



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2009/07/20
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2010/01/21
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2011/01/07
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: EP 2009/059285
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2010/007179
(30) Priorité/Priority: 2008/07/18 (FR0854921)

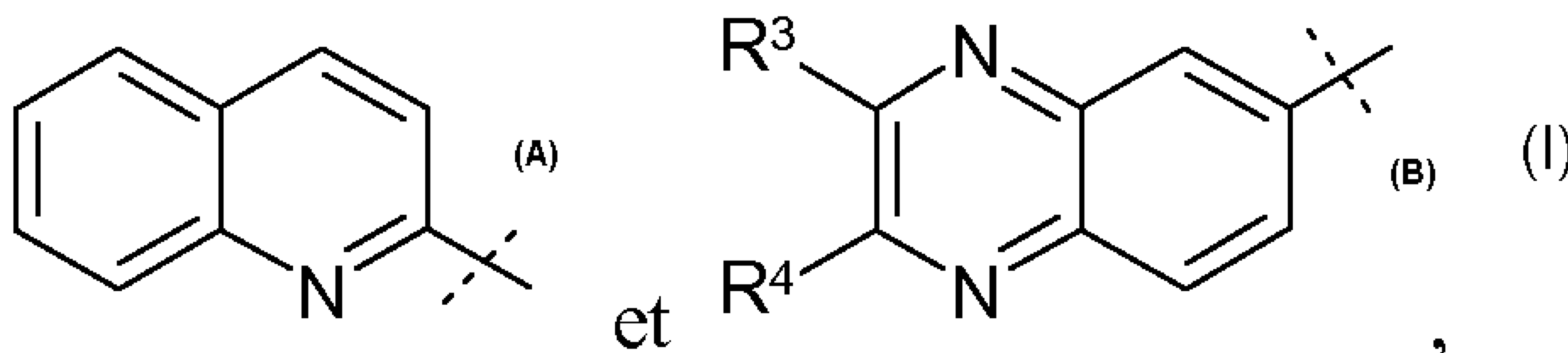
(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 215/14* (2006.01),
A61K 31/395 (2006.01), *A61K 31/495* (2006.01),
A61P 25/16 (2006.01), *A61P 25/28* (2006.01),
C07D 241/44 (2006.01)

(71) Demandeur/Applicant:
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (CNRS), FR

(72) Inventeurs/Inventors:
SCHMIDT, FANNY, FR;
FIGADERE, BRUNO, FR;
VOZARI, RITA SYLVIA, FR;
CHAMPY, PIERRE, FR;
FRANCK, XAVIER, FR

(74) Agent: SMART & BIGGAR

(54) Titre : DERIVES HETEROCYCLIQUES UTILES DANS LE TRAITEMENT DE MALADIES NEURODEGENERATIVES
(54) Title: HETEROCYCLIC DERIVATIVES THAT ARE USED IN THE TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISEASES



(57) Abrégé/Abstract:

La présente invention concerne des composés de Formule (I) suivante, ainsi leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leurs isomères ou mélanges d' isomères : HétAr - X - CHR¹R² (I) dans laquelle: - HétAr représente un groupement choisi parmi: - X représente une chaîne hydrocarbonée linéaire, saturée ou insaturée comportant de 8 à 22, éventuellement interrompue par un groupement -NH- ou -NH-CO-, - R¹ représente un atome d' hydrogène ou un groupe -OH, -O(C₁-C₆)alkyle, -OCO((C₁-C₆)alkyle), -OSO₂((C₁-C₆)alkyle) ou -OSO₃H, et - R² représente un atome d' hydrogène ou un groupe (C₂-C₆)alcynyle, (C₂-C₆)alcényle ou (C₃-C₆)cycloalkyle. La présente invention concerne également un procédé de préparation des composés de Formule (I) ainsi que leur utilisation, notamment dans le traitement de maladies neurodégénératives.



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/007179 A1(43) Date de la publication internationale
21 janvier 2010 (21.01.2010)

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 215/14 (2006.01) **A61K 31/495** (2006.01)
C07D 241/44 (2006.01) **A61P 25/16** (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)

(FR). **FRANCK, Xavier** [FR/FR]; 35, allée Mercure, F-76230 Bois Guillaume (FR).(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2009/059285(74) Mandataire : **WARCOIN, Jacques**; Cabinet Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17 (FR).(22) Date de dépôt international :
20 juillet 2009 (20.07.2009)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0854921 18 juillet 2008 (18.07.2008) FR(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) [FR/FR]; 3, rue Michel Ange, F-75016 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
SCHMIDT, Fanny [FR/FR]; 10-12, place de l'Eglise, F-92290 Chatenay Malabry (FR). **FIGADERE, Bruno** [FR/FR]; 17, rue Paul Payenneville, F-91530 Saint Cheron (FR). **VOZARI, Rita, Sylvia** [FR/FR]; 62, rue Domrémy, F-75013 Paris (FR). **CHAMPY, Pierre**, [FR/FR]; 16 résidence du Parc d'Ardenay, F-91120 Palaiseau

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

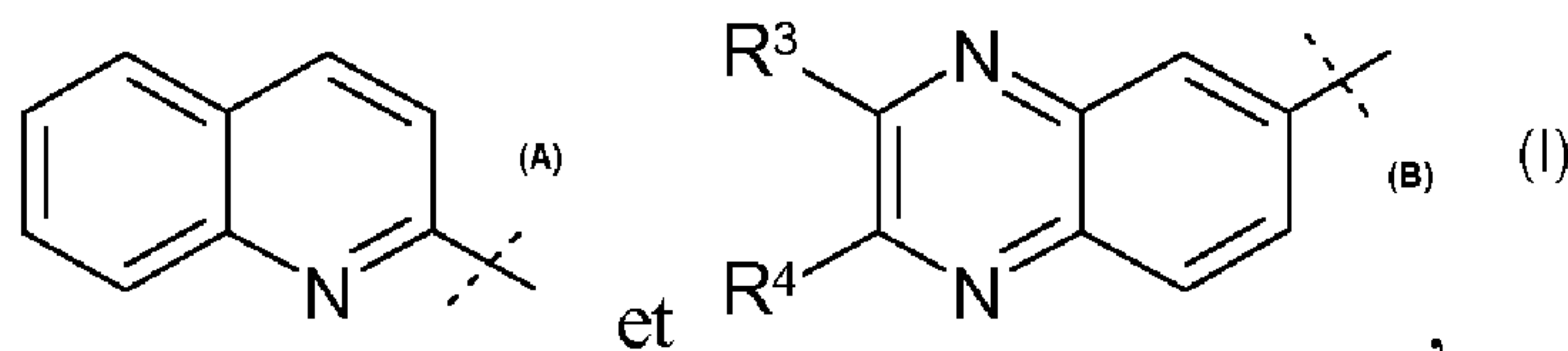
Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : HETEROCYCLIC DERIVATIVES THAT ARE USED IN THE TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISEASES

(54) Titre : DERIVES HETEROCYCLIQUES UTILES DANS LE TRAITEMENT DE MALADIES NEURODEGENERATIVES



(57) Abstract : The present invention relates to compounds of Formula (I) below, to their pharmaceutically acceptable salts and to their isomers or mixtures of isomers: HetAr-X-CHR¹R² (I) in which: - HetAr represents a group chosen from: - X represents a linear, saturated or unsaturated, hydrocarbon-based chain comprising from 8 to 22 carbon atoms, optionally interrupted by an -NH- or -NH-CO- group, - R¹ represents a hydrogen atom or an -OH, -O(C₁-C₆)alkyl, -OCO((C₁-C₆)alkyl), -OSO₂((C₁-C₆)alkyl) or -OSO₃H group, and - R² represents a hydrogen atom or a (C₂-C₆)alkynyl, (C₂-C₆)alkenyl or (C₃-C₆)cycloalkyl group. The present invention also relates to a process for preparing the compounds of Formula (I), and also to the use thereof, especially in the treatment of neurodegenerative diseases.

(57) Abrégé : La présente invention concerne des composés de Formule (I) suivante, ainsi leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leurs isomères ou mélanges d'isomères : HétAr - X - CHR¹R² (I) dans laquelle: - HétAr représente un groupement choisi parmi: - X représente une chaîne hydrocarbonée linéaire, saturée ou insaturée comportant de 8 à 22, éventuellement interrompue par un groupement -NH- ou -NH-CO-, - R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupe -OH, -O(C₁-C₆)alkyle, -OCO((C₁-C₆)alkyle), -OSO₂((C₁-C₆)alkyle) ou -OSO₃H, et - R² représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₂-C₆)alcynyle, (C₂-C₆)alcényle ou (C₃-C₆)cycloalkyle. La présente invention concerne également un procédé de préparation des composés de Formule (I) ainsi que leur utilisation, notamment dans le traitement de maladies neurodégénératives.

WO 2010/007179 A1



Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))

DERIVES HETEROCYCLIQUES UTILES DANS LE TRAITEMENT DE MALADIES NEURODEGENERATIVES.

5

La présente invention concerne des composés chimères possédant un motif quinoléique ou quinoxalinique substitué par une chaîne aliphatique utile pour le traitement de maladies neurodégénératives, ainsi que leur procédé de préparation et leur utilisation.

10

Avec l'allongement de l'espérance de vie, de plus en plus de personnes sont atteintes de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson.

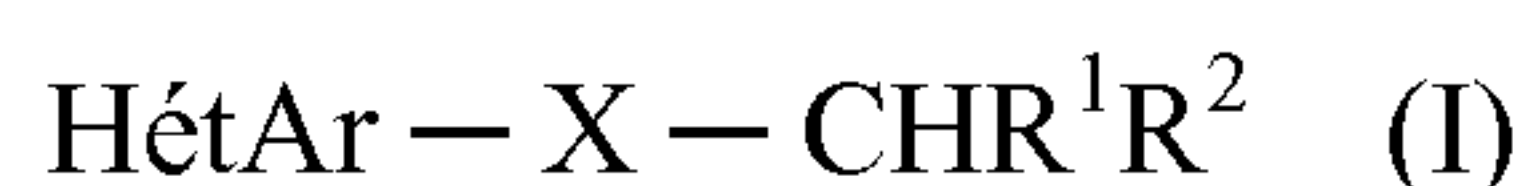
Une maladie neurodégénérative est une maladie qui affecte le fonctionnement du système nerveux, et en particulier du cerveau, de façon progressive, la maladie pouvant
15 évoluer plus ou moins rapidement (quelques semaines à plusieurs années), et souvent irréversible. Ainsi, le fonctionnement des cellules nerveuses, en particulier les neurones, se trouve détérioré, ce qui peut conduire à leur mort cellulaire. Selon la région du système nerveux atteint par la maladie, différentes fonctions pourront être affectées comme la motricité, le langage, la mémoire, la perception ou encore la cognition. Parmi
20 les maladies neurodégénératives les plus fréquentes, on peut citer en particulier la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson.

La maladie d'Alzheimer, qui touche environ 24 millions de personnes dans le monde entier, est une maladie du tissu cérébral qui entraîne la perte progressive et irréversible des fonctions mentales. Le premier symptôme est la perte du souvenir des
25 événements récents (amnésie), puis les déficits cognitifs s'étendent aux domaines du langage (aphasie), de l'organisation des mouvements (apraxie), de la reconnaissance visuelle (agnosie) et des fonctions exécutives (telles que la prise de décision et la planification).

La maladie de Parkinson, quant à elle, affecte le système nerveux central et
30 provoque des troubles moteurs d'évolution progressive, notamment des tremblements du corps.

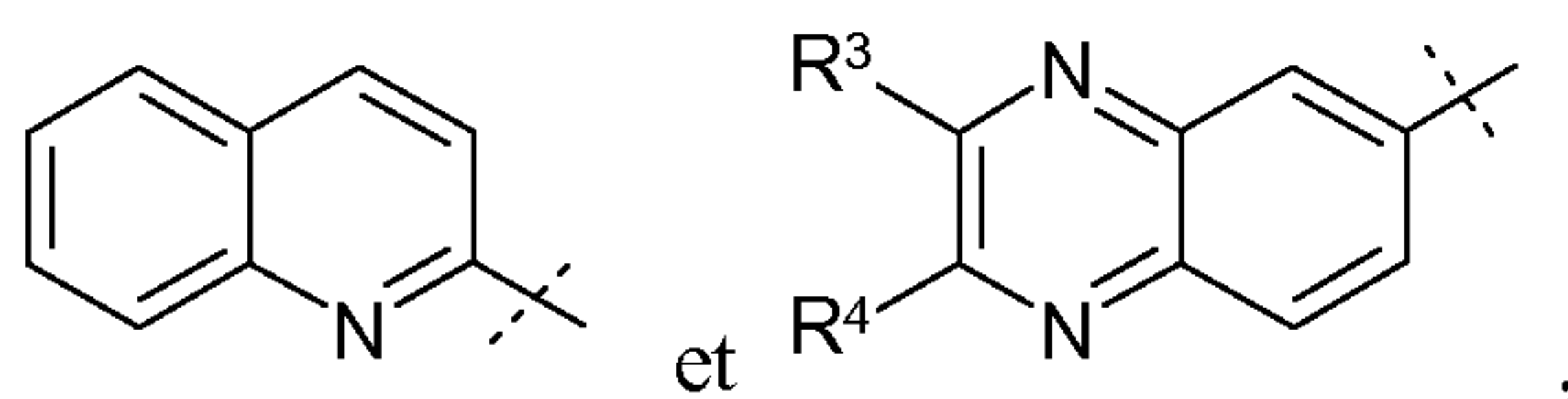
Actuellement, les médicaments prescrits pour ces deux maladies permettent uniquement de retarder l'évolution de la maladie. Aucun ne permet de guérir la maladie, ni même d'arrêter son évolution, d'où le besoin de trouver de nouvelles molécules plus actives pour le traitement de ces maladies neurodégénératives.

5 La présente invention a ainsi pour objet un composé de formule (I) suivante :



dans laquelle:

- HétAr représente un groupement choisi parmi :



- 10 avec R^3 et R^4 représentant, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, une chaîne hydrocarbonée saturée ou insaturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 6 atomes d'hydrogène ou un groupe aryle, R^3 représentant de préférence un atome d'hydrogène,
- X représente une chaîne hydrocarbonée linéaire, saturée ou insaturée
- 15 comportant de 8 à 22, de préférence de 10 à 16, atomes de carbone, et éventuellement interrompue par un groupement $-\text{NH}-$ ou $-\text{NH}-\text{CO}-$, ledit groupement étant de préférence lié directement à HétAr,
- R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement OR^5 , avec R^5 représentant un atome d'hydrogène ou un groupe R^{5a} choisi parmi
- 20 $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, $-\text{CO}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle})$, $-\text{SO}_2((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle})$ et $-\text{SO}_3\text{H}$, et
- R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe R^{2a} choisi parmi un groupe $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alcynyle}$, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alcényle}$ ou $(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cycloalkyle}$,

ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, ses isomères ou mélanges d'isomères en toutes proportions, en particulier un mélange d'énantiomères, et

25 notamment un mélange racémique.

Par groupement « $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyle}$ », on entend, au sens de la présente invention, une chaîne hydrocarbonée saturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 6 atomes de carbone, en particulier les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, iso-butyle, sec-butyle, tert-butyle, n-pentyle, n-hexyle.

Par groupement « (C₂-C₆)-alcényle », on entend, au sens de la présente invention, une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, comportant au moins une double liaison et comportant de 2 à 6 atomes de carbone, comme par exemple un groupement vinyle ou allyle et de préférence vinyle.

5 Par groupement « (C₂-C₆)-alcynyle », on entend, au sens de la présente invention, une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, comportant au moins une triple liaison et comportant de 2 à 6 atomes de carbone, comme par exemple un groupement éthyne ou propyne, et de préférence éthyne.

10 Par groupement « (C₃-C₆)-cycloalkyle », on entend, au sens de la présente invention, un cycle hydrocarboné saturé comportant de 3 à 6 atomes de carbone, en particulier le groupe cyclohexyle, cyclopentyle ou cyclopropyle. Avantageusement, il s'agit du cyclopropyle.

15 Par groupement « aryle », on entend, au sens de la présente invention, un groupement aromatique, comportant de préférence de 5 à 10 atomes de carbone et comprenant un ou plusieurs cycles accolés, comme par exemple un groupement phényle ou naphthyle. Avantageusement, il s'agit du phényle.

Par « insaturée », on entend, au sens de la présente invention, que la chaîne hydrocarbonée peut comporter une ou plusieurs insaturation(s).

20 Par « insaturation », on entend, au sens de la présente invention, une double ou une triple liaison.

Dans la présente invention, on entend par « pharmaceutiquement acceptable » ce qui est utile dans la préparation d'une composition pharmaceutique qui est généralement sûr, non toxique et ni biologiquement ni autrement non souhaitable et qui est acceptable pour une utilisation vétérinaire de même que pharmaceutique humaine.

25 Par « sels pharmaceutiquement acceptables » d'un composé, on entend désigner dans la présente invention des sels qui sont pharmaceutiquement acceptables, comme défini ici, et qui possèdent l'activité pharmacologique souhaitée du composé parent. De tels sels comprennent :

- (1) les hydrates et les solvates,
- 30 (2) les sels d'addition d'acide formés avec des acides inorganiques tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique et similaires ; ou formés avec des acides organiques tels que l'acide

acétique, l'acide benzènesulfonique, l'acide benzoïque, l'acide camphresulfonique, l'acide citrique, l'acide éthane-sulfonique, l'acide fumarique, l'acide glucoheptonique, l'acide gluconique, l'acide glutamique, l'acide glycolique, l'acide hydroxynaphtoïque, l'acide 2-hydroxyéthanesulfonique, l'acide lactique, l'acide maléique, l'acide malique, l'acide mandélique, l'acide méthanesulfonique, l'acide muconique, l'acide 2-naphtalènesulfonique, l'acide propionique, l'acide salicylique, l'acide succinique, l'acide dibenzoyl-L-tartrique, l'acide tartrique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide triméthylacétique, l'acide trifluoroacétique et similaires ; et

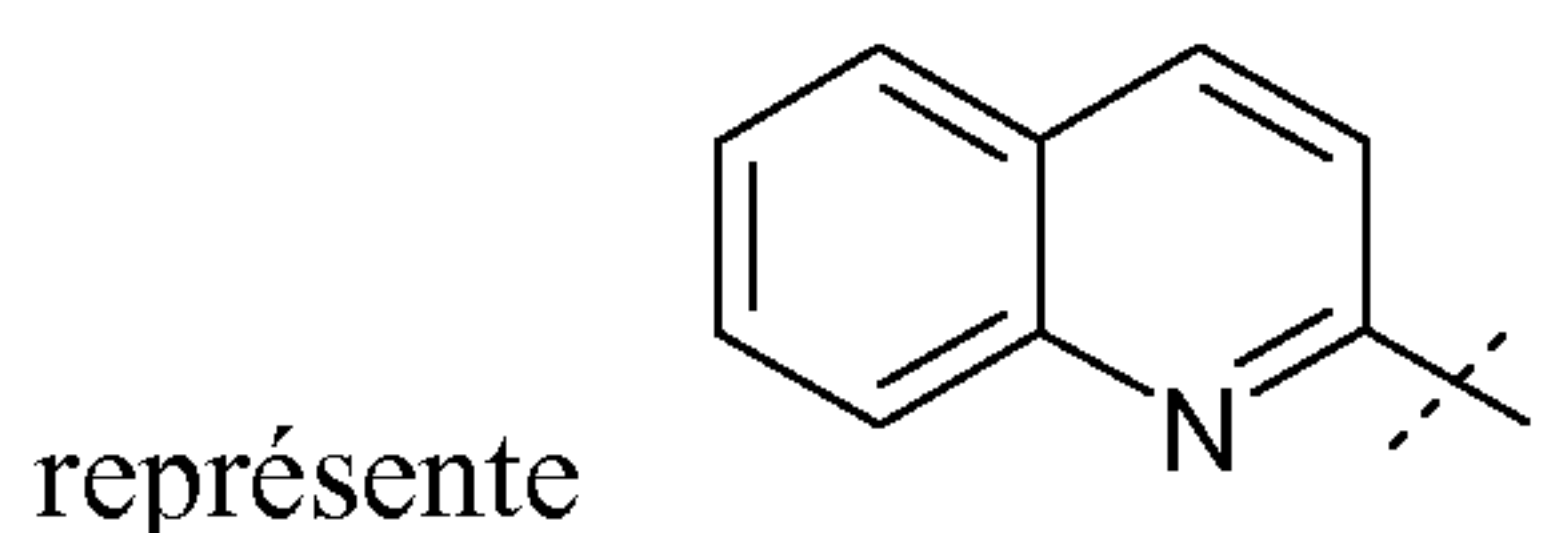
(3) les sels formés lorsqu'un proton acide présent dans le composé parent soit est remplacé par un ion métallique, par exemple un ion de métal alcalin (Na^+ , K^+ ou Li^+ par exemple), un ion de métal alcalino-terreux (comme Ca^{2+} ou Mg^{2+}) ou un ion d'aluminium ; soit se coordonne avec une base organique ou inorganique. Les bases organiques acceptables comprennent la diéthanamine, l'éthanamine, N-méthylglucamine, la triéthanamine, la trométhamine et similaires. Les bases inorganiques acceptables comprennent l'hydroxyde d'aluminium, l'hydroxyde de calcium, l'hydroxyde de potassium, le carbonate de sodium et l'hydroxyde de sodium.

Dans la présente invention, on entend désigner par « isomères », au sens de la présente invention, des diastéréoisomères ou des énantiomères. Il s'agit donc d'isomères optiques encore appelés « stéréoisomères ». Les stéréoisomères qui ne sont pas des images dans un miroir l'un de l'autre sont ainsi désignés par « diastéréoisomères », et les stéréoisomères qui sont des images dans un miroir non superposables sont désignés par « énantiomères ».

Un atome de carbone lié à quatre substituants non identiques est appelé un « centre chiral ».

Un mélange équimolaire de deux énantiomères est appelé mélange racémique.

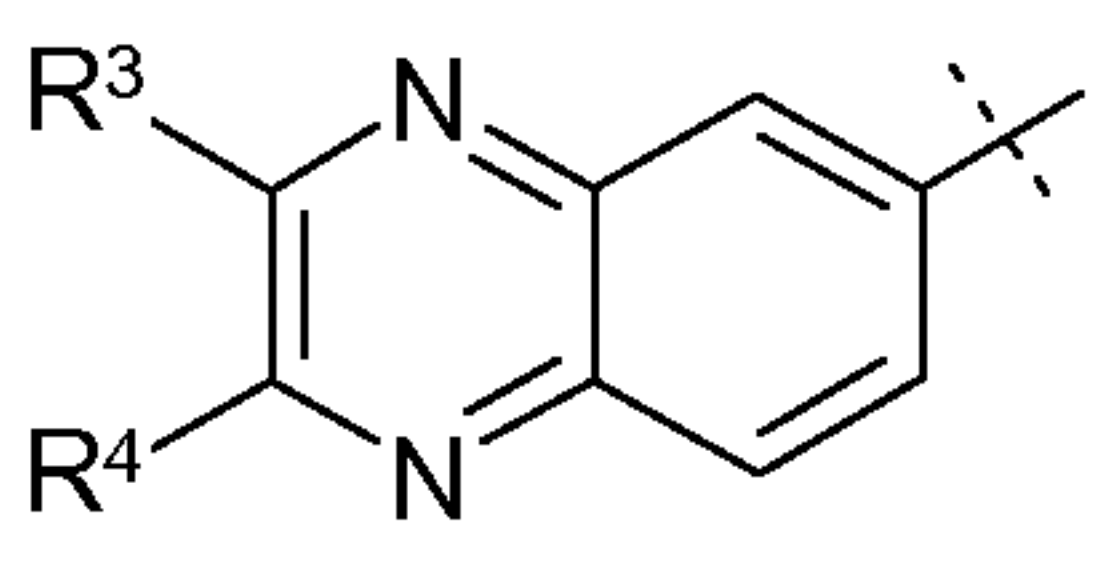
Selon un premier mode de réalisation particulier de l'invention, HétAr



hydrocarbonée linéaire saturée ou une chaîne hydrocarbonée linéaire insaturée comportant au moins une triple ou une double liaison, de préférence une triple liaison, liée directement à HétAr, ladite chaîne comportant de 8 à 22, de préférence de 10 à 16, atomes de carbone.

De manière avantageuse, lorsque X1 représente une chaîne hydrocarbonée insaturée, X1 comprendra une seule insaturation, à savoir la double ou la triple liaison, et de préférence la triple liaison, liée directement à HétAr.

Selon un second mode de réalisation particulier de l'invention, HétAr représente

5  et R³ et R⁴ tels que définis ci-dessus, alors X représente un groupe -NH-X2- ou -NH-CO-X2-, où NH est lié directement à HétAr et X2 représente une chaîne hydrocarbonée linéaire, saturée ou insaturée, comportant de 8 à 22, de préférence de 10 à 16, atomes de carbone.

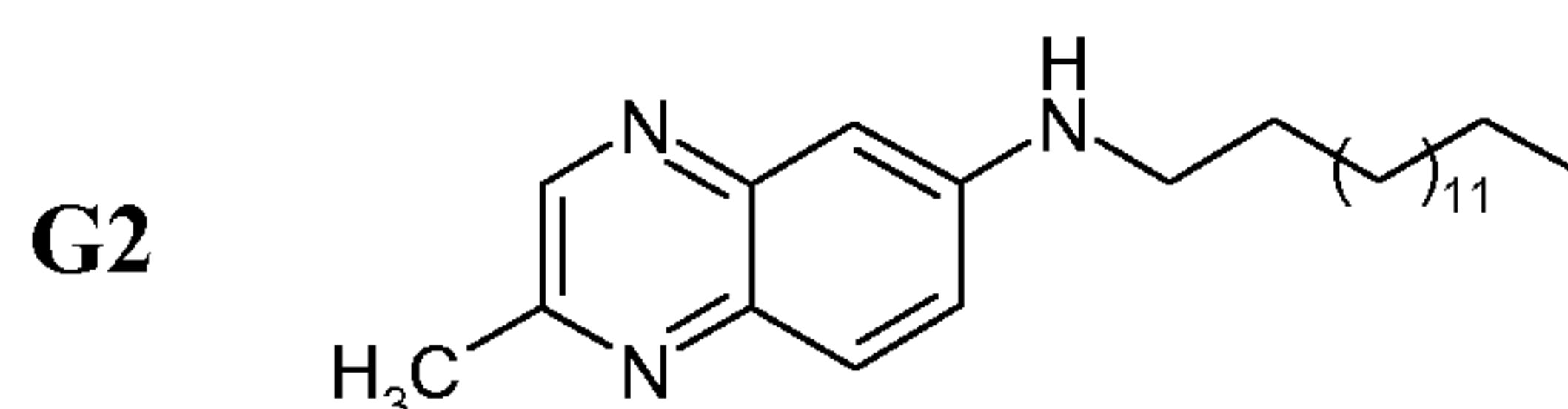
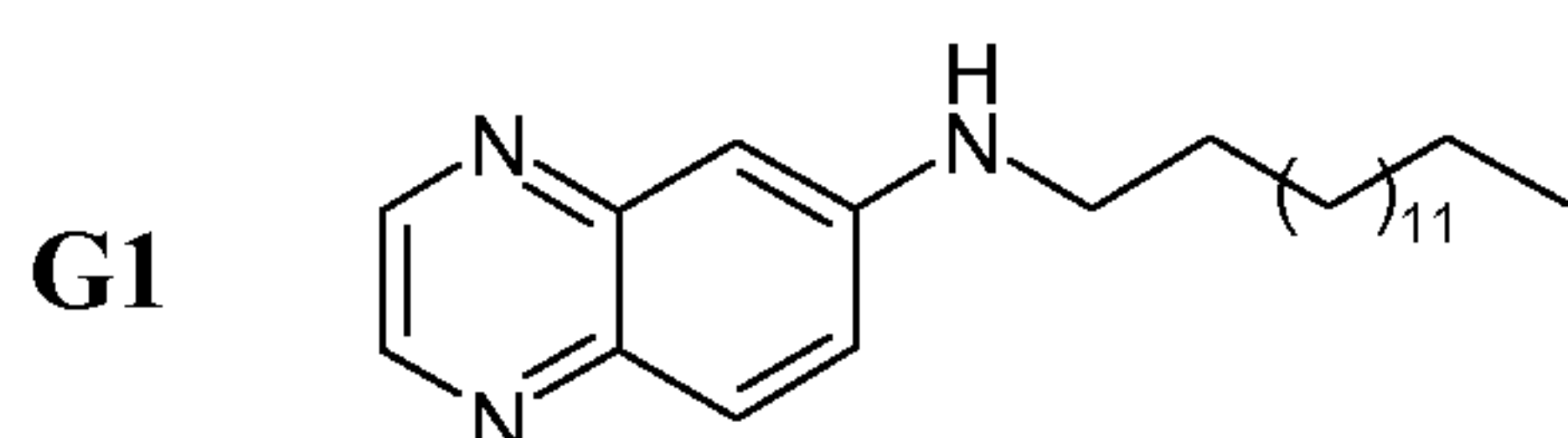
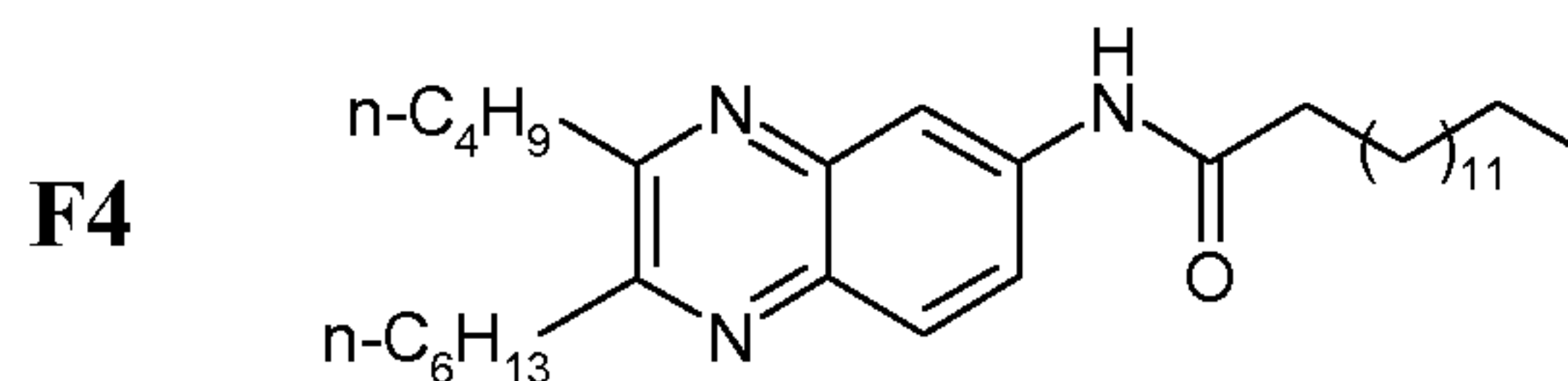
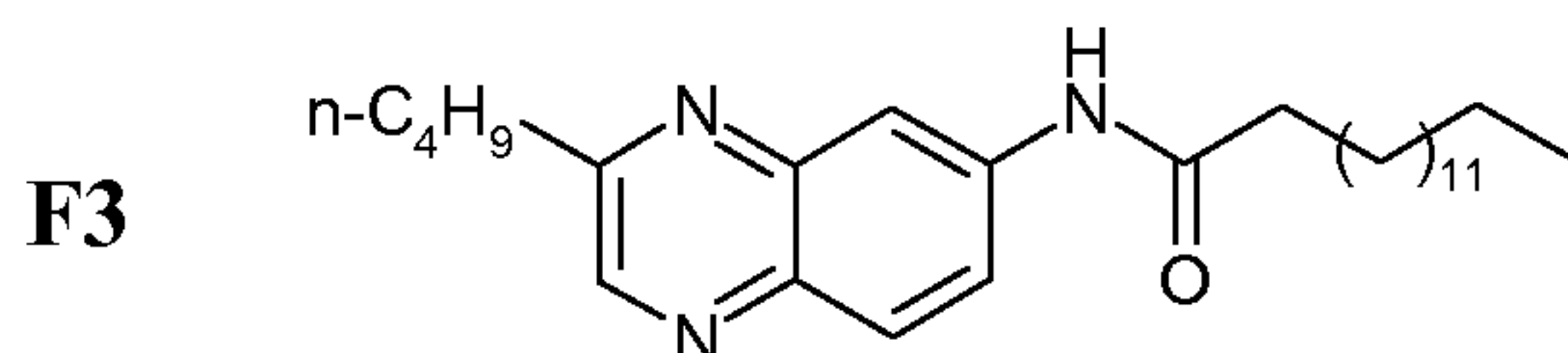
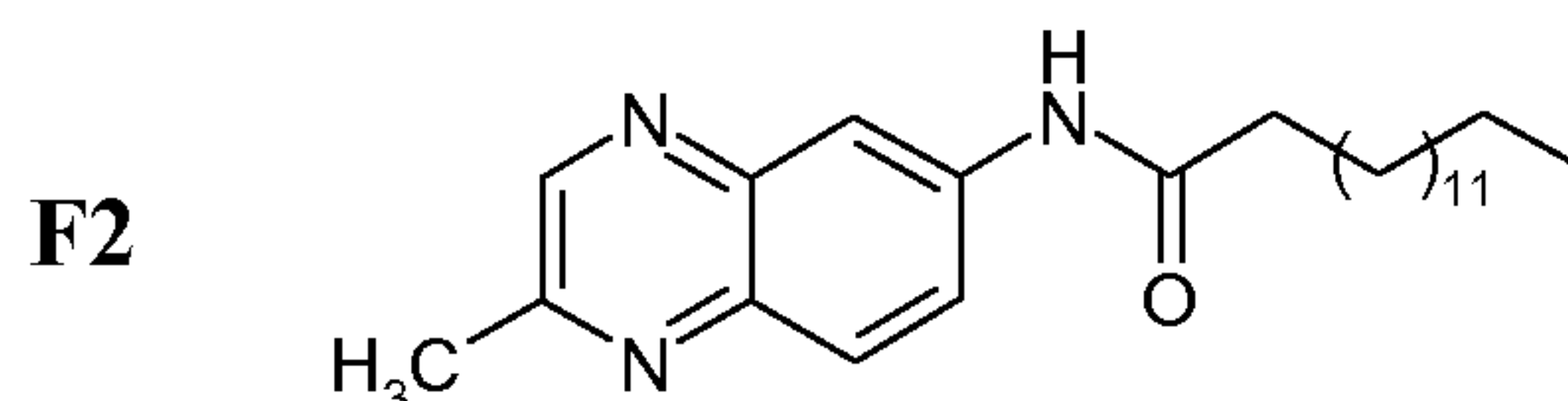
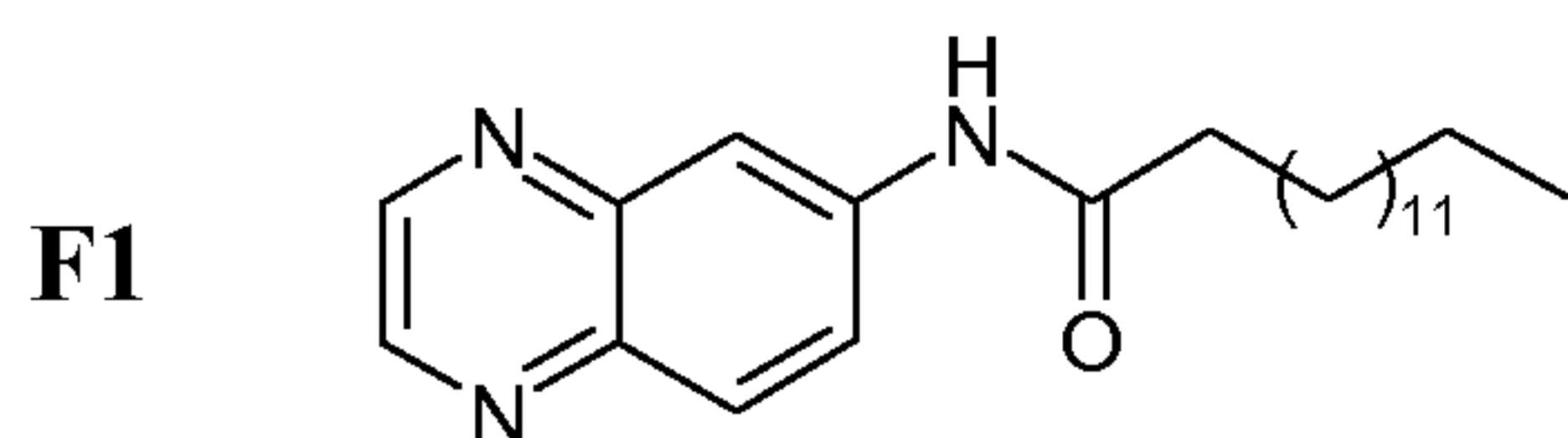
De préférence, R³ représente un atome d'hydrogène et R⁴ représente un groupe
10 (C₁-C₆)alkyle ou aryle, avantageusement un groupe (C₁-C₆)alkyle.

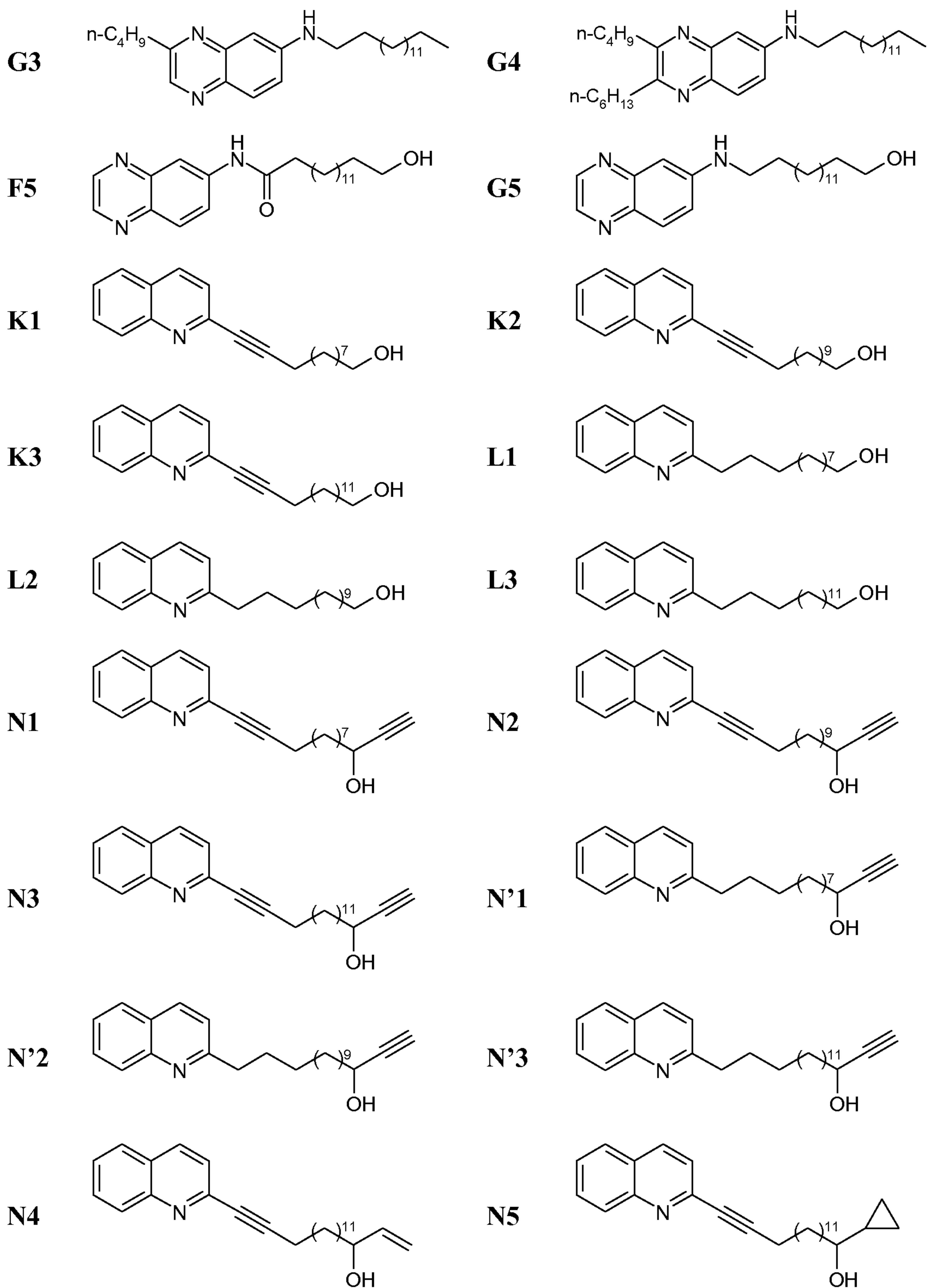
Selon un autre mode de réalisation particulier de l'invention, R¹ représente un atome d'hydrogène, et R² représente un atome d'hydrogène.

Selon encore un autre mode de réalisation particulier de l'invention, R¹ représente un groupe OR⁵, et R² représente un atome d'hydrogène ou un groupe R^{2a}
15 choisi parmi un groupe (C₂-C₆)alcynyle, (C₂-C₆)alcényle ou (C₃-C₆)cycloalkyle.

De manière avantageuse, R¹ et R² représentent chacun un atome d'hydrogène ou R¹ représente un groupe OH et R² représente un groupe (C₂-C₆)alcynyle tel que -C≡CH, (C₂-C₆)alcényle tel que -CH=CH₂- ou (C₃-C₆)cycloalkyle tel que -C₃H₅, et de préférence représente un groupe -C≡CH.

20 En particulier, les composés de l'invention pourront être choisis parmi :





La présente invention a également pour objet un composé de l'invention tel que défini ci-dessus, pour son utilisation en tant que médicament, notamment en tant que médicament neurotrophique ou neuroprotecteur, destiné avantageusement au traitement ou à la prévention de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la

5 maladie de Parkinson, la sclérose en plaques ou les accidents vasculaires cérébraux.

La présente invention concerne également l'utilisation d'un composé de l'invention tel que défini ci-dessus pour la fabrication d'un médicament neurotrophique ou neuroprotecteur, destiné avantageusement au traitement ou à la prévention de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de
5 Parkinson, la sclérose en plaques ou les accidents vasculaires cérébraux.

La présente invention concerne également une méthode de traitement ou de prévention de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques ou les accidents vasculaires cérébraux, comprenant l'administration d'une quantité suffisante d'un composé de l'invention à un
10 patient en ayant besoin.

La présente invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de l'invention tel que défini ci-dessus et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Les composés selon l'invention peuvent être administrés par voie orale, sublinguale,
15 parentérale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, parentérale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, l'ingrédient actif peut être administré
20 sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux ou aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration parentérale, sous-
25 cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues.
30 On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, un antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et
5 un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, de même qu'avec des correcteurs de goût ou des édulcorants.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés
10 avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylènes glycols.

Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouillants
15 pharmacologiquement compatibles.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports additifs.

Les composés de l'invention peuvent être utilisés à des doses comprises entre 0,01 mg et 1000 mg par jour, donnés en une seule dose une fois par jour ou administrés
20 en plusieurs doses tout au long de la journée, par exemple deux fois par jour en doses égales. La dose administrée par jour est avantageusement comprise entre 5 mg et 500 mg, encore plus avantageusement entre 10 mg et 200 mg. Il peut être nécessaire d'utiliser des doses sortant de ces gammes ce dont l'homme du métier pourra se rendre compte lui-même.

25 Selon un mode de réalisation particulier, la composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus pourra comprendre en outre un autre principe actif, utile notamment dans le traitement ou la prévention de maladies neurodégénératives, et avantageusement choisi parmi des inhibiteurs d'acétylcholinestérase tels que le donézépil, la galanthamine, la rivastigmine, la mémantine et la tacrine ; des inhibiteurs
30 de monoamines oxydase tels que la sélégiline ; des inhibiteurs de catécholamines O-méthyltransférase tels que l'entacapone ; des inhibiteurs glutamatergiques tels que l'amantadine et le baclofène ; des agonistes cholinergiques tels que la sabcoméline ; des

agonistes dopaminergiques tels que le pergolide, le cabergoline, le ropirinole et le pramipexole ; des analogues ou précurseurs de neuromédiateurs tels que la L-3,4-dihydroxyphénylalanine ; et des anticholinergiques tels que le trihexyphénidyl et la tropatépine.

5 La présente invention a également pour objet un procédé de préparation d'un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus dans laquelle R^1 représente un groupe OR^5 tel que défini ci-dessus et R^2 représente un groupe R^{2a} tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- mise en présence d'un composé de formule (II) suivante :



dans laquelle HétAr et X sont tels que définis précédemment,

avec un composé de formule $R^{2b}-M$,

dans laquelle R^{2b} représente un groupe R^{2a} tel que défini précédemment,

éventuellement sous une forme protégée, et M représente un métal alcalin tel

15 que le lithium ou un métal alcalino-terreux lié à un atome d'halogène tel qu'un bromo ou chloro magnésium,

pour donner un composé de formule (III) suivante :



dans laquelle HétAr et X sont tels que définis précédemment, et R^{2b} est tel que

20 défini ci-dessus,

- éventuellement une étape de déprotection du groupement R^{2b} pour donner le groupement R^{2a} sous forme déprotégée, tel que défini à la revendication 1, conduisant au composé de formule (Ia) suivante :



25 dans laquelle HétAr, R^{2a} et X sont tels que définis précédemment,

- éventuellement une étape de substitution du groupement OH du composé de formule (Ia) obtenu à l'étape précédente pour donner un composé de formule (Ib) suivante :



30 dans laquelle HétAr, R^{1a} , R^{2a} et X sont tels que définis précédemment, et

- récupération du composé (I) obtenu à l'étape précédente et correspondant au composé (III), (Ia) ou (Ib).

