



HAL
open science

Conception, synthèse et évaluations pharmacologiques de nouveaux perturbateurs du fuseau mitotique

Valérie Verones

► **To cite this version:**

Valérie Verones. Conception, synthèse et évaluations pharmacologiques de nouveaux perturbateurs du fuseau mitotique. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2011. Français. NNT : 2011LIL2S022 . tel-00658236

HAL Id: tel-00658236

<https://theses.hal.science/tel-00658236>

Submitted on 10 Jan 2012

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

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

UNIVERSITE DE LILLE NORD DE FRANCE – DROIT et SANTE
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Thèse

En vue de l'obtention du grade de

Docteur de l'Université de Lille Nord De France

Spécialité : Sciences du Médicament

Présentée et soutenue

Le 26 septembre 2011

Par

Valérie VERONES

**Conception, Synthèse et Evaluation
Pharmacologique de Nouveaux Perturbateurs du
Fuseau Mitotique**

Membres du jury

<u>Directeur de Thèse</u> :	LEBEGUE Nicolas	Maître de Conférences - Université Lille II
<u>Rapporteurs</u> :	JOSEPH Benoît GUERITTE Françoise	Professeur - Université Lyon I Directrice de recherche INSERM
<u>Examineurs</u> :	KOZIELSKI Frank GOOSSENS Jean-François BERTHELOT Pascal	Professeur - Université de Glasgow Professeur - Université Lille II Professeur - Université Lille II

SOMMAIRE

Introduction

1	<i>Le cancer : généralités</i>	2
1.1	Introduction	2
1.2	Processus de cancérisation	2
1.2.1	Genèse du cancer	2
1.2.2	Angiogenèse tumorale	3
A.	Introduction.....	3
B.	Processus de néovascularisation	4
C.	Formation de métastases	9
2	<i>Les traitements anticancéreux</i>	9
2.1	La chirurgie	10
2.2	La radiothérapie	10
2.3	La curiethérapie	10
2.4	L'hormonothérapie	10
2.5	L'immunothérapie	11
2.6	La chimiothérapie	11
3	<i>Le cycle cellulaire</i>	12
3.1	L'interphase	12
3.2	La mitose	12
4	<i>Les microtubules</i>	13
4.1	Structure des microtubules	13
4.1.1	Les microtubules : généralités.....	13
4.1.2	La tubuline	14
4.2	Formation des microtubules	16
4.2.1	Nucléation.....	16
4.2.2	Assemblage des microtubules	16
4.2.3	Dynamique des microtubules.....	18
4.2.4	Protéines associées aux microtubules/stabilisation des microtubules	19
4.3	Fonction des microtubules	19
4.3.1	Généralités	19
4.3.2	Rôle dans le cycle cellulaire et la mitose	20
5	<i>Les poisons du fuseau</i>	21
5.1	Introduction	21
5.2	Agents se fixant dans le site du taxol	21
5.2.1	Les taxanes.....	21
5.2.2	Autres agents inhibant la dépolymérisation	24

5.3	Agents se fixant dans le site des vinca-alcaloïdes.....	25
5.4	Agents se fixant dans le site de la colchicine.....	28
5.4.1	La colchicine.....	28
5.4.2	Effets antiangiogéniques et antivasculaires des agents ciblant les microtubules ou MTA (Microtubule targeting agents) : généralités.....	32
5.4.3	La combretastatine A4 (CA4) (Zybrestat®).....	33
A.	Généralités.....	33
B.	Evaluations précliniques.....	33
C.	Mécanisme d'action.....	36
D.	Evaluations cliniques.....	39

