



(12) **DEMANDE DE BREVET CANADIEN**  
**CANADIAN PATENT APPLICATION**

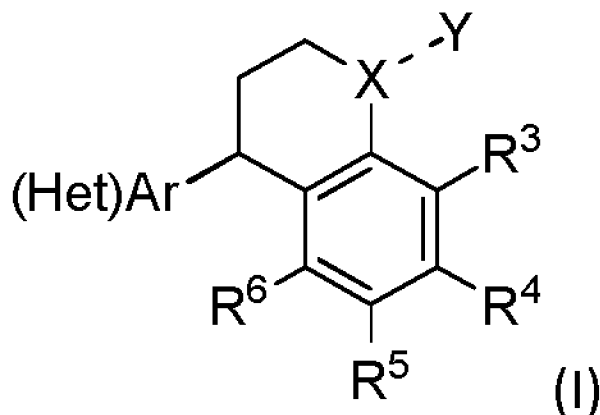
(13) **A1**

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2018/10/01  
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2019/04/04  
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2020/03/23  
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2018/052410  
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2019/063955  
(30) Priorité/Priority: 2017/09/29 (FR1759102)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61K 31/015* (2006.01),  
*A61K 31/03* (2006.01), *A61K 31/085* (2006.01),  
*A61K 31/165* (2006.01), *A61K 31/235* (2006.01),  
*A61K 31/24* (2006.01), *A61K 31/353* (2006.01),  
*A61K 31/382* (2006.01), *A61K 31/404* (2006.01),  
*A61K 31/7036* (2006.01), *A61K 31/706* (2006.01),  
*A61P 33/06* (2006.01), ...

(71) Demandeurs/Applicants:  
UNIVERSITE PARIS-SUD, FR;  
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE (CNRS), FR;  
INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA  
RECHERCHE MEDICALE (INSERM), FR; ...

(54) Titre : AGENTS INHIBANT LA PROTEINE TCTP POUR LE TRAITEMENT DE MALADIES PROLIFERATIVES, DE  
MALADIES INFECTIEUSES, D'ALLERGIES, D'INFLAMMATIONS ET/OU DE L'ASTHME  
(54) Title: AGENTS INHIBITING TCTP PROTEIN FOR THE TREATMENT OF PROLIFERATIVE DISEASES,  
INFECTIOUS DISEASES, ALLERGIES, INFLAMMATIONS AND/OR ASTHMA



(57) Abrégé/Abstract:

La présente invention concerne les composés de formule (I) suivante : (I) dans laquelle : - X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, un atome d'azote ou un radical CH, - La liaison X-Y et Y sont absents si X représente un atome d'oxygène ou de soufre, la liaison X-Y et Y sont présents si X représente un atome d'azote ou un radical CH, - Lorsqu'il est présent, Y représente - un groupe R si X représente un atome d'azote, - un atome d'hydrogène ou un groupe -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> si X représente un radical CH, - (Het)Ar est un cycle aromatique choisi dans le groupe constitué par les groupes aryles et hétéroaryles, -R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> représentent, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, un groupe -SR<sup>14</sup>, un groupe -OR<sup>14</sup> ou un groupe -CF<sub>3</sub>, - Lorsque Y représente un groupe -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, les groupes -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> et (Het)Ar sont en conformation cis, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour leur utilisation dans le traitement de maladies prolifératives, de maladies infectieuses, des allergies, d'une inflammation et/ou de l'asthme.

(51) Cl.Int./Int.Cl. (suite/continued) *A61P 35/02* (2006.01), *C07C 211/38* (2006.01), *C07C 233/10* (2006.01),  
*C07C 69/76* (2006.01), *C07D 209/08* (2006.01), *C07D 311/20* (2006.01), *C07D 335/06* (2006.01),  
*C07H 13/08* (2006.01), *C07H 15/203* (2006.01)

(71) Demandeurs(suite)/Applicants(continued): INSTITUT GUSTAVE-ROUSSY, FR

(72) Inventeurs(suite)/Inventors(continued): MESSAOUDI, SAMIR, FR; ALAMI, MOUAD, FR; BRION, JEAN-DANIEL, FR;  
CHABRIER, AMELIE, FR; TELERMAN, ADAM, FR; AMSON, ROBERT, FR

(74) Agent: GOWLING WLG (CANADA) LLP

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

(19) Organisation Mondiale de la  
Propriété Intellectuelle  
Bureau international(43) Date de la publication internationale  
04 avril 2019 (04.04.2019)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2019/063955 A1**

## (51) Classification internationale des brevets :

**A61K 31/015** (2006.01)    **A61P 35/02** (2006.01)  
**A61K 31/03** (2006.01)    **A61P 33/06** (2006.01)  
**A61K 31/085** (2006.01)    **C07D 311/20** (2006.01)  
**A61K 31/165** (2006.01)    **C07H 13/08** (2006.01)  
**A61K 31/235** (2006.01)    **C07H 15/203** (2006.01)  
**A61K 31/24** (2006.01)    **C07D 209/08** (2006.01)  
**A61K 31/353** (2006.01)    **C07D 335/06** (2006.01)  
**A61K 31/382** (2006.01)    **C07C 69/76** (2006.01)  
**A61K 31/404** (2006.01)    **C07C 211/38** (2006.01)  
**A61K 31/7036** (2006.01)    **C07C 233/10** (2006.01)  
**A61K 31/706** (2006.01)

(71) **Déposants : UNIVERSITE PARIS-SUD** [FR/FR] ; 15, rue Georges Clémenceau, 91400 ORSAY (FR). **CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)** [FR/FR] ; 3, rue Michel Ange, 75016 PARIS (FR). **INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM)** [FR/FR] ; 101, rue de Tolbiac, 75013 PARIS (FR). **INSTITUT GUSTAVE-ROUSSY** [FR/FR] ; 39, rue Camille Desmoulins, 94800 VILLEJUIF (FR).

(72) **Inventeurs : MESSAOUDI, Samir** ; 3 rue des Tilleuls, 91380 CHILLY MAZARIN (FR). **ALAMI, Mouad** ; 5 allée Saint Fiacre, 77600 BUSSY SAINT GEORGES (FR). **BRION, Jean-Daniel** ; 76, rue du Château, 95320 SAINT LEU LA FORET (FR). **CHABRIER, Amélie** ; 27 avenue Louis Georgeon, 94230 CACHAN (FR). **TELERMAN, Adam** ; 6, rue du Pré-aux-Clercs, 75007 PARIS (FR). **AMSON, Robert** ; 10, rue Gay Lussac, 75005 PARIS (FR).

## (21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2018/052410

## (22) Date de dépôt international :

01 octobre 2018 (01.10.2018)

## (25) Langue de dépôt :

français

## (26) Langue de publication :

français

## (30) Données relatives à la priorité :

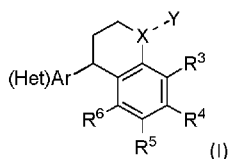
1759102    29 septembre 2017 (29.09.2017) FR

(74) **Mandataire : REGIMBEAU** ; 20, rue de Chazelles, 75847 PARIS CEDEX 17 (FR).

(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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA,

(54) **Title:** AGENTS INHIBITING TCTP PROTEIN FOR THE TREATMENT OF PROLIFERATIVE DISEASES, INFECTIOUS DISEASES, ALLERGIES, INFLAMMATIONS AND/OR ASTHMA

(54) **Titre :** AGENTS INHIBANT LA PROTEINE TCTP POUR LE TRAITEMENT DE MALADIES PROLIFÉRATIVES, DE MALADIES INFECTIEUSES, D'ALLERGIES, D'INFLAMMATIONS ET/OU DE L'ASTHME



(57) **Abstract:** The present invention concerns the compounds of the following formula (I): (I) in which: - X represents an oxygen atom, a sulfur atom, a nitrogen atom or a CH radical, - The X--Y bond and Y are absent if X represents an oxygen or sulfur atom, the X--Y bond and Y are present if X represents a nitrogen atom or a CH radical, - When it is present, Y represents - an R group if X represents a nitrogen atom, - a hydrogen atom or an -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> group if X represents a CH radical, - (Het)Ar is an aromatic ring chosen from the group constituted by the aryl and heteroaryl groups, -R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> represent, independently of one another, a hydrogen atom, a halogen atom, an -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> group, an -SR<sup>14</sup> group, an -OR<sup>14</sup> group or a -CF<sub>3</sub> group, - When Y represents an -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> group, the -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> and (Het)Ar groups are in cis configuration, or a pharmaceutically acceptable salt of same, for the use thereof in the treatment of proliferative diseases, infectious diseases, allergies, an inflammation and/or asthma.

(57) **Abrégé :** La présente invention concerne les composés de formule (I) suivante : (I) dans laquelle : - X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, un atome d'azote ou un radical CH, - La liaison X--Y et Y sont absents si X représente un atome d'oxygène ou de soufre, la liaison X--Y et Y sont présents si X représente un atome d'azote ou un radical CH, - Lorsqu'il est présent, Y représente - un groupe R si X représente un atome d'azote, - un atome d'hydrogène ou un groupe -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> si X représente un radical CH, - (Het)Ar est un cycle aromatique choisi dans le groupe constitué par les groupes aryles et hétéroaryles, -R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> représentent, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, un groupe -SR<sup>14</sup>, un groupe -OR<sup>14</sup> ou un groupe -CF<sub>3</sub>, - Lorsque Y représente un groupe -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, les groupes -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> et (Het)Ar sont en conformation cis, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour leur utilisation dans le traitement de maladies prolifératives, de maladies infectieuses, des allergies, d'une inflammation et/ou de l'asthme.



WO 2019/063955 A1

**WO 2019/063955 A1** 

CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**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))

**AGENTS INHIBANT LA PROTEINE TCTP POUR LE TRAITEMENT DE MALADIES  
PROLIFERATIVES, DE MALADIES INFECTIEUSES, D'ALLERGIES,  
D'INFLAMMATIONS ET/OU DE L'ASTHME**

**5    DOMAINE DE L'INVENTION**

L'invention concerne des composés inhibiteurs de la protéine TCTP pour leur utilisation dans le traitement de maladies prolifératives, de maladies infectieuses, des allergies, d'une inflammation et/ou de l'asthme.

**10    ETAT DE LA TECHNIQUE**

Le cancer est une cause de décès majeure dans le monde, avec un nombre de nouveaux cas qui ne cesse d'augmenter. Selon l'OMS, pas moins de 15 millions de décès sont dus au cancer dans le monde chaque année, soit presque 1 décès toutes les deux secondes. Le cancer a déjà fait 84 millions de victimes entre 2005 et 2015 et si rien n'est fait, il  
15    tuerait 19 millions de personnes par an en 2025.

Parmi les thérapies utilisées, la chimiothérapie antitumorale dite conventionnelle, impliquant des agents cytotoxiques, seule ou associée à la chirurgie ou la radiothérapie, occupe une place majeure. Toutefois, les traitements sont fréquemment accompagnés d'effets indésirables, par manque de sélectivité vis-à-vis des cellules tumorales. De plus,  
20    la multi-résistance, le principal mécanisme par lequel de nombreux cancers échappent aux traitements, est un facteur important de l'échec de nombreuses chimiothérapies. Par conséquent, celle-ci se doit d'évoluer sans cesse afin de lever ces principales barrières. Les progrès récents accomplis dans le traitement des cancers sont liés à l'arrivée des « thérapies ciblées » visant spécifiquement certains mécanismes impliqués dans la  
25    régulation et la croissance cellulaire. Cette approche plus rationnelle a modifié de façon importante la prise en charge des patients. Les principes actifs utilisés sont généralement mieux tolérés et n'entraînent pas les effets secondaires propres aux chimiothérapies conventionnelles (alopécie, nausées, vomissements). Cependant, ils peuvent être à l'origine de toxicités telles qu'une hausse de la pression artérielle, des maux de tête, de  
30    protéinurie, de réactions allergiques ou d'atteintes digestives.

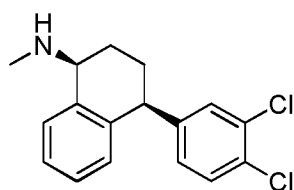
Les traitements ciblés regroupent plusieurs familles de médicaments antitumoraux : les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs de récepteurs à activité tyrosine kinase et les inhibiteurs de l'angiogenèse. Malgré tout l'intérêt de ces thérapies ciblées, les traitements actuels ont montré des résultats limités, en raison de la grande diversité biologique des  
35    cancers et l'apparition de phénomènes de résistance.

La réversion tumorale (1, 3) a récemment émergé comme processus cellulaire à part entière, menant à une reprogrammation de la cellule cancéreuse et à la disparition de son

phénotype malin. Forcer les cellules tumorales à se « réverter » pour qu'elles deviennent « pseudo » normales est une stratégie judicieuse. Le mécanisme de la réversion tumorale, par l'identification de protéine y jouant un rôle majeur, constitue ainsi une voie extrêmement prometteuse pour le développement de nouveaux agents antitumoraux. A ce titre, la TCTP (4) (translationally Controlled Tumour protein), a été identifiée comme étant un des principaux acteurs de la réversion tumorale. En effet, elle est surexprimée dans de nombreuses cellules cancéreuses et elle possède une activité anti-apoptotique en utilisant les voies dépendant de p53/MDM2 et/ou Bcl-xL/Mcl-1. La perte du phénotype malin dans la réversion tumorale passe donc probablement par le rétablissement d'une activité apoptotique normale suite à une inactivation au moins partielle de l'action de la TCTP dans la cellule.

La TCTP est également impliquée dans les mécanismes d'infection de plusieurs parasites, dont *Plasmodium falciparum* responsable de la malaria, et son inhibition permet de prévenir ou traiter les infections induites par ces parasites (6, 7).

La TCTP peut notamment être inhibée par la Sertraline (WO 2004/080445). Malgré l'action antitumorale de la Sertraline sur l'homme, son affinité vis-à-vis de la TCTP reste relativement faible ( $K_d = 198 \mu M$ ). Par conséquent, la dose efficace nécessaire est proche de sa dose maximale tolérée (MTD = 400 mg/jour) et entraîne des effets secondaires indésirables. Ce phénomène a été observé lors d'essais cliniques en phase I/II sur des patients réfractaires ou en rechute atteints de leucémie myéloblastique aigüe (LMA).

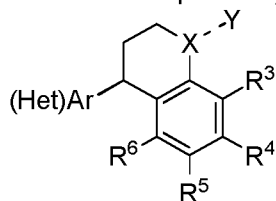


sertraline

La demanderesse a découvert une nouvelle famille de composés dérivés de la sertraline présentant une forte affinité vis-à-vis de la TCTP. Ces composés possèdent également une bonne cytotoxicité sur diverses lignées cellulaires cancéreuses humaines.

## EXPOSE DE L'INVENTION

L'invention a pour objet les composés de formule (I) suivante :



Dans laquelle :

- X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, un atome d'azote ou un radical CH,
- La liaison X--Y et Y sont absents si X représente un atome d'oxygène ou de soufre, la liaison X--Y et Y sont présents si X représente un atome d'azote ou un radical CH,
- Lorsqu'il est présent, Y représente
  - un groupe R si X représente un atome d'azote, dans lequel R représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un groupe aryle, un groupe hétéroaryle, un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcynyle ou un groupe acyle,
  - un atome d'hydrogène ou un groupe -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> si X représente un radical CH, dans lequel R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un groupe aryle, un groupe hétéroaryle, un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcynyle ou un groupe acyle, ou R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons,
- (Het)Ar est un cycle aromatique choisi dans le groupe constitué par les groupes aryles et hétéroaryles,
 

ledit cycle aromatique pouvant être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe -COOR<sup>7</sup>, un groupe -CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un groupe -SR<sup>10</sup>, un groupe CF<sub>3</sub>, un groupe formyle, un groupe OR<sup>11</sup>, un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, avec R<sup>7</sup> représentant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un groupe aryle, un groupe hétéroaryle ou un résidu de sucre, avec R<sup>8</sup> et R<sup>9</sup> représentant, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un groupe aryle, un groupe hétéroaryle, un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcynyle, un résidu de sucre, un résidu d'acide aminé, un résidu de peptide ou R<sup>8</sup> et R<sup>9</sup> forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, avec R<sup>10</sup> représentant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un groupe aryle, un groupe hétéroaryle, un résidu de sucre, un résidu de peptide comprenant au moins une cystéine ou -SR<sup>10</sup> représente un résidu de cystéine, avec R<sup>11</sup> représentant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un groupe aryle ou un groupe benzyle,
- R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> représentent, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, un groupe -SR<sup>14</sup>, un groupe -OR<sup>14</sup> ou un groupe -CF<sub>3</sub>,

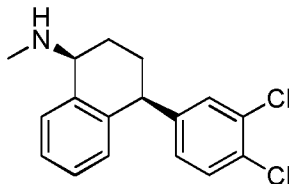
avec  $R^{12}$  et  $R^{13}$  représentant indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ , un groupe aryle, un groupe hétéroaryle, un groupe  $(C_2-C_6)$ alcényle, un groupe  $(C_2-C_6)$ alcynyle ou un groupe acyle, ou  $R^{12}$  et  $R^{13}$  forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons,

avec  $R^{14}$  représentant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ , un groupe aryle, un groupe hétéroaryle, un résidu de sucre, un résidu d'acide aminé ou un résidu de peptide,

- Lorsque Y représente un groupe  $-NR^1R^2$ , les groupes  $-NR^1R^2$  et (Het)Ar sont en conformation cis,
- les fonctions alcool du résidu de sucre et les fonctions amine du résidu d'acide aminé, du résidu de cystéine ou du résidu de peptide étant sous leur forme libre ou protégée,

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,

à l'exception du composé de formule suivante :



pour leur utilisation dans le traitement de maladies prolifératives, de maladies infectieuses, des allergies, d'une inflammation et/ou de l'asthme.

Plus particulièrement, le composé de formule (I) selon l'invention n'est pas la 4-(3,4-dichloro-phényl)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-ylamine ou son sel de chlorhydrate. De préférence, le composé de formule (I) n'est pas la 4-(3,4-dichloro-phényl)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-ylamine ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptable.

## DESCRIPTION DES FIGURES

Figure 1. Western Blot montrant l'expression sur p53, en allant de gauche à droite, du DMSO (témoin), de la sertaline à 10 $\mu$ g (comparatif) et du composé AC014 à 10 $\mu$ g (invention) avec pour témoin l'expression de chacun de ces trois composés sur GAPDH.

Figure 2. Diagramme représentant le poids moyen des tumeurs extraites de souris traitées 12 jours par injection de DMSO (colonne de gauche), de sertraline (colonne centrale) ou du composé AC070 (colonne de droite).

## DEFINITIONS

Par groupement « alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> », on entend, au sens de la présente invention, une chaîne hydrocarbonée monovalente saturée, linéaire ou ramifiée, comportant 1 à 6, de  
5 préférence 1 à 4, atomes de carbone. A titre d'exemple, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, *tert*-butyle, pentyle ou encore hexyle.

Par « aryle », on entend, au sens de la présente invention, un groupement hydrocarboné aromatique, comportant de préférence de 6 à 10 atomes de carbone, et comprenant un  
10 ou plusieurs cycles accolés, comme par exemple un groupement phényle ou naphthyle. Avantageusement, il s'agit du phényle.

Par « hétéroaryle », on entend, au sens de la présente invention, un groupe aromatique comprenant un ou plusieurs, notamment 1 ou 2, cycles hydrocarbonés accolés, dans lequel un ou plusieurs atomes de carbone, avantageusement 1 à 4 et encore plus  
15 avantageusement 1 ou 2, sont chacun remplacés par un hétéroatome tel que par exemple un atome de soufre, d'azote ou d'oxygène. Des exemples de groupes hétéroaryles sont les groupes furyle, thiényle, pyrrolyle, pyridyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, imidazolyle, pyrazolyle, oxadiazolyle, thiadiazolyle, triazolyle, tétrazolyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, triazinyle, quinolyle, isoquinolyle, quinoxalyle,  
20 indyle, benzofuranyle ou encore benzothiophényle. Avantageusement le groupe hétéroaryle est choisi parmi une pyridine, une pyrimidine, une pyrazine, une quinoléine, une isoquinoléine, un indole, un benzofurane et un benzothiophène.

Par « cycle aromatique », on entend, au sens de la présente invention, un groupe aryle ou un groupe hétéroaryle tel que défini précédemment.

25 Par groupement « (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle », on entend, au sens de la présente invention, une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, comportant au moins une double liaison et comportant 2 à 6 atomes de carbone. A titre d'exemple, on peut citer les groupes éthényle ou allyle.

Par groupement « (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcynyle », on entend, au sens de la présente invention, une  
30 chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, comportant au moins une triple liaison et comportant 2 à 6 atomes de carbone. A titre d'exemple, on peut citer les groupes éthyne ou propynyle.

Par « acyle », on entend, au sens de la présente invention, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> ou aryle tel que défini ci-dessus, lié au reste de la molécule par l'intermédiaire d'un  
35 groupement carbonyle (CO). Il peut s'agir en particulier d'un groupement acétyle ou benzoyle.

Par « hétérocycle à 5 ou 6 chaînons », on entend, au sens de la présente invention, un cycle à 5 ou 6 chaînons, saturé ou non, mais non aromatique, et contenant un ou plusieurs, avantageusement 1 à 4, encore plus avantageusement 1 ou 2, hétéroatomes, tels que par exemple des atomes de soufre, azote ou oxygène. Il peut s'agir notamment du groupe pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle ou morpholinyle. Avantageusement, il s'agit d'un groupe pyrrolydinyle ou morpholinyle.

Par « atome d'halogène », on entend, au sens de la présente invention, les atomes de fluor, de chlore, de brome et d'iode.

Par « sucre », on entend au sens de la présente invention, un monosaccharide ou un polysaccharide.

Par « monosaccharide », on entend, au sens de la présente invention, un aldose. Il peut s'agir notamment de l'érythrose, du thréose, du ribose, de l'arabinose, du xylose, du lyxose, de l'allose, de l'altrose, du glucose, du mannose, du gulose, de l'idose, du galactose, ou du talose, sous une forme D ou L. Il s'agit en particulier du glucose.

Par « polysaccharide », on entend, au sens de la présente invention, un enchaînement d'au moins deux motifs monosaccharide tel que défini ci-dessus. Il pourra s'agir en particulier d'un disaccharide (enchaînement de deux motifs monosaccharide), tel que le lactose.

Par « résidu de sucre », on entend, au sens de la présente invention, qu'une molécule de sucre telle que définie ci-dessus, dépourvue d'atome d'oxygène sur sa position anomérique, est liée au reste de la molécule par l'intermédiaire du carbone en position anomérique.

Par « acide aminé », on entend, au sens de la présente invention, un acide carboxylique qui possède également un groupe fonctionnel amine. En particulier on entend tous les acides  $\alpha$ -aminés naturels (par exemple Alanine (Ala), Arginine (Arg), Asparagine (Asn), Acide aspartique (Asp), Cystéine (Cys), Glutamine (Gln), Acide glutamique (Glu), Glycine (Gly), Histidine (His), Isoleucine (Ile), Leucine (Leu), Lysine (Lys), Méthionine (Met), Phénylalanine (Phe), Proline (Pro), Sérine (Ser), Thréonine (Thr), Tryptophane (Trp), Tyrosine (Tyr) et Valine (Val)) sous la forme D ou L, ainsi que les acides aminés non naturels (par exemple la  $\beta$ -alanine, l'allylglycine, la tert-leucine, l'acide 3-amino-adipique, l'acide 2-aminobenzoïque, l'acide 3-aminobenzoïque, l'acide 4-aminobenzoïque, l'acide 2-aminobutanoïque, la 4-amino-1-carboxyméthyl pipéridine, l'acide 1-amino-1-cyclobutanecarboxylique, l'acide 4-aminocyclohexaneacétique, l'acide 1-amino-1-cyclohexanecarboxylique, l'acide (1*R*,2*R*)-2-aminocyclohexanecarboxylique, l'acide (1*R*,2*S*)-2-aminocyclohexanecarboxylique, l'acide (1*S*,2*R*)-2-aminocyclohexanecarboxylique, l'acide (1*S*,2*S*)-2-aminocyclohexanecarboxylique, l'acide 3-aminocyclohexanecarboxylique, l'acide 4-aminocyclohexanecarboxylique, l'acide (1*R*,2*R*)-2-aminocyclopentanecarboxylique, l'acide (1*R*,2*S*)-2-

aminocyclopentanecarboxylique l'acide 1-amino-1-cyclopentanecarboxylique, l'acide 1-amino-1-cyclopropanecarboxylique, l'acide 4-(2-aminoéthoxy)-benzoïque, l'acide 3-aminométhylbenzoïque, l'acide 4-aminométhylbenzoïque, l'acide 2-aminobutanoïque, l'acide 4-aminobutanoïque, l'acide 6-aminohexanoïque, l'acide 1-aminoindane-1-carboxylique, l'acide 4-aminométhyl-phénylacétique, l'acide 4-aminophénylacétique, l'acide 3-amino-2-naphtoïque, l'acide 4-aminophénylbutanoïque, l'acide 4-amino-5-(3-indolyl)-pentanoïque, l'acide (4*R*,5*S*)-4-amino-5-méthylheptanoïque, l'acide (*R*)-4-amino-5-méthylhexanoïque, l'acide (*R*)-4-amino-6-méthylthiohexanoïque, l'acide (*S*)-4-aminopentanoïque, l'acide (*R*)-4-amino-5-phénylpentanoïque, l'acide 4-aminophénylpropionique, l'acide (*R*)-4-aminopimérique, l'acide (4*R*,5*R*)-4-amino-5-hydroxyhexanoïque, l'acide (*R*)-4-amino-5-hydroxypentanoïque, l'acide (*R*)-4-amino-5-(*p*-hydroxyphényl)-pentanoïque, l'acide 8-aminooctanoïque, l'acide (2*S*,4*R*)-4-aminopyrrolidine-2-carboxylique, l'acide (2*S*,4*S*)-4-aminopyrrolidine-2-carboxylique, l'acide azétidine-2-carboxylique, l'acide (2*S*,4*R*)-4-benzyl-pyrrolidine-2-carboxylique, l'acide (*S*)-4,8-diaminooctanoïque, l'acide *tert*-butylglycine, le  $\gamma$ -carboxyglutamate, la  $\beta$ -cyclohexylalanine, la citruline, l'acide 2,3-diamino propionique, l'acide hippurique, l'homocyclohexylalanine, la moleucine, l'homophénylalanine, la 4-hydroxyproline, l'acide indoline-2-carboxylique, l'acide isonipécotique, l' $\alpha$ -méthyl-alanine, l'acide nicopetique, la norleucine, la norvaline, l'acide octahydroindole-2-carboxylique, l'ornithine, la pénicillamine, la phénylglycine, l'acide 4-phényl-pyrrolidine-2-carboxylique, l'acide pipécolique, la propargylglycine, la 3-pyridinylalanine, la 4-pyridinylalanine, l'acide 1-pyrrolidine-3-carboxylique, la sarcosine, les statines, l'acide tétrahydroisoquinoline-1-carboxylique, l'acide 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-3-carboxylique, l'acide tranexamique).