Par « métal alcalin », on entend notamment le sodium, le potassium et le lithium, et de préférence le lithium.

Par « métal alcalino-terreux », on entend notamment le magnésium et le calcium, et de préférence le magnésium.

5 De préférence, M représentera le lithium ou le magnésium lié à un halogène, et de préférence lié à un chlore ou à un brome.

Par « forme protégée de R^{2a} », on entend notamment le groupement $-C\equiv C-SiR^aR^bR^c$ lorsque R^{2a} représente le groupement $-C\equiv CH$, avec R^a , R^b et R^c représentant, indépendamment les uns des autres, un groupe (C_1 - C_6)alkyle tel que défini
 10 ci-dessus. De manière avantageuse, $SiR^aR^bR^c$ représente un groupement triméthylsilyle (TMS), *tert*-butyl-diméthylsilyle (TBDMS) ou triisopropylsilyle (TIPS) et de préférence un groupement TMS. Cette forme protégée pourra alors être déprotégée en milieu acide ou en présence d'ions fluorures afin de libérer la fonction $-C\equiv CH$. De préférence, le groupement $-C\equiv C-TMS$ sera déprotégé en présence de fluorure de *tert*-butyl
 15 ammonium (TBAF).

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, le composé de formule (II) décrit ci-dessus peut être obtenu par oxydation de la fonction alcool d'un composé de formule (IV) suivante :

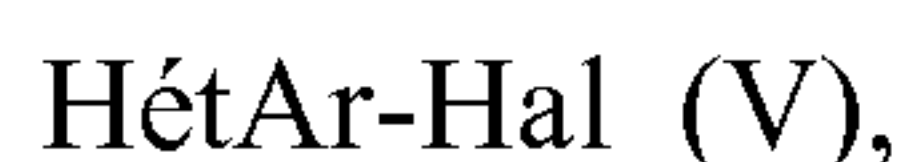


20 dans laquelle $H\acute{e}tAr$ et X sont tels que définis précédemment.

Avantageusement, cette oxydation sera réalisée par une réaction de Swern, notamment en présence de diméthylsulfoxyde (DMSO) et d'anhydride trifluoroacétique (TFAA) ou de chlorure d'oxalyle ($ClCOOCl$), et de préférence en présence de DMSO et de $ClCOOCl$. Cette réaction sera avantageusement réalisée dans le dichlorométhane
 25 et avantageusement à basse température, notamment à une température inférieure à $-40^\circ C$ et avantageusement à environ $-50^\circ C$.

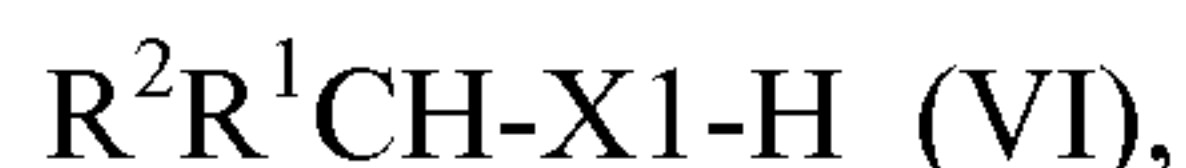
La présente invention a également pour objet un procédé de préparation d'un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus dans laquelle X représente une chaîne $X1$ telle que définie précédemment,
 30 caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- couplage de Sonogashira entre un composé de formule (V) suivante :



dans laquelle Hal représente un atome de chlore ou de brome et HétAr est tel que défini précédemment,

et un composé de formule (VI) suivante :



5 dans laquelle R^1 , R^2 et X1 sont tels que définis précédemment,

- éventuellement hydrogénation de la triple liaison du composé obtenu à l'étape précédente de couplage de Sonogashira, et
- récupération du composé de formule (I) obtenu à l'étape précédente.

10 Ce procédé pourra être éventuellement suivi d'étapes de fonctionnalisation de la molécule bien connues de l'homme du métier, notamment au niveau de l'extrémité terminale de la chaîne aliphatique.

Le couplage de Sonogashira est réalisé en présence d'un catalyseur au palladium, d'un sel de cuivre (I) et d'une base.

15 Le catalyseur au palladium pourra être avantageusement $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ ou $Pd(PPh_3)_4$, et de préférence sera $Pd(PPh_3)_2Cl_2$.

Le sel de cuivre (I) peut être CuI ou encore CuBr et de préférence est CuI.

20 La base peut être une amine de formule $NR^dR^eR^f$, où R^d , R^e et R^f représentent, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle tel que défini ci-dessus. De préférence, cette base n'est pas l'ammoniac (NH_3).
Avantageusement, il peut s'agir de la diéthylamine ($NHET_2$), de la triéthylamine (NEt_3) ou encore de la diisopropyléthylamine ($(iPr)_2NEt$), et de préférence, il s'agit de la triéthylamine.

Cette réaction sera avantageusement réalisée dans le tétrahydrofurane (THF) comme solvant, et avantageusement au reflux de celui-ci.

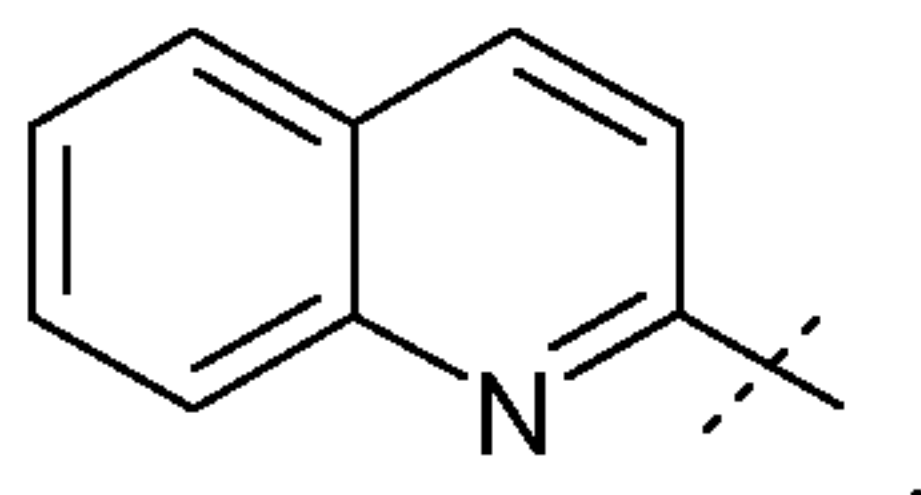
25 Par « hydrogénation », on entend, au sens de la présente invention, une hydrogénation partielle ou totale, c'est-à-dire que la triple liaison est hydrogénée de manière à donner respectivement une double liaison ou une liaison simple.

Lorsque X1 représente une chaîne saturée, il conviendra donc de réduire totalement la triple liaison du composé obtenu lors du couplage de Sonogashira.

30 La réduction de cette triple liaison pourra se faire par hydrogénation sous atmosphère d'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon. Avantageusement, cette réaction sera réalisée dans l'éthanol.

Par ailleurs, lorsque X1 représente une chaîne hydrocarbonée insaturée comportant au moins une double liaison liée directement à HétAr, il conviendra de réduire partiellement la triple liaison pour donner double liaison en effectuant une hydrogénation partielle. Cette réaction est bien connue de l'homme du métier et peut
5 être réalisée notamment en utilisant comme catalyseur un catalyseur de Lindlar.

Selon un mode de réalisation avantageux de ce procédé, HétAr représente



De manière également avantageuse, R² représente un atome d'hydrogène et R¹ est tel que défini précédemment, et représente avantageusement un atome d'hydrogène
10 ou un groupe OH, et de préférence représente un groupe OH.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation d'un composé de formule (I) tel que défini précédemment dans laquelle X représente un groupe –NH-CO-X2- tel que défini précédemment, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- 15 – couplage peptidique d'un composé de formule (VII) suivante :

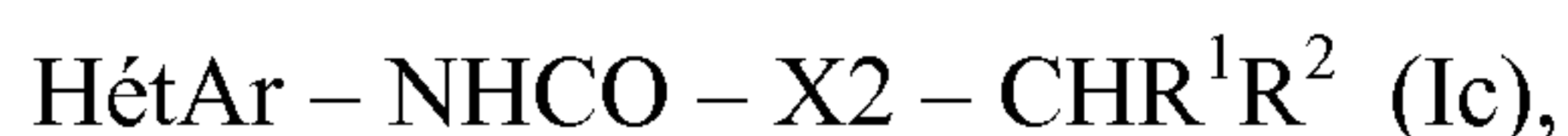


dans laquelle HétAr est tel que défini précédemment,

avec un composé de formule (VIII) suivante :



- 20 dans laquelle Z représente une fonction acide carboxylique éventuellement sous forme activée, et X2 est tel que défini précédemment, pour donner le composé de formule (Ic) suivante :



dans laquelle HétAr, R¹, R² et X2 sont tels que définis précédemment, et

- 25 – récupération du composé (I) correspondant au composé (Ic) obtenu à l'étape précédente.

Ce procédé pourra être éventuellement suivi d'étapes de fonctionnalisation de la molécule bien connues de l'homme du métier, notamment au niveau de l'extrémité terminale de la chaîne aliphatique.

Par « forme activée de l'acide carboxylique », on entend notamment, au sens de la présente invention, un chlorure d'acide, c'est-à-dire une fonction -COCl à la place de la fonction acide carboxylique -COOH .

Le couplage peptidique sera réalisé avantageusement dans le dichlorométhane, et de préférence à température ambiante (c'est-à-dire à une température comprise entre 15 et 40°C , de préférence entre 20 et 30°C , et avantageusement à environ 25°C).

Lorsque le couplage peptidique est réalisé avec un chlorure d'acide, il pourra être envisagé d'ajouter une base au milieu réactionnel pour favoriser la réaction, telle qu'une amine définie précédemment. Cependant, la réaction sera réalisée de préférence sans base additionnelle dans ce cas.

Lorsque le couplage peptidique est réalisé avec un acide carboxylique, celui-ci sera réalisé de préférence en présence d'un agent de couplage, tel que le diisopropylcarbodiimide (DIC), le dicyclohexylcarbodiimide (DCC), le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC), le carbonyldiimidazole (CDI), le 2-H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetraméthyluronium hexafluorophosphate (HBTU), le 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetraméthyluronium tétrafluoroborate (TBTU) ou encore le O-(7-azobenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate (HATU), éventuellement associé à un auxiliaire de couplage tel que le N-hydroxy succinimide (NHS), le N-hydroxy benzotriazole (HOBt), le 3,4-dihydro-3-hydroxy-4-oxo-1,2,3-benzotriazole (HOObt), le 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HAt) ou le N-hydroxysylfosuccinimide (sulfo NHS). De préférence le couple EDC/HOBt sera utilisé.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation d'un composé de formule (I) tel que défini précédemment dans laquelle X représente un groupe $\text{-NH-CH}_2\text{-X}_3\text{-}$ où X_3 représente une chaîne hydrocarbonée linéaire, saturée ou insaturée, comportant de 7 à 19, de préférence de 9 à 15, atomes de carbone, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- couplage peptidique d'un composé de formule (VII) suivante :

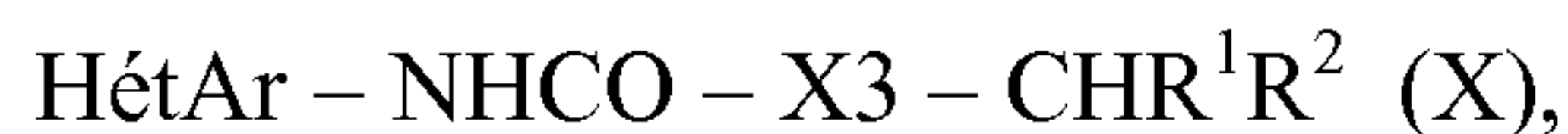


dans laquelle HétAr est tel que défini précédemment,

avec un composé de formule (IX) suivante :

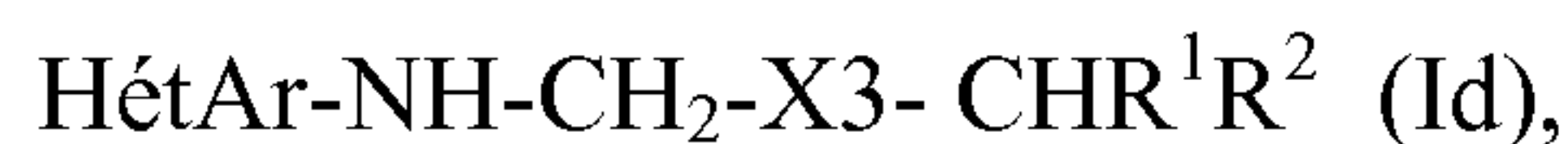


dans laquelle Z représente une fonction acide carboxylique éventuellement sous forme activée, et X3 est tel que défini ci-dessus, pour donner le composé de formule (X) suivante :



5 dans laquelle HétAr, R¹ et R² sont tels que définis précédemment et X3 est tel que défini ci-dessus,

- réduction de la fonction amide en amine pour donner le composé de formule (Id) suivante :



10 dans laquelle HétAr, R¹ et R² sont tels que définis précédemment et X3 est tel que défini ci-dessus, et

- récupération du composé (I) correspondant au composé (Id) obtenu à l'étape précédente.

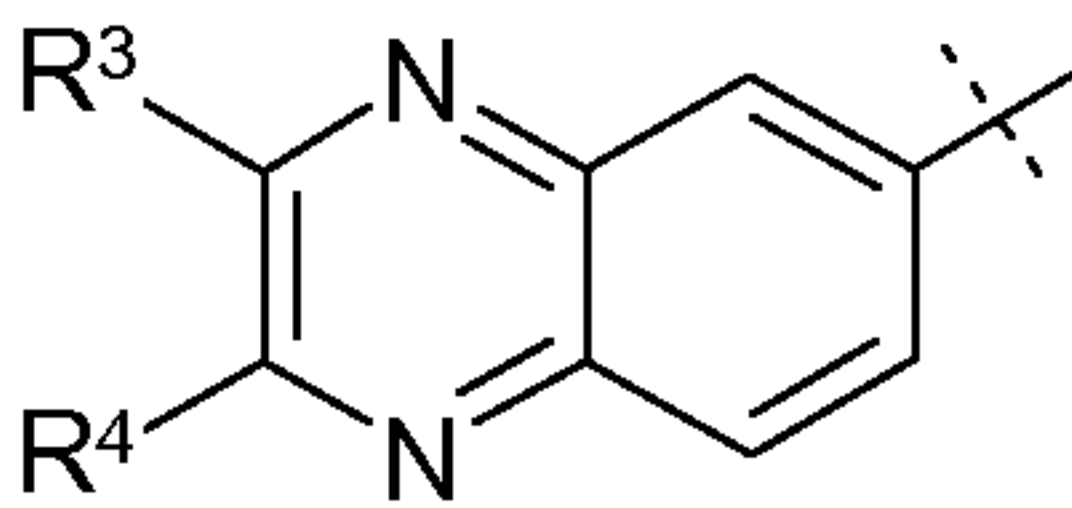
15 Ce procédé pourra être éventuellement suivi d'étapes de fonctionnalisation de la molécule bien connues de l'homme du métier, notamment au niveau de l'extrémité terminale de la chaîne aliphatique.

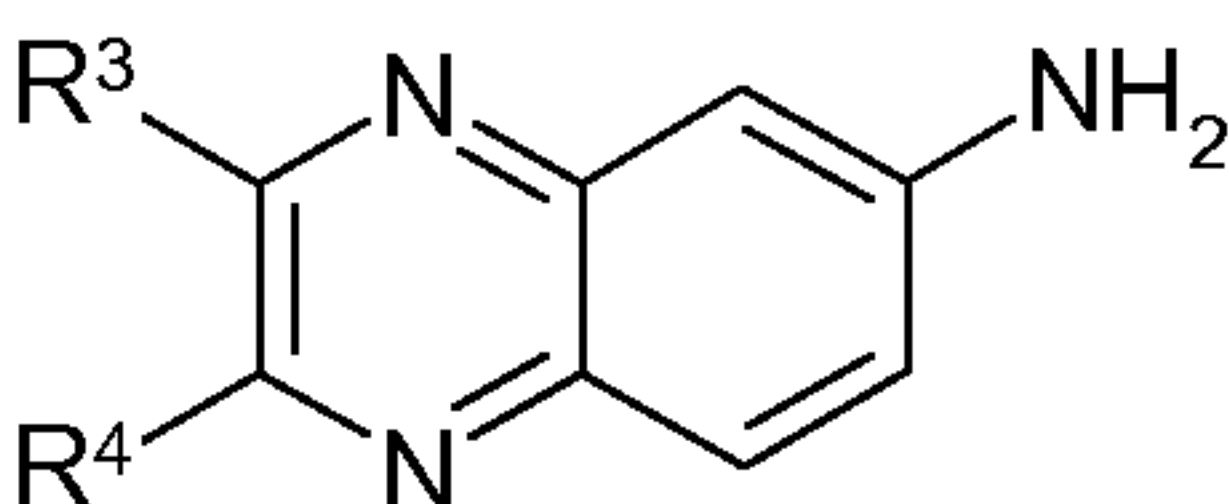
Le couplage peptidique sera avantageusement réalisé comme défini ci-dessus, pour le procédé précédent.

20 La réduction de l'amide en amine sera avantageusement réalisée en présence d'un réducteur tel LiAlH₄, avantageusement dans le THF et de préférence au reflux de celui-ci.

25 De manière avantageuse pour les deux procédés précédents, R² représente un atome d'hydrogène et R¹ est tel que défini précédemment, et représente avantageusement un atome d'hydrogène ou un groupe OH, et de préférence représente un atome d'hydrogène.

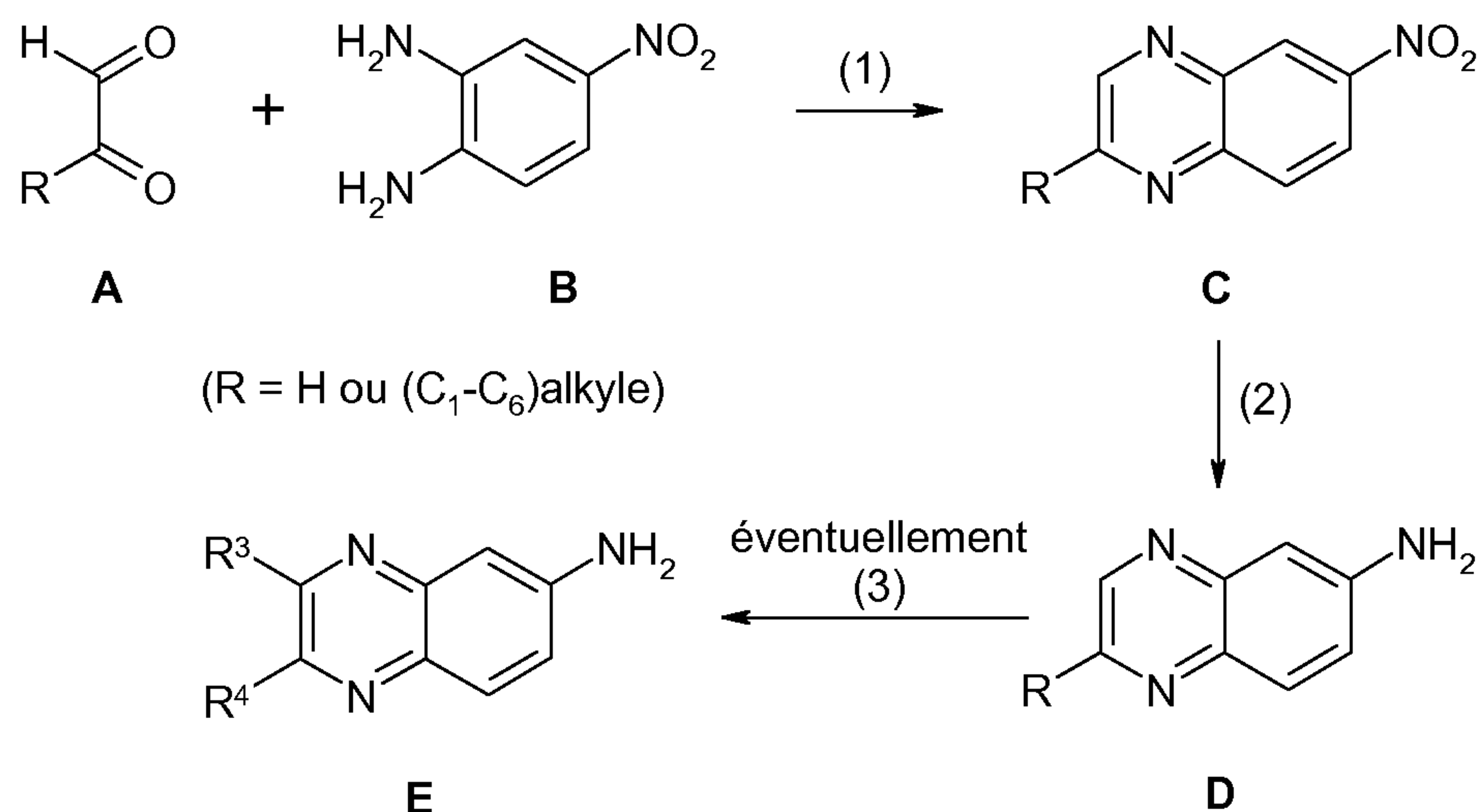
Selon un mode de réalisation avantageux des deux procédés précédents, HétAr

représente , avec R³ et R⁴ tels que définis ci-dessus.

Dans ce cas particulier,  sera utilisé comme produit de

départ. Un tel composé peut être synthétisé selon le schéma réactionnel suivant :

15



Dans une première étape (1), un cétoaldéhyde A est condensé avec la 4-nitrophenylène-1,2-diamine B pour donner le composé nitro C qui est ensuite réduit dans une seconde étape en amine pour donner le composé désiré.

5 L'étape (1) est avantageusement réalisée au reflux de l'eau.

Le réducteur utilisé à l'étape (2) est avantageusement SnCl₂. Cette étape est par ailleurs avantageusement réalisée dans l'éthanol de préférence absolu et avantageusement au reflux de celui-ci.

10 L'étape (3) facultative comprend l'addition de R³Li puis de R⁴Li sur le composé D, avantageusement dans le THF et à basse température, notamment à environ -78°C, suivi de la réaromatisation du système par oxydation, notamment en présence de MnO₂, avantageusement dans le chloroforme, et de préférence au reflux de celui-ci.

Selon les groupements R³ et R⁴ souhaités, cette dernière étape (3) pourra ne pas être réalisée ou encore, seul R³Li sera ajouté mais pas R⁴Li.

15 Par ailleurs, l'étape (1) a été réalisée uniquement avec R représentant un atome d'hydrogène ou un méthyle mais d'autres groupements alkyle pourraient être envisagés pour cette réaction.

La présente invention sera mieux comprise à la lumière des figures et des exemples non limitatifs qui suivent.

20 FIGURES

La Figure 1A représente le pourcentage de cellules PC12 différenciées pour le contrôle, NGF (100 ng/mL) et pour N1, N2 et N3 (100 nM et 1 µM). Le graphique est accompagné de trois photographies représentant respectivement les cellules contrôle et les cellules obtenues après traitement avec NGF ou N3 (100nM).

La figure 1B concerne deux graphiques représentant respectivement le nombre de neurites par cellule et la longueur neuritique par cellule pour le contrôle, NGF (100 ng/mL) et pour N1, N2 et N3 (100 nM et 1 μ M), cette étude ayant été effectuée sur des cellules PC12. Trois photographies montrent par ailleurs les cellules contrôle et obtenues
 5 après traitement avec NGF ou N3 (100nM) montrant bien l'effet de N3 sur les neurites des cellules.

La Figure 2 représente la courbe dose-réponse des composés N3 et Z1 sur la survie des neurones dopaminergiques.

La Figure 3 représente la longueur neuritique par cellule pour le contrôle, dbc-
 10 AMP (200 μ M) et pour N3 (10 nM, 100 nM et 1 μ M). Trois photographies A, B et C représentent respectivement les neurones TH⁺ contrôle non traités, les neurones TH⁺ traités avec dbc-AMP (200 μ M) et les neurones TH⁺ traités avec N3 (100 nM).

La Figure 4 représente la recapture de dopamine tritiée par puits, en pourcentage de la valeur de contrôle non traité, pour le contrôle, dbc-AMP (200 μ M) et pour N3 (1
 15 nM, 10 nM, 100 nM et 1 μ M).

La Figure 5 représente le pourcentage de neurones MAP2⁺ dans les puits, par rapport à la valeur contrôle, pour N3 (10 nM et 100 nM).

La Figure 6 représente la recapture de GABA tritié par puits, en pourcentage de la valeur de contrôle non traité, pour le contrôle et pour N3 (10 nM et 100 nM).

20 EXEMPLES

Abréviations utilisées dans la partie expérimentale :

RMN¹H Résonance Magnétique Nucléaire du proton

RMN¹³C Résonance Magnétique Nucléaire du carbone

IR Absorption InfraRouge

ESI-MS Spectroscopie de Masse en mode électrospray

MS(IE) Spectroscopie de masse en mode Impact Electronique

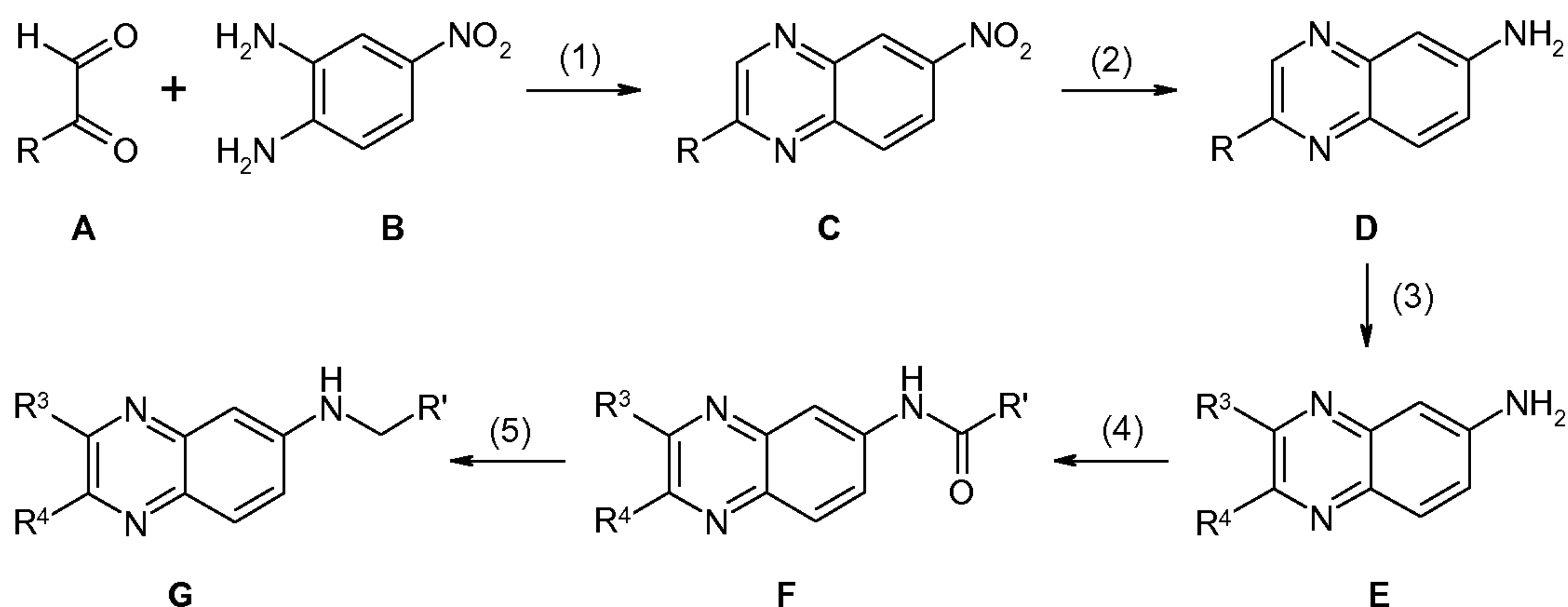
éq. Equivalent

Exemple 1 : Synthèse des molécules de l'invention

1. Synthèse des dérivés de quinoxaline

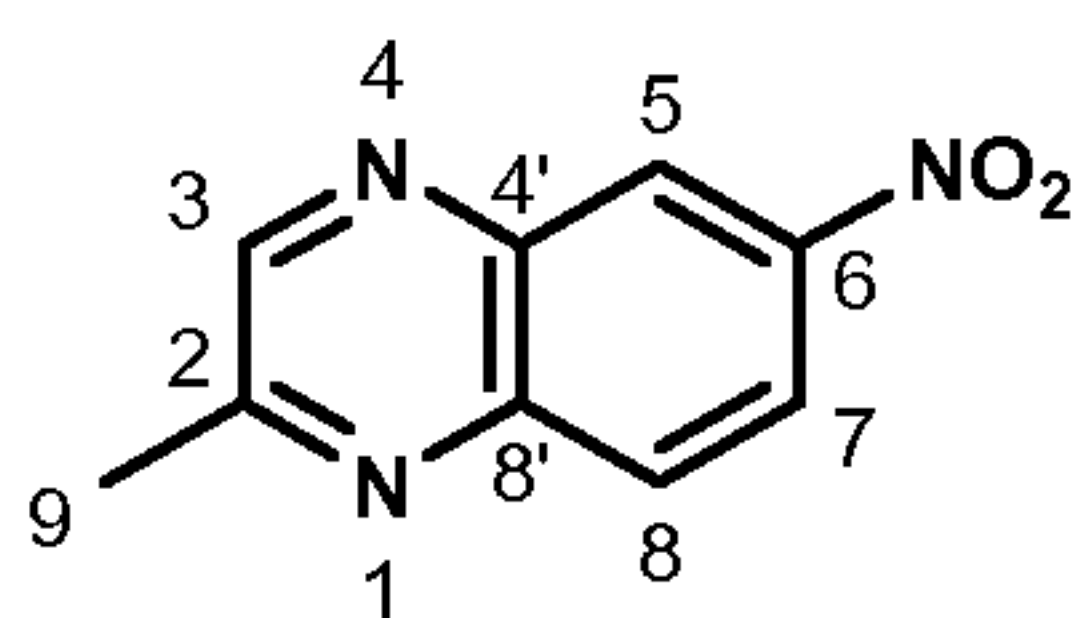
Ces molécules ont été synthétisées selon le schéma réactionnel suivant, les étapes (3) et
 25 (5) étant facultatives :

17



1.1. Etape (1) : synthèse des composés C

1.1.1. Composé C1 : 2-méthyl-6-nitroquinoxaline



Un mélange de 4-nitro-phenylène-1,2-diamine (3,06g, 20 mmol) et d'aldéhyde pyruvique (3,6 mL, 20 mmol, 40%) dans l'eau (50 mL) est chauffé au reflux pendant 1h30. Après refroidissement, le mélange réactionnel est filtré sous vide, lavé à l'eau et dissous dans le dichlorométhane. La solution est séchée sur MgSO_4 anhydre et concentrée sous vide.

Rendement : 90%

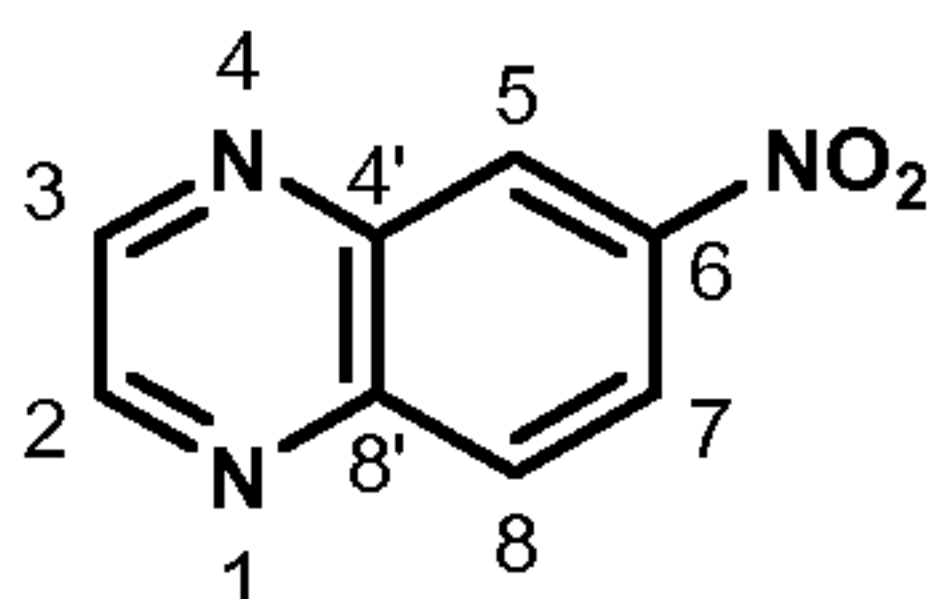
RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.82 (s, 3H); 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.92 (s, 1H).

RMN¹³C (50MHz, CDCl₃) δ ppm: 22.8, 123.3, 125.5, 130.2, 139.7, 144.5, 147.0, 148.1, 157.3.

ESI-MS m/z: 190 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

IR cm⁻¹: 715, 745, 795, 830, 860, 930, 940, 965, 1080, 1185, 1210, 1295, 1340, 1390, 1455, 1490, 1520, 1565, 1615, 2955, 3045.

1.1.2. Composé C2 : 6-nitroquinoxaline



Du glyoxal (2.8 mL, 24 mmol, 40%) est ajouté lentement à une solution de 4-nitro-phenylène-1,2-diamine (1,53g, 10 mmol) dans l'eau (30 mL). Le mélange est chauffé au

reflux pendant 4h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est filtré sous vide, lavé à l'eau et dissous dans le dichlorométhane. La solution est séchée sur MgSO_4 anhydre et concentrée sous vide.

Rendement : 93%

- 5 **RMN^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm:** 8.26 (d, $J= 9.2$ Hz, 1H); 8.52 (dd, $J= 9.2$ Hz, $J= 2.4$ Hz, 1H); 9.01 (s, 3H).

RMN^{13}C (50MHz, CDCl_3) δ ppm: 123.4, 125.9, 131.3, 141.9, 145.3, 147.0, 147.6, 147.9.

ESI-MS m/z : 176 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 23).

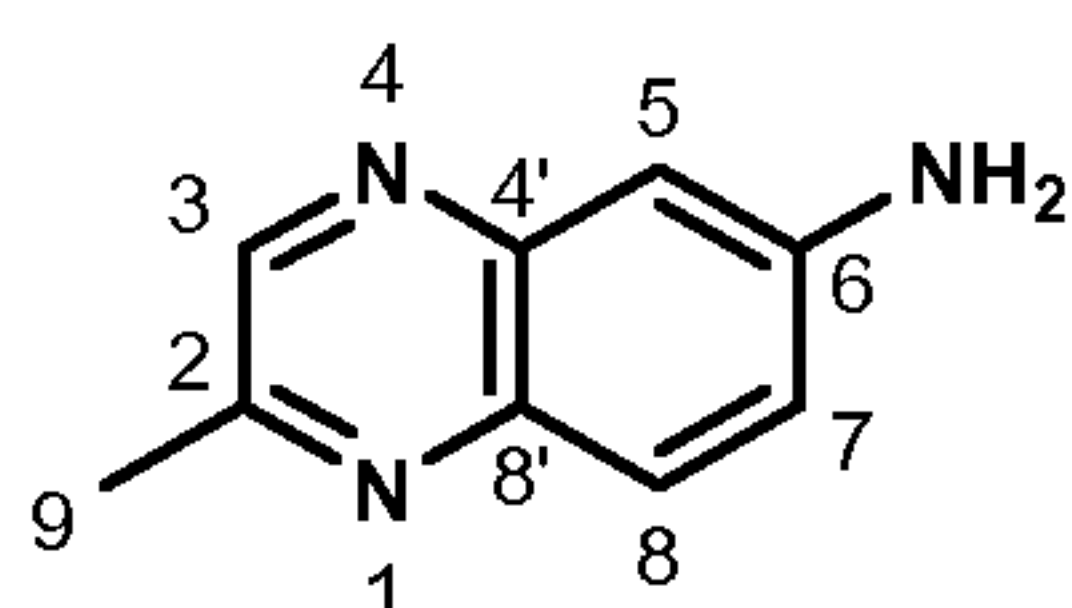
- 10 **IR cm^{-1} :** 740, 810, 850, 870, 930, 955, 1020, 1075, 1130, 1190, 1205, 1295, 1345, 1370, 14209, 1445, 1490, 1520, 1545, 1585, 1610, 3055, 3090.

1.2. Etape (2) : synthèse des composés D

Mode opératoire général :

- 15 A une solution de composé C (20 mmol) dans l'éthanol absolu (50 mL) est ajouté du SnCl_2 (1,89 g, 100 mmol). Le mélange est chauffé au reflux pendant 4h sous atmosphère inerte d'azote. Après refroidissement le mélange réactionnel est basifié à pH 8 avec une solution saturée de NaHCO_3 . La solution est filtrée sur célite puis lavée à l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse récupérée est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle.
- 20 Les phases organiques combinées sont lavées à l'eau saturée en NaCl, séchées sur MgSO_4 anhydre et concentrées sous vide.

1.2.1. Composé D1 : 3-méthyl-6-aminoquinoxaline



Rendement : 80%

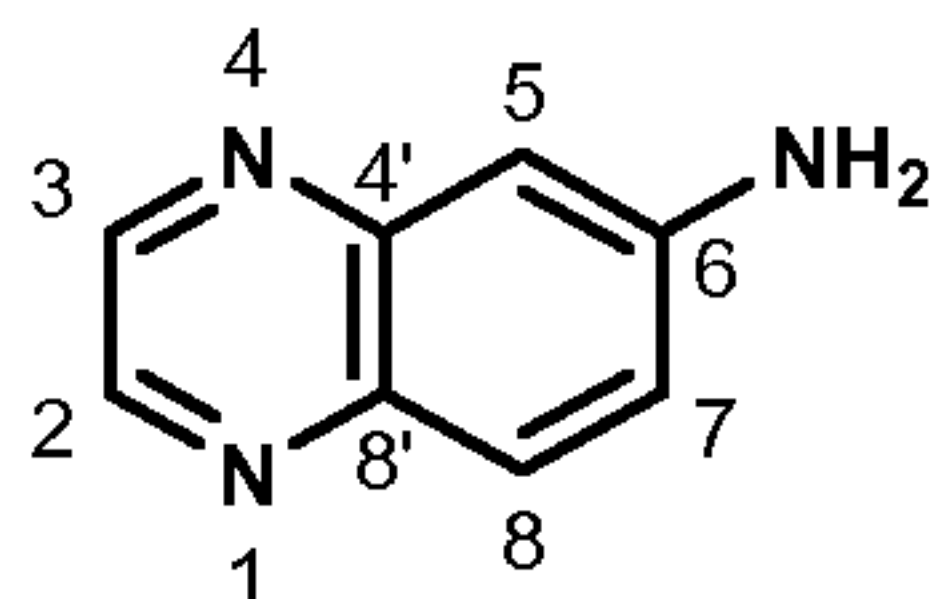
- 25 **RMN^1H (300MHz, CDCl_3) δ ppm:** 2.62 (s, 3H); 4.22 (s, 2H); 7.09-7.11 (m, 2H); 7.73 (d, $J= 4.2$ Hz, 1H); 8.52 (s, 1H).

RMN^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ ppm: 149.3, 147.1, 145.7, 142.5, 141.7, 136.8, 129.4, 121.7, 108.1, 121.8.

ESI-MS m/z : 160 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

IR cm^{-1} : 3330, 3205, 3055, 2920, 1615, 1555, 1500, 1475, 1420, 1365, 1345, 1310, 1230, 1210, 1170, 1130, 1015, 970, 940, 910, 830, 780, 755, 730.

1.2.2. Composé D2: 6-aminoquinoxaline



5 **Rendement :** 80%

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.10 (s, 2H); 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.15 (dd, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz, 1H); 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 8.52 (s, 1H); 8.62 (s, 1H).

RMN¹³C (50MHz, CDCl₃) δ ppm: 148.1, 144.9, 140.9, 137.9, 130.3, 122.0, 107.8.

ESI-MS m/z : 146 ($[M+H]^+$, 100).

10 **IR cm^{-1} :** 3395, 3315, 3185, 3055, 1645, 1615, 1545, 1500, 1470, 1435, 1370, 1310, 1225, 1210, 1135, 1030, 960, 860, 815, 765.

1.3. Etape (3) : synthèse des composés E

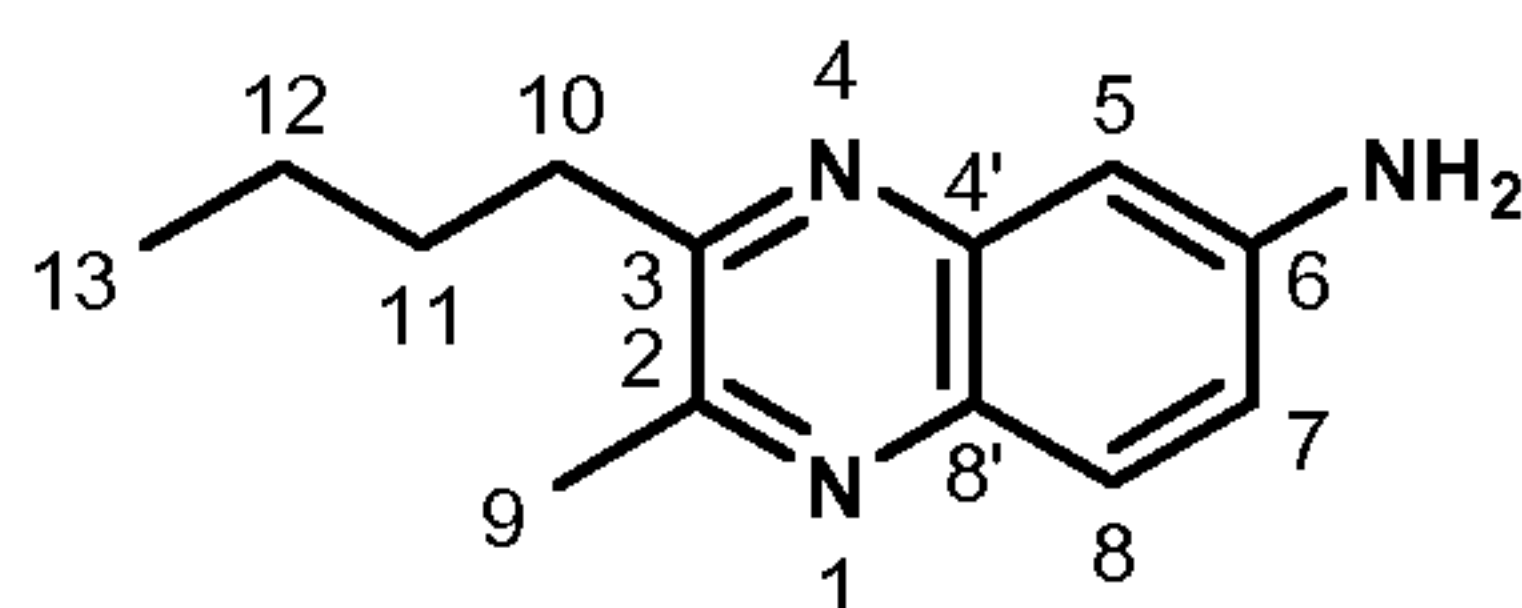
1.3.1. Synthèse par ajout de R³Li uniquement (ainsi R⁴ = H ou Me)

15 *Mode opératoire général :*

L'organolithium R³Li (2.5 mmol) est ajouté lentement à une solution de composé D (1 mmol) dans le THF anhydre à - 78°C sous atmosphère inerte d'azote. La solution prend une couleur rouge-noir. Le mélange réactionnel est agité à -78°C pendant 2h30 puis hydrolysé par une solution aqueuse saturée de NH₄Cl, extrait à l'acétate d'éthyle puis lavé avec de l'eau saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est dissous dans CHCl₃ (20 mL) puis du MnO₂ (5 mmol, 430 mg) est ajouté et la solution est chauffée au reflux pendant 4h. La réaction est hydrolysée par 2 mL d'eau, filtrée sur célite et lavée par l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée sous pression réduite. Les produits sont purifiés sur colonne de silice dans un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle en proportions 2:8.

20

25

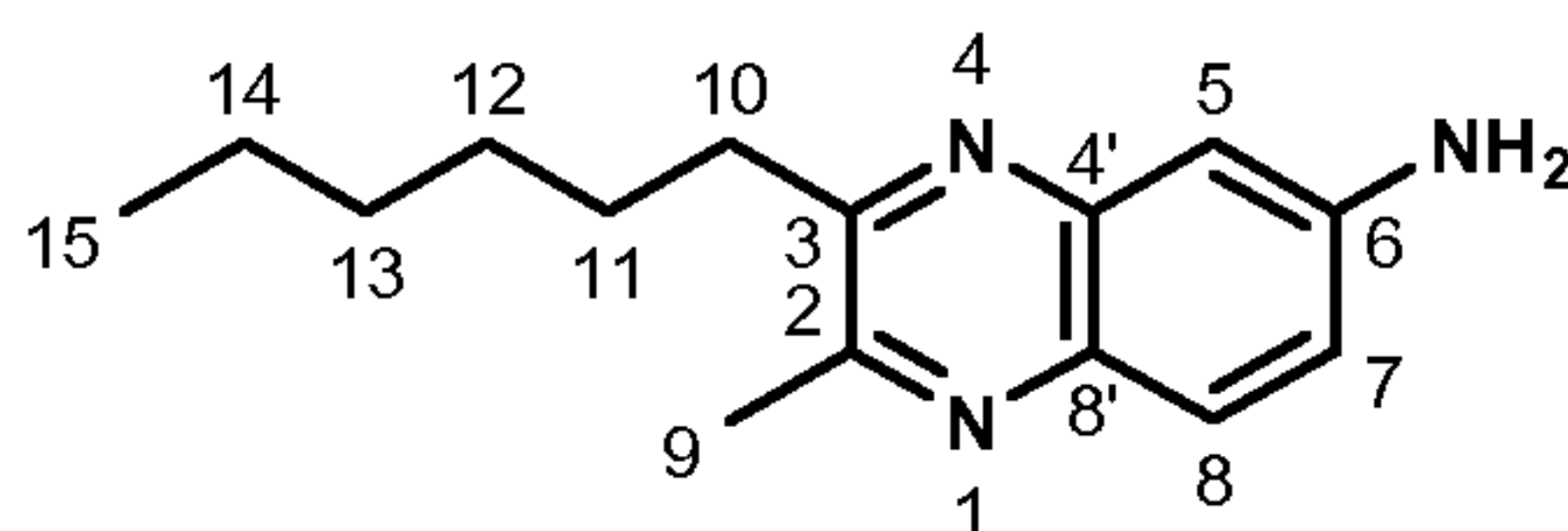
1.3.1.1. Composé E1 : 2-méthyl-3-butyl-6-aminoquinoxaline**Rendement : 75%**

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.98 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H); 1.47 (m, 2H); 1.77 (m, 2H); 2.90 (t, *J*= 7.8 Hz, 2H); 4.04 (s, 2H); 7.07 (m, 2H); 7.75 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm: 13.9, 22.3, 22.8, 30.5, 35.7, 108.1, 120.5, 129.1, 135.7, 142.7, 146.9, 148.9, 156.9.

