, J = 1.0 Hz, J = 7.8 Hz), 6.68 (dd, 1H, J = 1.0 Hz, J = 7.8 Hz), 7.09 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 60.7, 115.9, 119.7, 122.9, 126.8, 128.7, 128.8, 129.2, 131.4, 133.2, 139.5, 140.0, 146.8.</p>	

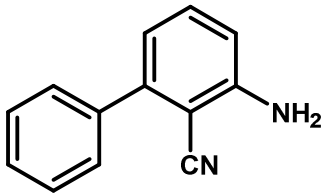
<ul style="list-style-type: none"> (2-Amino-5-phenylphenyl)methanol 	68b
<p>Empirical formula : C₁₃H₁₃NO</p> <p>Molecular weight : 199.10 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 95% (over 2 steps)</p>	
<p>In a two-neck round-bottom flask (oven-dried and under argon), LAH (220 mg, 5.79 mmol, 2.5 equiv.) was dissolved in anhydrous THF (10 mL). A solution of crude 67b in anhydrous THF (5 mL) was added slowly in the previous solution. The reaction mixture was stirred at rt for 16 hours. Water was slowly added at 0°C to neutralize the excess of LAH and the aqueous phase was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum to afford 68b as a yellow solid (440 mg, 2.21 mmol, 95% for 2 steps).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.27 (br s, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.80 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.36-7.49 (m, 5H), 7.55 (d, 2H, J = 6.8 Hz).</p>	

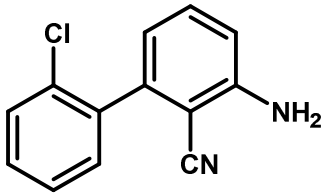
<ul style="list-style-type: none"> {2-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-4-phenylphenyl}methanol 	69a
<p>Empirical formula : C₂₄H₃₁N₃O₅</p> <p>Molecular weight : 441.52 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 86 %</p>	
<p>Following general procedure H, using 68a (479 mg, 2.40 mmol) in DCM (7.7 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (7:3) as eluent, 69a was obtained as a white solid (870 mg, 1.97 mmol, 86%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.45 (s, 9H), 1.56 (s, 9H), 4.55 (s, 2H), 7.35 (t, 1H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.43 (t, 2H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.48-7.59 (m, 5H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.1, 61.7, 80.1, 84.2, 124.5, 126.2, 127.1, 127.6, 128.8, 132.1, 134.3, 135.6, 140.0, 141.8, 153.2, 155.7, 162.6.</p>	

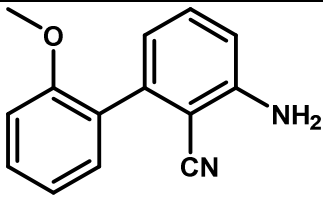
<ul style="list-style-type: none"> {2-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-5-phenylphenyl}methanol 	69b
<p>Empirical formula : C₂₄H₃₁N₃O₅</p> <p>Molecular weight : 441.52 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 70 %</p>	
<p>Following general procedure H, using 68b (440 mg, 2.21 mmol) in DCM (7.1 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (7:3) as eluent, 69b was obtained as a white solid (680 mg, 1.54 mmol, 70%).</p> <p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.47 (s, 9H), 1.57 (s, 9H), 4.29 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 7.35-7.70 (m, 8H), 10.21 (s, 1H), 11.63 (s, 1H).</p>	

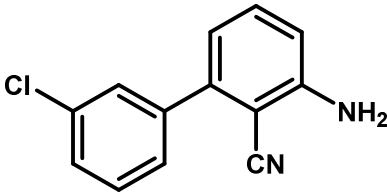
<ul style="list-style-type: none"> 2-Amino-5-iodobenzonitrile 	72a
<p>Empirical formula : C₇H₅IN₂</p> <p>Molecular weight : 244.03 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 92 %</p>	
<p>In a microwave vial (ovendried and under argon), anthranilonitrile 71 (500 mg, 4.23 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in anhydrous DMF (6.8 mL). NIS (962 mg, 4.28 mmol, 1.01 equiv.) was added portionwise and the resulting mixture was stirred at rt for 15 hours. The reaction media was concentrated under vacuum. The residue was dissolved in water. The aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic phase were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated under vacuum and purified by chromatography silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (7:3) as eluent, to afford 72a as a white solid (954 mg, 3.91 mmol, 92%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.46 (s, 2H), 6.53 (d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.55 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.64 (d, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 98.3, 116.0, 117.1, 140.0, 142.5, 149.1.</p>	

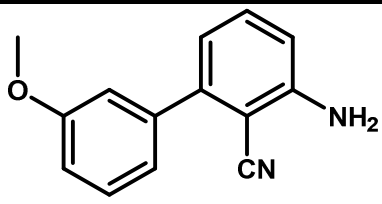
<ul style="list-style-type: none"> 2-Amino-5-(2-methoxyphenyl)benzonitrile 	73a
<p>Empirical formula : C₁₄H₁₂N₂O</p> <p>Molecular weight : 224.26 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 70 %</p>	
<p>Following general procedure D, using 72a (200 mg, 1.02 mmol) and 2-methoxyphenylboronic acid (187 mg, 1.23 mmol) in a mixture toluene (3.9 mL), EtOH (0.8 mL) and water (0.8 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 7:3) as eluent, 73a was obtained as a colorless oil (161 mg, 0.72 mmol, 70%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.73 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 6.70 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 6.89 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.93 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.16 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.3 Hz, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.23 (td, 1H, <i>J</i> = 1.3 Hz, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.45 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.51 (d, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 55.5, 96.0, 111.3, 114.9, 117.8, 121.0, 128.6, 128.7, 130.2, 133.0, 135.4, 148.4, 156.4.</p>	

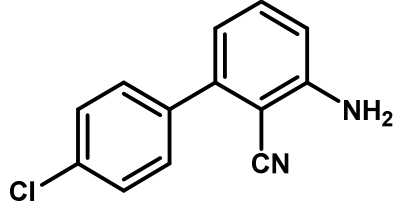
• 2-Amino-6-phenylbenzonitrile		73b
Empirical formula : C ₁₃ H ₁₀ N ₂ Molecular weight : 194.23 g.mol ⁻¹ Yield : 91 %		
<p>Following general procedure D, using 72b (300 mg, 1.28 mmol) and phenylboronic acid (180 mg, 1.48 mmol) in a mixture toluene (4.7 mL), EtOH (0.9 mL) and water (0.9 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 4:1) as eluent, 73b was obtained as a yellow solid (218 mg, 1.12 mmol, 91%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.53 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H, <i>J</i> = 0.8 Hz, <i>J</i> = 7.9 Hz), 6.79 (dd, 1H, <i>J</i> = 0.8 Hz, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.35 (t, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.40-7.49 (m, 3H), 7.53-7.56 (m, 2H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 113.6, 117.4, 119.0, 128.5, 128.6, 133.4, 138.9, 145.9, 150.6.</p>		

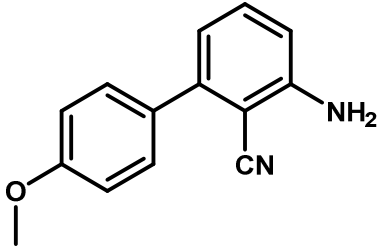
• 2-Amino-6-(2-chlorophenyl)benzonitrile		73c
Empirical formula : C ₁₃ H ₉ ClN ₂ Molecular weight : 228.68 g.mol ⁻¹ Yield : 87 %		
<p>Following general procedure D, using 72b (393 mg, 1.61 mmol) and 2-chlorophenylboronic acid (302 mg, 1.93 mmol) in a mixture toluene (6.1 mL), EtOH (1.2 mL) and water (1.2 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 4:1) as eluent, 73c was obtained as an orange solid (319 mg, 1.40 mmol, 87%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.51 (s, 2H), 6.71 (dd, 1H, <i>J</i> = 0.9 Hz, <i>J</i> = 7.4 Hz), 6.77 (dd, 1H, <i>J</i> = 0.9 Hz, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.32-7.38 (m, 4H), 7.47-7.52 (m, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 114.2, 116.5, 119.6, 126.8, 129.8, 129.9, 131.0, 132.9, 133.2, 137.7, 143.3, 150.0.</p>		

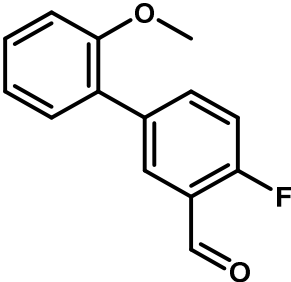
• 2-Amino-6-(2-methoxyphenyl)benzonitrile		73d
Empirical formula : C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O Molecular weight : 224.26 g.mol ⁻¹ Yield : 80 %		
<p>Following general procedure D, using 72b (300 mg, 1.23 mmol) and 2-methoxyphenylboronic acid (224 mg, 1.48 mmol) in a mixture toluene (4.7 mL), EtOH (0.9 mL) and water (0.9 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 7:3) as eluent, 73d was obtained as a white solid (221 mg, 0.99 mmol, 80%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.85 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.73 (dd, 2H, <i>J</i> = 1.0 Hz, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.01 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.03 (td, 1H, <i>J</i> = 1.0 Hz, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.24 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.34 (t, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.39 (ddd, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz, <i>J</i> = 7.5 Hz, <i>J</i> = 8.2 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 55.5, 111.3, 113.6, 117.2, 119.8, 120.7, 127.9, 130.0, 130.8, 133.2, 142.9, 149.8, 156.5.</p>		

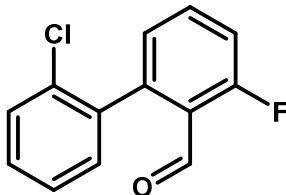
• 2-Amino-6-(3-chlorophenyl)benzonitrile		73e
Empirical formula : C ₁₃ H ₉ ClN ₂ Molecular weight : 228.68 g.mol ⁻¹ Yield : 94 %		
<p>Following general procedure D, using 72b (200 mg, 0.82 mmol) and 3-chlorophenylboronic acid (154 mg, 0.98 mmol) in a mixture toluene (3.1 mL), EtOH (0.6 mL) and water (0.6 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 4:1) as eluent, 73e was obtained as a yellow solid (176 mg, 0.77 mmol, 94%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.56 (s, 2H), 6.75 (d, 2H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.35 (t, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.38-7.45 (m, 3H), 7.49-7.50 (m, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 114.1, 117.0, 118.8, 126.8, 128.6, 128.7, 129.8, 133.6, 134.5, 140.6, 144.3, 150.7.</p>		

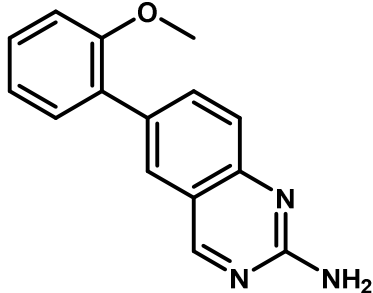
• 2-Amino-6-(3-methoxyphenyl)benzonitrile		73f
Empirical formula : C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O Molecular weight : 224.26 g.mol ⁻¹ Yield : 87 %		
<p>Following general procedure D, using 72b (200 mg, 0.82 mmol) and 3-methoxyphenylboronic acid (149 mg, 0.98 mmol) in a mixture toluene (3.1 mL), EtOH (0.6 mL) and water (0.6 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 7:3) as eluent, 73f was obtained as a yellow solid (161 mg, 0.72 mmol, 87%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.86 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H, <i>J</i> = 0.9 Hz, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.79 (dd, 1H, <i>J</i> = 0.9 Hz, <i>J</i> = 7.7 Hz), 6.96 (ddd, 1H, <i>J</i> = 0.9 Hz, <i>J</i> = 2.6 Hz, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.07 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 2.6 Hz), 7.12 (ddd, 1H, <i>J</i> = 0.9 Hz, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.32-7.39 (m, 2H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 55.4, 113.6, 114.1, 114.3, 117.3, 118.9, 121.0, 129.6, 133.4, 140.2, 145.7, 150.6, 159.6.</p>		

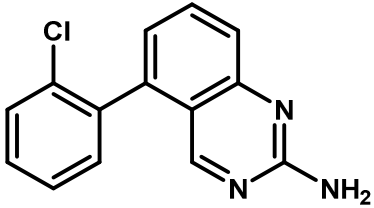
• 2-Amino-6-(4-chlorophenyl)benzonitrile		73g
Empirical formula : C ₁₃ H ₉ ClN ₂ Molecular weight : 228.68 g.mol ⁻¹ Yield : 88 %		
<p>Following general procedure D, using 72b (200 mg, 0.82 mmol) and 4-chlorophenylboronic acid (154 mg, 0.98 mmol) in a mixture toluene (3.1 mL), EtOH (0.6 mL) and water (0.6 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 4:1) as eluent, 73g was obtained as a white solid (165 mg, 0.72 mmol, 88%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.54 (s, 2H), 6.73-6.75 (m, 2H), 7.35 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.43 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.47 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 113.9, 117.1, 118.8, 128.8, 129.9, 133.6, 134.7, 137.3, 144.6, 150.7.</p>		

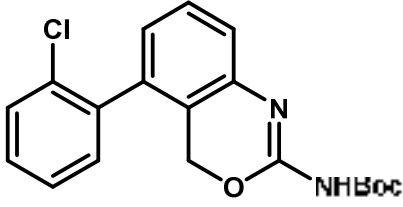
<ul style="list-style-type: none"> 2-Amino-6-(4-methoxyphenyl)benzonitrile 	73h
<p>Empirical formula : C₁₄H₁₂N₂O</p> <p>Molecular weight : 224.26 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 92 %</p>	
<p>Following general procedure D, using 72b (200 mg, 0.82 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (149 mg, 0.98 mmol) in a mixture toluene (3.1 mL), EtOH (0.6 mL) and water (0.6 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 7:3) as eluent, 73h was obtained as a yellow solid (169 mg, 0.76 mmol, 92%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.85 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 6.69 (dd, 1H, <i>J</i> = 0.9 Hz, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.76 (dd, 1H, <i>J</i> = 0.9 Hz, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.99 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.32 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.49 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 55.3, 113.1, 114.0, 117.6, 118.8, 129.8, 131.3, 133.4, 145.6, 150.6, 159.9.</p>	

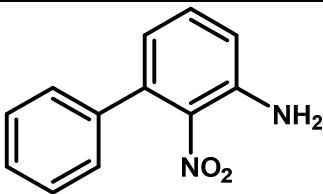
<ul style="list-style-type: none"> 2-Fluoro-5-(2-methoxyphenyl)benzaldehyde 	75a
<p>Empirical formula : C₁₄H₁₁FO₂</p> <p>Molecular weight : 230.23 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 87 %</p>	
<p>Following general procedure D, using 5-bromo-2-fluorobenzaldehyde 74a (200 mg, 0.99 mmol) and 2-methoxyphenylboronic acid (180 mg, 1.18 mmol) in a mixture toluene (3.8 mL), EtOH (0.8 mL) and water (0.8 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (49:1 to 9:1) as eluent, 75a was obtained as a colorless oil (197 mg, 0.86 mmol, 87%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.82 (s, 3H), 6.99 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.04 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.20 (t, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.30 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.36 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.77-7.81 (m, 1H), 8.01 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz) 10.40 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 55.6, 111.3, 116.0 (d, <i>J</i> = 20 Hz), 121.0, 128.3, 129.4, 129.6 (d, <i>J</i> = 2 Hz), 130.6, 135.4, 137.5 (d, <i>J</i> = 9 Hz), 156.3, 162.5, 165.0, 187.3 (d, <i>J</i> = 6 Hz).</p>	

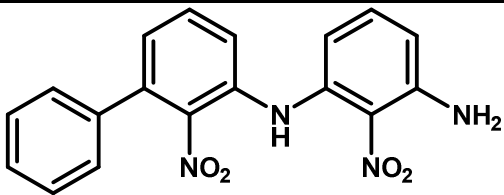
• 2-(2-Chlorophenyl)-6-fluorobenzaldehyde		75b
<p>Empirical formula : C₁₃H₈ClFO</p> <p>Molecular weight : 234.65 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 87 %</p>		
<p>Following general procedure D, using 2-bromo-6-fluorobenzaldehyde 74b (200 mg, 0.99 mmol) and 2-chlorophenylboronic acid (185 mg, 1.18 mmol) in a mixture toluene (3.8 mL), EtOH (0.8 mL) and water (0.8 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1) as eluent, 75b was obtained as a white solid (201 mg, 0.86 mmol, 87%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.01 (d, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 1H), 9.97 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 116.4, 116.6, 126.8, 127.0 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz), 129.6 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz), 130.9, 132.9, 134.7 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz), 137.1, 143.0, 161.9, 164.5, 188.1.</p>		

• 6-(2-Methoxyphenyl)quinazolin-2-amine		76a
<p>Empirical formula : C₁₅H₁₃N₃O</p> <p>Molecular weight : 251.28 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 18 %</p>		
<p>75a (184 mg, 0.80 mmol, 1.0 equiv.), DIEA (349.8 μL, 2.00 mmol, 2.5 equiv.) and guanidine carbonate (180 mg, 1.00 mmol, 1.25 equiv.) were dissolved in NMP (3.4 mL). The resulting mixture was heated at 150 °C for 16 hours. After cooling at rt, the solution was poured in water (15 mL) and brine (1.6 mL) was added. The brown solid was filtered, purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1 to 1:4) as eluent, to afford 76a as an orange solid (36 mg, 0.14 mmol, 18%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 3.79 (s, 3H), 6.84 (s, 2H), 7.05 (t, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.13 (d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.36 (t, 2H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.43 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.82 (d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.86 (s, 1H), 9.13 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 56.0, 112.3, 119.8, 119.9, 121.3, 124.3, 128.1, 129.4, 129.5, 130.8, 132.2, 136.2, 151.4, 156.7, 161.4, 162.9.</p>		

<ul style="list-style-type: none"> 5-(2-Chlorophenyl)quinazolin-2-amine 	76b
<p>Empirical formula : C₁₄H₁₀ClN₃</p> <p>Molecular weight : 255.70 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 35 %</p>	
<p>75b (100 mg, 0.43 mmol, 1.0 equiv.), DIEA (186.5 μL, 1.07 mmol, 2.5 equiv.) and guanidine carbonate (96 mg, 0.53 mmol, 1.25 equiv.) were dissolved in NMP (1.8 mL). The resulting mixture was heated at 150 °C for 2 hours. After cooling at rt, the solution was poured in water (7.8 mL) and brine (0.8 mL) was added. The brown solid was filtered, purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (3:2 to 0:1) as eluent, to afford 76b as an orange solid (38 mg, 0.15 mmol, 35%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 6.94 (s, 2H), 7.07 (d, 1H, <i>J</i> = 6.9 Hz), 7.45-7.55 (m, 4H), 7.65 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.74 (t, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 8.48 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 117.8, 123.6, 125.4, 127.9, 130.0, 130.6, 132.6, 133.0, 134.1, 136.8, 138.0, 152.5, 160.4, 161.2.</p>	

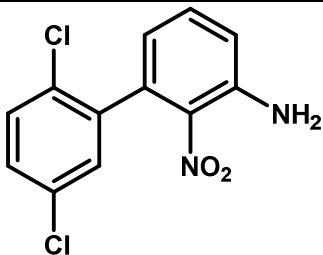
<ul style="list-style-type: none"> <i>tert</i>-Butyl <i>N</i>-[5-(2-chlorophenyl)-4H-3,1-benzoxazin-2-yl]carbamate 	78
<p>Empirical formula : C₁₉H₁₉ClN₂O₃</p> <p>Molecular weight : 358.82 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 56 %</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 359.1154 (calcd for C₁₉H₁₉ClN₂O₃H⁺ 359.1157)</p>	
<p>Following general procedure H, using 68c (445 mg, 1.91 mmol) in DCM (6.1 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using DCM/EtOAc (9:1) as eluent, 78 was obtained as a brown oil (364 mg, 1.01 mmol, 56%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.51 (s, 9H), 4.96 (d, 1H, <i>J</i> = 13.8 Hz), 5.13 (d, 1H, <i>J</i> = 13.8 Hz), 6.99 (t, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.21 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 3H), 7.46-7.49 (m, 1H), 11.41 (br s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 28.1, 66.0, 125.9, 127.0, 129.0, 129.7, 129.8, 130.9, 133.2, 136.4, 136.8.</p>	

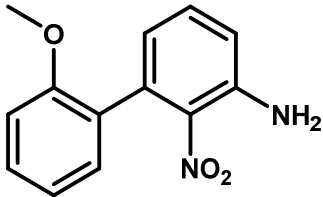
• 2-Nitro-3-phenylaniline	80b
Empirical formula : C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₂ Molecular weight : 214.22 g.mol ⁻¹ Yield : 81 %	
<p>Following general procedure D, using 3-bromo-2-nitroaniline 79a (600 mg, 2.77 mmol) and phenylboronic acid (405 mg, 3.12 mmol) in a mixture toluene (10.5 mL), EtOH (2.1 mL) and water (2.1 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (7:3) as eluent, 80b was obtained as an orange solid (482 mg, 2.25 mmol, 81%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.86 (s, 2H), 6.57 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.1 Hz, <i>J</i> = 7.4 Hz), 6.67 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.0 Hz, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.15 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.18 (dd, 2H, <i>J</i> = 1.9 Hz, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.23-7.30 (m, 3H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 117.1, 120.6, 127.4, 127.8, 128.6, 132.4, 138.5, 138.7, 141.8.</p>	

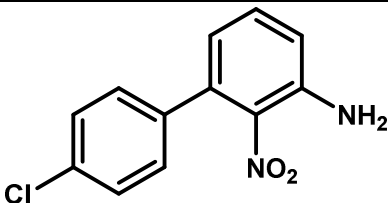
• 2-Nitro-1- <i>N</i> -(2-nitro-3-phenyl)benzene-1,3-diamine	80ba
Empirical formula : C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₄ Molecular weight : 350.33 g.mol ⁻¹ Yield : 30 %	
<p>Following general procedure E, using 3-bromo-2-nitroaniline 79a (100 mg, 0.92 mmol) and phenylboronic acid (135 mg, 1.11 mmol) in a mixture MeCN (2.1 mL) and water (0.9 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 7:3) as eluent, 80b was obtained as an orange solid (95 mg, 0.44 mmol, 48%) and 80ba as a red solid (50 mg, 0.14 mmol, 30%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 6.03 (s, 2H), 6.26 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 6.50 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.08 (t, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.14 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.35-7.48 (m, 6H), 7.52 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 9.92 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 104.5, 108.9, 122.9, 126.1, 127.7, 128.6, 128.9, 131.2, 134.1, 135.0, 136.8, 137.1, 141.8, 146.6.</p>	

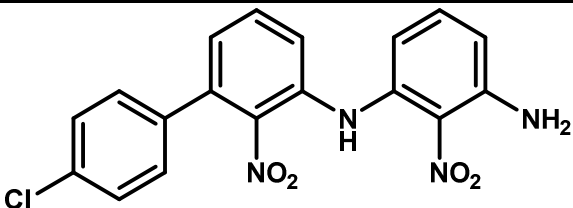
• 3-(2-Chlorophenyl)-2-nitroaniline		80c
Empirical formula : C ₁₂ H ₉ ClN ₂ O ₂ Molecular weight : 248.67 g.mol ⁻¹ Yield : 87 %		
<p>Following general procedure E, using 3-bromo-2-nitroaniline 79a (150 mg, 0.69 mmol) and 2-chlorophenylboronic acid (130 mg, 0.83 mmol) in a mixture MeCN (1.6 mL) and water (0.7 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 7:3) as eluent, 80c was obtained as a yellow solid (149 mg, 0.60 mmol, 87%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 5.40 (s, 2H), 6.54 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.3 Hz, <i>J</i> = 7.4 Hz), 6.82 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.3 Hz, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.20-7.30 (m, 4H), 7.35-7.39 (m, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 118.4, 120.8, 126.8, 128.8, 129.3, 129.7, 132.4, 133.0, 136.5, 138.5, 143.0.</p>		

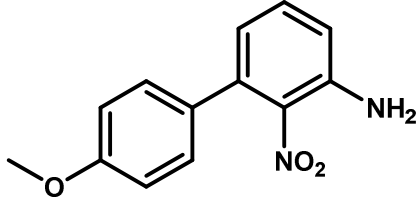
• 3-(2,3-Dichlorophenyl)-2-nitroaniline		80d
Empirical formula : C ₁₂ H ₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ Molecular weight : 283.11 g.mol ⁻¹ Yield : 64 %		
<p>Following general procedure E, using 3-bromo-2-nitroaniline 79a (100 mg, 0.92 mmol) and 2,3-dichlorophenylboronic acid (211 mg, 1.11 mmol) in a mixture MeCN (2.1 mL) and water (0.9 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 7:3) as eluent, 80d was obtained as a yellow solid (166 mg, 0.59 mmol, 64%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 5.55 (s, 2H), 6.54 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.3 Hz, <i>J</i> = 7.9 Hz), 6.87 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.3 Hz, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.15 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.24 (t, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.33 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.45 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 8.0 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 118.7, 120.5, 127.3, 127.8, 129.6, 131.0, 133.1, 133.2, 136.3, 140.9, 143.4.</p>		

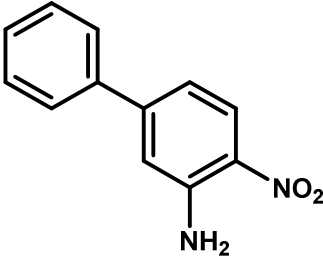
• 3-(2,5-Dichlorophenyl)-2-nitroaniline		80e
<p>Empirical formula : C₁₂H₈Cl₂N₂O₂</p> <p>Molecular weight : 283.11 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 46 %</p>		
<p>Following general procedure E, using 3-bromo-2-nitroaniline 79a (100 mg, 0.92 mmol) and 2,5-dichlorophenylboronic acid (211 mg, 1.11 mmol) in a mixture MeCN (2.1 mL) and water (0.9 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 7:3) as eluent, 80e was obtained as a yellow solid (120 mg, 0.42 mmol, 46%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 5.58 (s, 2H), 6.54 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.3 Hz, <i>J</i> = 7.3 Hz), 6.88 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.3 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 2H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 119.0, 120.6, 128.8, 129.5, 130.3, 130.8, 132.6, 133.3, 135.4, 140.3, 143.4.</p>		

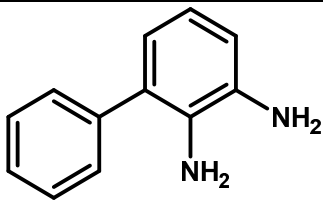
• 3-(2-Methoxyphenyl)-2-nitroaniline		80f
<p>Empirical formula : C₁₃H₁₂N₂O₃</p> <p>Molecular weight : 244.25 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 84 %</p>		
<p>Following general procedure E, using 3-bromo-2-nitroaniline 79a (150 mg, 0.69 mmol) and 2-methoxyphenylboronic acid (126 mg, 0.83 mmol) in a mixture MeCN (1.6 mL) and water (0.7 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 7:3) as eluent, 80f was obtained as a yellow solid (142 mg, 0.58 mmol, 84%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.68 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.62 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.3 Hz, <i>J</i> = 7.4 Hz), 6.75 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.3 Hz, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.85 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.02 (t, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.22-7.33 (m, 3H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 55.3, 110.5, 117.6, 121.1, 121.2, 128.4, 129.3, 129.6, 132.8, 135.3, 141.9, 155.7.</p>		

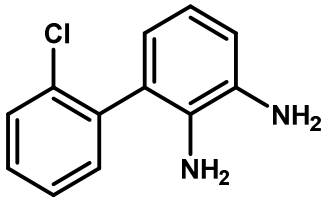
<ul style="list-style-type: none"> 3-(4-Chlorophenyl)-2-nitroaniline 	80g
<p>Empirical formula : C₁₂H₉ClN₂O₂</p> <p>Molecular weight : 248.67 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 78 %</p>	
<p>Following general procedure D, using 3-bromo-2-nitroaniline 79a (100 mg, 0.46 mmol) and 4-chlorophenylboronic acid (86 mg, 0.55 mmol) in a mixture toluene (1.8 mL), EtOH (0.4 mL) and water (0.4 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 7:3) as eluent, 80g was obtained as an orange solid (89 mg, 0.36 mmol, 78%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 5.09 (s, 2H), 6.66 (d, 1H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 6.83 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.24-7.32 (m, 3H), 7.39 (d, 2H, <i>J</i> = 8.3 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 117.5, 120.5, 128.7, 128.8, 132.6, 133.9, 137.3, 137.4, 142.1.</p>	

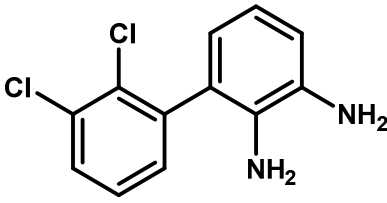
<ul style="list-style-type: none"> 1-<i>N</i>-[3-(4-Chlorophenyl)-2-nitrophenyl]-2-nitrobenzene-1,3-diamine 	80ga
<p>Empirical formula : C₁₈H₁₃ClN₄O₄</p> <p>Molecular weight : 384.77 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 52 %</p>	
<p>Following general procedure E, using 3-bromo-2-nitroaniline 79a (150 mg, 0.69 mmol) and 2-chlorophenylboronic acid (130 mg, 0.83 mmol) in a mixture MeCN (1.6 mL) and water (0.7 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 7:3) as eluent, 80g was obtained as an orange solid (29 mg, 0.12 mmol, 17%) and 80ga as a red solid (70 mg, 0.18 mmol, 52%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 5.97 (br s, 2H), 6.23 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.46 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.02-7.06 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.41 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.49 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 9.88 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 104.6, 109.2, 123.0, 125.8, 129.0, 129.2, 131.3, 134.4, 134.8, 134.9, 135.3, 136.0, 139.4, 141.5, 146.6.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> 3-(4-Methoxyphenyl)-2-nitroaniline 	80h
<p>Empirical formula : C₁₃H₁₂N₂O₃ Molecular weight : 244.25 g.mol⁻¹ Yield : 66 %</p>	
<p>Following general procedure E, using 3-bromo-2-nitroaniline 79a (150 mg, 0.69 mmol) and 2-methoxyphenylboronic acid (126 mg, 0.83 mmol) in a mixture MeCN (1.6 mL) and water (0.7 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 7:3) as eluent, 80h was obtained as a yellow solid (112 mg, 0.47 mmol, 66%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.87 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.2 Hz, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.79 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.2 Hz, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.96 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.27 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.27-7.31 (m, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 55.0, 113.8, 116.3, 120.2, 128.3, 130.6, 131.9, 137.6, 141.2, 159.1.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> 2-Nitro-4-phenylaniline 	80i
<p>Empirical formula : C₁₂H₁₀N₂O₂ Molecular weight : 214.22 g.mol⁻¹ Yield : 93 %</p>	
<p>Following general procedure E, using 4-chloro-2-nitroaniline 79b (250 mg, 1.45 mmol) and phenylboronic acid (212 mg, 1.74 mmol) in a mixture MeCN (3.2 mL) and water (1.4 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 0:1) as eluent, 80i was obtained as a red solid (288 mg, 1.35 mmol, 93%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 6.12 (s, 2H), 6.90 (d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.34 (t, 1H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.43 (t, 2H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.55 (d, 2H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.65 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.3 Hz, <i>J</i> = 8.7 Hz), 8.37 (d, 1H, <i>J</i> = 2.3 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 119.3, 123.9, 126.3, 127.3, 128.9, 130.4, 134.5, 138.8, 143.7.</p>	

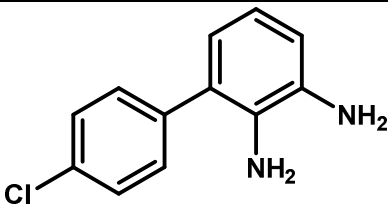
• 3-Phenylbenzene-1,2-diamine	81b
Empirical formula : C ₁₂ H ₁₂ N ₂ Molecular weight : 184.24 g.mol ⁻¹ Yield : 100 %	
<p>Following general procedure J, using 80b (70 mg, 0.33 mmol) in ethanol (1.4 mL), 81b was obtained as an orange oil (61 mg, 0.33 mmol, 100%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 5.45 (br s, 4H), 6.50 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.57 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.72 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.32-7.47 (m, 5H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 116.3, 118.3, 121.5, 127.3, 127.9, 129.2, 129.3, 132.7, 132.9, 140.4.</p>	

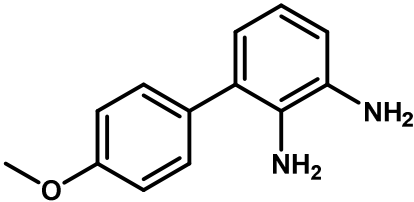
• 3-(2-Chlorophenyl)benzene-1,2-diamine	81c
Empirical formula : C ₁₂ H ₁₁ ClN ₂ Molecular weight : 218.68 g.mol ⁻¹ Yield : 100 %	
<p>Following general procedure J, using 80c (193 mg, 0.78 mmol) in ethanol (3.3 mL), 81c was obtained as an orange solid (171 mg, 0.78 mmol, 100%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 3.86 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 6.24 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.48 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.58 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.52-7.55 (m, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 114.6, 117.6, 119.0, 124.8, 127.9, 129.4, 130.1, 132.2, 132.4, 135.8, 139.2.</p>	

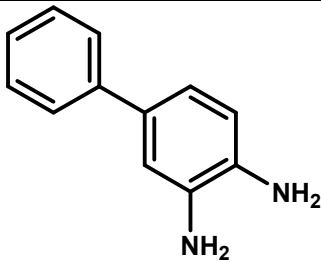
• 3-(2,3-Dichlorophenyl)benzene-1,2-diamine	81d
Empirical formula : C ₁₂ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ Molecular weight : 253.13 g.mol ⁻¹ Yield : 100 %	
<p>Following general procedure J, using 80d (137 mg, 0.48 mmol) in ethanol (2.1 mL), 81d was obtained as an orange solid (123 mg, 0.48 mmol, 100%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 5.01 (br s, 4H), 6.33 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.1 Hz, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.51 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.68 (dd, <i>J</i> = 1.1 Hz, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.24 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.4 Hz, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.40 (t, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 6.62 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.4 Hz, <i>J</i> = 7.8 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 116.1, 117.5, 120.3, 124.8, 128.8, 130.0, 131.1, 131.8, 132.6, 133.0, 133.5, 141.5.</p>	

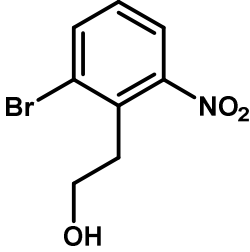
<ul style="list-style-type: none"> 3-(2,5-Dichlorophenyl)benzene-1,2-diamine 		81e
<p>Empirical formula : C₁₂H₁₀Cl₂N₂</p> <p>Molecular weight : 253.13 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 100 %</p>		
<p>Following general procedure J, using 80e (90 mg, 0.32 mmol) in ethanol (1.4 mL), 81e was obtained as an orange solid (80 mg, 0.32 mmol, 100%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 4.00 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.23 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.47 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.58 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.30 (d, 1H, <i>J</i> = 2.5 Hz), 7.43 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.5 Hz, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.56 (d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 114.9, 117.5, 118.8, 123.4, 129.2, 131.7, 131.9, 132.1, 132.3, 132.4, 135.9, 141.2.</p>		

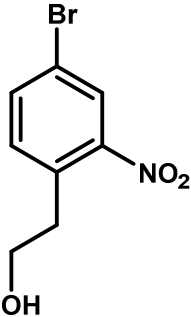
<ul style="list-style-type: none"> 3-(2-Methoxyphenyl)benzene-1,2-diamine 		81f
<p>Empirical formula : C₁₃H₁₄N₂O</p> <p>Molecular weight : 214.26 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 98 %</p>		
<p>Following general procedure J, using 80f (80 mg, 0.33 mmol) in ethanol (1.4 mL), 81f was obtained as an orange solid (69 mg, 0.32 mmol, 98%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 3.72 (s, 3H), 4.74 (br s, 4H), 6.32 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.49 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.60 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.00 (t, 1H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.07-7.11 (m, 2H), 7.24 (td, 1H, <i>J</i> = 1.9 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 55.7, 112.0, 114.9, 117.8, 120.8, 121.1, 125.1, 129.0, 129.1, 131.7, 132.8, 134.6, 156.9.</p>		

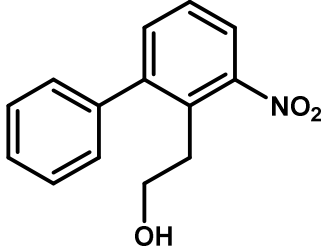
• 3-(4-Chlorophenyl)benzene-1,2-diamine	81g
Empirical formula : C ₁₂ H ₁₁ ClN ₂ Molecular weight : 218.68 g.mol ⁻¹ Yield : 68 %	
Following general procedure J, using 80g (85 mg, 0.34 mmol) in ethanol (1.5 mL), 81g was obtained as a white solid (51 mg, 0.23 mmol, 68%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 4.12 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 6.33 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.49 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.57 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.39 (d, 2H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.47 (d, 2H, <i>J</i> = 8.3 Hz). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 114.6, 118.1, 119.2, 125.7, 129.1, 131.1, 131.7, 131.8, 136.0, 139.8.	