Par « résidu d'acide aminé », on entend, au sens de la présente invention, un acide aminé tel que défini ci-dessus lié au reste de la molécule par sa fonction amine (NH<sub>2</sub>), sa fonction acide carboxylique (COOH) ou tout autre fonctionnalité présente sur l'acide aminé telle qu'une fonction thiol (SH) (par ex. dans le cas d'une cystéine).

Par « résidu de cystéine » on entend, au sens de la présente invention, un acide aminé cystéine lié au reste de la molécule par son atome de soufre.

Par « peptide », on entend, au sens de la présente invention, un enchaînement d'acides aminés (au moins deux) liés entre eux par des liaisons peptidiques (liaisons amides).

Par « résidu de peptide », on entend, au sens de la présente invention, un peptide tel que défini ci-dessus lié au reste de la molécule par sa fonction amine (NH<sub>2</sub>), sa fonction acide (COOH) ou tout autre fonctionnalité présente sur l'acide aminé telle qu'une fonction thiol (SH) (par ex. dans le cas d'une cystéine).

Par « résidu de peptide contenant au moins une cystéine », on entend, au sens de la présente invention, un peptide tel que défini ci-dessus contenant au moins un acide aminé de type cystéine et lié au reste de la molécule par la fonction thiol (SH) de la cystéine.

Par « fonction alcool sous sa forme libre » on entend, au sens de la présente invention, un groupement –OH.

Par « fonction alcool sous sa forme protégée », on entend, au sens de la présente invention, une fonction alcool (OH) dans laquelle l'atome d'hydrogène a été remplacé par un groupement O-protecteur.

Par « groupe O-protecteur », on entend, au sens de la présente invention, tout substituant qui protège le groupe hydroxyle ou carboxyle, c'est à dire un atome d'oxygène réactif, contre les réactions indésirables tels que les groupes O-protecteur décrits dans in "Greene's Protective Groups In Organic Synthesis", 4th edition, 2007, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey. Un groupe hydroxyle protégé par un groupe O-protecteur peut être par exemple un éther, un ester, un carbonate, un acétal et similaire. En particulier, les groupes O-protecteurs comprennent un groupe (C1-C6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs (notamment 1 à 3) atomes d'halogène (tels que des atomes de chlore), tel que les groupes méthyle, éthyle, tert-butyle et 2,2,2-trichloroéthyle ; un groupe aryl-(C1-C6)alkyle, le noyau aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes méthoxy, tel que les groupes benzyle (Bn) et p-methoxybenzyle (PMB) ; un groupe trityle de formule  $-\text{CAr}^1\text{Ar}^2\text{Ar}^3$ , tel que les groupes triphénylméthyle (aussi appelé trityle - Tr), (4-méthoxyphényl)diphénylméthyle (aussi appelé méthoxytrityle - NMT) et bis-(4-méthoxyphényl)phénylméthyle (aussi appelé diméthoxytrityle - DMT) ; un groupe méthyle substitué de formule  $\text{CH}_2\text{ORGP}^2$  ou  $\text{CH}_2\text{SRGP}^2$  (en particulier  $\text{CH}_2\text{ORGP}^2$ ), tel que les groupes méthoxyméthyle (MOM), benzyloxyméthyle, 2-méthoxyéthoxyméthyle (MEM), 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle et méthylthiométhyle ; un groupe éthyle substitué de formule  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ORGP}^2$  ou  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SRGP}^2$  (en particulier  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ORGP}^2$ ), tel que le groupe éthoxyéthyle (EE) ; un groupe silyle de formule  $-\text{SiRGP}^3\text{RGP}^4\text{RGP}^5$ , tel que les groupes triméthylsilyle (TMS), triéthylsilyle (TES), t-butyldiméthylsilyle (TBS ou TBDMS) et t-butyldiphénylsilyle (TBDPS) ; un groupe carbonyle de formule  $\text{CO-RGP}^6$ , tel que les groupes acétyle (Ac), pivaloyle (Piv ou Pv) et benzoyle (Bz), ou de formule  $-\text{CO}_2\text{-RGP}^7$ , tel que les groupes allyloxy-carbonyl (Alloc) et 9-fluorénylméthoxy-carbonyl (Fmoc) ; ou un groupe tétrahydropyranyle (THP) ou tétrahydrofuranyle ;

avec  $\text{Ar}^1$ ,  $\text{Ar}^2$  et  $\text{Ar}^3$  représentant, indépendamment les uns des autres, un aryle, tel que phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes méthoxy ;  $\text{RGP}^2$  représentant un groupe (C1-C6)alkyle (tel que méthyle ou éthyle) éventuellement substitué par un groupe aryle (tel que phényle), (C1-C6)alcoxy (tel que méthoxy) ou trialkylsilyle (tel que  $\text{SiMe}_3$ ) ;  $\text{RGP}^3$ ,  $\text{RGP}^4$  et  $\text{RGP}^5$  représentant, indépendamment les uns des autres, un groupe (C1-C6)alkyle ou aryle (tel que phényle) ; et  $\text{RGP}^6$  et  $\text{RGP}^7$  représentant, indépendamment l'un de l'autre, un groupe (C1-C6)alkyle, (C2-C6)alcényle, aryle, aryl-(C1-C6)alkyle ou 9-fluorénylméthyle.

En particulier, il s'agit d'un groupe benzyle (Bn) ou acétyle (Ac).

Par « fonction amine sous sa forme libre » on entend un groupement  $\text{-NH}_2$  ou un groupement NH qui n'est pas substitué par un groupement N-protecteur.

Par « fonction amine sous sa forme protégée », on entend au sens de la présente invention, une fonction amine (NH) dans laquelle l'atome d'hydrogène a été remplacé par un groupement N-protecteur.

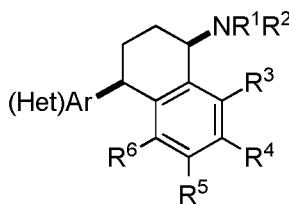
Par « groupe N-protecteur », on entend, au sens de la présente invention, tout substituant qui protège le groupe  $\text{NH}_2$  contre les réactions indésirables tels que les groupes N-protecteur décrits dans in "Greene's Protective Groups In Organic Synthesis", 4th edition, 2007, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey. Une fonction amine protégée par un

groupe N-protecteur peut être par exemple un carbamate, un amide, un sulfonamide, un dérivé N-alkylé, un dérivé amino acétale, un dérivé N-benzylé, un dérivé imine, un dérivé énamine ou un dérivé N-hétéroatome. En particulier, les groupes N-protecteurs comprennent un groupe formyle ; un groupe aryle, tel que phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes méthoxy, tel que le groupe p-méthoxyphényle (PMP); un groupe aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, tel que benzyle, le noyau aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes méthoxy, tel que les groupes benzyle (Bn), p-methoxybenzyle (PMB) et 3,4-diméthoxybenzyle (DMPM) ; un groupe  $\text{-CO-RGP}^8$  tel que les groupes acétyl (Ac), pivaloyl (Piv ou Pv), benzoyl (Bz) et p-méthoxybenzylcarbonyl (Moz) ; un groupe  $\text{-CO}_2\text{-RGP}^8$  tel que les groupes tbutyloxycarbonyl (Boc), trichloroéthoxycarbonyl (TROC), allyloxycarbonyl (Alloc), benzyloxycarbonyl (Cbz or Z) et 9-fluorénylméthylloxycarbonyl (Fmoc) ; un groupe  $\text{-SO}_2\text{-RGP}^8$  tel que les groupes phénylsulfonyl, tosyl (Ts ou Tos) et 2 nitrobenzènesulfonyl (aussi appelé nosyl - Nos or Ns) ; et similaire,

avec  $\text{RGP}^8$  représentant un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs aromes d'halogènes tels que F ou Cl ; un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle tel qu'un groupe allyl ; un groupe aryle, tel que phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes OMe (méthoxy) et NO<sub>2</sub> (nitro) ; un groupe aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, tel que benzyle, le noyau aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes méthoxy ; ou un groupe 9-fluorénylméthyle.

En particulier, il s'agit d'un groupe acétyl (Ac).

Par « les groupes  $\text{-NR}^1\text{R}^2$  et (Het)Ar sont en conformation cis », on entend, au sens de la présente invention, que les deux groupes  $\text{-NR}^1\text{R}^2$  et (Het)Ar sont situés du même côté du cycle 1,2,3,4-tetrahydronaphtyle du composé selon la formule (I). Ainsi, lorsque Y représente un groupe  $\text{-NR}^1\text{R}^2$  et que les groupes  $\text{-NR}^1\text{R}^2$  et (Het)Ar sont en conformation cis, le composé de formule (I) selon l'invention a la formule suivante :



Dans la présente invention, on entend désigner 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.

On entend désigner par « sel pharmaceutiquement acceptable » d'un composé, un sel qui est pharmaceutiquement acceptable, comme défini ici, et qui possède l'activité pharmacologique souhaitée du composé parent.

Les sels pharmaceutiquement acceptables comprennent notamment :

- (1) les sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable formés avec des acides inorganiques pharmaceutiquement acceptables 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 pharmaceutiquement acceptables 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

- (2) les sels d'addition de base pharmaceutiquement acceptable formés lorsqu'un proton acide présent dans le composé parent est soit remplacé par un ion métallique, par exemple un ion de métal alcalin, un ion de métal alcalino-terreux ou un ion d'aluminium ; soit coordonné avec une base organique pharmaceutiquement acceptable telle que la diéthanolamine, l'éthanolamine, N-méthylglucamine, la triéthanolamine, la trométhamine et similaires ; ou avec une base inorganique pharmaceutiquement acceptable telle que l'hydroxyde d'aluminium, l'hydroxyde de calcium, l'hydroxyde de potassium, le carbonate de sodium, l'hydroxyde de sodium et similaires.

Avantageusement, le sel pharmaceutiquement acceptable est un chlorhydrate.

Par « maladie proliférative », on entend une maladie dans laquelle les cellules prolifèrent de manière incontrôlée.

Par « maladie infectieuse », on entend toute infection, et en particuliers les infections dues à des parasites, encore appelée infections parasitaires. Un exemple d'une telle infection est la malaria.

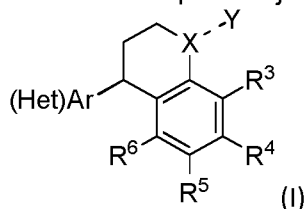
Par « un niveau de TCTP surexprimé » on entend que le niveau d'expression de TCTP dans la cellule, en particulier une cellule cancéreuse, est plus élevé que le niveau d'expression de la TCTP dans une cellule saine, en particulier une cellule non cancéreuse.

Par « prise en charge » d'une maladie on entend la prévention et/ou le traitement de la maladie et/ou de ses manifestations.

Par « 4-(3, 4-dichloro-phényl)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-ylamine » on entend tous les énantiomères et diastéréoisomères de la molécule (incluant la sertraline), seuls ou en combinaison.

## DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

L'invention a pour objet les composés de formule (I) suivante :



telle que définie ci-dessus pour leur utilisation dans le traitement de maladies prolifératives, de maladies infectieuses, des allergies, d'une inflammation et/ou de l'asthme.

20

D'une manière surprenante, il a été découvert que les composés selon l'invention présentent une affinité avec la protéine TCTP. Ils peuvent donc être utilisés dans le traitement de maladies prolifératives, notamment dans le traitement du cancer, en tant qu'agents antitumoraux. Ils peuvent également être utilisés dans le traitement des maladies infectieuses, notamment des maladies infectieuses parasitaires telles que la malaria.

25

D'une manière générale, les composés selon l'invention peuvent être utilisés dans le traitement ou la prévention de toute maladie ou infection qui nécessite, pour sa prise en charge, d'inhiber la TCTP.

30

De plus, les composés selon l'invention présentent une affinité forte, puisque de l'ordre du micromolaire, vis-à-vis de la protéine TCTP. Ainsi, alors que pour la sertraline, la dose efficace nécessaire avoisine sa dose maximale tolérée (MTD), les concentrations à utiliser chez l'animal ou l'homme avec les composés selon l'invention peuvent être réduites par

rapport aux concentrations nécessaires en sertraline. Les doses efficaces nécessaires sont alors diminuées, amenant à une plus grande différence avec les doses maximales tolérées. L'utilisation des composés selon l'invention est donc possible chez l'homme et l'animal. De plus, cette amélioration de l'affinité des composés selon l'invention permet aussi de réduire les effets secondaires indésirables. Avantageusement, l'affinité des composés selon l'invention vis-à-vis de la protéine TCTP est comprise entre 1pM et 200 μM, avantageusement entre 1pM et 195 μM, de préférence entre 1 nM et 200 μM, avantageusement entre 1 nM et 195 μM, voire entre 1 nM et 150 μM.

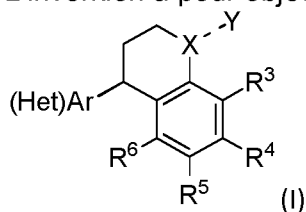
En lien avec leur affinité de l'ordre du micromolaire vis-à-vis de la protéine TCTP, les composés selon l'invention sont également capables d'induire la surexpression de p53 (1, 5). La protéine p53 est une protéine facteur de transcription qui régule notamment certaines fonctions cellulaires importantes comme la mitose ou la mort programmée. Elle joue également un rôle majeur dans la réversion tumorale. Son activation peut impliquer soit la réversion tumorale des cellules cancéreuses soit leur apoptose. L'induction de la surexpression de p53 par les composés selon l'invention indique ainsi que les composés selon l'invention peuvent être utilisés en tant qu'agent antitumoraux et qu'ils semblent agir notamment à travers un mécanisme de réversion tumorale.

Les composés selon l'invention présentent ainsi une classe thérapeutique innovante d'agents antitumoraux en agissant notamment par un mécanisme de réversion tumorale.

Les composés selon l'invention sont donc particulièrement adaptés au traitement du cancer, en particulier du cancer dans lesquels la TCTP est sur-exprimée.

#### Composés de formule (I) pour leur utilisation selon l'invention

L'invention a pour objet les composés de formule (I) suivante :



telle que définie ci-dessus pour leur utilisation dans le traitement de maladies prolifératives, de maladies infectieuses des allergies, d'une inflammation et/ou de l'asthme.

Le composé 4-(3,4-dichloro-phényl)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-ylamine ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptable, notamment son sel de chlorhydrate, est exclu de la formule (I). Ceci inclut tout diastéréoisomère ou énantiomère de ce composé, seul ou en mélange. En particulier, la sertraline est exclue.

Selon un premier mode de réalisation de l'invention, X représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre, Y étant absent.

Dans une première variante du premier mode de réalisation, X représente un atome d'oxygène.

- 5 Dans une seconde variante du premier mode de réalisation, X représente un atome de soufre.

Selon un second mode de réalisation de l'invention, X représente un atome d'azote ou un radical CH, Y étant présent.

- 10 Dans une première variante du second mode de réalisation, X représente un atome d'azote et Y est présent. Y représente alors un groupe R. En particulier R représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, ou un groupe acyle.

En particulier, R représente un atome d'hydrogène.

- 15 Dans une seconde variante du second mode de réalisation, X représente un radical CH et Y est présent.

Avantageusement, Y représente un atome d'hydrogène.

Avantageusement, Y représente un groupe -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>.

Avantageusement, lorsque R<sup>1</sup> ou R<sup>2</sup> est un groupe acyle, il est choisi parmi un benzoyle et un acétyle.

- 20 Avantageusement, lorsque R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> représente une pyrrolydine ou une morpholine.

En particulier, lorsque Y représente un groupe -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> et/ou R<sup>2</sup> représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe acyle.

- De préférence, lorsque Y représente un groupe -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> représente un groupe acyle,  
25 de préférence un groupe acétyle, et avantageusement R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène.

- Dans l'un quelconque de ces modes de réalisation, selon une variante de l'invention, lorsque (Het)Ar est un aryle, il est avantageusement choisi parmi un phényle et un  
30 naphtyle. Le groupe aryle ainsi défini peut être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe -COOR<sup>7</sup>, un groupe -CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un groupe -SR<sup>10</sup>, et un groupe CF<sub>3</sub>, un groupe formyle, un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alcényle avec R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> et R<sup>10</sup> tels que décrits précédemment, le groupe aryle n'étant en particulier pas substitué par plus d'un atome d'halogène. En particulier, le groupe aryle  
35 peut être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe -COOR<sup>7</sup>, un groupe -CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un groupe -SR<sup>10</sup>, et un groupe CF<sub>3</sub>, avec R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> et R<sup>10</sup> tels que décrits précédemment, le groupe aryle n'étant pas substitué par plus d'un atome d'halogène.

Avantageusement, lorsque (Het)Ar est un phényle, il est non substitué ou substitué en position *mé*ta ou *para* par l'un quelconque des groupes décrits précédemment.

Avantageusement, lorsque l'aryle est substitué par un atome d'halogène, l'atome d'halogène est choisi parmi un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode. En particulier, il est choisi parmi un atome de chlore, de brome et d'iode.

Dans l'un quelconque de ces modes de réalisation, selon une variante de l'invention, lorsque (Het)Ar est un hétéroaryle, il est choisi parmi une pyridine, une pyrimidine, une pyrazine, une quinoléine, une isoquinoléine, un indole, un benzofurane et un benzothiophène. Le groupe hétéroaryle ainsi défini peut être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe -COOR<sup>7</sup>, un groupe -CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un groupe -SR<sup>10</sup>, un groupe CF<sub>3</sub>, un groupe formyle, un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alcényle, avec R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> et R<sup>10</sup> tels que décrits précédemment, le groupe hétéroaryle n'étant en particulier pas substitué par plus d'un atome d'halogène. En particulier, le groupe aryle peut être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe -COOR<sup>7</sup>, un groupe -CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un groupe -SR<sup>10</sup>, et un groupe CF<sub>3</sub>, avec R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> et R<sup>10</sup> tels que décrits précédemment, le groupe hétéroaryle n'étant en particulier pas substitué par plus d'un atome d'halogène. En particulier, l'hétéroaryle n'est pas substitué.

Dans l'un quelconque des modes de réalisation et des variantes de l'invention, avantageusement, selon une autre variante de l'invention, le cycle aromatique Het(Ar) est substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe -COOR<sup>7</sup>, et un groupe -CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> avec R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> et R<sup>9</sup> tels que décrits précédemment, le cycle aromatique Het(Ar) n'étant pas substitué par plus d'un atome d'halogène.

Dans l'un quelconque des modes de réalisation et des variantes de l'invention, avantageusement, lorsque le cycle aromatique Het(Ar) est substitué par un atome d'halogène, l'atome d'halogène est choisi parmi un atome de fluor, de chlore, de brome et d'iode. En particulier, il est choisi parmi un atome de chlore, de brome et d'iode, de préférence il est choisi parmi un atome de brome et d'iode.

Dans l'un quelconque des modes de réalisation et des variantes de l'invention, lorsque le cycle aromatique est substitué par un groupe -COOR<sup>7</sup>, R<sup>7</sup> représente avantageusement un groupe méthyle, un groupe éthyle ou un groupe isopropyle.

Dans l'un quelconque des modes de réalisation et des variantes de l'invention, lorsque le cycle aromatique est substitué par un groupe -CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> et lorsque R<sup>8</sup> et/ou R<sup>9</sup> représentent un résidu de sucre, le sucre est avantageusement choisi parmi le glucose, le mannose, l'arabinose ou le galactose. Lorsque R<sup>8</sup> et R<sup>9</sup> forment ensemble avec l'atome

d'azote qui les porte un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons,  $-NR^8R^9$  représente avantageusement une pyrrolidine ou une morpholine.

Dans l'un quelconque des modes de réalisation et des variantes de l'invention, lorsque le cycle aromatique est substitué par un groupe  $-SR^{10}$  et lorsque  $R^{10}$  représente un résidu de  
 5 sucre, le sucre est avantageusement choisi parmi le glucose, le mannose, l'arabinose ou le galactose.

Dans l'un quelconque des modes de réalisation et des variantes de l'invention, avantageusement, selon une variante de l'invention, les groupes  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$   
 10 représentent un atome d'hydrogène.

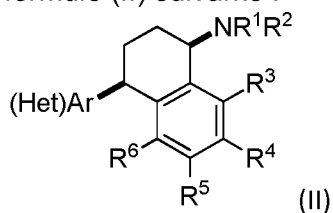
Dans l'un quelconque des modes de réalisation et des variantes de l'invention, avantageusement, selon une autre variante de l'invention,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  représentent, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe  $-NR^{12}R^{13}$ , un groupe  $-SR^{14}$ , un groupe  $-OR^{14}$ , un groupe  $-CF_3$ .

15 Avantageusement  $R^{14}$  représente un groupe méthyle.

Avantageusement, lorsque  $R^{14}$  représente un résidu de sucre, le sucre est choisi parmi le glucose, le mannose, l'arabinose ou le galactose.

#### Composés de formule (II) pour leur utilisation selon l'invention

20 Des composés de formule (I) préférés selon l'invention sont des composés répondant à la formule (II) suivante :



Dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  et Het(Ar) sont tels que définis précédemment pour les composés de formule (I),

25 pour leur utilisation dans le traitement de maladies prolifératives, notamment du cancer, de maladies infectieuses, des allergies, d'une inflammation et/ou de l'asthme.

En particulier,  $R^1$  et/ou  $R^2$  représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe acyle.

30 Avantageusement, lorsque  $R^1$  ou  $R^2$  est un groupe acyle, il est choisi parmi un benzoyle et un acétyle.

De préférence,  $R^1$  représente un groupe acyle, de préférence un groupe acétyle, et avantageusement  $R^2$  représente un atome d'hydrogène.

Selon une variante de l'invention pour les composés de formule (II), lorsque (Het)Ar est un aryle, il est avantageusement choisi parmi un phényle ou un naphthyle. Le groupe aryle ainsi défini peut être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe -COOR<sup>7</sup>, un groupe -CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un  
 5 groupe -SR<sup>10</sup>, et un groupe CF<sub>3</sub>, un groupe formyle, un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alcényle avec R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> et R<sup>10</sup> tels que décrits précédemment, le groupe aryle n'étant en particulier pas substitué par plus d'un atome d'halogène. En particulier, le groupe aryle peut être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe -COOR<sup>7</sup>, un groupe -CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un  
 10 groupe -SR<sup>10</sup>, et un groupe CF<sub>3</sub>, avec R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> et R<sup>10</sup> tels que décrits précédemment, le groupe aryle n'étant en particulier pas substitué par plus d'un atome d'halogène.

Avantageusement, lorsque (Het)Ar est un phényle, il est non substitué ou substitué en position *méta* ou *para* par l'un des quelconques groupes décrits précédemment.

Lorsque l'aryle est substitué par un atome d'halogène, l'atome d'halogène est  
 15 avantageusement choisi parmi un atome de fluor, de chlore, de brome et d'iode. En particulier, il est choisi parmi un atome de chlore, de brome et d'iode, de préférence il est choisi parmi un atome de brome et d'iode, de préférence il est choisi parmi un atome de brome et d'iode.

Selon une variante de l'invention pour les composés de formule (II), lorsque (Het)Ar est  
 20 un hétéroaryle, il est avantageusement choisi parmi une pyridine, une pyrimidine, une pyrazine, une quinoléine, une isoquinoléine, un indole, un benzofurane et un benzothiophène.

Le groupe hétéroaryle ainsi défini peut être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe -COOR<sup>7</sup>, un groupe -CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, un groupe alkyle  
 25 en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un groupe -SR<sup>10</sup>, et un groupe CF<sub>3</sub>, un groupe formyle, un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alcényle avec R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> et R<sup>10</sup> tels que décrits précédemment, le groupe hétéroaryle n'étant en particulier pas substitué par plus d'un atome d'halogène. En particulier, le groupe hétéroaryle peut être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe -COOR<sup>7</sup>, un groupe -CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à  
 30 C<sub>6</sub>, un groupe -SR<sup>10</sup>, et un groupe CF<sub>3</sub>, avec R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> et R<sup>10</sup> tels que décrits précédemment, le groupe hétéroaryle n'étant en particulier pas substitué par plus d'un atome d'halogène. En particulier, l'hétéroaryle n'est pas substitué.

Dans l'une quelconque des variantes de l'invention pour les composés de formule (II), avantageusement, selon une autre variante de l'invention, le cycle aromatique Het(Ar) est  
 35 substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe -COOR<sup>7</sup>, et un groupe -CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> avec R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> et R<sup>9</sup> tels que décrits précédemment, le cycle aromatique Het(Ar) n'étant pas substitué par plus d'un atome d'halogène.

Dans l'une quelconque des variantes de l'invention pour les composés de formule (II), lorsque le cycle aromatique Het(Ar) est substitué par un atome d'halogène, l'atome d'halogène est avantageusement choisi parmi un atome de fluor, de chlore, de brome et d'iode. En particulier, il est choisi parmi un atome de chlore, de brome et d'iode, de

5 préférence il est choisi parmi un atome de brome et d'iode.

Dans l'une quelconque des variantes de l'invention pour les composés de formule (II), lorsque le cycle aromatique est substitué par un groupe  $-\text{COOR}^7$ ,  $\text{R}^7$  représente avantageusement un groupe méthyle, un groupe éthyle ou un groupe isopropyle.

Dans l'une quelconque des variantes de l'invention pour les composés de formule (II),

10 lorsque le cycle aromatique est substitué par un groupe  $-\text{CONR}^8\text{R}^9$  et lorsque  $\text{R}^8$  et/ou  $\text{R}^9$  représentent un résidu de sucre, le sucre est avantageusement choisi parmi le glucose, le mannose, l'arabinose ou le galactose. Lorsque  $\text{R}^8$  et  $\text{R}^9$  forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons,  $-\text{NR}^8\text{R}^9$  représente avantageusement une pyrrolydine ou une morpholine.

15 Dans l'une quelconque des variantes de l'invention pour les composés de formule (II), lorsque le cycle aromatique est substitué par un groupe  $-\text{SR}^{10}$  et lorsque  $\text{R}^{10}$  représente un résidu de sucre, le sucre est avantageusement choisi parmi le glucose, le mannose, l'arabinose ou le galactose.