ESI-MS m/z: 216 ([M+H]⁺, 100).

IR cm⁻¹: 705, 740, 780, 790, 830, 855, 875, 955, 970, 1010, 1075, 1105, 1130, 1160, 1250, 1285, 1315, 1345, 1375, 1460, 1500, 1555, 1620, 1655, 2870, 2925, 2955, 3170, 3320.

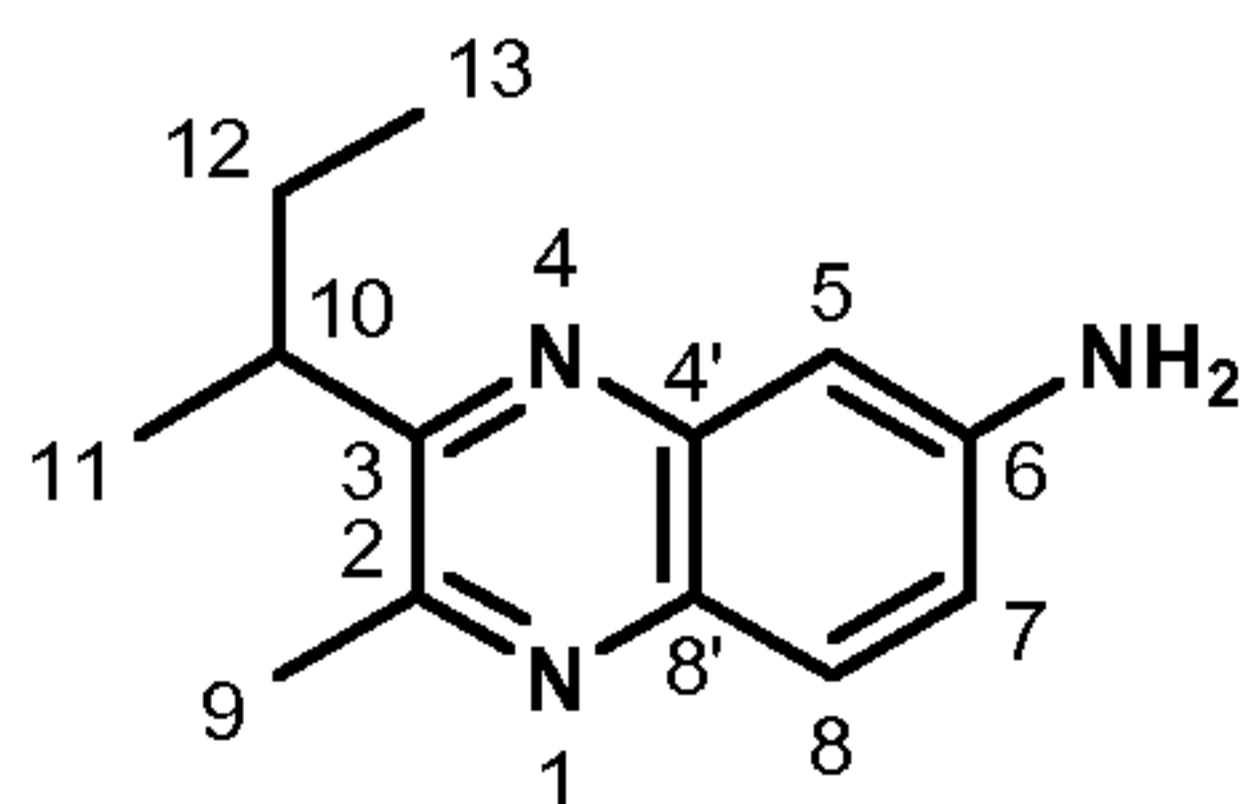
1.3.1.2. Composé E2: 2-méthyl-3-hexyl-6-aminoquinoxaline**Rendement : 65%**

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.89 (t, *J*= 6.6 Hz, 3H); 1.25-1.60 (m, 8H); 2.68 (s, 3H); 2.92 (t, *J*= 8.1 Hz, 2H); 4.05 (s, 2H); 7.06 (m, 2H); 7.77 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm: 14.0, 22.3, 22.6, 28.4, 29.4, 31.6, 108.2, 120.5, 129.16, 135.7, 142.8, 146.9, 148.8, 156.9.

ESI-MS m/z: 244 ([M+H]⁺, 100).

IR cm⁻¹: 830, 1005, 1080, 1135, 1240, 1345, 1375, 1465, 1500, 1545, 1585, 1620, 1690, 2005, 2145, 2345, 2360, 2855, 2925, 2955, 3225, 3340

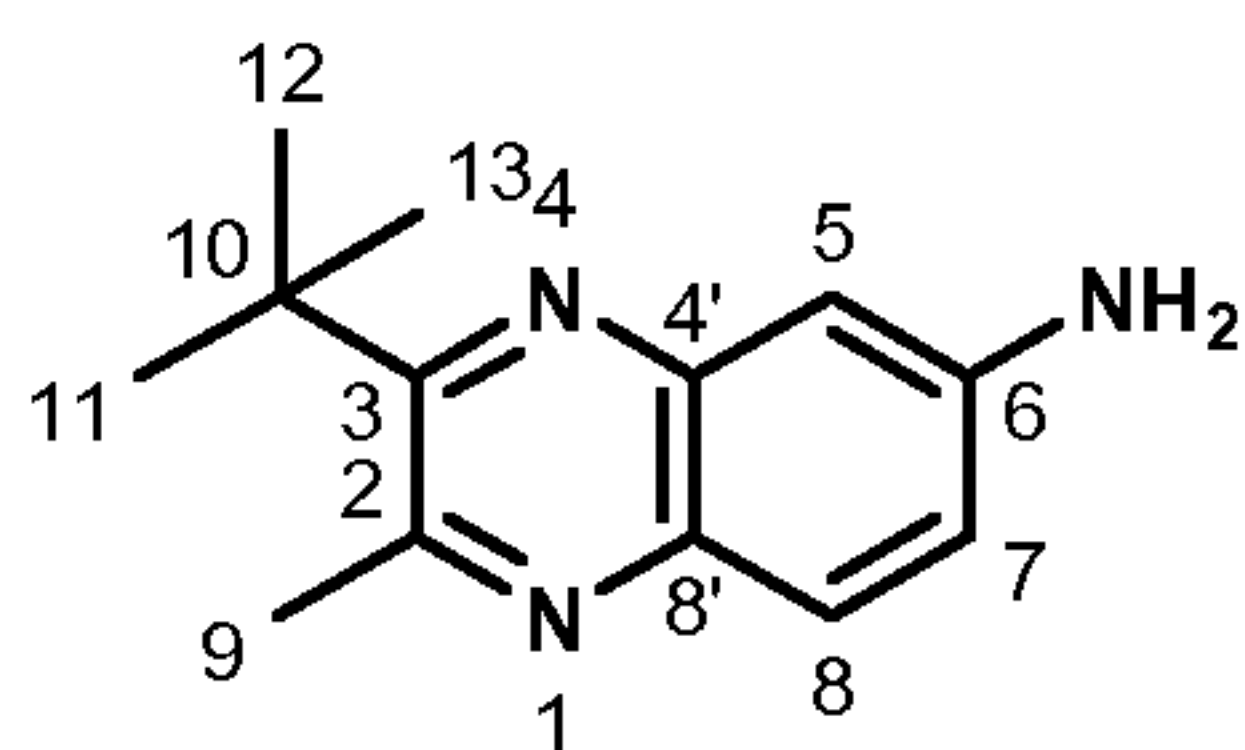
1.3.1.3. Composé E3: 2-méthyl-3-secbutyl-6-aminoquinoxaline**Rendement** : 65%

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.89 (t, *J*= 7.5 Hz, 3H); 1.32 (d, *J*= 6.9 Hz, 3H); 1.63 (m, 1H); 1.92 (m, 1H); 2.69 (s, 3H); 3.14 (q, *J*= 6.9 Hz, 1H); 4.02 (s, 2H); 7.09 (m, 2H); 7.74 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm: 12.3, 19.3, 22.4, 28.9, 38.9, 108.5, 120.5, 129.0, 135.3, 140.6, 146.8, 148.7, 160.7.

ESI-MS m/z: 216 ([M+H]⁺, 100).

IR cm⁻¹: 730, 830, 855, 910, 1000, 1020, 1050, 1075, 1130, 1180, 1235, 1320, 1375, 1460, 1500, 1555, 1620, 2360, 2870, 2925, 2960, 3220, 3345.

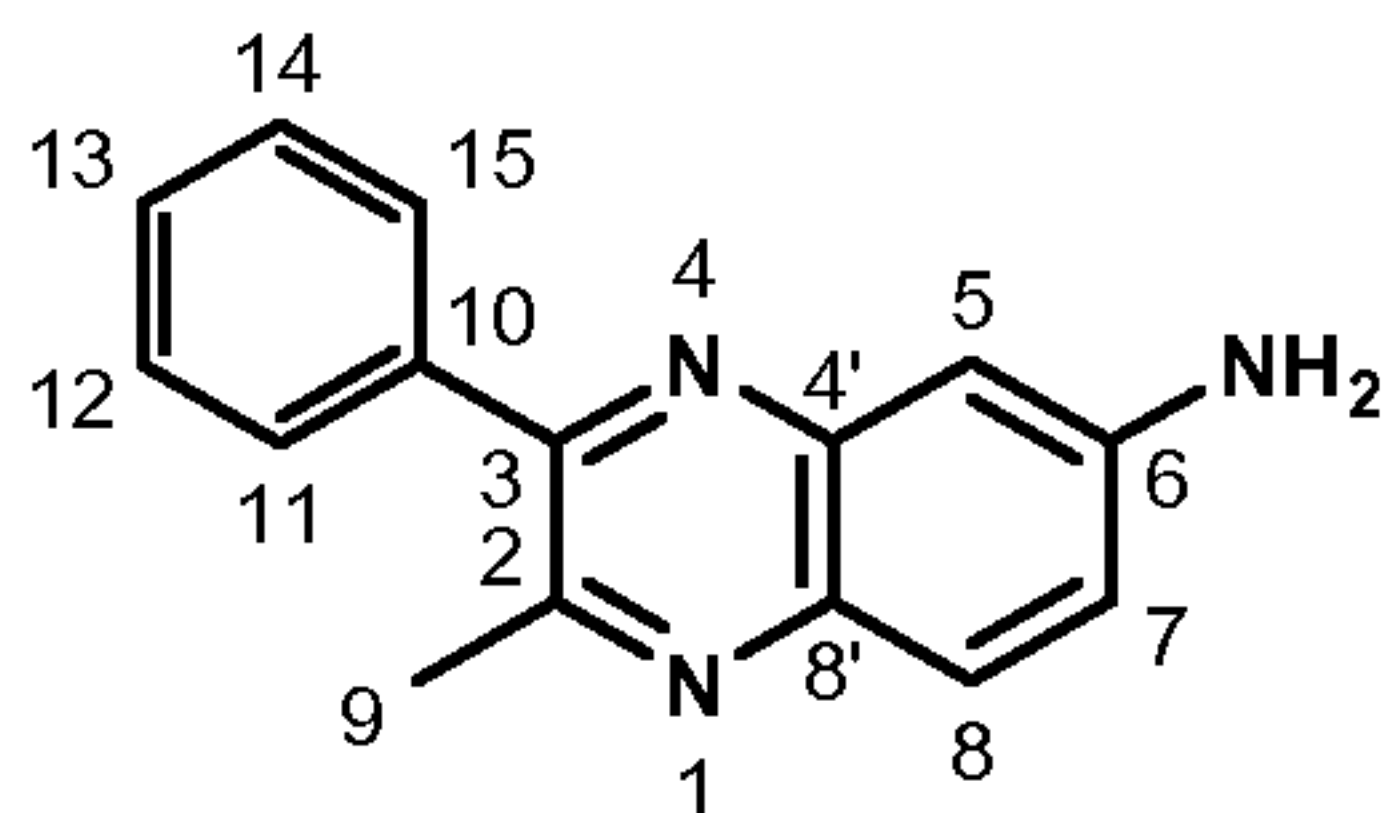
1.3.1.4. Composé E4: 2-méthyl-3-tertbutyl-6-aminoquinoxaline**Rendement** : 25%

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.51 (s, 9H); 2.84 (s, 3H); 4.22 (s, 2H); 7.09 (m, 2H); 7.73 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H).

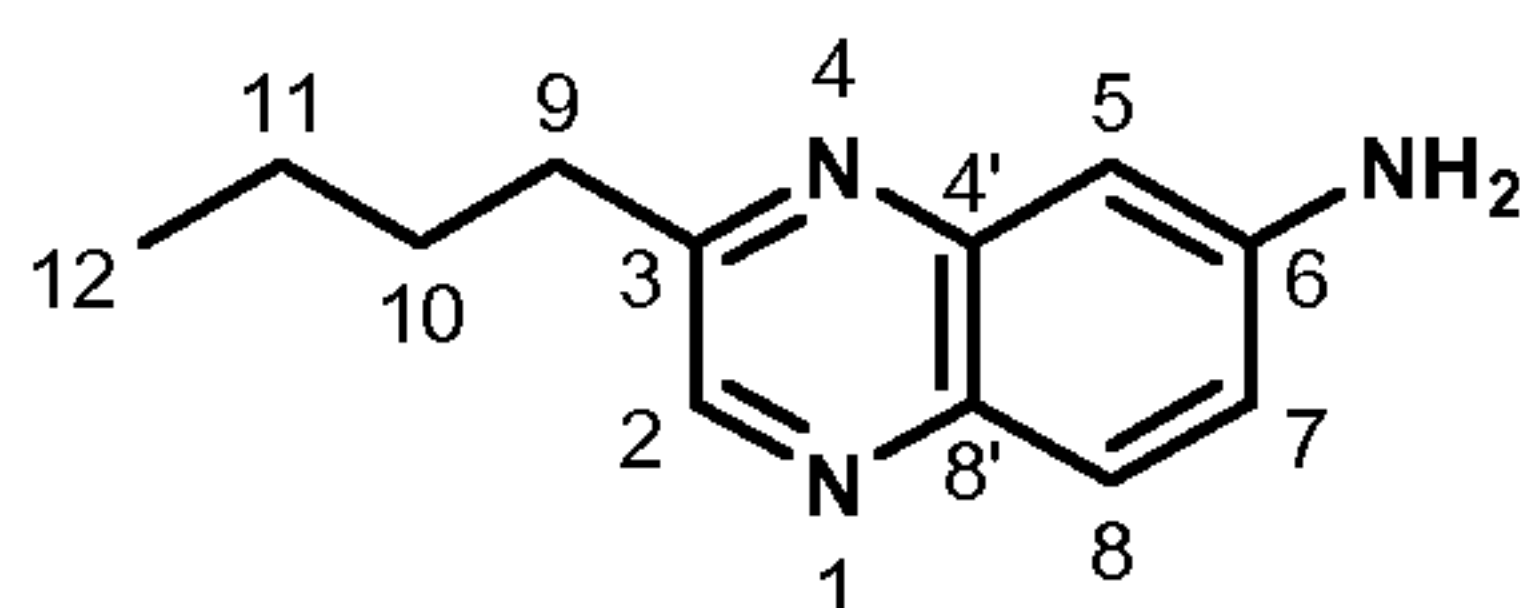
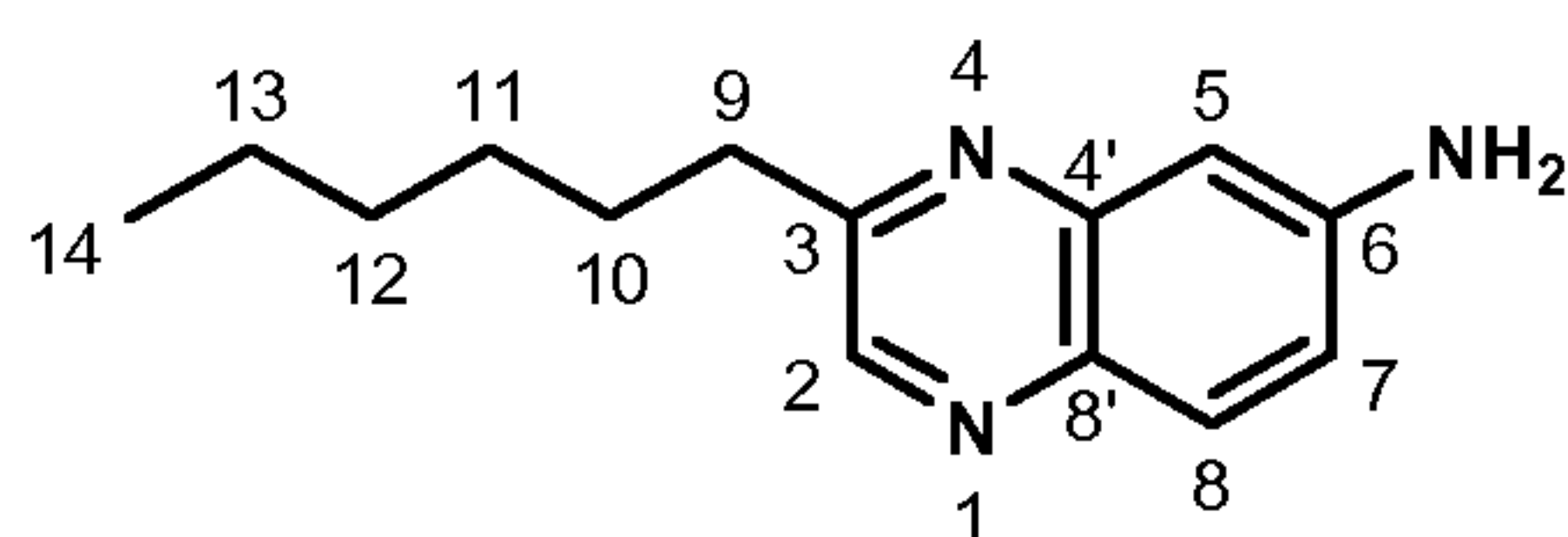
RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm: 25.7, 29.4, 108.8, 120.7, 128.7, 134.9, 141.5, 146.8, 148.4, 162.2.

ESI-MS m/z: 216 ([M+H]⁺, 100).

IR cm⁻¹: 730, 785, 830, 855, 910, 1000, 1070, 1130, 1200, 1245, 1325, 1365, 1395, 1410, 1455, 1495, 1545, 1565, 1620, 2360, 2870, 2930, 2965, 3220, 3340.

1.3.1.5. Composé E5: 2-méthyl-3-phényl-6-aminoquinoxaline**Rendement** : 75%**RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm:** 2.68 (s, 3H); 3.88 (s, 2H); 7.16 (m, 2H); 7.48 (m, 3H); 7.61 (m, 2H); 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H).5 **RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm:** 23.8, 108.4, 121.7, 128.4, 128.7, 128.9, 129.2, 136.2, 139.4, 142.6, 147.3, 148.0, 154.8.**ESI-MS m/z:** 236 ([M+H]⁺, 100).**IR cm⁻¹:** 725, 775, 830, 905, 970, 1005, 1160, 1255, 1325, 1345, 1380, 1420, 1490, 1515, 1560, 1625, 1965, 2215, 2480, 2925, 2965, 3210.

10

1.3.1.6. Composé E6: 3-butyl-6-aminoquinoxaline**Rendement** : 54%15 **RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ ppm:** 0.93 (t, *J* = 7.2Hz, 3H); 1.38-1.48 (m, 2H); 1.74-1.82 (m, 2H); 2.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H); 4.17 (s, 2H); 7.08-7.11 (m, 2H); 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 8.44 (s, 1H).**RMN¹³C (50MHz, CDCl₃) δ ppm:** 13.9, 22.6, 31.7, 36.2, 107.9, 120.7, 130.1, 136.1, 141.8, 144.0, 147.9, 157.7.**ESI-MS m/z:** 202 ([M+H]⁺, 100).20 **IR cm⁻¹:** 730, 775, 830, 855, 905, 955, 995, 1080, 1130, 1165, 1240, 1275, 1370, 1435, 1465, 1510, 1550, 1620, 2860, 2930, 2955, 3210, 3335.**1.3.1.7. Composé E7: 3-hexyl-6-aminoquinoxaline**

Rendement : 53%

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.87 (t, *J*= 6.9 Hz, 3H); 1.22-1.35 (m, 6H); 1.77 (m, 4H); 2.88 (t, *J*= 7.8 Hz, 2H); 4.14 (s, 2H); 7.09 (m, 2H); 7.80 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H); 8.42 (s, 1H).

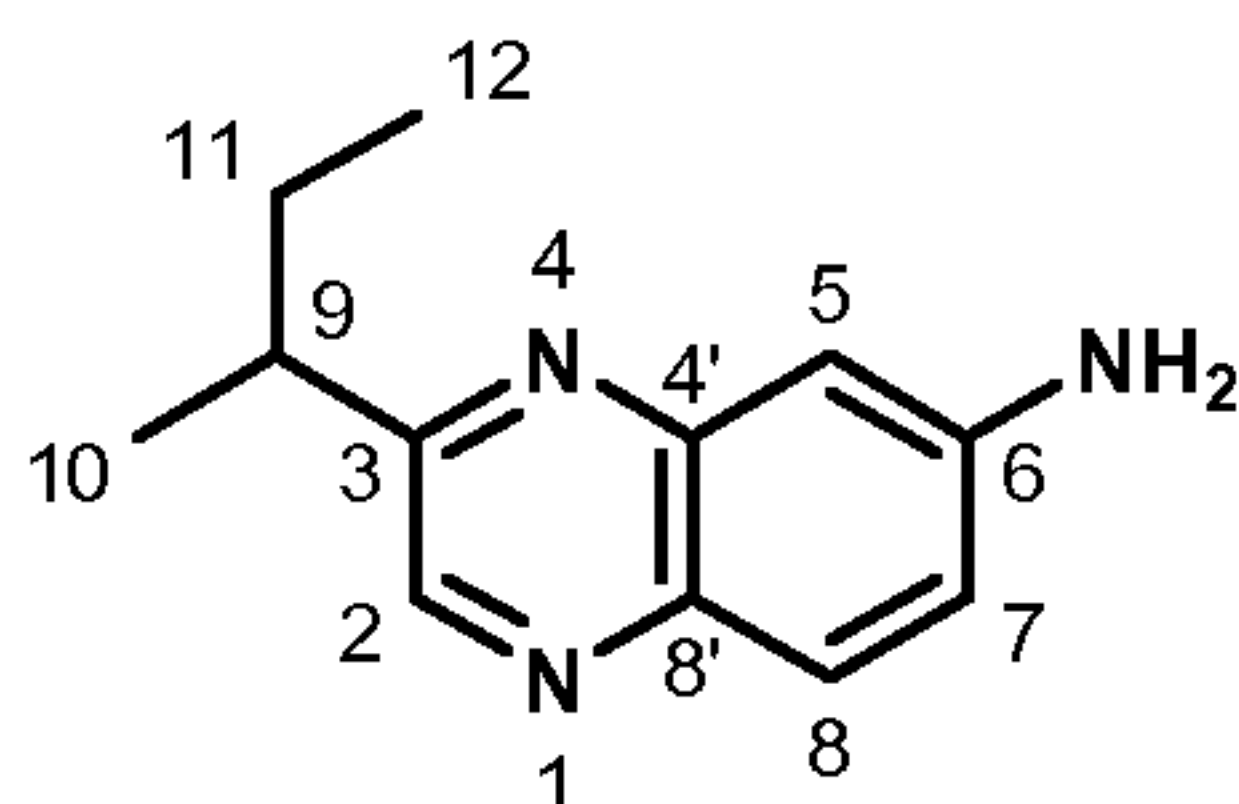
5 **RMN¹³C (50MHz, CDCl₃) δ ppm:** 14.0, 22.5, 29.1, 29.6, 31.6, 36.5, 108.0, 120.7, 130.0, 136.1, 141.8, 144.0, 147.9, 157.7.

ESI-MS m/z: 230 ([M+H]⁺, 100).

IR cm⁻¹: 730, 775, 830, 905, 975, 1080, 1135, 1160, 1185, 1235, 1280, 1340, 1370, 1465, 1510, 1550, 1620, 2360, 2855, 2925, 2955, 3215, 3340.

10

1.3.1.8. Composé E8: 3-secbutyl-6-aminoquinoxaline



Rendement : 40%

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.90 (t, *J*= 7.5 Hz, 3H); 1.37 (d, *J*= 7.2 Hz, 3H); 1.73 (m, 1H); 1.88 (m, 1H); 2.96 (m, 1H); 4.12 (s, 2H); 7.09 (m, 2H); 7.84 (d, *J*= 9.6 Hz, 1H); 8.45 (s, 1H).

15

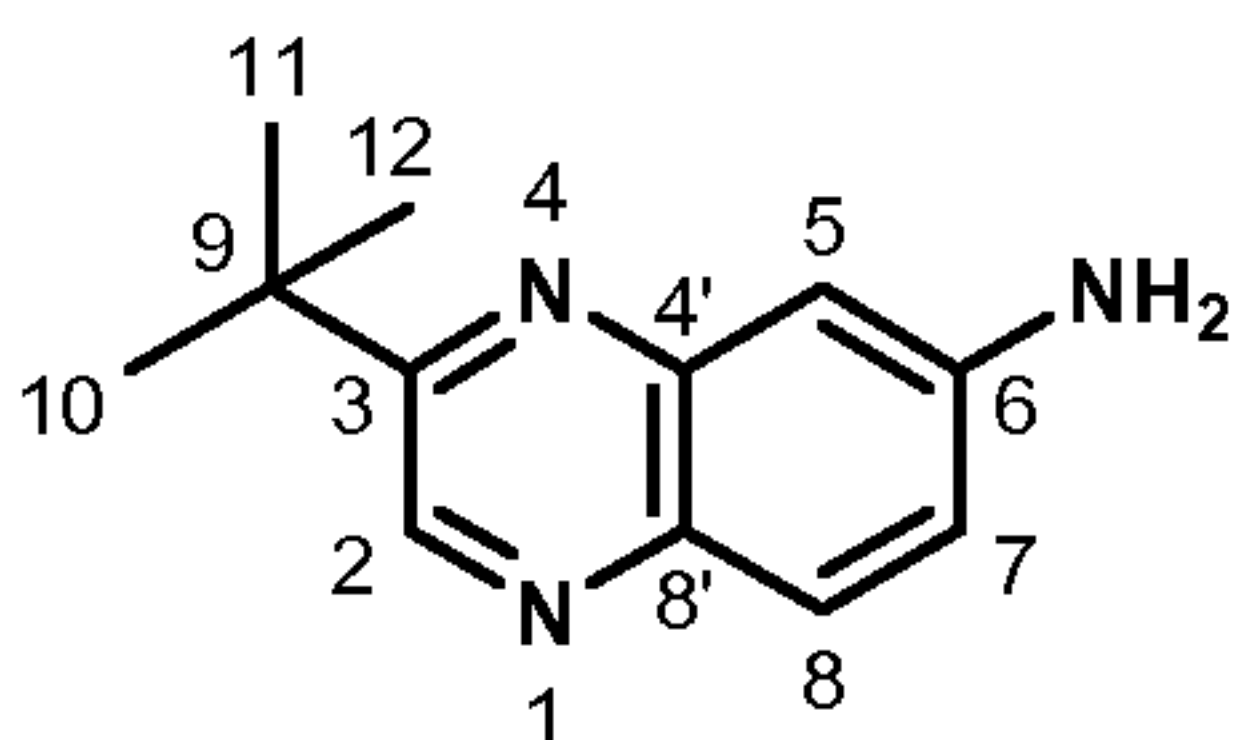
RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm: 12.1, 19.9, 29.6, 42.1, 108.1, 120.7, 130.0, 136.3, 141.0, 144.0, 147.8, 161.4.

ESI-MS m/z: 202 ([M+H]⁺, 100).

IR cm⁻¹: 735, 775, 830, 855, 905, 960, 980, 1015, 1050, 1085, 1130, 1175, 1230, 1250, 1275, 1370, 1430, 1460, 1510, 1545, 1620, 2360, 2875, 2925, 2960, 3215, 3340.

20

1.3.1.9. Composé E9: 3-tertbutyl-6-aminoquinoxaline



Rendement : 26%

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.44 (s, 9H); 4.21 (s, 2H); 7.05 (m, 1H); 7.78 (d, *J*= 9.3 Hz, 1H); 8.67 (s, 1H).

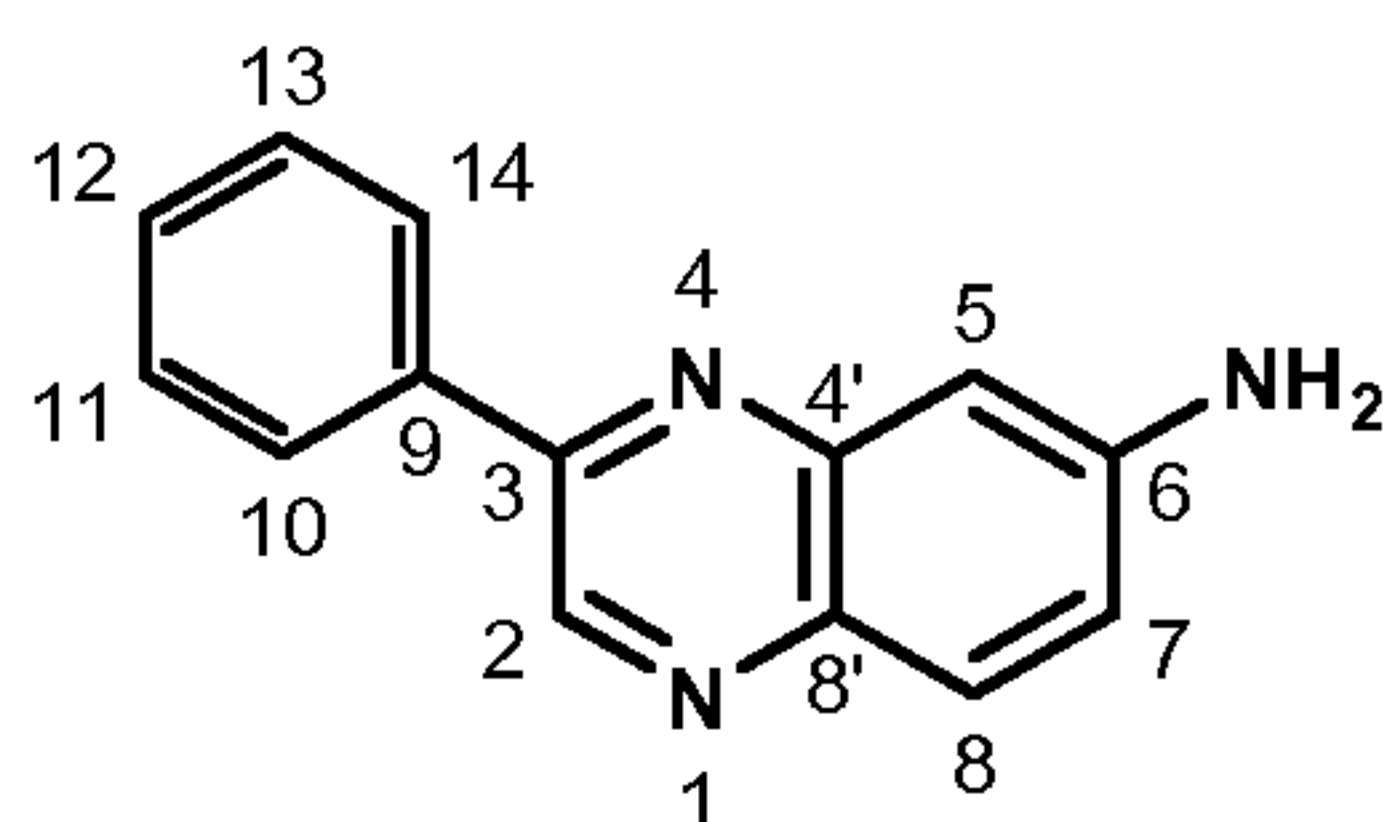
25

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm: 29.6, 36.9, 108.2, 120.7, 127.9, 135.6, 139.1, 143.2, 147.8, 163.6.

ESI-MS m/z: 202 ([M+H]⁺, 100).

IR cm⁻¹: 730, 775, 830, 855, 905, 955, 975, 1020, 1110, 1200, 1245, 1280, 1365, 1430, 1460, 1505, 1545, 1620, 2960, 3215, 3335.

1.3.1.10. Composé E10: 3-phényl-6-aminoquinoxaline



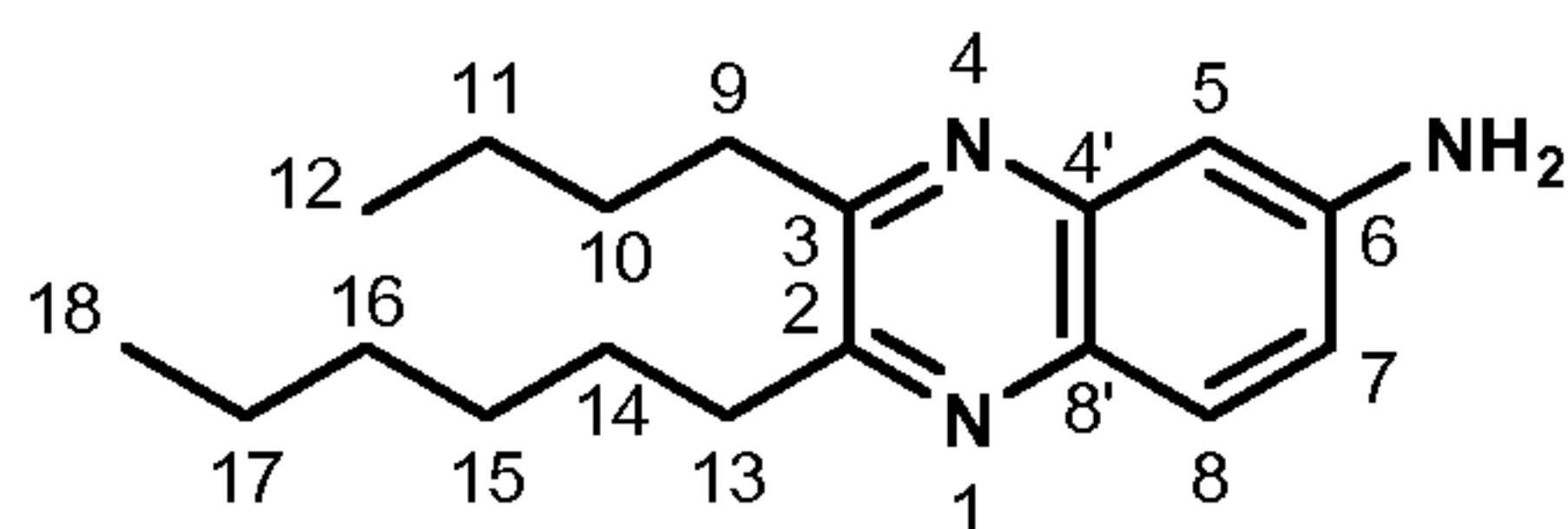
Rendement : 28%

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.12 (s, 2H); 7.08 (m, 2H); 7.45 (m, 3H); 7.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H); 8.08 (d, J = 9.5 Hz, 2H); 8.95 (s, 1H).

1.3.2. Synthèse par ajout de R³Li puis de R⁴Li

Mode opératoire général:

Le premier organolithium R³Li (2.5 mmol) est ajouté lentement à une solution de composé D (1 mmol) dans le THF anhydre à -78°C sous atmosphère inerte d'azote. La solution prend une couleur rouge-noir. Le mélange est agité à -78°C pendant 2h30. Le mélange est placé à 0°C et le second organolithium R⁴Li (2 mmol) est immédiatement ajouté lentement. Le mélange est agité à 0°C pendant 2h. La réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de NH₄Cl, extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau saturée en NaCl puis séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est dissous dans CHCl₃ (20 mL) puis du MnO₂ (5 mmol, 430 mg) est ajouté et le mélange porté à reflux pendant 4h. La réaction est hydrolysée puis filtrée sur célite. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée sous vide. Les produits sont purifiés sur colonne de silice dans un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle en proportions 5:5.

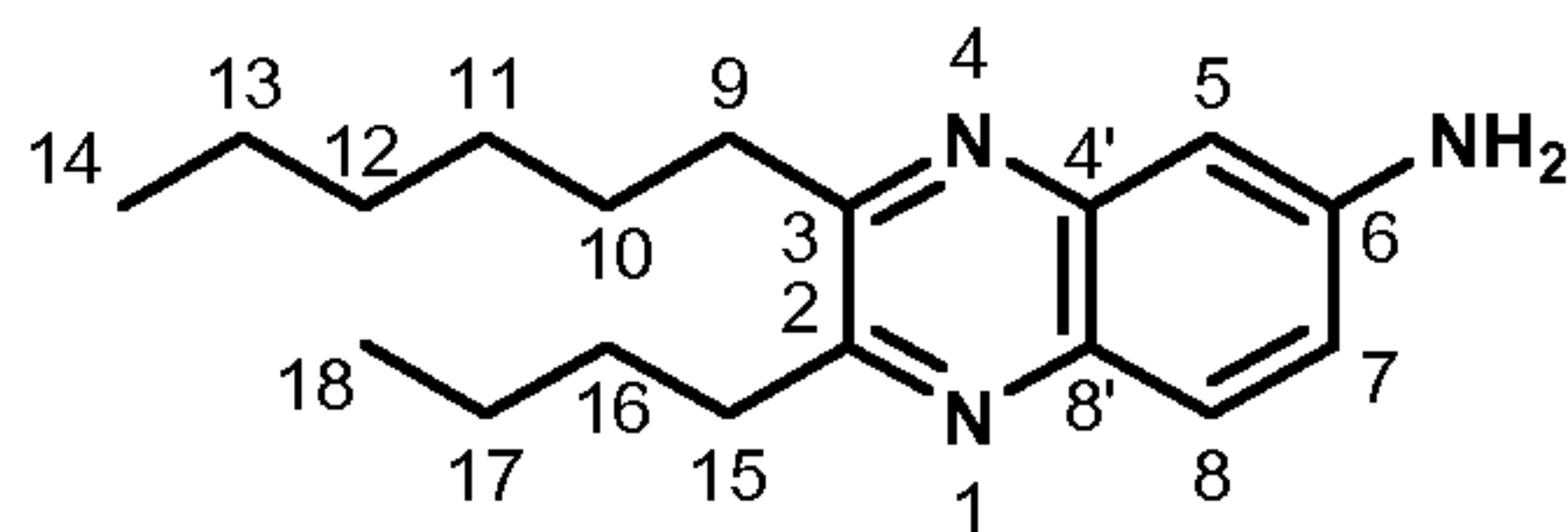
1.3.2.1. Composé E11: 2-butyl-3-hexyl-6-aminoquinoxaline**Rendement : 30%**

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.96 (m, 6H); 1.31-1.32 (m, 8H); 1.40-1.52 (m, 2H); 1.68-1.79 (m, 2H); 2.9 (m, 4H); 4.10 (s, 2H); 7.05 (m, 2H); 7.74 (d, *J*= 9.6 Hz, 1H).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm: 13.9, 14.0, 22.5, 29.1, 29.2, 29.3, 29.4, 31.6, 35.1, 35.4, 108.0, 120.5, 129.3, 135.8, 142.5, 146.9, 152.6, 156.6.

ESI-MS m/z: 286 ([M+H]⁺, 40).

IR cm⁻¹: 725, 830, 855, 930, 960, 1080, 1135, 1235, 1340, 1465, 1500, 1620, 2925, 2855, 2955, 3215, 3335.

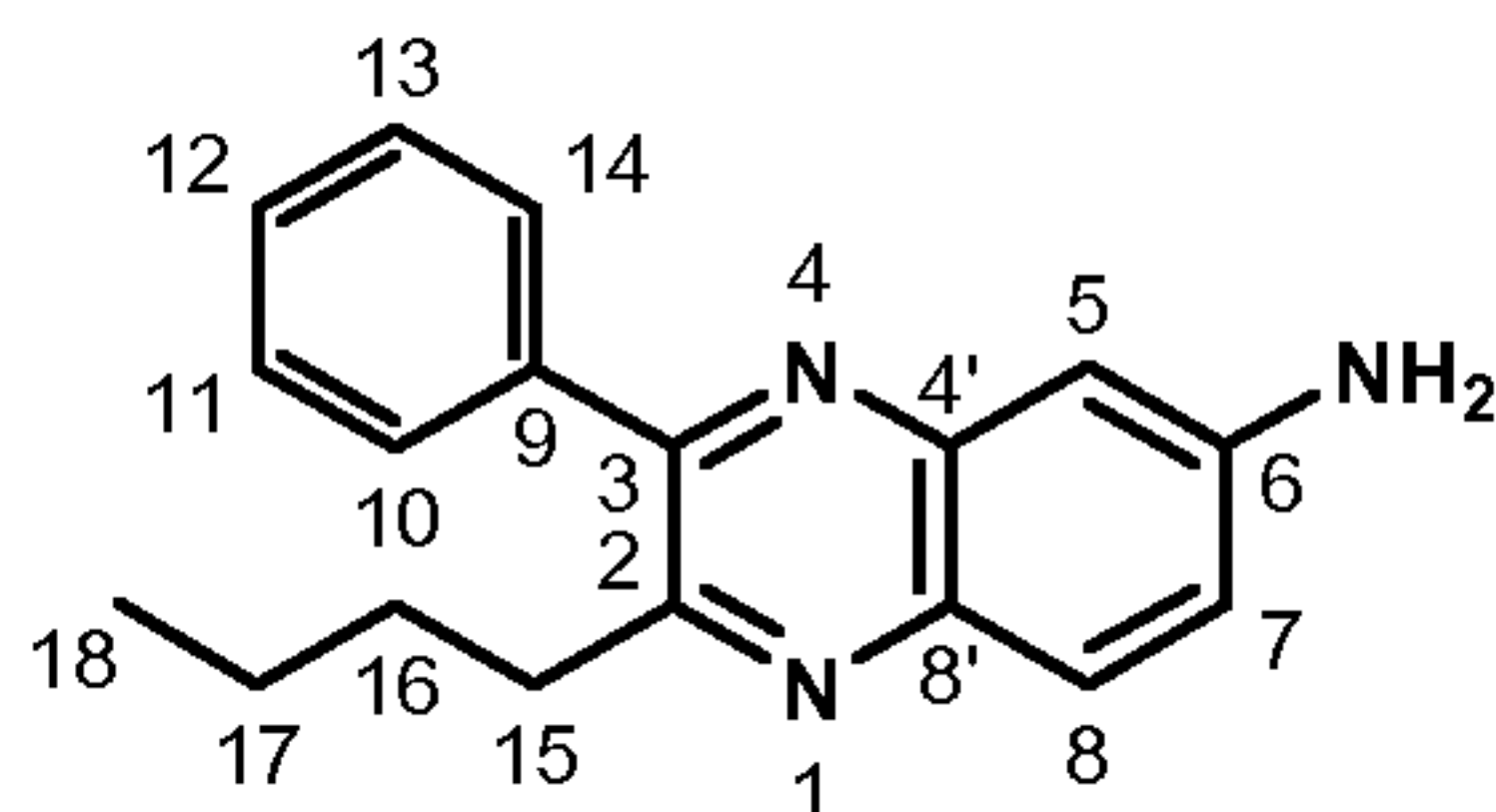
1.3.2.2. Composé E12: 2-hexyl-3-butyl-6-aminoquinoxaline**Rendement : 35%**

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.92 (m, 6H); 1.25-1.45 (m, 8H); 1.72-1.82 (m, 4H); 2.92 (m, 4H); 4.06 (s, 2H); 7.06 (m, 2H); 7.77 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm: 13.9, 14.0, 22.5, 22.8, 29.0, 29.1, 29.4, 31.6, 35.1, 35.4, 108.0, 120.5, 129.2, 135.8, 142.5, 146.9, 152.5, 156.6.

ESI-MS m/z: 286 ([M+H]⁺, 100).

IR cm⁻¹: 730, 830, 855, 905, 960, 1075, 1135, 1170, 1235, 1345, 1465, 1500, 1550, 1625, 2860, 2930, 2955, 3215, 3335.

1.3.2.3. Composé E13: 2-butyl-3-phényl-6-aminoquinoxaline**Rendement : 30%**

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.82 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H); 1.25 (m, 4H); 1.67 (t, *J*= 7.8 Hz, 2H); 2.95 (t, *J*= 7.8 Hz, 2H); 4.15 (s, 2H); 7.13 (m, 2H); 7.43-7.58 (m, 5H); 7.88 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ ppm: 13.7, 22.6, 26.8, 31.3, 35.6, 107.5, 121.1, 128.0, 128.2, 128.3, 128.8, 129.6, 129.7, 130.1, 135.6, 139.5, 143.2, 147.7, 151.1, 156.2.