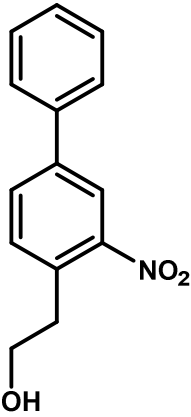
• 3-(4-Methoxyphenyl)benzene-1,2-diamine	81h
Empirical formula : C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O Molecular weight : 214.26 g.mol ⁻¹ Yield : 86 %	
Following general procedure J, using 80h (80 mg, 0.33 mmol) in ethanol (1.4 mL), 81h was obtained as an orange oil (60 mg, 0.28 mmol, 86%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 3.78 (s, 3H), 4.27 (br s, 4H), 6.33 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz, <i>J</i> = 7.7 Hz), 6.47 (t, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 6.54 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz, <i>J</i> = 7.7 Hz), 6.99 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.29 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 55.5, 114.2, 114.6, 118.0, 119.4, 126.9, 130.3, 131.8, 133.0, 135.9, 158.5.	

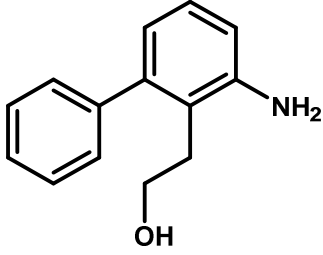
• 4-Phenylbenzene-1,2-diamine	81i
Empirical formula : C ₁₂ H ₁₂ N ₂ Molecular weight : 184.24 g.mol ⁻¹ Yield : 81 %	
Following general procedure J, using 80i (200 mg, 0.93 mmol) in ethanol (4.0 mL), 81i was obtained as a white solid (139 mg, 0.75 mmol, 81%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 5.88 (br s, 4H), 6.73 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.87 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.00 (d, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz), 7.23 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.37 (t, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.49 (d, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 114.9, 117.1, 117.9, 126.1, 126.5, 129.2, 131.3, 133.8, 134.0, 141.2.	

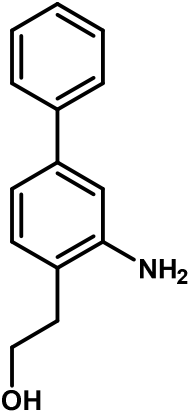
<ul style="list-style-type: none"> (6-Bromo-2-nitrophenyl)ethanol 	83a
<p>Empirical formula : C₈H₈BrNO₃</p> <p>Molecular weight : 244.97 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 77 %</p>	
<p>Paraformaldehyde (114 mg, 3.80 mmol, 1.0 equiv.), 6-bromo-2-nitrotoluene 33 (2.00 g, 9.26 mmol, 2.44 equiv.) and Triton-B (114 μL, 40% in MeOH) were dissolved in DMSO (2.0 mL). The resulting mixture was heated at 90°C for 16 hours. After it was cooled, the reaction mixture was diluted with a saturated solution of NH₄Cl. The aqueous phase was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated under vacuum and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (3:1 to 1:2) as eluent, to afford 83a as a white solid (720 mg, 2.93 mmol, 77%).</p> <p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 3.31 (t, 2H, <i>J</i> = 6.9 Hz), 3.97 (t, 2H, <i>J</i> = 6.9 Hz), 7.26 (t, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.75 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.83 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz).</p>	

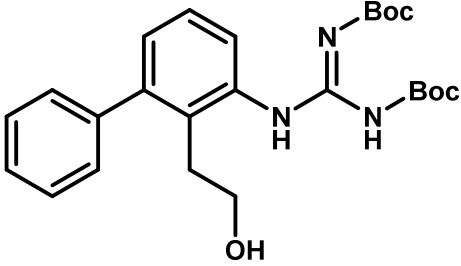
<ul style="list-style-type: none"> (4-Bromo-2-nitrophenyl)ethanol 	83b
<p>Empirical formula : C₈H₈BrNO₃</p> <p>Molecular weight : 244.97 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 75 %</p>	
<p>Paraformaldehyde (114 mg, 3.80 mmol, 1.0 equiv.), 4-bromo-2-nitrotoluene 29 (2.00 g, 9.26 mmol, 2.44 equiv.) and Triton-B (114 μL, 40% in MeOH) were dissolved in DMSO (2.0 mL). The resulting mixture was heated at 90°C for 2 hours. After cooling, the reaction mixture was diluted with a saturated solution of NH₄Cl. The aqueous phase was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated under vacuum and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (1:1 to 1:2) as eluent, to afford 30 as a yellow solid (700 mg, 2.84 mmol, 75%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.15 (t, 2H, <i>J</i> = 6.3 Hz), 3.96 (t, 2H, <i>J</i> = 6.3 Hz), 7.35 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.69 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.9 Hz, <i>J</i> = 8.3 Hz), 8.09 (d, 1H, <i>J</i> = 1.9 Hz).</p>	

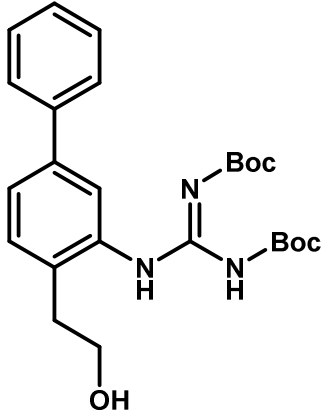
• (2-Nitro-6-phenylphenyl)ethanol	84a
<p>Empirical formula : C₁₄H₁₃NO₃</p> <p>Molecular weight : 243.09 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 91 %</p>	
<p>A microwave vial under argon was charged with 83a (490 mg, 1.99 mmol, 1.0 equiv.), phenylboronic acid (267 mg, 2.19 mmol, 1.1 equiv.), Pd(OAc)₂ (9 mg, 0.04 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (688 mg, 4.98 mmol, 2.5 equiv.) and TBAB (642 mg, 1.99 mmol, 1.0 equiv.) in water (2.2 mL). The vial was capped properly. The mixture vessel was evacuated and backfilled with argon (process repeated 3 times) and heated to 70°C for 3 hours. After it was cooled, the reaction mixture was filtered through a Celite® pad, washed with EtOAc, concentrated under vacuum and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (2:1) as eluent, to afford 84a a white solid (441 mg, 1.81 mmol, 91%).</p> <p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 3.11 (t, 1H, <i>J</i> = 6.9 Hz), 3.64 (q, 1H, <i>J</i> = 6.9 Hz), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 5H), 7.81 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz).</p>	

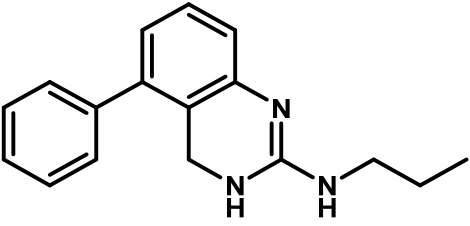
• (2-Nitro-4-phenylphenyl)ethanol	84b
<p>Empirical formula : C₁₄H₁₃NO₃</p> <p>Molecular weight : 243.09 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 92 %</p>	
<p>A microwave vial under argon was charged with 83b (246 mg, 1.00 mmol, 1.0 equiv.), phenylboronic acid (134 mg, 1.10 mmol, 1.1 equiv.), Pd(OAc)₂ (4 mg, 0.02 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (345 mg, 2.50 mmol, 2.5 equiv.) and TBAB (322 mg, 1.00 mmol, 1.0 equiv.) in water (1.1 mL). The vial was capped properly. The reaction media was evacuated and backfilled with argon (process repeated 3 times) and heated to 70°C for 3 hours. After cooling, the reaction mixture was diluted with water and the aqueous phase was extracted twice with EtOAc. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated under vacuum and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane:EtOAc (2:1) as eluent, to afford 84b a colorless oil (197 mg, 0.92 mmol, 92%).</p> <p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 3.22 (t, 2H, <i>J</i> = 6.3 Hz), 4.01 (t, 2H, <i>J</i> = 6.3 Hz), 7.42-7.54 (m, 4H), 7.61 (d, 2H, <i>J</i> = 6.6 Hz), 7.78 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 8.17 (s, 1H).</p>	

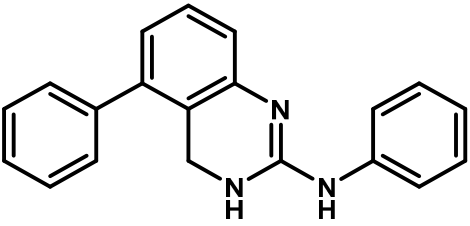
<ul style="list-style-type: none"> (2-Amino-6-phenylphenyl)ethanol 	85a
<p>Empirical formula : C₁₄H₁₅NO</p> <p>Molecular weight : 213.12 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 100 %</p>	
<p>Following general procedure K, using 84a (420 mg, 1.73 mmol) in MeOH (10.0 mL), 85a was obtained as a purple solid (367 mg, 1.73 mmol, 100%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 2.79 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.75 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 4.02 (br s, 2H), 6.70 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.10 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.27-7.43 (m, 5H).</p>	

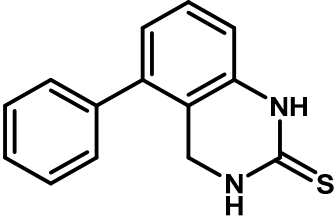
<ul style="list-style-type: none"> (2-Amino-4-phenylphenyl)ethanol 	85b
<p>Empirical formula : C₁₄H₁₅NO</p> <p>Molecular weight : 213.12 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 99 %</p>	
<p>Following general procedure K, using 84b (197 mg, 0.81 mmol) in ethanol (10.0 mL), 85b was obtained as a white solid (171 mg, 0.80 mmol, 99%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.84 (br s, 1H), 2.87 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.98 (t, 2H, J = 6.0 Hz), (s, 1H), 7.02 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.35 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.44 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.59 (d, 2H, J = 7.2 Hz).</p>	

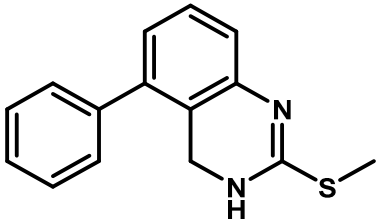
<ul style="list-style-type: none"> • {2-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-6-phenylphenyl}ethanol 	86a
<p>Empirical formula : C₂₅H₃₃N₃O₅</p> <p>Molecular weight : 455.24 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 98 %</p>	
<p>Following general procedure H, using 85a (100 mg, 0.47 mmol) in DCM (5.0 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1) as eluent, 86a was obtained as a white solid (210 mg, 0.46 mmol, 98%).</p> <p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.49 (s, 9H), 1.57 (s, 9H), 2.87 (t, 2H, <i>J</i> = 6.6 Hz), 3.61 (t, 2H, <i>J</i> = 6.6 Hz), 7.07 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.26-7.44 (m, 6H), 7.76 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 10.25 (s, 1H), 11.75 (s, 1H).</p>	

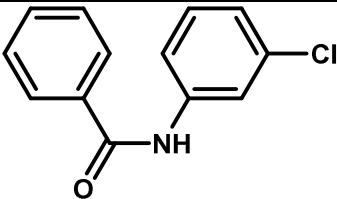
<ul style="list-style-type: none"> • {2-[2,3-Di(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)guanidino]-4-phenylphenyl}ethanol 	86b
<p>Empirical formula : C₂₅H₃₃N₃O₅</p> <p>Molecular weight : 455.24 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 78 %</p>	
<p>Following general procedure H, using 85b (171 mg, 0.80 mmol) in DCM (7.0 mL) and purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (1:1) as eluent, 86b was obtained as a white solid (285 mg, 0.63 mmol, 78%).</p> <p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.46 (s, 9H), 1.56 (s, 9H), 2.93 (t, 2H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 3.95 (q, 2H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 7.34-7.47 (m, 4H), 7.62 (d, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.88 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 11.65 (s, 1H).</p>	

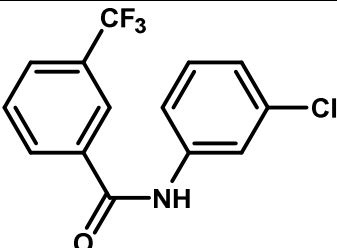
• 5-Phenyl- <i>N</i> -propyl-3,4-dihydroquinazolin-2-amine trifluoroacetate	88a
<p>Empirical formula : C₁₇H₁₉N₃.C₂F₃O₂H</p> <p>Molecular weight : 379.38 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 31 %</p> <p>mp : 70-72 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 266.1649 (calcd for C₁₇H₁₉N₃H⁺ 266.1652)</p>	
<p>90 (48 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in propylamine (2.0 mL), and the resulting mixture was heated by microwave irradiating at 110°C for 30 minutes. After it was cooled, the solution was concentrated under vacuum and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/MeOH (4:1 to 1:1) as eluent, to afford 88a as an orange solid (15 mg, 0.04 mmol, 31%).</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO) : δ 0.88-0.92 (m, 3H), 1.55 (q, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 3.21 (br s, 2H), 4.35 (s, 2H), 7.06 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.24 (d, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.38 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.43 (t, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.48 (t, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.76 (br s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 11.12 (br s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (125 MHz, DMSO) : δ 11.4, 20.9, 22.2, 43.2, 125.7, 128.3, 128.9, 129.0, 129.1, 129.2, 134.7, 138.9, 139.9, 152.3.</p>	

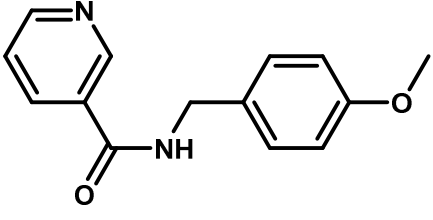
• <i>N</i> ,5-Diphenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-amine trifluoroacetate	88b
<p>Empirical formula : C₂₀H₁₇N₃.C₂F₃O₂H</p> <p>Molecular weight : 299.38 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 19 %</p> <p>mp : 77-82 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 300.1492 (calcd for C₂₀H₁₇N₃H⁺ 300.1495)</p>	
<p>90 (48 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in aniline (0.5 mL), and the resulting mixture was heated at 160°C for 3 hours. After it was cooled, the solution was concentrated under vacuum and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/MeOH (4:1 to 1:1) as eluent, to afford 88b as an orange solid (10 mg, 0.02 mmol, 19%).</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO) : δ 4.41 (s, 2H), 7.13 (t, 2H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.30-7.35 (m, 5H), 7.39-7.51 (m, 6H), 8.70 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 11.49 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (125 MHz, DMSO) : δ 40.6, 115.8, 117.3, 124.5, 126.3, 127.0, 128.3, 129.0, 129.1, 130.3, 134.4, 135.7, 138.8, 140.0, 151.1.</p>	

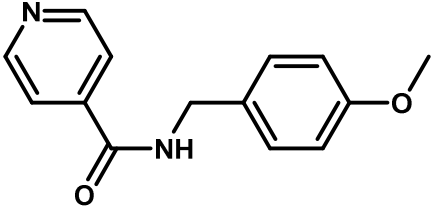
<ul style="list-style-type: none"> 5-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-2-thione 	89
<p>Empirical formula : C₁₄H₁₂N₂S</p> <p>Molecular weight : 240.32 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 72 %</p>	
<p>64b (80 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in Et₂O (3.0 mL) and NEt₃ (227 μL, 1.62 mmol, 4.0 equiv.) was added. The resulting solution was cooled at -78°C and a solution of CSCI₂ (43 μL, 0.57, 1.4 equiv.) in Et₂O (1.0 mL) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to come back to rt and stirred for 16 hours. The reaction media was diluted using MeOH, concentrated under vacuum and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O+0.05%TFA/MeOH as eluent, to afford 89 as a white solid (70 mg, 0.29 mmol, 72%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 4.23 (s, 2H), 6.94 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.02 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.28 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.32 (d, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.41-7.49 (m, 3H).</p>	

<ul style="list-style-type: none"> 2-(Methylsulfanyl)-5-phenyl-3,4-dihydroquinazolinium iodide 	90
<p>Empirical formula : C₁₅H₁₄N₂S</p> <p>Molecular weight : 254.35 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 90 %</p>	
<p>89 (40 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.) and MeI (23.3 μL, 0.37 mmol, 3.0 equiv.) were dissolved in acetone (3.0 mL). The resulting mixture was stirred at rt for 16 hours. The solution was concentrated under vacuum, triturated 3 times with Et₂O and filtered, to afford 90 as a white solid (43 mg, 0.11 mmol, 90%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 2.73 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 7.15 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.22 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.36 (d, 2H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.44-7.52 (m, 4H), 10.06 (br s, 1H), 12.15 (br s, 1H).</p>	

• <i>N</i> -(3-Chlorophenyl)benzamide	92a
Empirical formula : C ₁₃ H ₁₀ ClNO Molecular weight : 231.68 g.mol ⁻¹ Yield : 84 % mp : 119-121 °C	
<p>Following general procedure M, using benzoic acid (124 mg, 0.85 mmol) in SOCl₂ (1.6 mL) and then 3-chloroaniline (108.9 μL, 1.02 mmol) in DCM (1.1 mL), 92a was obtained as a white solid (166 mg, 0.72 mmol, 84%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.03 (ddd, 1H, <i>J</i> = 1.0 Hz, <i>J</i> = 2.1 Hz, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.18 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.35-7.42 (m, 3H), 7.46 (tt, 1H, <i>J</i> = 1.3 Hz, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.69 (t, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz), 7.74-7.77 (m, 2H), 7.96 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 118.3, 120.4, 124.6, 127.1, 128.8, 130.0, 132.1, 134.5, 134.7, 139.1, 165.9.</p>	

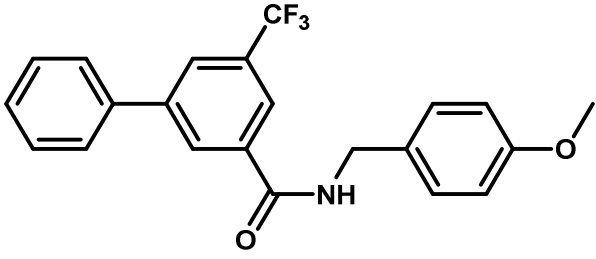
• <i>N</i> -(3-Chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide	92b
Empirical formula : C ₁₄ H ₉ ClF ₃ NO Molecular weight : 299.68 g.mol ⁻¹ Yield : 52 % mp : 105-106 °C	
<p>Following general procedure M, using 3-(trifluoromethyl)benzoic acid (107 mg, 0.57 mmol) in SOCl₂ (2.0 mL) and then 3-chloroaniline (72.2 μL, 0.68 mmol) in DCM (1.0 mL), 92b was obtained as a white solid (88 mg, 0.29 mmol, 52%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.13 (ddd, 1H, <i>J</i> = 0.9 Hz, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.27 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.48 (ddd, 1H, <i>J</i> = 0.9 Hz, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.59 (t, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.73 (t, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 7.78 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 8.02 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 8.08 (s, 1H), 8.16 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 118.5, 120.7, 123.5 (q, <i>J</i> = 272.2 Hz), 124.0 (q, <i>J</i> = 3.7 Hz), 125.1, 128.6 (q, <i>J</i> = 3.7 Hz), 129.5, 130.1, 130.4, 131.3 (q, <i>J</i> = 33.7 Hz), 134.8, 135.3, 138.6, 164.5.</p>	

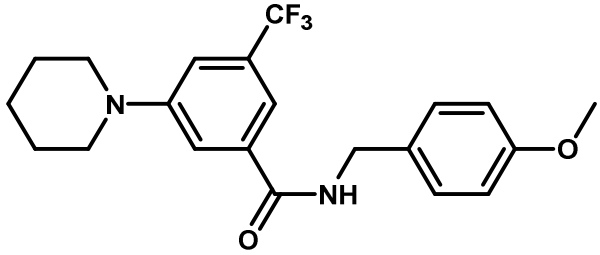
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-[(4-Methoxyphenyl)methyl]pyridine-3-carboxamide 		92e
<p>Empirical formula : C₁₄H₁₄N₂O₂</p> <p>Molecular weight : 242.28 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 86 %</p> <p>mp : 105-106 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 243.1138 (calcd for C₁₄H₁₄N₂O₂H⁺ 243.1128)</p>		
<p>Nicotinic acid (100 mg, 0.81 mmol, 1.0 equiv.), EDCI (234 mg, 1.22 mmol, 1.5 equiv.) and HOBt (121 mg, 0.89 mmol, 1.1 equiv.) were dissolved in DMF (0.6 mL) and stirred at rt for 15 mins. 4-Methoxybenzylamine (212 μL, 1.63 mmol, 2.0 equiv.) was added and the resulting solution was stirred at rt for 4 hours. The reaction media was concentrated under vacuum and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O/MeOH (8:2 to 7:3) as eluent, to afford 92e as a white solid (170 mg, 0.70 mmol, 86%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.73 (s, 3H), 4.50 (d, 2H, <i>J</i> = 5.5 Hz), 6.80 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.08 (s, 1H), 7.20 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.27 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.5 Hz, <i>J</i> = 7.8 Hz), 8.06 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 8.58 (d, 1H, <i>J</i> = 4.5 Hz), 8.89 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 43.6, 55.3, 114.1, 123.4, 129.3, 129.9, 130.2, 135.2, 148.0, 152.1, 159.1, 165.4.</p>		

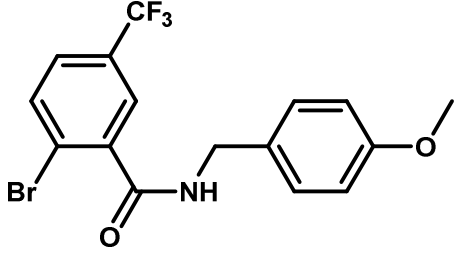
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-[(4-Methoxyphenyl)methyl]pyridine-4-carboxamide 		92f
<p>Empirical formula : C₁₄H₁₄N₂O₂</p> <p>Molecular weight : 242.28 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 82 %</p> <p>mp : 100-101 °C</p>		
<p>Isonicotinic acid (100 mg, 0.81 mmol, 1.0 equiv.), EDCI (234 mg, 1.22 mmol, 1.5 equiv.) and HOBt (121 mg, 0.89 mmol, 1.1 equiv.) were dissolved in DMF (0.6 mL) and stirred at rt for 15 mins. 4-Methoxybenzylamine (212 μL, 1.63 mmol, 2.0 equiv.) was added and the resulting solution was stirred at rt for 4 hours. The reaction media was concentrated under vacuum and purified by reverse chromatography (C₁₈) using H₂O/MeOH (8:2 to 7:3) as eluent, to afford 92f as a white solid (162 mg, 0.67 mmol, 82%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.72 (s, 3H), 4.48 (d, 2H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 6.68 (s, 1H), 6.80 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.18 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.53 (dd, 2H, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 4.4 Hz), 8.61 (dd, 2H, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 4.4 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 43.8, 55.3, 114.2, 120.9, 129.4, 129.6, 141.5, 150.5, 159.3, 165.3.</p>		

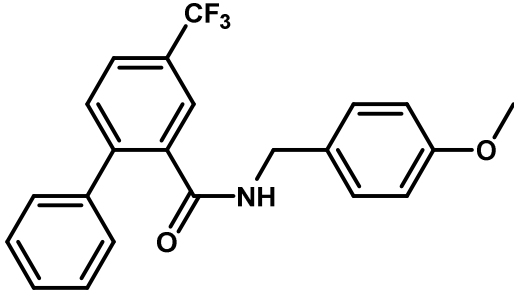
<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-[(4-Methoxyphenyl)methyl]pyrimidine-5-carboxamide 	92g
<p>Empirical formula : C₁₃H₁₃N₃O₂</p> <p>Molecular weight : 243.26 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 53 %</p> <p>mp : 130-131 °C</p>	
<p>5-Pyrimidinecarboxylic acid (100 mg, 0.81 mmol, 1.0 equiv.), EDCI (232 mg, 1.21 mmol, 1.5 equiv.) and HOBT (120 mg, 0.89 mmol, 1.1 equiv.) were dissolved in DMF (0.6 mL) and stirred at rt for 15 mins. 4-Methoxybenzylamine (211 μL, 1.61 mmol, 2.0 equiv.) was added and the resulting solution was stirred at rt for 4 hours. A large volume of water (10-15 times the volume of DMF) was added. The aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic phases were washed successfully with an aqueous solution of HCl 1N, a saturated solution of NaHCO₃ and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The obtained solid was triturated twice with petroleum ether, to afford 92g as a white solid (103 mg, 0.42 mmol, 53%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.76 (s, 3H), 4.52 (d, 2H, <i>J</i> = 5.5 Hz), 6.80-6.84 (m, 3H), 7.22 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 9.04 (s, 2H), 9.22 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 43.8, 55.3, 114.2, 127.7, 129.2, 129.4, 155.6, 159.4, 160.5, 163.3.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> 3-Bromo-<i>N</i>-[(4-methoxyphenyl)methyl]-5-(trifluoromethyl)benzamide 	93a
<p>Empirical formula : C₁₆H₁₃BrF₃NO₂</p> <p>Molecular weight : 388.18 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 67 %</p> <p>mp : 117-118 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 388.0148 (calcd for C₁₆H₁₃BrF₃NO₂H⁺ 388.0154)</p>	
<p>Following general procedure M, using 3-bromo-5-(trifluoromethyl)benzoic acid (400 mg, 1.49 mmol) in SOCl₂ (2.2 mL) and then 4-methoxybenzylamine (223.6 μL, 1.71 mmol) in DCM (3.1 mL), 93a was obtained as a white solid (389 mg, 1.00 mmol, 67%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.81 (s, 3H), 4.56 (d, 2H, <i>J</i> = 5.5 Hz), 6.43 (s, 1H), 6.89 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.27 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.87 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.08 (t, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 44.0, 55.3, 114.3, 122.6 (q, <i>J</i> = 3.7 Hz), 123.2, 129.4, 129.5, 131.2 (q, <i>J</i> = 3.7 Hz), 133.5, 137.1, 159.4, 164.4.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-[(4-Methoxyphenyl)methyl]-3-phenyl-5-(trifluoromethyl)benzamide 	93b
<p>Empirical formula : C₂₂H₁₈F₃NO₂</p> <p>Molecular weight : 385.38 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 82 %</p> <p>mp : 114-115 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 386.1355 (calcd for C₂₂H₁₈F₃NO₂H⁺ 386.1362)</p>	
<p>A microwave vial under argon was charged with 93a (100 mg, 0.26 mmol, 1.0 equiv.), phenylboronic acid (38 mg, 0.31 mmol, 1.5 equiv.), Na₂CO₃ (55 mg, 0.52 mmol, 2.0 equiv.) and Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 0.01 mmol, 5 mol%). A mixture of DME (2.6 mL) and water (0.3 mL) was added and the vial was properly capped. The mixture vessel was evacuated and backfilled with argon (process repeated 3 times) and heated at 100 °C for 15 hours. After cooling, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in water and extracted 3 times with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (4:1) as eluent, to afford 93b as a white solid (82 mg, 0.21 mmol, 82%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.80 (s, 3H), 4.60 (d, 2H, <i>J</i> = 5.5 Hz), 6.52 (s, 1H), 6.89 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.30 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.17 (s, 1H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 43.9, 55.3, 114.3, 122.4 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz), 126.7 (q, <i>J</i> = 3.7 Hz), 127.2, 128.5, 129.0, 129.1, 129.5, 129.8, 131.5, 131.8, 135.9, 138.8, 142.8, 159.3, 165.8.</p>	

• <i>N</i> -[(4-Methoxyphenyl)methyl]-3-(piperidin-1-yl)-5-(trifluoromethyl)benzamide		93c
<p>Empirical formula : C₂₁H₂₃F₃N₂O₂</p> <p>Molecular weight : 391.41 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 23 %</p> <p>mp : 103-105 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 393.1778 (calcd for C₂₁H₂₃F₃N₂O₂H⁺ 393.1784)</p>		
<p>In a microwave vial (oven-dried and under argon) was charged with 93a (100 mg, 0.26 mmol, 1.0 equiv.), piperidine (25.4 μL, 0.26 mmol, 1.0 equiv.), Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0.03 mmol, 10 mol%), JohnPhos (32 mg, 0.10 mmol, 40 mol%), <i>t</i>-BuONa (101 mg, 1.02 mmol, 4.0 equiv.) and anhydrous dioxane (1.4 mL). The vial was capped properly. The mixture was evacuated and backfilled with argon (process repeated 3 times) and heated to 90°C for 15 hours. After it was cooled, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in water. The organic phase was extracted 3 times with EtOAc. The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated under vacuum and purified by reverse chromatography (C₁₈) using water/MeOH (1:1 to 9:1) as eluent, to afford 93c as a white solid (24 mg, 0.06 mmol, 23%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.58-1.63 (m, 2H), 1.66-1.72 (m, 4H), 3.24-3.37 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.56 (d, 2H, <i>J</i> = 5.5 Hz), 6.43 (s, 1H), 6.88 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.18 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.53 (s, 1H).</p> <p>¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) : δ -62.7.</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 24.3, 25.7, 44.0, 49.9, 55.5, 112.4 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz), 114.4, 114.8 (q, <i>J</i> = 3.7 Hz), 117.8, 122.8, 125.5, 129.6, 130.2, 131.7, 132.0, 136.3.</p>		

• 2-Bromo- <i>N</i> -[(4-methoxyphenyl)methyl]-5-(trifluoromethyl)benzamide		93d
<p>Empirical formula : C₁₆H₁₃BrF₃NO₂</p> <p>Molecular weight : 388.18 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 68 %</p> <p>mp : 169-170 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 388.0149 (calcd for C₁₆H₁₃BrF₃NO₂H⁺ 388.0154)</p>		
<p>Following general procedure M, using 2-bromo-5-(trifluoromethyl)benzoic acid (400 mg, 1.49 mmol) in SOCl₂ (5.0 mL) and then 4-methoxybenzylamine (223.1 μL, 1.71 mmol) in DCM (3.1 mL), 93d was obtained as a white solid (395 mg, 1.02 mmol, 68%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 3.74 (s, 3H), 4.39 (d, 2H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 6.91 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.30 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.72 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.3 Hz, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.75 (d, 1H, <i>J</i> = 2.3 Hz), 7.92 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 9.05 (t, 1H, <i>J</i> = 6.0 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 42.6, 55.5, 114.2, 124.3, 125.8 (q, <i>J</i> = 3.7 Hz), 127.8 (q, <i>J</i> = 3.7 Hz), 128.7 (d, <i>J</i> = 33.0 Hz), 129.2, 131.1, 134.5, 140.4, 158.8, 166.3.</p>		

<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-[(4-Methoxyphenyl)methyl]-2-phenyl-5-(trifluoromethyl)benzamide 	93e
<p>Empirical formula : C₂₂H₁₈F₃NO₂</p> <p>Molecular weight : 385.38 g.mol⁻¹</p> <p>Yield : 76 %</p> <p>mp : 142-143 °C</p> <p>HR-MS (M+H⁺) : 386.1347 (calcd for C₂₂H₁₈F₃NO₂H⁺ 386.1362)</p>	
<p>A microwave vial under argon was charged with 93d (50 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv.), phenylboronic acid (24 mg, 0.19 mmol, 1.5 equiv.), Na₂CO₃ (27 mg, 0.26 mmol, 2.0 equiv.) and Pd(PPh₃)₄ (7 mg, 0.006 mmol, 5 mol%). A mixture of DME (1.3 mL) and water (0.1 mL) was added and the vial was properly capped. The mixture vessel was evacuated and backfilled with argon (process repeated 3 times) and heated at 100 °C for 18 hours. After cooling, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude residue was diluted in water and extracted 3 times with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by chromatography on silica gel (SiO₂) using <i>n</i>-heptane/EtOAc (9:1 to 7:3) as eluent, to afford 93e as a white solid (38 mg, 0.10 mmol, 76%).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.77 (s, 3H), 4.26 (d, 2H, <i>J</i> = 5.5 Hz), 5.42 (s, 1H), 6.73 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.81 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.38-7.42 (m, 5H), 7.48 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.71 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.99 (d, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 43.8, 55.3, 114.0, 126.0 (q, <i>J</i> = 3.7 Hz), 126.7 (q, <i>J</i> = 3.7 Hz), 128.5, 128.6, 128.9, 129.1, 129.9 (d, <i>J</i> = 33.0 Hz), 130.8, 136.2, 138.8, 142.9, 159.0, 167.7.</p>	

Experimental part of the compound synthesis described in the *Green Chem.* paper

General procedure:

Amine (1.2 equiv.) and aryl or heteroaryl halide (1 equiv.) were added to an aqueous solution of TPGS-750-M (2 wt %, 1mL/mmol). The mixture was degassed by bubbling Argon in through (5 min). NaOt-Bu (97% purity, 1.5 equiv.), [(cinnamyl)PdCl]₂ (1.1%) and *t*-BuXPhos (4.4%) were added together to the previous solution. The mixture was stirred (at 1200 rpm) at 50°C (2-24h). Volatiles were evaporated and the crude residue was purified by chromatographic column on silica gel using ethyl acetate and *n*-heptane as solvent.

N-(3-Methylphenyl)benzamide **3a**:

Employing the general procedure, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (5.7 mg, 0.011 mmol), *t*-BuXPhos (18.7 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μL, 1.0 mmol), benzamide (145 mg, 1.2 mmol) and NaOt-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (95/5 to 8/2), yielded **3a** as white solid (204 mg, 97 %). Chemical and spectral properties were in accordance with the literature. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.34 (s, 3H), 6.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.43-7.54 (m, 4H), 7.83-7.85 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 117.3, 120.9, 125.4, 127.0 128.8, 128.9, 131.8, 135.1, 137.9, 139.0, 165.7.

N-(3-Methylphenyl)-4-methoxybenzamide 3b:

Following the general procedure, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (5.7 mg, 0.011 mmol), *t*-BuXPhos (18.7 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μ L, 1.0 mmol), *p*-methoxybenzamide (181 mg, 1.2 mmol) and NaO*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (7/3 to 5/5), yielded **3b** as white solid (123 mg, 93 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.34 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.95-6.97 (m, 3H), 7.25 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.87 (br s, 1H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 21.5, 55.4, 113.9, 117.2, 120.8, 125.1, 127.2, 128.8, 128.9, 138.0, 138.9, 162.4, 165.2.

Scale up :

Following the general procedure, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (48.7 mg, 0.011 mmol), *t*-BuXPhos (146 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (0.95 mL, 1.0 mmol), *p*-methoxybenzamide (1.42 g, 1.2 mmol) and NaO*t*-Bu (1.13 g, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 5.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (7/3 to 5/5), yielded **3b** as white solid (1.89 g, 99 %).

N-(3-Methylphenyl)-4-(trifluoromethyl)benzamide 3c:

Employing the general procedure, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6.2 mg, 0.012 mmol), *t*-BuXPhos (18.7 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μ L, 1.0 mmol), 4-(trifluoromethyl)benzamide (227 mg, 1.2 mmol) and NaO*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (9/1 to 5/5), yielded **3c** as white solid (206 mg, 74 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.35 (s, 3H), 6.99 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.4, 117.6, 121.1, 122.3, 124.9, 125.7, 125.9, 127.5, 129.0, 133.3, 133.6, 137.4, 138.3, 139.1, 164.5; ¹⁹F NMR (398 MHz, CDCl₃) δ -62.98.

3'-Methylacetanilide 3d:

Employing the general procedure, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (5.7 mg, 0.011 mmol), *t*-BuXphos (18.7 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μ L, 1.0 mmol), acetamide (295 mg, 5.0 mmol) and NaO*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (1/1), yielded **3d** as an oil (81 mg, 54%). Chemical and spectral properties were in accordance with the literature. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,15 (s, 3 H), 2,31 (s, 3H), 6.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.78-7.88 (br s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 24.5, 117.2, 120.7, 125.1, 128.7, 137.9, 138.8, 168.8.

3,3-Dimethyl-1-(3-methylphenyl)urea 3f:

Employing the general procedure, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6.2 mg, 0.012 mmol), *t*-BuXPhos (18.7 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μ L, 1.0 mmol), 1,1-dimethylurea (106 mg, 1.2 mmol) and NaO*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (8/2 to 5/5), yielded **3f** as white solid (125 mg, 70 %). Chemical and spectral properties were in accordance with the literature. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.24 (s, 3H), 2.94 (s, 6H), 6.25 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.19 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.8, 36.7, 117.1, 120.8, 124.1, 128.9, 139.0, 139.4, 156.1.