20 Dans l'une quelconque des variantes de l'invention pour les composés de formule (II), avantageusement, selon une variante de l'invention, les groupes  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  représentent un atome d'hydrogène.

Dans l'une quelconque des variantes de l'invention pour les composés de formule (II), avantageusement, selon une autre variante de l'invention,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  représentent,

25 indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe  $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ , un groupe  $-\text{SR}^{14}$ , un groupe  $-\text{OR}^{14}$ , un groupe  $-\text{CF}_3$ .

Avantageusement  $\text{R}^{14}$  représente un groupe méthyle.

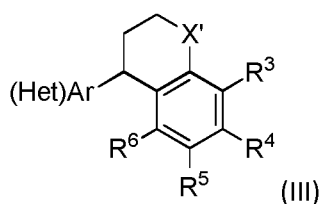
Avantageusement, lorsque  $\text{R}^{14}$  représente un résidu de sucre, le sucre est choisi parmi le glucose, le mannose, l'arabinose ou le galactose.

30

En particulier, Het(Ar) représente un naphthalène ou un phényle substitué par un atome de brome, un atome d'iode ou un groupement  $-\text{COOiPr}$ .

#### Composés de formule (III) pour leur utilisation selon l'invention

35 Dans un autre mode de réalisation, des composés de formule (I) avantageux selon l'invention sont des composés de formule (III) suivante :



Dans laquelle :

- X' représente CH<sub>2</sub>, O, S ou N-R,
- R, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> et Het(Ar) sont tels que définis précédemment pour les composés de formule (I),

pour leur utilisation dans le traitement de maladies prolifératives, notamment du cancer, de maladies infectieuses, des allergies, d'une inflammation et/ou de l'asthme.

Selon un premier mode de réalisation de l'invention pour les composés de formule (III), X' représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre.

Dans une première variante de ce premier mode de réalisation, X' représente un atome d'oxygène.

Dans une seconde variante de ce premier mode de réalisation, X' représente un atome de soufre.

Selon un second mode de réalisation de l'invention pour les composés de formule (III), X' représente N-R ou CH<sub>2</sub>.

Dans une première variante de ce second mode de réalisation, X' représente N-R. En particulier R représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, ou un groupe acyle.

En particulier, R représente un atome d'hydrogène et X' représente donc NH.

Dans une seconde variante de ce second mode de réalisation, X' représente CH<sub>2</sub>.

Selon une variante de l'invention pour les composés de formule (III), lorsque (Het)Ar est un aryle, il est avantageusement choisi parmi un phényle ou un naphthyle. Le groupe aryle ainsi défini peut être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe -COOR<sup>7</sup>, un groupe -CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un groupe -SR<sup>10</sup>, et un groupe CF<sub>3</sub>, un groupe formyle, un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alcényle, avec R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> et R<sup>10</sup> tels que décrits précédemment, le groupe aryle n'étant en particulier pas substitué par plus d'un atome d'halogène. En particulier, le groupe aryle peut être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe -COOR<sup>7</sup>, un groupe -CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un groupe -SR<sup>10</sup>, et un groupe CF<sub>3</sub>, avec R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> et R<sup>10</sup> tels que décrits précédemment, le groupe aryle n'étant en particulier pas substitué par plus d'un atome d'halogène.

Avantageusement, lorsque (Het)Ar est un phényle, il est non substitué ou substitué en position *méta* ou *para* par l'un des quelconques groupes décrits précédemment.

Lorsque l'aryle est substitué par un atome d'halogène, l'atome d'halogène est avantageusement choisi parmi un atome de fluor, de chlore, de brome et d'iode. En particulier, il est choisi parmi un atome de chlore, de brome et d'iode, de préférence il est choisi parmi un atome de brome et d'iode.

Selon une variante de l'invention pour les composés de formule (III), lorsque (Het)Ar est un hétéroaryle, il est avantageusement choisi parmi une pyridine, une pyrimidine, une pyrazine, une quinoléine, une isoquinoléine, un indole, un benzofurane et un benzothiophène. Le groupe hétéroaryle ainsi défini peut être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe -COOR<sup>7</sup>, un groupe -CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un groupe -SR<sup>10</sup>, et un groupe CF<sub>3</sub>, un groupe formyle, un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alcényle, avec R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> et R<sup>10</sup> tels que décrits précédemment, le groupe hétéroaryle n'étant en particulier pas substitué par plus d'un atome d'halogène. En particulier, le groupe hétéroaryle peut être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe -COOR<sup>7</sup>, un groupe -CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un groupe -SR<sup>10</sup>, et un groupe CF<sub>3</sub>, avec R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> et R<sup>10</sup> tels que décrits précédemment, le groupe hétéroaryle n'étant en particulier pas substitué par plus d'un atome d'halogène. En particulier, l'hétéroaryle n'est pas substitué.

Dans l'un quelconque des modes de réalisation et des variantes de l'invention pour les composés de formule (III), avantageusement, selon une autre variante de l'invention, le cycle aromatique Het(Ar) est substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe -COOR<sup>7</sup>, et un groupe -CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> avec R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> et R<sup>9</sup> tels que décrits précédemment, le cycle aromatique Het(Ar) n'étant pas substitué par plus d'un atome d'halogène.

Dans l'un quelconque des modes de réalisation et des variantes de l'invention pour les composés de formule (III), lorsque le cycle aromatique est substitué par un atome d'halogène, l'atome d'halogène est avantageusement choisi parmi un atome de fluor, de chlore, de brome et d'iode. En particulier, il est choisi parmi un atome de chlore, de brome et d'iode, de préférence il est choisi parmi un atome de brome et d'iode.

Dans l'un quelconque des modes de réalisation et des variantes de l'invention pour les composés de formule (III), lorsque le cycle aromatique Het(Ar) est substitué par un groupe -COOR<sup>7</sup>, R<sup>7</sup> représente avantageusement un groupe méthyle, un groupe éthyle ou un groupe isopropyle.

Dans l'un quelconque des modes de réalisation et des variantes de l'invention pour les composés de formule (III), lorsque le cycle aromatique Het(Ar) est substitué par un groupe -CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> et lorsque R<sup>8</sup> et/ou R<sup>9</sup> représentent un résidu de sucre, le sucre est

avantageusement choisi parmi le glucose, le mannose, l'arabinose ou le galactose. Lorsque  $R^8$  et  $R^9$  forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons,  $-NR^8R^9$  représente en particulier une pyrrolidine ou une morpholine.

Dans l'un quelconque des modes de réalisation et des variantes de l'invention pour les composés de formule (III), lorsque le cycle aromatique Het(Ar) est substitué par un groupe  $-SR^{10}$  et lorsque  $R^{10}$  représente un résidu de sucre, le sucre est avantageusement choisi parmi le glucose, le mannose, l'arabinose ou le galactose.

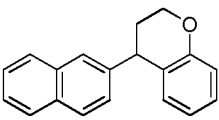
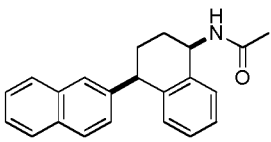
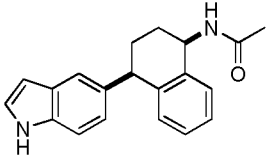
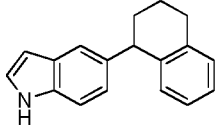
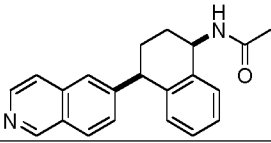
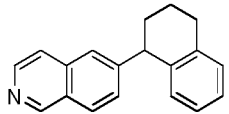
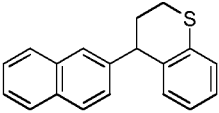
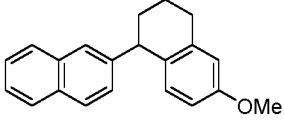
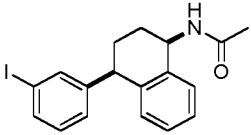
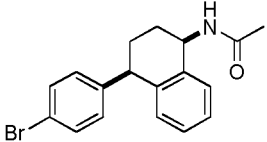
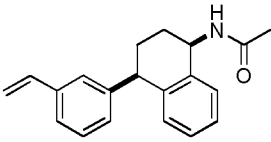
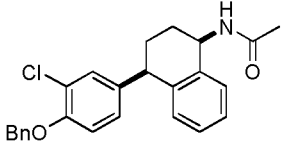
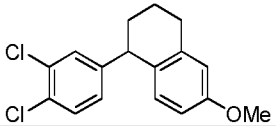
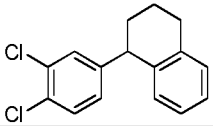
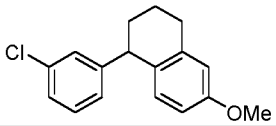
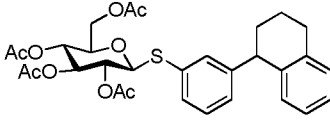
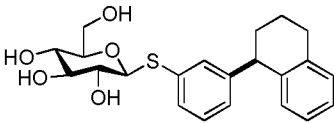
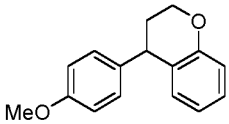
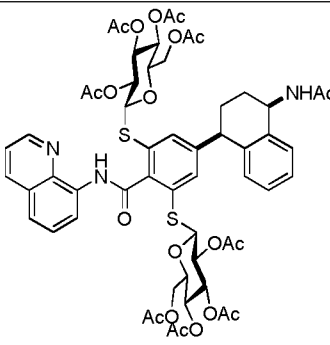
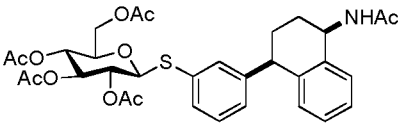
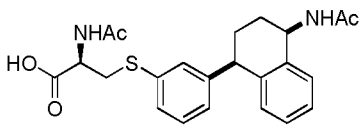
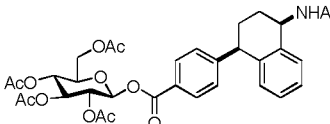
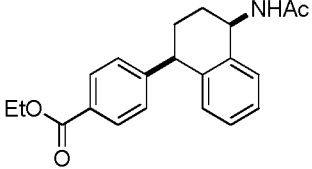
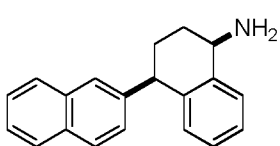
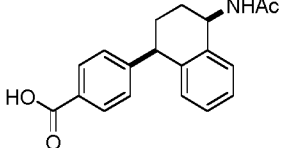
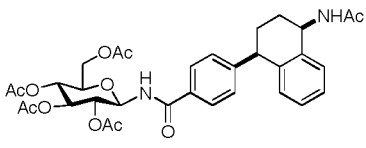
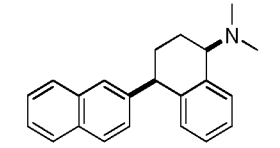
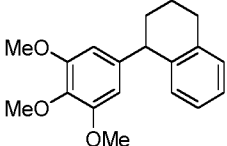
Dans l'un quelconque des modes de réalisation et des variantes de l'invention pour les composés de formule (III), avantageusement, selon une variante de l'invention, les groupes  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  représentent un atome d'hydrogène.

Dans l'un quelconque des modes de réalisation et des variantes de l'invention pour les composés de formule (III), avantageusement, selon une autre variante de l'invention,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  représentent, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe  $-NR^{12}R^{13}$ , un groupe  $-SR^{14}$ , un groupe  $-OR^{14}$ , un groupe  $-CF_3$ . Avantageusement  $R^{14}$  représente un groupe méthyle.

Avantageusement, lorsque  $R^{14}$  représente un résidu de sucre, le sucre est choisi parmi le glucose, le mannose, l'arabinose ou le galactose.

Les composés de la présente invention pour leur utilisation dans le traitement de maladies prolifératives, notamment du cancer, de maladies infectieuses, notamment de maladies infectieuses parasitaires, des allergies, d'une inflammation et/ou de l'asthme sont de préférence choisis parmi :

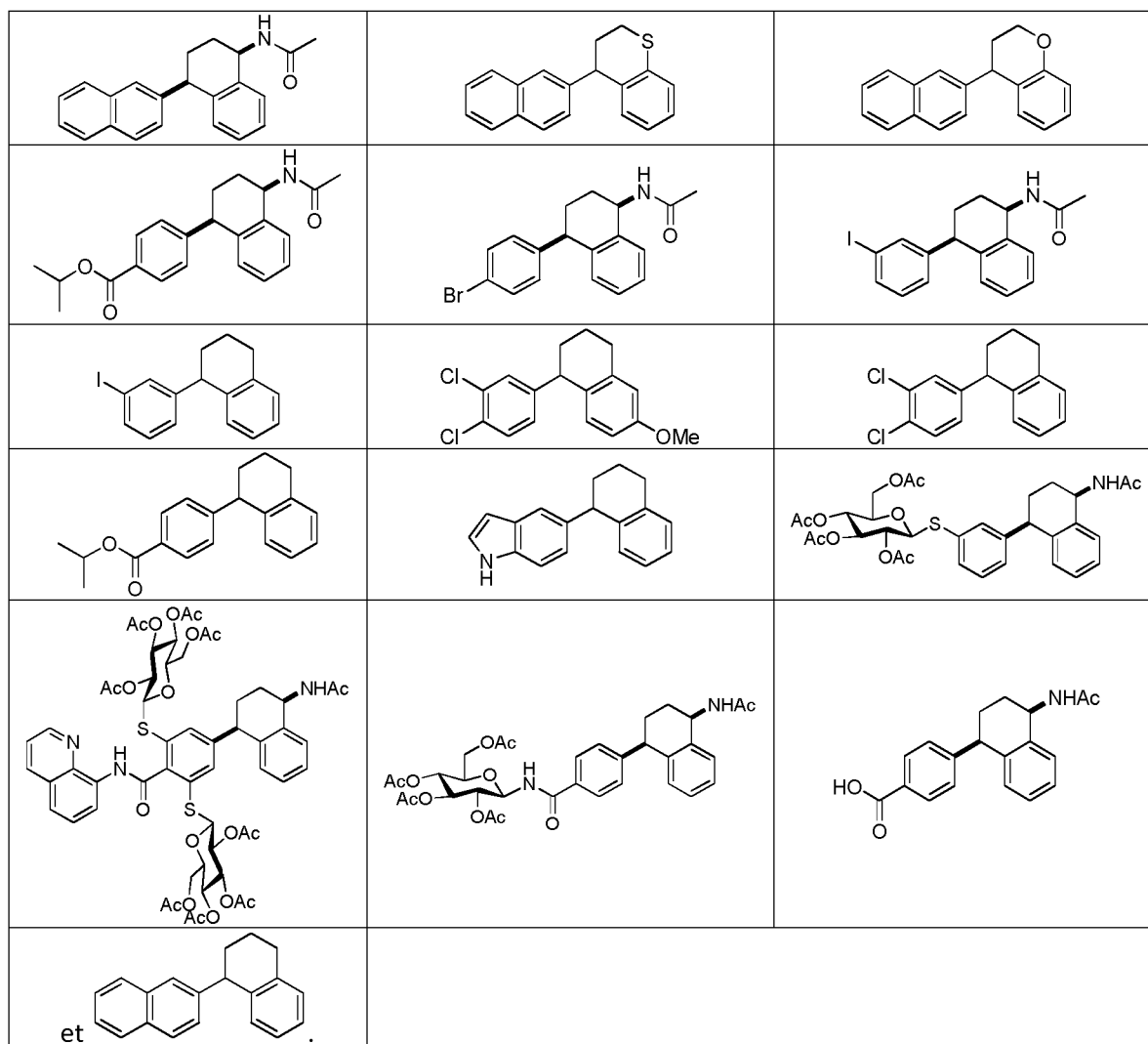
|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

|                                                                                     |                                                                                      |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|    |     |    |
|    |     |    |
|    |     |    |
|    |     |    |
|    |     |    |
|   |   |   |
|  |  |  |
|  |   |  |
|  |  |  |
|  |                                                                                      |                                                                                       |

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, tels que les chlorhydrates.

Les composés de la présente invention pour leur utilisation dans le traitement de maladies prolifératives, notamment du cancer, de maladies infectieuses, notamment de maladies infectieuses parasitaires, des allergies, d'une inflammation et/ou de l'asthme sont de

5 préférence choisis parmi :



et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, tels que les chlorhydrates.

#### Utilisations selon la présente invention

10 L'invention a pour objet les composés selon l'invention qui peuvent être utilisés dans le traitement de toute maladie qui nécessite pour sa prise en charge d'inhiber la TCTP.

Dans une première variante, la maladie est une maladie proliférative telle que le cancer, le psoriasis, de préférence le cancer.

Dans une deuxième variante, la maladie est une maladie infectieuse, en particulier une maladie infectieuse parasitaire telle que la malaria (8).

Dans une troisième variante, la maladie est une allergie, une inflammation ou l'asthme (9 – 14).

5

En particulier, l'invention a pour objet les composés selon l'invention qui peuvent être utilisés dans le traitement des maladies prolifératives, en particulier le cancer et le psoriasis, plus particulièrement le cancer, le traitement des maladies infectieuses, en particulier la malaria, et/ou le traitement des allergies, d'une inflammation et/ou de l'asthme. Plus particulièrement, l'invention a pour objet les composés selon l'invention pour leur utilisation dans le traitement d'un cancer ou de la malaria.

Avantageusement, l'invention a pour objet les composés selon l'invention qui peuvent être utilisés dans le traitement du cancer par inhibition de la protéine TCTP, en particulier dans le traitement du cancer par réversion tumorale.

En effet, les composés selon l'invention présentent une inhibition améliorée de la protéine TCTP par rapport à la sertraline et induisent une surexpression de la protéine p53. L'inhibition de la protéine TCTP et la surexpression de la protéine p53 sont notamment deux caractéristiques du mécanisme de réversion tumorale.

En particulier, l'invention a pour objet les composés selon l'invention pour leur utilisation dans le traitement du cancer, en particulier un cancer dans lequel la protéine TCTP est surexprimée. Parmi les cancers, on peut citer de manière non limitative les leucémies, les lymphomes, les sarcomes, le cancer du foie, le cancer du pancréas, le cancer du poumon, le cancer de l'estomac, le cancer de l'œsophage, le cancer du rein, le cancer de la plèvre, le cancer de la thyroïde, le cancer de la peau, le cancer du col de l'utérus le cancer du sein, le cancer des ovaires, le cancer du côlon, le cancer des testicules, le cancer de la prostate, le cancer du cerveau, le cancer du rectum, ou le cancer des os.

En particulier l'invention a pour objet les composés selon l'invention pour leur utilisation dans le traitement du cancer lorsque le cancer est une leucémie myéloïde aigue, un cancer du sein, un sarcome, un cancer du côlon, un cancer du poumon, un mélanome ou un cancer du cerveau.

Selon un mode particulier de l'invention, les composés pour leur utilisation selon l'invention sont administrés en association avec un autre principe actif, notamment un composé anticancéreux, cytotoxique ou non.

De manière non limitative, les principes actifs pouvant être associés aux composés pour leur utilisation selon la présente invention peuvent être choisis parmi la 6-mercaptopurine, la fludarabine, la cladribine, la pentostatine, la cytarabine, le 5-fluorouracile, la

- gemcitabine, le méthotrexate, le raltitrexed, l'irinotécan, le topotécan, l'étoposide, la daunorubicine, la doxorubicine, l'épirubicine, l'idarubicine, la pirarubicine, la mitoxantrone, la chlorméthine, la cyclophosphamide, l'ifosfamide, le melphalan, le chlorambucil, le busulfan, la carmustine, la fotémustine, la streptozocine, le carboplatine, le cisplatine,
- 5 l'oxaliplatine, la procarbazine, la dacarbazine, la bléomycine, la vinblastine, la vincristine, la vindésine, la vinorelbine, le paclitaxel, le docétaxel, la L-asparaginase, la flutamide, la nilutamide, la bicalutamide, l'acétate de cyprotérone, la triptoréline, la leuproréline, la goséréline, la buséréline, le formestane, l'aminoglutéthimide, l'anastrozole, le létrozole, le tamoxifène, l'octréotide, le lanréotide, l'acide (Z)-3-[2,4-diméthyl-5-(2-oxo-1,2-dihydro-
- 10 indol-3-ylidèneméthyl)-1H-pyrrol-3-yl]-propionique, l'acide 4-((9-chloro-7-(2,6-difluorophényl)-5H-pyrimidol(5,4-d)(2)benzazépin-2-yl)amino)benzoïque, l'acide 5,6-diméthylxanthénone-4-acétique, l'acide 3-(4-(1,2-diphénylbut-1-ényl)phényl)acrylique, l'imatinib, l'erlotinib, le sunitinib, le sorafénib, le lapatenib, le dasatinib, le trastuzumab, le cetuximab, et le rituximab.
- 15 En particulier, les composés pour leur utilisation selon l'invention sont administrés en association avec la cytarabine.

Une composition pharmaceutique comprenant :

- (i) au moins un composé de la présente invention,
- 20 (ii) au moins un autre principe actif,

en tant que produits de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps peut être utilisée pour le traitement du cancer.

Le ou les principes actifs peuvent être tels que cités ci-dessus. En particulier, le principe actif peut être la cytarabine.

25

Selon un mode particulier de l'invention, les composés pour leur utilisation selon l'invention sont administrés pendant ou éventuellement avant et après une radiothérapie.

- Les composés selon la présente invention peuvent être administrés par toute voie usuelle, en particulier par voie orale, sublinguale, parentérale sous-cutanée, intramusculaire,
- 30 intraveineuse, transdermique, locale, cutanée, mucosale ou rectale.

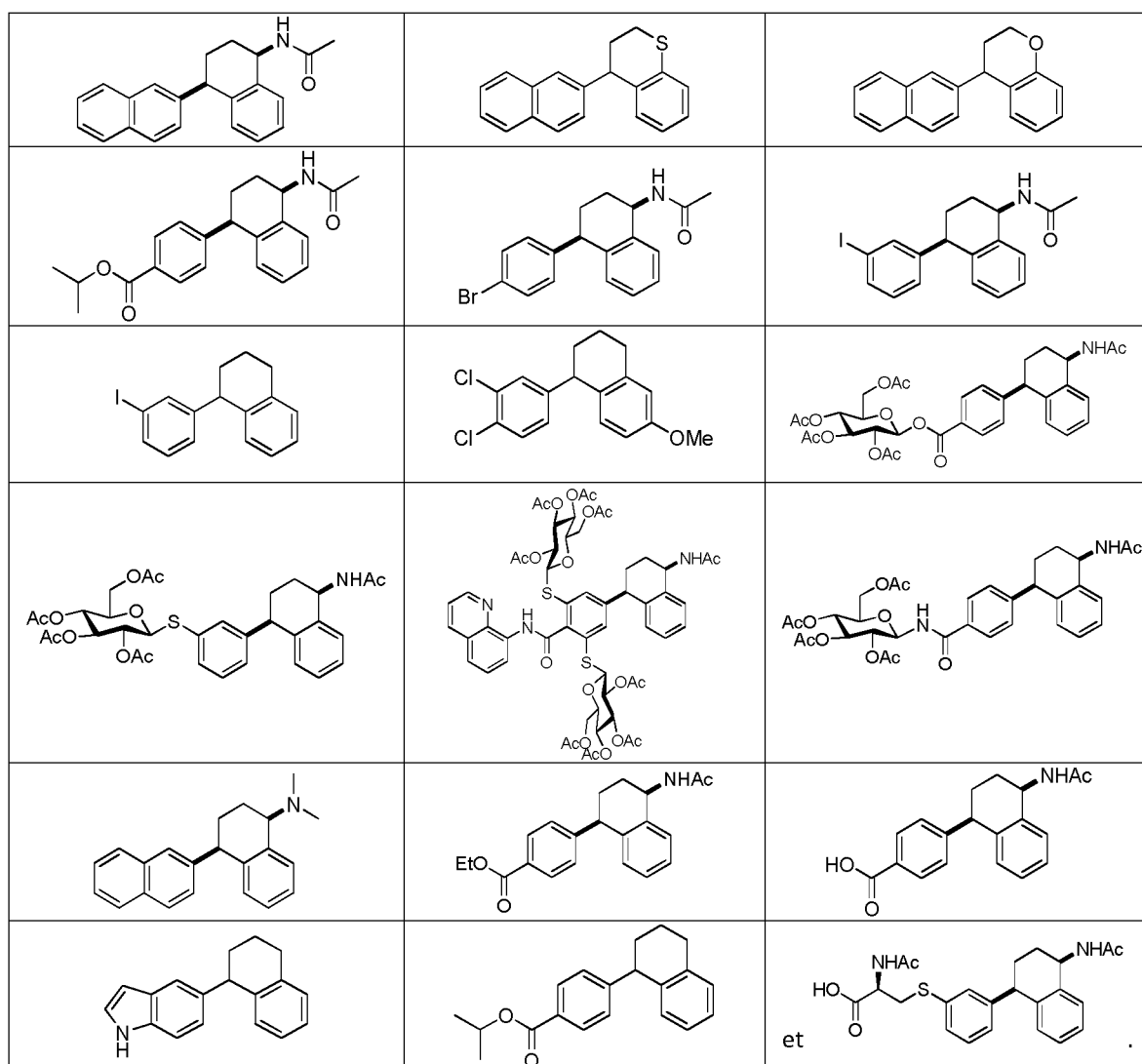
- Les composés selon la présente invention peuvent être utilisés à des doses comprises entre 0,01 mg et 1000 mg par jour, données en une seule dose une fois par jour ou de préférence administrées en plusieurs doses tout au long de la journée, par exemple deux fois par jour en doses égales. La dose administrée par jour est avantageusement
- 35 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 le praticien peut se rendre compte lui-même.

La présente invention concerne également une méthode pour inhiber la TCTP comprenant l'administration à un patient en ayant besoin d'un composé de la présente invention, seul ou en association, avantageusement synergique, avec au moins un autre principe actif tel que défini ci-dessus.