ESI-MS m/z: 278 ([M+H]⁺, 100).

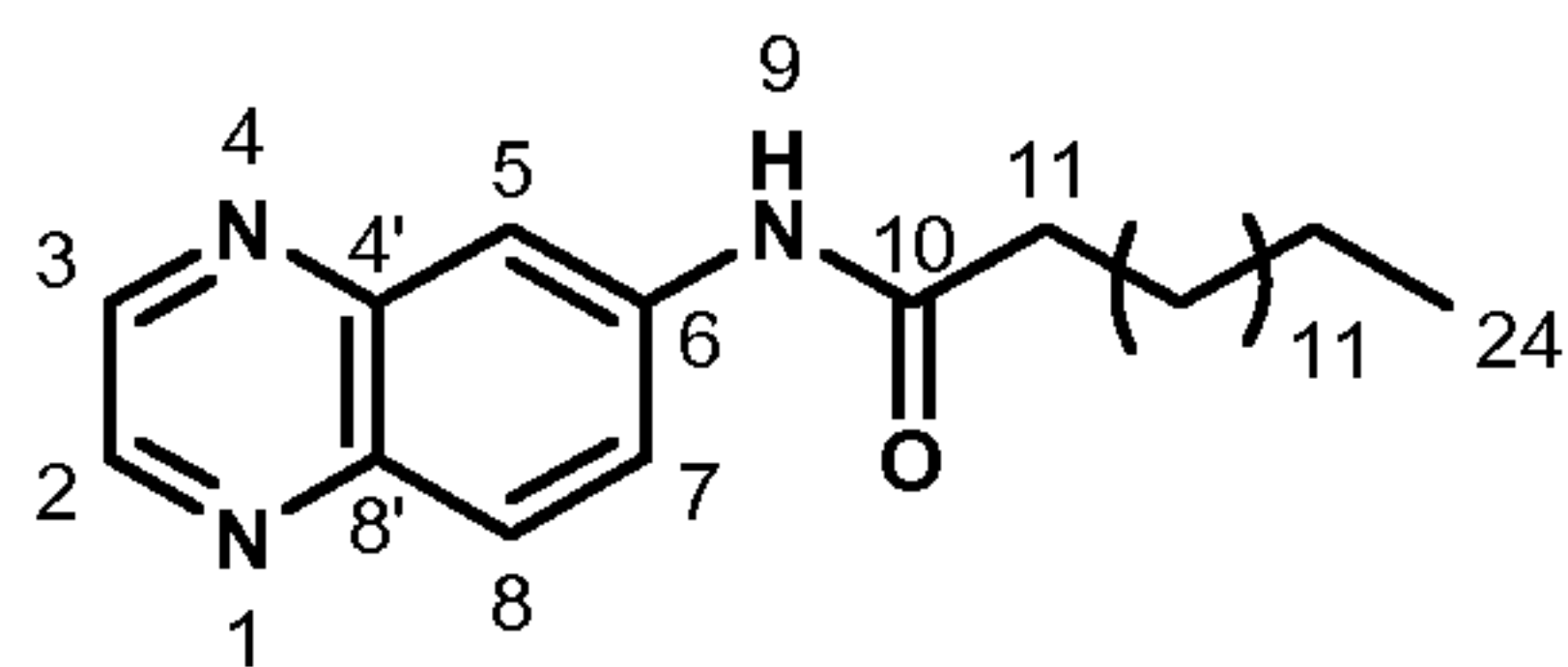
IR cm⁻¹: 730, 765, 830, 855, 910, 965, 1010, 1075, 1135, 1240, 1345, 1420, 1445, 1460, 1495, 1560, 1580, 1620, 2855, 2925, 2955, 3060, 3215, 3335.

1.4. Etape (4): synthèse des composés F**1.4.1. Couplage peptidique en présence de chlorure d'acide**

Mode opératoire général:

A une solution d'acide R'COOH (484 mg, 2 mmol) dans le dichlorométhane (10 mL) placée à 0°C sous atmosphère inerte d'azote sont ajoutés trois gouttes de diméthylformamide (DMF) sec et du chlorure d'oxalyle (1,04 mL, 12 mmol). Le mélange est agité à 0°C pendant 1h. Le dichlorométhane et l'excès de chlorure d'oxalyle sont évaporés à 70°C sous pression réduite. Le chlorure d'acide R'COCl ainsi obtenu est dissous dans 5 mL de dichlorométhane.

A une solution de composé D ou E (1 mmol) dans le dichlorométhane (10 mL) à 0°C sous atmosphère d'azote, sont ajoutés de la triéthylamine (0,55 mL, 2 mmol) et lentement le chlorure d'acide en solution dans le dichlorométhane (5 mL). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2h. La réaction est hydrolysée à l'eau, puis extraite au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre puis concentrée sous vide. Les produits sont purifiés sur colonne de silice dans un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle en proportions 8:2.

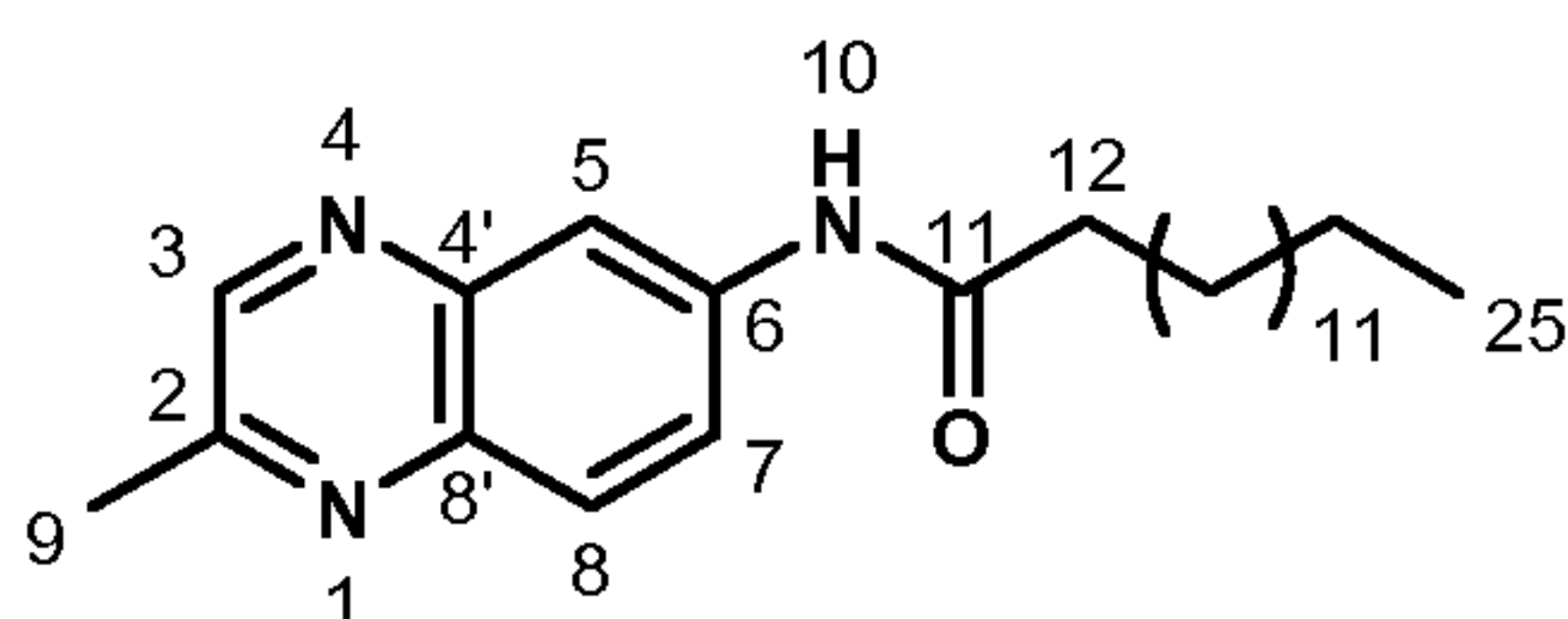
1.4.1.1. Composé F1 : *N*-(quinoxalin-6-yl)pentadécanamide**Rendement** : 70%

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.88 (t, *J*= 6.9 Hz, 3H); 1.25 (m, 18H); 1.68 (m, 6H); 2.45 (t, *J*= 7.5Hz, 2H); 7.58 (s, 1H); 8.04 (m, 2H); 8.27 (s, 1H); 8.74 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H); 8.79 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H).

RMN¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ ppm: 14.1, 22.7, 25.5, 29.4, 29.5, 29.6, 31.9, 37.9, 116.8, 124.0, 130.1, 139.5, 140.2, 143.7, 145.4, 171.9.

ESI-MS *m/z*: 370 ([M+H]⁺, 100).

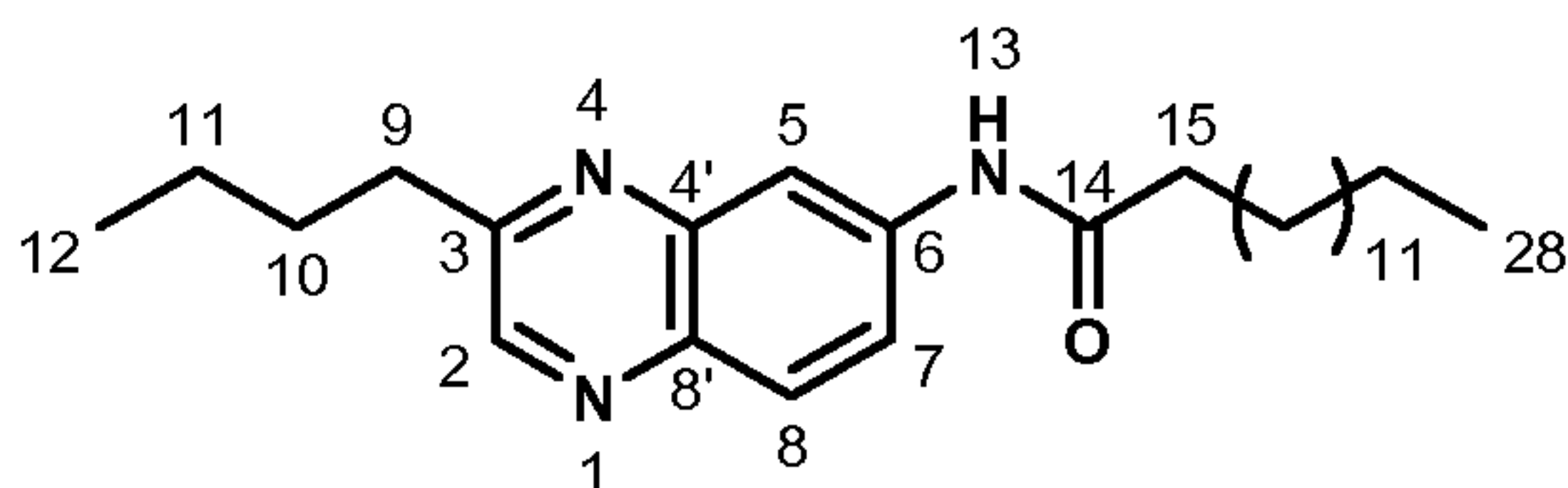
IR cm⁻¹: 732, 786, 832, 957, 1026, 1217, 1355, 1498, 1542, 1583, 1619, 1671, 1749, 2851, 2921, 3054, 3304.

1.4.1.2. Composé F2: *N*-(2-méthylquinoxalin-6-yl)pentadécanamide**Rendement** : 68%

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.88 (t, *J*= 6.9 Hz, 3H); 1.25 (m, 20H); 1.68 (m, 4H); 2.44 (t, *J*= 7.8 Hz, 2H); 2.75 (s, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.95 (s, 2H); 8.20 (s, 1H); 8.70 (s, 1H).

RMN¹³C (50MHz, CDCl₃) δ ppm: 14.1, 22.4, 22.7, 25.6, 29.4, 29.5, 29.7, 31.9, 37.9, 117.0, 123.9, 138.4, 139.3, 141.5, 146.5, 152.6, 171.7.

IR cm⁻¹: 727, 836, 972, 1211, 1377, 1495, 1540, 1582, 1620, 1673, 2854, 2925, 3285.

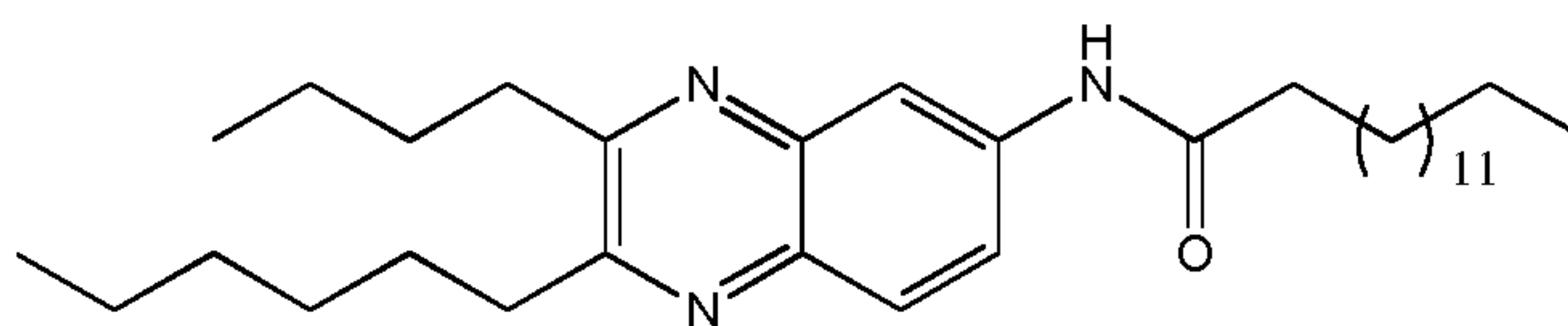
1.4.1.3. Composé F3 : *N*-(3-butylquinoxalin-6-yl)pentadécanamide**Rendement** : 75%

RMN¹H (200MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.87 (t, *J*= 6.8 Hz, 3H); 0.96 (t, *J*= 6.9 Hz, 3H); 1.25 (m, 20H); 1.76 (m, 4H); 2.43 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H); 2.98 (t, *J*= 7.6 Hz, 2H); 7.65 (s, 1H); 7.89 (dd, *J*= 2.2 Hz, *J*= 9.0 Hz, 1H); 7.98 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H); 8.17 (d, *J*= 2.2 Hz, 1H); 8.62 (s, 1H).

5 **RMN¹³C (50MHz, CDCl₃) δ ppm:** 13.9, 14.1, 22.5, 22.7, 25.6, 29.4, 29.5, 29.7, 31.5, 31.9, 36.2, 116.5, 122.7, 129.8, 132.5, 138.4, 142.8, 144.6, 158.2, 171.8.

IR cm⁻¹: 726, 838, 1000, 1236, 1373, 1502, 1537, 1583, 1620, 1671, 2853, 2923, 3298.

1.4.1.4. Composé F4 : *N*-(2-hexyl-3-butylquinoxalin-6-yl)pentadécanamide



10

Rendement : 92%

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.83 (t, *J*= 6.8 Hz, 6H), 0.87 (t, *J*= 6.8 Hz, 3H); 0.96 (t, *J*= 6.9 Hz, 3H); 1.25 (m, 20H); 1.50 (m, 4H) ; 1.71 (m, 6H) ; 1.76 (m, 8H); 2.43 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H); 2.98 (m, 4H); 7.36 (s, 1H); 7.86 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H); 7.93 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H); 8.11 (s, 1H).

15

RMN¹³C (50MHz, CDCl₃) δ ppm: 14.0, 14.1, 22.7, 22.8, 24.8, 25.6, 26.9, 29.1, 29.4, 29.7, 30.2, 30.9, 31.7, 31.9, 34.0, 34.9, 116.5, 122.6, 128.9, 138.3, 141.2, 149.4, 150.7, 157.1, 178.9.

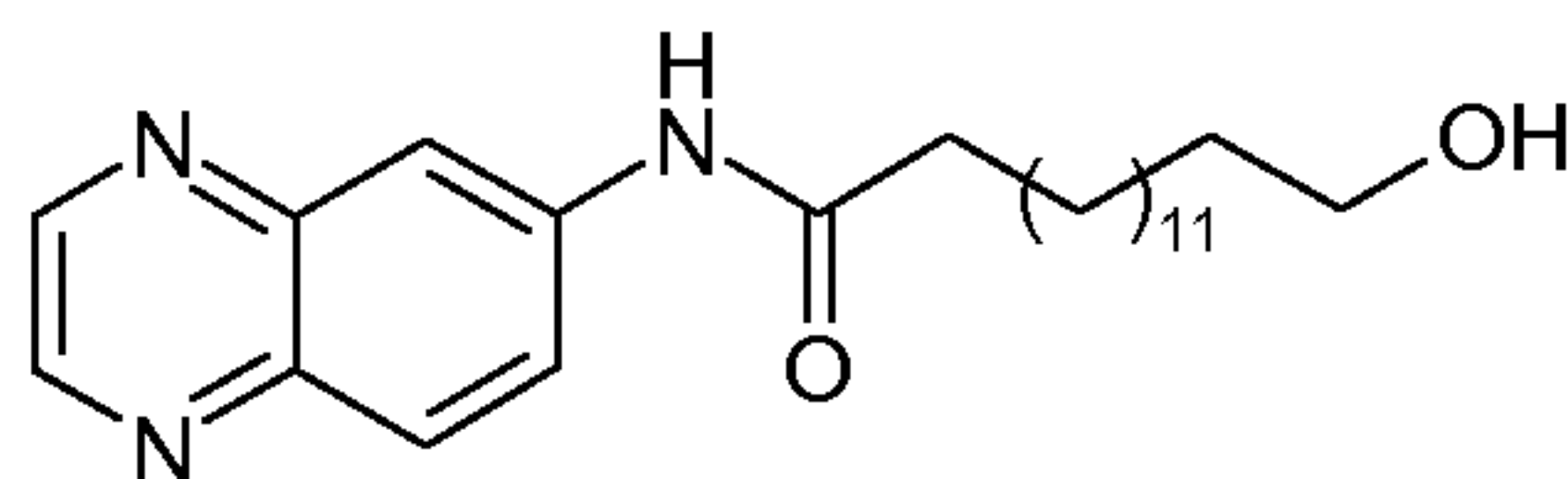
ESI-MS m/z: 510 ([M+H]⁺, 100).

20

IR cm⁻¹: 728, 837, 1039, 1241, 1378, 1496, 1539, 1579, 1620, 1709, 2853, 2923, 2956, 3300.

1.4.2. Couplage peptidique en présence d'acide carboxylique

1.4.2.1. Composé F5 : 24-hydroxy-*N*-(quinoxalin-6-yl)pentadécanamide



25

A une solution de 6-aminoquinoxaline (290 mg, 2 mmol) et d'acide hydroxypentadécanoïque (518 mg, 2 mmol) dans le dichlorométhane (40 mL) sont ajoutés de la triéthylamine (0,83 mL, 6 mmol), de l'EDC (768 mg, 4 mmol) et de l'HOBt (405 mg, 3 mmol). Le mélange est agité une nuit à température ambiante sous

atmosphère inerte d'azote. La réaction est hydrolysée, extraite au dichlorométhane puis lavée avec une solution concentrée de NH_4Cl . La phase organique est séchée sur MgSO_4 anhydre et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est ensuite dissous dans le DMF (10 mL), puis sont ajoutés de l'imidazole (136 mg, 2 mmol) et du
5 TBDMS-Cl (332 mg, 2,2 mmol). Le mélange est agité une nuit à température ambiante sous atmosphère inerte d'azote. La réaction est hydrolysée puis extraite à l'acétate d'éthyle, séchée sur MgSO_4 anhydre et concentrée sous vide. Le produit silylé est purifié sur colonne de silice dans un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle en proportions 8:2. Le produit est ensuite dissous dans le THF (10 mL) et du TBAF (3 mL,
10 1M dans le THF) est ajouté. Après 5 minutes la réaction est hydrolysée et extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO_4 anhydre et concentrée sous vide. Le produit est obtenu avec un rendement global de 38% sur trois étapes.

Rendement : 38% (3 étapes)

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.30 (m, 24H) ; 1.75 (m, 4H) ; 2.42 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H) ; 3.61 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H) ; 7.60 (s, 1H) ; 8.06 (t, $J=9\text{Hz}$, 2H) ; 8.24 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H) ;
15 8.77 (s, 1H) ; 8.81 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ ppm: 13.0, 24.9, 25.6, 29.5, 33.9, 49.2, 101.0, 107.1, 111.5, 125.2, 155.7, 182.2.

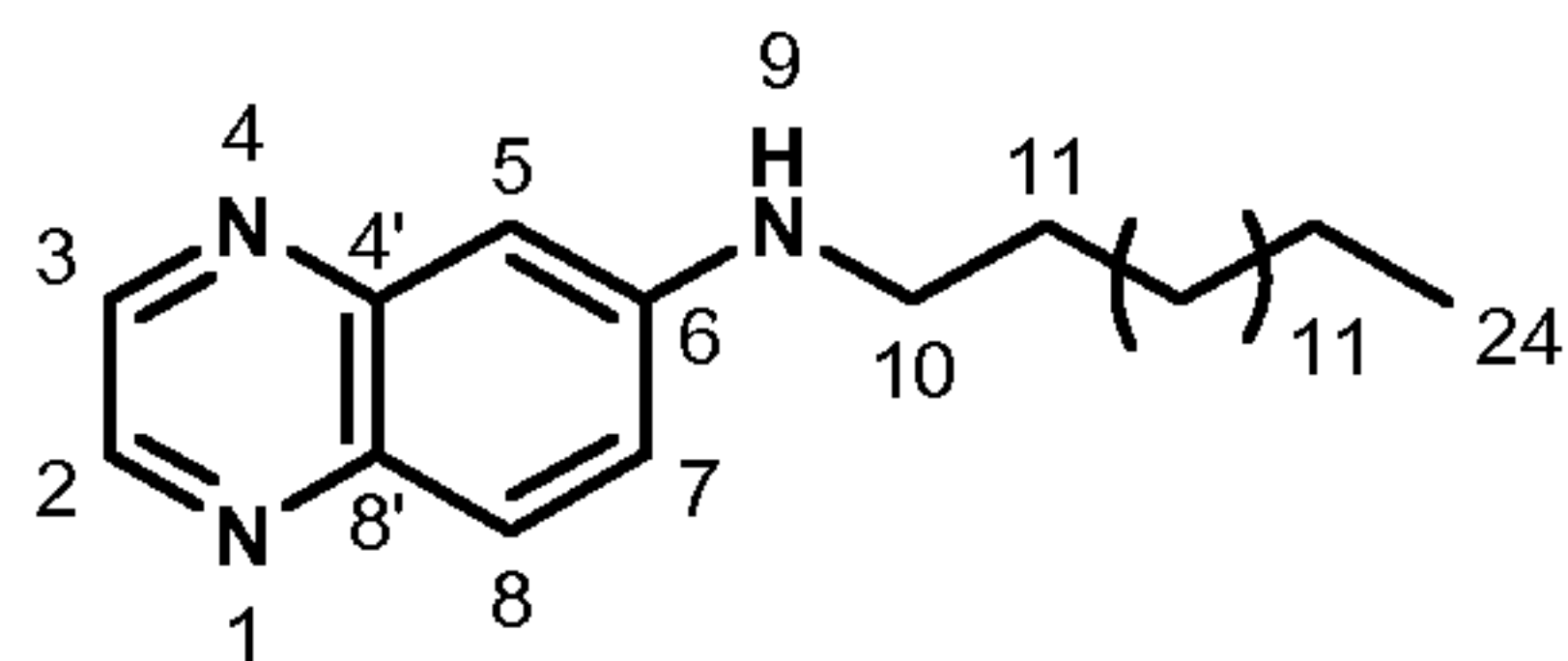
IR cm^{-1} : 641, 720, 803, 832, 892, 959, 1029, 1069, 1087, 1185, 1227, 1243, 1271,
20 1310, 1347, 1436, 1449, 1463, 1503, 1572, 1624, 1678, 2849, 2916, 3323.

1.5. Etape (5) Synthèse des composés G

Mode opératoire général :

A une solution d'amide F (1 mmol) dans le THF (10 mL) placée à 0°C sous atmosphère
25 inerte d'azote est ajouté lentement du LiAlH_4 (304 mg, 8 mmol) par petites portions. Le mélange est ensuite chauffé au reflux pendant 2h. Après refroidissement, la réaction est hydrolysée doucement par 1 mL d'eau, puis une solution de NaOH 1M est ajoutée goutte à goutte jusqu'à obtention d'un précipité blanc. Le mélange est filtré sur célite, lavé à l'acétate d'éthyle puis séché sur MgSO_4 anhydre et concentré sous vide.

1.5.1. Composé G1 : *N*-(quinoxalin-6-yl)pentadécanamine



Rendement : quantitatif

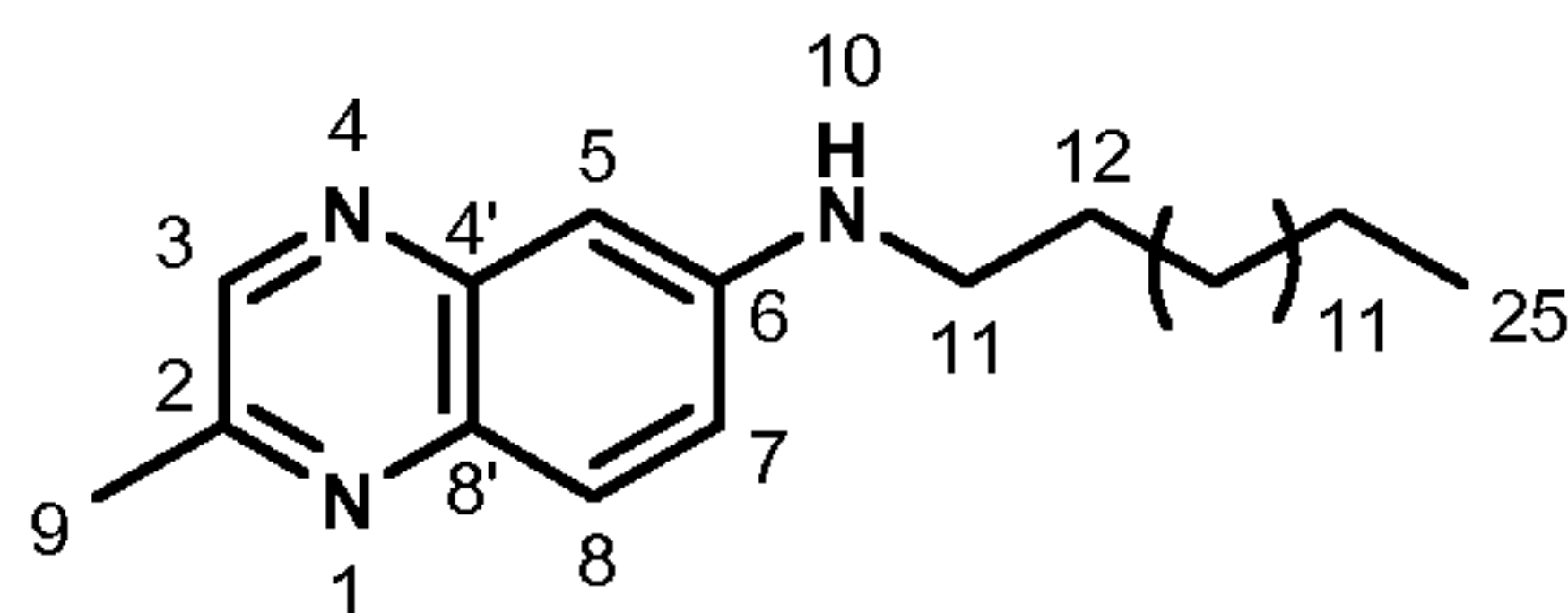
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.87 (t, *J*= 6.9 Hz, 3H); 1.25 (m, 22H); 1.68 (m, 4H); 3,26 (t, *J*= 6.9 Hz, 2H); 4.15 (s, 1H); 6.94 (s, 1H); 7.10 (dd, *J*= 1.5 Hz, *J*= 7.2 Hz, 1H); 7.72 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H); 8.49 (s, 1H); 8.63 (s, 1H).

RMN¹³C (50MHz, CDCl₃) δ ppm: 14.1, 22.7, 27.2, 29.1, 29.4, 29.7, 31.9, 43.8, 103.3, 122.2, 130.0, 137.2, 140.1, 144.8, 145.5, 149.4.

ESI-MS m/z: 356 ([M+H]⁺, 100).

IR cm⁻¹: 556, 578, 594, 614, 650, 729, 818, 858, 905, 949, 1035, 1080, 1132, 1211, 1234, 1310, 1350, 1440, 1465, 1522, 1578, 1621, 1910, 2000, 2254, 2361, 2852, 2922, 3306.

1.5.2. Composé G2: *N*-(2-méthylquinoxalin-6-yl)pentadécanamine



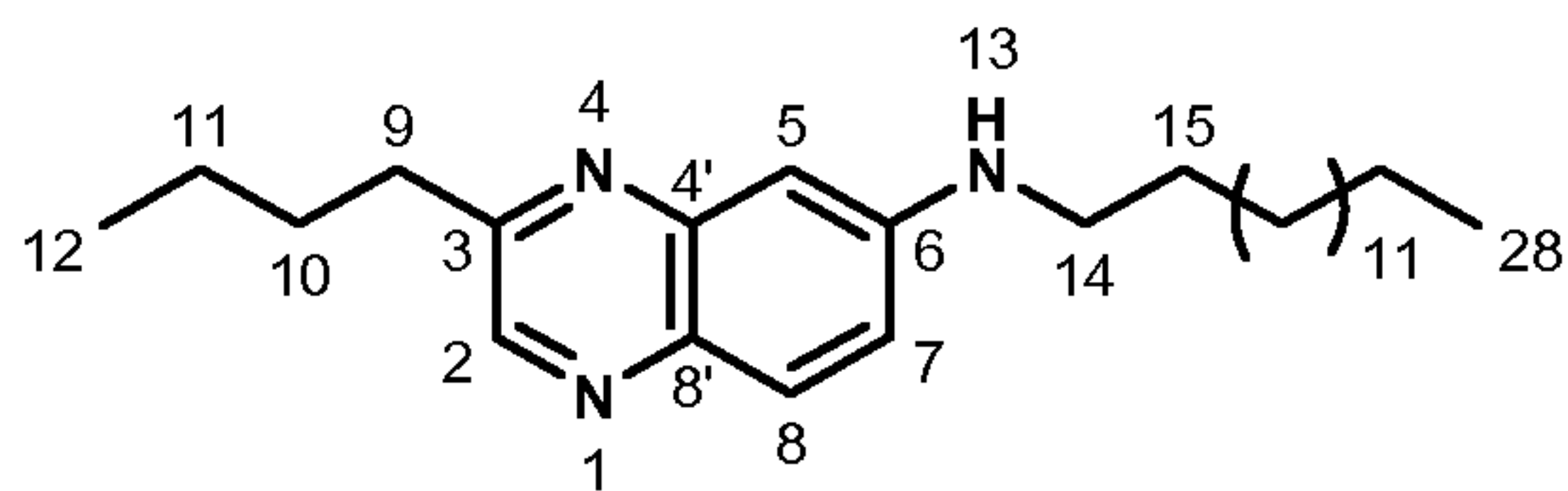
Rendement : quantitatif

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.87 (t, *J*= 6.9 Hz, 3H); 1.25 (m, 23H); 1.68 (m, 3H); 2.66 (s, 3H); 3,23 (t, *J*= 6.9 Hz, 2H); 4.10 (s, 1H); 6.93 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H); 7.06 (dd, *J*= 2.7 Hz, *J*= 9 Hz, 1H); 7.72 (d, *J*= 9 Hz, 1H); 8.54 (s, 1H).

RMN¹³C (50MHz, CDCl₃) δ ppm: 14.1, 21.2, 22.7, 27.2, 29.2, 29.4, 29.7, 31.9, 43.8, 103.7, 121.9, 129.1, 136.9, 141.2, 143.3, 145.6, 148.6.

ESI-MS m/z: 370 ([M+H]⁺, 100).

IR cm⁻¹: 730, 823, 906, 970, 1082, 1232, 1354, 1376, 1466, 1519, 1622, 2852, 2922, 3296.

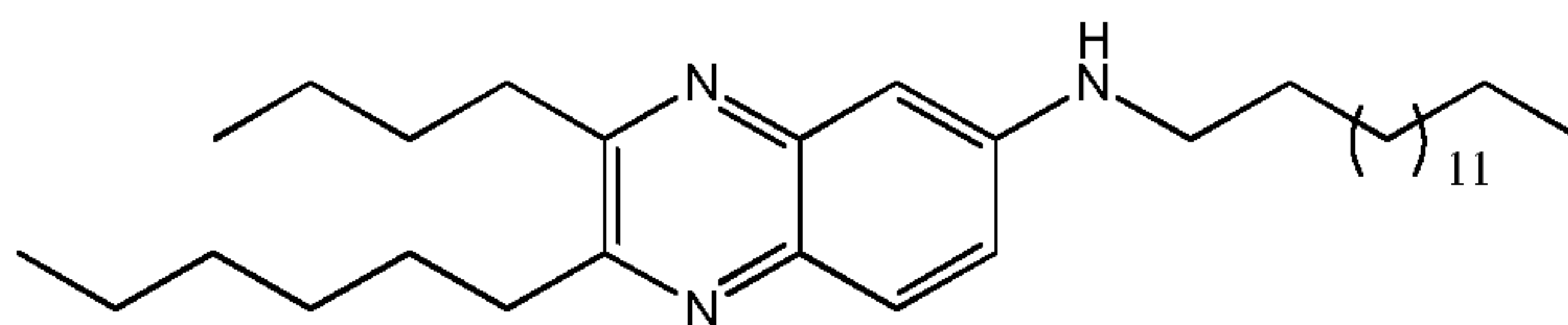
1.5.3. Composé G3: *N*-(3-butylquinoxalin-6-yl)pentadécanamine**Rendement** : quantitatif

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.88 (t, *J*= 6.6 Hz, 3H); 0.96 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H); 1.25 (m, 30H); 1.79 (m, 4H); 2.91 (t, *J*= 7.8 Hz, 2H); 3.24 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H); 4.15 (s, 1H); 6.90 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H); 7.01 (dd, *J*= 2.7 Hz, *J*= 9 Hz, 1H); 7.77 (d, *J*= 9 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H).

RMN¹³C (50MHz, CDCl₃) δ ppm: 13.9, 14.1, 22.7, 27.2, 29.1, 29.4, 29.7, 31.9, 43.8, 103.2, 120.9, 129.7, 136.0, 140.8, 144.7, 149.4, 157.5.

IR cm⁻¹: 729, 824, 905, 1081, 1245, 1375, 1521, 1623, 2853, 2924, 3308.

10

1.5.4. Composé G4: *N*-(2-hexyl-3-butylquinoxalin-6-yl)pentadécanamine**Rendement** : 85%

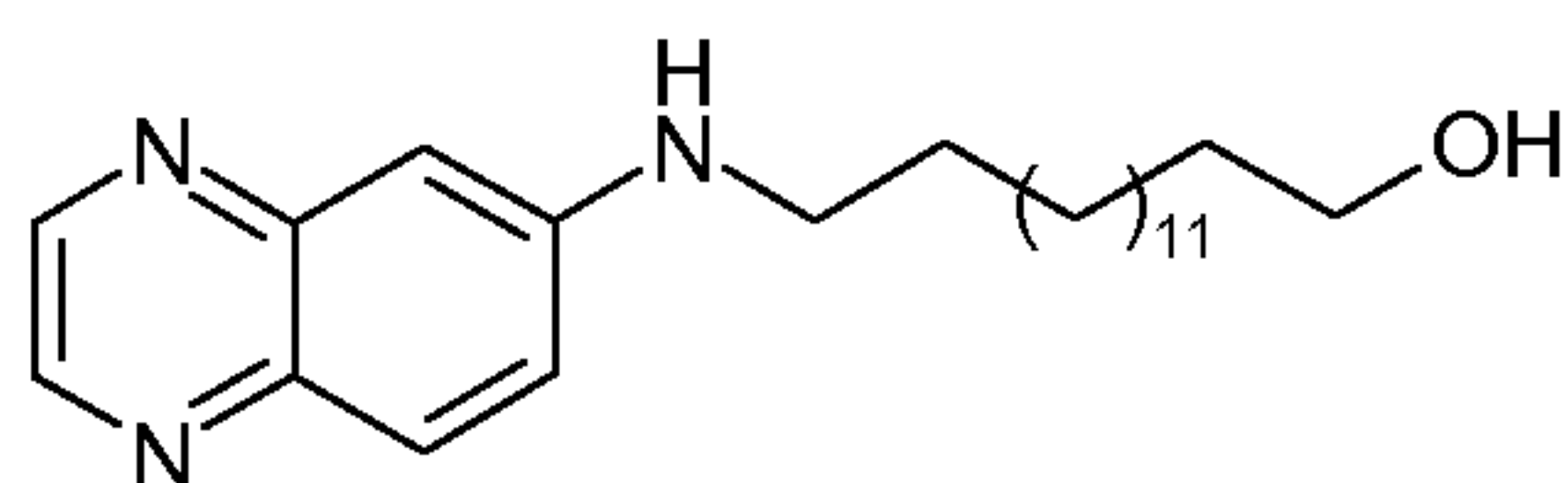
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.88 (t, *J*= 6.9 Hz, 3H); 0.98 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H); 1.25 (m, 36H); 1.77 (m, 8H); 2.91 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H); 2.94 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H); 3.23 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H); 4.03 (s, 1H); 6.91 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H); 6.98 (dd, *J*= 2.7 Hz, *J*= 9 Hz, 1H); 7.72 (d, *J*= 9 Hz, 1H)

RMN¹³C (50MHz, CDCl₃) δ ppm: 14.0, 14.1, 22.6, 22.7, 23.0, 27.2, 29.2, 29.4, 29.5, 29.7, 31.5, 31.7, 31.9, 34.8, 35.1, 35.3, 43.9, 103.3, 120.6, 129.0, 135.7, 143.2, 148.6, 151.6, 156.3.

20

ESI-MS m/z: 496 ([M+H]⁺, 100).

IR cm⁻¹: 730, 822, 906, 1078, 1239, 1356, 1513, 1568, 1622, 2854, 2924, 2956, 3294.

1.5.5. Composé G5: 15-hydroxy-*N*-(quinoxalin-6-yl)pentadécylamine

25

Rendement : quantitatif

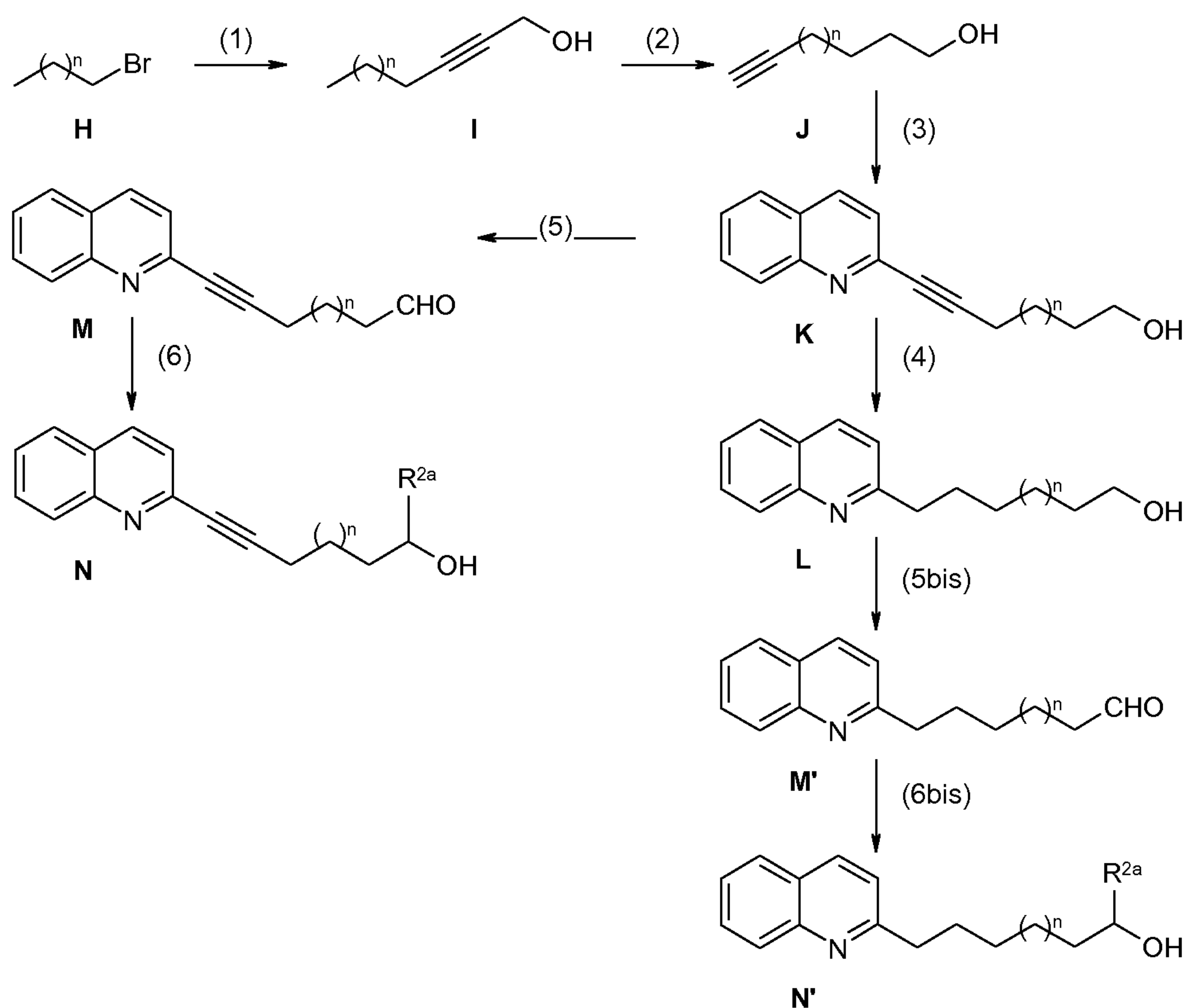
RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.25 (m, 26H) ; 1.52 (m, 4H) ; 3.18 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H) ; 3.53 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H) ; 5.23 (s, 1H) ; 6.35 (s, 1H) ; 7.02 (d, 1H) ; 7.65 (d, 1H), 8.03 (m, 1H) ; 8.41 (s, 1H) ; 8.53 (s, 1H).

5 **RMN ^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ ppm:** 17.3, 25.6, 27.1, 29.6, 32.8, 33.1, 103.0, 141.0, 144.2, 147.3.

IR cm^{-1} : 573, 650, 726, 822, 859, 904, 1077, 1136, 1236, 1352, 1465, 1518, 1622, 1677, 2254, 2853, 2923, 3312.

10 2. Synthèse des dérivés de quinoléines

Ces molécules ont été synthétisées selon le schéma réactionnel suivant, les étapes (3) et (5) étant facultatives :



2.1. Etape (1) : synthèse des alc-2-yn-1-ol I

15 Mode opératoire général :

A une solution d'ammoniac (100mL) condensé à -35°C sous atmosphère inerte d'azote, 10^{-3}mmol (0.05éq.) de copeaux de lithium sont ajoutés. Une quantité catalytique de

Fe(NO₃)₃ est ensuite ajoutée suivie de 0.150 mmol (3éq.) de copeaux de lithium. Un dépôt métallique apparaît et disparaît en 15 minutes. L'alcool propargylique distillé (75 mmol, 1.5 éq.) dissous dans le THF (20mL) est introduit goutte à goutte. Après 15 minutes d'agitation, le bromoalcane H (50 mmol, 1 éq.) dissous dans le THF (20mL) est
5 ajouté goutte à goutte. La solution est agitée pendant 6h puis l'ammoniac évaporé sous la hotte. Après une nuit, la solution est hydrolysée et extraite au dichlorométhane. La phase organique est séchée au MgSO₄, puis filtrée et évaporée sous vide. La purification est réalisée par filtration sur gel de silice dans un mélange cyclohexane :acétate d'éthyle en proportions 8 :2.

10

2.1.1. Composé I1 : undec-2-yn-1-ol**Rendement : 58%****RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm :** 0,88 (t, *J*= 6.8 Hz, 3H) ; 1,27-1,54 (m, 10H) ; 2,21 (tt, *J*= 2.3 Hz, *J*= 6.8 Hz, 2H) ; 4,24 (t, *J*= 2.2 Hz, 2H).15 **RMN¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ ppm :** 14.0, 18.5, 18.7, 22.6, 28.6, 28.8, 29.1, 29.2, 31.8, 51.4.**IR cm⁻¹:** 722, 1009, 1138, 1329, 1378, 1460, 1673, 2236, 2855, 2925, 3332.**2.1.2. Composé I2 : tridec-2-yn-1-ol**20 **Rendement : 75%****RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm :** 0,88 (t, *J*= 6.8 Hz, 3H) ; 1,26-1,55 (m, 14H) ; 2,20 (tt, *J*= 2.2 Hz, *J*= 6.8 Hz, 2H) ; 4,25 (t, *J*= 2.2 Hz, 2H).**RMN¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ ppm :** 14.1, 18.7, 22.6, 28.6, 28.8, 29.1, 29.3, 29.5, 29.6, 31.9, 51.4.25 **IR cm⁻¹:** 721, 1011, 1137, 1227, 1377, 1565, 2228, 2853, 2922, 3335.**2.1.3. Composé I3 : pentadec-2-yn-1-ol****Rendement : 72%**30 **RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm :** 0,88 (t, *J*= 6.2 Hz, 3H) ; 1,26-1,55 (m, 20H) ; 2,20 (tt, *J*= 2.0 Hz, *J*= 6.8 Hz, 2H) ; 4,25 (t, *J*= 2.2 Hz, 2H).**RMN¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ ppm :** 14.1, 18.7, 22.7, 28.6, 28.8, 29.1, 29.3, 29.5, 29.6, 31.9, 51.4.