N-(2-Methoxyphenyl)benzamide 4:

Employing the general procedure, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (5.7 mg, 0.011 mmol), *t*-BuXphos (18.7 mg, 0.044 mmol), 2-bromoanisole (125 mg, 1.0 mmol), benzamide (145 mg, 1.2 mmol) and NaO*t*-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and cyclohexane/ethyl acetate (8/2 to 5/5), yielded **4** as a yellow oil (193 mg,

85%). Chemical and spectral properties were in accordance with the literature. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,96 (s, 3H), 6.94-7.12 (m, 3H), 7.50-7.58 (m, 3H), 7.91-7.94 (m, 2H), 8.55-8.58 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 56.0, 110.1, 121.4, 124.1, 127.3, 128.0, 129.0, 131.9, 135.6, 148.3, 165.5.

N-(4-Chlorophenyl)benzamide **5**:

Employing the general procedure, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (5.7 mg, 0.011 mmol), *t*-BuXphos (18.7 mg, 0.044 mmol), 1-bromo-4-chlorobenzene (190 mg, 1.0 mmol), benzamide (145 mg, 1.2 mmol) and NaOt-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and cyclohexane/ethyl acetate (8/2 to 5/5), yielded **4** as a yellow oil (206 mg, 89%). Chemical and spectral properties were in accordance with the literature. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44-7.61 (m, 5H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.92-8.40 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 121.5, 127.2, 128.8, 129.0, 129.4, 132.2, 134.8, 136.7, 165.9.

N-(3,5-Dimethoxyphenyl)furan-2-carboxamide **6**:

Employing the general procedure, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (5.7 mg, 0.011 mmol), *t*-BuXphos (18.7 mg, 0.044 mmol), 1-bromo-3,5-dimethoxybenzene (224 mg, 1.0 mmol), furan-2-carboxamide (133 mg, 1.2 mmol) and NaOt-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (2/1), yielded **6** as an oil (219 mg, 89%). Chemical and spectral properties were in accordance with the literature. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.79 (s, 6 H), 6.26 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 3.5, 0.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.95-8.04 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 55.4, 97.1, 98.1, 112.7, 115.3, 139.1, 144.2, 147.8, 156.1, 161.1. HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 248.0919 (calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{H}^+$ 248.0917).

N-(Pyridine-3-yl)benzamide **7a**: (see Table 5)

Benzamide (145 mg, 1.2 mmol) and TPGS-750-M (20 mg) were heated together until getting an homogenous solution. H_2O (1 mL), 3-bromopyridine (96 μL , 1.0 mmol), NaOt-Bu (144 mg, 1.5 mmol), [(cinnamyl)PdCl]₂ (25.9 mg, 0.05 mmol), *t*-BuXPhos (42.5mg, 0.10 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at 50°C (16h) and directly purified using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (8/2 to 2/8), yielded **6** as yellow solid (147.8 mg, 75 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16-7.20 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.44 (td, J = 1.5 Hz, J = 7.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.19-8.22 (m, 2H), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 123.8, 127.3, 128.0, 128.7, 132.1, 134.2, 135.3, 141.6, 145.1, 166.7.

N-(Pyridin-3-yl)piperidine-1-carboxamide **7b**: (see Table 5)

Employing the general procedure, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (10.4 mg, 0.02 mmol), *t*-BuXphos (35.0 mg, 0.08 mmol), 3-bromopyridine (96 μL , 1.0 mmol), piperidine-1-carboxamide (154 mg, 1.2 mmol) and NaOt-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and MeOH/dichloromethane (5/95 to 1/9), yielded **7b** as white solid (141 mg, 69 %). Chemical and spectral properties were in accordance with the literature. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.46 – 1.59 (m, 6H), 3.38 – 3.41 (m, 4H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.92 (ddd, J = 1.4 Hz, J = 2.6 Hz, J = 8.3 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 1.4 Hz, J = 4.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 24.3, 25.7, 45.3, 123.5, 127.6, 136.8, 141.2, 143.4, 154.9; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 206.1293 (calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OH}^+$ 206.1288).

t-Butyl *N*-(pyridine-5-yl)carbamate **8**: (see Table 5)

Employing the general procedure, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (10.4 mg, 0.02 mmol), *t*-BuXphos (35.0 mg, 0.08 mmol), 5-bromopyrimidine (159 mg, 1.0 mmol), *t*-butyl carbamate (141 mg, 1.2 mmol) and NaOt-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (7/3), yielded **8** as white solid (150 mg, 77 %) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.73 (s, 9H), 7.14 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 9.10 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 28.2, 134.0, 146.5, 152.2, 153.1.

N-Benzyl-3-methylaniline 9a:

Employing the general procedure, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (5.7 mg, 0.011 mmol), *t*-BuXphos (18.7 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μL, 1.0 mmol), benzylamine (131 μL, 1.2 mmol) and NaOt-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (9/1), yielded **9a** as a colorless oil (186 mg, 94 %). Chemical and spectral properties were in accordance with the literature. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.30 (s, 3H), 3.90 – 4.06 (br s, 1H), 4.34 (s, 2H), 6.46 – 6.59 (m, 3H), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27 – 7.41 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.7, 48.4, 110.0, 113.6, 118.6, 127.2, 127.6, 128.6, 129.2, 139.1, 148.3.

3-Methyl-N-(3-phenylpropyl)aniline 9b:

Employing the general procedure, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (5.7 mg, 0.011 mmol), *t*-BuXphos (18.7 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μL, 1.0 mmol), benzenepropanamine (171 μL, 1.2 mmol) and NaOt-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (95/5), yielded **9b** as an oil (215 mg, 95%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.92-2.02 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.76 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.52-3.62 (br s, 1H), 6.41- 6.43 (m, 2H), 6.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.7, 7.5 Hz, 1H), 7.20- 7.23 (m, 3H), 7.25- 7.34 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.7, 31.1, 33.4, 43.4, 109.9, 113.5, 118.2, 125.9, 128.4, 129.1, 139.0, 141.7, 148.4; HRMS (M+H⁺) 226.1597 (calcd for C₁₆H₁₉NH⁺ 226.1590).

N-Butyl-3-methylaniline 9c:

Employing the general procedure, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (5.7 mg, 0.011 mmol), *t*-BuXphos (18.7 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μL, 1.0 mmol), butylamine (494 μL, 5.0 mmol) and NaOt-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (95/5), yielded **9c** as an oil (156 mg, 96%). Chemical and spectral properties were in accordance with the literature. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.57 (sext., *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.71 (quint., *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.60-3.68 (br s, 1 H), 6.53 – 6.56 (m, 2H), 6.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.0, 20.4, 21.7, 31.8, 43.8, 109.9, 113.5, 118.1, 129.1, 139.0, 148.7.

N-Cyclohexyl-3-methylaniline 9d:

Employing the general procedure, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (5.7 mg, 0.011 mmol), *t*-BuXphos (18.7 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μL, 1.0 mmol), cyclohexanamine (137 μL, 1.2 mmol) and NaOt-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (95/5), yielded **9d** as an oil (136 mg, 72%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.14 – 1.46 (m, 6H), 1.75 – 1.82 (m, 2H), 2.05 – 2.10 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 3.23 – 3.31 (m, 1H), 3.42-3.51 (br s, 1H), 6.42– 6.44 (m, 2H), 6.50 – 6.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.04 – 7.10 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 21.7, 25.1, 26.0, 33.6, 51.7, 110.3, 113.9, 117.8, 129.2, 139.0, 147.5. HRMS (M+H⁺) 190.1595 (calcd for C₁₃H₁₉NH⁺ 190.1590).

(R)-3-Methyl-N-(1-phenylethyl)aniline 9e:

Employing the general procedure, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (5.7 mg, 0.011 mmol), *t*-BuXphos (18.7 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μL, 1.0 mmol), (R)-(+)-1-phenylethylamine (137 μL, 1.2 mmol) and NaOt-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and cyclohexane/ethyl acetate (9/1 to 7/3), yielded **9e** as an orange oil (150 mg, 71%). Chemical and spectral properties were in accordance with the literature. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.23 (m, 3H), 4.50 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.31-7.41 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.8, 25.1, 53.7, 110.5, 114.4, 118.5, 126.1, 127.0, 128.8, 129.2, 139.0, 143.7, 147.5.

N-Butyl-N,3-dimethylaniline 10a:

Employing the general procedure, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6.2 mg, 0.012 mmol), *t*-BuXPhos (18.7 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μL, 1.0 mmol), *N*-methyl-1-butanamine (148 μL, 1.2 mmol) and NaOt-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (9/1), yielded **10a** as a colorless oil (138 mg, 78 %). Chemical and spectral properties were in accordance with the literature. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.91 – 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.31 – 1.43 (m, 2H), 1.53 – 1.63 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.29 – 3.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.52 – 6.56 (m, 3H), 7.11 – 7.16 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.0, 20.4, 22.0, 29.0, 38.3, 52.6, 109.4, 112.9, 116.8, 129.0, 138.7, 149.6.

1-Benzyl-4-(*m*-tolyl)piperazine 10b:

Employing the general procedure, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6.2 mg, 0.012 mmol), *t*-BuXPhos (18.7 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μL, 1.0 mmol), *N*-benzylpiperazine (208 μL, 1.2 mmol) and NaOt-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (9/1 to 7/3), yielded **10b** as a orange oil (195 mg, 73% yield). Chemical and spectral properties were in accordance with the literature. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.34 (s, 3H), 2.63 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 3.22 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 3.60 (s, 2H), 6.69–6.77 (m, 3H), 7.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28–7.40 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.8, 49.3, 53.2, 63.1, 113.6, 116.9, 121.2, 127.1, 128.3, 129.0, 129.2, 138.5, 138.7, 151.5.

6-Methyl-2-(3-phenylpropylamine)pyridine 11:

Employing the general procedure, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (5.7 mg, 0.011 mmol), *t*-BuXphos (18.7 mg, 0.044 mmol), 2-chloro-6-methylpyridine (110 μL, 1.0 mmol), benzenepropanamine (171 μL, 1.2 mmol) and NaOt-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and cyclohexane/ethyl acetate (8/2 to 6/4), yielded **11** as a brown oil (195 mg, 92%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.97 (quint., *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 3 H), 2.76 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.55–4.62 (br s, 1H), 6.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20–7.24 (m, 3H), 7.28–7.37 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 31.3, 33.4, 42.1, 102.5, 112.4, 120.2, 126.1, 128.6, 138.2, 141.7, 157.1, 158.7.

6-Chloro-N-(3-phenylpropyl)pyridin-3-amine 12:

Employing the general procedure, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (11.4 mg, 0.022 mmol), *t*-BuXphos (18.7 mg, 0.044 mmol), 5-bromo-2-chloropyridine (192 mg, 1.0 mmol), benzenepropanamine (171 μL, 1.2 mmol) and NaOt-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (8/2), yielded **12** as a white solid (199 mg, 81%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.93–2.01 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.80 (dd, *J* = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.6, 0.6 Hz, 1H), 7.18–7.25 (m, 3H), 7.28–7.34 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 2.76 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 30.6, 33.2, 43.2, 76.7, 77.3, 122.0, 124.0, 126.1, 128.3, 128.5, 134.4, 138.7, 141.1, 143.3. HRMS (M+H⁺) 247.0995 (calcd for C₁₄H₁₅ClN₂H⁺ 247.0996).

6-Phenyl-N-(3-phenylpropyl)pyridazin-3-amine 13:

Employing the general procedure with a 0.5M substrate concentration, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (5.7 mg, 0.011 mmol), *t*-BuXphos (18.7 mg, 0.044 mmol), 3-chloro-6-phenylpyridazine (190 mg, 1.0 mmol), benzenepropanamine (171 μL, 1.2 mmol) and NaOt-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 2.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*heptane/ethyl acetate (7/3), yielded **13** as an off-white solid (237 mg, 82%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.02 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.48 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.68–4.76 (br s, 1H), 6.62 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.17–7.20 (m, 3H), 7.26– 7.30 (m, 2H), 7.35–7.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.42–7.46 (m, 2H), 7.56=7 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 31.0, 33.3,

41.6, 113.5, 125.4, 125.9, 126.0, 128.4, 128.5, 128.6, 128.8, 137.0, 141.5, 151.3, 158.3. HRMS ($M+H^+$) 290.1662 (calcd for $C_{19}H_{19}N_3H^+$ 290.1652).

N-(*m*-Tolyl)pyridine-2-amine 14:

Employing the general procedure, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (45.8 mg, 0.05 mmol), *t*-BuXphos (18.7 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μ L, 1.0 mmol), 2-pyridinamine (112 mg, 1.2 mmol) and NaOt-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 2.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (1/0 to 5/5), yielded **14** as a brown oil (163 mg, 89 %). Chemical and spectral properties were in accordance with the literature. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.27 (s, 3H), 6.45 – 6.55 (br s, 1H), 6.64 (t, *J* = 6.2 Hz, t), 6.80 - 6.82 (m, 2H), 7.04 – 7.06 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.43 (m, 1H), 8.12 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 108.2, 115.0, 117.5, 121.1, 123.7, 129.1, 137.6, 139.2, 140.4, 148.5, 155.1.

N-(3-Methylphenyl)pyrimidin-2-amine 15:

Employing the general procedure, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (45.8 mg, 0.05 mmol), *t*-BuXphos (18.7 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μ L, 1.0 mmol), 2-aminopyrimidine (115 mg, 1.2 mmol) and NaOt-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 2.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (3/1), yielded **15** as a white solid (151 mg, 82 %). Chemical and spectral properties were in accordance with the literature. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.39 (s, 3H), 6.68 – 6.72 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.89 – 6.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23 – 7.29 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.48 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.43 – 8.45 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 21.7, 112.3, 117.1, 120.6, 123.7, 128.8, 138.7, 139.5, 158.0, 160.5.

N-(3-methylphenyl)pyridazin-3-amine 16: (see Table 5)

Employing the general procedure, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (45.8 mg, 0.05 mmol), *t*-BuXphos (43.8 mg, 0.1 mmol), 3-bromotoluene (121 μ L, 1.0 mmol), pyridazin-3-amine (114mg, 1.2 mmol) and NaOt-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and ethyl acetate/dichloromethane (1/9), yielded **16** as a pale yellow solid (131 mg, 71%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.34 (s, 3H), 6.93(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.09-7.13 (m, 4H), 7.20-7.25 (m, 2H), 8.64-8.65 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 113.1, 118.4, 122.1, 125.0, 127.6, 129.4, 138.9, 139.6, 144.8, 158.4. HRMS ($M+H^+$) 186.1027 (calcd for $C_{11}H_{11}N_3H^+$ 186.1026).

1-(*m*-Tolyl)-1H-indole 17:

Employing the general procedure, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (5.7 mg, 0.011 mmol), *t*-BuXphos (18.7 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μ L, 1.0 mmol), indole (115 μ L, 1.2 mmol) and NaOt-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and ethyl acetate/cyclohexane (0/1 to 2/8), yielded **17** as a colorless oil (180 mg, 87 %). Chemical and spectral properties were in accordance with the literature. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.35 (s, 3H), 6.58 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.07 – 7.32 (m, 7H), 7.46 – 7.50 (m, 1H), 7.58 – 7.61 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 103.6, 110.6, 120.3, 121.1, 121.5, 122.3, 125.1, 127.3, 128.0, 129.3, 129.5, 135.9, 139.7, 139.8.

1-(3-Methylphenyl)-1H-indazole 18:

Employing the general procedure, using Pd₂(dba)₃ (45.8 mg, 0.05 mmol), *t*-BuXPhos (18.7 mg, 0.044 mmol), 3-bromotoluene (121 μ L, 1.0 mmol), indazole (142 mg, 1.2 mmol) and NaOt-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (1/0 to 9/1), yielded **18** as a colorless oil (179 mg, 86% yield). Chemical and spectral properties were in accordance with the literature. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.48 (s, 3H), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.41–7.47 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.76-7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.80-7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.2 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 110.5, 119.7, 121.3, 121.4, 123.6, 125.3, 127.1, 127.5, 129.2, 135.2, 138.8, 139.6, 140.1.

N-Phenylthiophen-3-amine 19:

Employing the general procedure, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (11.4 mg, 0.022 mmol), *t*-BuXphos (18.7 mg, 0.044 mmol), 3-bromothiophene (94 μg, 1.0 mmol), aniline (110 μL, 1.2 mmol) and NaOt-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2%, 1.0 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and cyclohexane/ethyl acetate (8/2), yielded **19** as a black oil (166 mg, 95%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.68-5.75 (br s, 1H), 6.76-6.79 (m, 1H), 6.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.26-7.30 (m, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 106.6, 115.8, 119.9, 122.9, 125.2, 129.4, 141.5, 144.7.

Methyl-4-[(4-methoxyphenyl)amino]benzoate 20:

Employing the general procedure, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6.2 mg, 0.012 mmol), *t*-BuXPhos (18.7 mg, 0.044 mmol), 4-bromoanisole (125 μL, 1.0 mmol), methyl-4-aminobenzoate (181.4 mg, 1.2 mmol) and NaOt-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL) at 30°C (3h), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (8/2 to 7/3), yielded **20** as a orange oil (222 mg, 86% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.62 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.87 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 51.7, 55.6, 113.2, 114.8, 120.0, 124.4, 131.5, 167.0. HRMS (M+H⁺) 258.1125 (calcd for C₁₅H₁₅NO₃H⁺ 258.1125).

Ethyl-3-[methyl(phenyl)amino]benzoate 21:

Employing the general procedure, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6.2 mg, 0.012 mmol), *t*-BuXPhos (18.7 mg, 0.044 mmol), ethyl-3-bromobenzoate (160 μL, 1.0 mmol), *N*-methylaniline (130 μL, 1.2 mmol) and NaOt-Bu (144 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750M (2%, 1.0 mL) at 30°C (3h), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (9/1), yielded **21** as a orange oil (247 mg, 97% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.27 (s, 3H), 4.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.95 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.05 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.17-7.25 (m, 3H), 7.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.3, 40.3, 60.9, 119.5, 121.5, 121.9, 122.5, 123.5, 129.0, 129.4, 131.5, 148.6, 149.1, 166.8. HRMS (M+H⁺) 256.1338 (calcd for C₁₆H₁₇NO₂H⁺ 256.1332).

5-Bromofuran-2-carboxamide 24:

5-Bromofuroic acid (2.0 g, 10.4 mmol) and HOBt.NH₃ (2.4 g, 15.6 mmol)¹⁵ were solubilized in DMF (10 mL) followed by the addition of EDCI (2.4 g, 12.4 mmol). The resulting solution was stirred at r.t. for 2h. Solvent was evaporated and the obtained residue was diluted in EtOAc/H₂O. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, an aqueous solution of HCl 1N and brine. The organic layer was dried (Na₂SO₄) and concentrated under vacuum, yielding **24** as a white solid (1.88 g, 95%). Chemical and spectral properties were in accordance with the literature. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.73 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H), 7.13 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H), 7.41-7.49 (br s, 1 H), 7.48-7.87 (br s, 1 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 113.9, 116.0, 124.4, 149.9, 158.2.

5-(4-Chlorophenyl)furan-2-carboxamide 25:

5-Bromofuran-2-carboxamide **24** (189 mg, 2 mmol) was added to an aqueous solution of TPGS-750-M (2%, 2 mL). The mixture was degassed by bubbling Argon through it (5 min). 4-Chlorophenylboronic (625 mg, 4 mmol), Et₃N (834 μL, 6 mmol), and PdCl₂(dtbpf) (26mg, 0.04 mmol) were added together to the previous solution. The mixture was stirred (at 1200 rpm) at 50°C (overnight). The reaction mixture was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and concentrated under vacuum. The compound **25** was precipitated in a mixture of *n*heptane/ethyl acetate (1/1) then filtered and washed with *n*-heptane. 5-(4-Chlorophenyl)furan-2-carboxamide (**25**) was obtained white solid (351 mg, 79%). Chemical and spectral properties were in accordance with the literature. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.13-7.17 (m, 2H), 7.42-7.52 (br s,

1H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.80-7.85 (br s, 1H), ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 38.9, 39.1, 39.3, 39.7, 39.9, 40.1, 108.2, 115.7, 126.0, 128.3, 128.9, 132.9, 147.5, 153.2, 159.1.

5-(4-Chlorophenyl)-*N*-(3,5-dimethoxyphenyl)furan-2-carboxamide **22**:

1-Bromo-3,5-dimethoxybenzene (67 mg, 0.3 mmol) and TPGS-750-M (50 mg) were heated together at 50°C until an homogenous solution. H₂O (0.5 mL), 5-(4-chlorophenyl)furan-2-carboxamide **25** (55 mg, 0.25 mmol), NaOt-Bu (37 mg, 0.38 mmol), [(cinnamyl)PdCl]₂ (1.4 mg, 0.027 mmol) and *t*-BuXphos (4.7 mg, 0.011 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at 50°C (16h) and directly purified by reverse phase column chromatography (C₁₈) using AcCN/H₂O (0.05% TFA) as eluent, yielded **22** as a white solid (57 mg, 64%). Chemical and spectral properties were in accordance with the literature. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.75 (s, 6H), 6.29 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.55-7.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.97- 8.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 10.11 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 55.1, 95.9, 98.8, 108.6, 117.1, 126.3, 128.1, 129.0, 133.2, 140.0, 146.8, 154.1, 155.9, 160.4.

Experimental part of the compound synthesis described in the project in collaboration with Spirochem

General procedures

Procedure 1:

An aqueous solution of TPGS-750-M (1mL/mmol) was degassed by bubbling argon in through (5min). NaOt-Bu (1.5 equiv.), [(cinnamyl)PdCl]₂ (5%), *t*-BuXPhos (10%), *N*-oxetanyllamine (1.3 equiv.) and aryl or heteroaryl halide (1 equiv.) were added and the resulting mixture was stirred (at 1800rpm) at 50°C (16h). The aqueous phase was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were evaporated, and the crude residue was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and *n*-heptane as solvent.

Procedure 2:

An aqueous solution of TPGS-750-M (1mL/mmol) was degassed by bubbling argon in through (5min). NaOt-Bu (1.5 equiv.), [(cinnamyl)PdCl]₂ (5%), BippyPhos (4.4%), *N*-oxetanyllamine (1.3 equiv.) and aryl or heteroaryl halide (1 equiv.) were added and the resulting mixture was stirred (at 1800rpm) at 50°C (16h). The aqueous phase was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were evaporated, and the crude residue was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate and *n*-heptane as solvent.

N-(3-Methylphenyl)-3-phenyloxetan-3-amine **3a**

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (13 mg, 0.025 mmol), *t*-BuXPhos (21 mg, 0.05 mmol), 3-bromotoluene (61 μL , 0.5 mmol), 3-phenyloxetan-3-amine (89 mg, 0.6 mmol) and NaOt-Bu (74 mg, 0.75 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.5 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (9/1) as eluent, yielded **3a** as a yellow solid (105 mg, 88%). mp = 112°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.22 (s, 3H), 4.56 (s, 1H), 4.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.01 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.55 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 21.6, 60.1, 84.3, 111.0, 115.1, 119.1, 125.4, 127.4, 128.7, 129.1, 139.1, 142.1, 144.7.

N,3-Diphenyloxetan-3-amine **3b**

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (13 mg, 0.025 mmol), *t*-BuXPhos (21 mg, 0.05 mmol), bromobenzene (53 μL , 0.5 mmol), 3-phenyloxetan-3-amine hydrochloride (123 mg, 0.6

mmol) and NaOt-Bu (149 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.5 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **3b** as a white solid (82 mg, 73%). mp = 158°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.61 (s, 1 H), 4.90 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 4.99 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 6.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 6.71 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.10 (t, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 7.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.39 (t, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 7.69 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 60.1, 84.2, 114.1, 118.1, 125.4, 127.4, 128.8, 129.2, 141.9, 144.6.

N-(2-Fluorophenyl)-3-phenyloxetan-3-amine 3c

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6 mg, 0.0125 mmol), *t*-BuXPhos (11 mg, 0.025 mmol), 2-bromofluorobenzene (27 μL, 0.25 mmol), 3-phenyloxetan-3-amine hydrochloride (55 mg, 0.3 mmol) and NaOt-Bu (74 mg, 0.75 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.25 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **3c** as a white solid (56 mg, 92%). mp = 151°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 5.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 5.88 (t, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.62 – 6.67 (m, 1 H), 6.76 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.04 (dd, *J* = 11.8 Hz, 8.0 Hz, 1 H), 7.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 60.0, 84.0, 113.9, 114.8 (d, *J* = 18.3 Hz), 117.8 (d, *J* = 6.6 Hz), 124.2 (d, *J* = 3.7 Hz), 125.3, 127.6, 128.9, 141.4, 151.9 (d, *J* = 239 Hz); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -135.2.

N-(2-Methylphenyl)-3-phenyloxetan-3-amine 3d

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (13 mg, 0.025 mmol), *t*-BuXPhos (21 mg, 0.05 mmol), 2-bromotoluene (60 μL, 0.5 mmol), 3-phenyloxetan-3-amine hydrochloride (114 mg, 0.6 mmol) and NaOt-Bu (124 mg, 1.25 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.5 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **3d** as a yellow solid (81 mg, 68%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.33 (s, 3H), 4.38 (s, 1H), 4.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 5.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 5.72 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 17.8, 60.1, 84.6, 112.1, 117.8, 122.6, 125.3, 126.7, 127.4, 128.8, 130.5, 141.9, 142.5.

N-(2-Methoxyphenyl)-3-phenyloxetan-3-amine 3e

Employing general procedure 2, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6 mg, 0.0125 mmol), BippyPhos (6 mg, 0.011 mmol), 2-bromoanisole (31 μL, 0.25 mmol), 3-phenyloxetan-3-amine hydrochloride (64 mg, 0.3 mmol) and NaOt-Bu (74 mg, 0.75 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.25 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **3e** as an orange solid (39 mg, 61%). mp = 112°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.95 (s, 3 H), 4.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 5.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 5.15 (br s, 1 H), 5.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 6.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 6.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 6.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 55.5, 59.9, 84.3, 109.7, 111.9, 117.4, 120.8, 125.4, 127.3, 128.7, 134.4, 142.1, 147.2.

N-(Naphthalen-1-yl)-3-phenyloxetan-3-amine 3f

Employing general procedure 2, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6 mg, 0.0125 mmol), BippyPhos (6 mg, 0.011 mmol), 2-bromonaphthalene (35 μL, 0.25 mmol), 3-phenyloxetan-3-amine hydrochloride (55 mg, 0.3 mmol) and NaOt-Bu (74 mg, 0.75 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.25 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **3f** as an orange solid (53 mg, 77%). mp = 174°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.07 - 5.11 (m, 4 H), 5.81 (br s, 1 H), 7.11 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.28 - 7.31 (m, 2 H), 7.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.49 - 7.55 (m, 2 H), 7.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.83 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 60.4, 84.2, 120.0, 124.0, 125.3, 125.5, 125.9, 126.0, 127.6, 128.8, 128.9, 128.9, 134.5.

N-(3-Methoxyphenyl)-3-phenyloxetan-3-amine 3g

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (19 mg, 0.023 mmol), *t*-BuXPhos (19 mg, 0.046 mmol), 3-bromoanisole (58 μ L, 0.46 mmol), 3-phenyloxetan-3-amine hydrochloride (111 mg, 0.55 mmol) and NaOt-Bu (136.4 mg, 1.376 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.5 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **3g** as an orange solid (74 mg, 63%). mp = 89°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.68 (s, 3 H), 4.64 (br s, 1 H), 4.90 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 4.98 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 5.83 (s, 1 H), 5.91 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1 H), 6.28 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1 H), 7.01 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 55.0, 60.2, 84.2, 100.4, 103.1, 107.1, 125.4, 127.4, 128.8, 130.0, 141.8, 146.0, 160.6.

3-Phenyl-N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]oxetan-3-amine 3h

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (13 mg, 0.025 mmol), *t*-BuXPhos (21 mg, 0.05 mmol), 3-bromobenzotrifluoride (69 μ L, 0.5 mmol), 3-phenyloxetan-3-amine hydrochloride (111 mg, 0.6 mmol) and NaOt-Bu (148 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.5 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **3h** as a colorless oil (104 mg, 71%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.89 (d, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 4.96 (d, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 5.65 (br s, 1 H), 6.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.10 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.62 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 60.0, 83.6, 110.7 (q, *J* = 3.8 Hz), 113.8 (q, *J* = 3.8 Hz), 116.1, 125.2, 127.5, 128.8, 129.5, 131.3 (q, *J* = 31.7 Hz), 141.3, 145.3. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -62.9.

***t*-Butyl 3-[(3-phenyloxetan-3-yl)amino]benzoate 3i**

Employing general procedure 1 for 3 hours, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6 mg, 0.0125 mmol), *t*-BuXPhos (11 mg, 0.025 mmol), *t*-butyl 3-bromobenzoate (48 μ L, 0.25 mmol), 3-phenyloxetan-3-amine hydrochloride (55 mg, 0.3 mmol) and NaOt-Bu (74 mg, 0.75 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.5 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **3i** as an orange oil (56 mg, 86%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.54 (s, 9 H), 4.76 (br s, 1 H), 4.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 5.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 6.28 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1 H), 7.06 - 7.09 (m, 2 H), 7.28 - 7.33 (m, 2 H), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 7.65 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 28.1, 60.2, 80.8, 84.0, 115.3, 117.4, 119.1, 125.3, 127.5, 128.9, 129.0, 133.1, 141.5, 144.5, 165.7.

N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-phenyloxetan-3-amine 3j

Employing general procedure 2, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6 mg, 0.0125 mmol), BippyPhos (6 mg, 0.011 mmol), 4-bromoveratrole (36 μ L, 0.25 mmol), 3-phenyloxetan-3-amine hydrochloride (55 mg, 0.3 mmol) and NaOt-Bu (74 mg, 0.75 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.25 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **3j** as an orange solid (50 mg, 70%). mp = 107°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.71 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 4.41 (br s, 1 H), 4.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 4.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 5.65 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1 H), 6.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 6.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 55.6, 56.5, 60.7, 84.1, 100.3, 105.3, 112.7, 125.5, 127.4, 128.7, 139.13, 142.0, 142.1, 149.9.

N-(3-Fluorophenyl)-3-phenyloxetan-3-amine 3k

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6 mg, 0.0125 mmol), *t*-BuXPhos (11 mg, 0.025 mmol), 3-bromofluorobenzene (28 μ L, 0.25 mmol), 3-phenyloxetan-3-amine hydrochloride (55 mg, 0.3 mmol) and NaOt-Bu (74 mg, 0.75 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.5 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **3k** as a yellow solid (45 mg, 73%). mp = 115°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

ppm 4.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 4.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 5.97 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 6.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.03 (q, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 7.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 60.2, 84.0, 101.0 (d, $J = 25.7$ Hz), 104.7 (d, $J = 22.0$ Hz), 109.8 (d, $J = 2.2$ Hz), 125.3, 127.6, 128.9, 130.3 (d, $J = 10.2$ Hz), 141.3, 146.4 (d, $J = 11.0$ Hz), 163.8 (d, $J = 243.5$ Hz), ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -112.15.

3-[(3-Phenyloxyetan-3-yl)amino]benzonitrile **3l**

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (13 mg, 0.025 mmol), *t*-BuXPhos (21 mg, 0.05 mmol), 3-bromobenzonitrile (91 mg, 0.5 mmol), 3-phenyloxyetan-3-amine hydrochloride (114 mg, 0.6 mmol) and NaOt-Bu (124 mg, 1.25 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.5 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **3l** as an orange oil (73 mg, 58%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.89 (br s, 1H), 5.01 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.47-6.51 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 60.2, 83.7, 113.0, 116.4, 118.3, 119.1, 121.7, 125.2, 127.9, 130.0, 140.5, 145.1.

N-(3-Chloro-4-methylphenyl)-3-phenyloxyetan-3-amine **3m**

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (13 mg, 0.025 mmol), *t*-BuXPhos (21 mg, 0.05 mmol), 4-bromo-2-chlorotoluene (67 μL , 0.5 mmol), 3-phenyloxyetan-3-amine hydrochloride (111 mg, 0.6 mmol) and NaOt-Bu (148 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.5 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **3m** as a white solid (102 mg, 74%). mp = 138°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.21 (s, 3 H), 4.55 (br s, 1 H), 4.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 4.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 6.05 (dd, $J = 8.2$, 2.4 Hz, 1 H), 6.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 7.66 (d, $J = 7.4$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 18.9, 60.2, 84.0, 112.5, 114.6, 125.2, 125.3, 127.6, 128.8, 131.3, 134.8, 141.5, 143.7

N-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyloxyetan-3-amine **3n**

Employing general procedure 2, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6 mg, 0.0125 mmol), BippyPhos (6 mg, 0.011 mmol), 4-bromoanisole (31 μL , 0.25 mmol), 3-phenyloxyetan-3-amine hydrochloride (55 mg, 0.3 mmol) and NaOt-Bu (74 mg, 0.75 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.25 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **3n** as an orange solid (57 mg, 89%). mp = 98°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.70 (s, 3 H), 4.38 (br s, 1 H), 4.86 (d, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 4.98 (d, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 6.25 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 6.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 7.67 (d, $J = 7.4$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 55.6, 60.5, 84.2, 114.8, 115.5, 125.5, 127.3, 128.7, 138.5, 142.1, 152.5.

4-[(3-Phenyloxyetan-3-yl)amino]benzonitrile **3o**

Employing general procedure 2, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (10 mg, 0.01875 mmol), BippyPhos (8 mg, 0.0165 mmol), 4-bromobenzonitrile (68 mg, 0.375 mmol), 3-phenyloxyetan-3-amine hydrochloride (93 mg, 0.45 mmol) and NaOt-Bu (111 mg, 1.125 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.45 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **3o** as an orange solid (61 mg, 65%). mp = 121°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 5.00 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 5.20 (s, 1 H), 6.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.31 - 7.37 (m, 3 H), 7.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 60.1, 83.7, 100.1, 113.7, 120.0, 125.1, 127.9, 129.1, 133.7, 140.4, 148.2. IR: 2214.6 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$ stretch).

N-(4-Chlorophenyl)-3-phenyloxetan-3-amine 3p

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (13 mg, 0.025 mmol), *t*-BuXPhos (21 mg, 0.05 mmol), 4-bromoanisole (63 μ L, 0.5 mmol), 3-phenyloxetan-3-amine hydrochloride (111 mg, 0.6 mmol) and NaO*t*-Bu (148 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.5 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **3p** as an orange solid (98 mg, 76%). mp = 107°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.62 (br s, 1 H), 4.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 4.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 6.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 7.64 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 60.2, 84.0, 115.2, 123.0, 125.3, 127.6, 128.9, 129.1, 141.3, 143.1.

N-[4-(Pentafluoro-sulfanyl)phenyl]-3-phenyloxetan-3-amine 3q

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6 mg, 0.0125 mmol), *t*-BuXPhos (11 mg, 0.025 mmol), 1-bromo-4-pentafluorosulfanylbenzene (71 mg, 0.25 mmol), 3-phenyloxetan-3-amine hydrochloride (62 mg, 0.3 mmol) and NaO*t*-Bu (74 mg, 0.75 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.25 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **3q** as a white solid (62 mg, 71%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 4.99 (br s, 1 H), 5.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 6.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 60.2, 83.8, 112.6, 125.2, 127.4 (quin, *J* = 5.1 Hz), 127.9, 129.1, 140.6, 146.8; ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ ppm 89.31 – 84.45 (m), 64.52 (d, *J* = 149.9 Hz).

1-[4-[(3-Phenyloxetan-3-yl)amino]phenyl]ethan-1-one 3r

Employing general procedure 2, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6 mg, 0.0125 mmol), BippyPhos (6 mg, 0.011 mmol), 4-bromoacetophenone (50 mg, 0.25 mmol), 3-phenyloxetan-3-amine hydrochloride (55 mg, 0.3 mmol) and NaO*t*-Bu (74 mg, 0.75 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.25 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **3r** as a colorless oil (57 mg, 85%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.46 (s, 3 H), 4.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 5.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 6.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 26.2, 60.3, 84.1, 113.2, 125.4, 127.9, 128.0, 129.2, 130.8, 141.0, 149.0, 196.6.