- 5 La présente invention concerne en particulier une méthode de traitement de maladies prolifératives, notamment dans le traitement du cancer, comprenant l'administration à un patient en ayant besoin d'un composé de la présente invention, seul ou en association, avantageusement synergique, avec au moins un autre principe actif tel que défini ci-dessus.
- 10 La présente invention concerne en particulier une méthode de traitement de maladies infectieuses, notamment de maladies infectieuses parasitaires telles que la malaria, comprenant l'administration à un patient en ayant besoin d'un composé de la présente invention, seul ou en association, avantageusement synergique, avec au moins un autre principe actif tel que défini ci-dessus.
- 15 La présente invention concerne en particulier une méthode de traitement des allergies, d'une inflammation et/ou de l'asthme, comprenant l'administration à un patient en ayant besoin d'un composé de la présente invention, seul ou en association, avantageusement synergique, avec au moins un autre principe actif tel que défini ci-dessus.
- La présente invention concerne également l'utilisation d'un composé de la présente invention pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de maladies
- 20 prolifératives et de maladies infectieuses, en particulier dans le traitement du cancer.
- La présente invention concerne en particulier l'utilisation d'un composé de la présente invention pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de maladies prolifératives, notamment dans le traitement du cancer.
- 25 La présente invention concerne en particulier l'utilisation d'un composé de la présente invention pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de maladies infectieuses parasitaires, notamment dans le traitement de la malaria.
- La présente invention concerne en particulier l'utilisation d'un composé de la présente invention pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des allergies, d'une
- 30 inflammation et/ou de l'asthme.
- En particulier, le patient ayant besoin d'un traitement est un mammifère, notamment un humain.

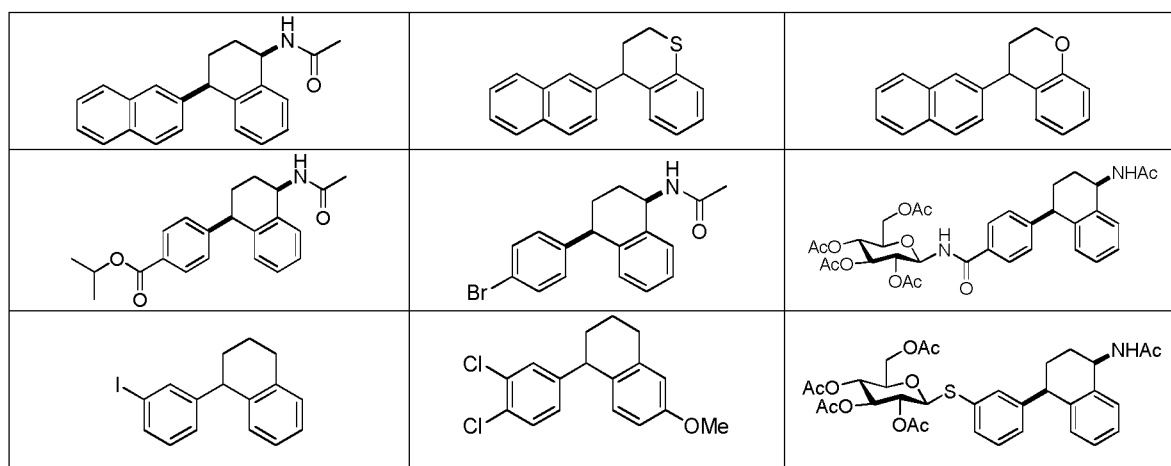
Composés nouveaux selon l'invention

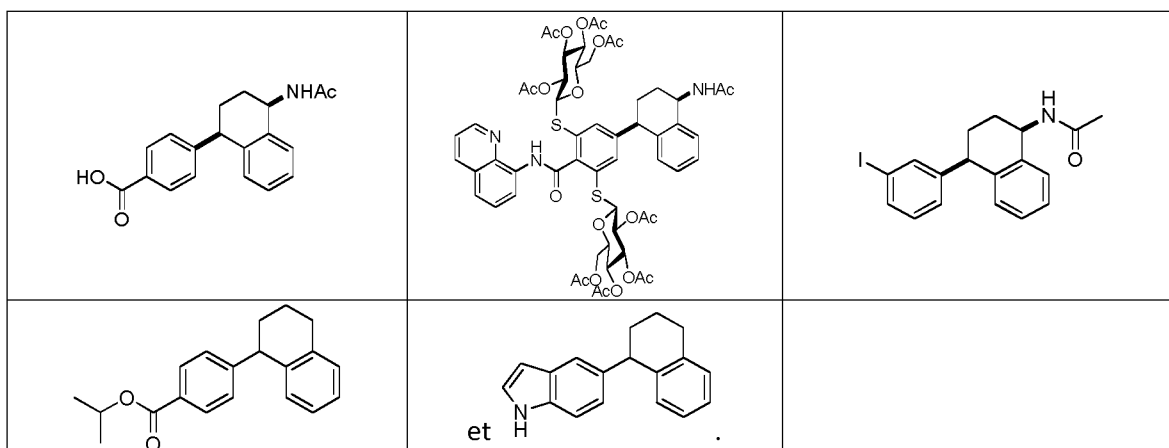
- 35 L'invention a également pour objet les composés nouveaux choisis parmi :



et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

En particulier, les composés nouveaux sont choisis parmi :





et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

### Compositions pharmaceutiques selon l'invention

L'invention a également pour objet une composition pharmaceutique pour son utilisation dans le traitement de maladies prolifératives, de maladies infectieuses, des allergies, d'une inflammation et/ou de l'asthme comprenant un composé de formule (I), (II) ou (III) selon l'invention, selon l'un quelconque des modes de réalisations décrits ci-dessus, et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être destinées à une administration par voie entérale (par exemple par voie orale) ou parentérale (par exemple intraveineuse), de préférence par voie orale ou intraveineuse. L'ingrédient actif peut être administré sous des formes unitaires pour l'administration, mélangé avec des supports pharmaceutiques classiques, à des animaux, de préférence des mammifères, incluant l'homme.

Pour l'administration orale, la composition pharmaceutique peut être sous une forme solide ou liquide (solution ou suspension).

Une composition solide peut se présenter sous la forme de comprimés, de gélules, de poudres, de granules et analogues. Dans les comprimés, l'ingrédient actif peut être mélangé avec un ou plusieurs véhicule(s) pharmaceutique(s) tel(s) que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique et similaires, avant d'être comprimé. Les comprimés peuvent en outre être enrobés, notamment avec du saccharose ou avec d'autres matériaux appropriés, ou ils peuvent être traités de telle manière qu'ils aient une activité prolongée ou retardée. Dans les poudres ou les granules, l'ingrédient actif peut être mélangé ou granulé avec des agents dispersants, des agents mouillants ou des agents de mise en suspension et avec des correcteurs de saveur ou des édulcorants. Dans les gélules, l'ingrédient actif peut être introduit dans des gélules molles ou dures sous la forme d'une poudre ou de granules comme mentionné précédemment ou sous la forme d'une composition liquide comme mentionné ci-après.

Une composition liquide peut contenir l'ingrédient actif avec un édulcorant, un exhausteur de goût ou un colorant approprié dans un solvant tel que l'eau. La composition liquide peut également être obtenue en suspendant ou en dissolvant une poudre ou des granules, comme mentionné ci-dessus, dans un liquide tel que de l'eau, du jus, du lait, etc.. Il peut s'agir par exemple d'un sirop ou d'un élixir.

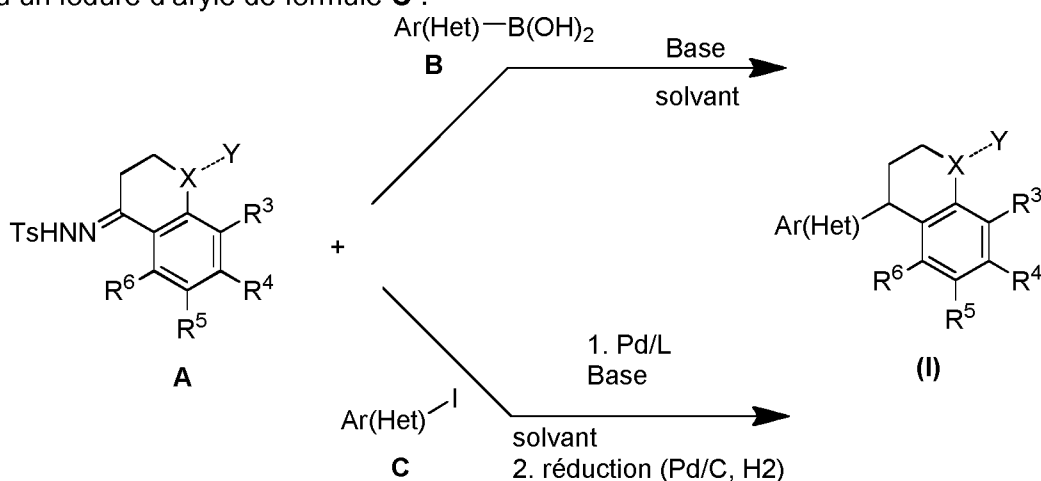
Pour l'administration parentérale, la composition peut se présenter sous la forme d'une suspension aqueuse ou d'une solution qui peut contenir des agents de suspension et / ou des agents mouillants. La composition est avantageusement stérile. Elle peut se présenter sous la forme d'une solution isotonique (en particulier par rapport au sang).

Les composés selon l'invention peuvent être utilisés dans une composition pharmaceutique à une dose allant de 0,01 mg à 1000 mg par jour, administrés en une seule dose une fois par jour ou en plusieurs doses durant la journée, par exemple deux fois par jour à des doses égales. La dose administrée quotidiennement est avantageusement comprise entre 5 mg et 500 mg, et plus avantageusement entre 10 mg et 200 mg. Cependant, il peut être nécessaire d'utiliser des doses en dehors de ces plages, ce dont pourra se rendre compte l'homme du métier.

#### Procédé de synthèse des composés selon la présente invention

Les composés selon l'invention sont obtenus selon des procédés de synthèse courts et compatibles avec les exigences industrielles.

A travers une stratégie de synthèse convergente, la voie de synthèse met en œuvre la réaction-clef entre une tosylhydrazone de formule **A** et un acide boronique de formule **B** ou un iodure d'aryle de formule **C** :

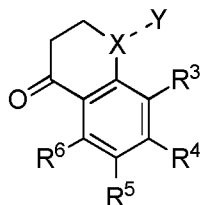


Avantageusement, les composés selon l'invention peuvent être préparés par un procédé comprenant une étape de couplage du composé de formule A, dans laquelle X, Y, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> sont tels que définis précédemment, avec le composé de formule B

(Het)ArB(OH)<sub>2</sub> ou le composé de formule C (Het)Ar-I, dans laquelle (Het)Ar est tel que défini précédemment.

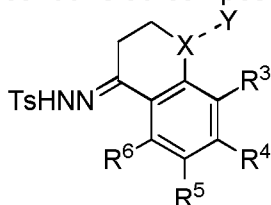
En particulier, les composés selon l'invention peuvent être préparés par un procédé  
5 comprenant les étapes successives suivantes :

a) Réaction de la tosylhydrazine avec un composé de formule A'



**A'**

dans laquelle X, Y, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> sont tels que définis précédemment, pour conduire au composé tosylhydrazone de formule A,



**A**

10

b) Couplage du composé de formule A avec le composé de formule B (Het)ArB(OH)<sub>2</sub> ou le composé de formule C (Het)Ar-I, dans laquelle (Het)Ar est tel que défini précédemment

15

c) Eventuellement salification pour donner un sel pharmaceutique acceptable du composé selon l'invention

d) Séparation du composé selon l'invention ou sous sa forme pharmaceutiquement acceptable du milieu réactionnel résultant du couplage.

20

Les composés de formule (I), (II) ou (III) sont ainsi obtenus selon ce procédé. L'homme du métier saura quels groupements de (Het)Ar, X, Y, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> tels que définis précédemment sont compatibles avec le couplage et quels groupements devront être préalablement protégés et selon quelle méthode. Les composés de formule (I) peuvent ensuite faire l'objet de plusieurs transformations à travers des procédés connus de l'homme du métier pour accéder à d'autres composés selon la formule (I) diversement fonctionnalisés. Les produits de départ de formules **A'**, **B**, et **C** peuvent être disponibles  
25 dans le commerce ou préparés selon des méthodes connues de l'homme du métier.

En particulier, le couplage du composé de formule A avec le composé de formule B (Het)ArB(OH)<sub>2</sub> a lieu en présence d'une base. Ladite base peut être du carbonate de potassium, du carbonate de césium, du carbonate de sodium, du *tert*-butoxyde de

sodium, du *tert*-butoxyde de potassium, du méthylate de sodium ou du méthylate de potassium.

En particulier, le couplage du composé de formule A avec le composé de formule B (Het)ArB(OH)<sub>2</sub> a lieu dans un solvant polaire, tel que le dioxane.

- 5   Avantageusement, le couplage du composé de formule A avec le composé de formule C (Het)Ar-I a lieu en présence d'un système catalytique Pd/L et d'une base. Le système catalytique peut être sous la forme d'un complexe de palladium et d'un ligand ou d'un précatalyseur. En particulier, le système catalytique Pd/L peut être Pd(OAc)<sub>2</sub>/XPhos, Pd(OAc)<sub>2</sub>/DPPE, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/XPhos. La base peut être du carbonate de potassium, du  
10   carbonate de césium, du carbonate de sodium, du *tert*-butoxyde de sodium, du *tert*-butoxyde de potassium, ou de la triéthylamine.

En particulier, le couplage du composé de formule A avec le composé de formule C (Het)Ar-I a lieu dans un solvant, tel que le dioxane, le THF ou le toluène.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Amson, R., Karp, J.E., and Telerman, A. *Current Opinion in Oncology* 2013, 25, 59-65.
- 5 2. Amson, R., Pece, S., Marine, J.C., Di Fiore, P.P., and Telerman, A. *Trends in cell biology* 2013, 23, 37-46.
3. Telerman, A., and Amson, R. *Nature Reviews* 2009, 9, 206-216.
4. Tuyunder, M., Fiucci, G., Prieur, S., Lespagnol, A., Geant, A., Beaucourt, S., Duflaut, D., Besse, S., Susini, L., Cavalleri, J., Moras, D., Amson, R., and  
10 Telerman, A. *Proceedings of the national Academy of Science of the United States of America* 2004, 101, 15364-15369.
5. Amson, R., Pece, S., Lespagnol, A., Vyas, R., Mazzarol, G., Tosoni, D., Colaluca, I., Viale, G., Rodrigues-Ferreira, S., Wynendaele, J., Chaloin, O., Hoebeke, J., Marine, J.C., Di Fiore, P.P., and Telerman, A. *Nature Medicine*, 2012, 18, 91-100.
- 15 6. Maeng J and Lee K, *Pharm Anal Acta*, 2014, 5 :7
7. B. Calderon-Pérez, B. Xoconostle-Cazares, R. Lira-Carmona, R. Hernandez-Rivas, J. Ortega-Lopez, R. Ruiz-Medrano, *Plos One*, 2014, 9(1) e85514
8. MacDonald, S.M., Bhisutthibhan, J., Shapiro, T.A., Rogerson, S.J., Taylor, T.E., Tembo, M., Langdon, J.M., and Meshnick, S.R. (2001). Immune mimicry in  
20 malaria: *Plasmodium falciparum* secretes a functional histamine-releasing factor homolog in vitro and in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98, 10829-10832.
9. MacDonald, S.M., Rafnar, T., Langdon, J., and Lichtenstein, L.M. (1995). Molecular identification of an IgE-dependent histamine-releasing factor. *Science*  
25 269, 688-690.
10. Yeh, Y.C., Xie, L., Langdon, J.M., Myers, A.C., Oh, S.Y., Zhu, Z., and Macdonald, S.M. (2010). The effects of overexpression of histamine releasing factor (HRF) in a transgenic mouse model. *PLoS One* 5, e11077.
11. Kashiwakura, J.C., Ando, T., Matsumoto, K., Kimura, M., Kitaura, J., Matho, M.H., Zajonc, D.M., Ozeki, T., Ra, C., MacDonald, S.M., et al. (2012). Histamine-releasing factor has a proinflammatory role in mouse models of asthma and  
30 allergy. *J Clin Invest* 122, 218-228.
12. Langdon, J.M., Schroeder, J.T., Vonakis, B.M., Bieneman, A.P., Chichester, K., and Macdonald, S.M. (2008). Histamine-releasing factor/translationally controlled tumor protein (HRF/TCTP)-induced histamine release is enhanced with SHIP-1  
35 knockdown in cultured human mast cell and basophil models. *J Leukoc Biol*.

13. MacDonald, S.M. (1996). Histamine-releasing factors. *Curr Opin Immunol* 8, 778-783.
14. Macdonald, S.M. (2012). Potential role of histamine releasing factor (HRF) as a therapeutic target for treating asthma and allergy. *J Asthma Allergy* 5, 51-59.

## EXEMPLES

### 1. Synthèse - Procédure expérimentale et caractérisation des produits

#### 1.1 Général

5 Tous les produits décrits ont été analysés par des méthodes physiques conventionnelles telles que la RMN  $^1\text{H}$ , la RMN  $^{13}\text{C}$ , l'infrarouge (IR), la spectroscopie de masse (SM). Les spectres des RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été réalisés dans le chloroforme deutéré  $\text{CDCl}_3$ , ou dans le méthanol deutéré MeOD, grâce à un spectromètre Bruker 300 (ou 400). Les déplacements chimiques des spectres RMN  $^1\text{H}$  sont reportés en ppm selon un standard interne (TMS) ou selon le chloroforme (7.26ppm). Les abréviations suivantes sont  
10 utilisées lors de la description des spectres RMN : (m) multiplet, s (singulet), d (doublet), t (triplet), dd (doublet dédoublé), td (triplet dédoublé), q (quadruplet), qui (quintuplet), sex (sextuplet). Les déplacements chimiques des spectres RMN  $^{13}\text{C}$  sont reportés en ppm selon le pic central du chloroforme (77.14ppm). Les spectres IR ont été réalisés à partir  
15 d'un spectrophotomètre Bruker Vector 22 et sont reportés en nombre d'ondes ( $\text{cm}^{-1}$ ). Les analyses de SM ont été enregistrées par un spectromètre Micromass. Les analyses CCM ont été réalisées sur des supports en silice 60F Merck. La silice utilisée pour les purifications par colonne chromatographique correspond au gel 60 (0.015-0.040 mm) de chez Merck. Les points de fusions (mp) ont été réalisés sur un appareil Büchi B-450 et  
20 n'ont pas été corrigés. Les masses hautes résolutions (HRMS) ont été faites sur un spectromètre Brucker MicroTOF, en utilisant le méthanol en tant que solvant, ainsi que l'ESI et l'APCI comme sources d'ionisation. Les valeurs calculées et les valeurs trouvées ( $m/z$ ) sont reportées en Daltons. Sauf indications contraires, les réactifs utilisés sont des produits commerciaux qui ont été utilisés sans purification supplémentaire au préalable. Il  
25 en est de même pour les solvants organiques utilisés lors des synthèses décrites dans ce document.

#### 1.2 Procédure générale n°1

Introduire dans un tube réactionnel la *N*-tosylhydrazone (1.0 mmol), l'acide boronique approprié (1.5 mmol), et le  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.5 mmol). Le dioxane sec (7 mL) est additionné, et  
30 l'ensemble est, dans un premier temps, agité à température ambiante pendant 10 minutes sous flux d'argon. Dans un deuxième temps, le tube est scellé, et le milieu réactionnel est agité à  $110^\circ\text{C}$  pendant 12 heures (ou jusqu'à la fin de la réaction qui est suivi par CCM). Lorsque la réaction est terminée, le brut réactionnel est refroidi à température ambiante, puis le solvant est évaporé sous vide. Du dichlorométhane (DCM) et une solution  
35 aqueuse saturée en  $\text{NaHCO}_3$  sont ajoutés, puis les deux phases sont séparées. Par la suite, la phase aqueuse est extraite trois fois en utilisant du DCM. Les phases organiques combinées sont alors lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchées

sur  $\text{MgSO}_4$ , et enfin filtrées. Le solvant est ensuite éliminé sous pression réduite grâce à un évaporateur rotatif. Les produits obtenus sont finalement purifiés par colonnes chromatographiques de silice ou d'alumine.

### 1.3 Procédure générale n°2

- 5 Introduire dans un ballon à fond rond, le précatalyseur Xantphos-Pd-G3 (2 mol%), le thioglycoside (1.0 mmol), ainsi que l'halogénure correspondant (1.0 mmol). Après avoir purgé le milieu avec de l'argon, le tétrahydrofurane (THF) est ajouté (4 mL). Tout en agitant à température ambiante, la triéthylamine ( $\text{NEt}_3$ ) (1.0 mmol) est additionnée au milieu réactionnel. L'ensemble est agité sous argon à température ambiante pendant 30
- 10 minutes. Une fois la réaction terminée, le solvant est évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique de silice afin de délivrer le produit attendu.

### 1.4 Procédure générale n°3

- Introduire dans un tube réactionnel la *N*-tosylhydrazone (1.0 mmol), le *t*-BuLi (2.2 mmol),
- 15 le  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (10 mol%), le XPhos (20 mol%), ainsi que l'iodure d'aryle correspondant (1.1 mmol). Le dioxane sec (5 mL) est additionné, puis le tube est scellé et l'ensemble est agité à 90°C pendant 8 heures. Une fois la réaction terminée, et refroidie à température ambiante, le dichlorométhane (DCM) est ajouté au milieu réactionnel. Ensuite, le brut est filtré sur un bloc de celite, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. La dernière
- 20 étape consiste en la purification sur une colonne chromatographique de silice.

### 1.5 Procédure générale n°4

- La première étape consiste à la dissolution de l'acide carboxylique approprié (1.0 mmol), d'HOBt (1.2 mmol), dans du *N,N*-diméthylformamide (DMF) (10 mL). L'ensemble est agité pendant 15 minutes à température ambiante sous atmosphère d'argon. La 8-
- 25 aminoquinoline (1.2 mmol) est ensuite additionnée et le milieu réactionnel est agité à température ambiante durant une nuit. Ensuite, le brut réactionnel obtenu est extrait 3 fois avec une solution saturée aqueuse de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée aqueuse de NaCl, puis avec de l'eau, avant d'être séchées par du  $\text{MgSO}_4$  et filtrées. Une fois le solvant évaporé par évaporateur rotatif, les
- 30 produits obtenus sont purifiés par colonne chromatographique de silice avant d'être engagés dans l'étape suivante.

- Dans un deuxième temps, introduire dans un tube sec le  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (20 mol%), l' $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (2.0 mmol), le benzamide (1.0 mmol) et le thiosucre (2.0 mmol). Le milieu est ensuite purger avec de l'argon pendant 10 minutes avant l'ajout de diméthylsulfoxyde
- 35 (DMSO) (10 mL). Sceller le tube et laisser agiter l'ensemble à 110°C pendant 12 heures. Après la complétion de la réaction, le milieu est refroidi à température ambiante avant d'y introduire des morceaux de glace. Puis, le brut réactionnel est extrait trois fois avec de

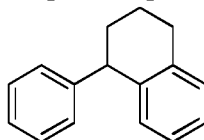
l'acétate d'éthyle (EtOAc). Enfin, les phases organiques sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées, évaporées et purifiées par chromatographie sur colonne de silice.

### 1.6 Procédure générale n°5

Introduire dans un tube sec le  $\text{Co}(\text{acac})_2$  (10 mol%), l' $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (0.53 mmol), l'acide  
 5 carboxylique commercial correspondant (0.19 mmol) et le thiosucre (0.29 mmol). Le milieu est ensuite purgé avec de l'argon pendant 10 minutes avant l'ajout du trifluorotoluène (2 mL). Sceller le tube et laisser agiter l'ensemble à  $150^\circ\text{C}$  jusqu'à complétion de la réaction. Une fois le milieu refroidi à température ambiante, le brut réactionnel est filtré sur un petit bloc de celite et est rincé trois fois avec de l'acétate  
 10 d'éthyle (EtOAc). Après évaporation du solvant sous pression réduite, le brut est alors purifié par chromatographie en utilisant une colonne de silice.

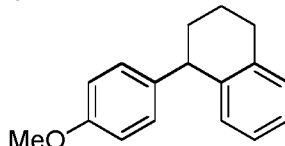
### 1.7 Données caractéristiques des différents dérivés de type tetrahydronaphtalene

#### 1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalene [RA002]

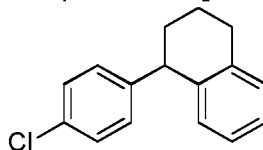


15 Huile transparente obtenue selon la procédure générale n°1 (31.8 mg, 48% de rendement); CCM  $R_f$  = 0.50 (Cyclohexane,  $\text{SiO}_2$ ); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2924, 2853, 1672, 1599, 1491, 1448, 1158, 1079, 1033, 1003;  $^1\text{H}$  RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 3H), 7.09 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 7.03 (ddd,  $J$  = 8.7, 6.1, 2.7 Hz, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.13 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 2.98 – 2.80 (m, 2H),  
 20 2.24 – 2.11 (m, 1H), 1.90 (qdd,  $J$  = 10.0, 5.0, 2.0 Hz, 2H), 1.81 – 1.66 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 147.7 ( $\text{C}_q$ ), 139.5 ( $\text{C}_q$ ), 137.7 ( $\text{C}_q$ ), 130.3 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 126.1 (CH), 126.0 (CH), 125.8 (CH), 45.8 (CH), 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 21.1 ( $\text{CH}_2$ ).

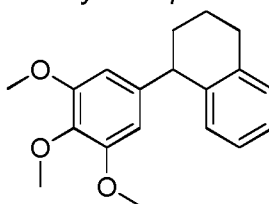
#### 1-(4-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalene [RA004]



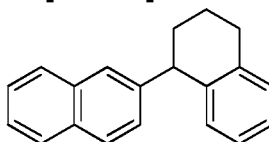
25 Huile transparente jaunâtre obtenue selon la procédure générale n°1 (40.1 mg, 53% de rendement); CCM  $R_f$  = 0.92 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3,  $\text{SiO}_2$ ); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2925, 2854, 1611, 1583, 1511, 1463, 1448, 1302, 1243, 1177, 1109, 1038;  $^1\text{H}$  RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.16 – 7.08 (m, 2H), 7.06 – 6.98 (m, 3H), 6.88 – 6.79 (m, 3H), 4.07 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.97 – 2.77 (m, 2H), 2.21 – 2.07 (m, 1H), 1.88 (tdd,  $J$  = 11.6, 4.8, 1.9 Hz, 2H), 1.78 – 1.71 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 145.5 ( $\text{C}_q$ ), 139.9 ( $\text{C}_q$ ), 139.8 ( $\text{C}_q$ ), 137.7 ( $\text{C}_q$ ), 130.3 (CH), 129.8 (2 x CH), 129.1 (CH), 126.0 (CH), 125.7 (CH), 113.8 (2 x CH), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 44.9 (CH), 33.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 21.1 ( $\text{CH}_2$ ).