IR cm⁻¹: 668, 749, 1007, 1136, 1215, 1380, 1466, 2855, 2926, 3335.

2.2. Etape (2) : synthèse des alc-(n+9)-yn-1-ol J

Mode opératoire général :

- 5 A 120 mmol de NaH (6.3 éq., à 60%) lavé trois fois au pentane sous atmosphère inerte d'azote sont ajoutés par fractions 440 mmol (22éq.) de 1,3-diaminopropane distillé sur hydrure de calcium. Le mélange est chauffé à 70°C pendant une heure puis l'alcynol I (20 mmol, 1éq.) est ajouté. Le mélange est chauffé à nouveau à 70°C pendant 6h puis à 50°C une nuit, enfin hydrolysé puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est
10 lavée trois fois à l'eau puis avec une solution d'HCl à 0,1M, séchée sur MgSO₄, filtrée puis évaporée sous vide. La purification est réalisée par filtration sur gel de silice dans des mélanges successifs de cyclohexane et d'acétate d'éthyle en proportions 9 :1, 8 :2 puis 7 :3.

15 2.2.1. Composé J1 : undec-10-yn-1-ol

Rendement : 75%

RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.31-1.56 (m, 16H) ; 1.93 (t, *J*= 2.4 Hz, 1H) ; 2.17 (td, *J*= 2.4 Hz, *J*= 6.8 Hz, 2H) ; 3.63 (t, *J*= 6.4 Hz, 2H).

RMN¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ ppm : 18.3, 25.6, 28.4, 28.6, 28.9, 29.3, 29.4, 32.7, 63.0,
20 68.0, 84.6

IR cm⁻¹: 629, 667, 754, 1055, 1215, 1377, 1463, 1717, 2118, 2856, 2927, 3013, 3310.

2.2.2. Composé J2: tridec-12-yn-1-ol

Rendement: 67%

25 **RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm :** 1.26-1.57 (m, 20H) ; 1.91 (t, *J*= 2.6 Hz, 1H) ; 2.14 (td, *J*= 2.6 Hz, *J*= 6.8 Hz, 2H) ; 3.61 (t, *J*= 6.6 Hz, 2H).

RMN¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ ppm : 18.3, 25.7, 28.4, 28.7, 29.0, 29.4, 32.7, 62.9, 67.9, 84.7.

IR cm⁻¹: 629, 667, 752, 1053, 1216, 1465, 2117, 2855, 2926, 3014, 3310.

30

2.2.3. Composé J3 : pentadec-14-yn-1-ol

Rendement : 97%

RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.25-1.62 (m, 24H) ; 1.91 (t, *J*= 2.8 Hz, 1H) ; 2.16 (td, *J*= 2.6 Hz, *J*= 7.0 Hz, 2H) ; 3.61 (t, *J*= 6.6 Hz, 2H).

RMN¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ ppm : 18.3, 25.7, 28.4, 28.5, 28.7, 29.1, 29.4, 32.7, 62.9, 67.9, 84.7.

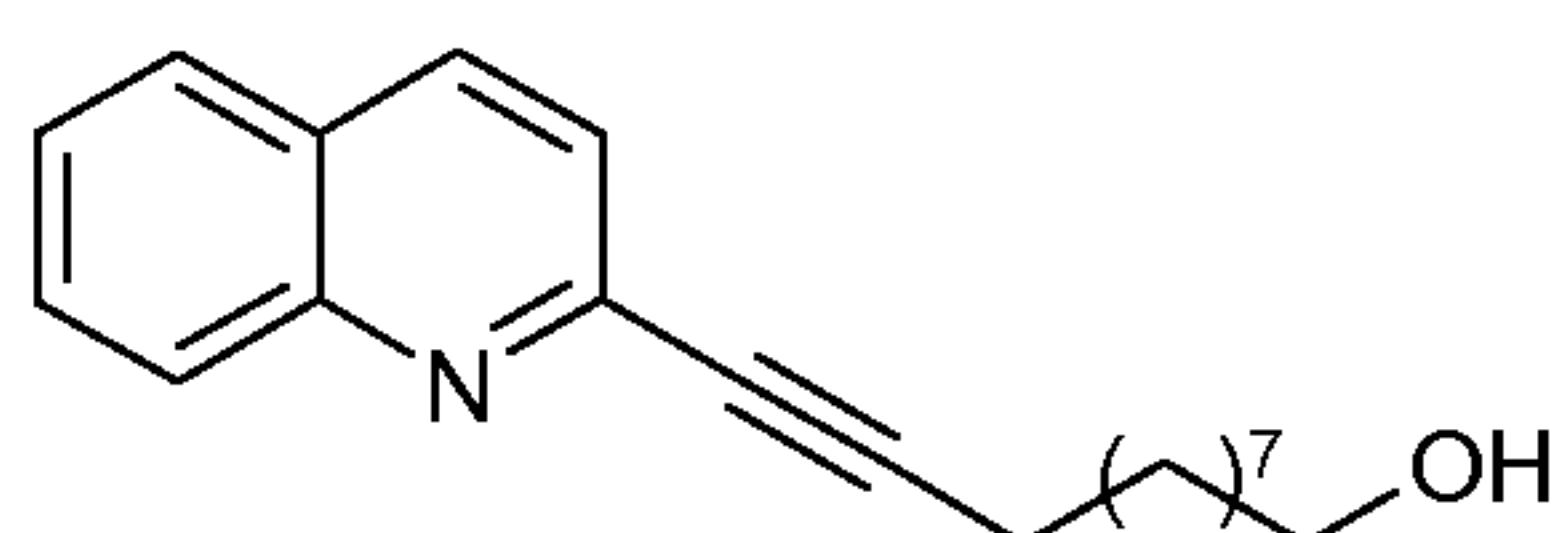
5 **IR cm⁻¹ :** 557, 631, 668, 749, 1050, 1215, 1465, 2856, 2928, 3015, 3308.

2.3. Etape(3) : synthèse des composés K

Mode opératoire général :

A une solution d'alcyne J (5 mmol, 1éq.) et de 2-chloroquinoléine (6,5 mmol, 1.3éq.) dans la triéthylamine (25 mmol, 5éq.) et le THF (3 mL) sous atmosphère inerte d'azote sont ajoutés du PdCl₂(PPh₃)₃ (0.25 mmol, 0.05éq.) et du CuI (0.5 mmol, 0.1éq.) dans cet ordre. Le mélange est chauffé à 70°C pendant 3 heures puis hydrolysé et extrait au dichlorométhane. La phase organique est ensuite lavée à l'eau puis avec une solution d'HCl 0.1 M, séchée avec du MgSO₄, puis évaporée sous pression réduite. La purification est réalisée sur colonne de silice dans un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle en proportions 7 :3 puis 6 :4. Un produit secondaire résultant de la dimérisation de l'alcyne sur lui-même est obtenu avec un rendement compris entre 10% et 20%.

20 2.3.1. Composé K1 : 11-(quinoléin-2-yl)undec-10-yn-1-ol



Rendement : 87%

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.32 (s, 8H); 1.46 (m, 2H); 1.55 (m, 2H); 1.64 (m, 2H); 2.48 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H); 3.62 (t, *J*= 6.8 Hz, 2H); 7.43 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H); 7.49 (t, *J*= 7.6 Hz, 1H); 7.68 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H); 7.75 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H); 8.06 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H).

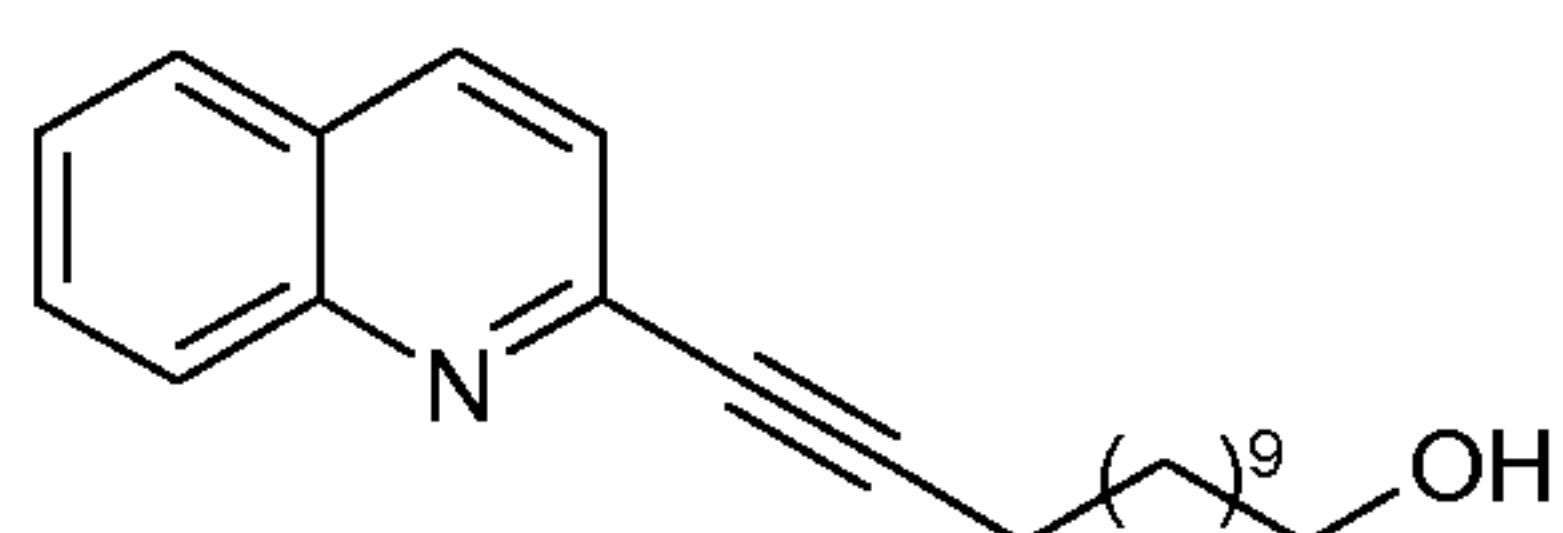
RMN¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ ppm : 19.4, 25.6, 28.2, 28.8, 28.9, 29.2, 29.3, 32.7, 62.8, 81.1, 92.1, 124.1, 126.6, 126.8, 127.3, 129.0, 129.7, 135.8, 144.0, 147.9

MS(IE)-m/z : 295 (M⁺, 2); 278 (C₂₀H₂₄N₁, 6); 264 (C₁₉H₂₂N₁, 13); 250 (C₁₈H₂₀N₁, 17); 236 (C₁₇H₁₈N₁, 34); 222 (C₁₆H₁₆N₁, 80); 208 (C₁₅H₁₄N₁, 76);

194 (C₁₄H₁₂N₁, 54); 180 (C₁₃H₁₀N₁, 100); 166 (C₁₂H₈N₁, 42); 140 (C₁₀H₆N₁, 38); 128 (C₉H₆N₁, 26).

IR cm⁻¹: 617, 637, 694, 721, 754, 787, 829, 871, 953, 1057, 1120, 1141, 1238, 1261, 1277, 1307, 1336, 1373, 1424, 1463, 1500, 1555, 1595, 1617, 2226, 2853, 2925, 3058, 3312.

2.3.2. Composé K2 : 13-(quinoléin-2-yl)tridec-12-yn-1-ol



Rendement : 76%

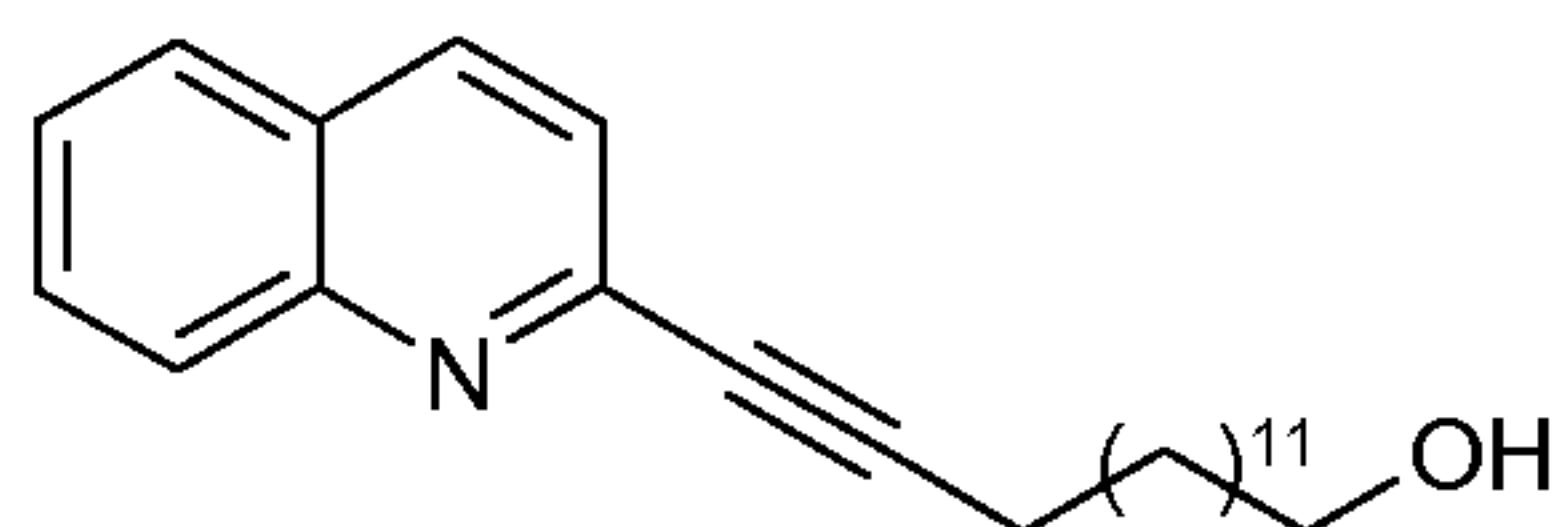
RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.28 (s, 14H); 1.49 (m, 2H); 1.55 (m, 2H); 1.66 (m, 2H); 2.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H); 3.62 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H); 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H); 7.68 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

RMN¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 19.4, 25.6, 26.8, 28.9, 29.1, 29.3, 29.4, 29.5, 30.1, 32.7, 43.4, 62.9, 81.0, 92.1, 124.1, 126.6, 126.8, 127.3, 129.1, 129.8, 135.9, 144.1, 147.9.

MS(IE)-m/z : 323 (M⁺, 1); 306 (C₂₂H₂₈N₁, 2); 292 (C₂₁H₂₆N₁, 3); 278 (C₂₀H₂₄N₁, 6); 264 (C₁₉H₂₂N₁, 11); 250 (C₁₈H₂₀N₁, 17); 236 (C₁₇H₁₈N₁, 35); 222 (C₁₆H₁₆N₁, 70); 208 (C₁₅H₁₄N₁, 56); 194 (C₁₄H₁₂N₁, 44); 180 (C₁₃H₁₀N₁, 100); 166 (C₁₂H₈N₁, 29); 140 (C₁₀H₆N₁, 26); 128 (C₉H₆N₁, 16).

IR cm⁻¹ : 617, 638, 665, 679, 722, 753, 786, 829, 870, 952, 1056, 1120, 1142, 1237, 1261, 1277, 1307, 1373, 1424, 1463, 1500, 1555, 1595, 1617, 2226, 2852, 2923, 3337.

2.3.3. Composé K3 : 15-(quinoléin-2-yl)pentadec-14-yn-1-ol



Rendement : 44%

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.26 (m, 18H); 1.42 (m, 2H); 1.49 (m, 2H); 1.61 (m, 2H); 2.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H); 3.62 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H); 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); 7.49

(t, $J=7.2$ Hz, 1H); 7.68 (t, $J=7.6$ Hz, 1H); 7.75 (d, $J=8.4$ Hz, 1H); 8.06 (d, $J=8.4$ Hz, 2H).

RMN¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 19.4, 25.7, 28.3, 28.9, 29.0, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 31.2, 32.7, 38.1, 62.9, 76.6, 73.3, 81.0, 92.2, 124.1, 126.6, 126.8,
5 127.3, 129.1, 129.7, 135.9, 144.1, 148.0.

MS(IE)- m/z : 351 (M^+ , 6); 334 (C₂₄H₃₂N₁, 4); 320 (C₂₃H₃₀N₁, 3); 306 (C₂₂H₂₈N₁, 2); 292 (C₂₁H₂₆N₁, 5); 278 (C₂₀H₂₄N₁, 12); 264 (C₁₉H₂₂N₁, 15); 250 (C₁₈H₂₀N₁, 20); 236 (C₁₇H₁₈N₁, 42); 222 (C₁₆H₁₆N₁, 78); 208 (C₁₅H₁₄N₁, 67); 194 (C₁₄H₁₂N₁, 51); 180 (C₁₃H₁₀N₁, 100); 166 (C₁₂H₈N₁, 35); 140 (C₁₀H₆N₁, 22); 128 (C₉H₆N₁, 15).

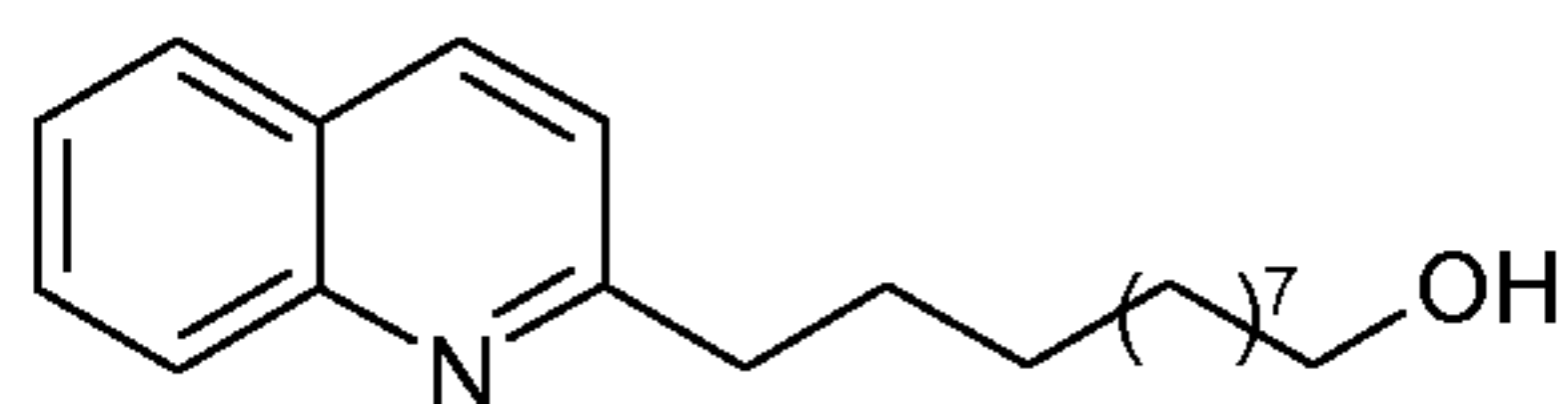
10 **IR cm⁻¹ :** 617, 639, 664, 679, 723, 753, 786, 829, 871, 953, 1056, 1120, 1141, 1238, 1261, 1277, 1307, 1336, 1373, 1424, 1462, 1500, 1555, 1595, 1617, 2226, 1854, 2926, 3059, 3337.

2.4. Etape (4) : Synthèse des composés L

15 *Mode opératoire général :*

A une solution d'alcyne K (0,5 mmol, 1éq.) dans l'éthanol absolu (1mL) sont ajoutés 40mg de Pd/C (~20% massique). Le système est placé sous agitation sous courant d'hydrogène à température ambiante pendant une nuit. Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé par quelques gouttes d'eau puis filtré sur célite. Le filtrat est ensuite
20 séché au MgSO₄ puis évaporé sous vide. La réaction est quantitative.

2.4.1. Composé L1: 11-(quinoléin-2-yl)undecan-1-ol

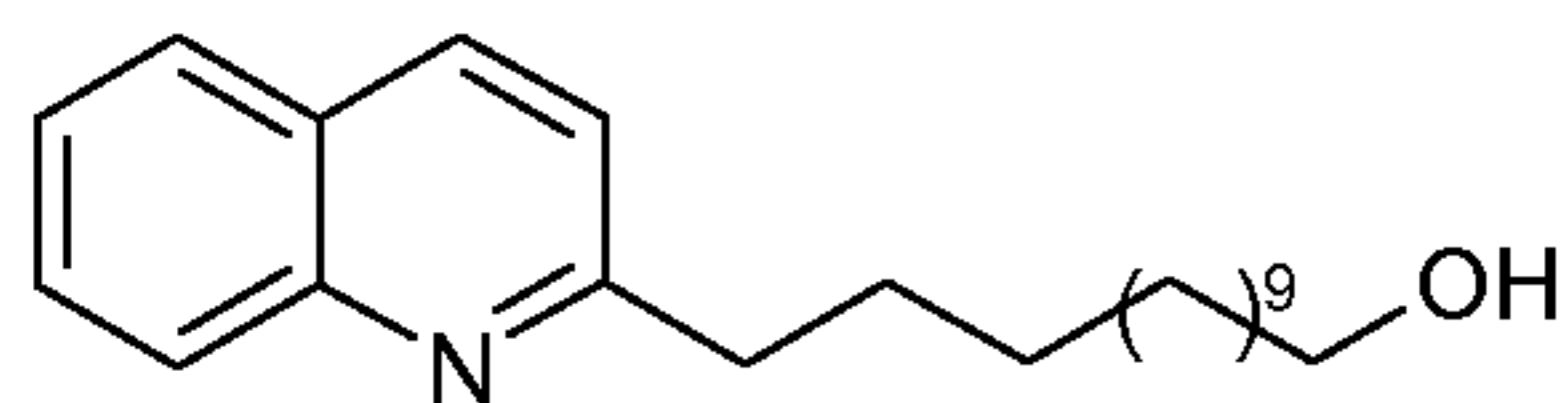


Rendement : quantitatif

25 **RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm :** 1.26 (m, 14H); 1.55 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 2.96 (t, $J=7.8$ Hz, 2H); 3.63 (t, $J=6.6$ Hz, 2H); 7.29 (t, $J=8.4$ Hz, 1H); 7.47 (t, $J=8.1$ Hz, 1H); 7.67 (td, $J=1.5$ Hz, $J=7.2$ Hz, 1H); 7.76 (d, $J=7.8$ Hz, 1H); 8.05 (m, 2H).

RMN¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ ppm : 25.7, 29.4, 29.5, 29.5, 29.6, 30.1, 32.8, 39.3, 63.0, 77.2, 121.3, 125.6, 127.4, 128.7, 129.3, 136.2, 147.8, 163.1.

30 **IR cm⁻¹ :** 623, 672, 725, 753, 775, 790, 834, 866, 894, 949, 974, 1013, 1054, 1124, 1210, 1321, 1381, 1427, 1461, 1504, 1567, 1601, 1619, 2848, 2919, 3055, 3253.

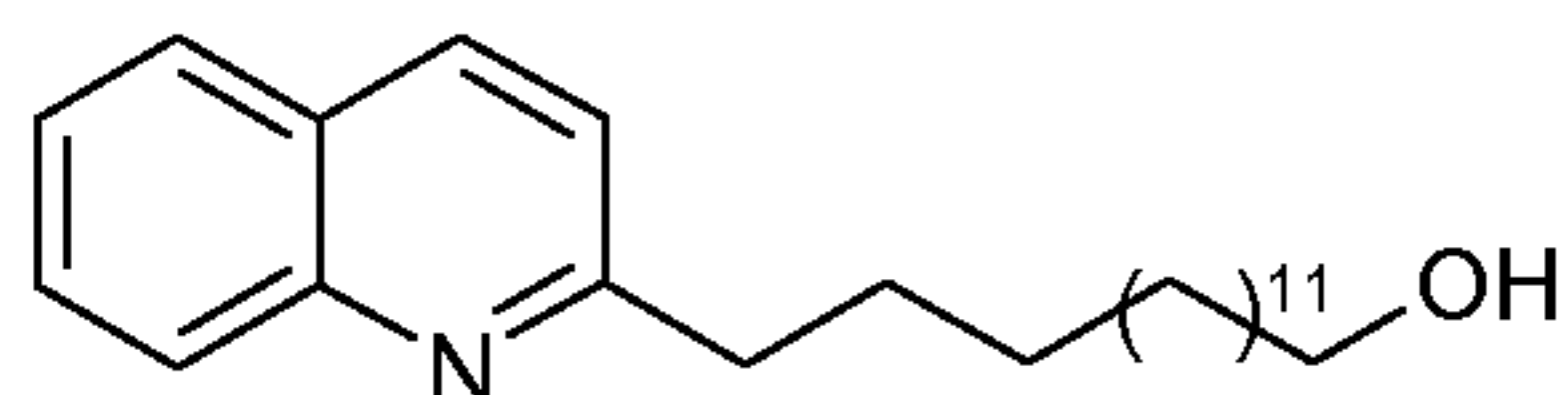
2.4.2. Composé L2: 13-(quinoléin-2-yl)tridecan-1-ol**Rendement** : quantitatif

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.25 (m, 18H); 1.54 (m, 3H); 1.80 (m, 2H); 2.96
 5 (t, *J*= 7.8 Hz, 2H); 3.64 (t, *J*= 6.6 Hz, 2H); 7.30 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H); 7.48 (t, *J*= 7.2 Hz, 1H); 7.68 (td, *J*= 1.5 Hz, *J*= 6.9 Hz, 1H); 7.77 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H); 8.05 (m, 2H).

RMN¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 25.7, 29.4, 29.5, 30.1, 32.8, 39.4, 63.1, 77.2, 121.4, 125.6, 127.5, 128.8, 129.3, 136.2, 163.1.

MS(IE)-m/z : 328 ([M+H]⁺, 100)

10 **IR cm⁻¹** : 623, 672, 725, 754, 777, 791, 835, 867, 903, 964, 1057, 1124, 1217, 1261, 1322, 1380, 1427, 1462, 1505, 1567, 1601, 1619, 2848, 2917, 3054, 3262.

2.4.3. Composé L3: 15-(quinoléin-2-yl)pentadecan-1-ol15 **Rendement** : quantitatif

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃)-δ ppm : 1.25 (m, 22H); 1.56 (m, 2H); 1.81 (m, 2H); 2.97
 (t, *J*= 7.8 Hz, 2H); 3.64 (t, *J*= 6.6 Hz, 2H); 7.30 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H); 7.48 (t, *J*= 7.8 Hz, 1H); 7.68 (td, *J*= 1.5 Hz, *J*= 6.3 Hz, 1H); 7.78 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H); 8.05 (m, 2H).

20 **RMN¹³C (400 MHz, CDCl₃)-δ ppm** : 25.7, 29.5, 30.1, 32.8, 39.3, 63.1, 121.4, 125.6, 126.7, 127.5, 128.7, 129.3, 126.3, 147.8, 163.1.

MS(IE)-m/z : 356 ([M+H]⁺, 100)

IR cm⁻¹ : 623, 672, 725, 744, 777, 791, 835, 867, 903, 964, 1057, 1124, 1215, 1261, 1322, 1380, 1427, 1462, 1505, 1567, 1601, 1619, 2325, 2848, 2917, 3054, 3263.

25 **2.5. Etape (5) et (5bis): synthèse des composés M et M'***Mode opératoire général :*

A une solution de chlorure d'oxalyle (0.624 mmol, 2.2éq.) dissous dans du dichlorométhane distillé (5 mL) placée à -60°C sous atmosphère inerte d'azote sont ajoutés lentement 1.65 mmol (5.8éq.) de diméthylsulfoxyde (DMSO). Après 15
 30 minutes, l'alcool K ou L (0.284 mmol, 1éq.) dissous dans du dichlorométhane distillé (3

mL) est ajouté. La température est maintenue entre -60 et -50 °C pendant 2 heures puis de la triéthylamine (2.84 mmol, 10 éq.) est ajoutée. Le mélange est maintenu sous agitation jusqu'à température ambiante puis hydrolysé et extrait au dichlorométhane. La phase organique est ensuite lavée trois fois à l'eau puis avec une solution d'HCl à 0.1M, séchée au MgSO_4 , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le mélange est purifié sur colonne de silice dans un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle en proportions 9 :1.

2.5.1. Composé M1 : 11-(quinoléin-2-yl)undec-10-yn-1-al

Rendement: 68%

RMN^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.33 (m, 12H); 2.40 (t, $J= 6.8$ Hz, 2H); 2.48 (t, $J= 6.8$ Hz, 2H); 7.45 (d, $J= 8.4$ Hz, 1H); 7.52 (t, $J= 7.6$ Hz, 1H); 7.68 (t, $J= 7.2$ Hz, 1H); 7.76 (d, $J= 8.0$ Hz, 1H); 8.06 (d, $J= 8.4$ Hz, 2H); 9.75 (s, 1H).

RMN^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 19.4, 21.9, 28.1, 28.2, 28.6, 28.8, 28.9, 29.0, 29.1, 29.2, 29.6, 43.7, 81.0, 91.9, 123.9, 124.1, 126.6, 126.8, 127.3, 127.4, 129.0, 129.7, 135.9, 143.9, 147.9, 149.5, 202.7.

IR cm^{-1} : 625, 668, 745, 831, 909, 1215, 1425, 1463, 1501, 1555, 1596, 1722, 2227, 2856, 2929.

2.5.2. Composé M2 : 13-(quinoléin-2-yl)tridec-12-yn-1-al

Rendement : 49%

RMN^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.30-1.70 (m, 16H); 2.40 (td, $J= 1.8$ Hz, $J= 7.2$ Hz, 2H); 2.49 (t, $J= 7.2$ Hz, 2H); 7.44 (dd, $J= 1.5$, $J= 8.4$ Hz, 1H); 7.49 (t, $J= 7.2$ Hz, 1H); 7.68 (td, $J= 1.5$ Hz, $J= 8.4$ Hz, 1H); 7.75 (d, $J= 8.4$ Hz, 1H); 8.06 (d, $J= 8.4$ Hz, 2H); 9.75 (t, $J= 1.5$ Hz, 1H).

RMN^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm : 19.4, 22.0, 26.8, 28.3, 28.9, 29.1, 29.3, 29.4, 29.6, 30.1, 43.8, 81.1, 92.0, 124.1, 126.6, 126.9, 127.3, 129.1, 129.7, 135.7, 144.1, 148.0, 202.7.

IR cm^{-1} : 585, 669, 751, 909, 1215, 1464, 1723, 2850, 2918.

2.5.3. Composé M3 : 15-(quinoléin-2-yl)pentadec-14-yn-1-al

Rendement : 82%

RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.26-1.75 (m, 20H); 2.39 (td, $J= 2.0$ Hz, $J= 7,4$ Hz, 2H); 2.49 (t, $J= 7.0$ Hz, 2H); 7.45 (d, $J= 8.4$ Hz, 1H); 7.50 (t, $J= 7.4$ Hz, 1H); 7.67 (dd, $J= 1.2$ Hz, $J= 8.4$ Hz, 1H); 7.75 (d, $J= 8.4$ Hz, 1H); 8.06 (d, $J= 8.2$ Hz, 2H); 9.74 (t, $J= 1.6$ Hz, 1H).

5 **RMN¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ ppm :** 19.5, 22.0, 24.7, 28.3, 28.9, 29.1, 29.4, 34.1, 43.8, 92.5, 124.2, 126.7, 126.9, 127.3, 128.9, 129.0, 129.8, 136.0, 144.0, 147.9, 193.7.

IR cm⁻¹ : 557, 622, 649, 727, 831, 905, 1045, 1123, 1142, 1239, 1374, 1425, 1464, 1501, 1556, 1595, 1618, 1711, 2227, 2853, 2924.

10 **2.5.4. Composé M'1: 11-(quinoléin-2-yl)undecan-1-al**

Rendement : 50%

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.27 (m, 13H); 1.65 (m, 3H); 1.77 (m, 2H); 2.39 (td, $J= 1.8$ Hz, $J= 7.8$ Hz, 2H); 2.97 (t, $J= 7.8$ Hz, 2H); 7.29 (d, $J= 8.4$ Hz, 1H); 7.47 (t, $J= 7.2$ Hz 1H); 7.67 (td, $J= 1.5$ Hz, $J= 6.9$ Hz, 1H); 7.76 (d, $J= 8.1$ Hz, 1H); 8.05 (d, $J= 8.4$ Hz, 1H); 9.74 (s, 1H).

15 **RMN¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ ppm :** 22.0, 28.6, 28.9, 29.1, 29.3, 29.5, 29.5, 298.7, 30.0, 30.1, 39.3, 43.9, 77.3, 121.4, 125.7, 128.3, 128.7, 136.6, 147.8, 163.1, 203.0.

IR cm⁻¹ : 621, 665, 723, 756, 828, 870, 954, 1017, 1122, 1142, 1185, 1310, 1427, 1464, 1505, 1564, 1601, 1619, 1720, 2852, 2923.

20

2.5.5. Composé M'2 : 13-(quinoléin-2-yl)tridecan-1-al

Rendement : 91%

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.25 (m, 16H); 1.64 (m, 3H); 1.80 (m, 2H); 2.40 (td, $J= 1.8$ Hz, $J= 7.2$ Hz, 2H); 2.96 (t, $J= 7.8$ Hz, 2H); 7.28 (d, $J= 8.4$ Hz, 1H); 7.47 (t, $J= 7.2$ Hz 1H); 7.67 (td, $J= 1.5$ Hz, $J= 6.9$ Hz, 1H); 7.77 (d, $J= 8.1$ Hz, 1H); 8.04 (t, $J= 8.4$ Hz, 1H); 9.75 (t, $J= 2.1$ Hz, 1H).

25 **RMN¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ ppm :** 22.0, 26.9, 29.1, 29.3, 29.4, 29.5, 29.5, 30.0, 39.4, 43.9, 77.2, 121.3, 125.6, 126.7, 127.4, 128.8, 129.3, 136.2, 147.8, 163.1, 203.0.

IR cm⁻¹ : 578, 619, 722, 756, 827, 955, 1017, 1117, 1142, 1184, 1310, 1427, 1464, 30 1505, 1563, 1601, 1619, 1722, 2852, 2922.

2.5.6. Composé M'3 : 15-(quinoléin-2-yl)pentadecan-1-al**Rendement** : 88%

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.20 (m, 19H); 1.57 (m, 3H); 1.85 (m, 2H); 2.37 (td, $J=1.8$ Hz, $J=7.2$ Hz, 2H); 3.30 (t, $J=7.8$ Hz, 2H); 7.53 (d, $J=8.7$ Hz, 1H); 7.67 (t, $J=7.2$ Hz, 1H); 7.86 (t, $J=7.2$ Hz, 1H); 7.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H); 8.67 (d, $J=8.1$ Hz, 1H); 8.70 (d, $J=8.4$ Hz, 1H); 9.72 (t, $J=1.8$ Hz, 1H).

RMN¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 22.0, 28.6, 28.9, 29.1, 29.3, 29.5, 29.5, 298.7, 30.0, 30.1, 39.3, 43.9, 77.3, 121.4, 125.7, 128.3, 128.7, 136.6, 147.8, 163.1, 203.0.

IR cm⁻¹ : 578, 619, 722, 756, 827, 955, 1017, 1117, 1142, 1184, 1310, 1427, 1464, 1505, 1563, 1601, 1619, 1722, 2852, 2922.

2.6. Etape (6) et (6bis): synthèse des composés N et N'**2.6.1. Cas où R^{2a} = -C≡CH***Mode opératoire général :*15 *(a) Préparation de la solution de lithien*

A une solution de triméthylsilylacétylène (0,7 mL, 5 mmol, 1 éq.) dans le THF (5mL), placée sous atmosphère inerte d'azote à -78°C, est ajouté goutte à goutte du *n*-butyllithium à 2.5 M (2 mL, 5 mmol, 1 éq.). La solution est agitée 1 heure à -78°C.

(b) Couplage

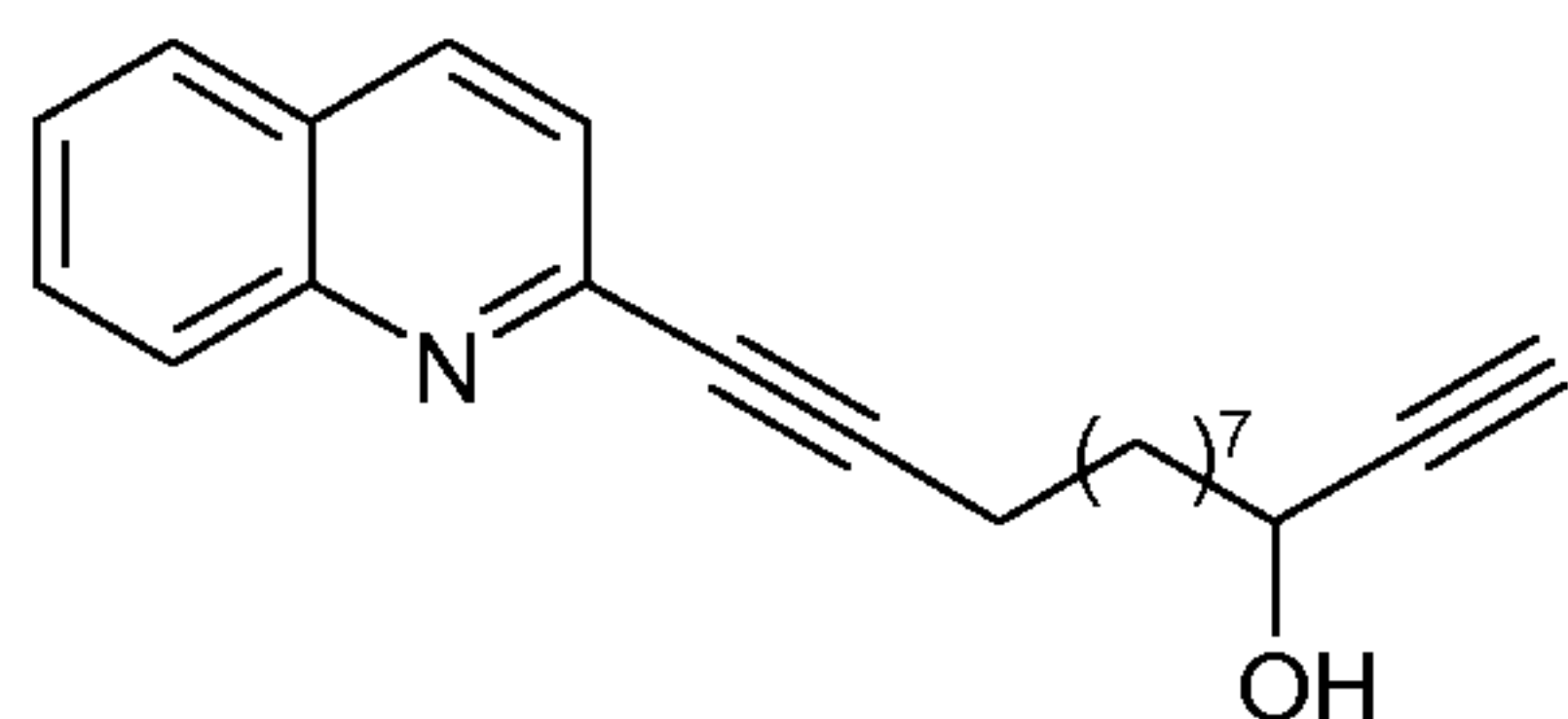
20 Une solution d'aldéhyde M ou M' (0.2 mmol, 1 éq.) dans le THF (5mL) est placée à -78°C sous atmosphère inerte d'azote puis 0.24 mmol (1,2 éq.) de la solution de lithien préparée au préalable sont ajoutés. La solution est maintenue sous agitation à -78°C pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé, puis extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies et séchées au MgSO₄, filtrées puis
25 évaporées. Les produits obtenus n'ont pas été purifiés et ont été désilylés de suite.

(c) Déprotection du groupement silylé

Une solution de produit de couplage silylé obtenu à l'étape (b) précédente (0,1 mmol, 1 éq.) dans le THF (8mL) est placée sous agitation et sous atmosphère inerte d'azote à température ambiante. 0.106 mmol (1.06 éq.) de TBAF sont ensuite ajoutées. Après 10
30 minutes, le mélange réactionnel est hydrolysé et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées trois fois successivement avec des solutions aqueuses saturées de NaHCO₃ et de NaCl, séchées au MgSO₄, filtrées et évaporées sous pression

réduite. La purification est effectuée sur colonne de silice dans un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle en proportions 9 :1.

2.6.1.1. Composé N1 : 13-(quinoléin-2-yl)tridec-1,12-diyn-3-ol



5

Rendement : 72%

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.25 (m, 19H); 1.45 (m, 3H); 1.69 (m, 2H); 2.44 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H); 2.49 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H); 4.37 (td, *J*= 2.0 Hz, *J*= 6.4 Hz, 1H); 7.45 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H); 7.51 (t, *J*= 7.2 Hz, 1H); 7.69 (td, *J*= 1.2 Hz, *J*= 6.8 Hz, 1H); 7.76 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H); 8.07 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H).

10

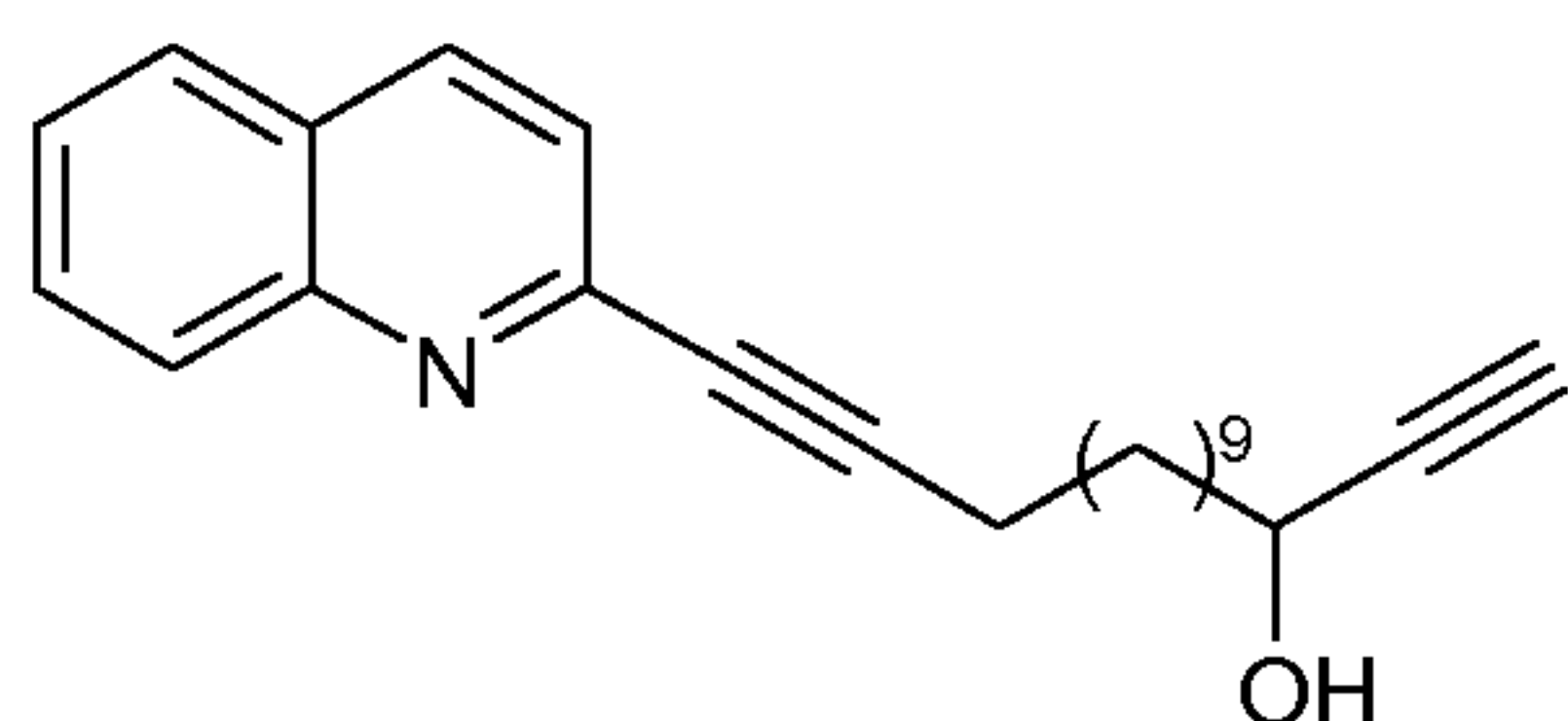
RMN¹³C (50MHz, CDCl₃) δ ppm: 19.5, 25.0, 28.3, 29.0, 29.1, 29.2, 29.4, 29.5, 37.7, 62.4, 72.7, 81.1, 92.2, 115.1, 124.2, 126.7, 126.9, 127.4, 129.2, 129.8, 134.4, 136.0, 136.1, 148.1.

ESI-MS m/z: 320 ([M+H]⁺, 100).

IR cm⁻¹: 626, 752, 786, 830, 871, 953, 1033, 1121, 1141, 1238, 1261, 1277, 1308, 1374, 1425, 1463, 1501, 1556, 1595, 1618, 2226, 2853, 2924, 3306.

15

2.6.1.2. Composé N2: 15-(quinoléin-2-yl)pentadec-1,14-diyn-3-ol



Rendement : 92%

20

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.25 (m, 14H); 1.50 (m, 3H); 1.70 (m, 2H); 2.44 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H); 2.49 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H); 4.37 (td, *J*= 2.0 Hz, *J*= 6.4 Hz, 1H); 7.45 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H); 7.51 (t, *J*= 7.6 Hz, 1H); 7.69 (td, *J*= 1.2 Hz, *J*= 6.8 Hz, 1H); 7.76 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H); 8.07 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H).