N-(4-Methanesulfonylphenyl)-3-phenyloxetan-3-amine 3s

Employing general procedure 2, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6 mg, 0.0125 mmol), BippyPhos (6 mg, 0.011 mmol), 4-bromophenyl methyl sulfone (58 mg, 0.25 mmol), 3-phenyloxetan-3-amine hydrochloride (55 mg, 0.3 mmol) and NaO*t*-Bu (74 mg, 0.75 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.25 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **3s** as a colorless oil (46 mg, 61%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.98 (s, 3 H), 4.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 5.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 5.26 (br s, 1 H), 6.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 7.59 – 7.64 (m, 4 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 44.9, 60.2, 83.7, 113.4, 125.1, 127.9, 128.8, 129.1, 129.3, 140.4, 149.1.

***N,N*-Diethyl-4-[(3-phenyloxetan-3-yl)amino]benzamide 3u**

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (13 mg, 0.025 mmol), *t*-BuXPhos (21 mg, 0.05 mmol), 4-bromo-*N,N*-diethylbenzamide (128 mg, 0.5 mmol), 3-phenyloxetan-3-amine hydrochloride (114 mg, 0.6 mmol) and NaO*t*-Bu (124 mg, 1.25 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.5 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **3u** as an orange solid (95 mg, 58%). mp = 134–149°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.06 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H), 3.29 (q, *J* = 6.8 Hz, 4H), 4.82 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.86 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 6.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 13.9, 59.6, 82.6, 112.7, 125.0, 125.8, 127.6, 128.5, 129.1, 142.8, 147.0, 170.7.

4-[(3-Phenyloxytan-3-yl)amino]phenyl}MeOH **3v**

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6 mg, 0.0125 mmol), *t*-BuXPhos (11 mg, 0.025 mmol), 4-bromobenzyl alcohol (47 mg, 0.25 mmol), 3-phenyloxytan-3-amine hydrochloride (55 mg, 0.3 mmol) and NaO*t*-Bu (74 mg, 0.75 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.25 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **3v** as a colorless oil (42 mg, 63%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.52 (s, 2H), 4.64 (br s, 1H), 4.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H).

1-*N,N*-Dimethyl-4-*N*-(3-phenyloxytan-3-yl)benzene-1,4-diamine **3w**

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (13 mg, 0.025 mmol), *t*-BuXPhos (21 mg, 0.05 mmol), 4-bromo-*N,N*-dimethylaniline (100 mg, 0.5 mmol), 3-phenyloxytan-3-amine hydrochloride (113 mg, 0.6 mmol) and NaO*t*-Bu (124 mg, 1.25 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.5 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **3w** as a white solid (63 mg, 47%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 2.66 (s, 6H), 4.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.80 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 42.0, 59.9, 82.8, 114.9, 115.5, 126.0, 127.3, 128.9, 137.8, 143.5, 143.8.

N-(4-Fluorophenyl)-3-phenyloxytan-3-amine **3x**

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6 mg, 0.0125 mmol), *t*-BuXPhos (11 mg, 0.025 mmol), 4-bromofluorobenzene (27 μL, 0.25 mmol), 3-phenyloxytan-3-amine hydrochloride (55 mg, 0.3 mmol) and NaO*t*-Bu (74 mg, 0.75 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.25 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **3x** (44 mg, 73%). mp = 121°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.24 (dd, *J* = 8.7, 4.3 Hz, 2H), 6.80 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 83.5, 115.7, 115.9, 125.6, 127.7, 128.8; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -125.8

N-(3-Phenyloxytan-3-yl)pyridin-3-amine **11a**

Employing general procedure 2, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6 mg, 0.0125 mmol), BippyPhos (6 mg, 0.011 mmol), 3-bromopyridine (24 μL, 0.25 mmol), 3-phenyloxytan-3-amine hydrochloride (55 mg, 0.3 mmol) and NaO*t*-Bu (74 mg, 0.75 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.25 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **11a** as a yellow solid (34 mg, 60%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.81 (br s, 1H), 4.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 5.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.87 (br s, 1H), 7.97 (br s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 60.1, 83.7, 119.9, 125.3, 127.7, 129.0, 137.1, 139.5.

5-Chloro-*N*-(3-phenyloxytan-3-yl)pyridin-2-amine **11c**

Employing general procedure 2, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6 mg, 0.0125 mmol), BippyPhos (6 mg, 0.011 mmol), 2,5-dichloropyridine (37 mg, 0.25 mmol), 3-phenyloxytan-3-amine hydrochloride (57 mg, 0.3 mmol) and NaO*t*-Bu (74 mg, 0.75 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.25 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **11c** as a yellow oil (33 mg, 51%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 5.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.32 (m, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 8.00 (br s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 59.5, 83.8, 118.3, 120.9, 125.2, 127.5, 128.7, 137.2, 141.8, 146.9, 154.7.

N-(3-Phenyloxetan-3-yl)pyrimidin-5-amine 11d

Employing general procedure 2, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6 mg, 0.0125 mmol), BippyPhos (6 mg, 0.011 mmol), 5-bromopyrimidine (40 mg, 0.25 mmol), 3-phenyloxetan-3-amine hydrochloride (55 mg, 0.3 mmol) and NaOt-Bu (74 mg, 0.75 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.25 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **11d** as a yellow oil (33 mg, 58%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.85 (s, 1 H), 4.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 5.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 7.33 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.41 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 7.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 7.84 (s, 2 H), 8.61 (s, 1 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 60.2, 83.2, 125.1, 128.1, 129.3, 138.7, 139.7, 142.1, 149.4.

2,6-Dimethyl-N-(3-phenyloxetan-3-yl)pyridin-4-amine 11e

Employing general procedure 2, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6 mg, 0.0125 mmol), BippyPhos (6 mg, 0.011 mmol), 2,6-dimethyl-4-bromopyridine (47 mg, 0.25 mmol), 3-phenyloxetan-3-amine hydrochloride (55 mg, 0.3 mmol) and NaOt-Bu (74 mg, 0.75 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.25 mL), gave, after work-up and purification using on chromatographic column on silica gel using ethyl acetate (100%) then ethyl acetate and MeOH (9/1) as eluents, yielded **11e** as a yellow oil (48 mg, 76%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.31 (s, 6 H), 4.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 4.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 5.33 (br s, 1 H), 5.86 (s, 2 H), 7.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 24.2, 59.8, 83.8, 105.5, 125.1, 127.8, 128.9, 140.8, 151.7, 157.6.

5-Methoxy-N-(3-phenyloxetan-3-yl)pyridin-3-amine 11f

Employing general procedure 2, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6 mg, 0.0125 mmol), BippyPhos (6 mg, 0.011 mmol), 3-bromo-5-methoxypyridine (47 mg, 0.25 mmol), 3-phenyloxetan-3-amine hydrochloride (55 mg, 0.3 mmol) and NaOt-Bu (74 mg, 0.75 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.25 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **11f** as an orange oil (42 mg, 66%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.70 (s, 3 H), 4.75 (s, 1 H), 4.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 5.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 5.99 (s, 1 H), 7.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 7.69 (s, 1 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 55.4, 60.2, 83.7, 106.1, 125.2, 126.3, 127.8, 129.0, 130.1, 140.8, 141.7, 156.1

N-(3-Phenyloxetan-3-yl)quinolin-6-amine 11i

Employing general procedure 2, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6 mg, 0.0125 mmol), BippyPhos (6 mg, 0.011 mmol), 6-bromoquinoline (52 mg, 0.25 mmol), 3-phenyloxetan-3-amine hydrochloride (56 mg, 0.3 mmol) and NaOt-Bu (62 mg, 0.62 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.25 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **11i** as a white solid (76 mg, 55%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 5.01 (s, 1H), 5.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.4, 4.1 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.69-7.72 (m, 3H), 7.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 60.4, 84.0, 105.6, 121.4, 121.6, 125.4, 127.7, 128.9, 129.6, 130.7, 134.1, 141.1, 142.5, 143.3, 146.7.

N-(3-Methoxyphenyl)-3-methyloxetan-3-amine 13a

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (13 mg, 0.025 mmol), *t*-BuXPhos (21 mg, 0.05 mmol), 3-bromoanisole (64 μL, 0.5 mmol), 3-methyloxetan-3-amine (53 mg, 0.6 mmol) and NaOt-Bu (74 mg, 0.75 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.5 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **13a** as a yellow oil (87 mg, 91%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.69 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 4.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 4.81 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 6.03 (t, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 6.11 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1 H), 6.33 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1 H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 23.4, 55.1, 55.1, 82.5, 100.5, 103.3, 107.3, 130.2, 145.9, 160.8.

3-Ethenyl-*N*-(3-methoxyphenyl)oxetan-3-amine 13b

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (13 mg, 0.025 mmol), *t*-BuXPhos (21 mg, 0.05 mmol), 3-bromoanisole (64 μL, 0.5 mmol), 3-ethenyloxetan-3-amine hydrochloride (97 mg, 0.6 mmol) and NaOt-Bu (148 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.5 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **13b** as an orange oil (90 mg, 88%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.74 (s, 3 H), 4.72 (d, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 4.75 (d, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 5.28 (d, *J* = 10.7 Hz, 1 H), 5.40 (d, *J* = 17.3 Hz, 1 H), 5.97 (s, 1 H), 6.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.29 (dd, *J* = 17.3, 10.5 Hz, 1 H), 6.32 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 55.1, 59.1, 81.7, 100.7, 103.5, 107.5, 115.9, 130.0, 138.4, 145.6, 160.6.

3-(Hex-1-yn-1-yl)-*N*-(3-methoxyphenyl)oxetan-3-amine 13c

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6 mg, 0.0125 mmol), *t*-BuXPhos (11 mg, 0.025 mmol), 3-bromoanisole (32 μL, 0.25 mmol), 3-(hex-1-yn-1-yl)oxetan-3-amine hydrochloride (57 mg, 0.3 mmol) and NaOt-Bu (74 mg, 0.75 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.25 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **13c** as a colorless oil (45 mg, 69%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.35 (sex, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.46 (quin, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H) 3.77 (s, 3 H), 4.28 (s, 1 H), 4.66 (d, *J* = 5.9 Hz, 2 H), 4.93 (d, *J* = 5.9 Hz, 2 H), 6.19 (s, 1 H), 6.23 (d, *J* = 8.2, Hz, 1 H), 6.37 (d, *J* = 8.2, Hz, 1 H), 7.11 (t, *J* = 8.2 Hz, 1 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 13.6, 18.4, 21.9, 30.6, 51.3, 55.1, 79.5, 82.9, 86.3, 100.8, 104.1, 107.7, 129.9, 145.8, 160.6. IR: 2343.4 cm⁻¹ (C≡C stretch).

***N*-(3-Methoxyphenyl)-3-(4-fluorophenyl)oxetan-3-amine 13d**

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6 mg, 0.0125 mmol), *t*-BuXPhos (11 mg, 0.025 mmol), 3-bromoanisole (32 μL, 0.25 mmol), 3-(4-fluorophenyl)oxetan-3-amine hydrochloride (62 mg, 0.3 mmol) and NaOt-Bu (74 mg, 0.75 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.25 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **13d** as a pink oil (52 mg, 75%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.68 (s, 3 H), 4.60 (s, 1 H), 4.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 4.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 5.79 (t, *J* = 2.0 Hz, 1 H) 5.90 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 6.28 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.01 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.06 (t, *J* = 8.7, 2 H), 7.64 (dd, *J* = 8.7, 5.2 Hz, 2 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 55.0, 59.8, 84.3, 100.5, 103.2, 107.2, 115.6 (d, *J* = 21.3 Hz), 127.1 (d *J* = 8.1 Hz), 130.1, 137.6 (d, *J* = 2.9 Hz), 145.8, 160.7, 162.3 (d, *J* = 272.6 Hz); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -115.5.

3-(4-Chlorophenyl)-*N*-(3-methoxyphenyl)oxetan-3-amine 13e

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6 mg, 0.0125 mmol), *t*-BuXPhos (11 mg, 0.025 mmol), 3-bromoanisole (32 μL, 0.25 mmol), 3-(4-chlorophenyl)oxetan-3-amine hydrochloride (73 mg, 0.3 mmol) and NaOt-Bu (74 mg, 0.75 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.25 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (9/1 to 0/1) as eluent, yielded **13e** as an orange oil (53 mg, 73%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.69 (s, 3H), 4.59 (s, 1H), 4.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H); 5.78 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.88 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 55.0, 59.8, 84.1, 100.5, 103.2, 107.1, 126.9, 128.9, 130.1, 133.3, 140.5, 145.7, 160.7.

***N*-(3-Methoxyphenyl)-3-(4-methylphenyl)oxetan-3-amine 13f**

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6 mg, 0.0125 mmol), *t*-BuXPhos (11 mg, 0.025 mmol), 3-bromoanisole (32 μL, 0.25 mmol), 3-(4-methylphenyl)oxetan-3-amine hydrochloride (60 mg, 0.3 mmol) and NaOt-Bu (74 mg, 0.75 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.25 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-

heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **13f** as an orange oil (49 mg, 73%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.35 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 4.60 (s, 1 H), 4.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 4.96 (d, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 5.84 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 5.90 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1 H), 6.27 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1 H), 7.00 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 21.0, 55.0, 60.1, 84.3, 100.4, 103.0, 107.1, 125.3, 129.4, 130.0, 137.0, 138.9, 146.1, 160.6.

N-(3-Methoxyphenyl)-3-[3-(trifluoromethyl)phenyl]oxetan-3-amine **13g**

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (13 mg, 0.025 mmol), *t*-BuXPhos (21 mg, 0.05 mmol), 3-bromoanisole (64 μL , 0.5 mmol), 3-[3-(trifluoromethyl)phenyl]oxetan-3-amine hydrochloride (152 mg, 0.6 mmol) and NaOt-Bu (148 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.5 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **13g** as a yellow oil (146 mg, 90%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.68 (s, 3 H), 4.95 (s, 4 H), 5.81 (s, 1 H), 5.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.02 (t, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 55.0, 60.1, 83.9, 100.6, 103.6, 107.2, 120.0, 122.3 (q, $J = 3.7$ Hz), 124.5 (q, $J = 3.7$ Hz), 128.9, 129.3, 130.2, 131.3 (q, $J = 32.2$ Hz), 143.2, 160.7; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -62.5.

N,3-Bis(3-methoxyphenyl)oxetan-3-amine **13h**

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (13 mg, 0.025 mmol), *t*-BuXPhos (21 mg, 0.05 mmol), 3-bromoanisole (64 μL , 0.5 mmol), 3-(3-methoxyphenyl)oxetan-3-amine hydrochloride (134 mg, 0.6 mmol) and NaOt-Bu (148 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.5 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 10/90) as eluent, yielded **13h** as an orange oil (128 mg, 90%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.67 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 4.91 (d, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 4.97 (d, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 5.87 (s, 1 H), 5.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.00 (t, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.20 – 7.24 (m, 2 H), 7.30 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 55.0, 55.3, 60.4, 83.6, 111.6, 112.8, 117.9, 129.8, 130.0, 160.1, 160.6.

N-(3-Methoxyphenyl)-3-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]oxetan-3-amine **13i**

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6 mg, 0.0125 mmol), *t*-BuXPhos (11 mg, 0.025 mmol), 3-bromoanisole (32 μL , 0.25 mmol), 3-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]oxetan-3-amine hydrochloride (81 mg, 0.3 mmol) and NaOt-Bu (74 mg, 0.75 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.25 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **13i** as a colorless oil (59 mg, 70%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.68 (s, 3 H), 4.65 (s, 1 H), 4.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 4.93 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 5.80 (br s, 1 H), 5.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.02 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 55.0, 59.9, 84.0, 100.4, 103.4, 107.1, 118.4, 119.8, 120.5 (q, $J = 257.5$ Hz), 123.8, 130.1, 130.2, 144.8, 145.6, 149.8 (q, $J = 2.2$ Hz), 160.7; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -57.7.

3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-*N*-(3-methoxyphenyl)oxetan-3-amine **13j**

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (13 mg, 0.025 mmol), *t*-BuXPhos (21 mg, 0.05 mmol), 3-bromoanisole (64 μL , 0.5 mmol), 3-(3,4-dimethoxyphenyl)oxetan-3-amine hydrochloride (170 mg, 0.6 mmol) and NaOt-Bu (148 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.5 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **13j** as an orange oil (142 mg, 90%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.68 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 4.90 (d, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 4.96 (d, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 5.88 (s, 1 H), 5.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.00 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 55.0, 55.9, 56.0, 80.7, 83.8, 108.9, 111.0, 118.0, 130.0, 148.4, 149.3, 160.5.

***N*-(3-Methoxyphenyl)-3-(2-methylphenyl)oxetan-3-amine 13k**

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6 mg, 0.0125 mmol), *t*-BuXPhos (11 mg, 0.1 mmol), 3-bromoanisole (32 μL, 0.25 mmol), 3-(2-methylphenyl)oxetan-3-amine hydrochloride (66 mg, 0.3 mmol) and NaOt-Bu (74 mg, 0.75 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.25 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **13k** as a white solid (37 mg, 55%). mp = 114-121°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.29 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.40 (br s, 1H), 5.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 5.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.35 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.07 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 20.0, 55.0, 62.7, 80.8, 100.7, 104.1, 108.0, 125.7, 127.4, 128.0, 130.0, 132.0, 136.1, 140.2, 146.5, 160.7.

***3*-[(2,6-Dichlorophenyl)methyl]-*N*-(3-methoxyphenyl)oxetan-3-amine 13l**

Employing general procedure 2, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6 mg, 0.0125 mmol), BippyPhos (6 mg, 0.011 mmol), 3-bromoanisole (32 μL, 0.25 mmol), 3-[(2,6-dichlorophenyl)methyl]oxetan-3-amine hydrochloride (100 mg, 0.3 mmol) and NaOt-Bu (74 mg, 0.75 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.25 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **13l** as a white solid (72 mg, 85%). mp = 109°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.56 (s, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 4.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 4.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 6.20 (s, 1 H), 6.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.16 (t, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 35.5, 55.2, 61.0, 78.7, 101.4, 104.9, 108.3, 128.8, 128.9, 130.2, 133.6, 136.6, 160.7.

***N*-(3-Methoxyphenyl)-3-(1,3-thiazol-2-yl)oxetan-3-amine 13m**

Employing general procedure 2, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6 mg, 0.0125 mmol), BippyPhos (6 mg, 0.011 mmol), 3-bromoanisole (32 μL, 0.25 mmol), 3-(1,3-thiazol-2-yl)oxetan-3-amine hydrochloride (65 mg, 0.3 mmol) and NaOt-Bu (74 mg, 0.75 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.25 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **13m** as an orange oil (39 mg, 59%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.69 (s, 3 H), 4.82 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 5.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 5.89 (t, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 5.94 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 6.33 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.03 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.30 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H), 7.85 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 55.1, 60.4, 81.7, 100.6, 104.3, 107.1, 120.6, 130.1, 143.4, 145.2, 160.7.

***N*-(3-Methoxyphenyl)-3-(pyridin-3-yl)oxetan-3-amine 13n**

Employing general procedure 2, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6 mg, 0.0125 mmol), BippyPhos (6 mg, 0.011 mmol), 3-bromoanisole (32 μL, 0.25 mmol), 3-(pyridin-3-yl)oxetan-3-amine dihydrochloride (95 mg, 0.3 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.25 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **13n** as a yellow oil (42 mg, 65%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.68 (s, 3 H), 4.71 (s, 1 H), 4.94 (s, 4 H), 5.76 (s, 1 H), 5.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 6.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.01 (t, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.35 (dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 8.57 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H), 8.97 (s, 1 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 55.1, 58.8, 83.7, 100.5, 103.5, 107.1, 123.8, 130.3, 134.0, 137.9, 145.3, 146.8, 148.1, 160.7.

***N*-Benzyl-*N*-(3-methoxyphenyl)oxetan-3-amine 13p**

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (13 mg, 0.025 mmol), *t*-BuXPhos (21 mg, 0.05 mmol), 3-bromoanisole (64 μL, 0.5 mmol), *N*-benzyloxetan-3-amine (98 mg, 0.6 mmol) and NaOt-Bu (124 mg, 1.25 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.5 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **13p** as a yellow oil (102 mg, 76%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.72 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 4.69 (t, *J* =

5.8 Hz, 2H), 4.78-4.86 (m, 3H), 6.09 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.30-7.34 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 53.3, 53.5, 55.1, 76.5, 101.3, 103.6, 107.5, 126.4, 127.1, 128.7, 130.0, 139.2, 150.2, 160.7.

1-(3-Methoxyphenyl)-6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptane **13r**

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (13 mg, 0.025 mmol), *t*-BuXPhos (21 mg, 0.05 mmol), 3-bromoanisole (64 μL , 0.5 mmol), 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptane, oxalate (93 mg, 0.6 mmol) and NaOt-Bu (148 mg, 1.5 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.5 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **13r** as an orange oil (49 mg, 91%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.52 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 3.68 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 5.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 6.30 (s, 1 H), 6.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.18 (t, $J = 8.2$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 28.3, 46.1, 55.1, 69.9, 81.0, 98.0, 103.0, 104.8, 130.2, 148.3, 161.0

5-(3-Methoxyphenyl)-2-oxa-5-azaspiro[3.4]octane **13s**

Employing general procedure 2, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (6 mg, 0.0125 mmol), BippyPhos (6 mg, 0.011 mmol), 3-bromoanisole (32 μL , 0.25 mmol), 2-oxa-5-azaspiro[3.4]octane (198 mg, 1.25 mmol) and NaOt-Bu (161 mg, 1.625 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.5 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **13s** as a yellow oil (50 mg, 91%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.85 (quin, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 2.36 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.36 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 4.60 (d, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 5.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 6.35 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1 H), 6.68 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 6.76 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1 H), 7.21 (t, $J = 8.2$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 22.4, 41.4, 50.3, 55.1, 64.2, 80.6, 99.5, 101.9, 106.1, 130.1, 146.8, 160.9.

2,4-Dihydrospiro[1,4-benzoxazine-3,3'-oxetane] **15**

Employing general procedure 1, using [(cinnamyl)PdCl]₂ (13 mg, 0.015 mmol), *t*-BuXPhos (21 mg, 0.03 mmol), 3-(2-bromophenoxy)methyl)oxetan-2-amine hydrochloride (91 mg, 0.3 mmol) and NaOt-Bu (74 mg, 0.75 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5%, 0.3 mL), gave, after work-up and purification using flash column chromatography on silica gel with *n*-heptane/EtOAc (1/0 to 1/9) as eluent, yielded **15** as an orange solid (42 mg, 79%). mp = 51°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.37 (s, 2H), 4.61 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.82 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 69.8, 81.8, 115.8, 116.8, 119.8, 122.0, 131.1, 143.8.

Experimental part of the compound synthesis described in the ChemSusChem paper

General procedure

Amine (1.2 equiv.) and aryl or heteroaryl halide (1 equiv.) were added to an aqueous solution of TPGS-750-M (2 wt %, 1 mL/mmol). The mixture was degassed by bubbling Argon (5 min). NaOt-Bu (97% purity, 2 equiv.), Cu(OTf)₂ (10%), dipivaloylmethane (20%) and D-glucose (10%) were added and the resulting mixture was stirred (at 1200 rpm) at room temperature or 50 °C (24 h). The mixture was extracted twice with 3 mL of ethyl acetate. The combined organic layers were evaporated and the crude residue was purified by chromatographic column on silica gel using *n*-heptane and ethyl acetate as eluent.

N-Benzyl-3-methylaniline **3a**

Prepared following the general procedure, using Cu(OTf)₂ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL , 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-bromotoluene (60.6 μL , 0.500 mmol), benzylamine (65.6 μL , 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt

%, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (95:5), yielded **3a** as a yellow oil (81 mg, 82%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.30 (s, 3H), 3.90 – 4.06 (br s, 1H), 4.34 (s, 2H), 6.46 – 6.59 (m, 3H), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27 – 7.41 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.7, 48.4, 110.0, 113.6, 118.6, 127.2, 127.6, 128.6, 129.2, 139.1, 139.6, 148.3.

3-Methyl-*N*-(3-phenylpropyl)aniline **3b**

Prepared following the general procedure, using Cu(OTf)₂ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL, 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-bromotoluene (60.6 μL, 0.500 mmol), 3-phenylpropylamine (85.4 μL, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (95:5), yielded **3b** as a yellow oil (93 mg, 84%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.92-2.02 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.76 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.52-3.62 (br s, 1H), 6.41 – 6.43 (m, 2H), 6.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.7, 7.5 Hz, 1H), 7.20-7.23 (m, 3H), 7.25-7.34 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.7, 31.1, 33.4, 43.4, 109.9, 113.5, 118.2, 125.9, 128.4, 129.1, 139.0, 141.7, 148.4; HRMS (M+H⁺) 226.1597 (calcd for C₁₆H₁₉NH⁺ 226.1590).

2-Methoxy-*N*-(3-phenylpropyl)aniline **3ca**

Prepared following the general procedure at 50 °C, using Cu(OTf)₂ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL, 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 2-bromoanisole (62.3 μL, 0.500 mmol), 3-phenylpropylamine (85.4 μL, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (95:5), yielded **3ca** as a yellow oil (58 mg, 48%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.01 (quin, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.34 (br s, 1H), 6.59 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.66 (td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.87 (td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.21 – 7.23 (m, 3H), 7.28 – 7.32 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 31.1, 33.4, 43.1, 55.4, 109.4, 109.8, 116.2, 121.3, 125.9, 128.4, 128.5, 138.4, 141.8, 146.8.

3-Methoxy-*N*-(3-phenylpropyl)aniline **3cb**

Prepared following the general procedure, using Cu(OTf)₂ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL, 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-bromoanisole (63.6 μL, 0.500 mmol), 3-phenylpropylamine (85.4 μL, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (49:1 to 4:1), yielded **3cb** as a yellow oil (106 mg, 88%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.96 (quin, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.14 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.21 (ddd, *J* = 8.0, 2.4, 0.6 Hz, 1H), 6.27 (ddd, *J* = 8.0, 2.4, 0.6 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 – 7.23 (m, 3H), 7.29 – 7.32 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 31.1, 33.4, 43.4, 55.1, 98.7, 102.3, 106.0, 126.0, 128.4, 128.5, 130.0, 141.7, 149.8, 160.9.

4-Methoxy-*N*-(3-phenylpropyl)aniline **3cc**

Prepared following the general procedure, using Cu(OTf)₂ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL, 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 4-bromoanisole (62.8 μL, 0.500 mmol), 3-phenylpropylamine (85.4 μL, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.5 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (9:1), yielded **3cc** as an orange oil (111 mg, 92%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.95 (quin, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 6.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.20 – 7.22 (m, 3H), 7.28 – 7.32 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 31.2, 33.5, 44.5, 55.9, 114.1, 114.9, 126.0, 128.4, 128.5, 141.8, 142.7, 152.1.

4-[(3-Phenylpropyl)amino]-benzeneMeOH **3d**

Prepared following the general procedure at 50 °C, using Cu(OTf)₂ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL, 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 4-bromobenzyl alcohol (93.5 mg, 0.500 mmol), 3-phenylpropylamine (85.4 μL, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000

mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (9:1 to 3:2), yielded **3d** as a colorless oil (110 mg, 91%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.96 (quin., *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.20 – 7.23 (m, 3H), 7.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 31.0, 33.4, 65.5, 112.7, 126.0, 128.4, 128.5, 128.9, 129.6, 141.6, 148.1.

4-(Methylsulfanyl)-*N*-(3-phenylpropyl)aniline **3e**

Prepared following the general procedure, using Cu(OTf)₂ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL, 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 4-bromothioanisole (101.5 mg, 0.500 mmol), 3-phenylpropylamine (85.4 μL, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (49:1 to 9:1), yielded **3e** as a colorless oil (92 mg, 71%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.00 (quin., *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.68 (br s, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.24 – 7.30 (m, 5H), 7.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 19.3, 31.0, 33.4, 43.4, 113.4, 124.0, 126.0, 128.4, 128.5, 131.7, 141.6, 147.3.

3-Chloro-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]aniline **3f**

Prepared following the general procedure, using Cu(OTf)₂ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL, 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-chlorobromobenzene (58.7 μL, 0.500 mmol), 2-(4-methoxyphenyl)ethan-1-amine (88.0 μL, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (9:1), yielded **3f** as a yellow oil (106 mg, 81%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.34 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.45 (ddd, *J* = 8.0, 2.1, 0.6 Hz, 1H), 6.58 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.66 (ddd, *J* = 8.0, 2.1, 0.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 34.4, 45.0, 55.3, 111.3, 112.5, 114.1, 117.2, 129.7, 130.2, 130.9, 135.1, 149.2, 158.3. HR-MS (M+H⁺) 262.0999 (calcd for C₁₅H₁₆ClNOH⁺ 262.0993).

N-Benzyl-3-fluoroaniline **3ga**

Prepared following the general procedure, using Cu(OTf)₂ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL, 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-bromofluorobenzene (55.8 μL, 0.500 mmol), benzylamine (65.6 μL, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (49:1 to 9:1), yielded **3ga** as an orange oil (64 mg, 64%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.16 (br s, 1H), 4.32 (s, 2H), 6.33 (td, *J* = 11.5, 2.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.44 (m, 2H), 7.08 – 7.13 (m, 1H), 7.29 – 7.33 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -112.8; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 48.2, 99.5 (d, *J* = 25 Hz), 103.9 (d, *J* = 25 Hz), 108.7 (d, *J* = 2 Hz), 127.4, 127.5, 128.7, 130.3 (d, *J* = 10 Hz), 138.8, 149.9 (d, *J* = 10 Hz), 164.2 (d, *J* = 243 Hz).

3-Fluoro-*N*-[(3,4,5-trifluorophenyl)methyl]aniline **3gb**

Prepared following the general procedure at 50 °C, using Cu(OTf)₂ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL, 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-bromofluorobenzene (55.8 μL, 0.500 mmol), (3,4,5-trifluorophenyl)methanamine (73.2 μL, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (9:1), yielded **3gb** as a yellow oil (80 mg, 62%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.28 (br s, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.24 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.43 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.10 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -162.0, -133.6, -112.4; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 47.0, 99.8 (d, *J* = 26 Hz), 104.7 (d, *J* = 22 Hz), 108.8 (d, *J* = 3 Hz), 110.7 (d, *J* = 16 Hz), 130.5 (d, *J* = 10 Hz), 135.6, 137.6, 149.1, 150.3, 152.8, 162.8, 165.3.

N-[2-(4-Methoxyphenyl)ethyl]-3-(trifluoromethyl)aniline 3h

Prepared following the general procedure, using Cu(OTf)₂ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL, 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-bromobenzotrifluoride (69.9 μL, 0.500 mmol), 2-(4-methoxyphenyl)ethan-1-amine (88.0 μL, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (95:5), yielded **3h** as a yellow oil (89 mg, 61%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.78 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.29 (br s, 2H), 3.71 (s, 3H), 6.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -62.9; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 34.3, 45.0, 55.3, 109.0 (q, *J* = 4.4 Hz), 113.7 (q, *J* = 4.4 Hz), 114.2, 115.9, 124.4 (q, *J* = 272.2 Hz), 129.6, 129.7, 130.8, 131.6 (q, *J* = 32.2 Hz), 148.3, 158.4.

4-(Benzylamino)benzonitrile 3i

Prepared following the general procedure, using Cu(OTf)₂ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL, 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 4-bromobenzonitrile (91.0 mg, 0.500 mmol), benzylamine (65.6 μL, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (9:1 to 7:3), yielded **3i** as a white solid (90 mg, 87%). mp = 63-64°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.38 (s, 2H), 4.60 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.29 – 7.39 (m, 5H), 7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 47.5, 99.2, 112.4, 127.3, 127.7, 128.9, 133.7, 137.8, 151.1.

4-[(3-phenylpropyl)amino]benzamide 3j

Prepared following the general procedure at 50 °C, using Cu(OTf)₂ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL, 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 4-bromobenzamide (100 mg, 0.500 mmol), 3-phenylpropylamine (85.4 μL, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (1:1 to 0:1), yielded **3j** as a white solid (115 mg, 90%). mp = 132-134°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.84 (quin., *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.02 – 3.08 (m, 2H), 6.20 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (br s, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.53 (br s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 30.9, 33.1, 42.4, 111.0, 121.2, 126.2, 128.8, 129.6, 142.3, 151.9, 168.5.

tert-Butyl 3-(benzylamino)benzoate 3k

Prepared following the general procedure, using Cu(OTf)₂ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL, 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), *tert*-butyl 3-bromobenzoate (96.6 μL, 0.500 mmol), benzylamine (65.6 μL, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (95:5 to 4:1), yielded **3k** as a yellow solid (93 mg, 65%). mp = 74-75°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.58 (s, 9H), 4.17 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 6.77 (ddd, *J* = 7.9, 2.5, 0.9, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.27 – 7.39 (m, 7H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 28.2, 48.3, 80.7, 113.6, 116.7, 118.2, 127.4, 127.6, 128.7, 129.0, 133.0, 139.1, 148.0, 166.1.

1-{4-[(3-phenylpropyl)amino]phenyl}ethan-1-one 3l

Prepared following the general procedure at 50 °C, using Cu(OTf)₂ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL, 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 4-bromoacetophenone (99.5 mg, 0.500 mmol), 3-phenylpropylamine (85.4 μL, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (95:5 to 7:3), yielded **3l** as a yellow solid (106 mg, 84%). mp = 100-101°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.03 (quin., *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.26 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.32 (s, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.24 – 7.31 (m, 3H), 7.36

(t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 26.0, 30.7, 33.3, 42.7, 111.3, 126.1, 126.6, 128.4, 128.6, 130.8, 141.3, 152.2, 196.3.

3-(propylamino)benzaldehyde **3ma**

Prepared following the general procedure at 50 °C, using $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL , 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-bromobenzaldehyde (58.6 μL , 0.50 mmol), propylamine (205.5 μL , 2.500 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (95:5), yielded **3ma** as a yellow oil (39 mg, 48%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.65 (sex., $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.82 (br s, 1H), 6.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 9.91 (s, 1H) ; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 11.6, 22.5, 45.7, 111.2, 119.3, 119.9, 129.7, 137.5, 148.9, 193.0 ; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 164.1068 (calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NOH}^+$ 164.1070).

3-[(3-phenylpropyl)amino]benzaldehyde **3mb**

Prepared following the general procedure at 50 °C, using $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL , 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-bromobenzaldehyde (58.6 μL , 0.500 mmol), 3-phenylpropylamine (213.5 μL , 1.500 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (9:1), yielded **3mb** as a yellow oil (76 mg, 63%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.03 (quin., $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.15 (br s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 7.9$ Hz, 3H), 9.95 (s, 1H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 30.7, 33.3, 43.4, 111.5, 119.4, 120.1, 128.4, 128.5, 129.7, 137.5, 141.4, 148.6, 192.9 ; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 240.1387 (calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NOH}^+$ 240.1383).

3-(diethoxymethyl)-*N*-(3-phenylpropyl)aniline **3n**

Prepared following the general procedure, using $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL , 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-bromobenzaldehyde diethyl acetal (102.0 μL , 0.500 mmol), 3-phenylpropylamine (85.4 μL , 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (9:1), yielded **3n** as a colorless oil (95 mg, 61%). ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1.23 (t, $J = 8.4$ Hz, 6H), 1.94 (quin., $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.54 (quin., $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.65 (quin., $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.38 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.71 – 7.74 (m, 2H), 7.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 14.1, 29.3, 30.8, 33.0, 43.0, 61.1, 102.3, 110.7, 112.7, 114.8, 125.4, 128.0, 128.1, 128.4, 139.7, 141.9, 148.9 ; HR-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 314.2111 (calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{H}^+$ 314.2115).

3-chloro-5-nitro-*N*-(3-phenylpropyl)aniline **3o**

Prepared following the general procedure at 50 °C, using $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL , 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 1-bromo-3-chloro-5-nitrobenzene (118.2 mg, 0.500 mmol), 3-phenylpropylamine (85.4 μL , 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (95:5), yielded **3o** as an orange oil (101 mg, 69%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.03 (quin., $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.19 – 3.25 (m, 2H), 4.11 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.24 – 7.30 (m, 4H), 7.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.50 (s, 1H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 30.4, 33.2, 43.1, 105.2, 111.6, 117.5, 126.3, 128.4, 128.6, 135.7, 141.0, 149.5, 149.7 ; HR-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 291.0889 (calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{H}^+$ 291.0895).

4-methanesulfonyl-*N*-(3-phenylpropyl)aniline **3p**

Prepared following the general procedure, using Cu(OTf)₂ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL, 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 4-bromophenyl methyl sulfone (117.5 mg, 0.500 mmol), 3-phenylpropylamine (85.4 μL, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (4:1 to 1:1), yielded **3p** as a white solid (122 mg, 84%). mp = 143-145°C ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.98 (quin., *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.20 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.64 (br s, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.18 – 7.23 (m, 3H), 7.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 30.4, 33.2, 42.9, 45.1, 112.1, 126.2, 127.5, 128.4, 128.6, 129.4, 141.1, 152.0.