Conception

Stratégies de synthèses et résultats pharmacologiques

I - SERIE I.....	55
1 Préparation de dérivés de type acridinone et dioxophénothiazine.....	56
1.1 Synthèse des 2-aryléthylanilines.....	57
1.1.1 Préparation des chlorures de benzyle différemment substitués.....	57
1.1.2 Préparation des chlorures de phosphoniums.....	59
1.2 Amination aromatique.....	60
1.2.1 Obtention des acridinones.....	61
1.2.2 Obtention des dioxophénothiazines.....	63
1.2.3 Préparation du chlorure de sulfonyl 36.....	63
1.3 Préparation des acridinones et phénothiazines à partir de la 10H-acridinone ou phénothiazine-1-carboxaldéhyde.....	64
1.3.1 Synthèse de l'acide 10H-acridinone-1-carboxylique 40.....	65
1.3.2 Préparation de l'acide 10H-phénothiazine-1-carboxylique 5,5 dioxyde 45.....	66
1.3.3 Préparation des 10H-acridinone ou phénothiazine-1-carboxaldéhyde.....	67
1.3.4 Insertion des chaînes aryléthyles par réaction de Wittig.....	68
1.4 Incorporation d'un motif anisidine.....	69
2 Résultats pharmacologiques et discussion.....	70
II – SERIE 2.....	72
1 Préparation de dérivés de type quinazolinone.....	72
1.1 Synthèse des méthanesulfonates.....	72
1.1.1 Préparation du 3-nitro-4-méthoxybenzaldéhyde 67.....	73
1.1.2 Préparation des styrènes.....	74
1.1.3 Réaction d'hydroboration.....	74
1.1.4 Synthèse du 2-(3-nitro-4-méthoxyphényl)éthanol 79.....	76
1.1.5 Synthèse des méthanesulfonates.....	76
1.2 Synthèse des tricycles insaturés de type imidazo, pyrimidino et diazepinoquinazolinone.....	77
1.2.1 Synthèse des dérivés de 2-chloroquinazolin-4-one.....	77
1.2.2 Amination et cyclisation.....	77
1.3 Synthèse des tricycles saturés.....	78
1.4 N-alkylations.....	79

1.5	Régénération de la fonction hydroxyle	80
1.6	Optimisation de la formation des tricycles insaturés N-alkylés	81
1.6.1	Stratégie 1	81
1.6.2	Stratégie 2	85
1.7	Synthèse des benzothiadiazines dioxydes finales	85
1.7.1	Synthèse des benzothiadiazines	86
1.7.2	N-alkylation et oxydations	87
2	<i>Modulations du cycle porteur de la chaîne aryléthyle : Synthèse en série pipérazinoquinazolinone</i>	92
2.1	Préparation de l'acide 2-hydroxy-4-(4-méthoxyphényl)butyrique 146	93
2.2	Préparation de l'hydroxyamide 149	94
2.3	Cyclisation et oxydation	94
2.4	Amination et réduction	95
2.5	Etape de cyclisation	95
3	<i>Synthèse en série oxadiazinoquinazolinones</i>	96
3.1	Préparation de l'amidoester	97
3.2	Etapas de cyclisation.....	97
4	<i>Résultats pharmacologiques et discussion</i>	99
III – SERIE 3	104
1	<i>Synthèse des dérivés de type triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one</i>	104
1.1	Synthèse des dérivés de la 3-benzyl-2-hydrazino-3H-quinazolin-4-one.....	105
1.2	Voie de synthèse 1	105
1.3	Voie de Synthèse 2	106
2	<i>Résultats pharmacologiques et discussion</i>	108

Conclusions et perspectives

Annexes

Série Acridinone et dioxophénothiazine

3-Benzyl-4-méthoxybenzaldéhyde (3).....	124
3,4-dibenzyl-4-méthoxybenzaldéhyde (4).....	124
(3-Benzyl-4-méthoxyphényl)méthanol (7).....	127
(3,4-dibenzyl-4-méthoxyphényl)méthanol (8).....	127
(4-méthoxyphényl)méthanol (9)	128
(3,4-diméthoxyphényl)méthanol (10)	128
Chlorure de 3-benzyl-4-méthoxybenzyle (11).....	130