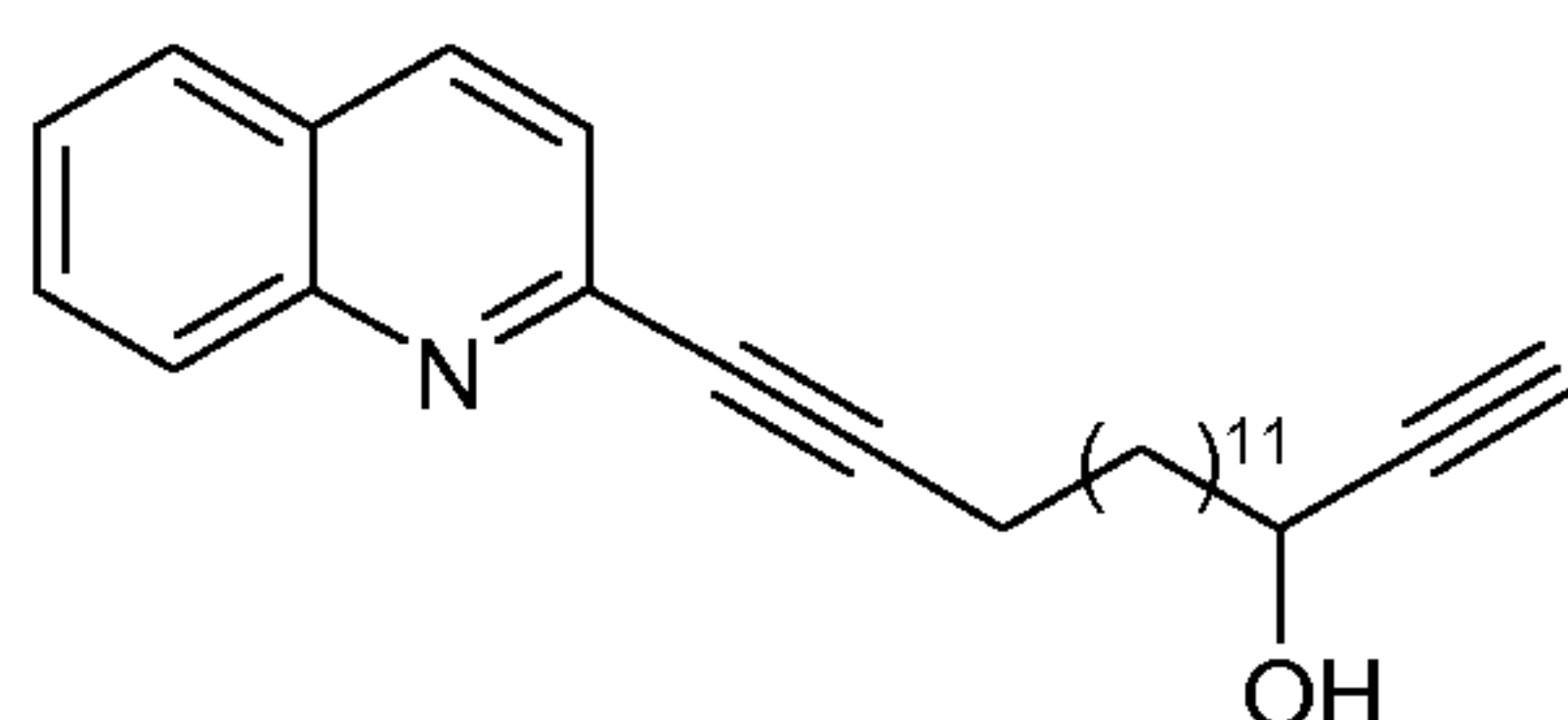
RMN¹³C (50MHz, CDCl₃) δ ppm: 19.5, 25.0, 28.3, 29.0, 29.1, 29.2, 29.4, 29.5, 37.7, 62.4, 72.7, 81.1, 92.2, 115.1, 124.2, 126.7, 126.9, 127.4, 129.2, 129.8, 134.4, 136.0, 136.1, 148.1.

25

ESI-MS m/z: 348 ($[M+H]^+$, 100).

IR cm^{-1} : 54, 627, 665, 751, 830, 870, 1036, 1073, 1121, 1216, 1238, 1262, 1277, 1376, 1425, 1463, 1501, 1556, 1596, 1618, 1722, 2227, 2363, 2854, 2925, 3307.

5 **2.6.1.3. Composé N3: 17-(quinoléin-2-yl)heptadec-1,16-diyn-3-ol**



Rendement : 74%

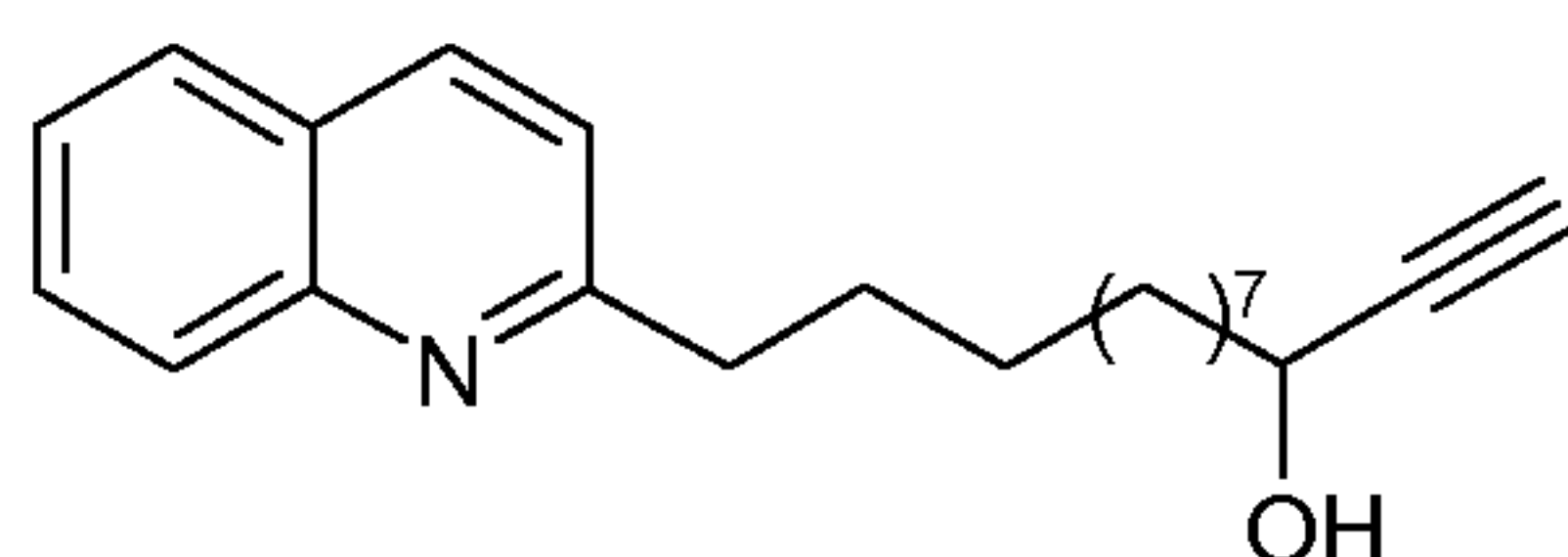
RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.25 (m, 10H); 1.67 (m,); 2.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 2.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H); 4.38 (td, J = 1.6 Hz, J = 6.8 Hz, 1H); 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H); 7.70 (t, J = 7.2 Hz, 1H); 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

RMN¹³C (50MHz, CDCl₃) δ ppm: 19.5, 28.2, 28.8, 28.9, 29.0, 29.1, 29.2, 29.3, 37.6, 62.2, 122.3, 124.2, 126.8, 127.4, 129.0, 130.0.

ESI-MS m/z: 376 ($[M+H]^+$, 100).

15 **IR cm^{-1} :** 572, 627, 668, 746, 831, 929, 1049, 1214, 1425, 1501, 1596, 2231, 2361, 2401, 2856, 2928, 3019.

2.6.1.4. Composé N'1: 13-(quinoléin-2-yl)tridec-1-yn-3-ol



20 **Rendement :** 84%

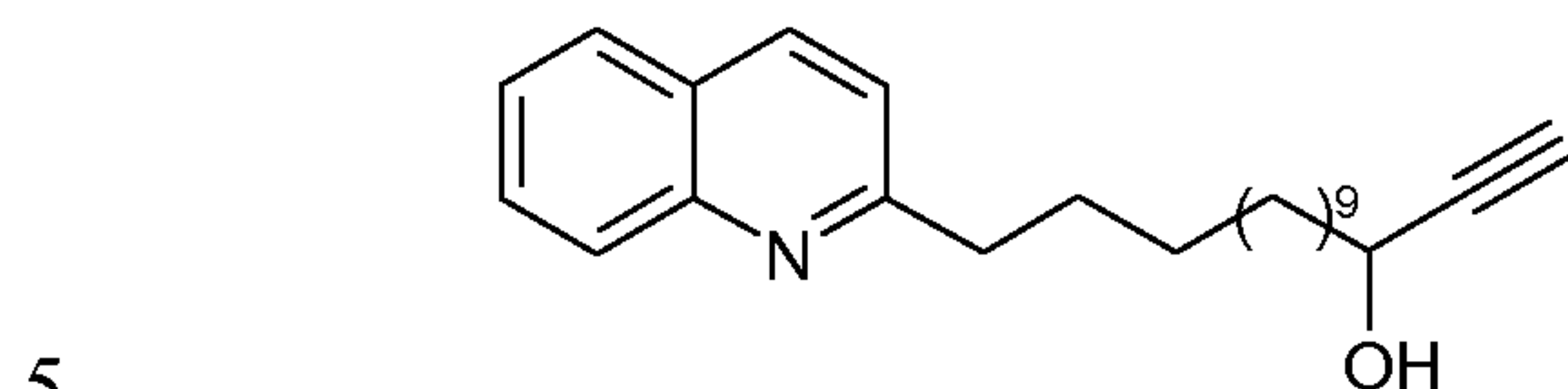
RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.24 (m, 16H); 1.44 (m, 2H); 1.70 (m, 3H); 2.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 2.76 (t, J = 7.6 Hz, 2H); 4.39 (td, J = 2.0 Hz, J = 6.4 Hz, 1H); 7.49 (t, J = 7.2 Hz, 1H); 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 8.76 (s, 1H).

25 **RMN¹³C (50MHz, CDCl₃) δ ppm:** 25.0, 29.1, 29.2, 29.3, 29.5, 31.0, 33.1, 37.7, 61.9, 72.3, 126.5, 127.2, 128.1, 128.6, 128.8, 134.3, 135.3, 146.4, 151.8.

ESI-MS m/z: 324 ($[M+H]^+$, 100).

IR cm^{-1} : 648, 721, 751, 787, 861, 907, 957, 986, 1047, 1128, 1330, 1379, 1465, 1498, 1575, 1716, 2021, 2160, 2341, 2360, 2852, 2922, 3308.

2.6.1.5. Composé N'2: 15-(quinoléin-2-yl)pentadec-1-yn-3-ol



Rendement : 50%

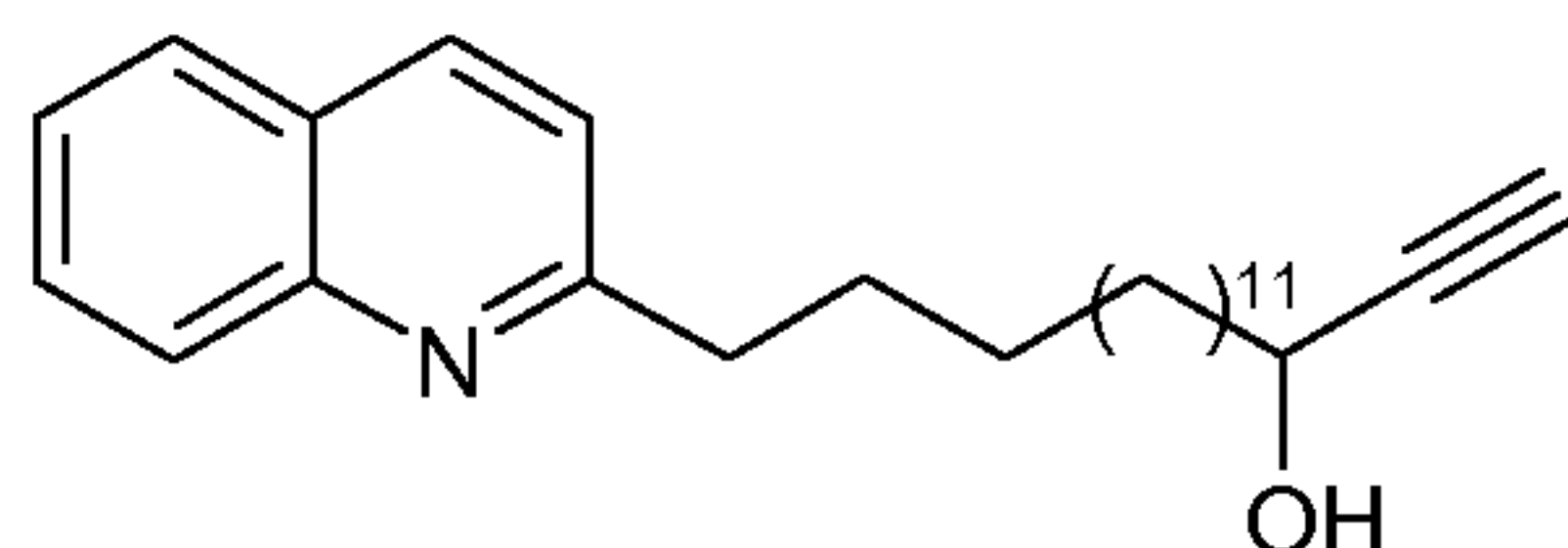
RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.25 (m, 20H); 1.70 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 2.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 2,83 (t, J = 7.6 Hz, 2H); 4.38 (td, J = 2.0 Hz, J = 6.4 Hz, 1H); 7.52 (t, J = 7.2 Hz, 1H); 7.66 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 8.79 (s, 1H).

RMN¹³C (50MHz, CDCl₃) δ ppm: 25.0, 29.1, 29.2, 29.4, 31.0, 33.1, 32.3, 37.7, 62.2, 72.6, 126.7, 127.3, 128.2, 128.6, 128.7, 134.7, 135.5, 146.1, 151.6.

ESI-MS m/z : 352 ($[M+H]^+$, 100).

IR cm^{-1} : 557, 621, 649, 722, 752, 786, 861, 907, 957, 986, 1019, 1129, 1232, 1265, 1330, 1464, 1498, 1577, 1713, 2852, 2922, 3308.

2.6.1.6. Composé N'3: 17-(quinoléin-2-yl)heptadec-1-yn-3-ol



Rendement : 50%

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.26 (m, 18H); 1.75 (m, 4H); 2.97 (t, J = 7.5 Hz, 1H); 4.37 (td, J = 2.1 Hz, J = 6.6 Hz, 1H); 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.48 (td, J = 0.9 Hz, J = 8.1 Hz, 1H); 7.68 (td, J = 1.5 Hz, J = 6.9 Hz, 1H); 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

RMN¹³C (50MHz, CDCl₃) δ ppm: 25.0, 26.9, 29.2, 29.5, 29.5, 30.0, 37.7, 39.3, 62.2, 72.7, 85.2, 121.4, 125.7, 126.7, 127.4, 128.7, 129.4, 136.3, 147.7, 163.1.

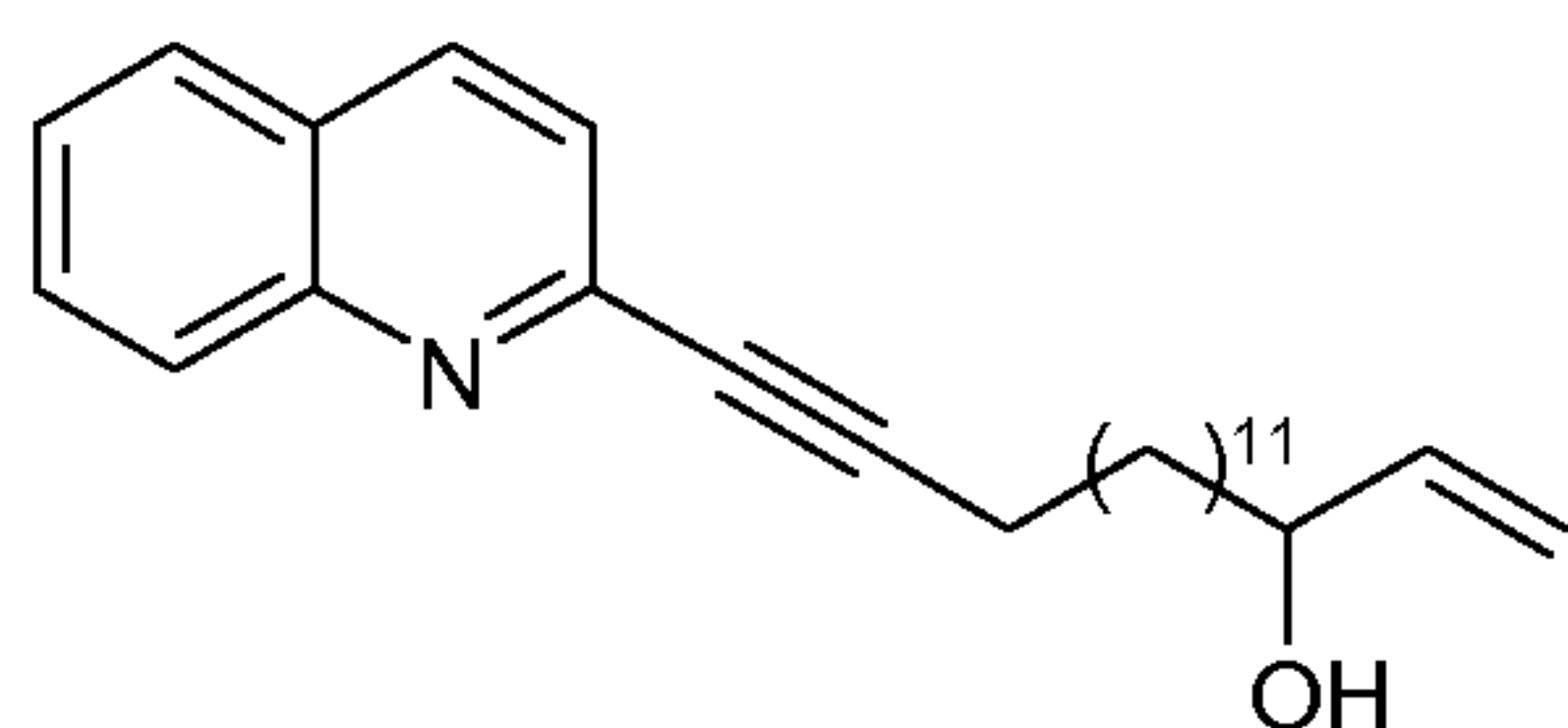
ESI-MS m/z : 380 ($[M+H]^+$, 100).

IR cm^{-1} : 645, 723, 752, 784, 862, 909, 958, 1040, 1098, 1128, 1346, 1463, 1490, 1570, 1620, 2231, 2360, 2854, 2926, 3301.

2.6.2. Cas où R^{2a} = vinyle ou cyclopropyle*Mode opératoire général :*

Une solution d'aldéhyde M ou M' (0.2 mmol, 1 éq.) dans le THF (5mL) est placée à – 78 °C sous atmosphère inerte d'azote puis 0.24 mmol (1,2 éq.) d'une solution commerciale à 2,5M de bromure de vinylmagnésium ou de bromure de cyclopropylmagnésium sont ajoutés. La solution est maintenue sous agitation à -78°C pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé, puis extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies et séchées au $MgSO_4$, filtrées puis évaporées.

10

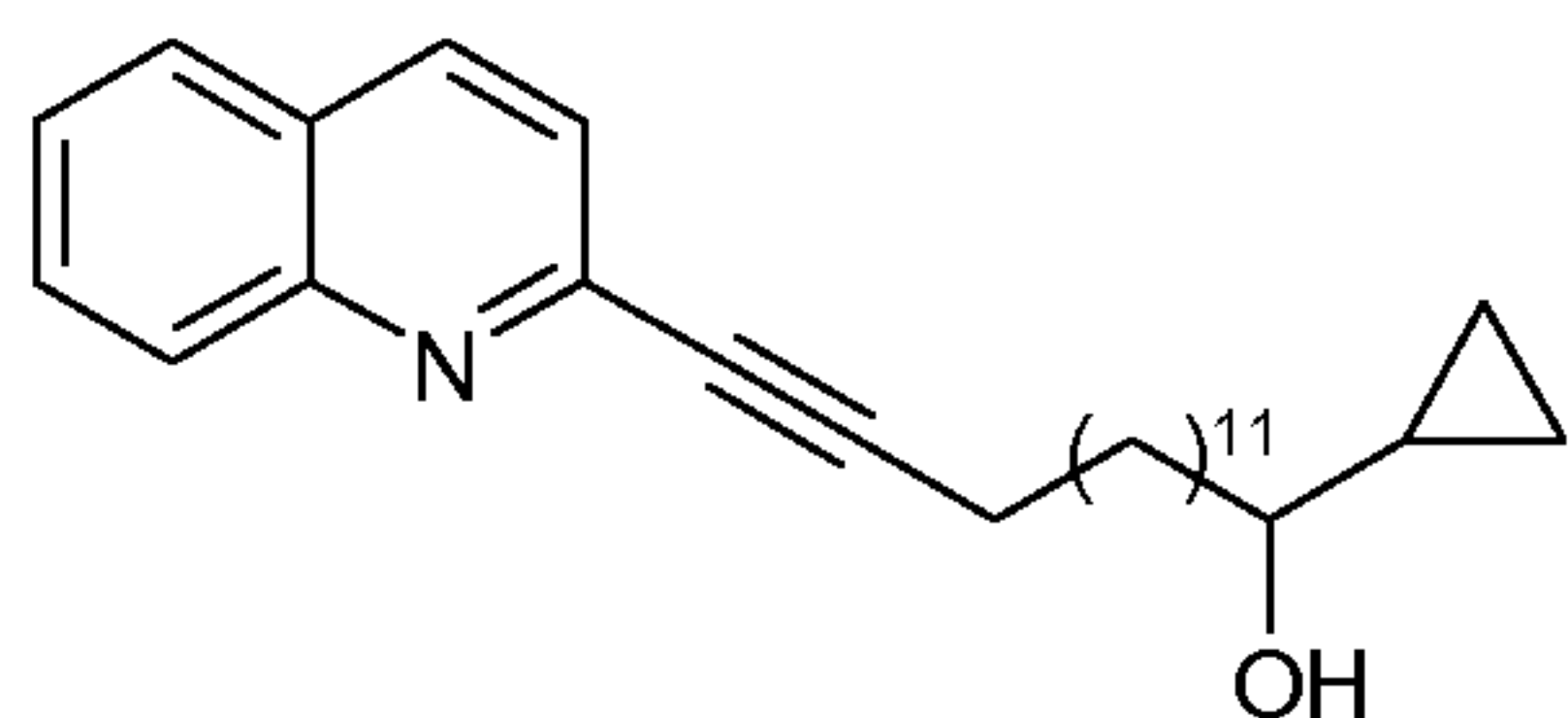
2.6.2.1. Composé N4 : 17-(quinoléin-2-yl)heptadec-1-ène-16-yn-3-ol**Rendement : 81%**

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.27 (m, 14H); 1.50 (m, 5H); 1.67 (m, 3H); 2.49 (t, $J= 7.2$ Hz, 2H); 4.09 (q, 6.0 Hz, 1H); 5.09 (d, $J= 10.5$ Hz, 1H); 5.21 (d, $J= 17.1$ Hz, 1H); 5.86 (td, 6.3 Hz, 3.9 Hz, 1H); 7.47 (d, 8.4 Hz, 1H); 7.51 (t, 7.2 Hz, 1H); 7.70 (t, 7.8 Hz, 1H); 7.77 (d, 8.1 Hz, 1H); 8.08 (d, 8.4 Hz, 2H).

RMN¹³C (50MHz, CDCl₃) δ ppm: 25.3, 26.9, 28.3, 29.0, 29.1, 29.5, 29.5, 37.0, 73.3, 77.2, 114.5, 124.2, 124.7, 125.9, 126.7, 127.4, 129.1, &29.9, 136.0, 141.3.

ESI-MS m/z: 378 ($[M+H]^+$, 100).

20

2.6.2.2. Composé N5: 16-(quinoléin-2-yl)hexadec-1-cyclopropyl-15-yn-2-ol**Rendement : 41%**

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.22 (m, 2H); 0.49 (m, 2H); 0.88 (m, 1H); 1.27 (m, 14H); 1.49 (m, 4H); 1.63 (m, 5H); 2.49 (t, $J= 7.2$ Hz, 2H); 2.84 (tdd, $J= 2.0$ Hz, $J= 3.0$

25

Hz, $J=6.0$ Hz, 1H); 7.45 (d, 8.4 Hz, 1H); 7.50 (t, 7.8 Hz, 1H); 7.69 (t, 7.8 Hz, 1H); 7.76 (d, 8.4 Hz, 1H); 8.07 (d, 8.4 Hz, 2H).

RMN¹³C (50MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.4, 2.7, 18.0, 19.5, 25.7, 26.9, 28.3, 29.0, 29.1, 29.6, 29.7, 37.2, 81.0, 92.2, 124.2, 126.7, 126.9, 127.4, 129.1, 129.8, 135.9, 144.1, 148.0.

ESI-MS m/z : 392 ($[M+H]^+$, 100).

Exemple 2: tests biologiques

2.1. Protocoles expérimentaux

10 2.1.1. Activité différenciatrice sur les cellules de phéochromocytome PC12

Entretien. Les cellules sont maintenues en entretien dans des flasques de 25 cm³ à 37°C dans une atmosphère humide enrichie de 5% en CO₂ dans du milieu RPMI supplémenté de 10% de sérum de cheval, 5% de sérum de veau fœtal, 1% de glutamine et 1% d'un mélange pénicilline/streptomycine. Les sérums de cheval et de veau fœtal
15 sont décomplémentés 40 minutes à 56°C avant utilisation. Les cultures sont divisées lorsqu'elles atteignent 80% de confluence, soit environ tous les 3 jours. Chaque passage est effectué par grattage des cellules puis centrifugation à 1000 tr.min⁻¹ pendant 5 minutes, dissociation mécanique des agrégats cellulaires et ensemencement à la dilution souhaitée.

20 **Prétraitement.** Avant traitement, les cellules sont cultivées 5 jours dans un milieu de déprivation composé de RPMI supplémenté de 1% de sérum de cheval, 0,5% de sérum de veau fœtal, 1% de glutamine, 1% de pénicilline/streptomycine et 50ng/mL de NGF (facteur de croissance neural).

Traitement. A l'issue de ces 5 jours de prétraitement au NGF, les cellules sont lavées
25 deux fois au PBS (tampon phosphate salin), reprises dans du milieu de déprivation, grattées et culottées à 1000 tr.min⁻¹ pendant 5 minutes. Les cellules sont ensuite dissociées, comptées sur cellule de Malassez et ensemencées à raison de $15,6 \cdot 10^3$ cellules/cm². Après 4 heures, les cellules sont traitées par différents composés de l'invention aux concentrations souhaitées (solutions mères dans l'éthanol absolu puis
30 dilutions en série dans l'eau).

Immunohistochimie. Après 48 heures les cellules sont fixées par une solution de formaldéhyde à 4% puis lavées trois fois au PBS. Les cellules sont ensuite soumises à

l'immunohistochimie anti- $\beta_{(III)}$ -tubuline (tuj-1) révélée par un anticorps secondaire couplé à un fluorochrome émettant dans le rouge (Cy3).

Analyse d'images. 20 cellules différenciées au minimum par puits sont photographiées au hasard et la longueur de leurs neurites mesurée à l'aide de la macro NeuronJ du logiciel ImageJ. Le nombre de neurites est également compté. La longueur neuritique totale moyenne et le nombre de neurites sont ensuite exprimés par cellule.

2.1.2. Activité neuroprotectrice sur culture primaire de mésencéphale d'embryons de rat

10 **Dissection.** La dissection consiste à extraire les embryons de l'utérus d'une ratte à quinze jours de gestation. Le cerveau de chaque embryon est ensuite disséqué sous une loupe binoculaire afin d'en extraire le mésencéphale ventral.

Ensemencement. Les mésencéphales sont regroupés dans un falcon contenant 2 mL de milieu L15 puis dissociés mécaniquement (30 aller-retours), 5 mL de milieu L15 sont
15 ajoutés. La suspension est laissée à reposer 8 minutes. Les 5 mL de surnageant sont récupérés dans un nouveau falcon et les cellules sont dissociées à nouveau (30 aller-retours). 5 mL de L15 sont de nouveau ajoutés et la suspension est laissée à reposer 8 minutes. Les 5 mL de surnageant sont ajoutés aux précédents. Les cellules ainsi
20 extraites sont alors centrifugées 5 minutes à 1000 tr.min^{-1} . Le culot cellulaire est repris dans du milieu Neurobasal supplémenté de 1% de B27, 1% de glutamine et 1% d'un mélange de pénicilline/ streptomycine. Les cellules sont ensuite ensemencées à la dilution appropriée (0,6 embryon par puits de plaque 24 puits et 0,4 par puits de plaque de 48 puits). Les cultures sont incubées à 37°C dans une atmosphère humide enrichie de 5% en CO_2 en plaque 24 puits ou 48 puits.

25 **Traitement.** Après 24 heures les deux tiers du milieu de chaque puits sont remplacés par du milieu neuf enrichi en composé de l'invention à tester à la dilution appropriée. Le milieu est remplacé de la même façon après 4 jours de culture.

Immunohistochimie. A 8 jours de culture, les cellules sont fixées par une solution de formaldéhyde à 4% puis lavées trois fois au PBS. Les cellules sont ensuite soumises à
30 plusieurs immunohistochimies :

- anti-tyrosine hydroxylase (TH) révélée par un anticorps secondaire couplé à un fluorochrome émettant dans le rouge (Cy3).

- anti-MAP2 (MAP = protéine associée aux microtubules) (marqueur neuronal) révélé par un anticorps secondaire couplé à un fluorochrome émettant dans le vert (alexa488).
- DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole) marqueur nucléaire émettant dans le bleu.

Analyses. La neuroprotection est évaluée par comptage des neurones TH positifs directement sous microscope ou MAP2 positives sur images à raison de 15 images par puits, rapporté en pourcentage du contrôle non traité. Les expériences sont réalisées à raison de trois puits par condition. Trois expériences indépendantes sont réalisées dans ces conditions. La longueur neuritique totale par cellule calculée par le logiciel Neurite Outgrowth par Explora Nova sur 20 neurones photographiés indépendamment par puits nous donne une indication sur l'état de maturation des neurones dopaminergiques.

2.1.3. Mesure de recapture de dopamine

Incorporation de dopamine tritiée. Les cultures primaires sont traitées et cultivées comme indiqué précédemment pendant 12 jours en plaque 24 puits. Le milieu est alors remplacé par un milieu déprivé en sérum et enrichi en glucose (PBS + Glucose 5 mM). Un puits est traité par le GBR (5 μ M) et servira à déterminer la recapture non spécifique. Les cellules sont incubées dans ce milieu pendant 10 minutes. 50 μ L de dopamine tritiée en solution (20 μ L de ^{3} H-dopamine à 1mCi/mL dans 1mL de PBS) sont ajoutés dans chaque puits et les cellules sont incubées 20 minutes à 37°C.

Extraction de la dopamine tritiée intraneuronale. Les puits sont ensuite lavés deux fois au PBS, puis 500 μ L d'eau distillée sont ajoutés. Les cellules sont grattées et le liquide transféré dans des fioles de scintillation contenant 7mL de liquide de scintillation (Biodegradable Counting Scintillant-liquid scintillation spectroscopy, BCS), cela puits par puits. Les échantillons sont soumis au compteur à scintillation.

25

2.1.4. Mesure de recapture du GABA.

Incorporation du GABA (acide gamma-amino butyrique) tritié. Les cultures primaires sont traitées et cultivées comme indiqué précédemment à 0,5 embryon par puits de plaque 24 puits pendant 12 jours. Le milieu est alors remplacé par un milieu déprivé en sérum et enrichi en glucose (PBS + Glucose 5 mM). Les cellules sont incubées dans ce milieu pendant 10 minutes. 50 μ L de GABA tritié en solution (20 μ L de ^{3} H-GABA à 1mCi/mL dans 1mL de PBS) sont ajoutés dans chaque puits et les cellules

sont incubées 5 minutes à 37°C. Le GABA étant recapté très rapidement il est important d'être rapide lors de l'ajout et de ne pas manipuler trop de puits à la fois.

Extraction du GABA tritié intraneuronal. Les puits excepté un sont ensuite lavés deux fois au PBS, puis 500µL d'eau distillée sont ajoutés. Les cellules sont grattées et le
5 liquide transféré dans des fioles de scintillation contenant 7mL de liquide de scintillation (Biodegradable Counting Scintillant-liquid scintillation spectroscopy, *BCS*), cela puits par puits. La plaque contenant le puits restant est placée 30 minutes sur de la glace, puis 50µL de la même solution de GABA sont ajoutés. Après 5 minutes, le puits est lavé 2 fois au PBS puis les cellules sont lysées par 500µL d'eau distillée,
10 grattées et le liquide est transféré dans une fiole contenant 5mL de liquide de scintillation. Ce puits servira de mesure de la non spécificité. Les échantillons sont soumis au compteur à scintillation.

2.2. Résultats biologiques obtenus

15 2.2.1. Effets des composés de l'invention sur la différenciation de la lignée de phéochromocytome PC12

La neuritogénèse des cellules PC12 démarre 24 heures après le traitement et connaît un maximum après 48 heures. Afin de quantifier la différenciation des cellules PC12 nous avons effectué le ratio entre le nombre de cellules émettant des
20 prolongements dendritiques et le nombre de cellules total 48 heures après le traitement par nos substances à 100nM et à 1µM. Les modifications morphologiques au niveau microscopique ont été quantifiées pour les cellules émettant des prolongements à raison d'environ 100 cellules par condition. Ainsi le nombre de neurites et la longueur neuritique moyenne par cellule a été mesurée grâce au logiciel de mesure NeuronJ par
25 ImageJ.

Comme l'indique la Figure 1A, deux à trois fois plus de cellules étendent des prolongements après traitement avec les composés N1, N2 et N3 par comparaison avec les cellules non traitées, montrant ainsi une augmentation du pourcentage de différenciation des cellules avec les composés de l'invention. Le NGF (Neurotrophic
30 Growth Factor) est utilisé comme témoin positif de l'expérience. Par ailleurs, entre 100nM et 1µM, il ne semble pas y avoir d'effet dose dépendant.

Par ailleurs, le degré de la différenciation comprenant le nombre de neurites par cellule ainsi que la longueur neuritique moyenne par cellule a été mesuré montrant des neurones porteurs de prolongements plus nombreux et plus longs après traitement avec N1, N2 et N3, par rapport au contrôle (voir Figure 1B).

5

2.2.2. Effets des composés de l'invention sur la neuroprotection et la différenciation des neurones dopaminergiques en culture primaire dans un modèle de dégénérescence spontanée

Les composés de l'invention ont été testés sur un modèle de dégénérescence spontanée des neurones dopaminergiques en culture. Ce modèle consiste en la mise en culture des cellules du mésencéphale ventral d'embryon de rat. Cette partie du cerveau en culture contient des neurones dopaminergiques et d'autres neurones étant essentiellement GABAergiques. Ces cultures sont également composées de cellules gliales à savoir les astrocytes, oligodendrocytes et la microglie. Il s'agit d'un modèle de dégénérescence spontanée des neurones dopaminergiques qui mime certains aspects de la maladie de Parkinson.

L'effet neuroprotecteur des composés de l'invention a été évalué par comptages des neurones dopaminergiques (TH⁺) marqués par immunohistochimie de la tyrosine hydroxylase (TH) après 8 jours de culture. Ainsi les composés ont été évalués à 1nM, 10nM, 100nM et 1μM et comparés à l'activité de la dibutyryl-AMP cyclique (dbc-AMP) utilisé comme produit de référence.

Les résultats obtenus sont indiqués dans le Tableau 1 suivant.

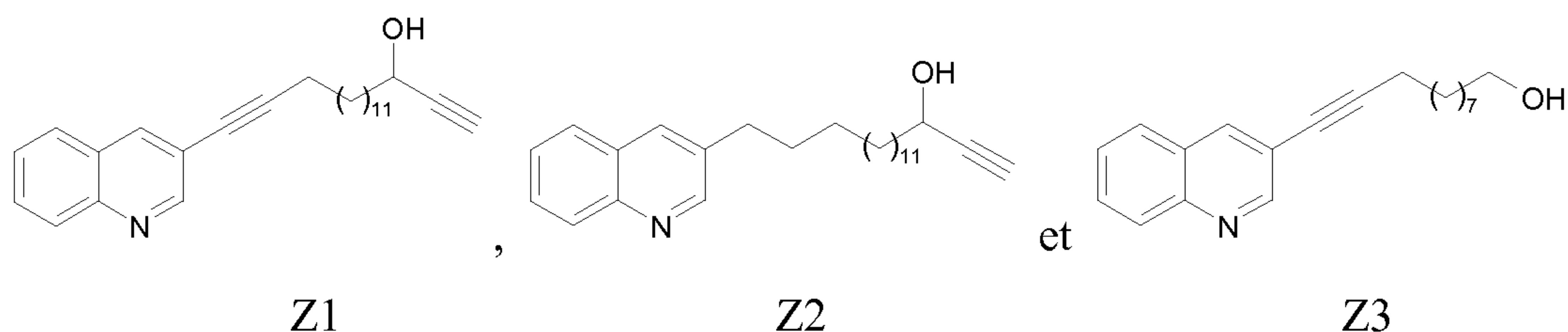
Tableau 1. Activité des composés de l'invention à 100nM sur la survie des neurones dopaminergiques fœtaux en culture.

Composé de l'invention	% Neurones relatif au contrôle +/- SEM ^a	Diff ^b
contrôle	100 +/- 2,7 %	+
db-AMP _c	149,9 +/- 3,6 %	+++
N1	127,2 +/- 4,1 %	++
N2	141,4 +/- 4,1 %	+++
N3	154,5 +/- 4,1 %	+++
Z1	98,2 +/- 6,3 %	-

N1	115,8 +/- 3,9 %	++
N2	129,6 +/- 5,3 %	+++
N3	142,6 +/- 2,6 %	+++
Z2	117,6 +/- 6,1 %	+
K2	121,4 +/- 3,1 %	++
Z3	103,9 +/- 4,2 %	-
F1	124,8 +/- 5,5%	+++
F2	120,2 +/- 3,1%	+++
F3	113,5 +/- 3,8%	++
F4	101,2 +/- 2,2%	++
F5	118,8 +/- 0,7%	++
G1	131,1 +/- 10,9%	+++
G2	135,3 +/- 4,4%	+++
G3	113,1 +/- 7,0%	++
G4	111,4 +/- 5,3%	++
G5	130,4 +/- 7,0%	++

^a Ecart standard à la moyenne. ^b Diff est une appréciation qualitative de la différenciation neuronale, + indique que les neurones ont une morphologie similaire à celle du contrôle, ++ et +++ indique la présence de neurones dont les prolongements sont plus longs et plus nombreux que les neurones contrôle, - indique que les neurones présentent des neurites plus courts et moins nombreux que les neurones contrôle.

NB : Les composés Z1, Z2 et Z3 répondent aux formules chimiques suivantes :



Ils diffèrent des composés de l'invention uniquement par la position de la chaîne
10 aliphatique sur le noyau quinoléine (position 3 contre position 2 pour les dérivés
quinoléiques de l'invention). Ces composés ont été synthétisés selon le même protocole
expérimental que pour les composés quinoléines de l'invention, excepté que la 3-
bromoquinoléine a été utilisée comme produit de départ.

Dérivés quinoléines de l'invention :

Une augmentation de l'activité neuroprotectrice est observée avec l'ensemble des composés quinoléines de l'invention, celle-ci étant particulièrement importante pour les composés N2 et N3 et N'3 (composés avec une chaîne aliphatique plus longue) avec un pourcentage de survie égal voire supérieur à celui du produit de référence.

5 Par ailleurs, on peut noter l'importance de la position de la chaîne aliphatique sur le noyau quinoléine car les composés substitués en position 3 ont une activité bien plus faible voire pas d'activité du tout.

La courbe dose-réponse des composés N3 et Z1 sur la survie des neurones dopaminergiques est présentée sur la figure 2 montrant que l'effet du composé N3 est
10 dose dépendant et semble avoir un maximum à 100nM alors que l'effet du composé Z1 est nul à toutes les concentrations testées. Les données sont exprimées en pourcentage du contrôle négatif.

Afin d'évaluer l'activité des composés de l'invention de façon plus quantitative, la pousse neuritique par cellule a été mesurée à l'aide du logiciel Neurite Outgrowth
15 développé par Explora Nova. 60 neurones par condition au minimum ont été photographiés et étudiés, les résultats ont ensuite été moyennés et normalisés par le nombre de neurones considérés.

Les composés actifs sur la survie des neurones dopaminergiques ont montré également une activité sur leur différenciation avec des neurones possédant des
20 prolongements dendritiques plus longs et plus nombreux. Les résultats obtenus avec le composé N3 sont présentés sur la Figure 3.

Afin de confirmer ces résultats et de vérifier que les neurones dopaminergiques traités demeurent fonctionnels, nous avons mesuré la capacité des neurones dopaminergiques à recapter la dopamine. Les neurones à 12 jours de culture sont alors
25 cultivés pendant un temps court en présence de dopamine tritiée (H^3 -DA). Après lavage les cellules sont lysées et la H^3 -DA intra neuronale est récupérée et dosée par compteur à scintillation.

Les résultats obtenus avec le composé N3 sont présentés sur la Figure 4 (données exprimées en pourcentage de la valeur du contrôle non traité). Ils montrent
30 bien que la recapture de dopamine par les neurones dopaminergiques est augmentée dans les puits traités. Ceci indique que la fonctionnalité neuronale est conservée lors du traitement et confirme les résultats obtenus précédemment.

Dérivés quinoxalines de l'invention :

Les dérivés quinoxalines de l'invention présentent ainsi une bonne activité sur la différenciation neuronale.

On constate par ailleurs que l'activité de ces composés sur la survie des neurones dopaminergiques est meilleures avec une fonction amine qu'avec une fonction amide et lorsque le noyau quinoxaline n'est pas substitué en position 3, c'est-à-dire $R^3 = H$.

2.2.3. Spécificité phénotypique des composés de l'invention

Afin de déterminer la spécificité éventuelle des composés de l'invention, nous avons poursuivi notre étude avec le composé N3, composé le plus actif.

Cette étude a porté sur les autres neurones de la culture les plus représentés à savoir les neurones GABAergiques afin de déterminer si le composé N3 a une action spécifique sur les neurones dopaminergiques.

Dans un premier temps, les neurones sont mis en culture et maintenus à DIV12. Les cultures sont fixées puis marquées par immunohistochimie contre la protéine neuronale MAP2. Les neurones sont alors comptés sur image au grossissement x20 à raison de 15 images par puits.

Dans un second temps, afin de confirmer ces résultats, la recapture du GABA par les neurones GABAergiques a été mesurée par incorporation de GABA tritié dans les cultures.

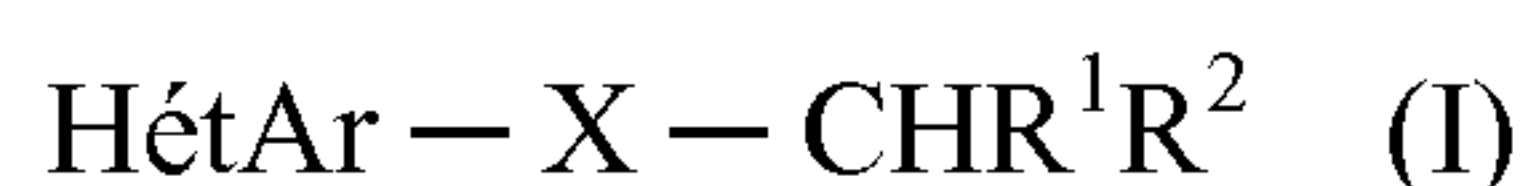
Les résultats obtenus sont présentés sur les Figures 5 et 6 (données exprimées en pourcentage de la valeur du contrôle non traité). Ils montrent que la survie et l'activité des neurones totaux de la culture est augmentée. L'activité du composé N3 n'est donc pas spécifique des neurones dopaminergiques dans ce modèle.

Les antimitotiques ont également un pouvoir protecteur dans ce modèle, dont le mécanisme d'action passe par la répression de la prolifération astrocytaire. Le mécanisme d'action de nos composés étant inconnu, une activité antimitotique n'est pas exclue, faisant de nos composés des anticancéreux potentiels.