**1-(4-chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene [RA005]**

Solide amorphe obtenu selon la procédure générale n°1 (40.2 mg, 52% de rendement);  
CCM  $R_f$  = 0.84 (Cyclohexane/EtOAc, 9:1,  $\text{SiO}_2$ ); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2926, 1672, 1595, 1489,  
5 1452, 1400, 1092, 1014;  $^1\text{H}$  RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.29 – 7.21 (m, 2H), 7.13 (dd,  
 $J$  = 5.0, 1.0 Hz, 2H), 7.09 – 6.98 (m, 3H), 6.81 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 4.10 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H),  
2.97 – 2.78 (m, 2H), 2.16 (qd,  $J$  = 9.8, 5.1 Hz, 1H), 1.93 – 1.80 (m, 2H), 1.79 – 1.70 (m,  
1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 146.2 ( $\text{C}_q$ ), 138.9 ( $\text{C}_q$ ), 137.7 ( $\text{C}_q$ ), 131.8 ( $\text{C}_q$ ),  
130.3 (2 x CH), 130.2 (CH), 129.2 (CH), 128.5 (2 x CH), 126.3 (CH), 125.9 (CH), 45.2  
10 (CH), 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 21.0 ( $\text{CH}_2$ ).

**1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene [AC013]**

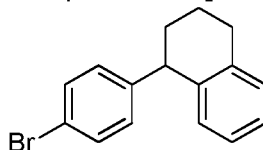
Huile transparente jaunâtre obtenue selon la procédure générale n°1 (50.6 mg, 54% de  
rendement); CCM  $R_f$  = 0.50 (Cyclohexane/EtOAc, 8:2,  $\text{SiO}_2$ ); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2927, 1588,  
15 1508, 1449, 1418, 1329, 1232, 1124, 1011;  $^1\text{H}$  RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.13 (dd,  $J$   
= 4.9, 1.1 Hz, 2H), 7.10 – 7.02 (m, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.10 – 4.00  
(m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.02 – 2.80 (m, 2H), 2.25 – 2.11 (m, 1H), 2.01 – 1.86  
(m, 2H), 1.83 – 1.73 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 153.1 (2 x  $\text{C}_q$ ), 143.2  
( $\text{C}_q$ ), 139.3 ( $\text{C}_q$ ), 137.5 ( $\text{C}_q$ ), 136.3 ( $\text{C}_q$ ), 130.1 (CH), 129.0 (CH), 126.1 (CH), 125.7 (CH),  
20 106.0 (2 x CH), 60.9 (CH), 56.2 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 46.3 ( $\text{CH}_3$ ), 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 21.5 ( $\text{CH}_2$ );  
HRMS (APCI) ( $\text{M} + \text{Na}$ ) $^+$   $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$  321.1467, trouvé 321.1470.

**1,2,3,4-tetrahydro-1,2'-binaphthalene [AC014]**

Solide blanc obtenu selon la procédure générale n°1 (39.0 mg, 47% de rendement); mp:  
25 72.7 – 73.4 °C; CCM  $R_f$  = 0.85 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3,  $\text{SiO}_2$ ); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2927,  
2854, 1589, 1507, 1491, 1449, 1127;  $^1\text{H}$  RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.85 – 7.72 (m,  
3H), 7.54 (s, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.25 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 7.15 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H),  
7.02 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 4.28 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.03 – 2.82 (m,  
2H), 2.28 – 2.16 (m, 1H), 2.05 – 1.89 (m, 2H), 1.88 – 1.75 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  
30  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 145.0 ( $\text{C}_q$ ), 139.4 ( $\text{C}_q$ ), 137.8 ( $\text{C}_q$ ), 133.6 ( $\text{C}_q$ ), 132.2 ( $\text{C}_q$ ), 130.4 (CH),

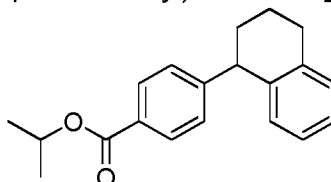
129.2 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (2 x CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 126.1 (CH), 126.0 (CH), 125.8 (CH), 125.4 (CH), 46.0 (CH), 33.3(CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>2</sub>).

**1-(4-bromophenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene [AC023]**



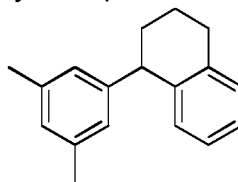
- 5 Huile transparente obtenue selon la procédure générale n°1 (30.0 mg, 33% de rendement); CCM  $R_f$  = 0.81 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3, SiO<sub>2</sub>); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3017, 2929, 2856, 1486, 1449, 1403, 1073, 1010; <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.42 (dt,  $J$  = 8.0, 2.4 Hz, 2H), 7.16 (dt,  $J$  = 5.1, 2.5 Hz, 2H), 7.10 – 7.02 (m, 1H), 6.99 (dt,  $J$  = 8.0, 3.0 Hz, 2H), 6.83 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 4.11 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 3.00 – 2.81 (m, 2H), 2.25 – 2.09 (m, 1H), 1.94 – 1.72 (m, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 146.7 (C<sub>q</sub>), 138.8 (C<sub>q</sub>), 137.7 (C<sub>q</sub>), 131.4 (2 x CH), 130.7 (2 x CH), 130.2 (CH), 129.2 (CH), 126.3 (CH), 125.9 (CH), 119.9 (C<sub>q</sub>), 45.2 (CH), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>).
- 10

**Isopropyl 4-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)benzoate [AC034]**



- 15 Huile jaune pâle obtenue selon la procédure générale n°1 (40.0 mg, 47% de rendement); CCM  $R_f$  = 0.78 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3, SiO<sub>2</sub>); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2979, 2931, 2856, 1713, 1610, 1451, 1415, 1373, 1352, 1274, 1178, 1098, 1019; <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.97 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.23 – 7.09 (m, 4H), 7.04 (dd,  $J$  = 11.0, 5.7 Hz, 1H), 6.80 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.26 (dt,  $J$  = 12.7, 6.4 Hz, 1H), 4.20 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 2.97 – 2.76 (m, 2H), 2.18 (dd,  $J$  = 12.9, 6.3 Hz, 1H), 1.92 – 1.76 (m, 3H), 1.37 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 6H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 166.3 (C<sub>q</sub>), 152.9 (C<sub>q</sub>), 145.6 (C<sub>q</sub>), 138.7 (C<sub>q</sub>), 137.7 (C<sub>q</sub>), 130.2 (CH), 129.7 (2 x CH), 129.2 (CH), 128.9 (2 x CH), 126.3 (CH), 125.9 (CH), 68.3 (CH), 45.8 (CH), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (2 x CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>2</sub>); HRMS (APCI) (M + H)<sup>+</sup>  $m/z$  calculé pour C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub> 295.1693, trouvé 295.1700.
- 20

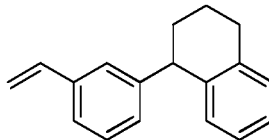
- 25 **1-(3,5-dimethylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene [AC035]**



- Solide blanc obtenu selon la procédure générale n°1 (47.0 mg, 62% de rendement); mp: 57,6 – 58,6 °C; CCM  $R_f$  = 0.82 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3, SiO<sub>2</sub>); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2932, 2856, 2361, 1706, 1602, 1437, 1179, 1120; <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.19 – 7.13 (m, 2H), 7.07 (ddd,  $J$  = 8.6, 5.9, 3.0 Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J$  = 3.4, 2.7 Hz, 2H), 6.77 (s,
- 30

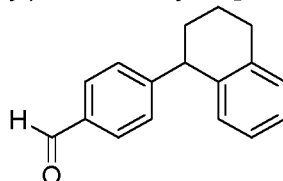
2H), 4.07 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.00 – 2.81 (m, 2H), 2.31 (d,  $J = 0.5$  Hz, 6H), 2.24 – 2.12 (m, 1H), 2.02 – 1.87 (m, 2H), 1.86 – 1.74 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 147.6 ( $\text{C}_q$ ), 139.8 ( $\text{C}_q$ ), 137.8 (2 x  $\text{C}_q$ ), 137.6 ( $\text{C}_q$ ), 130.3 (CH), 129.0 (CH), 127.8 (CH), 126.8 (2 x CH), 125.9 (CH), 125.7 (CH), 45.8 ( $\text{CH}_3$ ), 33.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 21.4 5 (CH<sub>2</sub>).

1-(3-vinylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene [AC037]



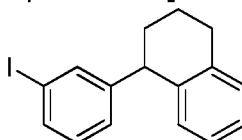
Huile transparente obtenue selon la procédure générale n°1 (57.6 mg, 77% de rendement); CCM  $R_f = 0.79$  (Cyclohexane/EtOAc, 7:3,  $\text{SiO}_2$ ); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3016, 2930, 2856, 1631, 1600, 1578, 1491, 1451, 1403;  $^1\text{H}$  RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.30 (dd,  $J = 8.3, 2.4$  Hz, 2H), 7.16 (dd,  $J = 8.5, 5.5$  Hz, 3H), 7.09 – 6.97 (m, 2H), 6.87 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J = 17.6, 10.8$  Hz, 1H), 5.74 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 5.24 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.14 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 2.99 – 2.85 (m, 2H), 2.20 (ddd,  $J = 11.8, 8.4, 5.6$  Hz, 1H), 2.02 – 1.71 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 147.9 ( $\text{C}_q$ ), 139.4 ( $\text{C}_q$ ), 137.7 ( $\text{C}_q$ ), 137.6 ( $\text{C}_q$ ), 137.1 (CH), 130.3 (CH), 129.1 (CH), 128.6 (2 x CH), 127.0 (CH), 126.1 (CH), 125.8 (CH), 123.9 (CH), 113.8 ( $\text{CH}_2$ ), 45.8 (CH), 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 21.3 ( $\text{CH}_2$ ).

4-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)benzaldehyde [AC038]



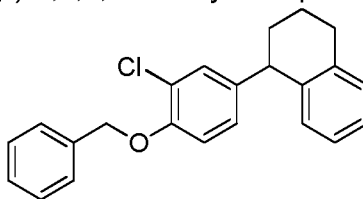
Huile opaque obtenue selon la procédure générale n°1 (25.0 mg, 33% de rendement); CCM  $R_f = 0.71$  (Cyclohexane/EtOAc, 7:3,  $\text{SiO}_2$ ); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2929, 2857, 1701, 1605, 1574, 1491, 1450, 1306, 1211, 1168;  $^1\text{H}$  RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 9.99 (s, 1H), 7.83 – 7.77 (m, 2H), 7.27 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.18 – 7.13 (m, 2H), 7.05 (ddd,  $J = 8.6, 5.6, 3.4$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.23 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 2.98 – 2.82 (m, 2H), 2.27 – 2.14 (m, 1H), 1.96 – 1.76 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 192.13 (CH), 155.07 ( $\text{C}_q$ ), 138.26 ( $\text{C}_q$ ), 137.73 ( $\text{C}_q$ ), 134.72 ( $\text{C}_q$ ), 130.19 (CH), 129.99 (2 x CH), 129.63 (2 x CH), 129.34 (CH), 126.46 (CH), 125.99 (CH), 45.97 (CH), 33.19 ( $\text{CH}_2$ ), 29.77 ( $\text{CH}_2$ ), 20.93 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (APCI) ( $M + H$ )<sup>+</sup>  $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}$  237.1274, trouvé 237.1272.

1-(3-iodophenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene [AC041]



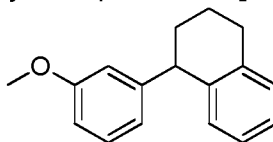
Huile transparente obtenue selon la procédure générale n°1 (48.6 mg, 44% de rendement); CCM  $R_f$  = 0.82 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3, SiO<sub>2</sub>); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3058, 3016, 2931, 2855, 1674, 1587, 1562, 1491, 1470, 1451, 1417; <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.55 (dt,  $J$  = 6.8, 1.9 Hz, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J$  = 4.8, 1.0 Hz, 2H), 7.09 – 6.98 (m, 3H), 6.83 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 4.07 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 2.97 – 2.80 (m, 2H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 1.94 – 1.70 (m, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 150.1 (C<sub>q</sub>), 138.6 (C<sub>q</sub>), 137.8 (CH), 137.7 (C<sub>q</sub>), 135.2 (CH), 130.1 (2 x CH), 129.2 (CH), 128.3 (CH), 126.3 (CH), 125.9 (CH), 94.6 (CH), 45.4 (CH), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI) (M + Na)<sup>+</sup>  $m/z$  calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>INa 357.0111, trouvé 357.0121.

10 1-(4-(benzyloxy)-3-chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene [AC042]



Solide jaune pâle obtenu selon la procédure générale n°1 (50.0 mg, 45% de rendement); mp: 89,9 – 91,5 °C; CCM  $R_f$  = 0.80 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3, SiO<sub>2</sub>); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2931, 2857, 1603, 1497, 1452, 1381, 1286, 1251, 1061, 1024; <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.49 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.44 – 7.32 (m, 3H), 7.15 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 3H), 7.06 (dt,  $J$  = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 6.90 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 2H), 6.85 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.06 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 2.98 – 2.79 (m, 2H), 2.21 – 2.04 (m, 1H), 1.94 – 1.70 (m, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 152.5 (C<sub>q</sub>), 141.3 (C<sub>q</sub>), 139.0 (C<sub>q</sub>), 137.6 (C<sub>q</sub>), 136.9 (C<sub>q</sub>), 130.6 (CH), 130.2 (CH), 129.2 (CH), 128.7 (2 x CH), 128.0 (CH), 128.0 (CH), 127.2 (2 x CH), 126.2 (CH), 125.9 (CH), 123.1 (C<sub>q</sub>), 114.0 (CH), 71.0 (CH<sub>2</sub>), 44.7 (CH), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI) (M + Na)<sup>+</sup>  $m/z$  calculé pour C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClONa 371.1179, trouvé 371.1181.

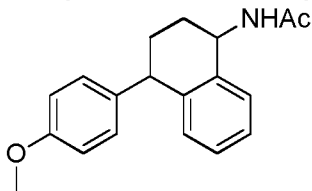
1-(3-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene [AC046]



25 Huile transparente obtenue selon la procédure générale n°1 (60.8 mg, 80% de rendement); CCM  $R_f$  = 0.76 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3, SiO<sub>2</sub>); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2933, 2858, 2834, 2360, 2341, 1610, 1582, 1489, 1452, 1281, 1262, 1223; <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.25 (dd,  $J$  = 9.5, 6.3 Hz, 1H), 7.20 – 7.15 (m, 2H), 7.13 – 7.05 (m, 1H), 6.92 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (ddd,  $J$  = 8.2, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 6.75 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.73 – 6.70 (m, 1H), 4.18 – 4.11 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.04 – 2.81 (m, 2H), 2.26 – 2.14 (m, 1H), 2.02 – 1.89 (m, 2H), 1.87 – 1.75 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 159.6 (C<sub>q</sub>), 149.3 (C<sub>q</sub>), 139.3 (C<sub>q</sub>), 137.6 (C<sub>q</sub>), 130.3 (CH), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 126.0 (CH), 125.8 (CH),

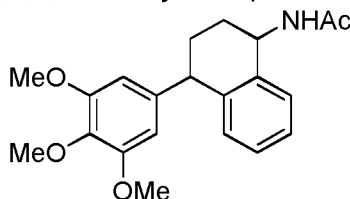
121.5 (CH), 115.1 (CH), 111.1 (CH), 55.3 (CH), 45.8 (CH<sub>3</sub>), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 21.1 (CH<sub>2</sub>); HRMS (APCI) (M + H)<sup>+</sup> *m/z* calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O 239.1430, trouvé 239.1464.

*N*-(4-(4-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)acetamide **[AC050]**



- 5 Solide amorphe transparent obtenu selon la procédure générale n°1 (34.8 mg, 55% de rendement, d.e = 72%); mélange de diastéréoisomères [*cis* (mino): 14%, *trans* (majo): 86%]; CCM R<sub>f</sub> = 0.06 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3, SiO<sub>2</sub>); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2932, 2857, 2835, 1635, 1542, 1511, 1445, 1243, 1178, 1112, 1036; <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) *dia majoritaire (trans)*: 7.33 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.23 – 7.08 (m, 2H), 7.04 – 6.98 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.86 – 6.77 (m, 2H), 5.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.21 (dt, *J* = 8.2, 5.4 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.00 – 1.81 (m, 3H) ; *dia minoritaire (cis)*: 7.33 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.23 – 7.08 (m, 2H), 6.97 – 6.92 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.86 – 6.77 (m, 2H), 5.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 12.7, 7.7 Hz, 1H), 4.17 – 4.07 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.00 – 1.81 (m, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) *dia majoritaire (trans)*: 169.4 (C<sub>q</sub>), 158.1 (C<sub>q</sub>), 140.3 (C<sub>q</sub>), 138.6 (C<sub>q</sub>), 137.2 (C<sub>q</sub>), 130.3 (CH), 129.7 (2 x CH), 128.9 (CH), 127.6 (CH), 126.8 (CH), 113.9 (2 x CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 47.8 (CH), 44.6 (CH), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (CH<sub>3</sub>) ; *dia minoritaire (cis)*: 169.4 (C<sub>q</sub>), 158.1 (C<sub>q</sub>), 140.3 (C<sub>q</sub>), 138.6 (C<sub>q</sub>), 137.2 (C<sub>q</sub>), 130.3 (CH), 129.7 (2 x CH), 128.9 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 113.9 (2 x CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 48.0 (CH), 44.7 (CH), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI) (M + Na)<sup>+</sup> *m/z* calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>Na 318.1470, trouvé 318.1466.

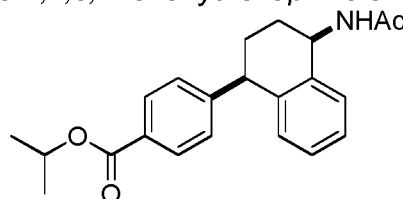
*N*-(4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)acetamide **[AC051]**



- 25 Solide amorphe transparent obtenu selon la procédure générale n°1 (26.3 mg, 28% de rendement, d.e = 80%); brut réactionnel initialement composé d'un mélange de diastéréoisomères [*cis* (mino): 47%, *trans* (majo): 53%, d.e: 6%] enrichi par recristallisation avec un mélange cyclohexane/diisopropanol [*cis* (initialement mino): 90%, *trans* (initialement majo): 10%, d.e: 80%] ; CCM R<sub>f</sub> = 0.12 (Cyclohexane/EtOAc, 6:4, SiO<sub>2</sub>); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3277, 2937, 1648, 1539, 1421, 1330, 1235, 1126; <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) *dia majoritaire (cis)*: 7.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.25 – 7.11 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 5.78 – 5.73 (m, 1H), 5.22 (ddd, *J* = 5.3, 4.7, 2.7 Hz, 1H),

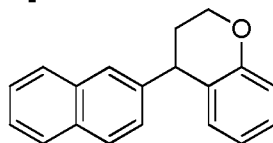
4.01 – 3.95 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 2.20 – 2.10 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.94 – 1.85 (m, 1H) ; dia minoritaire (trans): 7.35 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 7.25 – 7.11 (m, 2H), 6.93 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 5.85 – 5.81 (m, 1H), 5.18 (ddd,  $J = 5.2, 2.6, 1.2$  Hz, 1H), 4.01 – 3.95 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.05 – 1.96 (m, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) dia majoritaire (cis): 169.4 ( $\text{C}_q$ ), 153.3 (2 x  $\text{C}_q$ ), 142.0 ( $\text{C}_q$ ), 139.9 ( $\text{C}_q$ ), 137.1 ( $\text{C}_q$ ), 136.8 ( $\text{C}_q$ ), 130.1 (CH), 129.0 (CH), 127.7 (CH), 127.0 (CH), 106.3 (2 x CH), 61.0 (CH), 56.4 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 47.7 (CH), 46.0 ( $\text{CH}_3$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 23.7 ( $\text{CH}_3$ ) ; dia minoritaire (trans): 169.4 ( $\text{C}_q$ ), 153.3 (2 x  $\text{C}_q$ ), 142.0 ( $\text{C}_q$ ), 139.9 ( $\text{C}_q$ ), 137.1 ( $\text{C}_q$ ), 136.8 ( $\text{C}_q$ ), 130.3 (CH), 129.0 (CH), 127.5 (CH), 127.0 (CH), 105.9 (2 x CH), 61.0 (CH), 56.2 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 48.1 (CH), 46.2 ( $\text{CH}_3$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 23.7 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI) ( $\text{M} + \text{Na}$ ) $^+$   $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Na}$  378.1681, trouvé 378.1675.

*Cis - isopropyl 4-(4-acetamido-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)benzoate* [AC056-cis]



Solide blanc obtenu selon la procédure générale n°1 (15.0 mg, 18% de rendement); Purifié par HPLC en utilisant une colonne de type Xbridge  $\text{C}_{18}$  (4.6 x 150mm, 5 $\mu\text{m}$ ) et un mélange  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$  (30:70) en tant que solvant; mp: 146.8 – 148.4 °C; CCM  $R_f = 0.50$  (EtOAc,  $\text{SiO}_2$ ); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2959, 2923, 2852, 1701, 1649, 1605, 1450;  $^1\text{H}$  RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.95 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.22 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.80 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.75 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 5.27 (ddd,  $J = 18.6, 12.6, 7.2$  Hz, 2H), 4.18 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 2.30 – 2.15 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.95 – 1.83 (m, 1H), 1.79 – 1.70 (m, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.35 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 169.6 ( $\text{C}_q$ ), 166.1 ( $\text{C}_q$ ), 151.7 ( $\text{C}_q$ ), 139.3 ( $\text{C}_q$ ), 137.6 ( $\text{C}_q$ ), 130.3 (CH), 129.9 (2 x CH), 129.3 ( $\text{C}_q$ ), 128.8 (2 x CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.1 (CH), 68.4 (CH), 48.0 (CH), 45.7 (CH), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ), 23.7 ( $\text{CH}_3$ ), 22.1 (2 x  $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI) ( $\text{M} + \text{Na}$ ) $^+$   $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Na}$  374.1727, trouvé 374.1740.

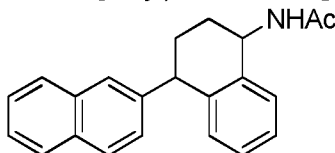
*4-(naphthalen-2-yl)chroman* [AC069]



Solide beige obtenu selon la procédure générale n°1 (22.3 mg, 27% de rendement); mp: 84,8 – 85,6 °C; CCM  $R_f = 0.74$  (Cyclohexane/EtOAc, 7:3,  $\text{SiO}_2$ ); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3054, 2950, 2878, 1604, 1581, 1487, 1452, 1308, 1269, 1248, 1222;  $^1\text{H}$  RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.90 – 7.76 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.33 (dd,  $J = 8.5, 1.7$  Hz,

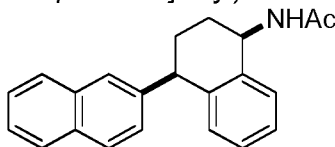
1H), 7.21 (tdd,  $J = 7.0, 1.8, 0.6$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 8.1, 0.8$  Hz, 1H), 6.87 (tdd,  $J = 8.7, 7.8, 1.2$  Hz, 2H), 4.38 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 2H), 2.46 – 2.33 (m, 1H), 2.24 (dtd,  $J = 18.1, 6.7, 4.1$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 155.34 ( $\text{C}_q$ ), 143.07 ( $\text{C}_q$ ), 133.48 ( $\text{C}_q$ ), 132.41 ( $\text{C}_q$ ), 130.86 (CH), 128.41 (CH), 128.06 (CH), 127.80 (CH),  
 5 127.72 (CH), 127.67 (CH), 126.78 (CH), 126.25 (CH), 125.75 (CH), 124.58 ( $\text{C}_q$ ), 120.51 (CH), 116.96 (CH), 64.09 ( $\text{CH}_2$ ), 41.37 (CH), 31.63 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (APCI) ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$   $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}$  261.1274, trouvé 261,1273.

*N*-(1,2,3,4-tetrahydro-[1,2'-binaphthalen]-4-yl)acetamide [AC070]



10 Solide transparent obtenu selon la procédure générale n°1 (39.0 mg, 48% de rendement, d.e = 74%) mélange de diastéréoisomères [*cis* (mino): 13%, *trans* (majo): 87%]; CCM  $R_f$  = 0.56 (EtOAc,  $\text{SiO}_2$ ); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3268, 3055, 2930, 2855, 1634, 1540, 1450, 1371;  $^1\text{H}$  RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.79 (td,  $J = 9.7, 5.3$  Hz, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.39 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J$   
 15 = 10.7, 4.3 Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.88 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.29 – 5.19 (m, 1H), 4.24 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 2.19 (dd,  $J = 11.7, 6.1$  Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.03 (dd,  $J = 6.8, 4.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 169.4 ( $\text{C}_q$ ), 143.9 ( $\text{C}_q$ ), 139.9 ( $\text{C}_q$ ), 137.3 ( $\text{C}_q$ ), 133.5 ( $\text{C}_q$ ), 132.3 ( $\text{C}_q$ ), 130.5 (CH), 129.1 (CH), 127.8 (2 x CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.0 (2 x CH), 126.3 (CH), 125.7 (CH), 47.9 (CH), 45.6 (CH), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ),  
 20 23.8 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (APCI) ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$   $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}$  316.1696, trouvé 316,1699.

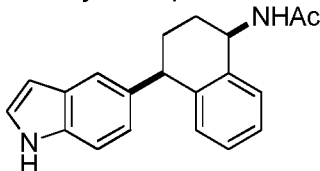
*Cis* - *N*-(1,2,3,4-tetrahydro-[1,2'-binaphthalen]-4-yl)acetamide [AC070-*cis*]



25 Solide blanc obtenu selon la procédure générale n°1 (10.0 mg, 3% de rendement); Purifié par HPLC en utilisant une colonne de type Xbridge  $\text{C}_{18}$  (4.6 x 150mm, 5 $\mu\text{m}$ ) et un mélange  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$  (25:75) en tant que solvant; mp: 175.3 – 176.2 °C; CCM  $R_f$  = 0.67 (EtOAc,  $\text{SiO}_2$ ); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3268, 3055, 2930, 2855, 1634, 1540, 1450, 1371;  $^1\text{H}$  RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.79 (ddd,  $J = 14.5, 7.4, 5.7$  Hz, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.39 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 7.12 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J$   
 30 = 7.5 Hz, 1H), 5.73 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 5.40 (dd,  $J = 13.1, 8.9$  Hz, 1H), 4.36 – 4.27 (m, 1H), 2.33 – 2.22 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.02 (dd,  $J = 17.5, 8.3$  Hz, 1H), 1.77 (dd,  $J = 18.9, 9.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 170.5 ( $\text{C}_q$ ), 143.9 ( $\text{C}_q$ ), 143.3 ( $\text{C}_q$ ), 140.0 ( $\text{C}_q$ ), 137.7 ( $\text{C}_q$ ), 133.6 ( $\text{C}_q$ ), 130.6 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (2 x CH), 127.6 (CH),

127.5 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 126.2 (CH), 125.7 (CH), 48.2 (CH), 45.9 (CH), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>3</sub>); HRMS (APCI) (M + H)<sup>+</sup> *m/z* calculé pour C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>NO 316.1696, trouvé 316,1699.