4-pentafluorosulfanyl-*N*-(3-phenylpropyl)aniline **3q**

Prepared following the general procedure, using Cu(OTf)₂ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL, 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 1-bromo-4-(pentafluorosulfanyl)benzene (70.8 mg, 0.500 mmol), 3-phenylpropylamine (85.4 μL, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (49:1 to 9:1), yielded **3q** as a white solid (66 mg, 78%). mp = 65-67°C ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.01 (quin., *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.19 – 3.24 (m, 2H), 4.06 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.24 – 7.30 (m, 3H), 7.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 30.6, 33.3, 42.8, 110.9, 126.2, 127.3 (quin., *J* = 4 Hz), 128.4, 128.6, 141.2, 143.2 (t, *J* = 16 Hz), 150.1 ; HR-MS (*M*+*H*⁺) 338.1001 (calcd for C₁₅H₁₆F₅NSH⁺ 338.0996).

4-Methoxy-*N*-propylaniline **3r**

Prepared following the general procedure, using Cu(OTf)₂ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL, 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 4-bromoanisole (62.8 μL, 0.500 mmol), propylamine (205.5 μL, 2.500 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (49:1 to 4:1), yielded **3r** as a yellow oil (55 mg, 67%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.63 (sex, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.00 – 3.11 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 6.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 11.7, 22.9, 46.8, 55.9, 114.1, 114.9, 152.0.

6-[(3-methoxyphenyl)amino]hexan-1-ol **3sb**

Prepared following the general procedure, using Cu(OTf)₂ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL, 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-bromoanisole (63.6 μL, 0.500 mmol), 6-aminohexanol (70.3 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (9:1 to 1:1), yielded **3sb** as a colorless oil (66 mg, 59%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.40 – 1.43 (m, 4H), 1.56 – 1.64 (m, 4H), 3.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.64 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.16 (s, 1H), 6.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 25.6, 27.0, 29.5, 32.7, 43.9, 55.1, 62.9, 98.7, 102.2, 106.0, 129.9, 149.9, 160.9.

N-(3-Ethoxypropyl)-3-methoxyaniline **3sc**

Prepared following the general procedure, using Cu(OTf)₂ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL, 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-bromoanisole (63.6 μL, 0.500 mmol), 3-ethoxypropylamine (72.0 μL, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (9:1 to 7:3), yielded **3sc** as a yellow oil (64 mg, 61%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.89 (quin, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.48 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.55 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.05 (br s, 1H), 6.16 (t, *J* = 2.3 Hz), 6.22 (ddd, *J* = 8.2, 2.3, 0.6 Hz, 1H), 6.25 (ddd, *J*

= 8.2, 2.3, 0.6 Hz, 1H), 7.97 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 15.3, 29.4, 42.1, 55.1, 66.4, 69.2, 98.6, 102.2, 106.0, 130.0, 150.0, 160.9.

N-(2-Cyclohexylethyl)-4-methoxyaniline **3t**

Prepared following the general procedure, using $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL , 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 4-bromoanisole (62.8 μL , 0.500 mmol), 2-cyclohexylthian-1-amine (76.3 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (Si-C18) and water:MeOH (3:2), yielded **3t** as a white solid (58 mg, 48%). mp = 79-80°C ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.78 – 0.87 (m, 2H), 1.07 – 1.25 (m, 4H), 1.55 – 1.65 (m, 7H), 3.19 – 3.25 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 25.9, 26.2, 32.6, 32.8, 35.2, 51.7, 55.5, 115.1, 124.1, 128.5, 160.0.

N-(Cyclohexylmethyl)-3-methoxyaniline **3u**

Prepared following the general procedure, using $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL , 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-bromoanisole (63.6 μL , 0.500 mmol), cyclohexanemethylamine (78.1 μL , 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (95:5), yielded **3u** as a yellow oil (97 mg, 88%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.87-0.94 (m, 2H), 1.10-1.20 (m, 4H), 1.59-1.74 (m, 5H), 2.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.65 (br s, 1H), 3.69 (s, 3H), 6.07 (s, 1H), 6.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 26.0, 26.6, 31.3, 37.6, 50.6, 55.1, 98.6, 102.0, 105.9, 129.9, 150.1, 160.9.

3-Methoxy-*N*-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]aniline **3v**

Prepared following the general procedure, using $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL , 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-bromoanisole (63.6 μL , 0.500 mmol), 1-piperidineethanamine (86.4 μL , 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (4:1), yielded **3v** as a yellow oil (77 mg, 66%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.49 – 1.55 (m, 2H), 1.70 -1.77 (m, 4H), 2.64 – 2.73 (m, 4H), 2.79 – 2.85 (m, 2H), 3.28 – 3.56 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.16 – 6.19 (m, 1H), 6.22 – 6.29 (m, 2H), 7.04 – 7.11 (m, 1H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 23.5, 24.5, 39.5, 54.0, 55.1, 56.4, 98.7, 102.7, 105.9, 130.0, 149.4, 160.9.

N-[2-(1-Benzylpiperidin-4-yl)ethyl]aniline **3w**

Prepared following the general procedure, using $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL , 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), bromobenzene (52.7 μL , 0.500 mmol), 2-(1-benzylpiperidin-4-yl)ethan-1-amine (130.4 μL , 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (7:3 to 1:4), yielded **3w** as a colorless oil (83 mg, 57%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.28 – 1.37 (m, 3H), 1.58 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.70 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.97 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.90 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.47 (br s, 1H), 3.51 (s, 2H), 6.60 (dd, $J = 7.4, 1.0, 2\text{H}$), 6.70 (tt, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.18 (td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 4.3$ Hz, 4H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 32.4, 33.7, 36.4, 41.5, 53.8, 63.5, 112.7, 117.2, 126.9, 128.2, 129.2, 129.3, 138.6, 148.5.

N-Cyclohexyl-3-methylaniline **3xa**

Prepared following the general procedure at 50 °C, using $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL , 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-bromotoluene (60.6 μL , 0.500 mmol), cyclohexanamine (68.7 μL , 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (95:5), yielded **3xa** as a colorless oil (58 mg, 62%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.14 – 1.46 (m, 6H), 1.75 – 1.82 (m, 2H), 2.05 – 2.10 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 3.23 – 3.31 (m, 1H), 3.42 –

3.51 (br s, 1H), 6.42 – 6.44 (m, 2H), 6.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 21.7, 25.1, 26.0, 33.6, 51.7, 110.3, 113.9, 117.8, 129.2, 139.0, 147.5; HR-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 190.1595 (calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NH}^+$ 190.1590).

N-Cyclohexyl-3-(trifluoromethyl)aniline **3xb**

Prepared following the general procedure at 50 °C, using $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL , 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-bromobenzotrifluoride (69.9 μL , 0.500 mmol), cyclohexanamine (68.7 μL , 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (49:1), yielded **3xb** as a yellow oil (83 mg, 68%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22-1.30 (m, 2H), 1.35-1.46 (m, 2H), 1.65-1.70 (m, 1H), 1.75-1.81 (m, 2H), 2.04-2.08 (m, 2H), 3.26-3.31 (m, 1H), 3.73 (s, 1H), 6.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H) ; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -62.9 ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 24.9, 25.8, 33.3, 51.5, 109.1 (q, $J = 3.7$ Hz), 113.1 (q, $J = 3.7$ Hz), 115.9, 123.1, 125.8, 129.6.

3-Methoxy-*N*-(1-phenylethyl)aniline **3y**

Prepared following the general procedure at 50 °C, using $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL , 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-bromoanisole (63.6 μL , 0.500 mmol), 1-phenylethylamine (76.4 μL , 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (49:1 to 9:1), yielded **3y** as a white solid (63 mg, 56%). mp = 84-86 °C ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.52 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.79 (br s, 1H), 4.49 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.09 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.17 (dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 24.9, 53.6, 55.0, 99.5, 102.6, 106.6, 125.9, 126.9, 128.7, 129.8, 145.1, 148.6, 160.7.

Ethyl ({2-[(3-methoxyphenyl)amino]ethyl})amine **3za**

Prepared following the general procedure at 50 °C, using $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL , 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-bromoanisole (63.6 μL , 0.500 mmol), *N*-ethylethylenediamine (265.5 μL , 2.50 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and ethyl acetate/MeOH (4:1), yielded **3za** as an orange oil (69 mg, 71%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.75 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.31 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 42.5, 43.7, 47.9, 55.1, 98.9, 102.8, 106.0, 130.0, 149.5, 160.9.

N-{2-[(3-Methoxyphenyl)amino]ethyl}aniline **3zb**

Prepared following the general procedure, using $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL , 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-bromoanisole (63.6 μL , 0.500 mmol), *N*-(2-aminoethyl)aniline (78.6 μL , 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (9:1 to 7:3), yielded **3zb** as an orange oil (98 mg, 81%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.40 (s, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.88 (br s, 2H), 6.23 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.28 (ddd, $J = 8.0, 2.3, 0.8$, 1H), 6.33 (ddd, $J = 8.0, 2.3, 0.8$, 1H), 6.67 (dd, $J = 7.3, 0.9$, 2H), 6.76 (td, $J = 7.3, 0.9$, 1H), 7.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21 (td, $J = 7.3, 0.9$ Hz, 2H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 43.3, 55.1, 99.1, 103.0, 106.2, 113.1, 117.9, 129.4, 130.1, 148.1, 149.5, 161.0.

N-(3-Phenylpropyl)-pyridin-2-amine **4a**

Prepared following the general procedure, using $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL , 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 2-bromopyridine (47.9 μL , 0.500 mmol), 3-phenylpropylamine (85.4 μL , 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-

heptane/ethyl acetate (3:2), yielded **4a** as a yellow oil (77 mg, 73%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.96 (quin, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.27 – 3.31 (m, 2H), 4.60 (br s, 1H), 6.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.55 – 7.58 (m, 1H), 7.18 – 7.21 (m, 3H), 7.27 – 7.31 (m, 2H), 7.38 – 7.43 (m, 1H), 8.06 – 8.11 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 31.2, 33.3, 41.7, 106.4, 112.8, 126.0, 128.4, 128.5, 137.5, 141.6, 148.1, 158.8.

N-[2-(1-Benzylpiperidin-4-yl)ethyl]pyridine-2-amine **4b**

Prepared following the general procedure, using $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL , 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 2-bromopyridine (47.9 μL , 0.500 mmol), 2-(1-benzylpiperidin-4-yl)ethan-1-amine (130.4 μL , 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (4:1 to 0:1), yielded **4b** as a white solid (106 mg, 72%). mp = 93–94 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 – 1.36 (m, 3H), 1.56 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.69 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 1.94 (td, $J = 11.5$, 2.4 Hz, 2H), 2.87 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.26 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 4.44 (s, 1H), 6.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.54 (ddd, $J = 7.2$, 5.0, 0.9 Hz, 1H), 7.23 – 7.25 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H), 7.40 (ddd, $J = 8.4$, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 8.06 (ddd, $J = 5.0$, 1.9, 0.9 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 32.3, 33.5, 36.3, 39.9, 53.8, 63.5, 106.4, 112.7, 126.9, 128.1, 129.2, 137.4, 138.6, 148.3, 158.9. HR-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 296.2118 (calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{H}^+$ 296.2121).

N-[2-(Piperidin-1-yl)ethyl]pyridin-3-amine **4c**

Prepared following the general procedure, using $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL , 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-bromopyridine (48.2 μL , 0.500 mmol), 1-piperidineethanamine (86.4 μL , 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and ethyl acetate/MeOH (9:1 to 4:1), yielded **4c** as an orange oil (43 mg, 42%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.51 (quin, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.71 (quin, $J = 5.8$ Hz, 4H), 2.65 – 2.70 (m, 4H), 2.83 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.32 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.55 (br s, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.4$, 1.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.4$, 4.5 Hz, 1H), 7.92 – 7.93 (br s, 1H), 8.02 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 24.0, 25.5, 39.7, 54.3, 56.9, 118.9, 123.7, 135.9, 138.5, 144.5. HR-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 206.1654 (calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{H}^+$ 206.1652).

N-Cyclohexylpyridin-3-amine **4d**

Prepared following the general procedure, using $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL , 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-bromopyridine (48.2 μL , 0.500 mmol), cyclohexanamine (68.7 μL , 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (1:1), yielded **4d** as a white solid (81 mg, 92%). mp = 106–107 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24 – 1.41 (m, 5H), 1.65 – 1.69 (m, 1H), 1.78 – 1.81 (m, 2H), 2.00 – 2.03 (m, 2H), 3.27 – 3.31 (m, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 8.35 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 24.9, 25.8, 33.2, 51.4, 118.7, 136.4, 138.1.

2-Chloro-*N*-[2-(3-fluorophenyl)ethyl]pyridin-4-amine **4e**

Prepared following the general procedure, using $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL , 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 4-bromo-2-chloropyridine (55.5 μL , 0.500 mmol), 3-fluorophenethylamine (78.3 μL , 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (4:1), yielded **4e** as a white solid (100 mg, 80%). mp = 102–103 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.91 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.43 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.37 (s, 1H), 6.34 (dd, $J = 5.8$, 2.2 Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.89 – 6.98 (m, 3H), 7.26 – 7.32 (m, 1H), 7.93 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -112.7; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 34.7 (d, $J = 2$ Hz), 43.5, 106.2, 107.3, 113.8 (d, $J = 21$ Hz), 115.6 (d, $J = 21$ Hz), 124.3 (d, $J = 2$ Hz), 130.3 (d, $J = 9$ Hz), 140.7 (d, $J = 7$ Hz), 149.4, 152.4, 155.0, 163.0 (d, $J = 247$ Hz). HR-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 251.0744 (calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{H}^+$ 251.0746).

N-[2-(4-Methoxyphenyl)ethyl]pyrimidin-2-amine 4f

Prepared following the general procedure at 50 °C, using Cu(OTf)₂ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL, 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 2-bromopyrimidine (79.5 mg, 0.500 mmol), 2-(4-methoxyphenyl)ethan-1-amine (88.0 μL, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (2:1 to 1:1), yielded **4f** as a yellow solid (57 mg, 50%). mp = 84-85 °C ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.64 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 5.03 (s, 1H), 6.51 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.27 (s, 2H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 34.8, 42.8, 55.3, 110.6, 114.0, 129.8, 131.2, 158.0, 158.2, 162.3.

N-Benzylpyrimidin-5-amine 4g

Prepared following the general procedure at 50 °C, using Cu(OTf)₂ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL, 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 5-bromopyrimidine (79.5 mg, 0.500 mmol), benzylamine (65.6 μL, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and ethyl acetate, yielded **4g** as a yellow solid (77 mg, 84%). mp = 110-111 °C ; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.41 (s, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.34 – 7.41 (m, 4H), 8.16 (s, 2H), 8.40 (s, 1H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 46.0, 126.9, 127.0, 128.4, 138.2, 140.2, 143.0, 145.8.

N-[2-(3-Fluorophenyl)ethyl]pyrazin-2-amine 4h

Prepared following the general procedure, using Cu(OTf)₂ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL, 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 2-bromopyrazine (45.2 μL, 0.500 mmol), 3-fluorophenethylamine (78.3 μL, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (4:1 to 1:1), yielded **4h** as a yellow oil (84 mg, 77%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.93 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.64 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.63 (s, 1H), 6.90 – 6.95 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 – 7.30 (m, 1H), 7.83 (d, *J* = 16.8 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H) ; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -113.1 ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 35.3, 42.3, 113.5 (d, *J* = 21 Hz), 115.6 (d, *J* = 21 Hz), 124.5 (d, *J* = 3 Hz), 130.1 (d, *J* = 8 Hz), 132.3, 133.0, 141.5 (d, *J* = 8 Hz), 142.0, 154.4, 163.0 (d, *J* = 246 Hz).

N-[2-(4-Methoxyphenyl)ethyl]thiophen-3-amine 4i

Prepared following the general procedure, using Cu(OTf)₂ (18.0 mg, 0.050 mmol), dipivaloylmethane (20.9 μL, 0.100 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-bromothiophene (46.8 μL, 0.500 mmol), 2-(4-methoxyphenyl)ethan-1-amine (88.0 μL, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (9:1 to 7:3), yielded **4i** as an orange oil (68 mg, 58%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.33 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.64 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 6.00 (dd, *J* = 3.1, 1.5 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.15 – 7.17 (m, 3H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 34.7, 47.5, 55.3, 95.9, 114.1, 120.0, 125.2, 129.7, 131.3, 148.4, 158.3.

Experimental part of the compound synthesis described in the paper in revision in *Chem. Eur. J.*

General procedure

Nucleophile (1.2 equiv.) and aryl or heteroaryl halide (1 equiv.) were added to an aqueous solution of TPGS-750-M (2 wt %, 1 mL/mmol). The mixture was degassed by bubbling Argon (5 min). NaOt-Bu (97% purity, 2 equiv.), CuBr₂ (10 mol%), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (10 mol%) and D-glucose (10 mol%) were added and the resulting mixture was stirred (at 1200 rpm) at room temperature or 50 °C (20 h). The mixture was extracted twice with 3 mL of isopropyl acetate. The

combined organic layers were evaporated and the crude residue was purified by chromatographic column on silica gel using *n*-heptane and ethyl acetate as eluent.

4-Methoxy-*N*-(3-methylphenyl)benzamide **3a**

Prepared following the general procedure, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodotoluene (64.2 μL, 0.500 mmol), 4-methoxybenzamide (90.7 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (7:3), yielded **3a** as a white solid (98 mg, 0.405 mmol, 81%). mp = 117-119 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.34 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.95-6.97 (m, 3H), 7.25 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.87 (br s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 21.5, 55.4, 113.9, 117.2, 120.8, 125.1, 127.2, 128.8, 128.9, 138.0, 138.9, 162.4, 165.2.

“Greener” work-up on 0.5 mmol scale:

The reaction media was extracted with isopropyl acetate and then filtered through a cotton-wool. The filtrate was concentrated under vacuum and diluted in isopropanol. The solution was poured in cold water and the precipitated was filtered, to yield **3a** as a white solid (81 mg, 0.336 mmol, 67%).

N-(2-Methoxyphenyl)benzamide **3b**

Prepared following the general procedure, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 2-iodotoluene (65.4 μL, 0.500 mmol), benzamide (72.7 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (4:1), yielded **3b** as a colorless oil (107 mg, 0.471 mmol, 94%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.96 (s, 3H), 6.94-7.12 (m, 3H), 7.50-7.58 (m, 3H), 7.91-7.94 (m, 2H), 8.55-8.58 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 56.0, 110.1, 121.4, 124.1, 127.3, 128.0, 129.0, 131.9, 135.6, 148.3, 165.5.

N-(4-Methoxyphenyl)-4-(trifluoromethyl)benzamide **3c**

Prepared following the general procedure, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 4-iodoanisole (117.0 mg, 0.500 mmol), 4-trifluoromethylbenzamide (113.5 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (4:1 to 3:2), yielded **3c** as a white solid (102 mg, 0.345 mmol, 69%). mp = 219-221 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.75 (s, 3H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 10.35 (br s, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) δ ppm -61.3; ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ ppm 55.7, 114.3, 122.5, 123.1, 125.8 (q, *J* = 3.7 Hz), 129.0, 130.7 (q, *J* = 31.5 Hz), 132.3, 139.3, 156.3, 164.4.

N-(3-Methoxyphenyl)benzamide **3d**

Prepared following the general procedure, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodoanisole (59.7 μL, 0.500 mmol), benzamide (72.7 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (4:1), yielded **3d** as a white solid (95 mg, 0.418 mmol, 84%). mp = 110-113 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.82 (s, 3H), 6.95 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 2.4 Hz, 0.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.30 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ ppm 55.6, 106.0, 110.8, 112.5, 127.2, 129.0, 130.0, 132.1, 135.2, 139.4, 160.5, 166.0.

N-(4-Chlorophenyl)-4-methoxybenzamide 3e

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 1-chloro-4-iodobenzene (119.2 μL, 0.500 mmol), 4-methoxybenzamide (90.7 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and dichloromethane/ethyl acetate (9:1), yielded **3e** as a white solid (84 mg, 0.321 mmol, 64%). mp = 208-210 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.85 (s, 3H), 7.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 10.20 (br s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ ppm 55.9, 114.1, 122.3, 127.2, 127.5, 128.9, 130.1, 138.8, 162.5, 165.4.

N-(2-Cyanophenyl)benzamide 3f

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 2-iodobenzonitrile (114.5 mg, 0.500 mmol), benzamide (72.7 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (9:1 to 4:1), yielded **3f** as a white solid (65 mg, 0.292 mmol, 58%). mp = 156-157 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.59-7.67 (m, 3H), 7.94 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 102.2, 116.5, 121.1, 124.3, 127.2, 129.1, 132.2, 132.7, 133.7, 140.7, 165.5.

4-Bromo-N-(4-methoxyphenyl)benzamide 3g

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 4-iodoanisole (117.0 mg, 0.500 mmol), 4-bromobenzamide (120.0 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (7:3), yielded **3g** as a white solid (106 mg, 0.348 mmol, 70%). mp = 224-226 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.74 (s, 3H), 6.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 10.19 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 55.7, 114.2, 122.5, 125.6, 130.2, 131.8, 132.5, 134.6, 156.1, 164.5.

N-(3-Methoxyphenyl)-3-(methylsulfanyl)benzamide 3h

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodoanisole (59.7 μL, 0.500 mmol), 3-(methylsulfanyl)benzamide (100.3 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (7:3), yielded **3h** as a white solid (84 mg, 0.307 mmol, 61%). mp = 103-105 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.34 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 6.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.81 (br s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 15.6, 55.3, 105.9, 110.7, 112.4, 123.1, 124.9, 129.0, 129.6, 129.8, 135.7, 139.1, 140.0, 160.2, 165.5; HRMS (M+H⁺) 274.0888 (calcd for C₁₅H₁₅NO₂SH⁺ 274.0896).

N-(3-Methoxyphenyl)-3-nitrobenzamide 3i

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodoanisole (59.7 μL, 0.500 mmol), 3-nitrobenzamide (99.7 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (7:3), yielded **3i** as a yellow solid (90 mg, 0.329 mmol, 66%). mp = 124-125 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.80 (s, 3H), 6.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.66 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.21-8.24 (m, 2H),

8.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 55.4, 106.3, 111.1, 112.7, 121.8, 126.4, 129.9, 130.1, 133.4, 136.5, 138.5, 148.2, 160.3, 163.4.

N-(3-Methoxyphenyl)-3-nitrobenzamide **3j**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr_2 (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL , 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodoanisole (59.7 μL , 0.500 mmol), 3-(dimethylamino)benzamide (98.5 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (7:3), yielded **3j** as a white solid (99 mg, 0.367 mmol, 73%). mp = 108-109 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.00 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 6.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.30 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.90 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 40.5, 55.3, 105.6, 110.5, 111.3, 112.1, 113.8, 115.5, 129.3, 129.7, 135.9, 139.4, 150.8, 160.2, 166.6.

N-(3-Cyanophenyl)benzamide **3k**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr_2 (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL , 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodobenzonitrile (114.5 mg, 0.500 mmol), benzamide (72.7 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (7:3), yielded **3k** as a white solid (102 mg, 0.461 mmol, 92%). mp = 138-139 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.54-7.58 (m, 4H), 7.62 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 8.04-8.07 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 10.56 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 112.0, 119.2, 123.4, 125.3, 127.6, 128.2, 129.0, 130.6, 132.4, 134.8, 140.5, 166.4.

Scale up :

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr_2 (223.4 mg, 1.000 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (157.7 μL , 1.000 mmol), D-Glucose (180.2 mg, 1.000 mmol), 3-iodobenzonitrile (2.290 g, 10.000 mmol), benzamide (1.454 g, 12.000 mmol) and NaOt-Bu (1.982 g, 20.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 10.00 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (7:3), yielded **3k** as a white solid (1.740 g, 7.829 mmol, 78%).

N-(3-Acetylphenyl)-4-(trifluoromethyl)benzamide **3l**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr_2 (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL , 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 1-(3-iodophenyl)ethan-1-one (69.6 μL , 0.500 mmol), 4-trifluoromethylbenzamide (113.5 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (7:3), yielded **3l** as a white solid (102 mg, 0.461 mmol, 92%). mp = 137-138 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.60 (s, 3H), 7.50 (t, $J = 8.0$ Hz), 7.73-7.76 (m, 3H), 8.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.40 (s, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -63.0; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 26.7, 119.7, 120.9 (q, $J = 279.6$ Hz), 124.9, 125.1, 125.9 (q, $J = 3.7$ Hz), 127.7, 129.6, 133.8 (q, $J = 33.0$ Hz), 137.8, 137.9, 138.3, 164.7, 198.0.

N-(3-Acetylphenyl)-4-(trifluoromethyl)benzamide **3m**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr_2 (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL , 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-bromoiodobenzene (64.0 μL , 0.500 mmol), benzamide (72.7 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (7:3), yielded **3m** as a white solid (110 mg, 0.397 mmol, 79%). mp = 106-108 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.01 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.86 (br s,

1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 118.8, 122.7, 123.3, 127.1, 128.8, 130.3, 132.1, 134.5, 139.2, 165.9.

N-(3-Acetylphenyl)-4-(trifluoromethyl)benzamide **3n**

Prepared following the general procedure, using CuBr_2 (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL , 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 4-iodobenzotrifluoride (73.5 μL , 0.500 mmol), benzamide (72.7 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (4:1), yielded **3n** as a white solid (119 mg, 0.449 mmol, 90%). mp = 207-210 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.52 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.93 (br s, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -62.1; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ ppm 119.7, 123.0, 125.1, 126.3 (q, J = 32.7 Hz), 126.4 (q, J = 3.6 Hz), 127.1, 129.0, 132.3, 134.4, 141.0, 165.8.

N-(Naphthalen-2-yl)benzamide **3o**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr_2 (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL , 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 2-iodonaphthalene (127.0 mg, 0.500 mmol), benzamide (72.7 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (7:3), yielded **3o** as a white solid (110 mg, 0.443 mmol, 89%). mp = 159-161 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.43 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53-7.63 (m, 3H), 7.83-7.92 (m, 4H), 8.03 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 10.46 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 117.1, 121.5, 125.3, 126.9, 127.8, 127.9, 128.2, 128.6, 128.9, 130.5, 132.1, 133.8, 135.4, 137.3, 166.3.

N-(2,4-Difluorophenyl)-4-methoxybenzamide **3p**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr_2 (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL , 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 2,4-difluoroiodobenzene (60.0 μL , 0.500 mmol), 4-methoxybenzamide (90.7 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (4:1), yielded **3p** as a white solid (79 mg, 0.300 mmol, 60%). mp = 137-139 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.86 (s, 3H), 6.85-6.92 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.85 (br s, 1H), 7.47 (dt, J = 9.7 Hz, 5.9 Hz, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -115.3, -126.8; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ ppm 55.7, 103.7 (dd, J = 26.4 Hz, 23.5 Hz), 111.5 (dd, J = 3.7 Hz, 22.0 Hz), 114.3, 123.1 (dd, J = 2.2 Hz, 9.5 Hz), 126.7, 129.2, 154.2 (d, J = 11.7 Hz), 154.6 (dd, J = 581.8 Hz, 11.7 Hz), 159.9 (d, J = 11.7 Hz), 163.0, 165.2.

N-[4-(Hydroxymethyl)phenyl]benzamide **3q**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr_2 (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL , 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), (4-iodophenyl)methanol (117.0 mg, 0.500 mmol), benzamide (72.7 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (1:1), yielded **3q** as a white solid (72 mg, 0.315 mmol, 63%). mp = 153-155 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 4.47 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.14 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 10.22 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 67.9, 125.4, 132.0, 132.8, 133.6, 136.7, 140.2, 143.0, 143.1, 170.6.

2-Amino-*N*-(3-methylphenyl)benzamide **3r**

Prepared following the general procedure, using CuBr_2 (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL , 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodotoluene (64.2 μL , 0.500 mmol), anthranilamide (81.7 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg,

1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (4:1), yielded **3r** as a white solid (104 mg, 0.461 mmol, 92%). mp = 119-123 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.36 (s, 3H), 5.48 (br s, 2H), 6.66-6.74 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.74 (br s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 21.7, 116.6, 117.0, 117.7, 117.8, 121.4, 125.5, 127.4, 129.0, 132.8, 139.0, 139.2, 149.1, 167.7.

2-Amino-*N*-(3-methylphenyl)benzamide **3s**

Prepared following the general procedure, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodotoluene (64.2 μL, 0.500 mmol), acetamide (147.7 mg, 2.500 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (3:2), yielded **3s** as an orange oil (44 mg, 0.295 mmol, 59%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.04 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 6.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 21.5, 24.5, 117.3, 120.9, 125.1, 128.7, 138.1, 138.8, 169.1.

tert-Butyl 3-benzamidobenzoate **3t**

Prepared following the general procedure, using CuBr₂ (7.1 mg, 0.032 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (5.0 μL, 0.032 mmol), D-Glucose (5.7 mg, 0.032 mmol), *tert*-butyl 3-iodobenzoate (96.9 mg, 0.320 mmol), benzamide (46.3 mg, 0.380 mmol) and NaOt-Bu (63.1 mg, 0.637 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.32 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (4:1), yielded **3t** as a white solid (72 mg, 0.242 mmol, 76%). mp = 102-104 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.59 (s, 9H), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.02-8.08 (m, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 28.2, 81.3, 121.0, 124.4, 125.5, 127.1, 128.8, 129.1, 132.0, 132.9, 134.7, 138.0, 165.3, 165.9; HRMS (M+H⁺) 298.1422 (calcd for C₁₈H₁₉NO₃H⁺ 298.1438).

N-(3-Methoxyphenyl)-2-methylpropanamide **3ua**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodoanisole (59.7 μL, 0.500 mmol), isobutyramide (52.3 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (4:1), yielded **3ua** as a white solid (65 mg, 0.338 mmol, 68%). mp = 56-59 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 2.50 (sex., *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.64 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (br s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ ppm 19.6, 36.7, 55.3, 105.4, 110.2, 111.9, 129.6, 139.4, 160.1, 175.6.

N-(3-Methoxyphenyl)-2,2-dimethylpropanamide **3ub**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodoanisole (59.7 μL, 0.500 mmol), neopentanamide (60.7 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (9:1), yielded **3ub** as a white solid (56 mg, 0.268 mmol, 54%). mp = 122-124 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.31 (s, 9H), 3.80 (s, 3H), 6.65 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.38 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm -27.6, 39.7, 55.3, 105.4, 110.4, 111.9, 129.5, 139.3, 160.2, 176.7.

N-(3-Methylphenyl)-2-phenylacetamide 3va

Prepared following the general procedure, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodotoluene (64.2 μL, 0.500 mmol), 2-phenylacetamide (81.1 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (3:1), yielded **3va** as a white solid (83 mg, 0.368 mmol, 74%). mp = 90-92 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.28 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 6.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.02–7.04 (m, 1H), 7.12–7.19 (m, 2H), 7.30–7.32 (m, 3H), 7.37–7.40 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ ppm 21.6, 45.1, 117.1, 120.7, 125.5, 127.9, 129.0, 129.4, 129.7, 134.7, 137.8, 139.1, 169.2.

N-(3-Methoxyphenyl)-4-phenylbutanamide 3vb

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodoanisole (59.7 μL, 0.500 mmol), 4-phenylbutanamide (97.9 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (7:3), yielded **3vb** as a colorless oil (106 mg, 0.393 mmol, 79%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.10-2.16 (m, 2H), 2.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 4H), 7.33-7.38 (m, 3H), 7.43 (br s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 26.8, 35.1, 36.8, 55.3, 105.6, 110.1, 111.9, 126.1, 128.4, 128.5, 129.7, 139.2, 141.4, 160.2, 171.2.

1-Benzyl-N-(3-methoxyphenyl)piperidine-4-carboxamide 3w

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodoanisole (59.7 μL, 0.500 mmol), 1-benzylpiperidine-4-carboxamide (131.0 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (3:1), yielded **3w** as a colorless oil (90 mg, 0.277 mmol, 55%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.76 – 1.85 (m, 4H), 1.97 (td, *J* = 10.8 Hz, 3.4 Hz, 2H), 2.14 – 2.21 (m, 1H), 2.92 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 6.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.19 – 7.22 (m, 2H), 7.24 – 7.28 (m, 5H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ ppm 29.2, 44.8, 53.2, 55.5, 63.4, 105.6, 110.5, 112.0, 127.2, 128.4, 129.3, 129.8, 138.5, 139.4, 160.4, 173.5.

1-(4-Methoxyphenyl)azetidin-2-one 3xa

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 4-iodoanisole (117.0 μL, 0.500 mmol), azetidin-2-one (177.7 mg, 2.500 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (7:3), yielded **3xa** as a white solid (70 mg, 0.395 mmol, 79%). mp = 98-101 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.06 (t, *J* = 4.1 Hz, 2H), 3.56 (t, *J* = 4.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ ppm 36.3, 38.3, 55.7, 114.6, 117.6, 132.5, 156.2, 164.1.

1-(4-Methoxyphenyl)azetidin-2-one 3xb

Prepared following the general procedure, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 4-iodoanisole (117.0 μL, 0.500 mmol), 2-pyrrolidinone (45.6 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (1:1), yielded **3xb** as a white solid (64 mg, 0.335 mmol, 67%). mp = 113-116 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.08 (quin., *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.52 (t, *J* =

8.1 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.75 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 18.2, 32.7, 49.4, 55.7, 114.2, 122.0, 132.8, 156.8, 174.1.

1-(4-Methoxyphenyl)azetidin-2-one **3y**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr_2 (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL , 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodotoluene (64.2 μL , 0.500 mmol), *t*-butyl carbamate (70.3 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (95:5), yielded **3y** as a yellow oil (74 mg, 0.357 mmol, 71%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.52 (9H, s), 2.33 (3H, s), 6.42 (1H, s), 6.85 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 8.2, 7.4$ Hz), 7.19 (1H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 21.7, 28.5, 80.5, 115.8, 119.3, 124.0, 128.9, 138.4, 139.1, 152.9.

1-(4-Methoxyphenyl)azetidin-2-one **3z**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr_2 (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL , 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodotoluene (64.2 μL , 0.500 mmol), 2-oxazolidone (52.3 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (95:5), yielded **3z** as a white solid (60 mg, 0.339 mmol, 68%). mp = 92-94 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.34 (s, 3H), 4.01 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.43 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.20–7.28 (m, 2H), 7.36 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ ppm 21.8, 45.5, 61.5, 115.6, 119.3, 125.2, 129.1, 138.4, 139.2, 155.5.

N-(3-Methylphenyl)pyridine-3-carboxamide **4a**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr_2 (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL , 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodotoluene (64.2 μL , 0.500 mmol), niacinamide (183.2 mg, 1.500 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (2:3), yielded **4a** as an orange oil (60 mg, 0.283 mmol, 57%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.29 (s, 3H), 6.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.00 (br s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 21.7, 117.8, 121.4, 126.1, 129.2, 135.5, 135.5, 137.6, 139.3, 148.1, 152.6, 164.1.

N-(3-Methylphenyl)pyrazine-2-carboxamide **4b**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr_2 (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL , 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodotoluene (64.2 μL , 0.500 mmol), pyrazinamide (184.7 mg, 1.500 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (7:3 to 3:2), yielded **4b** as a white solid (44 mg, 0.207 mmol, 41%). mp = 95-97 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.38 (s, 3H), 6.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.8$ Hz), 7.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.62 (br s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 21.5, 116.9, 120.4, 125.7, 129.0, 137.1, 139.1, 142.3, 144.7, 147.5, 160.6.

N-(3-Methoxyphenyl)furan-3-carboxamide **4c**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr_2 (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL , 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodoanisole (59.7 μL , 0.500 mmol), furan-3-carboxamide (166.6 mg, 1.500 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (7:3), yielded **4c** as a white solid (75 mg, 0.347 mmol, 69%). mp = 146-148 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.75 (s, 3H), 6.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H),

7.00 (s, 1H), 7.24 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.88 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 55.5, 106.4, 109.5, 109.7, 112.9, 123.5, 129.9, 140.5, 144.7, 146.3, 159.9, 160.9.

N-(Thiophen-3-yl)benzamide **5a**

Prepared following the general procedure, using CuBr_2 (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL , 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodothiophene (50.8 μL , 0.500 mmol), benzamide (72.7 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (4:1), yielded **5a** as a white solid (90 mg, 0.445 mmol, 89%). mp = 155-157 °C; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.17 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.46 (t, $J = 7.2$ Hz), 7.60 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ ppm 110.4, 121.6, 123.8, 127.1, 128.3, 131.5, 134.4, 136.4, 166.6.

tert-Butyl *N*-(3-thienyl)carbamate **5b**

Prepared following the general procedure at 50 °C, using CuBr_2 (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL , 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodothiophene (50.8 μL , 0.500 mmol), *t*-butyl carbamate (70.3 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (95:5), yielded **5b** as a white solid (62 mg, 0.310 mmol, 62%). mp = 139-142 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.51 (s, 9H), 6.75 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.18-7.20 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ ppm 28.4, 107.4, 120.7, 124.6, 136.2, 152.8.