REVENDICATIONS

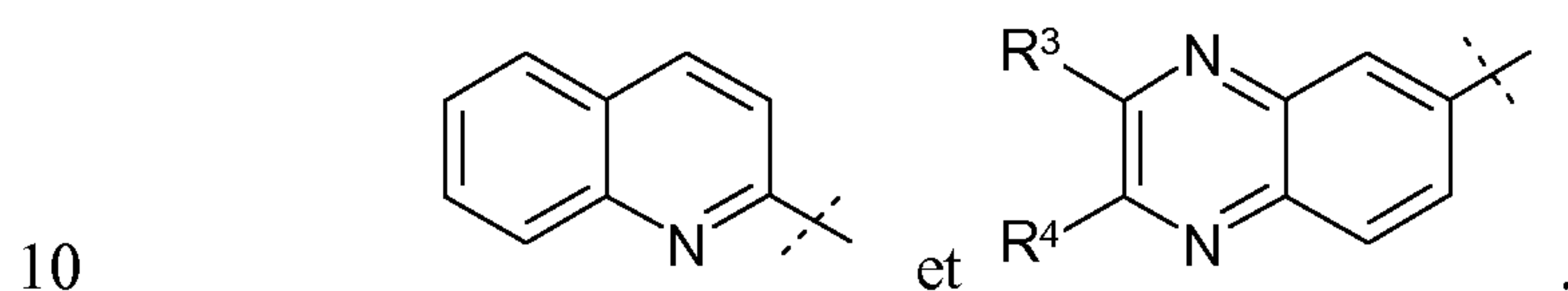
1. Composé de formule (I) suivante :

5



dans laquelle:

- HétAr représente un groupement choisi parmi :



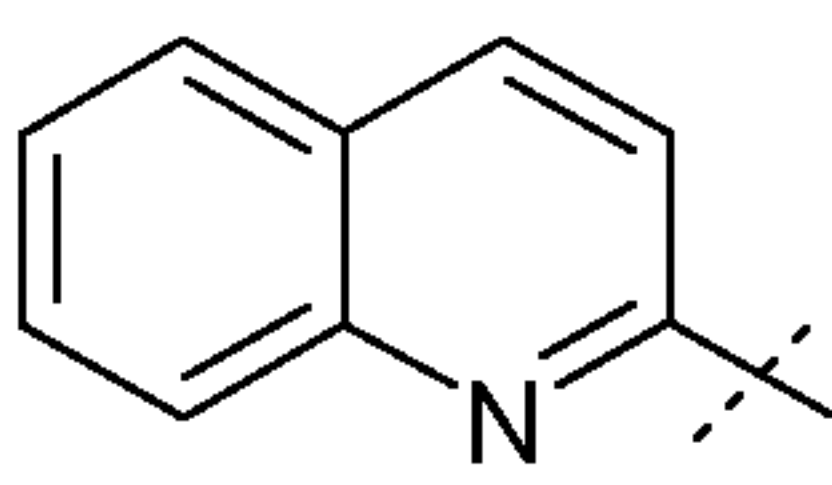
avec R^3 et R^4 représentant, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, une chaîne hydrocarbonée saturée ou insaturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 6 atomes d'hydrogène ou un groupe aryle, R^3 représentant de préférence un atome d'hydrogène,

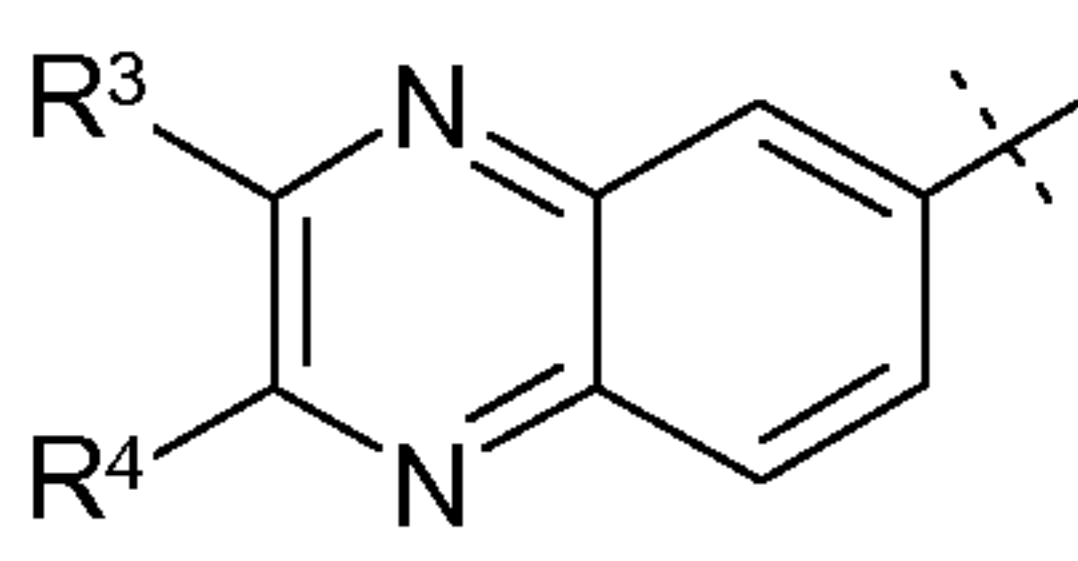
- 15 - X représente une chaîne hydrocarbonée linéaire, saturée ou insaturée comportant de 8 à 22, de préférence de 10 à 16, atomes de carbone, et éventuellement interrompue par un groupement $-\text{NH}-$ ou $-\text{NH}-\text{CO}-$, ledit groupement étant de préférence lié directement à HétAr,
- 20 - R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement OR^5 , avec R^5 représentant un atome d'hydrogène ou un groupe R^{5a} choisi parmi $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, $-\text{CO}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle})$, $-\text{SO}_2((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle})$ et $-\text{SO}_3\text{H}$, et
- R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe R^{2a} choisi parmi un groupe $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alcynyle}$, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alcényle}$ ou $(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cycloalkyle}$,

25 ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, ses isomères ou mélanges d'isomères en toutes proportions, en particulier un mélange d'énantiomères, et notamment un mélange racémique.

30

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

- lorsque HétAr représente , alors X représente une chaîne X1 qui est une chaîne hydrocarbonée linéaire saturée ou une chaîne hydrocarbonée linéaire insaturée comportant au moins une triple ou une double liaison liée directement à HétAr, ladite chaîne comportant de 8 à 22, de préférence de 10 à 16, atomes de carbone, et

- lorsque HétAr représente  avec R³ et R⁴ tels que définis à la revendication 1, alors X représente un groupe –NH-X2- ou –NH-CO-X2-, où NH est lié directement à HétAr et X2 représente une chaîne hydrocarbonée linéaire, saturée ou insaturée, comportant de 8 à 22, de préférence de 10 à 16, atomes de carbone.

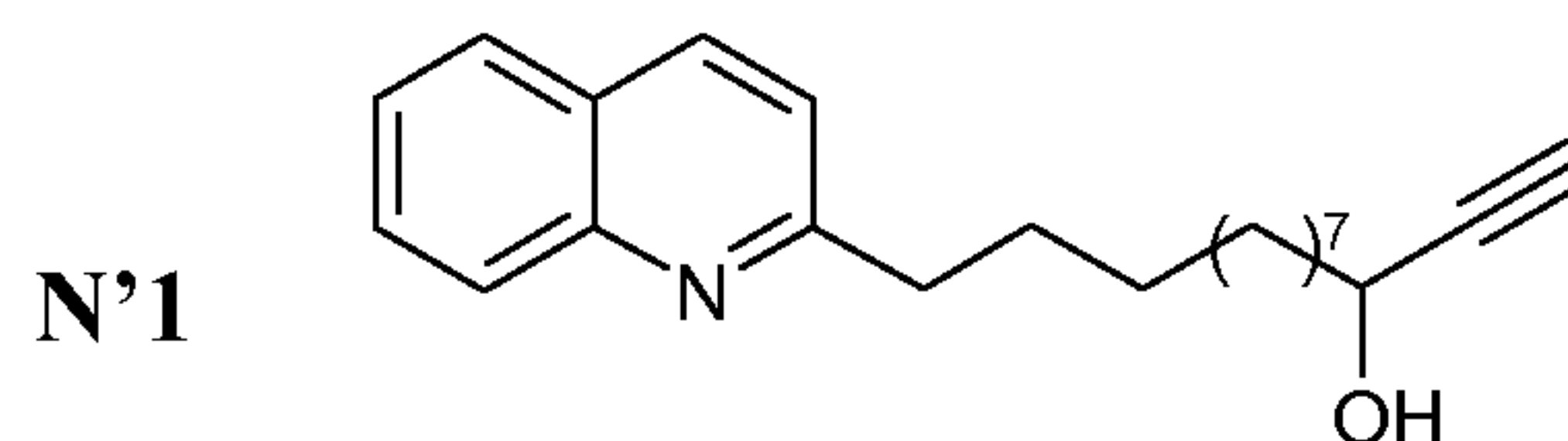
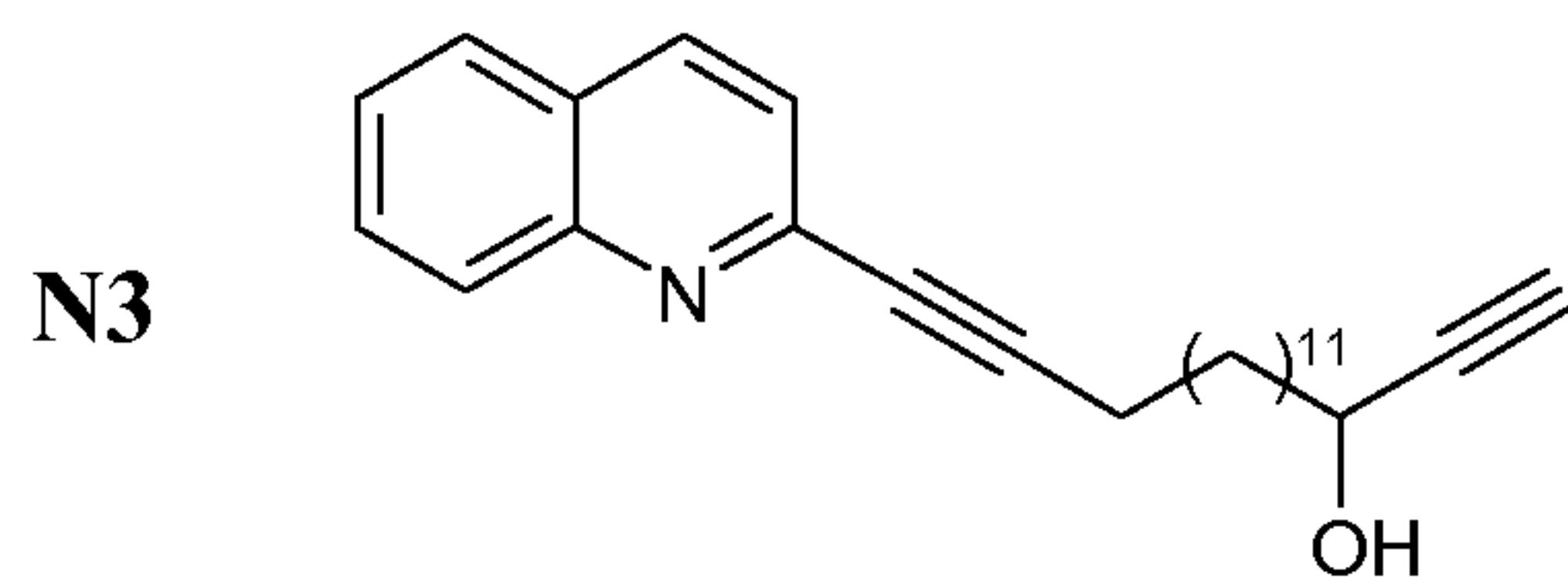
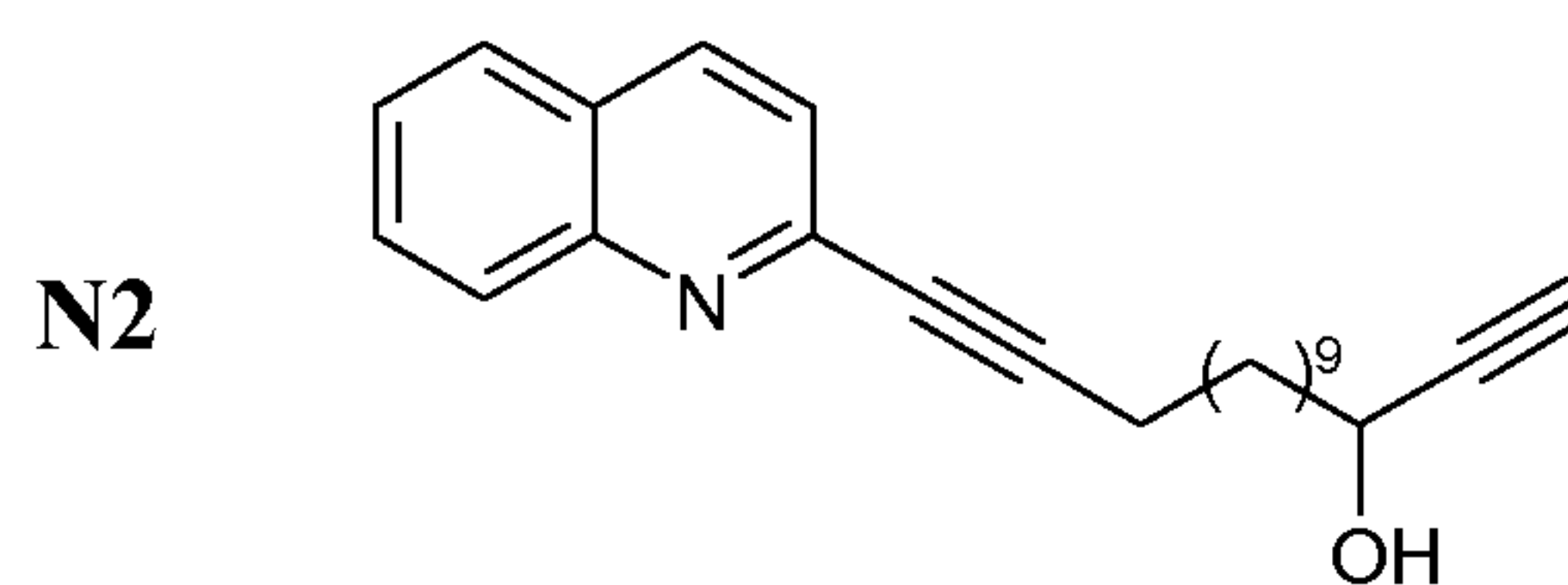
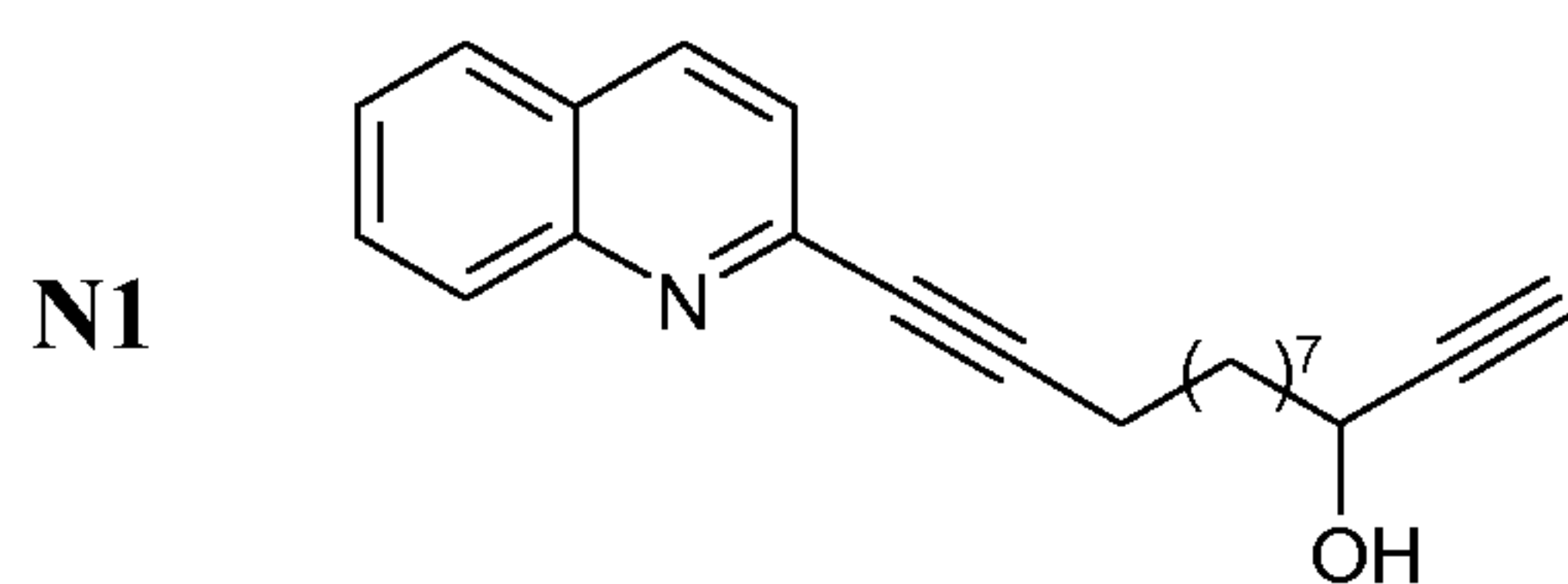
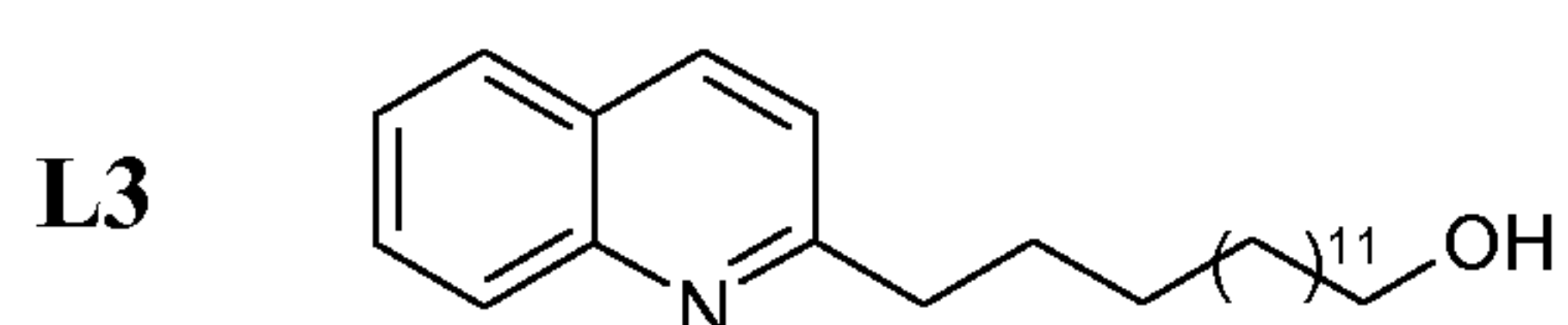
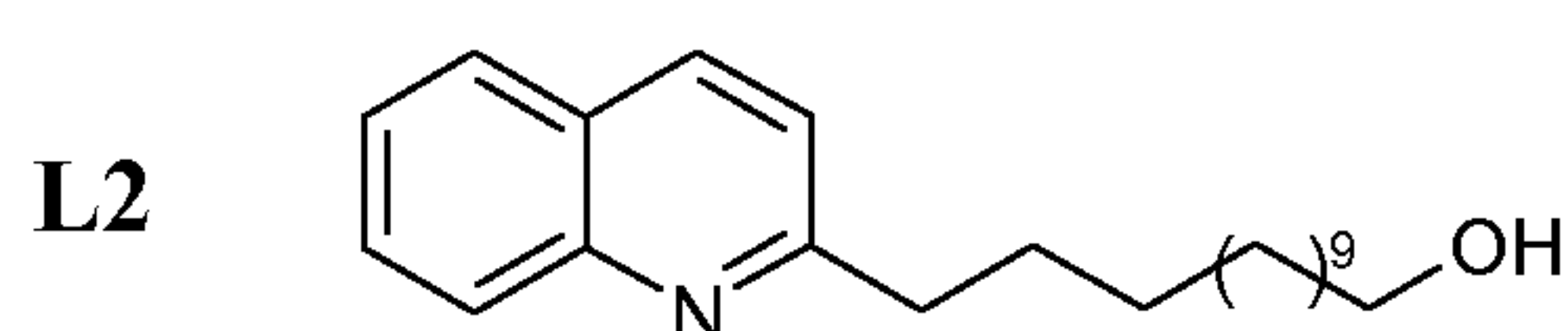
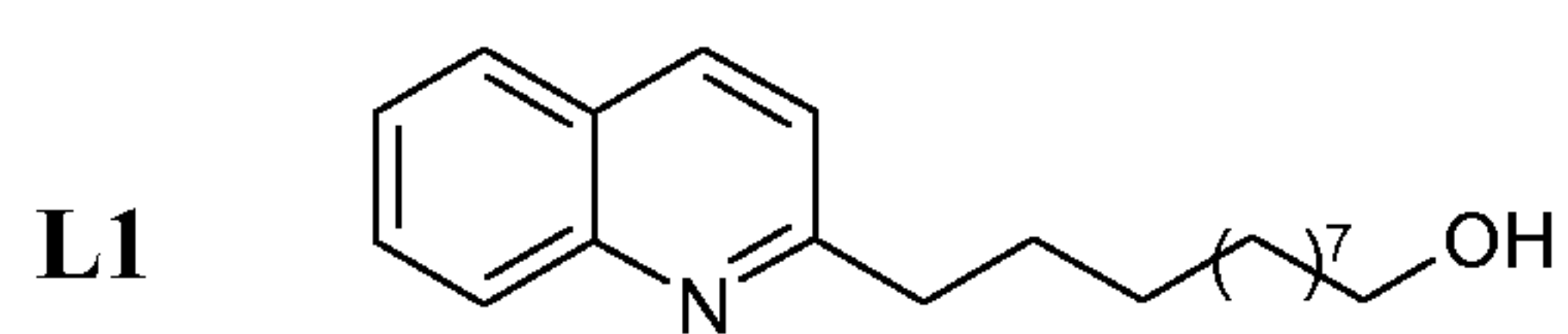
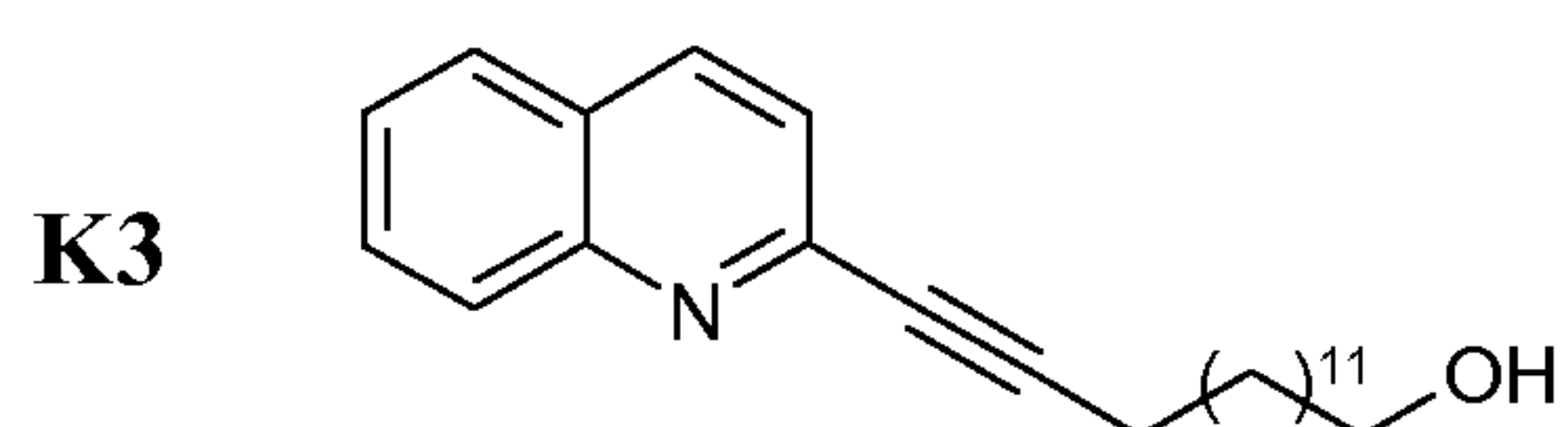
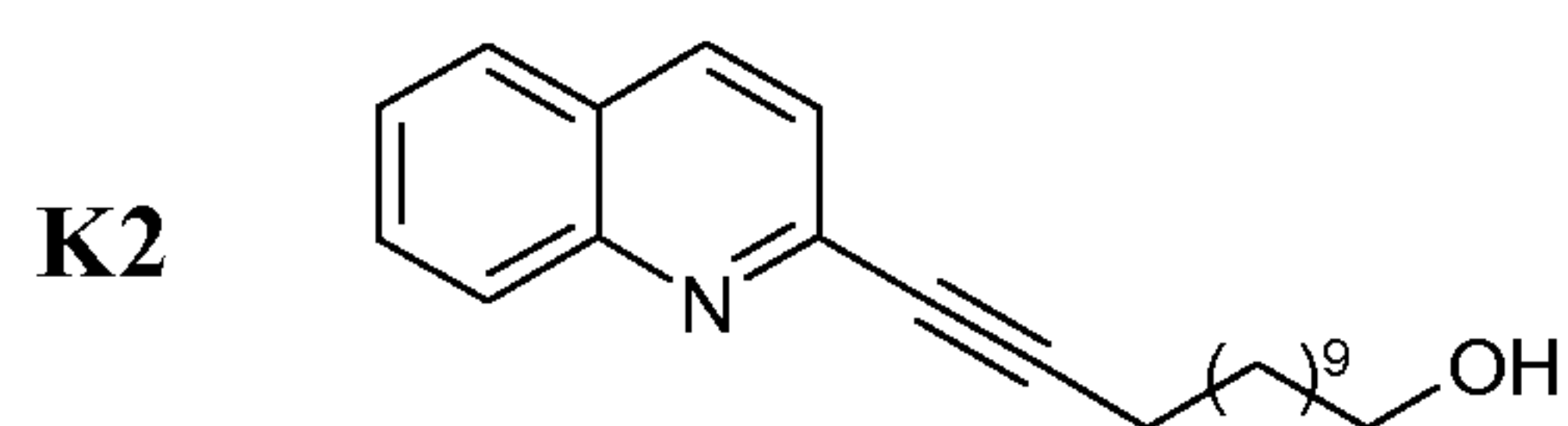
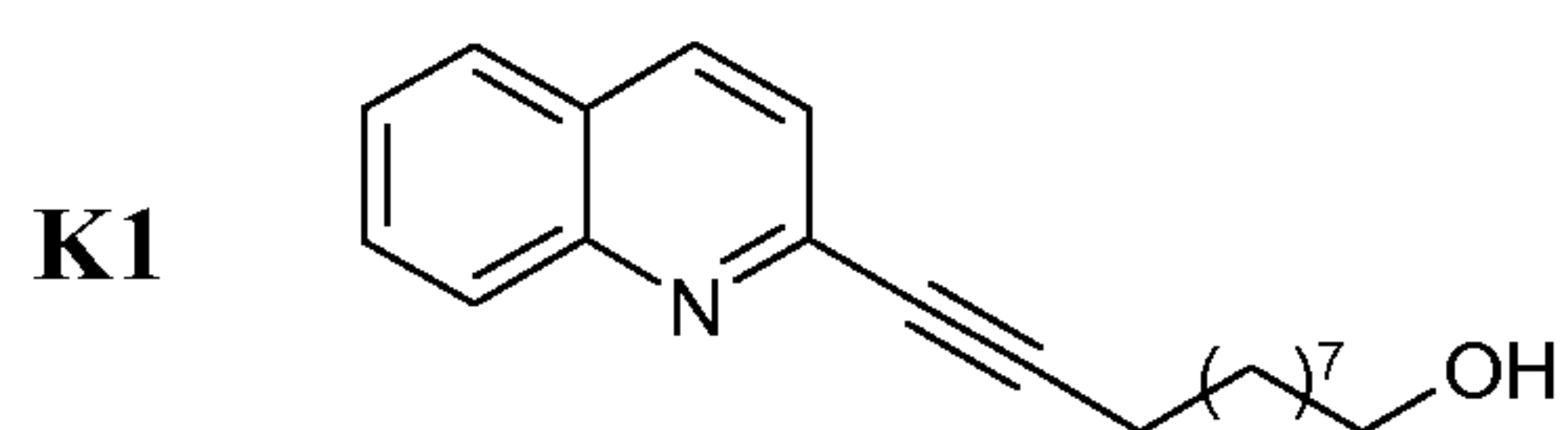
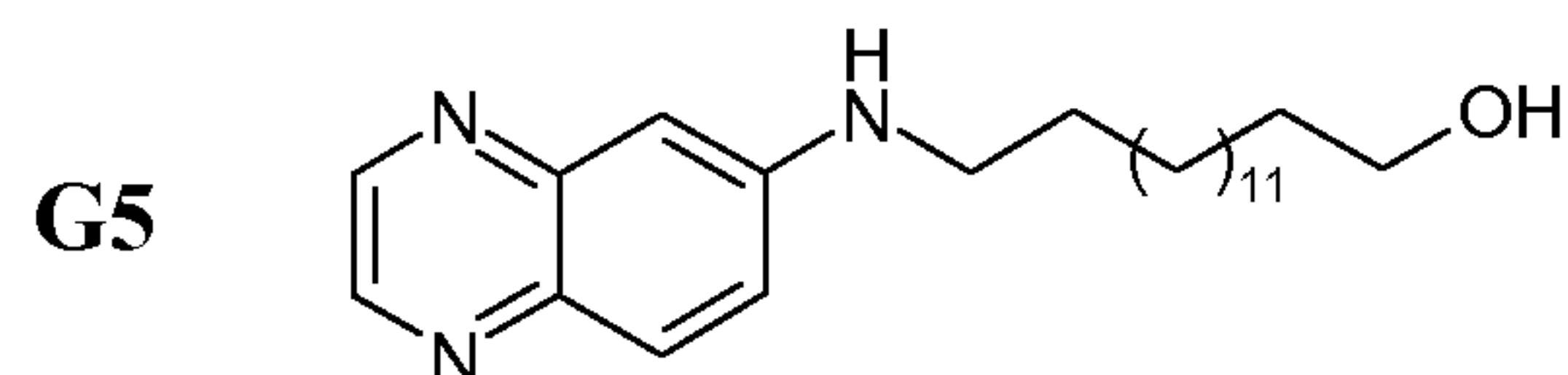
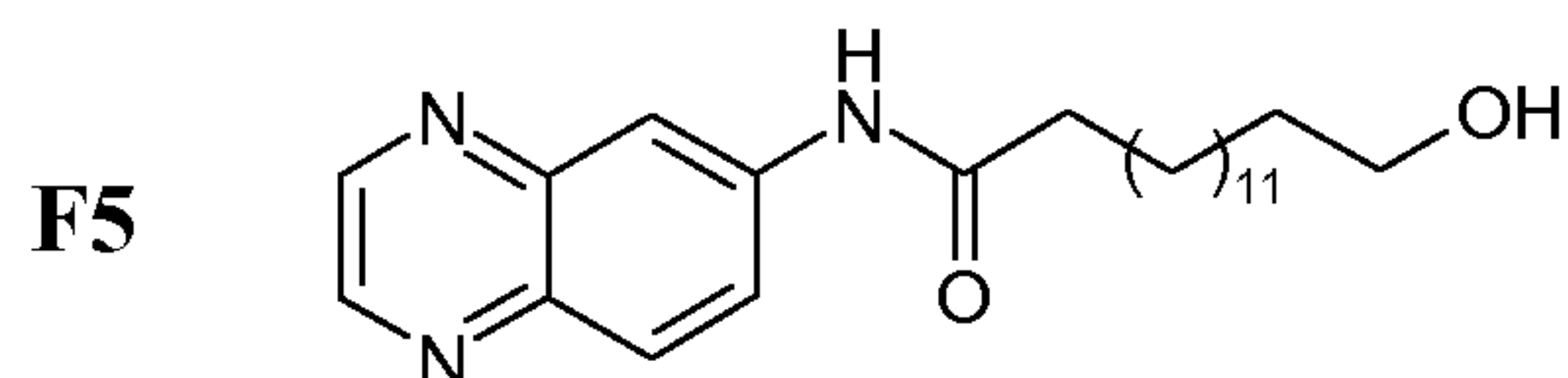
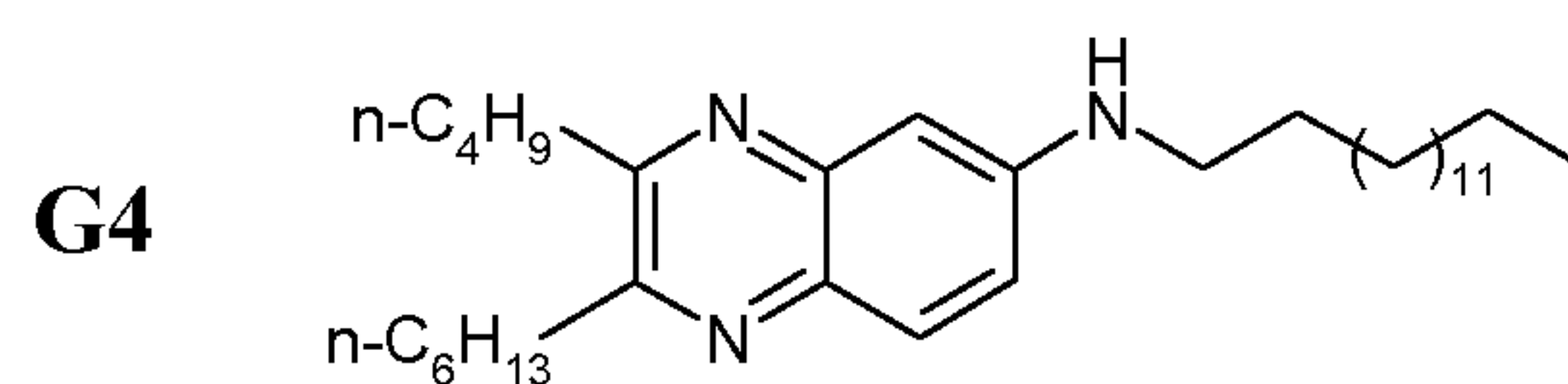
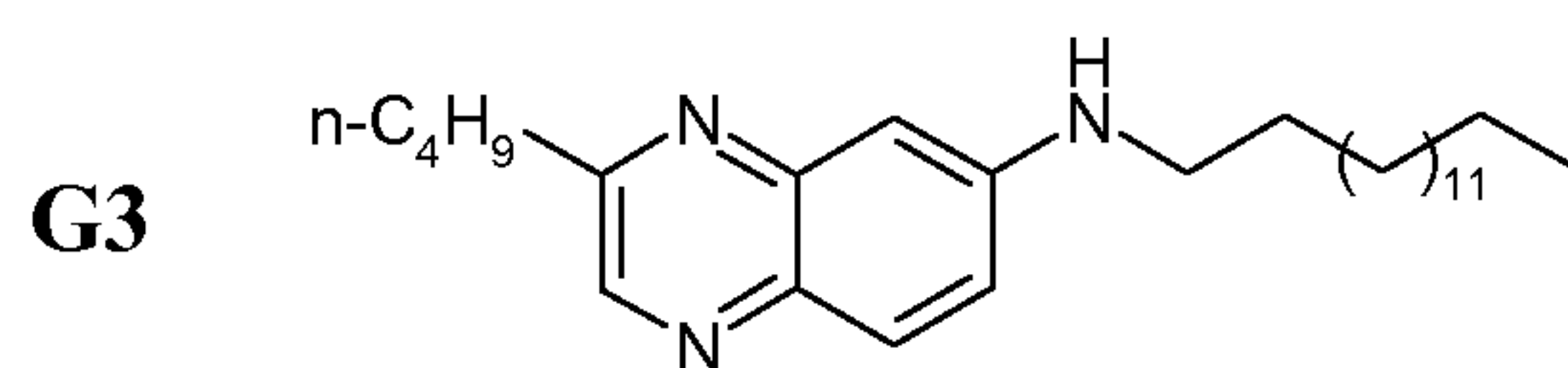
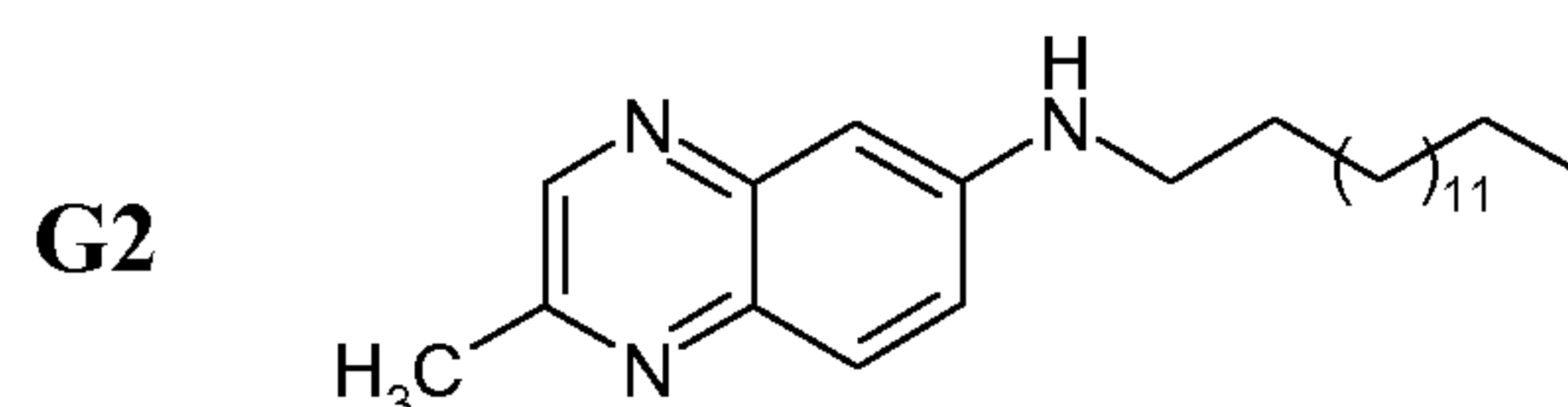
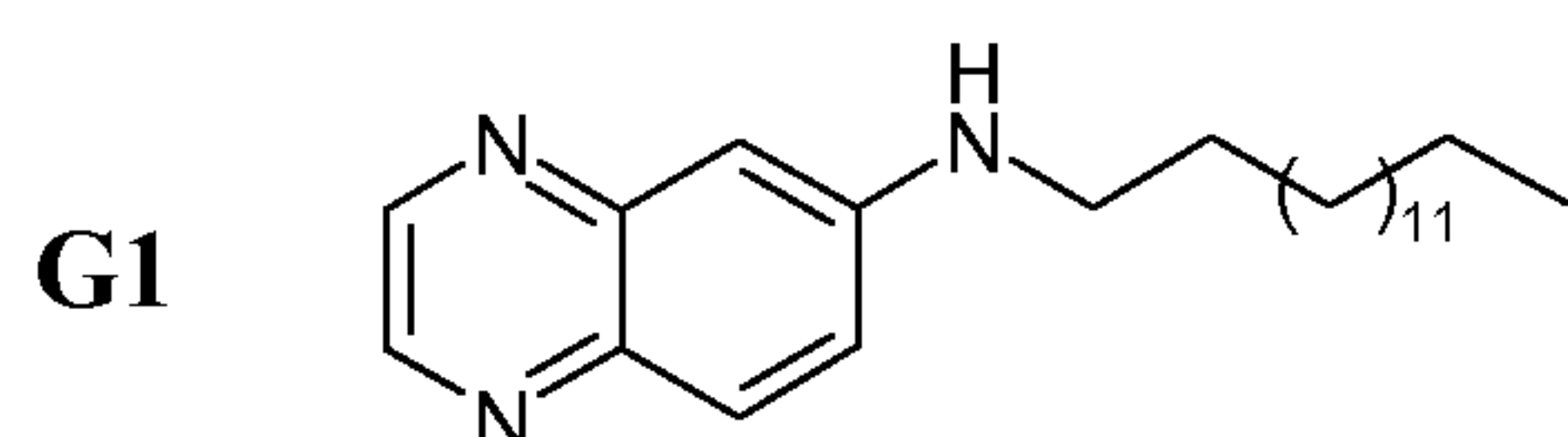
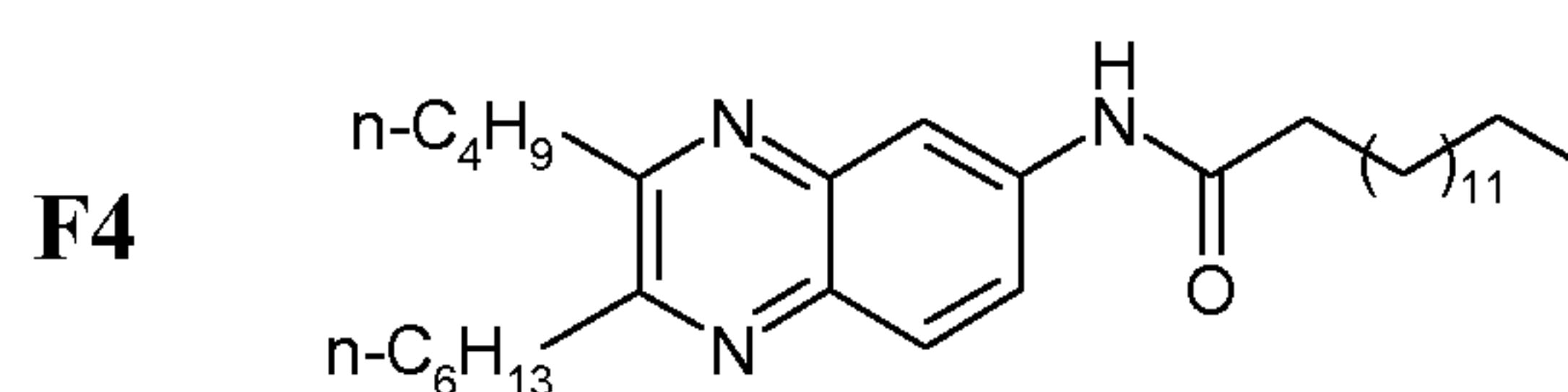
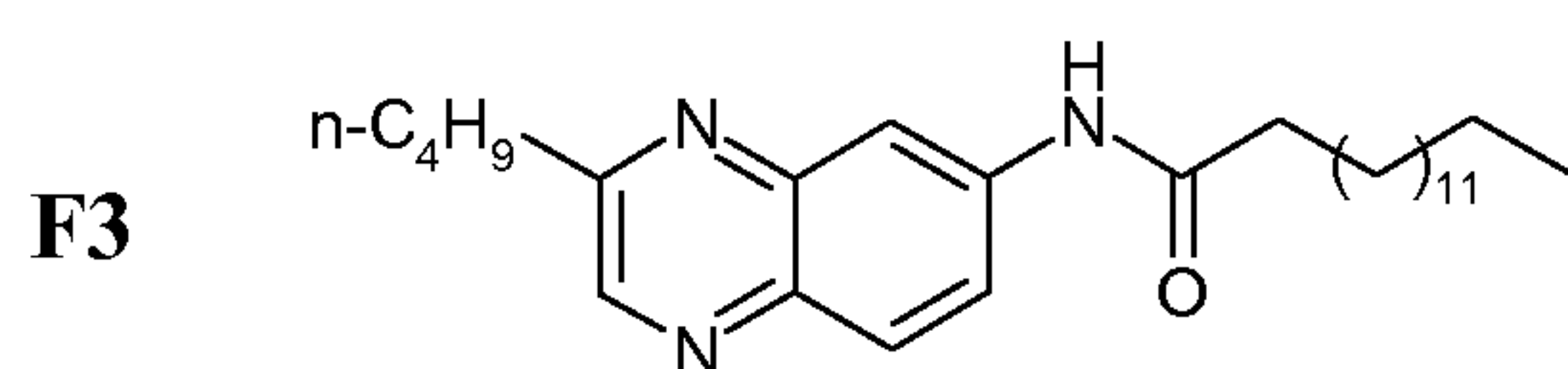
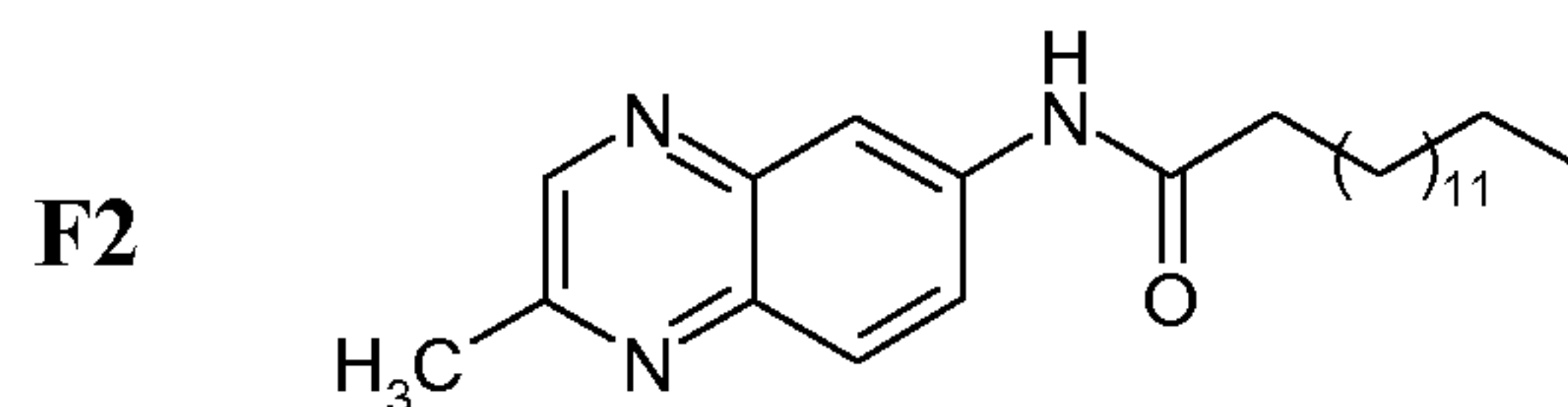
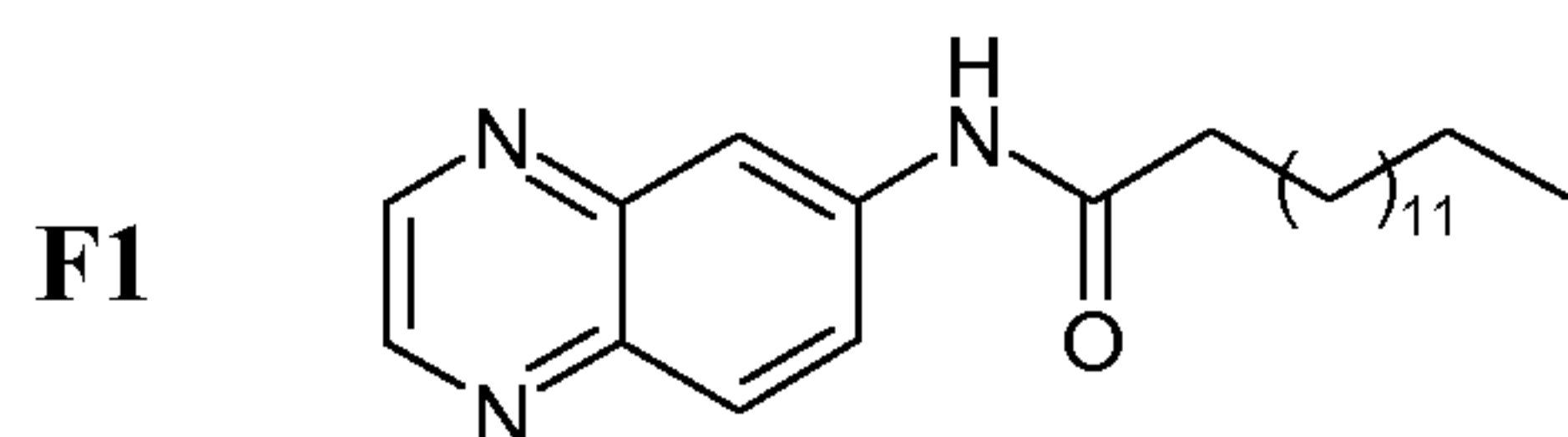
3. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que :

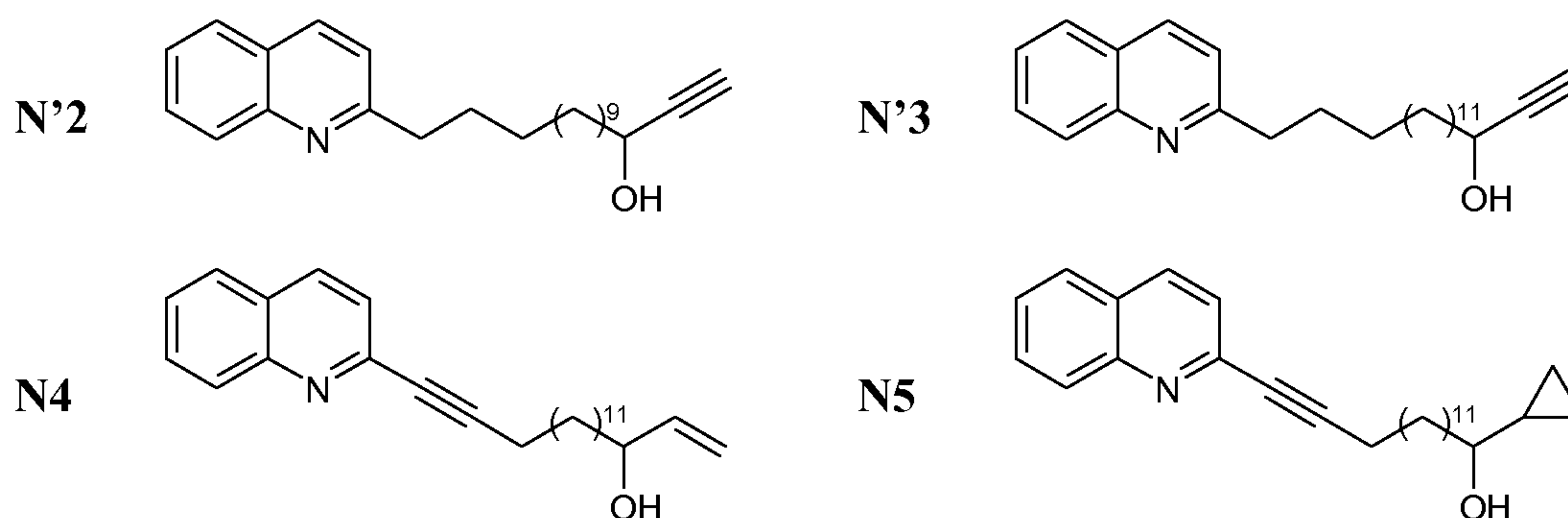
- lorsque R¹ représente un atome d'hydrogène, alors R² représente un atome d'hydrogène, et
- lorsque R¹ représente un groupe OR⁵, alors R² représente un atome d'hydrogène ou un groupe R^{2a} choisi parmi un groupe (C₂-C₆)alcynyle, (C₂-C₆)alcényle ou (C₃-C₆)cycloalkyle.