*Cis* - *N*-(4-(1*H*-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)acetamide [**AC081-cis**]



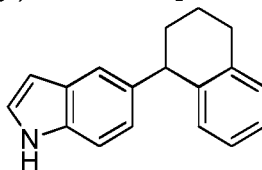
5

Solide blanc obtenu selon la procédure générale n°1 (17.0 mg, 22% de rendement); mp: 109.3 – 110.8 °C; CCM R<sub>f</sub> = 0.46 (EtOAc, SiO<sub>2</sub>); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3413, 3282, 3054, 2924, 2853, 1650, 1511, 1451, 1373, 1344, 1264, 1096; <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.23 (s, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 3H), 7.20 (dd, *J* = 8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 15.1, 8.2 Hz, 2H), 6.51 – 6.44 (m, 1H), 5.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.37 (dt, *J* = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 8.2, 4.8 Hz, 1H), 2.29 – 2.19 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.72 (ddd, *J* = 18.6, 10.8, 5.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 169.6 (C<sub>q</sub>), 141.2 (C<sub>q</sub>), 138.1 (C<sub>q</sub>), 137.5 (C<sub>q</sub>), 134.7 (C<sub>q</sub>), 130.7 (CH), 128.0 (C<sub>q</sub>), 127.8 (CH), 127.4 (CH), 126.6 (CH), 124.6 (CH), 123.1 (CH), 120.8 (CH), 111.2 (CH), 102.6 (CH), 48.2 (CH), 45.7 (CH), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>3</sub>); HRMS (APCI) (M + Na)<sup>+</sup> *m/z* calculé pour C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>ONa 327.1473, trouvé 327.1473.

10

15

*5*-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1*H*-indole [**AC082**]

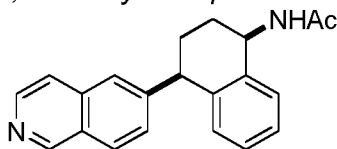


Solide beige obtenu selon la procédure générale n°1 (56.0 mg, 71% de rendement); mp: 117.4 – 119.3 °C; CCM R<sub>f</sub> = 0.71 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3, SiO<sub>2</sub>); IR (film, cm<sup>-1</sup>); <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.03 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 11.4, 4.7 Hz, 3H), 7.07 – 6.91 (m, 3H), 6.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.30 – 4.18 (m, 1H), 2.93 (qd, *J* = 16.4, 7.8 Hz, 2H), 2.32 – 2.17 (m, 1H), 2.05 – 1.91 (m, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 140.6 (C<sub>q</sub>), 139.2 (C<sub>q</sub>), 137.7 (C<sub>q</sub>), 134.5 (C<sub>q</sub>), 130.5 (CH), 129.0 (CH), 128.0 (C<sub>q</sub>), 125.8 (CH), 125.7 (CH), 124.4 (CH), 123.4 (CH), 120.9 (CH), 110.9 (CH), 102.6 (CH), 45.9 (CH), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>2</sub>); HRMS (APCI) (M + H)<sup>+</sup> *m/z* calculé pour C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N 248.1434, trouvé 248.1436.

20

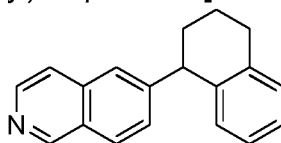
25

*Cis* - *N*-(4-(isoquinolin-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)acetamide [**AC083-cis**]



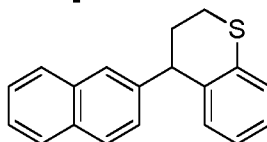
Solide blanc obtenu selon la procédure générale n°1 (10.7 mg, 13% de rendement); mp: 203.3 – 204.5 °C; CCM  $R_f$  = 0.53 (EtOAc, SiO<sub>2</sub>); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3268, 3050, 2924, 2853, 1648, 1540, 1501, 1449, 1371, 1261, 1102, 1036; <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8.87 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 8.04 (t,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 3H), 7.24 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 5.78 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 5.38 (dd,  $J$  = 13.3, 8.1 Hz, 1H), 4.35 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 2.33 – 2.14 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.02 (dd,  $J$  = 12.1, 9.1 Hz, 1H), 1.77 (ddd,  $J$  = 12.4, 10.4, 5.1 Hz, 1H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 169.6 (C<sub>q</sub>), 150.2 (CH), 147.4 (C<sub>q</sub>), 144.8 (C<sub>q</sub>), 139.4 (C<sub>q</sub>), 137.7 (C<sub>q</sub>), 135.9 (CH), 130.8 (CH), 130.4 (CH), 129.8 (CH), 128.3 (C<sub>q</sub>), 128.2 (CH), 127.7 (CH), 127.1 (2 x CH), 121.4 (CH), 48.0 (CH), 45.6 (CH), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (CH<sub>3</sub>); HRMS (APCI) (M + H)<sup>+</sup>  $m/z$  calculé pour C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O 317.1648, trouvé 317.1648.

6-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)isoquinoline [AC084]

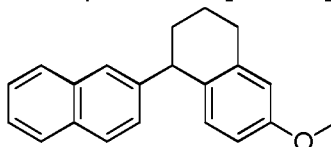


Huile transparente obtenue selon la procédure générale n°1 (36.6 mg, 52% de rendement); CCM  $R_f$  = 0.36 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3, SiO<sub>2</sub>); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2958, 2924, 2853, 1734, 1595, 1495, 1467, 1264; <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8.87 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 8.05 (dd,  $J$  = 10.9, 8.8 Hz, 2H), 7.55 – 7.45 (m, 2H), 7.37 (dd,  $J$  = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 7.08 – 7.00 (m, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.33 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 3.02 – 2.82 (m, 2H), 2.33 – 2.17 (m, 1H), 2.03 – 1.89 (m, 2H), 1.86 – 1.75 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 150.0 (CH), 147.4 (C<sub>q</sub>), 146.0 (C<sub>q</sub>), 138.9 (C<sub>q</sub>), 137.8 (C<sub>q</sub>), 135.9 (CH), 131.1 (CH), 130.4 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 128.3 (C<sub>q</sub>), 127.2 (CH), 126.3 (CH), 125.9 (CH), 121.2 (CH), 45.7 (CH), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 21.1 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI) (M + H)<sup>+</sup>  $m/z$  calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N 260.1434, trouvé 260.1432.

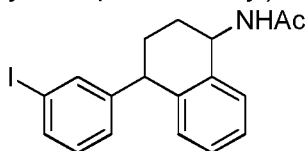
4-(naphthalen-2-yl)thiochroman [AC085]



Solide beige obtenu selon la procédure générale n°1 (134.0 mg, 49% de rendement); mp: 65.6 – 67.3 °C; CCM  $R_f$  = 0.84 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3, SiO<sub>2</sub>); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3054, 2919, 2851, 1600, 1506, 1474, 1434, 1264, 1164, 1090; <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.89 – 7.76 (m, 3H), 7.49 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 3H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 1H), 6.98 (q,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 4.43 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 2.98 (dd,  $J$  = 8.9, 4.2 Hz, 2H), 2.51 – 2.42 (m, 2H); <sup>13</sup>C RMN (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 142.7 (C<sub>q</sub>), 135.4 (C<sub>q</sub>), 133.7 (C<sub>q</sub>), 133.5 (C<sub>q</sub>), 132.3 (C<sub>q</sub>), 131.5 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 126.2 (CH), 125.8 (CH), 124.2 (CH), 44.5 (CH), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>).

**6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,2'-binaphthalene [AC086]**

Solide beige obtenu selon la procédure générale n°1 (70.2 mg, 83% de rendement); mp: 66.6 – 68.3 °C; CCM  $R_f$  = 0.80 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3, SiO<sub>2</sub>); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3055, 2929, 2856, 2833, 1608, 1500, 1464, 1253, 1155, 1038; <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.92 – 7.81 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (dd,  $J$  = 6.7, 2.9 Hz, 2H), 7.35 (dd,  $J$  = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.88 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.82 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J$  = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 4.31 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.10 – 2.89 (m, 2H), 2.37 – 2.22 (m, 1H), 2.13 – 1.96 (m, 2H), 1.93 – 1.80 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 157.8 (C<sub>q</sub>), 145.2 (C<sub>q</sub>), 138.9 (C<sub>q</sub>), 133.5 (C<sub>q</sub>), 132.2 (C<sub>q</sub>), 131.6 (C<sub>q</sub>), 131.4 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (2 x CH), 127.3 (2 x CH), 126.0 (CH), 125.4 (CH), 113.4 (CH), 112.2 (CH), 55.3 (CH), 45.3 (CH<sub>3</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI) (M + H)<sup>+</sup>  $m/z$  calculé pour C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>O 289.1587, trouvé 289.1588.

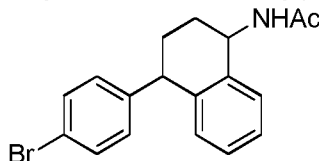
**N-(4-(3-iodophenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)acetamide [AC087]**

15

Solide amorphe obtenu selon la procédure générale n°1 (47.3 mg, 47% de rendement, d.e = 12%) mélange de diastéréoisomères (obtenu après trituration du produit purifié, en utilisant du MeOH de grade HPLC), lors de la trituration le dia majoritaire (*trans*) est devenu minoritaire (et inversement pour le dia *cis*) [*cis* (majo): 56%, *trans* (mino): 44%]; CCM  $R_f$  = 0.62 (EtOAc, SiO<sub>2</sub>); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3273, 3057, 2928, 2855, 1632, 1540, 1371, 1263, 1107, 1066; <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) dia majoritaire (*trans*): 7.55 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.25 – 7.12 (m, 2H), 7.06 – 6.92 (m, 2H), 6.87 – 6.80 (m, 1H), 5.87 – 5.79 (m, 1H), 5.24 – 5.16 (m, 1H), 4.11 – 3.96 (m, 1H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.91 (dd,  $J$  = 18.5, 6.5 Hz, 2H), 1.79 – 1.67 (m, 1H); dia minoritaire (*cis*): 7.55 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.25 – 7.12 (m, 2H), 7.06 – 6.92 (m, 2H), 6.87 – 6.80 (m, 1H), 5.77 – 5.67 (m, 1H), 5.36 – 5.28 (m, 1H), 4.11 – 3.96 (m, 1H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.91 (dd,  $J$  = 18.5, 6.5 Hz, 2H), 1.79 – 1.67 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) dia majoritaire (*trans*): 169.7 (C<sub>q</sub>), 149.0 (C<sub>q</sub>), 139.1 (C<sub>q</sub>), 137.7 (CH), 137.5 (C<sub>q</sub>), 135.6 (CH), 130.3 (2 x CH), 129.1 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 94.7 (C<sub>q</sub>), 47.8 (CH), 45.2 (CH), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (CH<sub>3</sub>); dia minoritaire (*cis*): 169.7 (C<sub>q</sub>), 149.0 (C<sub>q</sub>), 139.1 (C<sub>q</sub>), 137.7 (CH), 137.5 (C<sub>q</sub>), 135.6 (CH), 130.2 (2 x CH), 129.1 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.2

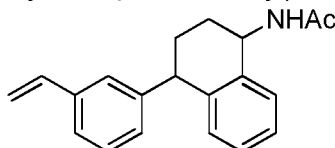
(CH), 94.7 (C<sub>q</sub>), 48.0 (CH), 45.2 (CH), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI) (M + Na)<sup>+</sup> *m/z* calculé pour C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>INa 414.0325, trouvé 414.0328.

*N*-(4-(4-bromophenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)acetamide [AC088]



- 5 Solide amorphe obtenu selon la procédure générale n°1 (37.6 mg, 42% de rendement, d.e = 48%) mélange de diastéréoisomères (obtenu après trituration du produit purifié, en utilisant du MeOH de grade HPLC) [*cis* (mino): 26%, *trans* (majo): 74%]; CCM R<sub>f</sub> = 0.44 (EtOAc, SiO<sub>2</sub>); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3268, 3059, 2928, 2856, 1633, 1543, 1487, 1372, 1262; <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) *dia majoritaire (trans)*: 7.48 – 7.29 (m, 3H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 7.02 – 6.88 (m, 2H), 6.87 – 6.79 (m, 1H), 5.80 – 5.62 (m, 1H), 5.19 (dd, *J* = 12.6, 8.1 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 17.2, 8.5 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 10.3, 7.6 Hz, 1H), 2.09 – 2.02 (s, 3H), 2.00 – 1.80 (m, 3H) ; *dia minoritaire (cis)*: 7.48 – 7.29 (m, 3H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 7.02 – 6.88 (m, 2H), 6.87 – 6.79 (m, 1H), 5.80 – 5.62 (m, 1H), 5.35 – 5.27 (m, 1H), 4.09 (dd, *J* = 17.2, 8.5 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 10.3, 7.6 Hz, 1H), 2.09 – 2.02 (s, 3H), 2.00 – 1.80 (m, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) *dia majoritaire (trans)*: 164.6 (C<sub>q</sub>), 145.6 (C<sub>q</sub>), 139.3 (C<sub>q</sub>), 137.3 (C<sub>q</sub>), 131.7 (2 x CH), 130.6 (2 x CH), 130.3 (CH), 129.1 (CH), 127.9 (CH), 127.2 (CH), 120.3 (C<sub>q</sub>), 47.9 (CH), 44.9 (CH), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>3</sub>) ; *dia minoritaire (cis)*: 164.6 (C<sub>q</sub>), 145.6 (C<sub>q</sub>), 139.3 (C<sub>q</sub>), 137.3 (C<sub>q</sub>), 131.7 (2 x CH), 130.6 (2 x CH), 130.3 (CH), 128.2 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 120.3 (C<sub>q</sub>), 48.0 (CH), 45.1 (CH), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI) (M + Na)<sup>+</sup> *m/z* calculé pour C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrNONa 366.0464, trouvé 366.0478.

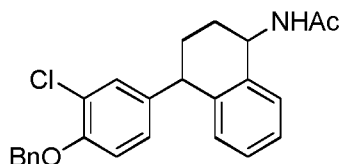
*N*-(4-(3-vinylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)acetamide [AC093]



- 25 Solide blanc obtenu selon la procédure générale n°1 (31.6 mg, 42% de rendement, d.e = 52%) mélange de diastéréoisomères [*cis* (mino): 24%, *trans* (majo): 76%]; CCM R<sub>f</sub> = 0.32 (Cyclohexane/EtOAc, 1:1, SiO<sub>2</sub>); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3275, 3057, 2931, 2856, 1647, 1553, 1487, 1450, 1372, 1265; <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) *dia majoritaire*: 7.32 (dd, *J* = 18.0, 6.1 Hz, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.92 – 6.86 (m, 1H), 6.68 (dt, *J* = 17.8, 8.9 Hz, 1H), 5.93 – 5.82 (m, 1H), 5.71 (dd, *J* = 17.6, 6.6 Hz, 1H), 5.23 (dd, *J* = 11.2, 5.3 Hz, 2H), 4.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.02 – 1.90 (m, 3H) ; *dia minoritaire*: 7.32 (dd, *J* = 18.0, 6.1 Hz, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.92 – 6.86 (m, 1H), 6.68 (dt, *J*

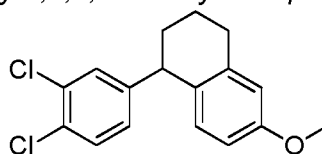
= 17.8, 8.9 Hz, 1H), 5.93 – 5.82 (m, 1H), 5.71 (dd,  $J = 17.6, 6.6$  Hz, 1H), 5.38 – 5.29 (m, 2H), 4.19 – 4.11 (m, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.02 – 1.90 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) dia majoritaire: 169.4 ( $\text{C}_q$ ), 146.7 ( $\text{C}_q$ ), 139.8 ( $\text{C}_q$ ), 137.9 ( $\text{C}_q$ ), 137.2 ( $\text{C}_q$ ), 137.0 (CH), 130.3 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.0 (CH), 127.0 (CH), 124.2 (CH), 114.1 ( $\text{CH}_2$ ), 48.1 (CH), 45.6 (CH), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 27.7 ( $\text{CH}_2$ ), 23.7 ( $\text{CH}_3$ ); dia minoritaire: 169.4 ( $\text{C}_q$ ), 146.7 ( $\text{C}_q$ ), 139.8 ( $\text{C}_q$ ), 137.9 ( $\text{C}_q$ ), 137.2 ( $\text{C}_q$ ), 137.0 (CH), 130.4 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 124.2 (CH), 114.1 ( $\text{CH}_2$ ), 47.8 (CH), 45.5 (CH), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 23.7 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI) ( $\text{M} + \text{Na}$ ) $^+$   $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NONa}$  314.1515, trouvé 314,1518.

*N-((4-(4-(benzyloxy)-3-chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)acetamide*  
[AC094]



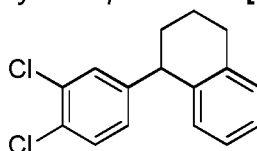
Solide amorphe obtenu selon la procédure générale n°1 (49.1 mg, 48% de rendement, d.e = 54%) mélange de diastéréoisomères [*cis* (mino): 23%, *trans* (majo): 77%]; CCM  $R_f$  = 0.20 (Pentane/EtOAc, 1:1,  $\text{SiO}_2$ ); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2958, 2923, 2853, 1736, 1654, 1501, 1467, 1377, 1261;  $^1\text{H}$  RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) dia majoritaire (trans): 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.37 (ddd,  $J = 15.2, 8.7, 1.8$  Hz, 4H), 7.24 – 7.09 (m, 3H), 6.95 – 6.79 (m, 3H), 6.02 – 5.89 (m, 1H), 5.20 (dd,  $J = 9.6, 4.3$  Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.00 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.25 – 2.07 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.98 – 1.81 (m, 3H); dia minoritaire (cis): 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.37 (ddd,  $J = 15.2, 8.7, 1.8$  Hz, 4H), 7.24 – 7.09 (m, 3H), 6.95 – 6.79 (m, 3H), 5.84 – 5.77 (m, 1H), 5.30 (dd,  $J = 8.4, 5.3$  Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.00 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.25 – 2.07 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.98 – 1.81 (m, 1H), 1.76 – 1.65 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) dia majoritaire (trans): 169.5 ( $\text{C}_q$ ), 152.8 ( $\text{C}_q$ ), 140.2 ( $\text{C}_q$ ), 139.5 ( $\text{C}_q$ ), 137.2 ( $\text{C}_q$ ), 136.7 ( $\text{C}_q$ ), 130.4 (CH), 130.2 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 127.8 (CH), 127.2 (2 x CH), 127.1 (CH), 123.3 ( $\text{C}_q$ ), 114.1 (CH), 71.1 ( $\text{CH}_2$ ), 47.8 (CH), 44.4 (CH), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.5 ( $\text{CH}_2$ ), 23.7 ( $\text{CH}_3$ ); dia minoritaire (cis): 169.6 ( $\text{C}_q$ ), 152.8 ( $\text{C}_q$ ), 140.2 ( $\text{C}_q$ ), 139.5 ( $\text{C}_q$ ), 137.5 ( $\text{C}_q$ ), 136.7 ( $\text{C}_q$ ), 130.6 (CH), 130.3 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 127.7 (CH), 127.2 (2 x CH), 127.1 (CH), 123.2 ( $\text{C}_q$ ), 114.1 (CH), 71.1 ( $\text{CH}_2$ ), 47.9 (CH), 44.5 (CH), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_2$ ), 23.7 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI) ( $\text{M} + \text{Na}$ ) $^+$   $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2\text{Na}$  428.1388, trouvé 428,1388.

*1-(3,4-dichlorophenyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene* [AC095]



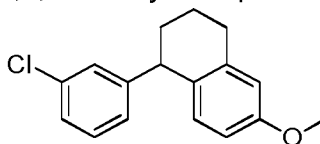
Huile transparente obtenue selon la procédure générale n°1 (34.8 mg, 40% de rendement); CCM  $R_f$  = 0.76 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3, SiO<sub>2</sub>); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2932, 2859, 2834, 1609, 1576, 1501, 1466, 1255, 1124, 1041; <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.33 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J$  = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.76 – 6.61 (m, 3H), 4.03 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.92 – 2.75 (m, 2H), 2.22 – 2.08 (m, 1H), 1.88 – 1.65 (m, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 158.1 (C<sub>q</sub>), 148.3 (C<sub>q</sub>), 138.9 (C<sub>q</sub>), 132.3 (C<sub>q</sub>), 131.1 (CH), 130.7 (CH), 130.3 (C<sub>q</sub>), 130.3 (CH), 129.9 (C<sub>q</sub>), 128.3 (CH), 113.6 (CH), 112.5 (CH), 55.3 (CH), 44.3 (CH<sub>3</sub>), 33.4 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI) (M + H)<sup>+</sup>  $m/z$  calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>O 307.0651, trouvé 307.0508.

10 1-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene [AC096]



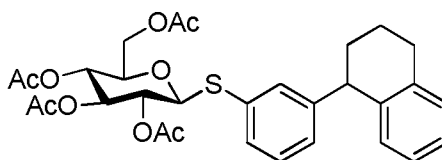
Huile transparente obtenue selon la procédure générale n°1 (61.5 mg, 70% de rendement); CCM  $R_f$  = 0.89 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3, SiO<sub>2</sub>); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2932, 2858, 1588, 1560, 1491, 1468, 1448, 1395, 1130, 1030; <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.35 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 2H), 7.06 (dt,  $J$  = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 6.93 (dd,  $J$  = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.81 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.10 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 2.97 – 2.77 (m, 2H), 2.24 – 2.06 (m, 1H), 1.94 – 1.71 (m, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 148.0 (C<sub>q</sub>), 138.1 (C<sub>q</sub>), 137.7 (C<sub>q</sub>), 132.3 (C<sub>q</sub>), 130.8 (CH), 130.3 (CH), 130.1 (CH), 130.0 (C<sub>q</sub>), 129.4 (CH), 128.4 (CH), 126.5 (CH), 126.0 (CH), 45.0 (CH), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>).

20 1-(3-chlorophenyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene [AC101]



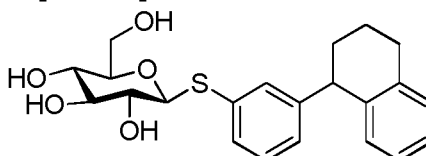
Huile transparente obtenue selon la procédure générale n°1 (47.9 mg, 60% de rendement); CCM  $R_f$  = 0.80 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3, SiO<sub>2</sub>); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2932, 2857, 2834, 1610, 1593, 1573, 1501, 1466, 1428, 1256, 1039; <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.24 – 7.14 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.98 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 6.74 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.69 – 6.58 (m, 2H), 4.05 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.94 – 2.76 (m, 2H), 2.20 – 2.06 (m, 1H), 1.90 – 1.71 (m, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 157.9 (C<sub>q</sub>), 150.0 (C<sub>q</sub>), 138.9 (C<sub>q</sub>), 134.7 (C<sub>q</sub>), 131.2 (CH), 130.8 (C<sub>q</sub>), 129.6 (CH), 128.9 (CH), 127.1 (CH), 126.2 (CH), 113.5 (CH), 112.4 (CH), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 44.8 (CH<sub>3</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI) (M + H)<sup>+</sup>  $m/z$  calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClO 273.1041, trouvé 273.1046

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate [AC116]



Solide blanc obtenu selon la procédure générale n°2 (169.9 mg, 90% de rendement, d.e = 0%) mélange de diastéréoisomères [dia 1: 50%, dia 2: 50%]; CCM  $R_f$  = 0.53 (Cyclohexane/EtOAc, 6:4, SiO<sub>2</sub>); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 2929, 2854, 1756, 1590, 1366, 1248, 1213, 1091, 1036; <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) dia 1: 7.30 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J$  = 15.1, 4.4 Hz, 2H), 7.13 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 2H), 7.09 – 7.01 (m, 2H), 6.83 (dd,  $J$  = 7.2, 2.7 Hz, 1H), 5.20 (td,  $J$  = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 5.11 – 4.89 (m, 2H), 4.67 (dd,  $J$  = 13.7, 10.1 Hz, 1H), 4.22 – 4.06 (m, 2H), 4.06 – 3.93 (m, 1H), 3.70 – 3.64 (m, 1H), 2.86 (tt,  $J$  = 16.8, 8.3 Hz, 2H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 12H), 1.92 – 1.81 (m, 2H), 1.81 – 1.71 (m, 1H); dia 2: 7.30 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J$  = 15.1, 4.4 Hz, 2H), 7.13 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 2H), 7.09 – 7.01 (m, 2H), 6.83 (dd,  $J$  = 7.2, 2.7 Hz, 1H), 5.20 (td,  $J$  = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 5.11 – 4.89 (m, 2H), 4.67 (dd,  $J$  = 13.7, 10.1 Hz, 1H), 4.22 – 4.06 (m, 2H), 4.06 – 3.93 (m, 1H), 3.56 (dd,  $J$  = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 2.86 (tt,  $J$  = 16.8, 8.3 Hz, 2H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 12H), 1.92 – 1.81 (m, 2H), 1.81 – 1.71 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) dia 1: 170.19 (2 x C<sub>q</sub>), 169.37 (2 x C<sub>q</sub>), 148.76 (C<sub>q</sub>), 138.71 (C<sub>q</sub>), 137.73 (C<sub>q</sub>), 132.42 (CH), 131.54 (C<sub>q</sub>), 130.17 (2 x CH), 129.11 (CH), 128.76 (2 x CH), 126.16 (CH), 125.76 (CH), 85.65 (CH), 75.72 (CH), 74.04 (CH), 69.83 (CH), 68.08 (CH), 62.05 (CH<sub>2</sub>), 45.38 (CH), 33.21 (CH<sub>2</sub>), 29.73 (CH<sub>2</sub>), 20.87 (CH<sub>2</sub>), 20.63 (4 x CH<sub>3</sub>); dia 2: 170.58 (2 x C<sub>q</sub>), 169.23 (C<sub>q</sub>), 169.14 (C<sub>q</sub>), 148.63 (C<sub>q</sub>), 138.71 (C<sub>q</sub>), 137.59 (C<sub>q</sub>), 132.95 (CH), 132.29 (C<sub>q</sub>), 130.24 (CH), 129.75 (CH), 129.16 (CH), 128.90 (CH), 128.84 (CH), 126.23 (CH), 125.87 (CH), 86.25 (CH), 75.90 (CH), 74.07 (CH), 69.90 (CH), 68.24 (CH), 62.26 (CH<sub>2</sub>), 45.44 (CH), 33.21 (CH<sub>2</sub>), 29.73 (CH<sub>2</sub>), 20.87 (CH<sub>2</sub>), 20.76 (4 x CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI) (M + Na)<sup>+</sup>  $m/z$  calculé pour C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>O<sub>9</sub>SNa 593.1826, trouvé 593,1829.