N-(Thiophen-3-yl)benzamide **5c**

Prepared following the general procedure at 50 °C, using CuBr_2 (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL , 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 2-iodothiophene (55.3 μL , 0.500 mmol), benzamide (72.7 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (9:1 to 4:1), yielded **5c** as a purple solid (60 mg, 0.296 mmol, 59%). mp = 172-173 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 6.91 (dd, $J = 5.3, 3.9$ Hz, 1H), 6.93-6.95 (m, 1H), 7.01 (dd, $J = 5.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.61 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 11.54 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 112.6, 117.9, 124.5, 128.1, 129.0, 132.4, 133.6, 140.5, 163.7.

4-Methoxy-*N*-(pyridin-3-yl)benzamide **5d**

Prepared following the general procedure at 50 °C, using CuBr_2 (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL , 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodopyridine (102.5 mg, 0.500 mmol), 4-methoxybenzamide (90.7 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by quenching with NH_3 and purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (3:7), yielded **5d** as a white solid (77 mg, 0.337 mmol, 67%). mp = 164-166 °C; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.77 (s, 3H), 6.94 ($J = 8.8$ Hz, 2H), 7.33 (dd, $J = 8.3, 4.4$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ ppm 58.6, 117.4, 127.8, 130.0, 132.6, 133.3, 140.3, 145.3, 147.8, 167.0, 171.1.

N-(4-Pyridyl)benzamide **5e**

Prepared following the general procedure at 50 °C, using CuBr_2 (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL , 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 4-iodopyridine (102.5 mg, 0.500 mmol), benzamide (72.7 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by quenching with NH_3 and purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (1:9 to 0:1), yielded **5e** as a white

solid (58 mg, 0.292 mmol, 58%). mp = 201-203 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.53-7.57 (m, 3H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.97 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H), 10.63 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm 128.3, 129.0, 132.6, 134.7, 167.0.

N-(Pyridin-2-yl)benzamide **5f**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 2-iodopyridine (53.2 mg, 0.500 mmol), benzamide (72.7 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by quenching with NH₃ and purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (3:7), yielded **5f** as an orange oil (41 mg, 0.205 mmol, 41%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.01-7.05 (m, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 8.19 (br s, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.02 (br s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 114.4, 119.9, 127.4, 128.8, 132.2, 134.4, 138.5, 147.8, 151.8, 166.1.

N-(5-Chloropyridin-2-yl)benzamide **5g**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 5-chloro-2-iodopyridine (119.7 mg, 0.500 mmol), benzamide (72.7 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by quenching with NH₃ and purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (9:1), yielded **5g** as a white solid (57 mg, 0.246 mmol, 49%). mp = 123-126 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.56 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 9.00 (br s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 115.0, 126.8, 127.3, 128.8, 132.4, 134.1, 138.1, 146.5, 150.0, 165.9.

N-(2-Chloropyridin-4-yl)benzamide **5h**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 2-chloro-4-iodopyridine (119.7 mg, 0.500 mmol), benzamide (72.7 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (7:3), yielded **5h** as a white solid (83 mg, 0.357 mmol, 71%). mp = 118-119 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.46 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.50 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (tt, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.0, 1.3 Hz, 2H), 8.22 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 112.9, 113.9, 127.3, 128.9, 132.7, 133.6, 147.3, 150.2, 152.5, 166.4.

N-(2-Chloropyridin-4-yl)-2-methylpropanamide **5i**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 2-chloro-4-iodopyridine (119.7 mg, 0.500 mmol), isobutyramide (52.3 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (65:35), yielded **5i** as a colorless oil (45 mg, 0.227 mmol, 45%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 2.59 (sept., *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 5.6 Hz), 8.40 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 19.4, 36.7, 112.7, 113.7, 147.8, 149.8, 152.3, 176.7.

N-[6-Chloro-5-(methoxymethoxy)pyridin-2-yl]benzamide **5j**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 2-chloro-6-iodo-3-(methoxymethoxy)pyridine (149.7 mg, 0.500 mmol), benzamide (72.7 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by quenching with

NH₃ and purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (9:1 to 4:1), yielded **5j** as a white solid (103 mg, 0.351 mmol, 70%). mp = 134-136 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.53 (s, 3H), 5.24 (s, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 8.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 56.6, 95.7, 113.3, 127.1, 127.2, 128.9, 132.4, 133.9, 138.6, 144.9, 146.2, 165.2; HRMS (M+H⁺) 293.0676 (calcd for C₁₄H₁₃ClN₂O₃H⁺ 293.0687).

N-[2-Chloro-6-(trifluoromethoxy)pyridin-4-yl]benzamide **5k**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (6.7 mg, 0.030 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (4.7 μL, 0.030 mmol), D-Glucose (5.4 mg, 0.030 mmol), 2-chloro-4-iodo-6-(trifluoromethoxy)pyridine (97.0 mg, 0.300 mmol), benzamide (43.6 mg, 0.360 mmol) and NaOt-Bu (59.5 mg, 0.600 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.30 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (9:1 to 4:1), yielded **5k** as a colorless oil (60 mg, 0.188 mmol, 63%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.40 (s, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -56.6; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 101.1, 112.0, 119.9 (q, *J* = 262.6 Hz), 127.2, 129.1, 133.1, 133.2, 149.9, 150.1, 156.5, 166.1; HRMS (M+H⁺) 317.0291 (calcd for C₁₃H₈ClF₃N₂O₂H⁺ 317.0299).

N-(pyridin-3-yl)thiophene-2-carboxamide **5l**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.0530 mmol), 3-iodopyridine (102.5 mg, 0.500 mmol), 2-thienylamide (76.3 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99.0 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (9:1 to 4:1), yielded **5l** as a white solid (70 mg, 0.345 mmol, 69%). mp = 143-145 °C; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.22 (br s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.89 (br s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, MeOD) δ ppm 125.4, 129.2, 130.1, 130.8, 133.2, 137.5, 140.3, 142.9, 145.6, 163.1

“Greener” work-up on 2.5 mmol scale:

The reaction media was extracted with isopropyl acetate and then filtered through a cotton-wool. The filtrate was concentrated under vacuum and diluted in isopropanol. The solution was poured in cold water and the precipitated was filtered, to yield **5l** as a white solid (306 mg, 1.500 mmol, 60%).

1-(3-Methoxyphenyl)-1H-pyrrole **6a**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodoanisole (59.7 μL, 0.500 mmol), pyrrole (147.7 μL, 2.500 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (98:2), yielded **6a** as a colorless oil (59 mg, 0.342 mmol, 68%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.00 (s, 3H), 6.52 (br s, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 55.5, 106.8, 110.5, 110.9, 112.9, 119.4, 130.4, 142.0, 160.6.

1-(4-Methoxyphenyl)-1H-pyrazole **6b**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 4-iodoanisole (117.0 mg, 0.500 mmol), pyrazole (170.2 μL, 2.500 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (9:1), yielded **6b** as a colorless oil (74 mg, 0.423 mmol, 85%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.84 (s, 3H), 6.43 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 55.6, 107.2, 114.5, 120.9, 126.8, 134.0, 140.6, 158.2.

4-Bromo-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole 6c

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 µL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 4-iodoanisole (117.0 mg, 0.500 mmol), 4-bromopyrazole (88.2 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (98:2), yielded **6c** as a white solid (108 mg, 0.428 mmol, 86%). mp = 117-118 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.84 (s, 3H), 6.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.83 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 55.6, 95.1, 114.6, 120.1, 127.1, 133.4, 141.0, 158.7.

1-(3-Methoxyphenyl)-3-methyl-1H-pyrazole 6d

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 µL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodoanisole (59.7 µL, 0.500 mmol), 3-methylpyrazole (48.3 µL, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (9:1), yielded **6d** as a colorless oil (44 mg, 0.231 mmol, 46%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.37 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.22 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 13.8, 55.5, 104.7, 107.5, 110.8, 111.8, 127.5, 130.1, 141.4, 150.5, 160.5.

1-(3-Methylphenyl)-1H-indole 6e

Prepared following the general procedure, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 µL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodotoluene (64.2 µL, 0.500 mmol), indole (70.3 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (7:3), yielded **6e** as a colorless oil (98 mg, 0.473 mmol, 95%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.48 (s, 3H), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 21.5, 110.5, 119.7, 121.3, 121.4, 123.6, 125.3, 127.1, 127.5, 129.2, 135.2, 138.8, 139.6, 140.1.

Scale up :

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (223.4 mg, 1.000 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (157.7 µL, 1.000 mmol), D-Glucose (180.2 mg, 1.000 mmol), 3-iodotoluene (1.284 mL, 10.000 mmol), indole (1.406 g, 12.000 mmol) and NaOt-Bu (1.982 g, 20.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 10.00 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (95:5), yielded **6e** as a colorless oil (1.570 g, 7.575 mmol, 76%).

1-(3-Methoxyphenyl)-3-methyl-1H-indole 6f

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 µL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodoanisole (59.7 µL, 0.500 mmol), 3-methylindole (78.7 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (95:5), yielded **6f** as a colorless oil (91 mg, 0.384 mmol, 77%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.39 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.17 (dt, *J* = 7.8 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.23 (dt, *J* = 7.0 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.6, 55.5, 109.8, 110.5, 111.5, 112.9, 116.2, 119.2, 119.8, 122.4, 125.4, 129.8, 130.3, 135.9, 141.1, 160.5; HRMS (M+H⁺) 238.1219 (calcd for C₁₆H₁₅NOH⁺ 238.1226).

1-(3-Methoxyphenyl)-5-nitro-1H-indole 6g

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 µL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodoanisole (59.7 µL, 0.500 mmol), 5-nitroindole (97.3 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (9:1), yielded **6g** as a yellow solid (108 mg, 0.402 mmol, 80%). mp = 143-145 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.88 (s, 3H), 6.84 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.97-7.01 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 55.6, 105.6, 110.6, 110.8, 113.1, 116.8, 118.0, 118.3, 128.5, 130.7, 131.3, 138.7, 139.7, 142.2, 160.8; HRMS (M+H⁺) 269.0909 (calcd for C₁₅H₁₂N₂O₃H⁺ 269.0921).

5-Bromo-1-(4-methoxyphenyl)-1H-indole 6h

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 µL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 4-iodoanisole (117.0 mg, 0.500 mmol), 5-bromoindole (117.6 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (98:2), yielded **6h** as a colorless oil (132 mg, 0.437 mmol, 87%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.82 (s, 3H), 6.53 (d, *J* = 3.0 Hz), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.20-7.24 (m, 3H), 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 55.6, 102.4, 111.9, 113.3, 114.9, 123.4, 125.0, 126.0, 129.5, 130.6, 132.3, 135.1, 158.6.

4-Chloro-1-(4-methoxyphenyl)-1H-indole 6i

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 µL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 4-iodoanisole (117.0 mg, 0.500 mmol), 4-chloroindole (72.8 µL, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (2 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (98:2), yielded **6i** as a white solid (93 mg, 0.359 mmol, 72%). mp = 99-101 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.89 (s, 3H), 6.77 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 55.6, 101.4, 109.1, 114.8, 119.8, 122.7, 126.1, 126.2, 127.7, 128.9, 132.4, 137.2, 158.6.

5-Fluoro-1-(3-methoxyphenyl)-1H-indole 6j

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 µL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodoanisole (59.7 µL, 0.500 mmol), 5-fluoroindole (81.1 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (98:2), yielded **6j** as a colorless oil (87 mg, 0.361 mmol, 72%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.88 (s, 3H), 6.64 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (td, *J* = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 9.2, 4.4 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -124.1; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 55.5, 103.4 (d, *J* = 4.4 Hz), 105.8 (d, *J* = 23.5 Hz), 110.3, 110.7 (d, *J* = 26.4 Hz), 111.4 (d, *J* = 9.5 Hz), 112.1, 116.5, 129.4, 129.7 (d, *J* = 10.8 Hz), 130.5, 132.5, 140.8, 157.0, 160.0 (d, *J* = 126.9 Hz); HRMS (M+H⁺) 242.0962 (calcd for C₁₅H₁₂FNOH⁺ 242.0976).

2-[1-(3-Methoxyphenyl)-1H-indol-3-yl]acetonitrile 6k

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 µL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodoanisole (59.7 µL, 0.500 mmol), 3-indoleacetonitrile (93.7 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg,

1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (85:15), yielded **6k** as a yellow oil (98 mg, 0.373 mmol, 74%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 14.4, 55.6, 105.7, 110.3, 111.1, 112.5, 116.6, 118.0, 118.4, 120.8, 123.4, 126.5, 127.3, 130.5, 136.3, 140.3, 160.7; HRMS (M+H⁺) 263.1170 (calcd for C₁₇H₁₄N₂OH⁺ 263.1179).

5-Methoxy-1-(3-methoxyphenyl)-1H-indole **6l**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodoanisole (59.7 μL, 0.500 mmol), 5-methoxyindole (88.3 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (98:2), yielded **6l** as a colorless oil (90 mg, 0.354 mmol, 71%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.61 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 55.5, 55.9, 102.8, 103.3, 109.9, 111.5, 111.8, 112.5, 116.3, 128.3, 129.9, 130.4, 131.0, 141.1, 154.6, 160.6.

1-(4-Methoxyphenyl)-1H-indole-5-carbaldehyde **6m**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 4-iodoanisole (117.0 mg, 0.500 mmol), 5-indolealdehyde (87.1 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (4:1), yielded **6m** as a white solid (54 mg, 0.215 mmol, 43%). mp = 121-123 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.89 (s, 3H), 6.80 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 10.05 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 55.6, 104.7, 111.0, 114.9, 122.4, 126.2, 126.4, 128.7, 129.9, 130.4, 131.8, 139.7, 158.9, 192.3; HRMS (M+H⁺) 252.1012 (calcd for C₁₆H₁₃NO₂H⁺ 252.1019).

4-Methoxymethoxy-1-(3-methoxyphenyl)-1H-indole **6n**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (8.3 mg, 0.037 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (5.8 μL, 0.037 mmol), D-Glucose (6.7 mg, 0.037 mmol), 3-iodoanisole (44.2 μL, 0.370 mmol), 5-indolealdehyde (78.7 mg, 0.444 mmol) and NaOt-Bu (73.3 mg, 0.740 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.37 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (95:5), yielded **6n** as a colorless oil (46 mg, 0.163 mmol, 44%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.55 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.78 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.39 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 55.5, 56.2, 94.9, 100.7, 104.4, 105.1, 110.3, 112.1, 116.6, 120.7, 123.2, 126.8, 130.3, 137.5, 141.0, 150.8, 160.5; HRMS (M+H⁺) 284.1275 (calcd for C₁₇H₁₇NO₃H⁺ 284.1281).

3-Bromo-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine **6o**

3-Bromo-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine (118.2 mg, 0.600 mmol, 1.2 equiv.) and TPGS-750-M (25.0 mg) were heated together until melting. Water (0.5 mL) was added slowly and the mixture was degassed by bubbling Argon (5 min). 4-Iodoanisole (117.0 mmol, 0.500 mmol, 1 equiv.), NaOt-Bu (99.0 mg, 1.000 mmol, 2 equiv.), CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol, 10 mol%), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL, 0.050 mmol, 10 mol%) and D-glucose (9.0 mg, 0.050 mmol, 10 mol%) were added and the resulting mixture was stirred (at 1200 rpm) at 50 °C for 20 h. The mixture was extracted twice with 3 mL of ethyl acetate. The combined organic layers were evaporated and the crude residue was purified by chromatographic column on silica gel using *n*-heptane and ethyl acetate as

eluent (3:2), yielding to **6o** as a white solid (66 mg, 0.217 mmol, 43%). mp = 131-134 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.89 (s, 3H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.54 (br s, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.82 (br s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 55.7, 91.2, 115.1, 125.9, 130.4, 130.8, 132.5, 134.1, 139.9, 159.2.

1-(3-Methoxyphenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **6p**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr_2 (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL , 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodoanisole (59.7 μL , 0.500 mmol), 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (70.9 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (98:2), yielded **6p** as a colorless oil (85 mg, 0.380 mmol, 76%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.88 (s, 3H), 6.62 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 4.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 55.5, 101.6, 110.1, 111.9, 116.2, 116.7, 121.6, 127.9, 129.1, 130.1, 139.6, 143.6, 147.6, 160.3.

5-Bromo-1-(3-methylphenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **6q**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr_2 (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL , 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodotoluene (64.2 μL , 0.500 mmol), 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (118.2 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (98:2), yielded **6q** as a colorless oil (95 mg, 0.332 mmol, 66%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.46 (s, 3H), 6.56 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49-7.51 (m, 3H), 8.08 (s, 1H), 8.38 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 21.6, 100.9, 112.4, 121.2, 123.1, 124.8, 127.6, 129.2, 129.5, 131.0, 138.0, 139.4, 144.0, 145.9; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 287.0169 (calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{H}^+$ 287.0178).

1-(3-Methylphenyl)-1H-indazole **6r**

Prepared following the general procedure, using CuBr_2 (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL , 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodotoluene (64.2 μL , 0.500 mmol), indazole (70.9 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (95:5), yielded **6r** as a yellow oil (94 mg, 0.450 mmol, 90%, unseparable mixture of 2 regioisomers). **Reaction on N1:** ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.35 (s, 3H), 6.58 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 7.07-7.32 (m, 7H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 21.5, 103.6, 110.6, 120.3, 121.1, 121.5, 122.3, 125.1, 127.3, 128.0, 129.3, 129.5, 135.9, 139.7, 139.8; **Reaction on N2:** ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.35 (s, 3H), 7.01-7.15 (m, 2H), 7.28 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.7, 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.61 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.8, 0.7 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 0.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 20.9, 117.3, 117.4, 119.9, 120.0, 121.1, 121.8, 122.2, 126.3, 128.1, 128.8, 139.2, 139.9, 149.2.

1-(Pyridin-3-yl)-1H-indazole **6s**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr_2 (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 μL , 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodopyridine (102.5 mg, 0.500 mmol), indazole (70.9 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (3:1), yielded **6s** as a white solid (93 mg, 0.476 mmol, 93%). mp = 64-66 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.08 (ddd, J = 8.2 Hz, 2.5 Hz, 1.5 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.62 (dd, J = 4.8 Hz, 1.4 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ ppm 110.0, 121.6, 122.1, 124.1, 125.6, 127.8, 129.7, 136.6, 137.0, 138.8, 143.7, 147.6.

1-(3-Methoxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-indazole 6t

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 µL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodoanisole (59.7 µL, 0.500 mmol), 5-(trifluoromethyl)indazole (111.7 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (95:5), yielded **6t** as a yellow oil (92 mg, 0.315 mmol, 63%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.88 (s, 3H), 6.70 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 2.5 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.47–7.49 (m, 2H), 7.51–7.55 (m, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.83–7.86 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -61.1; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ ppm 55.8, 109.0, 111.4, 113.4, 115.1, 119.7 (q, *J* = 3.6 Hz), 123.9 (q, *J* = 2.9 Hz), 124.3 (d, *J* = 32.7 Hz), 124.6 (q, *J* = 271.6 Hz), 124.7, 130.5, 136.3, 139.9, 140.8, 160.8; HRMS (M+H⁺) 293.0888 (calcd for C₁₅H₁₁F₃N₂OH⁺ 293.0896).

5-Chloro-1-(4-methoxyphenyl)-1H-indazole 6u

Prepared following the general procedure, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 µL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 4-iodoanisole (117.0 mg, 0.500 mmol), 5-chloro-1H-indazole (91.6 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (9:1), yielded **6u** as a yellow solid (88 mg, 0.340 mmol, 68%, unseparable mixture of 2 regioisomers with a ratio 83:17 N₁:N₂). **Reaction on N1:** ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.88 (s, 3H), 7.05 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.54–7.58 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 8.11 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 55.6, 111.3, 114.7, 120.3, 122.4, 124.6, 125.8, 126.9, 127.9, 132.9, 134.0, 137.5, 158.7; **Reaction on N2:** ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.88 (s, 3H), 7.02 (s, 1H), 7.23–7.26 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.26 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 55.6, 118.9, 119.3, 119.9, 123.1, 127.8, 127.9, 133.8, 147.9, 159.5.

3-Chloro-1-(4-methoxyphenyl)-1H-indazole 6v

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 µL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 4-iodoanisole (117.0 mg, 0.500 mmol), 3-chloro-1H-indazole (91.6 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (95:5), yielded **6v** as a white solid (112 mg, 0.434 mmol, 87%). mp = 71–72 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.08 (s, 3H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.77–7.82 (m, 3H), 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 55.5, 110.4, 114.5, 119.8, 121.8, 121.9, 124.4, 128.0, 132.5, 135.0, 140.1, 158.5; HRMS (M+H⁺) 259.0626 (calcd for C₁₄H₁₁ClN₂OH⁺ 259.0633).

3-Bromo-1-(3-methoxyphenyl)-1H-indazole 6w

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans-N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 µL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodoanisole (59.7 µL, 0.500 mmol), 3-bromo-1H-indazole (118.2 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (98:2), yielded **6w** as a yellow oil (112 mg, 0.37 mmol, 74%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.90 (s, 3H), 6.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.44 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 55.6, 108.5, 110.8, 113.0, 114.7, 120.7, 122.3, 123.9, 125.1, 128.4, 130.2, 139.8, 140.6, 160.6; HRMS (M+H⁺) 303.0129 (calcd for C₁₄H₁₁BrN₂OH⁺ 303.0127).

3-Bromo-5-chloro-1-(3-methoxyphenyl)-1H-indazole **6x**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 µL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), 3-iodoanisole (59.7 µL, 0.500 mmol), 3-bromo-5-chloro-1H-indazole (138.9 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (98:2), yielded **6x** as a yellow solid (112 mg, 0.434 mmol, 87%). mp = 121-122 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.72 (s, 3H), 6.77 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.48-7.50 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 55.6, 108.5, 112.0, 113.3, 114.6, 119.9, 122.9, 125.9, 128.1, 129.1, 130.3, 138.3, 140.2, 160.6; HRMS (M+H⁺) 336.9730 (calcd for C₁₄H₁₀BrClN₂OH⁺ 336.9738).

tert-Butyl 3-(5-bromo-1H-indazol-1-yl)benzoate **6y** and tert-Butyl 4-(5-bromo-2H-indazol-1-yl)benzoate **6z**

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 µL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), tert-butyl 3-iodobenzoate (152.1 mg, 0.500 mmol), 5-bromoindazole (118.2 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in aqueous TPGS-750-M (5 wt %, 0.50 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (9:1), yielded **6y** as a colorless oil (101 mg, 0.271 mmol, 54%) and **6z** as a white solid (14 mg, 0.037 mmol, 7%).

6y : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.60 (s, 9H), 7.47 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.83 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.89 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 8.11 (s, 1H), 8.28 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 28.2, 81.7, 111.7, 114.7, 123.2, 123.8, 126.5, 127.0, 127.8, 129.5, 130.5, 133.6, 134.9, 137.5, 139.9, 164.8.

6z : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.64 (s, 9H), 7.38 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 7.60 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.68 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 7.89 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 8.12 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 8.42 (s, 1H), 8.43 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 28.2, 82.0, 116.2, 119.8, 119.9, 121.5, 122.5, 124.0, 124.9, 129.0, 129.7, 130.8, 133.7, 140.3, 148.3, 164.6.

In presence of THF as a co-solvent :

Prepared following the general procedure at 50°C, using CuBr₂ (11.2 mg, 0.050 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (7.9 µL, 0.050 mmol), D-Glucose (9.0 mg, 0.050 mmol), tert-butyl 3-iodobenzoate (152.1 mg, 0.500 mmol), 5-bromoindazole (118.2 mg, 0.600 mmol) and NaOt-Bu (99 mg, 1.000 mmol) in a mixture of aqueous TPGS-750-M (10 wt %, 0.50 mL) and THF (0.30 mL), followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (9:1), yielded **6y** as a colorless oil (162 mg, 0.434 mmol, 87%) and **6z** as a white solid (24 mg, 0.064 mmol, 13%).

Références

- (1) Butcher, E. C. Can Cell Systems Biology Rescue Drug Discovery? *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, *4* (6), 461–467.
- (2) Tobinick, E.; Davoodifar, S. Efficacy of Etanercept Delivered by Perispinal Administration for Chronic Back And/Or Neck Disc-Related Pain: A Study of Clinical Observations in 143 Patients. *Curr. Med. Res. Opin.* **2004**, *20* (7), 1075–1085.
- (3) Korhonen, T.; Karppinen, J.; Malmivaara, A.; Autio, R.; Niinimäki, J.; Paimela, L.; Kyllönen, E.; Lindgren, K.-A.; Tervonen, O.; Seitsalo, S.; et al. Efficacy of Infliximab for Disc Herniation-induced Sciatica: One-year Follow-up. *Spine* **2004**, *29* (19), 2115–2119.
- (4) Korhonen, T.; Karppinen, J.; Paimela, L.; Malmivaara, A.; Lindgren, K.-A.; Jarvinen, S.; Niinimäki, J.; Veeger, N.; Seitsalo, S.; Hurri, K. The Treatment of Disc Herniation-induced Sciatica with Infliximab: Results of a Randomized, Controlled, 3-month Follow-up Study. *Spine* **2005**, *30* (24), 2724–2728.
- (5) Korhonen, T.; Karppinen, J.; Paimela, L.; Malmivaara, A.; Lindgren, K.-A.; Bowman, C.; Hammond, A.; Kirkham, B.; Jarvinen, S.; Niinimäki, J.; et al. The Treatment of Disc-herniation-induced Sciatica with Infliximab: One-year Follow-up Results of FIRST II, a Randomized Controlled Trial. *Spine* **2006**, *31* (24), 2759–2766.
- (6) Dahl, E.; Cohen, S. P. Perineural Injection of Etanercept as a Treatment for Postamputation Pain. *Clin. J. Pain* **2008**, *24* (2), 172–175.
- (7) Aggarwal, B. B.; Eessalu, T. E.; Hass, P. E. Characterization of Receptors for Human Tumor Necrosis Factor and Their Regulation by Gamma-Interferon. *Nature* **1985**, *318* (6047), 665–667.
- (8) Black, R. A.; Rauch, C. T.; Kozlosky, C. J.; Peschon, J. J.; Slack, J. L.; Wolfson, M. F.; Castner, B. J.; Stocking, K. L.; Reddy, P.; Srinivasan, S.; et al. A Metalloproteinase Disintegrin That Releases Tumour-Necrosis Factor- α from Cells. *Nature* **1997**, *385* (6618), 729–733.
- (9) Davis, J. M.; Colangelo, J. Small-Molecule Inhibitors of the Interaction between TNF and TNFR. *Future Med. Chem.* **2012**, *5* (1), 69–79.
- (10) Palladino, M. A.; Bahjat, F. R.; Theodorakis, E. A.; Moldawer, L. L. Anti-TNF- α Therapies: The next Generation. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, *2* (9), 736–746.
- (11) Tellier, E. Le TNF α : Maturation Par ADAM-17 et Activation D'une Voie de Signalisation Sphingomyéline/Céramide, Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2008.
- (12) Eck, M. J.; Ultsch, M.; Rinderknecht, E.; Vos, A. M. de; Sprang, S. R. The Structure of Human Lymphotoxin (Tumor Necrosis Factor-Beta) at 1.9-Å Resolution. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267* (4), 2119–2122.
- (13) Idriss, H. T.; Naismith, J. H. TNF α and the TNF Receptor Superfamily: Structure-Function Relationship(s). *Microsc. Res. Tech.* **2000**, *50* (3), 184–195.
- (14) Mulleman, D. Variabilité de Réponse Aux Anti-TNF α Dans Les Rhumatismes Inflammatoires: Apport Des Marqueurs Biologiques et D'imagerie, Université François Rabelais: Tours, 2009.
- (15) Paquet, J. Potentialités Anti-Inflammatoires de L'inhibition Génomique et Transcriptionnelle Du TNF α Par Une Approche de Typer Oligonucléotidique, Université Henri Poincaré: Nancy, 2010.
- (16) Wajant, H.; Pfizenmaier, K.; Scheurich, P. Tumor Necrosis Factor Signaling. *Cell Death Differ.* **2003**, *10* (1), 45–65.
- (17) Akira, S. Mammalian Toll-like Receptors. *Curr. Opin. Immunol.* **2003**, *15* (1), 5–11.
- (18) Li, X.; Tupper, J. C.; Bannerman, D. D.; Winn, R. K.; Rhodes, C. J.; Harlan, J. M. Phosphoinositide 3 Kinase Mediates Toll-Like Receptor 4-Induced Activation of NF- κ B in Endothelial Cells. *Infect. Immun.* **2003**, *71* (8), 4414–4420.
- (19) Dauphinee, S. M.; Karsan, A. Lipopolysaccharide Signaling in Endothelial Cells. *Lab. Invest.* **2005**, *86* (1), 9–22.
- (20) Zhande, R.; Dauphinee, S. M.; Thomas, J. A.; Yamamoto, M.; Akira, S.; Karsan, A. FADD Negatively Regulates Lipopolysaccharide Signaling by Impairing Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase 1-MyD88 Interaction. *Mol. Cell. Biol.* **2007**, *27* (21), 7394–7404.

- (21) Miyake, K. Endotoxin Recognition Molecules, Toll-like Receptor 4-MD-2. *Semin. Immunol.* **2004**, *16* (1), 11–16.
- (22) Pelletier, C.; Guérin-Marchand, C.; Iannascoli, B.; Marchand, F.; David, B.; Weyer, A.; Blank, U. Specific Signaling Pathways in the Regulation of TNF- α mRNA Synthesis and TNF- α Secretion in RBL-2H3 Mast Cells Stimulated through the High Affinity IgE Receptor. *Inflamm. Res.* **1998**, *47* (12), 493–500.
- (23) MacEwan, D. J. TNF Receptor Subtype Signalling: Differences and Cellular Consequences. *Cell. Signal.* **2002**, *14* (6), 477–492.
- (24) Loetscher, H.; Pan, Y.-C. E.; Lahm, H.-W.; Gentz, R.; Brockhaus, M.; Tabuchi, H.; Lesslauer, W. Molecular Cloning and Expression of the Human 55 Kd Tumor Necrosis Factor Receptor. *Cell* **1990**, *61* (2), 351–359.
- (25) Poll, T. van der; Calvano, S. E.; Kumar, A.; Braxton, C. C.; Coyle, S. M.; Barbosa, K.; Moldawer, L. L.; Lowry, S. F. Endotoxin Induces Downregulation of Tumor Necrosis Factor Receptors on Circulating Monocytes and Granulocytes in Humans. *Blood* **1995**, *86* (7), 2754–2759.
- (26) Paleolog, E. M.; Delasalle, S. A.; Buurman, W. A.; Feldmann, M. Functional Activities of Receptors for Tumor Necrosis Factor-Alpha on Human Vascular Endothelial Cells. *Blood* **1994**, *84* (8), 2578–2590.
- (27) MacEwan, D. J. TNF Ligands and Receptors - a Matter of Life and Death. *Br. J. Pharmacol.* **2002**, *135*, 855–875.
- (28) Smith, C. A.; Davis, T.; Anderson, D.; Solam, L.; Beckmann, M. P.; Jerzy, R.; Dower, S. K.; Cosman, D.; Goodwin, R. G. A Receptor for Tumor Necrosis Factor Defines an Unusual Family of Cellular and Viral Proteins. *Science* **1990**, *248* (4958), 1019–1023.
- (29) Bradley, J. R.; Thiru, S.; Pober, J. S. Disparate Localization of 55-Kd and 75-Kd Tumor Necrosis Factor Receptors in Human Endothelial Cells. *Am. J. Pathol.* **1995**, *146*, 37–32.
- (30) Wang, B.; Kondo, S.; Shivji, G. M.; Fujisawa, H.; Mak, T. W.; Sauder, D. N. Tumour Necrosis Factor Receptor II (p75) Signalling Is Required for the Migration of Langerhans' Cells. *Immunology* **1996**, *88* (2), 284–288.
- (31) Galve-de Rochemonteix, B.; Nicod, L. P.; Dayer, J. M. Tumor Necrosis Factor Soluble Receptor 75: The Principal Receptor Form Released by Human Alveolar Macrophages and Monocytes in the Presence of Interferon Gamma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **1996**, *14* (3), 279–287.
- (32) Holtmann, M. H.; Schütz, M.; Galle, P. R.; Neurath, M. F. Functional Relevance of Soluble TNF-A, Transmembrane TNF- α and TNF-Signal Transduction in Gastrointestinal Diseases with Special Reference to Inflammatory Bowel Diseases. *Z. Für Gastroenterol.* **2002**, *40* (08), 587–600.
- (33) Ma, L.; Gong, H.; Zhu, H.; Ji, Q.; Su, P.; Liu, P.; Cao, S.; Yao, J.; Jiang, L.; Han, M.; et al. A Novel Small-Molecule Tumor Necrosis Factor α Inhibitor Attenuates Inflammation in a Hepatitis Mouse Model. *J. Biol. Chem.* **2014**, *289* (18), 12457–12466.
- (34) Dempsey, P. W.; Doyle, S. E.; He, J. Q.; Cheng, G. The Signaling Adaptors and Pathways Activated by TNF Superfamily. *Cytokine Growth Factor Rev.* **2003**, *14* (3–4), 193–209.
- (35) Bloquel, C. Thérapie Génique Non Virale de Variants Du Gène Du Récepteur Soluble de Type I Du TNFalpha Humain: Application À Différents Modèles de Pathologies Inflammatoires, Université Paris 7, 2005.
- (36) Chen, G.; Goeddel, D. V. TNF-R1 Signaling: A Beautiful Pathway. *Science* **2002**, *296* (5573), 1634–1635.
- (37) Talbot, S. Localisation, Mécanisme D'induction et Rôle Physiopathologique Du Récepteur B1 Des Kinines Dans Des Modèles Expérimentaux de Douleur Chez Le Rat, Université de Montréal, 2012.
- (38) Müller, J. M.; Ziegler-Heitbrock, H. W.; Baeuerle, P. A. Nuclear Factor Kappa B, a Mediator of Lipopolysaccharide Effects. *Immunobiology* **1993**, *187* (3–5), 233–256.
- (39) Baldwin, A. S. THE NF- κ B AND I κ B PROTEINS: New Discoveries and Insights. *Annu. Rev. Immunol.* **1996**, *14* (1), 649–681.