20

4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R¹ et R² représentent chacun un atome d'hydrogène ou en ce que R¹ représente un groupe OH et R² représente un groupe (C₂-C₆)alcynyle tel que –C≡CH, (C₂-C₆)alcényle tel que –CH=CH₂- ou (C₃-C₆)cycloalkyle tel que –C₃H₅, et de préférence représente un
- 25 groupe –C≡CH.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :





6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour son utilisation en tant que médicament, notamment en tant que médicament neurotrophique ou neuroprotecteur, destiné avantageusement au traitement ou à la prévention de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques ou les accidents vasculaires cérébraux.

7. Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

10

8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, caractérisée en ce qu'elle comprend un autre principe actif, utile notamment dans le traitement ou la prévention de maladies neurodégénératives, et avantageusement choisi parmi des inhibiteurs d'acétylcholinestérase tels que le donézépil, la galanthamine, la rivastigmine, la mémantine et la tacrine ; des inhibiteurs de monoamines oxydase tels que la sélégiline ; des inhibiteurs de catécholamines O-méthyltransférase tels que l'entacapone ; des inhibiteurs glutamatergiques tels que l'amantadine et le baclofène ; des agonistes cholinergiques tels que la sabcoméline ; des agonistes dopaminergiques tels que le pergolide, le cabergoline, le ropirinole et le pramipexole ; des analogues ou précurseurs de neuromédiateurs tels que la L-3,4-dihydroxyphénylalanine ; et des anticholinergiques tels que le trihexyphénidyl et la tropatépine.

9. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans laquelle R^1 représente un groupe OR^5 tel que défini à la revendication 1 et R^2 représente un groupe R^{2a} tel que défini à la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

25

- mise en présence d'un composé de formule (II) suivante :



dans laquelle HétAr et X sont tels que définis à la revendication 1,

avec un composé de formule $\text{R}^{2b}\text{-M}$,

- 5 dans laquelle R^{2b} représente un groupe R^{2a} tel que défini à la revendication 1, éventuellement sous une forme protégée, et M représente un métal alcalin tel que le lithium ou un métal alcalino-terreux lié à un atome d'halogène tel qu'un bromo ou chloro magnésium,

pour donner un composé de formule (III) suivante :



dans laquelle HétAr et X sont tels que définis à la revendication 1, et R^{2b} est tel que défini ci-dessus,

- éventuellement une étape de déprotection du groupement R^{2b} pour donner le groupement R^{2a} sous forme déprotégée, tel que défini à la revendication 1,
- 15 conduisant au composé de formule (Ia) suivante :



dans laquelle HétAr, R^{2a} et X sont tels que définis à la revendication 1,

- éventuellement une étape de substitution du groupement OH du composé de formule (Ia) obtenu à l'étape précédente pour donner un composé de formule
- 20 (Ib) suivante :



dans laquelle HétAr, R^{1a} , R^{2a} et X sont tels que définis à la revendication 1, et

- récupération du composé (I) obtenu à l'étape précédente et correspondant au composé (III), (Ia) ou (Ib).

25

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que le composé de formule (II) est obtenu par oxydation de la fonction alcool d'un composé de formule (IV) suivante :



30 dans laquelle HétAr et X sont tels que définis à la revendication 1.

11. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans laquelle X représente une chaîne X1 telle que définie à la revendication 2,

caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- 5 – couplage de Sonogashira entre un composé de formule (V) suivante :

HétAr-Hal (V),

dans laquelle Hal représente un atome de chlore ou de brome et HétAr est tel que défini à la revendication 1,

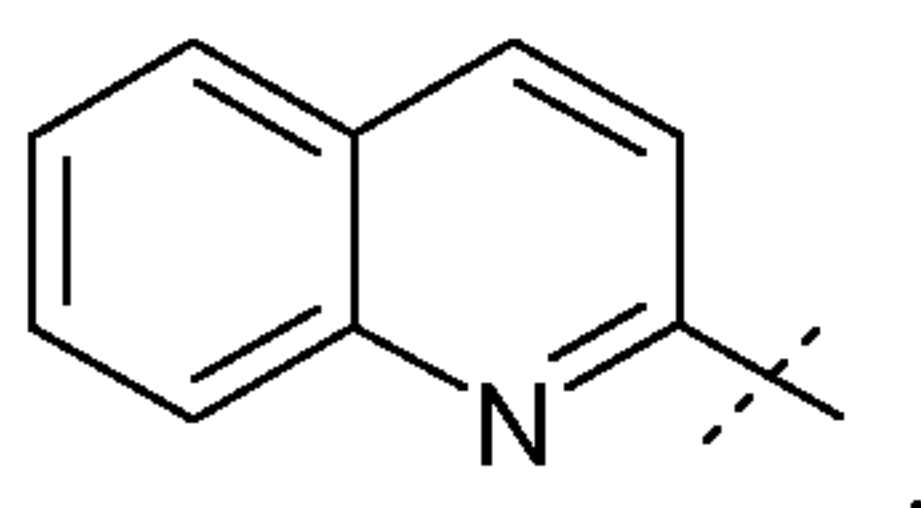
et un composé de formule (VI) suivante :

10 $R^2R^1CH-X1-H$ (VI),

dans laquelle R^1 et R^2 sont tels que définis à la revendication 1 et X1 est tel que défini à la revendication 2,

- 15
- éventuellement hydrogénation de la triple liaison du composé obtenu à l'étape précédente de couplage de Sonogashira, et
 - récupération du composé de formule (I) obtenu à l'étape précédente.

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que HétAr représente :



- 20 13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 et 12, caractérisé en ce que R^2 représente un atome d'hydrogène et R^1 est tel que défini à la revendication 1, et représente avantageusement un atome d'hydrogène ou un groupe OH, et de préférence représente un groupe OH.

- 25 14. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans laquelle X représente un groupe -NH-CO-X2- tel que défini à la revendication 2.

caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- couplage peptidique d'un composé de formule (VII) suivante :

30 HétAr-NH₂ (VII),

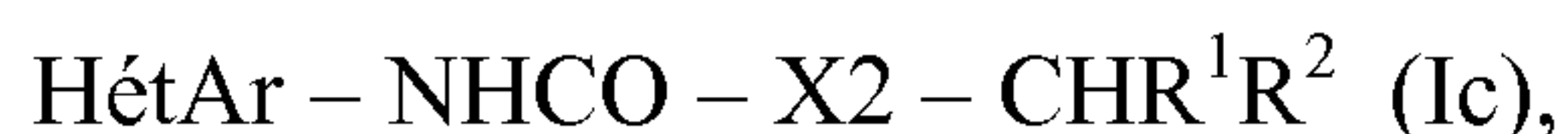
dans laquelle HétAr est tel que défini à la revendication 1,

avec un composé de formule (VIII) suivante :



dans laquelle Z représente une fonction acide carboxylique éventuellement sous forme activée, et X2 est tel que défini à la revendication 2,

5 pour donner le composé de formule (Ic) suivante :



dans laquelle HétAr, R¹ et R² sont tels que définis à la revendication 1 et X2 est tel que défini à la revendication 1, et

10 - récupération du composé (I) correspondant au composé (Ic) obtenu à l'étape précédente.

15. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans laquelle X représente un groupe -NH-CH₂-X3- où X3 représente une chaîne hydrocarbonée linéaire, saturée ou insaturée, comportant de 7 à 15 19, de préférence de 9 à 15, atomes de carbone, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- couplage peptidique d'un composé de formule (VII) suivante :



dans laquelle HétAr est tel que défini à la revendication 1,

20 avec un composé de formule (IX) suivante :



dans laquelle Z représente une fonction acide carboxylique éventuellement sous forme activée, et X3 est tel que défini ci-dessus,

pour donner le composé de formule (X) suivante :



dans laquelle HétAr, R¹ et R² sont tels que définis à la revendication 1 et X3 est tel que défini ci-dessus,

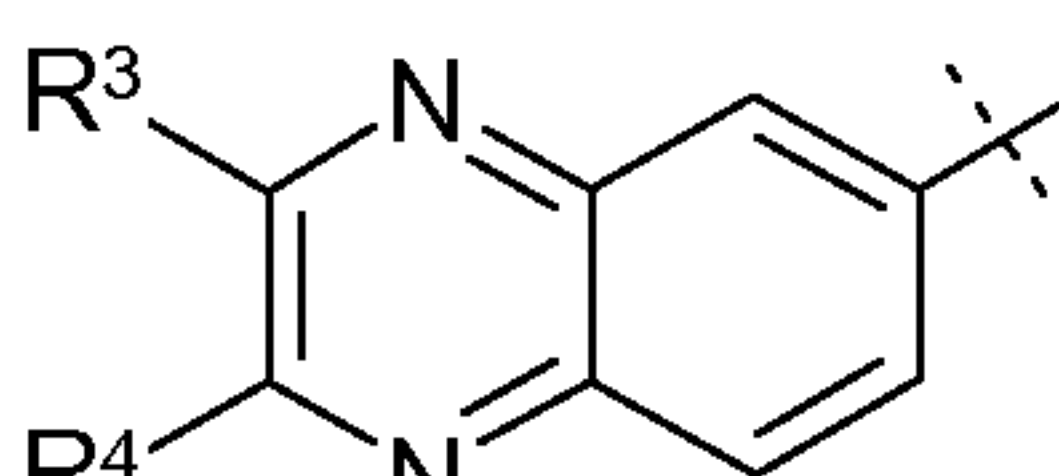
- réduction de la fonction amide en amine pour donner le composé de formule (Id) suivante :



dans laquelle HétAr, R¹ et R² sont tels que définis à la revendication 1 et X3 est tel que défini ci-dessus, et

- récupération du composé (I) correspondant au composé (Id) obtenu à l'étape précédente.

16. Procédé selon l'une quelconque des revendications 14 et 15, caractérisé en ce

5 que HétAr représente , avec R³ et R⁴ tels que définis à la revendication 1.

17. Procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 16, caractérisé en ce que R² représente un atome d'hydrogène et R¹ est tel que défini à la revendication 1, et
10 représente avantageusement un atome d'hydrogène ou un groupe OH, et de préférence représente un atome d'hydrogène.

1 / 3

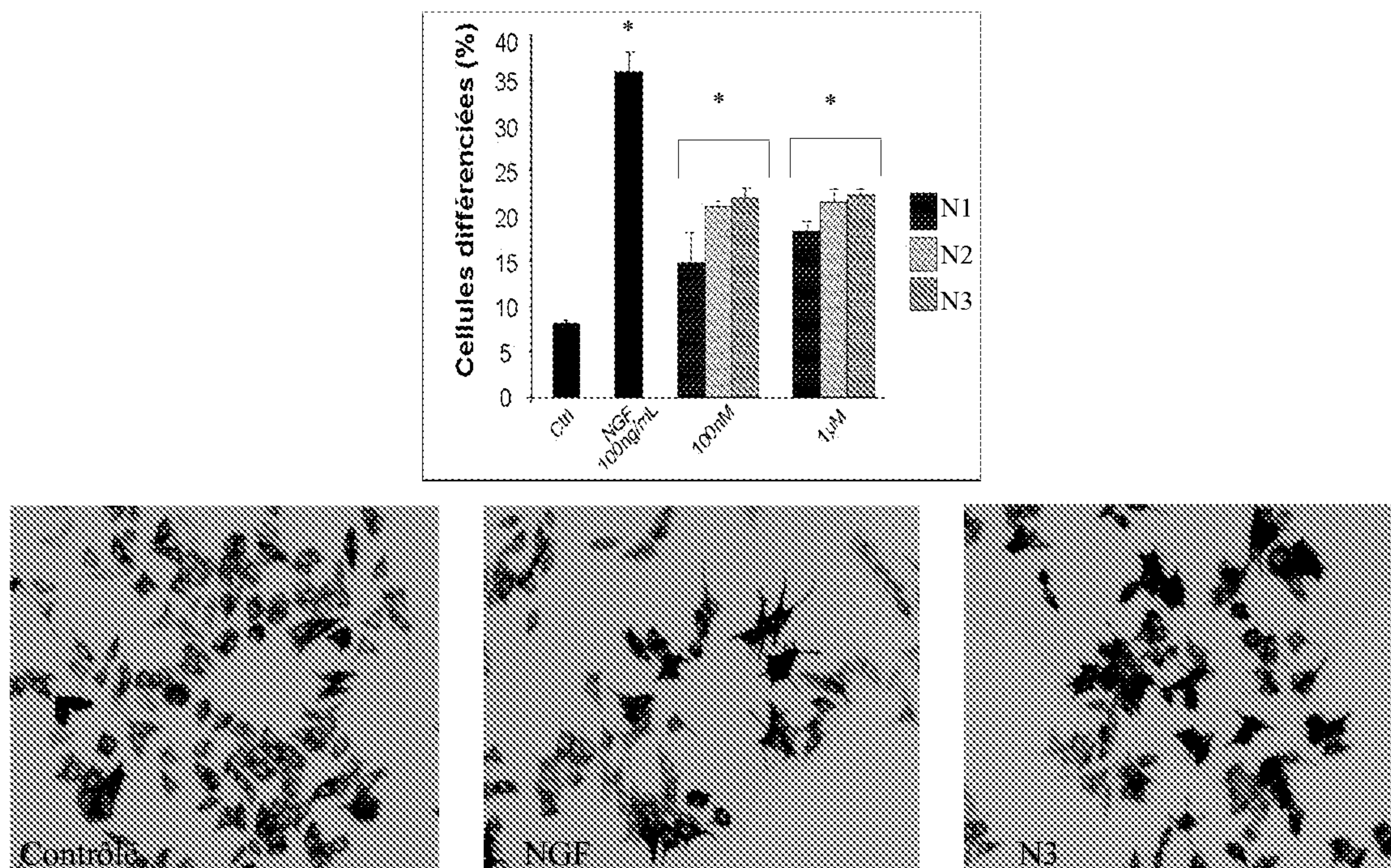


Figure 1A

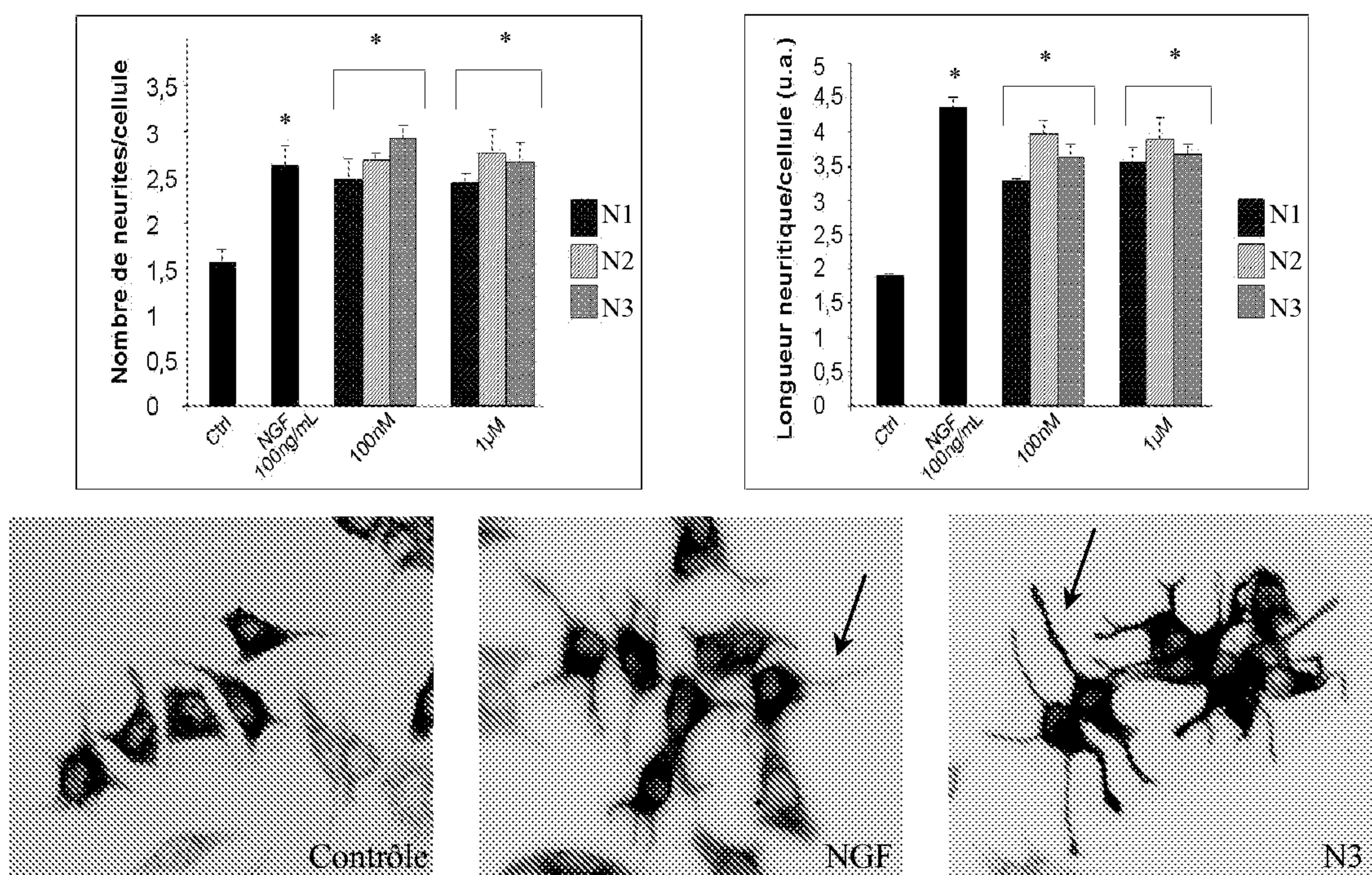


Figure 1B

2 / 3

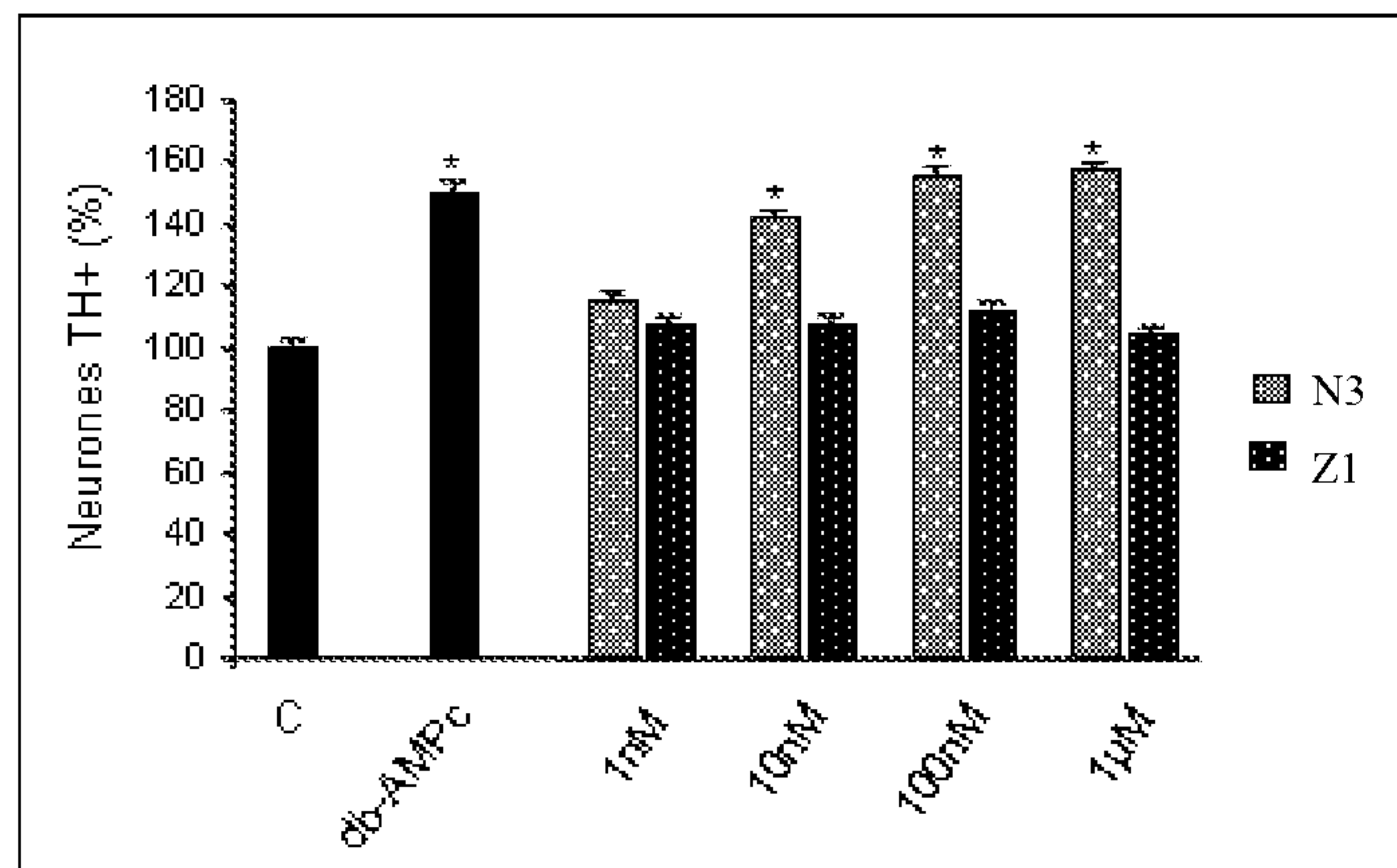


Figure 2

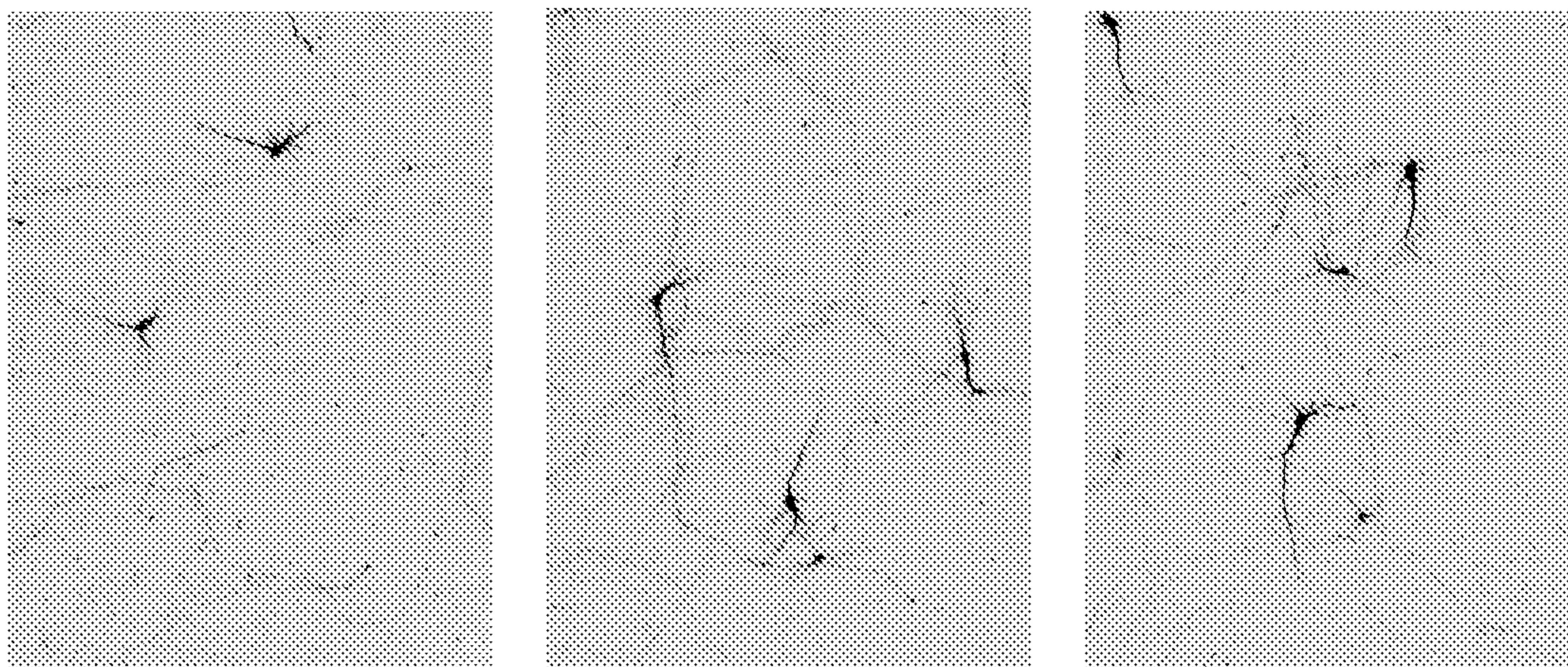
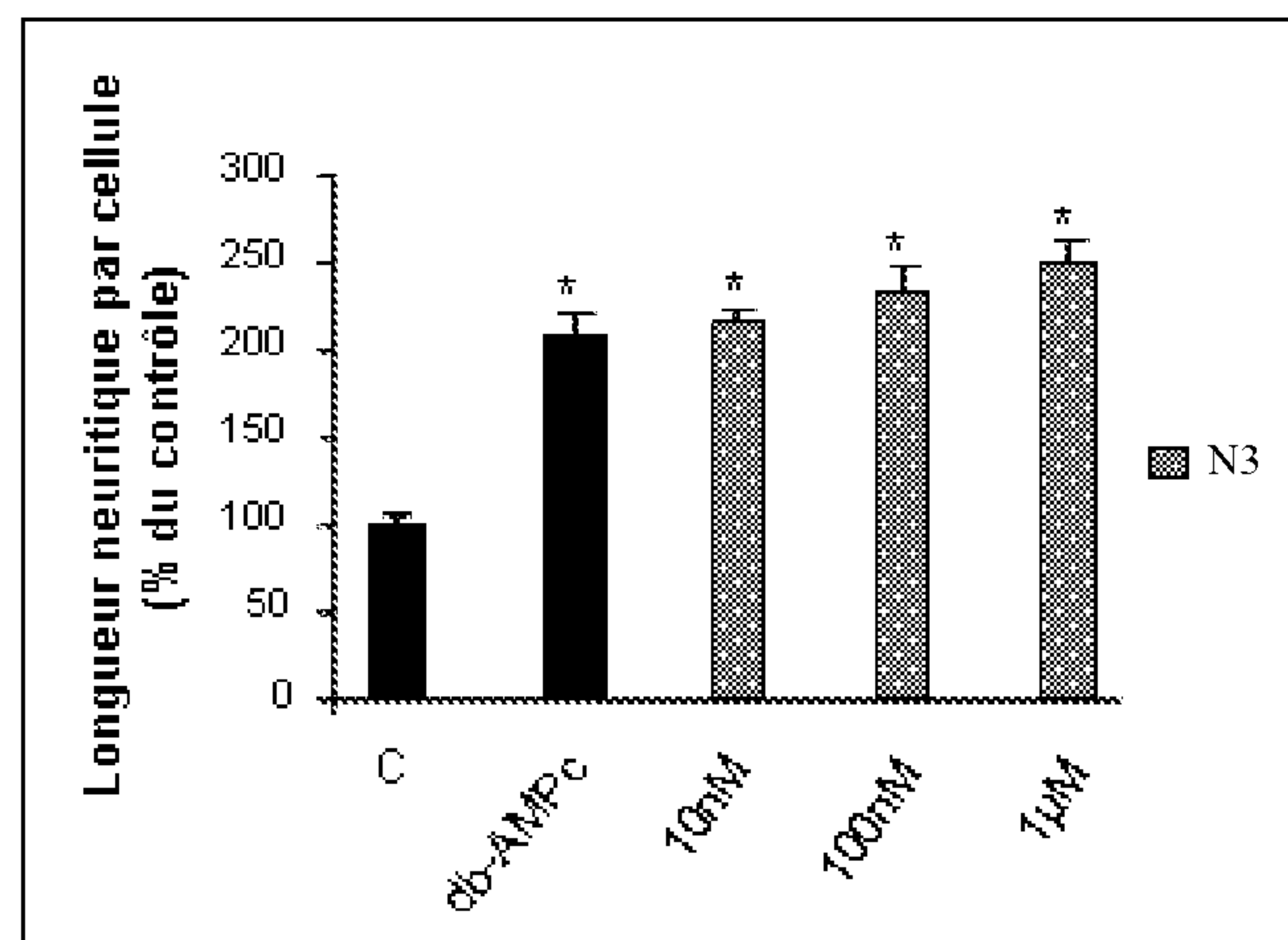


Figure 3

3 / 3

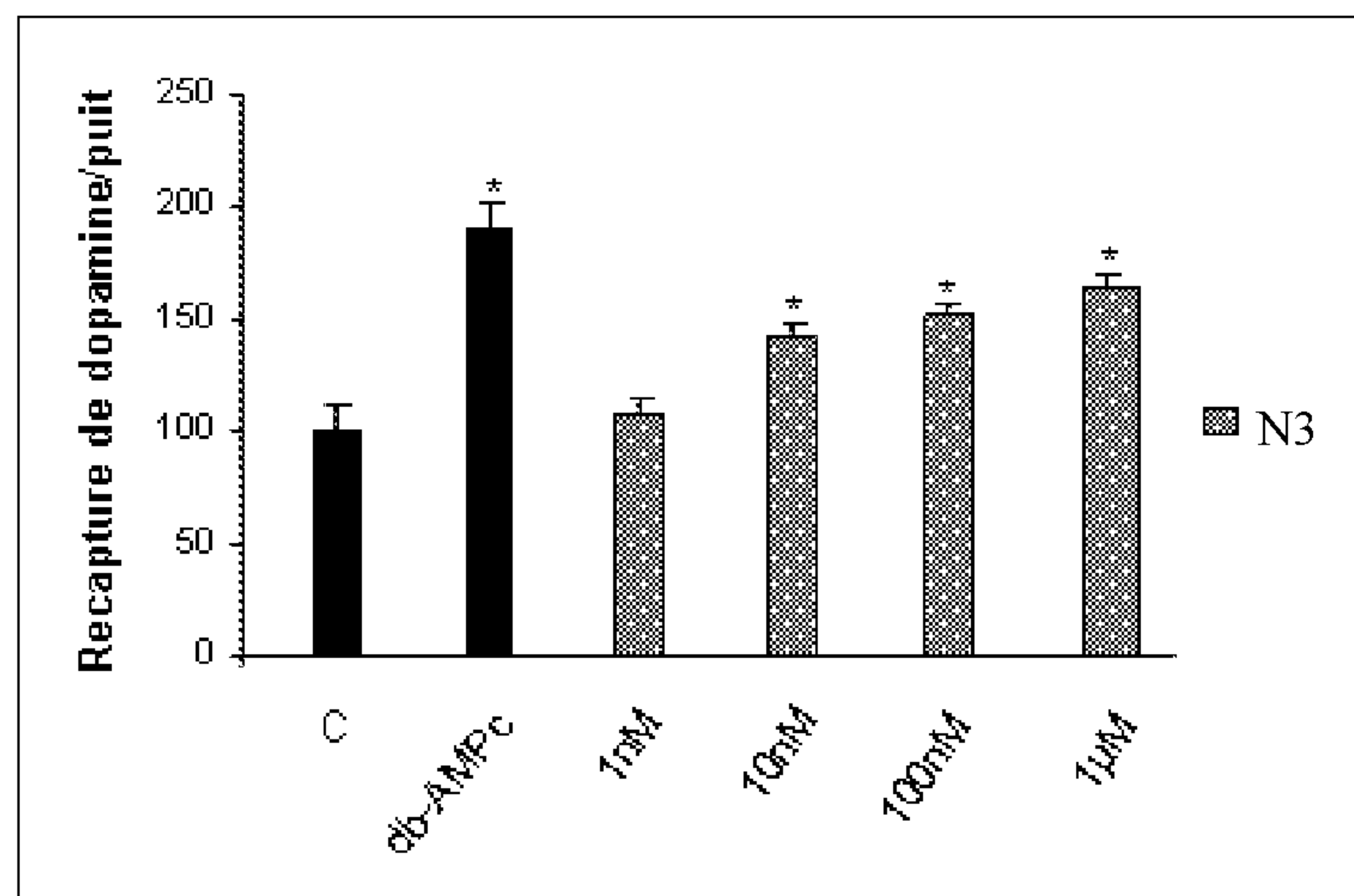


Figure 4

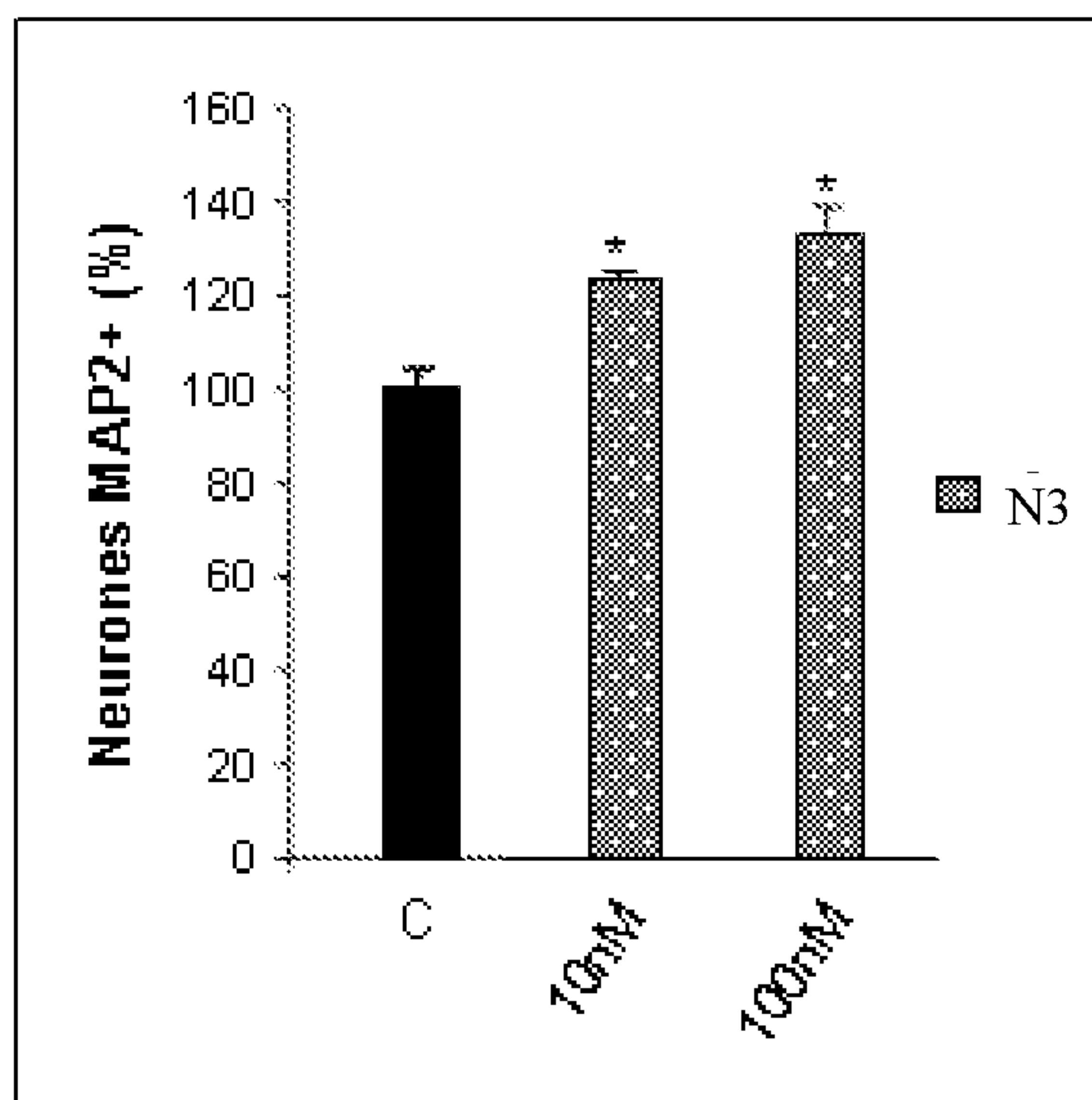


Figure 5

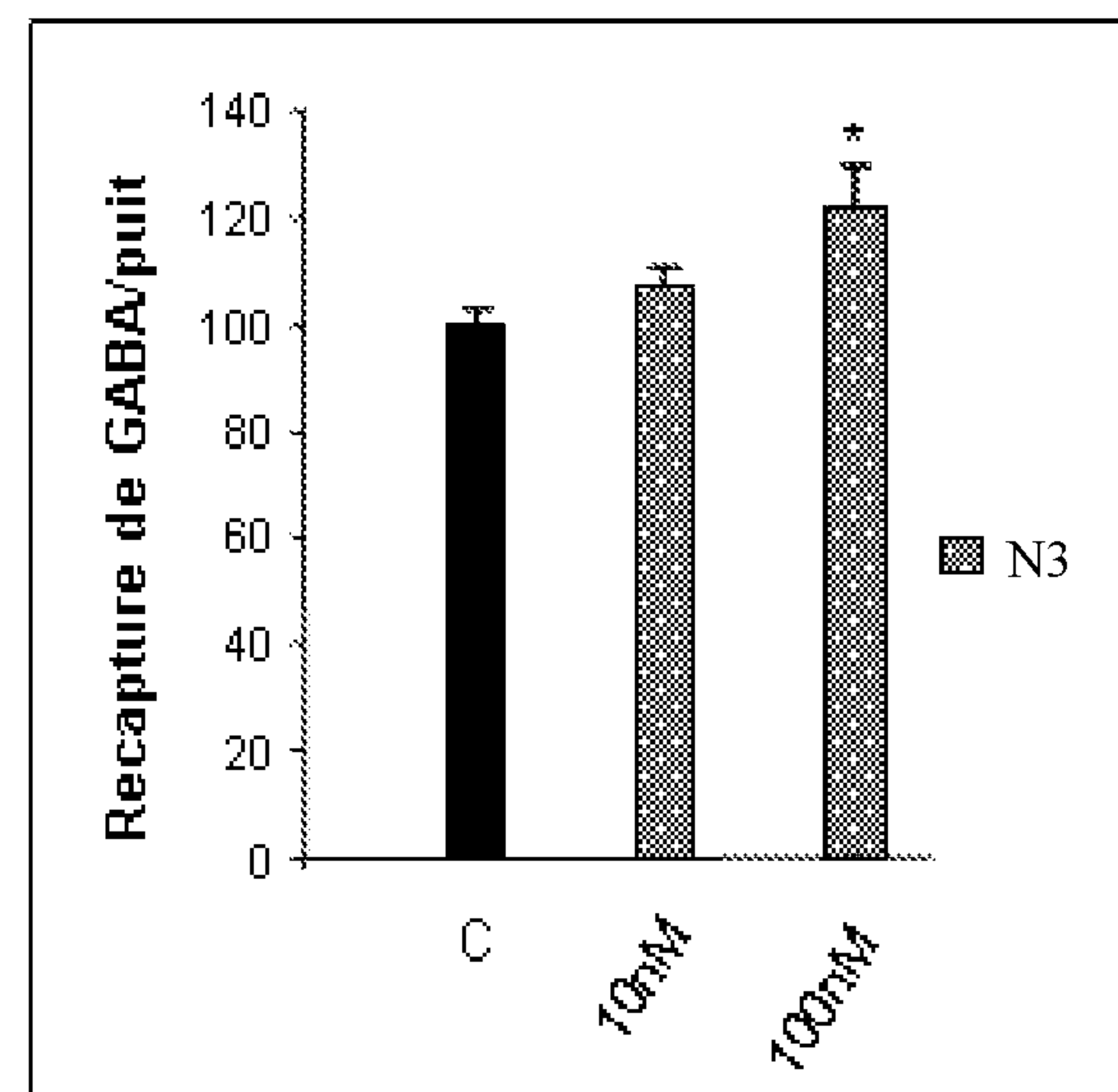
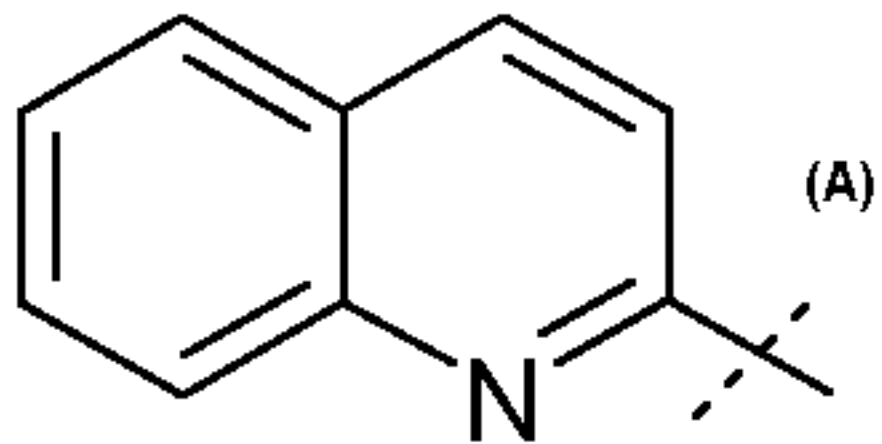


Figure 6



et