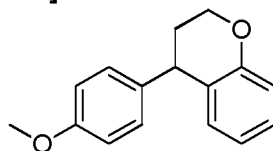
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(hydroxymethyl)-6-((3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)phenyl)thio) tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol [**AC121**]



Composé préparé selon la procédure générale n°2, suivi d'une réaction de deprotection utilisant le méthanolate de sodium [sodium (0.26 mmol, 1.5 eq) dissous dans le méthanol (0.6 mL)]. Puis, le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 minutes, avant d'être acidifié par de la DOWEX® 50WX8-200 pendant 20 minutes. Le brut réactionnel est ensuite filtré et concentré sous vide afin d'offrir un solide marron clair (68.6 mg, 98% de rendement, d.e = 24%) mélange de diastéréoisomères [dia 1: 60%, dia 2: 38%]; CCM  $R_f$  = 0.17 (EtOAc, SiO<sub>2</sub>); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3357, 2926, 2854, 1589, 1451, 1418,

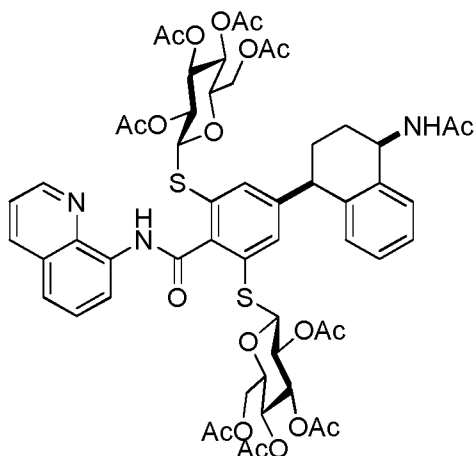
1275, 1022;  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm) dia 1: 7.39 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.32 – 7.20 (m, 2H), 7.15 – 7.07 (m, 2H), 7.06 – 6.98 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.86 (s, 4H), 4.56 (dd,  $J = 12.1, 9.8$  Hz, 1H), 4.13 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.82 – 3.77 (m, 1H), 3.69 – 3.56 (m, 1H), 3.44 – 3.31 (m, 2H), 3.30 – 3.16 (m, 2H), 2.87 (qd,  $J = 16.7, 7.8$  Hz, 2H), 2.20 – 2.09 (m, 1H),  
 5 1.96 – 1.81 (m, 2H), 1.81 – 1.68 (m, 1H) ; dia 2: 7.39 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.32 – 7.20 (m, 2H), 7.15 – 7.07 (m, 2H), 7.06 – 6.98 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.86 (s, 4H), 4.56 (dd,  $J = 12.1, 9.8$  Hz, 1H), 4.13 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.77 – 3.72 (m, 1H), 3.69 – 3.56 (m, 1H), 3.44 – 3.31 (m, 2H), 3.30 – 3.16 (m, 2H), 2.87 (qd,  $J = 16.7, 7.8$  Hz, 2H), 2.20 – 2.09 (m, 1H),  
 10 1.96 – 1.81 (m, 2H), 1.81 – 1.68 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) dia 1: 148.6 ( $\text{C}_q$ ), 138.8 ( $\text{C}_q$ ), 137.6 ( $\text{C}_q$ ), 132.9 ( $\text{C}_q$ ), 131.9 (CH), 130.2 (CH), 129.1 (2 x CH), 128.3 (CH), 126.2 (2 x CH), 125.8 (CH), 88.1 (CH), 79.4 (CH), 77.9 (CH), 72.4 (CH), 69.3 (CH), 61.7 ( $\text{CH}_2$ ), 45.4 (CH), 33.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 20.9 ( $\text{CH}_2$ ) ; dia 2: 148.7 ( $\text{C}_q$ ), 138.8 ( $\text{C}_q$ ), 137.7 ( $\text{C}_q$ ), 133.3 ( $\text{C}_q$ ), 131.9 (CH), 130.3 (CH), 129.1 (2 x CH), 128.3 (CH), 126.2 (2 x CH), 125.9 (CH), 88.6 (CH), 79.5 (CH), 77.9 (CH), 72.4 (CH), 69.2 (CH), 61.7 ( $\text{CH}_2$ ), 45.4 (CH), 33.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 20.9 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (ESI) ( $\text{M} + \text{Na}$ ) $^+$   $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{SNa}$  425.1393, trouvé 425.1399.

4-(4-methoxyphenyl)chroman [AC147]



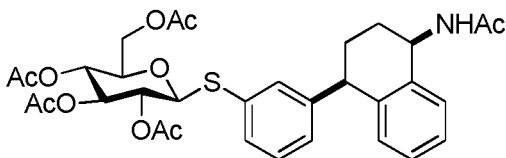
Solide blanc obtenu selon la procédure générale n°1 (229.8 mg, 95% de rendement); mp:  
 20 90,3 – 90,7 °C; CCM  $R_f = 0.70$  (Cyclohexane/EtOAc, 7:3,  $\text{SiO}_2$ ); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2952, 2877, 2834, 1610, 1581, 1511, 1487, 1452, 1304, 1269, 1249;  $^1\text{H}$  RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.19 – 7.12 (m, 1H), 7.09 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.92 – 6.79 (m, 5H), 4.19 (dt,  $J = 12.7, 5.8$  Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.31 (ddd,  $J = 13.4, 10.6, 5.6$  Hz, 1H), 2.09 (ddd,  $J = 10.9, 9.4, 4.9$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 158.3 ( $\text{C}_q$ ), 155.2 ( $\text{C}_q$ ), 137.8 ( $\text{C}_q$ ),  
 25 130.7 (CH), 129.7 (2 x CH), 127.9 (CH), 125.0 ( $\text{C}_q$ ), 120.4 (CH), 116.8 (CH), 114.0 (2 x CH), 64.0 ( $\text{CH}_2$ ), 55.4 (CH), 40.3 ( $\text{CH}_3$ ), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (ESI) ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$   $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_2$  241.1223, trouvé 241.1229.

Cis - (2S,3R,4S,5R,6R)-2-((5-((4S)-4-acetamido-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-2-(quinolin-8-ylcarbamoyl)-3-(((2R,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-(acetoxymethyl)tetrahydro-  
 30 2H-pyran-2-yl)thio) phenyl)thio)-6-(acetoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate  
 [AC249-cis/ AC339-HPLC2]



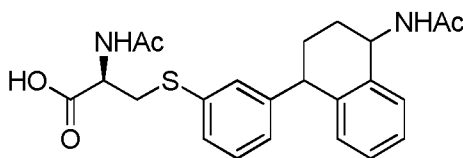
Solide blanc obtenu selon la procédure générale n°4 (113.8 mg, 61% de rendement); mp: 153.8 – 155.4 °C; CCM  $R_f$  = 0.40 (EtOAc, SiO<sub>2</sub>); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3334, 1755, 1649, 1524, 1367, 1212, 1036; <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 9.82 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 8.94 – 8.85 (m, 1H), 8.79 (t,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 8.18 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 2H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.45 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 7.39 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 1H), 7.21 (dd,  $J$  = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J$  = 14.4, 7.4 Hz, 1H), 5.74 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 5.38 – 5.27 (m, 1H), 5.13 – 4.99 (m, 3H), 4.95 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 4.89 (dd,  $J$  = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 4.87 – 4.80 (m, 2H), 4.75 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 4.26 – 4.18 (m, 1H), 4.16 – 4.04 (m, 2H), 3.99 (dd,  $J$  = 12.2, 1.7 Hz, 1H), 3.83 (dd,  $J$  = 12.0, 0.9 Hz, 1H), 3.67 – 3.57 (m, 1H), 3.50 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 2.33 – 2.17 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.85 – 1.70 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.47 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 170.6 (2 x C<sub>q</sub>), 170.1 (3 x C<sub>q</sub>), 169.5 (4 x C<sub>q</sub>), 165.0 (C<sub>q</sub>, splited 164.9), 149.1 (C<sub>q</sub>, splited 148.9), 148.7 (CH), 143.8 (C<sub>q</sub>, splited 143.6), 138.7 (C<sub>q</sub>), 138.6 (C<sub>q</sub>, splited 138.5), 138.0 (C<sub>q</sub>, splited 137.8), 136.49 (CH, splited 136.38), 136.2 (CH), 134.4 (C<sub>q</sub>, splited 134.3), 130.4 (C<sub>q</sub>), 130.3 (CH, splited 130.2), 130.0 (C<sub>q</sub>), 128.59 (CH, splited 128.4), 128.2 (C<sub>q</sub>), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 122.4 (CH), 122.2 (CH, splited 122.1), 117.1 (CH), 86.9 (CH), 86.3 (CH), 76.0 (CH), 75.7 (CH), 74.1 (CH), 73.9 (CH), 69.8 (CH), 69.6 (CH), 68.3 (CH), 68.0 (CH), 61.9 (CH<sub>2</sub>), 61.54 (CH<sub>2</sub>), 47.8 (CH), 45.2 (CH, splited 45.1), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (3 x CH<sub>3</sub>), 20.7 (3 x CH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>3</sub>), 20.1 (CH<sub>3</sub>); HRMS (APCI) (M + H)<sup>+</sup>  $m/z$  calculé pour C<sub>56</sub>H<sub>62</sub>N<sub>3</sub>O<sub>20</sub>S<sub>2</sub> 1160,3363, trouvé 1160,3368.

*Cis* - (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-((3-((4*S*)-4-acetamido-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)phenyl)thio)-6-(acetoxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl triacetate [AC268-cis/AC268-HPLC3]



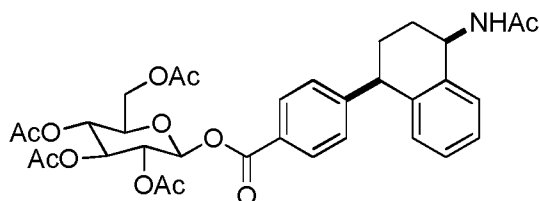
Solide blanc obtenu selon la procédure générale n°2 (18.0 mg, 23% de rendement); Purifié par HPLC en utilisant une colonne de type Xbridge C<sub>18</sub> (4.6 x 150mm, 5µm) et un mélange H<sub>2</sub>O/MeOH (40:60) en tant que solvant; mp: 232.9 – 234.3 °C; CCM R<sub>f</sub> = 0.46 (EtOAc, SiO<sub>2</sub>); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3371, 2927, 1756, 1650, 1540, 1368, 1227, 1036; <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.24 – 7.14 (m, 5H), 6.85 – 6.77 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.27 – 5.20 (m, 1H), 5.15 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.00 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.85 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.05 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 12.3, 2.3 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 3.41 (dt, *J* = 10.1, 3.0 Hz, 1H), 2.24 – 2.09 (m, 3H), 2.05 (s, 9H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 170.9 (C<sub>q</sub>), 170.3 (C<sub>q</sub>), 169.7 (C<sub>q</sub>), 169.6 (C<sub>q</sub>), 169.4 (C<sub>q</sub>), 148.0 (C<sub>q</sub>), 139.9 (C<sub>q</sub>), 137.6 (C<sub>q</sub>), 132.7 (CH), 132.3 (C<sub>q</sub>), 131.0 (CH), 130.1 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 128.8 (CH), 127.5 (CH), 126.9 (CH), 85.9 (CH), 75.6 (CH), 74.0 (CH), 70.1 (CH), 68.0 (CH), 61.2 (CH<sub>2</sub>), 47.7 (CH), 45.5 (CH), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 23.4 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (2 x CH<sub>3</sub>), 20.7 (2 x CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI) (M + Na)<sup>+</sup> *m/z* calculé pour C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>10</sub>Na 650,2036, trouvé 650,2042.

(2*R*)-2-acetamido-3-((3-((1*R*)-4-acetamido-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)phenyl)thio)propanoic acid [AC300]



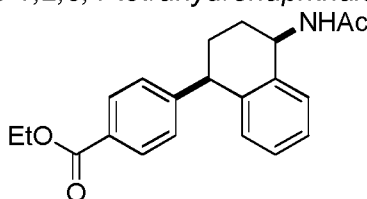
Solide blanc obtenu selon la procédure générale n°2 (62.2 mg, 95% de rendement), mélange de diastéréoisomères, mais le d.e n'a pas pu être déterminé sur le spectre RMN proton <sup>1</sup>H; CCM R<sub>f</sub> = 0.03 (DCM/MeOH, 9:1, SiO<sub>2</sub>); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3376, 2932, 2278, 1630, 1545, 1404; <sup>1</sup>H RMN (300MHz, MeOD) δ (ppm) 7.29 – 6.93 (m, 8H), 6.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.14 – 5.01 (m, 1H), 4.44 – 4.32 (m, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.52 – 3.37 (m, 1H), 3.29 – 3.25 (m, 1H), 3.18 – 3.08 (m, 1H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.99 – 1.93 (m, 1H), 1.88 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, MeOD) δ (ppm) 177.1 (C<sub>q</sub>), 172.7 (C<sub>q</sub>), 172.6 (C<sub>q</sub>), 149.0 (C<sub>q</sub>), 140.9 (C<sub>q</sub>), 140.8 (C<sub>q</sub>), 138.3 (C<sub>q</sub>), 138.1 (C<sub>q</sub>), 137.9 (C<sub>q</sub>), 131.6 (CH), 131.1 (CH), 130.8 (CH), 129.9 (CH), 129.8 (CH), 129.1 (CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 56.0 (CH), 55.9 (CH), 48.9 (CH), 48.8 (CH), 46.6 (CH), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 37.4 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (2 x CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI) (M + Na)<sup>+</sup> *m/z* calculé pour C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na 449,1511, trouvé 449,1511.

*Cis* - (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-((4-((4*S*)-4-acetamido-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)benzoyl)oxy)-6-(acetoxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl triacetate [AC435]



En utilisant le composé *cis*-4-(4-acetamido-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)benzoic acid **[VM055-cis]** comme produit de départ, le composé final est préparé selon la procédure générale n°5 afin d'obtenir un solide blanc (68.5 mg, 55% de rendement); mp: 120.1 – 122.3 °C; CCM  $R_f$  = 0.45 (EtOAc, SiO<sub>2</sub>); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3280, 2934, 1759, 1652, 1367, 1272, 1242, 1067, 1034 ; <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.95 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 7.13 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 3H), 6.77 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 5.93 – 5.87 (m, 1H), 5.75 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 5.37 – 5.27 (m, 2H), 5.22 – 5.13 (m, 1H), 4.30 (dd,  $J$  = 12.7, 4.6 Hz, 1H), 4.21 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 4.12 (dd,  $J$  = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 3.96 – 3.87 (m, 1H), 2.30 – 2.10 (m, 2H), 2.06 (s, 6H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 3H), 1.97 – 1.83 (m, 2 H), 1.79 – 1.63 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 170.73 (C<sub>q</sub>), 170.20 (C<sub>q</sub>), 169.55 (2 x C<sub>q</sub>), 169.45 (C<sub>q</sub>), 164.48 (C<sub>q</sub>), 153.23 (C<sub>q</sub>), 138.90 (C<sub>q</sub>), 137.63 (C<sub>q</sub>), 130.54 (2 x CH), 130.25 (CH), 129.13 (2 x CH), 128.24 (CH), 127.74 (CH), 127.27 (CH), 126.70 (C<sub>q</sub>), 92.36 (CH), 72.85 (2 x CH), 70.30 (CH), 68.08 (CH), 61.64 (CH<sub>2</sub>), 47.88 (CH), 45.67 (CH), 30.28 (CH<sub>2</sub>), 28.31 (CH<sub>2</sub>), 23.69 (CH<sub>3</sub>), 20.81 (CH<sub>3</sub>), 20.71 (3 x CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI) (M + Na)<sup>+</sup>  $m/z$  calculé pour C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>12</sub>Na 662,2238, trouvé 662,2212.

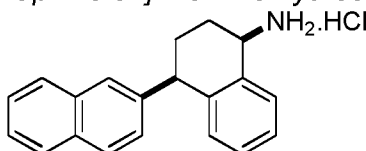
*Cis* - Ethyl 4-((4*S*)-4-acetamido-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)benzoate **[VM039-cis]**



Le composé est préparé selon la procédure générale n°3, suivi d'une réaction d'hydrogénation utilisant 10% massique de palladium sur charbon (0.58 mmol, 0.15 equiv.) dissous dans le méthanol (40.0 mL). Le milieu est hydrogéné pendant 19h sous pression atmosphérique d'hydrogène (montage d'hydrogénation réalisé sur mesure au laboratoire). Lorsque la réaction est terminée, le brut réactionnel est filtré sur un bloc de celite, puis le solvant est évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. La purification par HPLC en utilisant une colonne de type Xbridge C<sub>18</sub> (4.6 x 150mm, 5 $\mu$ m) et un mélange H<sub>2</sub>O + 0.1% AF/ACN (gradient allant de 55% à 45% d'ACN en 15 minutes) en tant que solvant, a permis l'obtention d'un solide blanc (329.0 mg, 25 % de rendement); mp: 175.0 °C; CCM  $R_f$  = 0.57 (Toluène/Acétone, 7:3, SiO<sub>2</sub>); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3280, 3060, 2935, 2859, 1716, 1640, 1539, 1369, 1275, 1104; <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.97 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 2H), 7.37 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 7.24 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 7.13 (d,  $J$  = 11.2

Hz, 3H), 6.82 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 5.78 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 5.39 – 5.31 (m, 1H), 4.37 (q,  $J = 9.6$  Hz, 2H), 4.24 – 4.20 (m, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.01 – 1.87 (m, 1H), 1.85 – 1.70 (m, 1H), 1.39 (t,  $J = 9.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 169.5 ( $\text{C}_q$ ), 166.5 ( $\text{C}_q$ ), 151.7 ( $\text{C}_q$ ), 139.1 ( $\text{C}_q$ ), 137.5 ( $\text{C}_q$ ), 130.2 ( $\text{C}_q$ ), 129.7 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 127.0 (CH), 127.0 (CH), 60.9 ( $\text{CH}_2$ ), 47.8 (CH), 45.5 (CH), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.3 ( $\text{CH}_2$ ), 23.5 ( $\text{CH}_3$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI) ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$   $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_3$  338.1751, trouvé 338.1756.

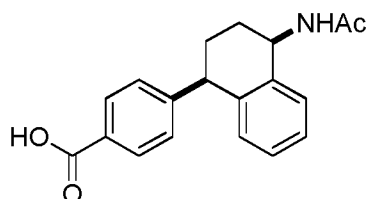
*Cis - 1,2,3,4-tetrahydro-[1,2'-binaphthalen]-4-amine hydrochloride [VM045-cis]*



10 Préparé selon la procédure générale n°1, le composé (0.634 mmol, 1.0 equiv.) est ensuite dissous dans du tétrahydrofurane (THF) anhydre (2 mL, 0.317 M). Le milieu réactionnel est dégazé avec de l'argon, puis refroidi à 0°C. Dans un deuxième temps, la pyridine (0.757 mmol, 1.2 equiv.) et le chlorure d'oxalyle (0.694 mmol, 1.1 equiv.) sont ajoutés goutte à goutte au milieu réactionnel (apparition d'une suspension jaune). L'ensemble est agité à 0°C pendant 15 minutes, puis le propylène glycol (92  $\mu\text{L}$ , 1.26 mmol, 2 equiv.) est ajouté. Le propan-1-ol (5.320 mmol, 8.0 equiv.) et l'HCl (4M dans le dioxane) (2.400 mmol, 3.8 equiv.) sont ajoutés à leur tour. Enfin, le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit. Une fois la complétion de la réaction atteinte, les solvants sont éliminés sous pression réduite et le brut est alors trituré avec du méthyl tert-butyl éther (MTBE) froid. Le solide obtenu est ensuite filtré, et rincé avec du MTBE froid. Ainsi, le solide blanc obtenu correspond au produit final attendu (145.0 mg, 74% de rendement); mp: 276 °C (décomposition); CCM  $R_f = 0.05$  (DCM/MeOH, 95:5,  $\text{SiO}_2$ ); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2900, 2613, 1610, 1574, 1508, 1457, 1127;  $^1\text{H}$  RMN (400MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm) 8.65 (bs,  $\omega_{1/2} = 31$  Hz, 2H), 7.94 – 7.77 (m, 2H), 7.73 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 2H), 7.33 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 6.87 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 4.64 (bs,  $\omega_{1/2} = 15$  Hz, 1H), 4.37 (bs,  $\omega_{1/2} = 15$  Hz, 1H), 2.42 – 2.14 (m, 2H), 2.04 – 1.81 (m, 2H), pas de protons du  $\text{NH}_2$  observés;  $^{13}\text{C}$  RMN (15 MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm) 146.3 ( $\text{C}_q$ ), 142.5 ( $\text{C}_q$ ), 136.2 ( $\text{C}_q$ ), 135.6 ( $\text{C}_q$ ), 134.4 ( $\text{C}_q$ ), 133.0 (CH), 131.0 (CH), 130.7 (CH), 130.6 (CH), 130.2 (2 x CH), 129.6 (2 x CH), 129.3 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 50.9 (CH), 47.0 (CH), 30.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.3 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (ESI) ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$   $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}$  274.1590, trouvé 274.1601.

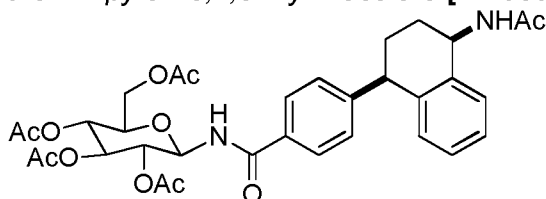
*Cis - 4-(4-acetamido-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)benzoic acid [VM055-cis]*

55



Préparé selon la procédure générale n°1, le composé subit ensuite une réaction d'hydrolyse en utilisant de l'hydroxyde de sodium (0.59 mmol, 2.0 equiv.) dissous dans l'éthanol (1 mL). Le milieu réactionnel est alors agité à 50°C pendant 15 heures, avant d'être dilué avec de l'eau (20 mL), puis acidifié à pH = 1 avec de l'HCl (concentré à 37%). Le produit attendu précipite lors de la phase d'ajout d'HCl. L'ensemble est ensuite extrait deux fois avec de l'acétate d'éthyle (EtOAc). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau, puis une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchées avec MgSO<sub>4</sub>, filtrées et évaporées, grâce à un évaporateur rotatif, sous pression réduite. Le produit attendu est récupéré sous forme d'un solide beige (80.2 mg, 87 % de rendement); mp: 282 °C (décomposition); CCM R<sub>f</sub> = 0.01 (DCM/MeOH, 95:5, SiO<sub>2</sub>); IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3324, 2926, 1698, 1610, 1542, 1451, 1376, 1241, 1179; <sup>1</sup>H RMN (400MHz, MeOD) δ (ppm) 7.96 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 3H), 7.12 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.24 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.33 – 2.27 (m, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.98 – 1.88 (m, 1H), 1.82 – 1.76 (m, 1H), pas de protons de CO<sub>2</sub>H et de NH observés sur le spectre RMN <sup>1</sup>H; <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, MeOD) δ (ppm) 172.7 (C<sub>q</sub>), 169.8 (C<sub>q</sub>), 153.7 (C<sub>q</sub>), 140.4 (C<sub>q</sub>), 138.8 (C<sub>q</sub>), 131.1 (C<sub>q</sub>), 130.9 (2 x CH), 129.9 (2 x CH), 129.1 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 128.9 (C<sub>q</sub>), 46.7 (2 x CH), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI) (M + Na)<sup>+</sup> m/z calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>Na 332.1257, trouvé 332.1256.

*Cis* - (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(4-acetamido-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)benzamido)-6-(acetoxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl triacetate **[VM060-cis]**



Une solution de l'acide benzoïque *cis* (0.09 mmol, 1.0 equiv.) correspondant (obtenu par la procédure générale n°1, suivi d'une réaction d'hydrolyse) est préparée dans du *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre (1 mL). L'HOBt (0.118 mmol, 1.3 equiv.) et l'EDC.HCl (0.120 mmol, 1.3 equiv.) sont alors ajoutés à cette solution. L'ensemble est agité 30 minutes à température ambiante. Dans un deuxième temps, le composé (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(acetoxymethyl)-6-aminotetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl triacetate (0.118 mmol, 1.3 equiv.) est ajouté en une seule fois au milieu réactionnel et le tout est agité à température ambiante pendant 15 heures. Une fois la réaction terminée, la

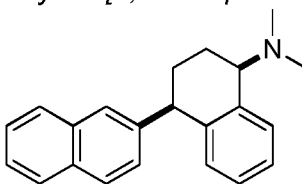
réaction est diluée avec une solution aqueuse saturée en  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , et extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle ( $\text{EtOAc}$ ). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau, puis une solution aqueuse saturée en  $\text{NaCl}$ , puis séchées avec du  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et évaporées, grâce à un évaporateur rotatif, sous pression réduite. Le produit attendu est

5 récupéré sous forme d'un solide blanc (36 mg, 62 % de rendement); mp: 209 °C; CCM  $R_f$  = 0.45 ( $\text{DCM}/\text{MeOH}$ , 94:6,  $\text{SiO}_2$ ); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3304, 2929, 1756, 1650, 1536, 1366, 1210, 1033;  $^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{MeOD}$ )  $\delta$  (ppm) 7.77 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 2H), 7.67 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 2H), 7.35 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 7.22 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 7.11 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 3H), 6.78 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 6.08 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.99 – 5.88 (m, 1H), 5.56 – 5.23

10 (m, 3H), 5.16 – 4.99 (m, 1H), 4.35 – 4.25 (m, 1H), 4.25 – 4.14 (m, 1H), 4.10 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 3.89 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 1H), 2.30 – 2.10 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 2.04 (s, 6H), 1.98 – 1.80 (m, 2H), les proton de  $\text{NHAc}$  et de  $\text{NHCO}$  ne sont pas observés sur le spectre RMN  $^1\text{H}$ ;  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{MeOD}$ )  $\delta$  (ppm) 171.4 ( $\text{C}_q$ ), 170.6 ( $\text{C}_q$ ), 169.8 ( $\text{C}_q$ ), 169.6 (2 x  $\text{C}_q$ ), 167.0 ( $\text{C}_q$ ), 151.3 ( $\text{C}_q$ ), 138.9 ( $\text{C}_q$ ), 137.5 ( $\text{C}_q$ ), 130.9 ( $\text{C}_q$ ), 130.1 (CH),

15 129.1 (2 x CH), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (2 x CH), 127.0 (CH), 78.9 (CH), 73.6 (CH), 72.6 (CH), 70.8 (CH), 68.3 (CH), 61.7 ( $\text{CH}_2$ ), 47.7 (CH), 45.3 (CH), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_2$ ), 23.5 ( $\text{CH}_3$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3$ ), 20.6 (3 x  $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI) ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$   $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_{11}$  639.2548, trouvé 639.2535.