- (40) Bouwmeester, T.; Bauch, A.; Ruffner, H.; Angrand, P.-O.; Bergamini, G.; Coughton, K.; Cruciat, C.; Eberhard, D.; Gagneur, J.; Ghidelli, S.; et al. A Physical and Functional Map of the Human TNF- α /NF- κ B Signal Transduction Pathway. *Nat. Cell Biol.* **2004**, *6* (2), 97–105.
- (41) Chang, L.; Karin, M. Mammalian MAP Kinase Signalling Cascades. *Nature* **2001**, *410* (6824), 37–40.
- (42) Micheau, O.; Tschopp, J. Induction of TNF Receptor I-Mediated Apoptosis via Two Sequential Signaling Complexes. *Cell* **2003**, *114* (2), 181–190.
- (43) Hamai, A.; Muret, J.; Cavalcanti, A.; Bonvalot, S.; Chouaib, S. Le Facteur de Nécrose Tumorale: De La Biologie À La Thérapie Oncologique. *Hématologie* **2009**, *15* (4), 291–304.
- (44) Alexopoulou, L.; Pasparakis, M.; Kollias, G. A Murine Transmembrane Tumor Necrosis Factor (TNF) Transgene Induces Arthritis by Cooperative p55/p75 TNF Receptor Signaling. *Eur. J. Immunol.* **1997**, *27* (10), 2588–2592.
- (45) Feldmann, M.; Maini, R. N. TNF Defined as a Therapeutic Target for Rheumatoid Arthritis and Other Autoimmune Diseases. *Nat. Med.* **2003**, *9* (10), 1245–1250.
- (46) Pappas, D. A.; Bathon, J. M.; Hanicq, D.; Yasothan, U.; Kirkpatrick, P. Golimumab. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8* (9), 695–696.
- (47) Leung, C.-H.; Zhong, H.-J.; Yang, H.; Cheng, Z.; Chan, D. S.-H.; Ma, V. P.-Y.; Abagyan, R.; Wong, C.-Y.; Ma, D.-L. A Metal-Based Inhibitor of Tumor Necrosis Factor- α . *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (36), 9010–9014.
- (48) Tracey, K. J.; Fong, Y.; Hesse, D. G.; Manogue, K. R.; Lee, A. T.; Kuo, G. C.; Lowry, S. F.; Cerami, A. Anti-Cachectin/TNF Monoclonal Antibodies Prevent Septic Shock during Lethal Bacteraemia. *Nature* **1987**, *330* (6149), 662–664.
- (49) Duh, E. J.; Maury, W. J.; Folks, T. M.; Fauci, A. S.; Rabson, A. B. Tumor Necrosis Factor Alpha Activates Human Immunodeficiency Virus Type 1 through Induction of Nuclear Factor Binding to the NF-Kappa B Sites in the Long Terminal Repeat. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1989**, *86* (15), 5974–5978.
- (50) Beutler, B.; Mahoney, J.; Trang, N. L.; Pekala, P.; Cerami, A. Purification of Cachectin, a Lipoprotein Lipase-Suppressing Hormone Secreted by Endotoxin-Induced RAW 264.7 Cells. *J. Exp. Med.* **1985**, *161* (5), 984–995.
- (51) Jatakanon, A.; Maziak, W.; Lim, S.; Chung, K. F.; Barnes, P. J. Neutrophilic Inflammation in Severe Persistent Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1999**, *160* (5), 1532–1539.
- (52) Hotamisligil, G. S.; Arner, P.; Caro, J. F.; Atkinson, R. L.; Spiegelman, B. M. Increased Adipose Tissue Expression of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Human Obesity and Insulin Resistance. *J. Clin. Invest.* **1995**, *95* (5), 2409–2415.
- (53) Kooloos, W. M.; de Jong, D. J.; Huizinga, T. W. J.; Guchelaar, H.-J. Potential Role of Pharmacogenetics in Anti-TNF Treatment of Rheumatoid Arthritis and Crohn's Disease. *Drug Discov. Today* **2007**, *12* (3–4), 125–131.
- (54) Ettehadi, P.; Greaves, M. W.; Wallach, D.; Aderka, D.; Camp, R. D. R. Elevated Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-Alpha) Biological Activity in Psoriatic Skin Lesions. *Clin. Exp. Immunol.* **1994**, *96* (1), 146–151.
- (55) Madhusudan, S.; Muthuramalingam, S. R.; Braybrooke, J. P.; Wilner, S.; Kaur, K.; Han, C.; Hoare, S.; Balkwill, F.; Ganesan, T. S. Study of Etanercept, a Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitor, in Recurrent Ovarian Cancer. *J. Clin. Oncol.* **2005**, *23* (25), 5950–5959.
- (56) Wells, M. R.; Racis Jr., S. P.; vaidya, U. Changes in Plasma Cytokines Associated with Peripheral Nerve Injury. *J. Neuroimmunol.* **1992**, *39* (3), 261–268.
- (57) Empl, M.; Renaud, S.; Erne, B.; Fuhr, P.; Straube, A.; Schaeren-Wiemers, N.; Steck, A. J. TNF-Alpha Expression in Painful and Nonpainful Neuropathies. *Neurology* **2001**, *56* (10), 1371–1377.
- (58) Lindenlaub, T.; Sommer, C. Cytokines in Sural Nerve Biopsies from Inflammatory and Non-Inflammatory Neuropathies. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **2003**, *105* (6), 593–602.
- (59) Thacker, M. A.; Clark, A. K.; Marchand, F.; McMahon, S. B. Pathophysiology of Peripheral Neuropathic Pain: Immune Cells and Molecules. *Anesth. Analg.* **2007**, *105* (3), 838–847.

- (60) Leung, L.; Cahill, C. M. TNF- α and Neuropathic Pain - a Review. *J. Neuroinflammation* **2010**, *7* (1), 27.
- (61) Taylor, P. C. Anti-TNF α Therapy for Rheumatoid Arthritis: An Update. *Intern. Med.* **2003**, *42* (1), 15–20.
- (62) Guilloton, V. G. Risques Infectieux Sous Anti-TNFalpha et Exposition Professionnelle: À Propos D'un Cas et Revue de La Littérature, Université de Nantes, 2015.
- (63) Zee, K. J. V.; Kohno, T.; Fischer, E.; Rock, C. S.; Moldawer, L. L.; Lowry, S. F. Tumor Necrosis Factor Soluble Receptors Circulate during Experimental and Clinical Inflammation and Can Protect against Excessive Tumor Necrosis Factor Alpha in Vitro and in Vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1992**, *89* (11), 4845–4849.
- (64) Christen, U.; Thuerkauf, R.; Stevens, R.; Lesslauer, W. Immune Response to a Recombinant Human TNFR55-IgG1 Fusion Protein: Auto-Antibodies in Rheumatoid Arthritis (RA) and Multiple Sclerosis (MS) Patients Have Neither Neutralizing nor Agonist activities. *Hum. Immunol.* **1999**, *60* (9), 774–790.
- (65) Gómez-Reino, J. J.; Carmona, L.; Valverde, V. R.; Mola, E. M.; Montero, M. D. Treatment of Rheumatoid Arthritis with Tumor Necrosis Factor Inhibitors May Predispose to Significant Increase in Tuberculosis Risk: A Multicenter Active-Surveillance Report. *Arthritis Rheum.* **2003**, *48* (8), 2122–2127.
- (66) Day, R. Adverse Reactions to TNF- α Inhibitors in Rheumatoid Arthritis. *The Lancet* **2002**, *359* (9306), 540–541.
- (67) Lubel, J. S.; Testro, A. G.; Angus, P. W. Hepatitis B Virus Reactivation Following Immunosuppressive Therapy: Guidelines for Prevention and Management. *Intern. Med. J.* **2007**, *37* (10), 705–712.
- (68) Baert, F.; Noman, M.; Vermeire, S.; Van Assche, G.; D' Haens, G.; Carbonez, A.; Rutgeerts, P. Influence of Immunogenicity on the Long-Term Efficacy of Infliximab in Crohn's Disease. *N. Engl. J. Med.* **2003**, *348* (7), 601–608.
- (69) Boichot, E.; Wallace, J. L.; Germain, N.; Corbel, M.; Lugnier, C.; Lagente, V.; Bourguignon, J.-J. Anti-Inflammatory Activities of a New Series of Selective Phosphodiesterase 4 Inhibitors Derived from 9-Benzyladenine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**, *292* (2), 647–653.
- (70) Nogrady, T.; Weaver, D. F. *Medicinal Chemistry*, 3rd ed.; Oxford University Press, 2011.
- (71) Colombo, M.; Giglio, M.; Peretto, I. Simple Microwave-Assisted Ligand-Free Suzuki Cross-Coupling: Functionalization of Halo-Pyrimidine Moieties. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45* (4), 1077–1081.
- (72) Smith, A. L.; Andrews, K. L.; Beckmann, H.; Bellon, S. F.; Beltran, P. J.; Booker, S.; Chen, H.; Chung, Y.-A.; D'Angelo, N. D.; Dao, J.; et al. Discovery of 1H-Pyrazol-3(2H)-Ones as Potent and Selective Inhibitors of Protein Kinase R-like Endoplasmic Reticulum Kinase (PERK). *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (3), 1426–1441.
- (73) Scheiper, B.; Bonnekessel, M.; Krause, H.; Fürstner, A. Selective Iron-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Grignard Reagents with Enol Triflates, Acid Chlorides, and Dichloroarenes. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (11), 3943–3949.
- (74) Hummersone, M. G.; Gomez, S.; Menear, K. A.; Cockcroft, X.-L. F.; Smith, G. C. M. Compounds. WO2006090167 (A2), August 31, 2006.
- (75) Xin, M.; Zhang, L.; Wen, J.; Shen, H.; Liu, Z.; Zhao, X.; Jin, Q.; Wang, M.; Cheng, L.; Huang, W.; et al. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Trifluoromethyl Containing 4-(2-Pyrimidinylamino)benzamides as Hedgehog Signaling Pathway Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24* (5), 1079–1088.
- (76) Peng, Z.-H.; Journet, M.; Humphrey, G. A Highly Regioselective Amination of 6-Aryl-2,4-Dichloropyrimidine. *Org. Lett.* **2006**, *8* (3), 395–398.
- (77) Zhou, B.; Taylor, B.; Kornau, K. Synthesis of Unsymmetrical 4,6-Diarylpyrimidines. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (23), 3977–3979.

- (78) Blaise, E.; Kümmerle, A. E.; Hammoud, H.; de Araújo-Júnior, J. X.; Bihel, F.; Bourguignon, J.-J.; Schmitt, M. Access to 4-Alkylaminopyridazine Derivatives via Nitrogen-Assisted Regioselective Pd-Catalyzed Reactions. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (21), 10311–10322.
- (79) Coelho, A.; Sotelo, E.; Novoa, H.; Peeters, O. M.; Bleton, N.; Raviña, E. Pyridazine Derivatives. Part 39: Reactivity of 5-Iodopyridazin-3(2H)-Ones in Palladium-Catalysed Reactions. *Tetrahedron* **2004**, *60* (52), 12177–12189.
- (80) Krajsovsky, G.; Károlyházy, L.; Riedl, Z.; Csámpai, A.; Dunkel, P.; Lernyei, Á.; Dajka-Halász, B.; Hajós, G.; Mátyus, P. Reaction of Chloropyridazin-3(2H)-Ones with Iodide. Part I. A Mechanistic Study. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2005**, *713* (1–3), 235–243.
- (81) Becknell, N. C.; Lyons, J. A.; Aimone, L. D.; Huang, Z.; Gruner, J. A.; Raddatz, R.; Hudkins, R. L. Synthesis and Evaluation of 4- and 5-Pyridazin-3-One Phenoxypropylamine Analogues as Histamine-3 Receptor Antagonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20* (12), 3880–3886.
- (82) Loeser, J. D.; Treede, R.-D. The Kyoto Protocol of IASP Basic Pain Terminology. *PAIN®* **2008**, *137* (3), 473–477.
- (83) Treede, R.-D.; Jensen, T. S.; Campbell, J. N.; Cruccu, G.; Dostrovsky, J. O.; Griffin, J. W.; Hansson, P.; Hughes, R.; Nurmikko, T.; Serra, J. Neuropathic Pain Redefinition and a Grading System for Clinical and Research Purposes. *Neurology* **2008**, *70* (18), 1630–1635.
- (84) Woolf, C. J.; Mannion, R. J. Neuropathic Pain: Aetiology, Symptoms, Mechanisms, and Management. *The Lancet* **1999**, *353* (9168), 1959–1964.
- (85) Bouhassira, D.; Lantéri-Minet, M.; Attal, N.; Laurent, B.; Touboul, C. Prevalence of Chronic Pain with Neuropathic Characteristics in the General Population. *PAIN* **2008**, *136* (3), 380–387.
- (86) Attal, N.; Lanteri-Minet, M.; Laurent, B.; Fermanian, J.; Bouhassira, D. The Specific Disease Burden of Neuropathic Pain: Results of a French Nationwide Survey. *PAIN* **2011**, *152* (12), 2836–2843.
- (87) McDermott, A. M.; Toelle, T. R.; Rowbotham, D. J.; Schaefer, C. P.; Dukes, E. M. The Burden of Neuropathic Pain: Results from a Cross-Sectional Survey. *Eur. J. Pain* **2006**, *10* (2), 127–135.
- (88) Dworkin, R. H.; O'Connor, A. B.; Backonja, M.; Farrar, J. T.; Finnerup, N. B.; Jensen, T. S.; Kalso, E. A.; Loeser, J. D.; Miaskowski, C.; Nurmikko, T. J.; et al. Pharmacologic Management of Neuropathic Pain: Evidence-Based Recommendations. *PAIN* **2007**, *132* (3), 237–251.
- (89) Arnér, S.; Meyerson, B. A. Lack of Analgesic Effect of Opioids on Neuropathic and Idiopathic Forms of Pain. *Pain* **1988**, *33* (1), 11–23.
- (90) Rolan, P.; Hutchinson, M. R.; Johnson, K. W. Ibudilast: A Review of Its Pharmacology, Efficacy and Safety in Respiratory and Neurological Disease. *Expert Opin. Pharmacother.* **2009**, *10* (17), 2897–2904.
- (91) Benbouzid, M.; Pallage, V.; Rajalu, M.; Waltisperger, E.; Doridot, S.; Poisbeau, P.; Freund-Mercier, M. J.; Barrot, M. Sciatic Nerve Cuffing in Mice: A Model of Sustained Neuropathic Pain. *Eur. J. Pain* **2008**, *12* (5), 591–599.
- (92) Benbouzid, M.; Choucair-Jaafar, N.; Yalcin, I.; Waltisperger, E.; Muller, A.; Freund-Mercier, M. J.; Barrot, M. Chronic, but Not Acute, Tricyclic Antidepressant Treatment Alleviates Neuropathic Allodynia after Sciatic Nerve Cuffing in Mice. *Eur. J. Pain* **2008**, *12* (8), 1008–1017.
- (93) Barrot, M.; Yalcin, I.; Tessier, L.-H.; Freund-Mercier, M.-J. Antidepressant Treatment of Neuropathic Pain: Looking for the Mechanism. *Future Neurol.* **2010**, *5* (2), 247–257.
- (94) Bohren, Y.; Tessier, L.-H.; Megat, S.; Petitjean, H.; Hugel, S.; Daniel, D.; Kremer, M.; Fournel, S.; Hein, L.; Schlichter, R.; et al. Antidepressants Suppress Neuropathic Pain by a Peripheral β 2-Adrenoceptor Mediated Anti-TNF α Mechanism. *Neurobiol. Dis.* **2013**, *60*, 39–50.
- (95) Benbouzid, M.; Gavériaux-Ruff, C.; Yalcin, I.; Waltisperger, E.; Tessier, L.-H.; Muller, A.; Kieffer, B. L.; Freund-Mercier, M. J.; Barrot, M. Delta-Opioid Receptors Are Critical for Tricyclic Antidepressant Treatment of Neuropathic Allodynia. *Biol. Psychiatry* **2008**, *63* (6), 633–636.
- (96) Yalcin, I.; Choucair-Jaafar, N.; Benbouzid, M.; Tessier, L.-H.; Muller, A.; Hein, L.; Freund-Mercier, M.-J.; Barrot, M. β 2-Adrenoceptors Are Critical for Antidepressant Treatment of Neuropathic Pain. *Ann. Neurol.* **2009**, *65* (2), 218–225.

- (97) Barrot, M. Tests and Models of Nociception and Pain in Rodents. *Neuroscience* **2012**, *211*, 39–50.
- (98) Magalhaes, A.; Maignet, B.; Hoflack, J.; Gomes, J. N. F.; Scheraga, H. A. Contribution of Unusual Arginine-Arginine Short-Range Interactions to Stabilization and Recognition in Proteins. *J. Protein Chem.* **1994**, *13* (2), 195–215.
- (99) Kelly, B.; O'Donovan, D. H.; O'Brien, J.; McCabe, T.; Blanco, F.; Rozas, I. Pyridin-2-Yl Guanidine Derivatives: Conformational Control Induced by Intramolecular Hydrogen-Bonding Interactions. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (22), 9216–9227.
- (100) Dukat, M.; Choi, Y.; Teitler, M.; Pre, A. D.; Herrick-Davis, K.; Smith, C.; Glennon, R. A. The Binding of Arylguanidines at 5-HT₃ Serotonin Receptors: A Structure–affinity Investigation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11* (12), 1599–1603.
- (101) Dukat, M.; Abdel-Rahman, A. A.; Ismaiel, A. M.; Ingher, S.; Teitler, M.; Gyermek, L.; Glennon, R. A. Structure–Activity Relationships for the Binding of Arylpiperazines and Arylbiguanides at 5-HT₃ Serotonin Receptors. *J. Med. Chem.* **1996**, *39* (20), 4017–4026.
- (102) Kelly, B.; McMullan, M.; Muguruza, C.; Ortega, J. E.; Meana, J. J.; Callado, L. F.; Rozas, I. α 2-Adrenoceptor Antagonists: Synthesis, Pharmacological Evaluation, and Molecular Modeling Investigation of Pyridinoguanidine, Pyridino-2-Aminoimidazoline and Their Derivatives. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (2), 963–977.
- (103) Rodríguez, F.; Rozas, I.; Ortega, J. E.; Erdozain, A. M.; Meana, J. J.; Callado, L. F. Guanidine and 2-Aminoimidazoline Aromatic Derivatives as α 2-Adrenoceptor Antagonists. 2. Exploring Alkyl Linkers for New Antidepressants. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (11), 3304–3312.
- (104) Muguruza, C.; Rodríguez, F.; Rozas, I.; Meana, J. J.; Urigüen, L.; Callado, L. F. Antidepressant-like Properties of Three New α 2-Adrenoceptor Antagonists. *Neuropharmacology* **2013**, *65*, 13–19.
- (105) Bahekar, R. H.; Jain, M. R.; Goel, A.; Patel, D. N.; Prajapati, V. M.; Gupta, A. A.; Jadav, P. A.; Patel, P. R. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Substituted-N-(thieno[2,3-B]pyridin-3-Yl)-Guanidines, N-(1H-pyrrolo[2,3-B]pyridin-3-Yl)-Guanidines, and N-(1H-Indol-3-Yl)-Guanidines. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15* (9), 3248–3265.
- (106) Barber, C. G.; Dickinson, R. P.; Fish, P. V. Selective Urokinase-Type Plasminogen Activator (uPA) Inhibitors. Part 3: 1-Isoquinolinyguanidines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14* (12), 3227–3230.
- (107) Kawakami, J. K.; Konkel, M. J.; Boteju, L. W.; Wetzel, J. M.; Noble, S. A.; Wan, H. Quinazolino- and Quinolino- Guanidines as Ligands for the Neuropeptide FF (NPFF). WO03026667, 2003.
- (108) Rachlin, S. Basic Antiinflammatory Compounds. N,N',N"-Trisubstituted Guanidines. *J. Med. Chem.* **1980**, *23* (1), 13–20.
- (109) Billingsley, K. L.; Anderson, K. W.; Buchwald, S. L. A Highly Active Catalyst for Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions of Heteroaryl Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (21), 3484–3488.
- (110) Itoh, T.; Mase, T. Direct Synthesis of Hetero-Biaryl Compounds Containing an Unprotected NH₂ Group via Suzuki–Miyaura Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (20), 3573–3577.
- (111) Yang, J.; Liu, S.; Zheng, J.-F.; Zhou, J. (Steve). Room-Temperature Suzuki–Miyaura Coupling of Heteroaryl Chlorides and Tosylates. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012* (31), 6248–6259.
- (112) Flaherty, A.; Trunkfield, A.; Barton, W. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of B-Benzyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane To Furnish Methylene-Linked Biaryls. *Org. Lett.* **2005**, *7* (22), 4975–4978.
- (113) Dukat, M.; Alix, K.; Worsham, J.; Khatri, S.; Schulte, M. K. 2-Amino-6-Chloro-3,4-Dihydroquinazoline: A Novel 5-HT₃ Receptor Antagonist with Antidepressant Character. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (21), 5945–5948.
- (114) Rahman, A. A.; Daoud, M. K.; Dukat, M.; Herrick-Davis, K.; Purohit, A.; Teitler, M.; do Amaral, A. T.; Malvezzi, A.; Glennon, R. A. Conformationally-Restricted Analogues and Partition

- Coefficients of the 5-HT₃ Serotonin Receptor Ligands Meta-Chlorophenylbiguanide (mCPBG) and Meta-Chlorophenylguanidine (mCPG). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13* (6), 1119–1123.
- (115) Peters, J.-U.; Lübbers, T.; Alanine, A.; Kolczewski, S.; Blasco, F.; Steward, L. Cyclic Guanidines as Dual 5-HT_{5A}/5-HT₇ Receptor Ligands: Structure–activity Relationship Elucidation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (1), 256–261.
- (116) Baxter, E.; Boyd, R.; Coats, S.; Jordan, A.; Reitz, A.; Reynolds, C. H.; Scott, M.; Schulz, M.; De, W. Novel 2-Amino-Quinazoline Derivatives Useful as Inhibitors of β -Secretase (Bace). WO2006017844 (A1), February 16, 2006.
- (117) Ishikawa, F.; Watanabe, Y.; Saegusa, J. Cyclic Guanidines. IX. Synthesis of 2-Amino-3, 4-Dihydroquinazolines as Blood Platelet Aggregation Inhibitors. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1980**, *28* (5), 1357–1364.
- (118) Baskaran, S.; Hanan, E.; Byun, D.; Shen, W. A Facile Reduction of 2-Aminopyrimidines with Triethylsilane and Trifluoroacetic Acid. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (10), 2107–2111.
- (119) Mairal, T.; Nieto, J.; Pinto, M.; Almeida, M. R.; Gales, L.; Ballesteros, A.; Barluenga, J.; Pérez, J. J.; Vázquez, J. T.; Centeno, N. B.; et al. Iodine Atoms: A New Molecular Feature for the Design of Potent Transthyretin Fibrillogenesis Inhibitors. *PLOS ONE* **2009**, *4* (1), e4124.
- (120) Baughn, M. R.; Richardson, T. W.; Marquis, J. P.; Swarnakar, A.; Tan, Y. T.; Becha, S. D.; Emerling, B. M.; Jin, P.; Wilson, A. D.; Yue, H.; et al. Kinases and Phosphatases. WO2004018641 (A2), March 4, 2004.
- (121) Hendrickson, T.; Ho, K.-K.; Saunders, M.; Stevens, B.; Swierczek, K.; Wright, K. Chemical Compounds. WO2013062945 (A1), May 2, 2013.
- (122) Manetsch, R.; Zheng, L.; Reymond, M. T.; Woggon, W.-D.; Reymond, J.-L. A Catalytic Antibody against a Tocopherol Cyclase Inhibitor. *Chem. – Eur. J.* **2004**, *10* (10), 2487–2506.
- (123) Janetka, J. W.; Han, Z.; Hultgren, S.; Pinkner, J.; Cusumano, C. Mannoside Compounds and Methods of Use Thereof. WO2012109263 (A1), August 16, 2012.
- (124) Daubeuf, F.; Frossard, N. Performing Bronchoalveolar Lavage in the Mouse. *Curr. Protoc. Mouse Biol.* **2012**, *2* (2), 167–175.
- (125) Marchand, C. Rôle de La MSK1 Dans La Signalisation Intracellulaire Menant À La Synthèse Endothéliale de PAF Induite Par Le VEGF, Montréal, 2005.
- (126) Tortora, G. G.; Derrickson, B. *Principes D'anatomie et de Physiologie*, 4e édition.; Sciences Médicales; De Boeck Université, 2007.
- (127) Kyriakis, J. M.; Avruch, J. Mammalian Mitogen-Activated Protein Kinase Signal Transduction Pathways Activated by Stress and Inflammation. *Physiol. Rev.* **2001**, *81* (2), 807–869.
- (128) Chen, Z.; Gibson, T. B.; Robinson, F.; Silvestro, L.; Pearson, G.; Xu, B.; Wright, A.; Vanderbilt, C.; Cobb, M. H. MAP Kinases. *Chem. Rev.* **2001**, *101* (8), 2449–2476.
- (129) A M Edelman; D K Blumenthal; Krebs, and E. G. Protein Serine/Threonine Kinases. *Annu. Rev. Biochem.* **1987**, *56* (1), 567–613.
- (130) Krebs, E. G. The Phosphorylation of Proteins: A Major Mechanism for Biological Regulation. *Biochem. Soc. Trans.* **1985**, *13* (5), 813–820.
- (131) Cohen, P. The Structure and Regulation of Protein Phosphatases. *Annu. Rev. Biochem.* **1989**, *58* (1), 453–508.
- (132) O'Neill, E.; Kolch, W. Conferring Specificity on the Ubiquitous Raf/MEK Signalling Pathway. *Br. J. Cancer* **2004**, *90* (2), 283–288.
- (133) Deak, M.; Clifton, A. D.; Lucocq, J. M.; Alessi, D. R. Mitogen- and Stress-activated Protein kinase-1 (MSK1) Is Directly Activated by MAPK and SAPK2/p38, and May Mediate Activation of CREB. *EMBO J.* **1998**, *17* (15), 4426–4441.
- (134) Tibbles, L. A.; Woodgett, J. R. The Stress-Activated Protein Kinase Pathways. *Cell. Mol. Life Sci. CMLS* **55** (10), 1230–1254.
- (135) Pierrat, B.; Correia, J. da S.; Mary, J.-L.; Tomás-Zuber, M.; Lesslauer, W. RSK-B, a Novel Ribosomal S6 Kinase Family Member, Is a CREB Kinase under Dominant Control of p38 α Mitogen-Activated Protein Kinase (p38 α MAPK). *J. Biol. Chem.* **1998**, *273* (45), 29661–29671.

- (136) Frödin, M.; Antal, T. L.; Dümmler, B. A.; Jensen, C. J.; Deak, M.; Gammeltoft, S.; Biondi, R. M. A Phosphoserine/Threonine-binding Pocket in AGC Kinases and PDK1 Mediates Activation by Hydrophobic Motif Phosphorylation. *EMBO J.* **2002**, *21* (20), 5396–5407.
- (137) Arthur, J. S. C.; Cohen, P. MSK1 Is Required for CREB Phosphorylation in Response to Mitogens in Mouse Embryonic Stem Cells. *FEBS Lett.* **2000**, *482* (1–2), 44–48.
- (138) Vermeulen, L.; Wilde, G. D.; Damme, P. V.; Berghe, W. V.; Haegeman, G. Transcriptional Activation of the NF- κ B p65 Subunit by Mitogen- and Stress-activated Protein kinase-1 (MSK1). *EMBO J.* **2003**, *22* (6), 1313–1324.
- (139) Marchand, C.; Favier, J.; Sirois, M. G. Role of MSK1 in the Signaling Pathway Leading to VEGF-Mediated PAF Synthesis in Endothelial Cells. *J. Cell. Biochem.* **2006**, *98* (5), 1095–1105.
- (140) Kawaguchi, M.; Fujita, J.; Kokubu, F.; Huang, S.-K.; Homma, T.; Matsukura, S.; Adachi, M.; Hizawa, N. IL-17F-Induced IL-11 Release in Bronchial Epithelial Cells via MSK1-CREB Pathway. *Am. J. Physiol. - Lung Cell. Mol. Physiol.* **2009**, *296* (5), L804–L810.
- (141) Reber, L.; Vermeulen, L.; Haegeman, G.; Frossard, N. Ser276 Phosphorylation of NF- κ B p65 by MSK1 Controls SCF Expression in Inflammation. *PLOS ONE* **2009**, *4* (2), e4393.
- (142) McCOY, C. E.; Campbell, D. G.; Deak, M.; Bloomberg, G. B.; Arthur, J. S. C. MSK1 Activity Is Controlled by Multiple Phosphorylation Sites. *Biochem. J.* **2005**, *387* (2), 507–517.
- (143) Mccoy, C. E.; Macdonald, A.; Morrice, N. A.; Campbell, D. G.; Deak, M.; Toth, R.; Mcilrath, J.; Arthur, J. S. C. Identification of Novel Phosphorylation Sites in MSK1 by Precursor Ion Scanning MS. *Biochem. J.* **2007**, *402* (3), 491–501.
- (144) Beck, I. M. E.; Berghe, W. V.; Vermeulen, L.; Bougarne, N.; Cruyssen, B. V.; Haegeman, G.; Bosscher, K. D. Altered Subcellular Distribution of MSK1 Induced by Glucocorticoids Contributes to NF- κ B Inhibition. *EMBO J.* **2008**, *27* (12), 1682–1693.
- (145) Nemska, S. Kinase MSK1 et Bronchiolite Oblitérante, Strasbourg, 2012.
- (146) Tomás-Zuber, M.; Mary, J.-L.; Lesslauer, W. Control Sites of Ribosomal S6 Kinase B and Persistent Activation through Tumor Necrosis Factor. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275* (31), 23549–23558.
- (147) Ananieva, O.; Darragh, J.; Johansen, C.; Carr, J. M.; Mcilrath, J.; Park, J. M.; Wingate, A.; Monk, C. E.; Toth, R.; Santos, S. G.; et al. The Kinases MSK1 and MSK2 Act as Negative Regulators of Toll-like Receptor Signaling. *Nat. Immunol.* **2008**, *9* (9), 1028–1036.
- (148) Zhang, Y.; Liu, G.; Dong, Z. MSK1 and JNKs Mediate Phosphorylation of STAT3 in UVA-Irradiated Mouse Epidermal JB6 Cells. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276* (45), 42534–42542.
- (149) Janknecht, R. Regulation of the ER81 Transcription Factor and Its Coactivators by Mitogen- and Stress-Activated Protein Kinase 1 (MSK1). *Oncogene* **2003**, *22* (5), 746–755.
- (150) Soloaga, A.; Thomson, S.; Wiggin, G. R.; Rampersaud, N.; Dyson, M. H.; Hazzalin, C. A.; Mahadevan, L. C.; Arthur, J. S. C. MSK2 and MSK1 Mediate the Mitogen- and Stress-induced Phosphorylation of Histone H3 and HMG-14. *EMBO J.* **2003**, *22* (11), 2788–2797.
- (151) Drobic, B.; Espino, P. S.; Davie, J. R. Mitogen- and Stress-Activated Protein Kinase 1 Activity and Histone H3 Phosphorylation in Oncogene-Transformed Mouse Fibroblasts. *Cancer Res.* **2004**, *64* (24), 9076–9079.
- (152) Kim, H.-G.; Lee, K. W.; Cho, Y.-Y.; Kang, N. J.; Oh, S.-M.; Bode, A. M.; Dong, Z. Mitogen- and Stress-Activated Kinase 1-Mediated Histone H3 Phosphorylation Is Crucial for Cell Transformation. *Cancer Res.* **2008**, *68* (7), 2538–2547.
- (153) Lenardo, M. J.; Baltimore, D. NF- κ B: A Pleiotropic Mediator of Inducible and Tissue-Specific Gene Control. *Cell* **1989**, *58* (2), 227–229.
- (154) Silva, C. A. D.; Heilbock, C.; Kassel, O.; Frossard, N. Transcription of Stem Cell Factor (SCF) Is Potentiated by Glucocorticoids and Interleukin-1 β through Concerted Regulation of a GRE-like and an NF- κ B Response Element. *FASEB J.* **2003**.
- (155) Da Silva, C. A.; Kassel, O.; Lebouquin, R.; Lacroix, E. J.; Frossard, N. Paradoxical Early Glucocorticoid Induction of Stem Cell Factor (SCF) Expression in Inflammatory Conditions. *Br. J. Pharmacol.* **2004**, *141* (1), 75–84.

- (156) Da Silva, C. A.; de Blay, F.; Israel-Biet, D.; Laval, A.-M.; Glasser, N.; Pauli, G.; Frossard, N. Effect of Glucocorticoids on Stem Cell Factor Expression in Human Asthmatic Bronchi. *Clin. Exp. Allergy* **2006**, *36* (3), 317–324.
- (157) Hayden, M. S.; Ghosh, S. Shared Principles in NF- κ B Signaling. *Cell* **2008**, *132* (3), 344–362.
- (158) Urban, M. B.; Schreck, R.; Baeuerle, P. A. NF-Kappa B Contacts DNA by a Heterodimer of the p59 and p65 Subunit. *EMBO J.* **1991**, *10* (7), 1817.
- (159) Baeuerle, P. A.; Baltimore, D. I Kappa B: A Specific Inhibitor of the NF-Kappa B Transcription Factor. *Science* **1988**, *242* (4878), 540–546.
- (160) Latimer, M.; Ernst, M. K.; Dunn, L. L.; Drutskaya, M.; Rice, N. R. The N-Terminal Domain of I κ B α Masks the Nuclear Localization Signal(s) of p50 and c-Rel Homodimers. *Mol. Cell. Biol.* **1998**, *18* (5), 2640–2649.
- (161) Scherer, D. C.; Brockman, J. A.; Chen, Z.; Maniatis, T.; Ballard, D. W. Signal-Induced Degradation of I Kappa B Alpha Requires Site-Specific Ubiquitination. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1995**, *92* (24), 11259–11263.
- (162) Dong, J.; Jimi, E.; Zhong, H.; Hayden, M. S.; Ghosh, S. Repression of Gene Expression by Unphosphorylated NF- κ B p65 through Epigenetic Mechanisms. *Genes Dev.* **2008**, *22* (9), 1159–1173.
- (163) Davies, S. P.; Reddy, H.; Caivano, M.; Cohen, P. Specificity and Mechanism of Action of Some Commonly Used Protein Kinase Inhibitors. *Biochem. J.* **2000**, *351* (1), 95–105.
- (164) Fukumoto, Y.; Matoba, T.; Ito, A.; Tanaka, H.; Kishi, T.; Hayashidani, S.; Abe, K.; Takeshita, A.; Shimokawa, H. Acute Vasodilator Effects of a Rho-Kinase Inhibitor, Fasudil, in Patients with Severe Pulmonary Hypertension. *Heart* **2005**, *91* (3), 391–392.
- (165) Tachibana, E.; Harada, T.; Shibuya, M.; Saito, K.; Takayasu, M.; Suzuki, Y.; Yoshida, J. Intra-Arterial Infusion of Fasudil Hydrochloride for Treating Vasospasm Following Subarachnoid Haemorrhage. *Acta Neurochir. (Wien)* **1999**, *141* (1), 13–19.
- (166) Anderson, D. R.; Meyers, M. J.; Vernier, W. F.; Mahoney, M. W.; Kurumbail, R. G.; Caspers, N.; Poda, G. I.; Schindler, J. F.; Reitz, D. B.; Mourey, R. J. Pyrrolopyridine Inhibitors of Mitogen-Activated Protein Kinase-Activated Protein Kinase 2 (MK-2). *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (11), 2647–2654.
- (167) Bamford, M. J.; Alberti, M. J.; Bailey, N.; Davies, S.; Dean, D. K.; Gaiba, A.; Garland, S.; Harling, J. D.; Jung, D. K.; Panchal, T. A.; et al. (1H-Imidazo[4,5-C]pyridin-2-Yl)-1,2,5-Oxadiazol-3-Ylamine Derivatives: A Novel Class of Potent MSK-1-Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15* (14), 3402–3406.
- (168) Naqvi, S.; Macdonald, A.; McCoy, C. E.; Darragh, J.; Reith, A. D.; Arthur, J. S. C. Characterization of the Cellular Action of the MSK Inhibitor SB-747651A. *Biochem. J.* **2012**, *441* (1), 347–357.
- (169) Bregman, H.; Carroll, P. J.; Meggers, E. Rapid Access to Unexplored Chemical Space by Ligand Scanning around a Ruthenium Center: Discovery of Potent and Selective Protein Kinase Inhibitors. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (3), 877–884.
- (170) Daubeuf, F. Neutraligands Dans La Chimiokine CXCL12 Dans L'asthme. Thèse, Université de Strasbourg, 2013.
- (171) Daubeuf, F.; Frossard, N. Acute Asthma Models to Ovalbumin in the Mouse. *Curr. Protoc. Mouse Biol.* **2013**, *3* (1), 31–37.
- (172) Barnes, P. J. Immunology of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Nat. Rev. Immunol.* **2008**, *8* (3), 183–192.
- (173) Barnes, P. J. New Therapies for Asthma: Is There Any Progress? *Trends Pharmacol. Sci.* **2010**, *31* (7), 335–343.
- (174) Barnes, P. J.; Adcock, I. M. Glucocorticoid Resistance in Inflammatory Diseases. *The Lancet* **2009**, *373* (9678), 1905–1917.
- (175) Adcock, I. M.; Lane, S. J. Corticosteroid-Insensitive Asthma: Molecular Mechanisms. *J. Endocrinol.* **2003**, *178* (3), 347–355.

- (176) Reber, L. L.; Daubeuf, F.; Nemska, S.; Frossard, N. The AGC Kinase Inhibitor H89 Attenuates Airway Inflammation in Mouse Models of Asthma. *PLOS ONE* **2012**, *7* (11), e49512.
- (177) Adcock, I. M.; Caramori, G. Kinase Targets and Inhibitors for the Treatment of Airway Inflammatory Diseases. *BioDrugs* **2004**, *18* (3), 167–180.
- (178) Song, K. S.; Lee, W.-J.; Chung, K. C.; Koo, J. S.; Yang, E. J.; Choi, J. Y.; Yoon, J.-H. Interleukin-1 β and Tumor Necrosis Factor- α Induce MUC5AC Overexpression through a Mechanism Involving ERK/p38 Mitogen-Activated Protein Kinases-MSK1-CREB Activation in Human Airway Epithelial Cells. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278* (26), 23243–23250.
- (179) Goplen, N.; Gorska, M. M.; Stafford, S. J.; Rozario, S.; Guo, L.; Liang, Q.; Alam, R. A Phosphosite Screen Identifies Autocrine TGF- β -Driven Activation of Protein Kinase R as a Survival-Limiting Factor for Eosinophils. *J. Immunol.* **2008**, *180* (6), 4256–4264.
- (180) Ota, K.; Kawaguchi, M.; Matsukura, S.; Kurokawa, M.; Kokubu, F.; Fujita, J.; Morishima, Y.; Huang, S.-K.; Ishii, Y.; Satoh, H.; et al. Potential Involvement of IL-17F in Asthma. *J. Immunol. Res.* **2014**, *2014*, e602846.
- (181) Martinu, T.; Howell, D. N.; Davis, R. D.; Steele, M. P.; Palmer, S. M. Pathologic Correlates of Bronchiolitis Obliterans Syndrome in Pulmonary Retransplant Recipients. *Chest* **2006**, *129* (4), 1016–1023.
- (182) Nord, M.; Schubert, K.; Cassel, T. N.; Andersson, O.; Riise, G. C. Decreased Serum and Bronchoalveolar Lavage Levels of Clara Cell Secretory Protein (CC16) Is Associated with Bronchiolitis Obliterans Syndrome and Airway Neutrophilia in Lung Transplant Recipients. *Transplantation* **2002**, *73* (8), 1264–1269.
- (183) Hodge, G.; Hodge, S.; Reynolds, P.; Holmes, M. Intracellular Cytokines in Blood T Cells in Lung Transplant Patients – a More Relevant Indicator of Immunosuppression than Drug Levels. *Clin. Exp. Immunol.* **2005**, *139* (1), 159–164.
- (184) Bando, K.; Paradis, I. L.; Similo, S.; Konishi, H.; Komatsu, K.; Zullo, T. G.; Yousem, S. A.; Close, J. M.; Zeevi, A.; Duquesnoy, R. J.; et al. Obliterative Bronchiolitis after Lung and Heart-Lung Transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **1995**, *110* (1), 4–14.
- (185) Girigs, R. E.; Tu, I.; Berry, G. J.; Reichenspurner, H.; Valentine, V. G.; Conte, J. V.; Ting, A.; Johnstone, I.; Miller, J.; Robbins, R. C. Risk Factors for the Development of Obliterative Bronchiolitis after Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* **1996**, *15* (12), 1200–1208.
- (186) Husain, A. N.; Siddiqui, M. T.; Holmes, E. W.; Chandrasekhar, A. J.; McCABE, M.; Radvany, R.; Garrity, E. R. Analysis of Risk Factors for the Development of Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1999**, *159* (3), 829–833.
- (187) Boehler, A.; Chamberlain, D.; Kesten, S.; Slutsky, A. S.; Liu, M.; Keshavjee, S. Lymphocytic Airway Infiltration as a Precursor to Fibrous Obliteration in a Rat Model of Bronchiolitis Obliterans. *Transplantation* **1997**, *64* (2), 311–317.
- (188) El-Gamel, A.; Sim, E.; Hasleton, P.; Hutchinson, J.; Yonan, N.; Egan, J.; Campbell, C.; Rahman, A.; Sheldon, S.; Deiraniya, A.; et al. Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) and Obliterative Bronchiolitis Following Pulmonary Transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* **1999**, *18* (9), 828–837.
- (189) Sharples, L. D.; McNeil, K.; Stewart, S.; Wallwork, J. Risk Factors for Bronchiolitis Obliterans: A Systematic Review of Recent Publications. *J. Heart Lung Transplant.* **2002**, *21* (2), 271–281.
- (190) Glanville, A. R.; Aboyou, C. L.; Havryk, A.; Plit, M.; Rainer, S.; Malouf, M. A. Severity of Lymphocytic Bronchiolitis Predicts Long-Term Outcome after Lung Transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2008**, *177* (9), 1033–1040.
- (191) Sundaresan, S.; Mohanakumar, T.; Smith, M. A.; Trulock, E. P.; Lynch, J.; Phelan, D.; Cooper, J. D.; Patterson, G. A. HLA-A Locus Mismatches and Development of Antibodies to HLA after Lung Transplantation Correlate with the Development of Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *Transplantation* **1998**, *65*, 648–653.

- (192) Schulman, L. L.; Weinberg, A. D.; McGREGOR, C. C.; Suciú-Foca, N. M.; Itescu, S. Influence of Donor and Recipient HLA Locus Mismatching on Development of Obliterative Bronchiolitis after Lung Transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2001**, *163* (2), 437–442.
- (193) Chalermkulrat, W.; Neuringer, I. P.; Schmitz, J. L.; Catellier, D. J.; Gurka, M. J.; Randell, S. H.; Aris, R. M. Human Leukocyte Antigen Mismatches Predispose to the Severity of Bronchiolitis Obliterans Syndrome After Lung Transplantation. *Chest* **2003**, *123* (6), 1825–1831.
- (194) Tikkanen, J. M.; Kallio, E. A.; Bruggeman, C. A.; Koskinen, P. K.; Lemström, K. B. Prevention of Cytomegalovirus Infection–enhanced Experimental Obliterative Bronchiolitis by Antiviral Prophylaxis or Immunosuppression in Rat Tracheal Allografts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2001**, *164* (4), 672–679.
- (195) Li, B.; Hartwig, M. G.; Appel, J. Z.; Bush, E. L.; Balsara, K. R.; Holzknicht, Z. E.; Collins, B. H.; Howell, D. N.; Parker, W.; Lin, S. S.; et al. Chronic Aspiration of Gastric Fluid Induces the Development of Obliterative Bronchiolitis in Rat Lung Transplants. *Am. J. Transplant.* **2008**, *8* (8), 1614–1621.
- (196) Mertens, V.; Blondeau, K.; Van Oudenhove, L.; Vanaudenaerde, B.; Vos, R.; Farre, R.; Pauwels, A.; Verleden, G.; Van Raemdonck, D.; Sifrim, D.; et al. Bile Acids Aspiration Reduces Survival in Lung Transplant Recipients with BOS Despite Azithromycin. *Am. J. Transplant.* **2011**, *11* (2), 329–335.
- (197) Estenne, M.; Hertz, M. I. Bronchiolitis Obliterans after Human Lung Transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2002**, *166* (4), 440–444.
- (198) Keenan, R. J.; Konishi, H.; Kawai, A.; Paradis, I. L.; Nunley, D. R.; Iacono, A. T.; Hardesty, R. L.; Weyant, R. J.; Griffith, B. P. Clinical Trial of Tacrolimus versus Cyclosporine in Lung Transplantation. *Ann Thorac Surg* **1995**, *60*, 580–585.
- (199) Gerhardt, S. G.; McDyer, J. F.; Girgis, R. E.; Conte, J. V.; Yang, S. C.; Orens, J. B. Maintenance Azithromycin Therapy for Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2003**, *168* (1), 121–125.
- (200) Gottlieb, J.; Szangolies, J.; Koehnlein, T.; Golpon, H.; Simon, A.; Welte, T. Long-Term Azithromycin for Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Lung Transplantation. *Transplantation* **85** (1), 36–41.
- (201) Francis, S. H.; Blount, M. A.; Corbin, J. D. Mammalian Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases: Molecular Mechanisms and Physiological Functions. *Physiol. Rev.* **2011**, *91* (2), 651–690.
- (202) Megat, S. Traitement de La Douleur Neuropathique: Des Antidépresseurs Aux Inhibiteurs de Phosphodiesterases, Université de Strasbourg, 2014.
- (203) Lugnier, C. Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase (PDE) Superfamily: A New Target for the Development of Specific Therapeutic Agents. *Pharmacol. Ther.* **2006**, *109* (3), 366–398.
- (204) Keravis, T.; Lugnier, C. Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase (PDE) Isozymes as Targets of the Intracellular Signalling Network: Benefits of PDE Inhibitors in Various Diseases and Perspectives for Future Therapeutic Developments. *Br. J. Pharmacol.* **2012**, *165* (5), 1288–1305.
- (205) Houslay, M. D. Underpinning Compartmentalised cAMP Signalling through Targeted cAMP Breakdown. *Trends Biochem. Sci.* **2010**, *35* (2), 91–100.
- (206) Lakics, V.; Karran, E. H.; Boess, F. G. Quantitative Comparison of Phosphodiesterase mRNA Distribution in Human Brain and Peripheral Tissues. *Neuropharmacology* **2010**, *59* (6), 367–374.
- (207) Geoffroy, V.; Fouque, F.; Nivet, V.; Clot, J.-P.; Lugnier, C.; Desbuquois, B.; Benelli, C. Activation of a cGMP-Stimulated cAMP Phosphodiesterase by Protein Kinase C in a Liver Golgi–endosomal Fraction. *Eur. J. Biochem.* **1999**, *259* (3), 892–900.
- (208) Ormrod, D.; Easthope, S. E.; Figgitt, D. P. Vardenafil. *Drugs Aging* **2002**, *19* (3), 217–227.
- (209) Saenz de Tejada, I.; Angulo, J.; Cuevas, P.; Fernandez, A.; Moncada, I.; Allona, A.; Lledo, E.; Körschen, H. G.; Niewöhner, U.; Haning, H.; et al. The Phosphodiesterase Inhibitory Selectivity and the in Vitro and in Vivo Potency of the New PDE5 Inhibitor Vardenafil. *Publ. Online* **26 Oct. 2001** Doi101038sjjir3900726 **2001**, *13* (5).

- (210) Daugan, A.; Grondin, P.; Ruault, C.; Le Monnier de Gouville, A.-C.; Coste, H.; Kirilovsky, J.; Hyafil, F.; Labaudinière, R. The Discovery of Tadalafil: A Novel and Highly Selective PDE5 Inhibitor. 1: 5,6,11,11a-Tetrahydro-1H-imidazo[1',5':1,6]pyrido[3,4-B]indole-1,3(2H)-Dione Analogues. *J. Med. Chem.* **2003**, *46* (21), 4525–4532.
- (211) Daugan, A.; Grondin, P.; Ruault, C.; Le Monnier de Gouville, A.-C.; Coste, H.; Linget, J. M.; Kirilovsky, J.; Hyafil, F.; Labaudinière, R. The Discovery of Tadalafil: A Novel and Highly Selective PDE5 Inhibitor. 2: 2,3,6,7,12,12a-hexahydropyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-B]indole-1,4-Dione Analogues. *J. Med. Chem.* **2003**, *46* (21), 4533–4542.
- (212) Choi, S.-H.; Choi, D.-H.; Song, K.-S.; Shin, K.-H.; Chun, B.-G. Zaprinast, an Inhibitor of cGMP-Selective Phosphodiesterases, Enhances the Secretion of TNF- α and IL-1 β and the Expression of iNOS and MHC Class II Molecules in Rat Microglial Cells. *J. Neurosci. Res.* **2002**, *67* (3), 411–421.
- (213) Toque, H. A.; Teixeira, C. E.; Lorenzetti, R.; Okuyama, C. E.; Antunes, E.; De Nucci, G. Pharmacological Characterization of a Novel Phosphodiesterase Type 5 (PDE5) Inhibitor Lodenafil Carbonate on Human and Rabbit Corpus Cavernosum. *Eur. J. Pharmacol.* **2008**, *591* (1–3), 189–195.
- (214) Yoo, J.; Thai, K.-M.; Kim, D.-K.; Lee, J. Y.; Park, H.-J. 3D-QSAR Studies on Sildenafil Analogues, Selective Phosphodiesterase 5 Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (15), 4271–4274.
- (215) Doh, H.; Shin, C. Y.; Son, M.; Ko, J. I.; Yoo, M.; Kim, S. H.; Kim, W. B. Mechanism of Erectogenic Effect of the Selective Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor, DA-8159. *Arch. Pharm. Res.* **2002**, *25* (6), 873–878.
- (216) Yamada, K.; Sakamoto, T.; Omori, K.; Kikkawa, K. *Successful Drug Discovery*, Wiley VCH.; Janos Fischer et David P. Rotella, 2015; Vol. 1.
- (217) Kodama, K.; Adachi, H.; Mori, N.; Saito, I. Effects of a Novel, Selective and Potent Phosphodiesterase Type V Inhibitor, E4021, on Myocardial Ischemia in Guinea Pigs. *Eur. J. Pharmacol.* **1994**, *263* (1), 93–99.
- (218) Takase, Y.; Saeki, T.; Fujimoto, M.; Saito, I. Cyclic GMP Phosphodiesterase Inhibitors. 1. The Discovery of a Novel Potent Inhibitor, 4-[[3,4-(methylenedioxy)benzyl]amino]-6,7,8-trimethoxyquinazoline. *J. Med. Chem.* **1993**, *36* (24), 3765–3770.
- (219) Hagiwara, M.; Endo, T.; Kanayama, T.; Hidaka, H. Effect of 1-(3-Chloroanilino)-4-Phenylphthalazine (MY-5445), a Specific Inhibitor of Cyclic GMP Phosphodiesterase, on Human Platelet Aggregation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1984**, *228* (2), 467–471.
- (220) Watanabe, N.; Kabasawa, Y.; Takase, Y.; Matsukura, M.; Miyazaki, K.; Ishihara, H.; Kodama, K.; Adachi, H. 4-Benzylamino-1-Chloro-6-Substituted Phthalazines: Synthesis and Inhibitory Activity toward Phosphodiesterase 5. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (18), 3367–3372.
- (221) Watanabe, N.; Adachi, H.; Takase, Y.; Ozaki, H.; Matsukura, M.; Miyazaki, K.; Ishibashi, K.; Ishihara, H.; Kodama, K.; Nishino, M.; et al. 4-(3-Chloro-4-Methoxybenzyl)aminophthalazines: Synthesis and Inhibitory Activity toward Phosphodiesterase 5. *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (13), 2523–2529.
- (222) Meller, S. T.; Gebhart, G. F. Nitric Oxide (NO) and Nociceptive Processing in the Spinal Cord. *Pain* **1993**, *52* (2), 127–136.
- (223) Turko, I. V.; Ballard, S. A.; Francis, S. H.; Corbin, J. D. Inhibition of Cyclic GMP-Binding Cyclic GMP-Specific Phosphodiesterase (Type 5) by Sildenafil and Related Compounds. *Mol. Pharmacol.* **1999**, *56* (1), 124–130.
- (224) Jain, N. K.; Patil, C. S.; Singh, A.; Kulkarni, S. K. Sildenafil-Induced Peripheral Analgesia and Activation of the Nitric Oxide–cyclic GMP Pathway. *Brain Res.* **2001**, *909* (1–2), 170–178.
- (225) Araiza-Saldaña, C. I.; Reyes-García, G.; Bermúdez-Ocaña, D. Y.; Pérez-Severiano, F.; Granados-Soto, V. Effect of Diabetes on the Mechanisms of Intrathecal Antinociception of Sildenafil in Rats. *Eur. J. Pharmacol.* **2005**, *527* (1–3), 60–70.
- (226) Bezerra, M. M.; Lima, V.; Girao, V. C. C.; Teixeira, R. C.; Graca, J. R. V. Antinociceptive Activity of Sildenafil and Adrenergic Agents in the Writhing Test in Mice. *Pharmacol. Rep.* **2008**, *60* (3), 339–344.

- (227) Vale, M. L.; Rolim, D. E.; Cavalcante, I. F.; Ribeiro, R. A.; Souza, M. H. L. P. Role of NO/cGMP/KATP Pathway in Antinociceptive Effect of Sildenafil in Zymosan Writhing Response in Mice. *Inflamm. Res.* **2007**, *56* (2), 83–88.
- (228) Patil, C. S.; Singh, V. P.; Singh, S.; Kulkarni, S. K. Modulatory Effect of the PDE-5 Inhibitor Sildenafil in Diabetic Neuropathy. *Pharmacology* **2004**, *72* (3), 190–195.
- (229) Ambriz-Tututi, M.; Velázquez-Zamora, D. A.; Urquiza-Marín, H.; Granados-Soto, V. Analysis of the Mechanism Underlying the Peripheral Antinociceptive Action of Sildenafil in the Formalin Test. *Eur. J. Pharmacol.* **2005**, *512* (2–3), 121–127.
- (230) Tegeder, I.; Schmidtke, A.; Niederberger, E.; Ruth, P.; Geisslinger, G. Dual Effects of Spinally Delivered 8-Bromo-Cyclic Guanosine Mono-Phosphate (8-Bromo-cGMP) in Formalin-Induced Nociception in Rats. *Neurosci. Lett.* **2002**, *332* (2), 146–150.
- (231) Huang, L. J.; Yoon, M. H.; Choi, J. I.; Kim, W. M.; Lee, H. G.; Kim, Y. O. Effect of Sildenafil on Neuropathic Pain and Hemodynamics in Rats. *Yonsei Med. J.* **2010**, *51* (1), 82–87.
- (232) Wang, L.; Chopp, M.; Szalad, A.; Liu, Z.; Bolz, M.; Álvarez, F. M.; Lu, M.; Zhang, L.; Cui, Y.; Zhang, R. L.; et al. Phosphodiesterase-5 Is a Therapeutic Target for Peripheral Neuropathy in Diabetic Mice. *Neuroscience* **2011**, *193*, 399–410.
- (233) Patil, C. S.; Padi, S. V.; Singh, V. P.; Kulkarni, S. K. Sildenafil Induces Hyperalgesia via Activation of the NO-cGMP Pathway in the Rat Neuropathic Pain Model. *InflammoPharmacology* **2006**, *14* (1–2), 22–27.
- (234) Meller, S. T.; Pechman, P. S.; Gebhart, G. F.; Maves, T. J. Nitric Oxide Mediates the Thermal Hyperalgesia Produced in a Model of Neuropathic Pain in the Rat. *Neuroscience* **1992**, *50* (1), 7–10.
- (235) Yoon, Y. W.; Sung, B.; Chung, J. M. Nitric Oxide Mediates Behavioral Signs of Neuropathic Pain in an Experimental Rat Model. *NeuroReport* **1998**, *9* (3), 367–372.
- (236) Chacur, M.; Matos, R. J. B.; Alves, A. S.; Rodrigues, A. C.; Gutierrez, V.; Cury, Y.; Britto, L. R. G. Participation of Neuronal Nitric Oxide Synthase in Experimental Neuropathic Pain Induced by Sciatic Nerve Transection. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **2010**, *43* (4), 367–376.
- (237) Kitto, K. F.; Haley, J. E.; Wilcox, G. L. Involvement of Nitric Oxide in Spinally Mediated Hyperalgesia in the Mouse. *Neurosci. Lett.* **1992**, *148* (1–2), 1–5.
- (238) Machelska, H.; Przewlocki, R.; Radomski, M. W.; Przewlocka, B. Differential Effects of Intrathecally and Intracerebroventricularly Administered Nitric Oxide Donors on Noxious Mechanical and Thermal Stimulation. *Pol. J. Pharmacol.* **1998**, *50* (6), 407–415.
- (239) Naik, A. K.; Tandan, S. K.; Kumar, D.; Dudhgaonkar, S. P. Nitric Oxide and Its Modulators in Chronic Constriction Injury-Induced Neuropathic Pain in Rats. *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, *530* (1–2), 59–69.
- (240) Song, X.-J.; Wang, Z.-B.; Gan, Q.; Walters, E. T. cAMP and cGMP Contribute to Sensory Neuron Hyperexcitability and Hyperalgesia in Rats With Dorsal Root Ganglia Compression. *J. Neurophysiol.* **2006**, *95* (1), 479–492.
- (241) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry*: Theory and Practice, Oxford University Press.; New York, 1998.
- (242) Cue, B. W.; Zhang, J. Green Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry. *Green Chem. Lett. Rev.* **2009**, *2* (4), 193–211.
- (243) Reichardt, C.; Welton, T. Classification of Solvents. In *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010; pp 65–106.
- (244) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. Transition-Metal-Catalyzed Cross-Couplings Going Green: In Water at Room Temperature. *Aldrichimica Acta* **2008**, *41* (3), 59–72.
- (245) 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* (11), 4379–4391.

- (246) Klumphu, P.; Lipshutz, B. H. "Nok": A Phytosterol-Based Amphiphile Enabling Transition-Metal-Catalyzed Couplings in Water at Room Temperature. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (3), 888–900.
- (247) Nishikata, T.; Lipshutz, B. H. Allylic Ethers as Educts for Suzuki–Miyaura Couplings in Water at Room Temperature. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (34), 12103–12105.
- (248) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. "Designer"-Surfactant-Enable Cross-Couplings in Water at Room Temperature. *Aldrichimica Acta* **2012**, *45* (1), 3–16.
- (249) Handa, S.; Andersson, M. P.; Gallou, F.; Reilly, J.; Lipshutz, B. H. HandaPhos: A General Ligand Enabling Sustainable Ppm Levels of Palladium-Catalyzed Cross-Couplings in Water at Room Temperature. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (16), 4914–4918.
- (250) Lipshutz, B. H.; Abela, A. R. Micellar Catalysis of Suzuki–Miyaura Cross-Couplings with Heteroaromatics in Water. *Org. Lett.* **2008**, *10* (23), 5329–5332.
- (251) Handa, S.; Slack, E. D.; Lipshutz, B. H. Nanonickel-Catalyzed Suzuki–Miyaura Cross-Couplings in Water. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (41), 11994–11998.
- (252) Lipshutz, B. H.; Petersen, T. B.; Abela, A. R. Room-Temperature Suzuki–Miyaura Couplings in Water Facilitated by Nonionic Amphiphiles. *Org. Lett.* **2008**, *10* (7), 1333–1336.
- (253) Lipshutz, B. H.; Chung, D. W.; Rich, B. Sonogashira Couplings of Aryl Bromides: Room Temperature, Water Only, No Copper. *Org. Lett.* **2008**, *10* (17), 3793–3796.
- (254) Duplais, C.; Krasovskiy, A.; Lipshutz, B. H. Organozinc Chemistry Enabled by Micellar Catalysis. Palladium-Catalyzed Cross-Couplings between Alkyl and Aryl Bromides in Water at Room Temperature. *Organometallics* **2011**, *30* (22), 6090–6097.
- (255) Krasovskiy, A.; Duplais, C.; Lipshutz, B. H. Stereoselective Negishi-like Couplings Between Alkenyl and Alkyl Halides in Water at Room Temperature. *Org. Lett.* **2010**, *12* (21), 4742–4744.
- (256) Lu, G.; Voigtritter, K. R.; Cai, C.; Lipshutz, B. H. Ligand Effects on the Stereochemistry of Stille Couplings, as Manifested in Reactions of Z-Alkenyl Halides. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (69), 8661–8663.
- (257) Lu, G.; Cai, C.; Lipshutz, B. H. Stille Couplings in Water at Room Temperature. *Green Chem.* **2012**, *15* (1), 105–109.
- (258) Bhattacharjya, A.; Klumphu, P.; Lipshutz, B. H. Kumada-Grignard-Type Biaryl Couplings on Water. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 7401.
- (259) Lipshutz, B. H.; Taft, B. R. Heck Couplings at Room Temperature in Nanometer Aqueous Micelles. *Org. Lett.* **2008**, *10* (7), 1329–1332.
- (260) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S.; Leong, W. W. Y.; Taft, B. R.; Krogstad, D. V. Manipulating Micellar Environments for Enhancing Transition Metal-Catalyzed Cross-Couplings in Water at Room Temperature. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (12), 5061–5073.
- (261) Nishikata, T.; Abela, A. R.; Lipshutz, B. H. Room Temperature C–H Activation and Cross-Coupling of Aryl Ureas in Water. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (4), 781–784.
- (262) Lipshutz, B. H.; Bošković, Z.; Crowe, C. S.; Davis, V. K.; Whittemore, H. C.; Vosburg, D. A.; Wenzel, A. G. "Click" and Olefin Metathesis Chemistry in Water at Room Temperature Enabled by Biodegradable Micelles. *J. Chem. Educ.* **2013**, *90* (11), 1514–1517.
- (263) Lipshutz, B. H.; Aguinaldo, G. T.; Ghorai, S.; Voigtritter, K. Olefin Cross-Metathesis Reactions at Room Temperature Using the Nonionic Amphiphile "PTS": Just Add Water. *Org. Lett.* **2008**, *10* (7), 1325–1328.
- (264) Bhattacharjya, A.; Klumphu, P.; Lipshutz, B. H. Ligand-Free, Palladium-Catalyzed Dihydrogen Generation from TMDS: Dehalogenation of Aryl Halides on Water. *Org. Lett.* **2015**, *17* (5), 1122–1125.
- (265) Fennewald, J. C.; Landstrom, E. B.; Lipshutz, B. H. Reductions of Aryl Bromides in Water at Room Temperature. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (23), 3608–3611.
- (266) Yang, F.; Klumphu, P.; Liang, Y.-M.; Lipshutz, B. H. Copper-Catalyzed Trifluoromethylation of N-Arylacrylamides "on Water" at Room Temperature. *Chem. Commun.* **2013**, *50* (8), 936–938.

- (267) Fennewald, J. C.; Lipshutz, B. H. Trifluoromethylation of Heterocycles in Water at Room Temperature. *Green Chem.* **2014**, *16* (3), 1097–1100.
- (268) Kelly, S. M.; Lipshutz, B. H. Chemoselective Reductions of Nitroaromatics in Water at Room Temperature. *Org. Lett.* **2014**, *16* (1), 98–101.
- (269) Feng, J.; Handa, S.; Gallou, F.; Lipshutz, B. H. Safe and Selective Nitro Group Reductions Catalyzed by Sustainable and Recyclable Fe/Ppm Pd Nanoparticles in Water at Room Temperature. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (31), 8979–8983.
- (270) Isley, N. A.; Linstadt, R. T. H.; Kelly, S. M.; Gallou, F.; Lipshutz, B. H. Nucleophilic Aromatic Substitution Reactions in Water Enabled by Micellar Catalysis. *Org. Lett.* **2015**, *17* (19), 4734–4737.
- (271) Gabriel, C. M.; Keener, M.; Gallou, F.; Lipshutz, B. H. Amide and Peptide Bond Formation in Water at Room Temperature. *Org. Lett.* **2015**, *17* (16), 3968–3971.
- (272) Lipshutz, B. H.; Isley, N. A.; Fennewald, J. C.; Slack, E. D. On the Way Towards Greener Transition-Metal-Catalyzed Processes as Quantified by E Factors. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (42), 10952–10958.
- (273) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. Transitioning Organic Synthesis from Organic Solvents to Water. What's Your E Factor? *Green Chem.* **2014**, *16* (8), 3660–3679.
- (274) Butler, M. S. The Role of Natural Product Chemistry in Drug Discovery†. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67* (12), 2141–2153.
- (275) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. Copper-Mediated Coupling Reactions and Their Applications in Natural Products and Designed Biomolecules Synthesis. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (8), 3054–3131.
- (276) Evano, G.; Toumi, M.; Coste, A. Copper-Catalyzed Cyclization Reactions for the Synthesis of Alkaloids. *Chem. Commun.* **2009**, No. 28, 4166–4175.
- (277) Negwer, M.; Scharnow, H.-G. *Organic Chemical Drugs and Their Synonyms*, 8th ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2001.
- (278) Eicher, T.; Hauptmann, S.; Speicher, A. *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications 3rd, Completely Revised and Enlarged Edition*, 3rd Revised edition.; Wiley-VCH: Weinheim, 2012.
- (279) Roughley, S. D.; Jordan, A. M. The Medicinal Chemist's Toolbox: An Analysis of Reactions Used in the Pursuit of Drug Candidates. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (10), 3451–3479.
- (280) Bender, T. P.; Graham, J. F.; Duff, J. M. Effect of Substitution on the Electrochemical and Xerographic Properties of Triarylamines: Correlation to the Hammett Parameter of the Substituent and Calculated HOMO Energy Level. *Chem. Mater.* **2001**, *13* (11), 4105–4111.
- (281) Hamada, Y.; Sano, T.; Fujita, M.; Fujii, T.; Nishio, Y.; Shibata, K. Organic Electroluminescent Devices with 8-Hydroxyquinoline Derivative-Metal Complexes as an Emitter. *Jpn. J. Appl. Phys.* **1993**, *32* (Part 2, No. 4A), L514–L515.
- (282) Shen, Q.; Shekhar, S.; Stambuli, J. P.; Hartwig, J. F. Highly Reactive, General, and Long-Lived Catalysts for Coupling Heteroaryl and Aryl Chlorides with Primary Nitrogen Nucleophiles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (9), 1371–1375.
- (283) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. Biaryl Phosphane Ligands in Palladium-Catalyzed Amination. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (34), 6338–6361.
- (284) Biscoe, M. R.; Fors, B. P.; Buchwald, S. L. A New Class of Easily Activated Palladium Precatalysts for Facile C–N Cross-Coupling Reactions and the Low Temperature Oxidative Addition of Aryl Chlorides. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (21), 6686–6687.
- (285) Fors, B. P.; Watson, D. A.; Biscoe, M. R.; Buchwald, S. L. A Highly Active Catalyst for Pd-Catalyzed Amination Reactions: Cross-Coupling Reactions Using Aryl Mesylates and the Highly Selective Monoarylation of Primary Amines Using Aryl Chlorides. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (41), 13552–13554.
- (286) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. Dialkylbiaryl Phosphines in Pd-Catalyzed Amination: A User's Guide. *Chem. Sci.* **2010**, *2* (1), 27–50.

- (287) Lipshutz, B. H.; Chung, D. W.; Rich, B. Aminations of Aryl Bromides in Water at Room Temperature. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351* (11–12), 1717–1721.
- (288) Isley, N. A.; Dobarco, S.; Lipshutz, B. H. Installation of Protected Ammonia Equivalents onto Aromatic & Heteroaromatic Rings in Water Enabled by Micellar Catalysis. *Green Chem.* **2014**, *16* (3), 1480–1488.
- (289) Salomé, C.; Wagner, P.; Bollenbach, M.; Bihel, F.; Bourguignon, J.-J.; Schmitt, M. Buchwald–Hartwig Reactions in Water Using Surfactants. *Tetrahedron* **2014**, *70* (21), 3413–3421.
- (290) Sheldon, R. A. The E Factor: Fifteen Years on. *Green Chem.* **2007**, *9* (12), 1273–1283.
- (291) Crawford, S. M.; Lavery, C. B.; Stradiotto, M. BippyPhos: A Single Ligand With Unprecedented Scope in the Buchwald–Hartwig Amination of (Hetero)aryl Chlorides. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19* (49), 16760–16771.
- (292) <http://www.metaux-precieux.fr/cours-dachat-palladium/>.
- (293) Sambigioglio, C.; Marsden, S. P.; Blacker, A. J.; McGowan, P. C. Copper Catalysed Ullmann Type Chemistry: From Mechanistic Aspects to Modern Development. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (10), 3525–3550.
- (294) Monnier, F.; Taillefer, M. Catalytic C–C, C–N, and C–O Ullmann-Type Coupling Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (38), 6954–6971.
- (295) Monnier, F.; Taillefer, M. Copper-Catalyzed C(aryl)–N Bond Formation. In *Amination and Formation of sp² C–N Bonds*; Taillefer, M., Ma, D., Eds.; Topics in Organometallic Chemistry; Springer Berlin Heidelberg, 2013; pp 173–204.
- (296) Evans, G.; Blanchard, N. *Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions*; John Wiley & Sons: New Jersey, 2014.
- (297) Buchwald, S.; Klapars, A.; Antilla, J.; Job, G.; Wolter, M.; Kwong, F.; Nordmann, G.; Hennessy, E. Copper-Catalyzed Formation of Carbon-Heteroatom and Carbon-Carbon Bonds. WO02085838 (A1), October 31, 2002.
- (298) Cristau, H.-J.; Bouchitte, C.; Taillefer, M.; Spindler, J.-F.; Schlama, T. Method for Preparing a Polyaromatic Compound. WO0158834 (A1), August 16, 2001.
- (299) Jiao, J.; Zhang, X.-R.; Chang, N.-H.; Wang, J.; Wei, J.-F.; Shi, X.-Y.; Chen, Z.-G. A Facile and Practical Copper Powder-Catalyzed, Organic Solvent- and Ligand-Free Ullmann Amination of Aryl Halides. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (4), 1180–1183.
- (300) Zhu, X.; Su, L.; Huang, L.; Chen, G.; Wang, J.; Song, H.; Wan, Y. A Facile and Efficient Oxalylhydrazide/Ketone-Promoted Copper-Catalyzed Amination of Aryl Halides in Water. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009* (5), 635–642.
- (301) Meng, F.; Wang, C.; Xie, J.; Zhu, X.; Wan, Y. N₂,N₂'-Disubstituted Oxalic Acid Bishydrazides: Novel Ligands for Copper-Catalyzed C–N Coupling Reactions in Water. *Appl. Organomet. Chem.* **2011**, *25* (5), 341–347.
- (302) Li, X.; Yang, D.; Jiang, Y.; Fu, H. Efficient Copper-Catalyzed N-Arylations of Nitrogen-Containing Heterocycles and Aliphatic Amines in Water. *Green Chem.* **2010**, *12* (6), 1097–1105.
- (303) Swapna, K.; Murthy, S. N.; Nageswar, Y. V. D. Copper Iodide as a Recyclable Catalyst for Buchwald N-Arylation. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, No. 34, 6678–6684.
- (304) Kiyomori, A.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. An Efficient Copper-Catalyzed Coupling of Aryl Halides with Imidazoles. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (14), 2657–2660.
- (305) Kelkar, A. A.; Patil, N. M.; Chaudhari, R. V. Copper-Catalyzed Amination of Aryl Halides: Single-Step Synthesis of Triarylamines. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (40), 7143–7146.
- (306) Sabbaghan, M.; Beheshtian, J.; Niazmand Liarjdame, R. Preparation of Cu₂O Nanostructures by Changing Reducing Agent and Their Optical Properties. *Mater. Lett.* **2015**, *153*, 1–4.
- (307) Mondal, J.; Biswas, A.; Chiba, S.; Zhao, Y. Cu₀ Nanoparticles Deposited on Nanoporous Polymers: A Recyclable Heterogeneous Nanocatalyst for Ullmann Coupling of Aryl Halides with Amines in Water. *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 8294.

- (308) Yang, B.; Mao, Z.; Zhu, X.; Wan, Y. Functionalised Chitosan as a Green, Recyclable, Supported Catalyst for the Copper-Catalysed Ullmann C-N Coupling Reaction in Water. *Catal. Commun.* **2015**, *60*, 92–95.
- (309) Ge, X.; Chen, X.; Qian, C.; Zhou, S. Efficient Ullmann C–N Coupling Catalyzed by a Recoverable Oligose-Supported Copper Complex. *RSC Adv.* **2016**, *6* (64), 58898–58906.
- (310) Sperotto, E.; Klink, G. P. M. van; Koten, G. van; Vries, J. G. de. The Mechanism of the Modified Ullmann Reaction. *Dalton Trans.* **2010**, *39* (43), 10338–10351.
- (311) Kumar, A.; Bishnoi, A. K. Application of Nanoparticle Mediated N-Arylation of Amines for the Synthesis of Pharmaceutical Entities Using Vit-E Analogues as Amphiphiles in Water. *RSC Adv.* **2015**, *5* (26), 20516–20520.
- (312) Gallou, F.; Guo, P.; Parmentier, M.; Zhou, J. A General and Practical Alternative to Polar Aprotic Solvents Exemplified on an Amide Bond Formation. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20* (7), 1388–1391.
- (313) Gabriel, C. M.; Lee, N. R.; Bigorne, F.; Klumphu, P.; Parmentier, M.; Gallou, F.; Lipshutz, B. H. Effects of Co-Solvents on Reactions Run under Micellar Catalysis Conditions. *Org. Lett.* **2017**, *19* (1), 194–197.
- (314) Guchhait, S. K.; Chandgude, A. L.; Priyadarshani, G. CuSO₄–Glucose for in Situ Generation of Controlled Cu(I)–Cu(II) Bicomplexes: Multicomponent Reaction of Heterocyclic Azine and Aldehyde with Alkyne, and Cycloisomerization toward Synthesis of N-Fused Imidazoles. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (9), 4438–4444.
- (315) Monopoli, A.; Calò, V.; Ciminale, F.; Cotugno, P.; Angelici, C.; Cioffi, N.; Nacci, A. Glucose as a Clean and Renewable Reductant in the Pd-Nanoparticle-Catalyzed Reductive Homocoupling of Bromo- and Chloroarenes in Water. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (11), 3908–3911.
- (316) Anand, N.; Chanda, T.; Koley, S.; Chowdhury, S.; Singh, M. S. CuSO₄–D-Glucose, an Inexpensive and Eco-Efficient Catalytic System: Direct Access to Diverse Quinolines through Modified Friedländer Approach Involving S_NAr/Reduction/Annulation Cascade in One Pot. *RSC Adv.* **2015**, *5* (10), 7654–7660.