20 (1*S*,4*S*)-*N,N*-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,2'-binaphthalen]-4-amine [VM-099]



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (d,  $J$  = 11.2Hz, 3H), 7.66 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.27-7.16 (m, 2H), 7.09 (t,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 10 Hz, 1H), 4.30 (m, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.37-2.29 (m, 2H), 2.34-2.17 (m, 2H), 1.98 (t,  $J$  = 12.8 Hz,

25 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.4 [C], 142.8 [C], 135.0 [C], 133.8 [C], 131.1 [CH], 129.2 [CH], 129.0 [CH], 128.6 [2xCH], 128.4 [CH], 128.2 [CH], 127.8 [CH], 127.4 [CH], 127.1 [CH], 126.5 [CH], 64.5 [CH], 47.5 [CH], 40.6 [2x $\text{CH}_3$ ], 32.5 [ $\text{CH}_2$ ], 20.8 [ $\text{CH}_2$ ], un carbone quaternaire n'est pas visible ; HRMS (ES $^+$ ) calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  302.1909, trouvé 302.1904.

## **2. Etude biologique**

### **2.1 Interaction avec la TCTP**

L'interaction des molécules synthétisées avec la protéine TCTP a été évaluée par la technique de résonance plasmonique de surface (SPR) en utilisant l'appareil biacore  
5 T200.

Un faisceau de lumière monochromatique polarisée illumine une interface de verre située entre deux milieux dotés d'indice de réfraction différents, étant donné que l'angle d'incidence est supérieur à l'angle limite, toute la lumière est réfléchie, c'est ce que l'on nomme un phénomène de réflexion interne totale. Il n'y a alors pas de réfraction mais une  
10 composante électromagnétique de la lumière, l'onde évanescente se propage sur une distance équivalente à sa propre longueur d'onde, perpendiculairement à l'interface.

Au niveau de la feuille d'or localisée à l'interface entre les deux milieux on observe une résonance entre les plasmons de l'or et l'onde évanescente ce qui se traduit par une perte d'énergie lumineuse au niveau du faisceau réfléchi au niveau d'un angle précis que l'on  
15 nomme angle de résonance. Cet angle est sensible à l'indice de réfraction du milieu dans lequel l'onde évanescente se propage.

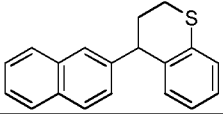
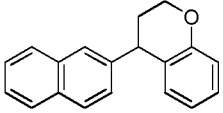
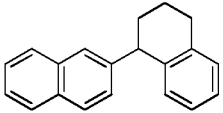
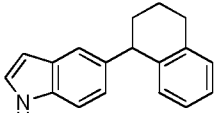
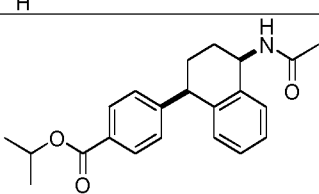
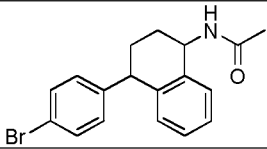
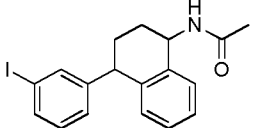
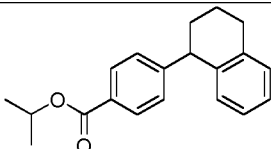
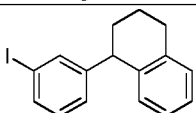
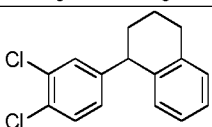
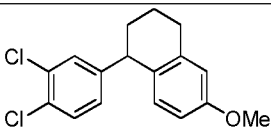
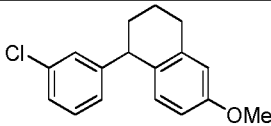
Une mesure en continu des variations de l'angle de réfraction est effectuée à l'aide d'un micro-réfractomètre produisant un sensorgramme qui permet de suivre en temps réel la fixation des molécules injectées dans la cellule microfluidique. Le signal de résonance est  
20 exprimé en unité de résonance (RU) et rend compte de ce qui est présent à un moment donné dans la cellule microfluidique.

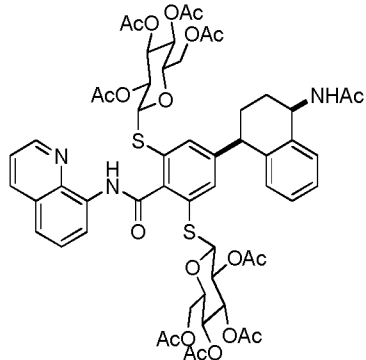
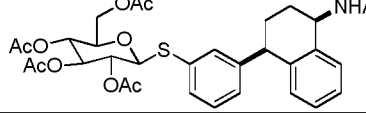
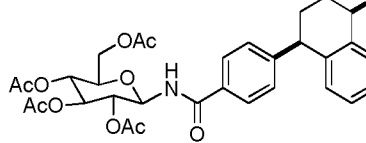
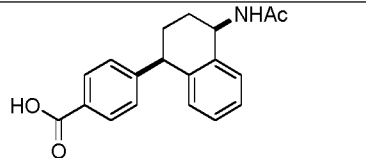
Ainsi, la protéine TCTP est liée sur une puce composée d'une couche de dextran posée sur une feuille d'or, elle-même posée sur une plaque de verre. Cette couche est prise en sandwich entre une cellule de microfluidique et un prisme. Les composés synthétisés sont  
25 passés dans la cellule microfluidique et leur interaction est évaluée à travers le signal SPR reçu (Tableau 1).

### **2.2. Activité cytotoxique**

L'activité cytotoxique des composés préparés a été évaluée sur la lignée cancéreuse  
30 humaine HCT116 (carcinome colorectal). La lignée sélectionnée a été incubée à 37°C en présence de l'un des composés préparé, ajouté dans le milieu de culture à différentes concentrations. La concentration inhibitrice induisant la mort de 50% des cellules (CI<sub>50</sub>) a été déterminée après 72 heures d'incubation pour chaque composé (Tableau 1).

Tableau 1 :

| Numéro | Structure                                                                           | Kd SPR<br>( $\mu\text{M}$ ) | Cl <sub>50</sub><br>( $\mu\text{M}$ )                                 |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| AC085  |    | 30                          | 25 $\pm$ 1                                                            |
| AC069  |    | 24 $\pm$ 16                 | 1 $\mu\text{M}$ : 0%<br>10 $\mu\text{M}$ : 33%<br>(viabilité)         |
| AC014  |    | 7 $\pm$ 3                   | 8 $\pm$ 1                                                             |
| AC082  |    | 123 $\pm$ 33                | 1 $\mu\text{M}$ : 9 $\pm$ 1%<br>10 $\mu\text{M}$ : 33%<br>(viabilité) |
| AC056  |   | 28,5 $\pm$ 10               | 17 $\pm$ 3                                                            |
| AC088  |  | 135 $\pm$ 37                | 10 $\mu\text{M}$ : 33%<br>(viabilité)                                 |
| AC087  |  | 16 $\pm$ 11                 | 10 $\mu\text{M}$ : 33%<br>(viabilité)                                 |
| AC034  |  | 29 $\pm$ 7                  | 25 $\pm$ 9                                                            |
| AC041  |  | 59 $\pm$ 30                 | 9 $\pm$ 1,2                                                           |
| AC096  |  | 14 $\pm$ 7                  | 1 $\mu\text{M}$ : 29 $\pm$ 3%                                         |
| AC095  |  | 150                         | 10 $\mu\text{M}$ : 40%<br>(viabilité)                                 |
| AC101  |  | 145 $\pm$ 34                | 7 $\pm$ 0,4                                                           |

| Numéro    | Structure                                                                           | Kd SPR (μM) | Cl <sub>50</sub> (μM)  |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------|
| AC249-cis |    | 8±2 μM      | n.d                    |
| AC268-cis |    | 170±31 μM   | n.d                    |
| VM060-cis |    | 26±8 μM     | 10μM : 15% (viabilité) |
| VM055-cis |  | 176 μM      | n.d                    |

n.d : non déterminé

Les composés AC014, AC096, AC087, AC069, AC085, AC056, AC034 et AC041 ont montré d'excellentes affinités vis-à-vis de la protéine TCTP et présentent également un profil d'activité antiproliférative identique à celui de la sertraline.

5

### 2.3 .Surexpression de la protéine p53

Le composé AC014 est capable d'induire la surexpression de p53 (figure 1). Les analyses par Western Blot montrent que le composé AC014 induit à 10μM, l'expression de la protéine p53. Cette induction est plus prononcée si l'on compare à celle induite par la sertraline.

10

Le Western blot a été réalisé selon le protocole décrit dans l'article suivant :

Amson R, Pece S, Lespagnol A, Vyas R, Mazzarol G, Tosoni D, Colaluca I, Viale G, Rodrigues-Ferreira S, Wynendaele J, Chaloin O, Hoebeke J, Marine JC, Di Fiore PP, Telerman A. Nat Med. 2011 Dec 11;18(1):91-9.

15

Les anticorps suivants ont été utilisés dans l'analyse par Western blot: des anticorps anti TCTP ont été générés contre la protéine entière d'origine humaine de TCTP. Ces

anticorps polyclonaux ont été purifiés par colonne d'affinité couplés à la protéine TCTP (Agro-Bio).

L'anticorps de souris anti-P53 1C12 (Cell Signalling Technology) a été utilisé à une dilution de 1/1000.

- 5 Les anticorps secondaires (anti-lapin et anti-souris) conjugués à l'HRP ont été utilisés à une dilution de 1/5000 pour visualiser les signaux par Western blots.

## 2.4. Inhibition de la croissance cellulaire

- 10 La viabilité et la prolifération de cellules humaines HCT116 est mesurée à l'aide du test « CellTiter Glo® » (Promega) qui permet de mesurer par luminescence le nombre de cellules vivantes. Les composés Sertraline et AC070 ont été testées à 10 concentrations et les résultats sont exprimés sous la forme de GI<sub>50</sub>, TGI, LC<sub>50</sub> et IC<sub>50</sub> par rapport aux cellules contrôles (DMSO).

- 15 Le test CellTiter-Glo® est une méthode homogène de détermination du nombre de cellules viables en culture basée sur une quantification de l'ATP présent, indicateur des cellules métaboliquement actives. La procédure de test homogène implique l'ajout d'un seul réactif (le réactif CellTiter-Glo®) directement sur les cellules cultivées dans un milieu enrichi en sérum.

- 20 Les résultats du test sont reportés dans les tableaux 2 et 3 suivants (tableau 2 : sertraline et tableau 3 : AC070) :

| GI <sub>50</sub> Médiane  | 1         | 2         | 3         | Moyenne   | Ecart-type |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1,404E-07                 | 1,251E-07 | 1,413E-07 | 1,590E-07 | 1,418E-07 | 1,698E-08  |
|                           |           |           |           |           |            |
| TGI <sub>50</sub> Médiane | 1         | 2         | 3         | Moyenne   | Ecart-type |
| 2,272E-07                 | 2,031E-07 | 2,285E-07 | 2,533E-07 | 2,283E-07 | 2,509E-08  |
|                           |           |           |           |           |            |
| LC <sub>50</sub> Médiane  | 1         | 2         | 3         | Moyenne   | Ecart-type |
| 3,555E-07                 | 3,188E-07 | 3,559E-07 | 3,922E-07 | 3,556E-07 | 3,672E-08  |

Tableau 2

| GI <sub>50</sub> Médiane  | 1         | 2         | 3         | Moyenne   | Ecart-type |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 8,886E-07                 | 9,091E-07 | 8,810E-07 | 8,783E-07 | 8,895E-07 | 1,704E-08  |
|                           |           |           |           |           |            |
| TGI <sub>50</sub> médiane | 1         | 2         | 3         | Moyenne   | Ecart-type |
| 1,442E-06                 | 1,480E-06 | 1,439E-06 | 1,406E-06 | 1,442E-06 | 3,694E-08  |
|                           |           |           |           |           |            |
| LC <sub>50</sub> Médiane  | 1         | 2         | 3         | Moyenne   | Ecart-type |
| 2,282E-06                 | 2,344E-06 | 2,298E-06 | 2,196E-06 | 2,279E-06 | 7,569E-08  |

## Tableau 3

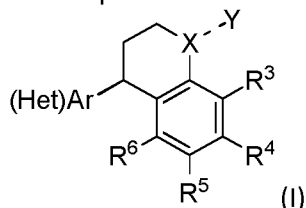
La sertraline présente une constante d'inhibition de la croissance cellulaire  $GI_{50} = 141 \text{ nM}$  et une concentration létale  $LC_{50} = 355 \text{ nM}$  tandis que le composé AC070 présente une  $GI_{50} = 889 \text{ nM}$  et une  $LC_{50} = 2.2 \text{ }\mu\text{M}$ . Le composé AC070 est donc légèrement moins actif que la sertraline sur la croissance cellulaire mais il est moins cytotoxique que la sertraline.

**2.5. Test in vivo sur le modèle de souris chaque souris C57BL/6**

Le composé AC070 et la sertraline ont été testés in vivo sur des souris C57BL/6. Dans un premier temps, des cellules tumorales ITR-1 (Induced Tumor Reversion-1) ont été prélevées de sarcomes développés par des souris ko p53 /- (« knock-out »). Puis, un million de ces cellules ont été injectées (SC) dans chaque souris C57BL/6 dans le but de développer des tumeurs. Une fois cette étape réalisée, les composés à analyser (la sertraline et le composé AC070), ont été injectés dans les souris C57BL/6 (30 mg/kg 1x/j par voie IP). Cette étude a été effectuée en double aveugle. Au bout de douze jours, les souris ont été sacrifiées et leurs tumeurs ont été pesées et analysées. Les résultats de ces analyses sont retranscrits sous forme de diagramme (figure 2). La première colonne du diagramme correspond à une injection de diméthylsulfoxyde (DMSO) sans présence de principe actif et sert de référence à l'étude. La valeur de p ou « signification » a été calculée par un logiciel selon la méthode de Tukey, et est significative si elle est inférieure à 0,05, ce qui correspond à une marge d'erreur de 5 %.

## REVENDECATIONS

1. Composé de formule (I) suivante :

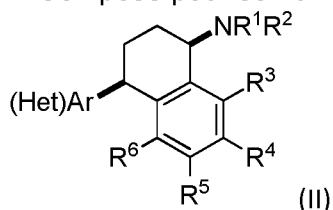


5 Dans laquelle :

- X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, un atome d'azote ou un radical CH,
- La liaison X--Y et Y sont absents si X représente un atome d'oxygène ou de soufre, la liaison X--Y et Y sont présents si X représente un atome d'azote ou un radical CH,
- Lorsqu'il est présent, Y représente
  - un groupe R si X représente un atome d'azote, dans lequel R représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un groupe aryle, un groupe hétéroaryle, un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcynyle ou un groupe acyle,
  - un atome d'hydrogène ou un groupe -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> si X représente un radical CH, dans lequel R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un groupe aryle, un groupe hétéroaryle, un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcynyle ou un groupe acyle, ou R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons,
- (Het)Ar est un cycle aromatique choisi dans le groupe constitué par les groupes aryles et hétéroaryles, ledit cycle aromatique pouvant être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe -COOR<sup>7</sup>, un groupe -CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un groupe -SR<sup>10</sup>, un groupe CF<sub>3</sub>, un groupe formyle, un groupe OR<sup>11</sup>, un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alcényle, avec R<sup>7</sup> représentant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un groupe aryle, un groupe hétéroaryle ou un résidu de sucre, avec R<sup>8</sup> et R<sup>9</sup> représentant, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un groupe aryle, un groupe hétéroaryle, un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcynyle, un résidu de sucre, un résidu d'acide aminé, un résidu de peptide ou R<sup>8</sup> et R<sup>9</sup> forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons,

- avec  $R^{10}$  représentant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ , un groupe aryle, un groupe hétéroaryle, un résidu de sucre, un résidu de peptide comprenant au moins une cystéine ou  $-SR^{10}$  représente un résidu de cystéine, avec  $R^{11}$  représentant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ , un groupe aryle ou un groupe benzyle,
- 5 -  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  représentent, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe  $-NR^{12}R^{13}$ , un groupe  $-SR^{14}$ , un groupe  $-OR^{14}$  ou un groupe  $-CF_3$ , avec  $R^{12}$  et  $R^{13}$  représentant indépendamment l'un de l'autre un atome
- 10 d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ , un groupe aryle, un groupe hétéroaryle, un groupe  $(C_2-C_6)$ alcényle, un groupe  $(C_2-C_6)$ alcynyle ou un groupe acyle, ou  $R^{12}$  et  $R^{13}$  forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, avec  $R^{14}$  représentant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ , un
- 15 groupe aryle, un groupe hétéroaryle, un résidu de sucre, un résidu d'acide aminé ou un résidu de peptide,
- Lorsque Y représente un groupe  $-NR^1R^2$ , les groupes  $-NR^1R^2$  et (Het)Ar sont en conformation cis,
- les fonctions alcool du résidu de sucre et les fonctions amine du résidu d'acide aminé, du résidu de cystéine ou du résidu de peptide étant sous leur forme libre
- 20 ou protégée,
- ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,
- à l'exception du composé 4-(3,4-dichloro-phényl)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-ylamine ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptable,
- 25 pour son utilisation dans le traitement de maladies prolifératives et des maladies infectieuses, des allergies, d'une inflammation et/ou de l'asthme.

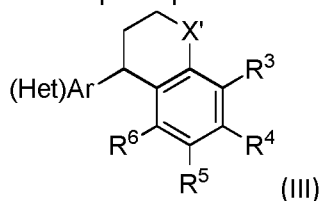
2. Composé pour son utilisation selon la revendication 1 de formule (II) suivante :



30 dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  et Het(Ar) sont tels que définis à la revendication 1.

3. Composé pour son utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que  $R^1$  représente un groupe acyle, de préférence acétyle, et avantageusement  $R^2$  représente un atome d'hydrogène.

4. Composé pour son utilisation selon la revendication 1, de formule (III) suivante :



Dans laquelle :

- 5 - X' représente CH<sub>2</sub>, O, S ou N-R,  
 - R, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> et Het(Ar) sont tels que définis à la revendication 1.

5. Composé pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que (Het)Ar est un cycle aromatique choisi dans le groupe constitué par les groupes phényles ou naphtyles,  
 10 ledit cycle aromatique pouvant être substitué par un groupe -COOR<sup>7</sup>, un groupe -CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, un groupe -SR<sup>10</sup>, un groupe CF<sub>3</sub>, ou par au plus un atome d'halogène, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> et R<sup>10</sup> étant tels que définis à la revendication 1.

15 6. Composé pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

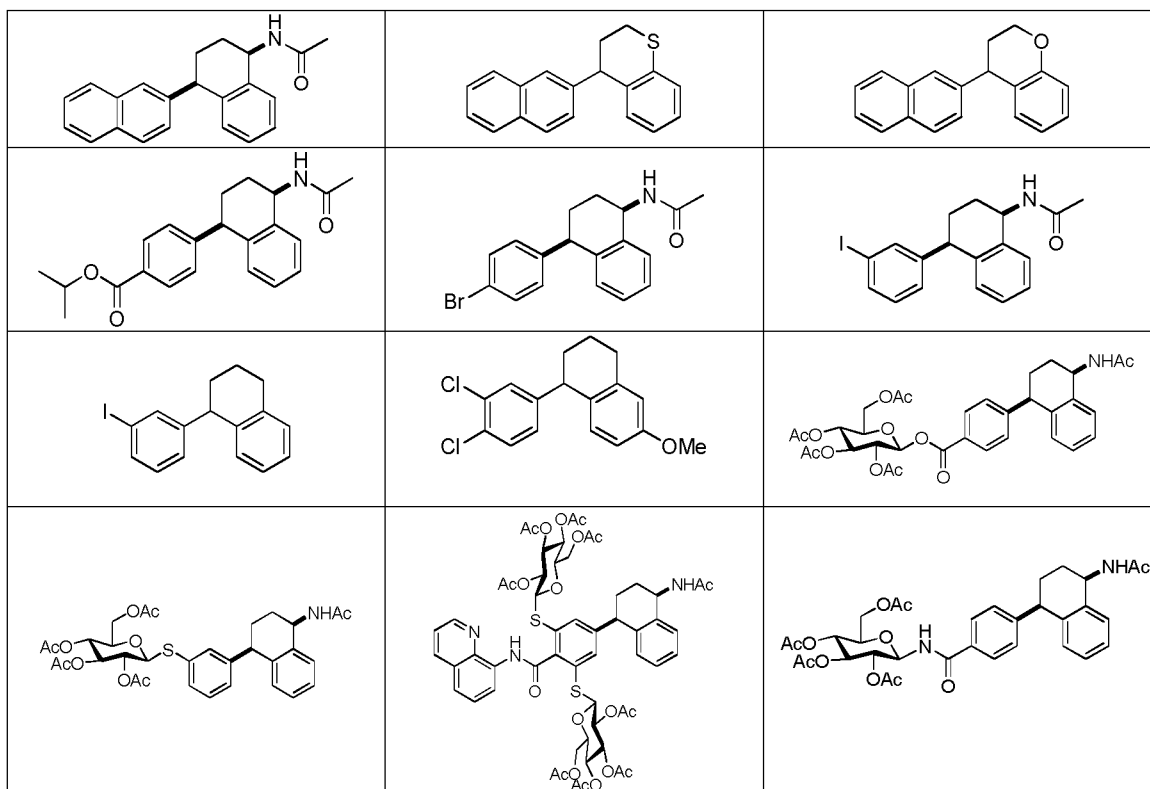
|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

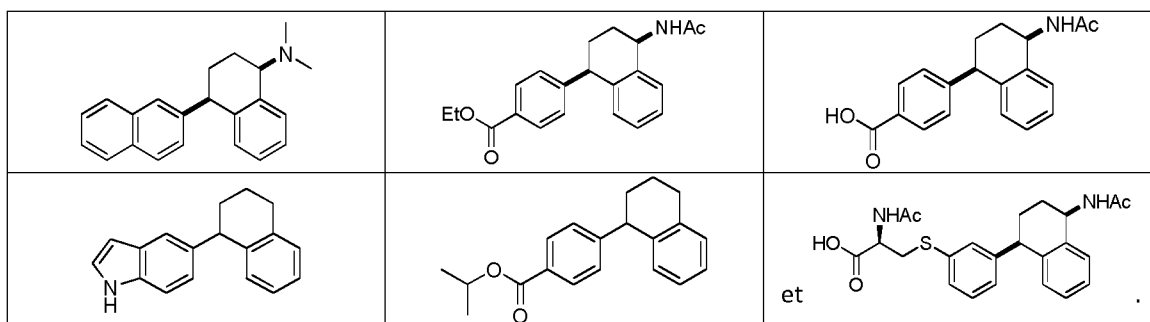
|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, tels que les chlorhydrates.

7. Composé pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que ladite maladie proliférative est un cancer.
8. Composé pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes
- 5 pour son utilisation dans le traitement du cancer par réversion tumorale.
9. Composé pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que la maladie proliférative est une leucémie myéloïde aigue, un cancer du sein ou un cancer du cerveau.
- 10
10. Composé pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce qu'il est administré en association avec un autre principe actif, avantageusement un anticancéreux, avantageusement la cytarabine.
- 15
11. Composé pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que ladite maladie infectieuse est une maladie infectieuse parasitaire, notamment la malaria.
12. Composé choisi parmi :

20





et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

13. Composition pharmaceutique pour son utilisation dans le traitement de maladies prolifératives, de maladies infectieuses, des allergies, d'une inflammation et/ou de l'asthme comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

1 / 1

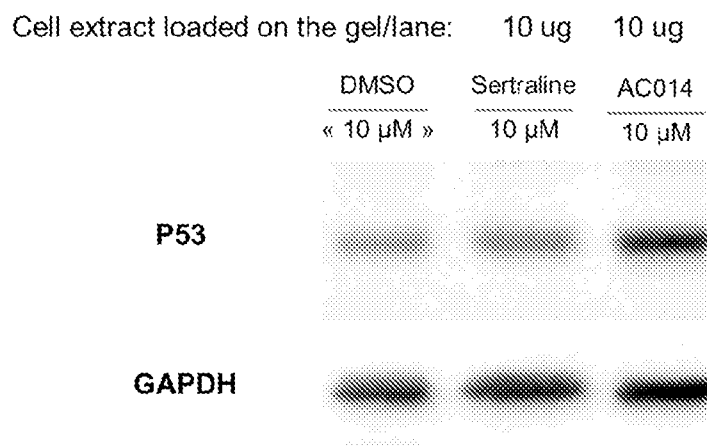


FIGURE 1

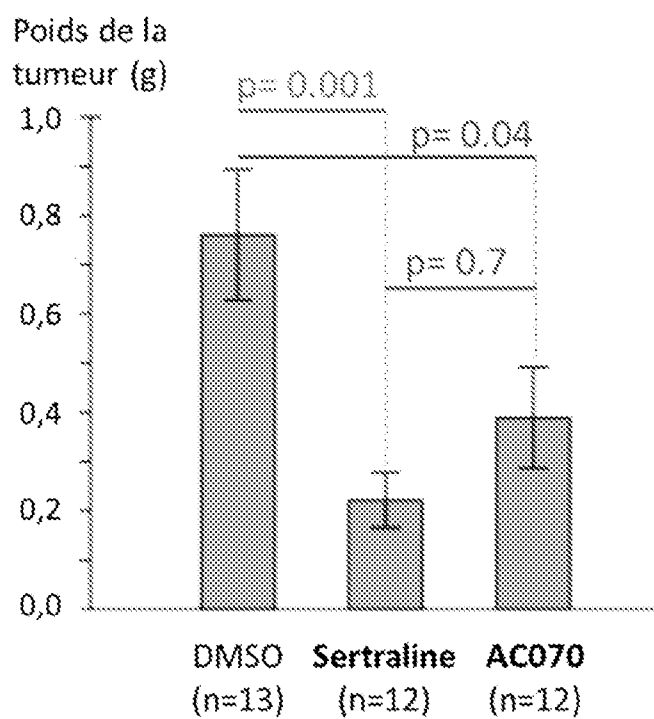


FIGURE 2