<i>Chlorure de 3,4-dibenzyloxybenzyle (12)</i>	130
<i>Chlorure de 3,4-dimethoxybenzyle (14)</i>	131
<i>Chlorure de 3-benzyloxy-4-methoxybenzyle triphénylphosphonium (16)</i>	133
<i>Chlorure de 3,4-dibenzyloxybenzyle triphénylphosphonium (17)</i>	133
<i>Chlorure de 4-méthoxybenzyle triphénylphosphonium (18)</i>	134
<i>Chlorure de 3,4-dimethoxybenzyle triphénylphosphonium (19)</i>	135
<i>Chlorure de 3,4,5-trimethoxybenzyle triphénylphosphonium (20)</i>	135
<i>1-[2-(4-méthoxyphényl)vinyl]-2-nitrobenzène (22)</i>	138
<i>1-[2-(3-benzyloxy-4-méthoxyphényl)vinyl]-2-nitrobenzène (30)</i>	138
<i>2-[2-(4-méthoxyphényl)-éthyl]-phénylamine (23)</i>	140
<i>2-[2-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)-éthyl]-phénylamine (31)</i>	140
<i>2-{2-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]phénylamino}benzoate de méthyle (26)</i>	142
<i>2-{2-[2-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)-éthyl]phénylamino}benzoate de méthyle (32)</i>	142
<i>2-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-N-(2-nitrophényl)-aniline (27)</i>	143
<i>Acide 2-{2-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]phénylamino}benzoïque (28)</i>	145
<i>Acide 2-{2-[2-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)éthyl]phénylamino} benzoïque (33)</i>	145
<i>4-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]acridin-9(10H)-one (29)</i>	147
<i>2-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-N-(2-aminophényl)-aniline (35)</i>	148
<i>Acide N-(2-carboxyphényl)anthranilique (39)</i>	149
<i>Acide 10H-acridinone-1-carboxylique (40)</i>	149
<i>1,2-dihydropyrol[3,2,1-kl]-phénothiazine-1,2-dione (43)</i>	151
<i>Acide 10H-phénothiazine-1-carboxylique 5 oxyde (44)</i>	152
<i>Acide 10H-phénothiazine-1-carboxylique 5,5 dioxyde (45)</i>	152
<i>Chlorure de 10H-acridinone-1-carbonyle (46)</i>	155
<i>Chlorure de 10H-phénothiazine-1-carbonyle 5,5 dioxyde (47)</i>	155
<i>10H-acridinone-1-carboxaldéhyde (48)</i>	158
<i>10H-phénothiazine-1-carboxaldéhyde 5,5 dioxyde (49)</i>	158
<i>4-[2-(3-benzyloxy,4-méthoxyphényl)vinyl]-10H-acridin-9-one (50)</i>	161
<i>4-[2-(3,4,5-triméthoxyphényl)vinyl]-10H-acridin-9-one (51)</i>	161
<i>(E)-1-[2-(4-méthoxyphényl)vinyl]-10H-phénothiazine 5,5 dioxyde (52)</i>	162
<i>(E)-1-[2-(3-benzyloxy-4-méthoxyphényl)vinyl]-10H-phénothiazine 5,5 dioxyde (53)</i>	163
<i>1[2-(3,4,5-triméthoxyphényl)viny]phénothiazine-5,5-dioxyde(54)</i>	163
<i>1[2-(3,4-diméthoxyphényl)viny]phénothiazine-5,5-dioxyde(55)</i>	164

<i>1</i> [2-(3,4-dibenzyloxyphényl)viny]phénothiazine-5,5-dioxyde(56).....	165
<i>4</i> -[2-(3-hydroxy,4-méthoxyphényl)éthyl]-10H-acridin-9-one (57).....	167
<i>4</i> -[2-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthyl]-10H-acridin-9-one (58).....	167
<i>1</i> -[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-10H-phénothiazine 5,5 dioxyde (59).....	168
<i>1</i> -[2-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)éthyl]-10H-phénothiazine 5,5 dioxyde (60).....	169
<i>1</i> [2-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthyl]phénothiazine-5,5-dioxyde(61)	169
<i>1</i> [2-(3,4-Diméthoxyphényl)éthyl]phénothiazine-5,5-dioxyde (62)	170
<i>1</i> [2-(3,4-dihydroxyphényl)éthyl]phénothiazine-5,5-dioxyde(63).....	171
<i>1</i> -[2-(4-méthoxyphényl)iminométhyl]-10H-phénothiazine-5,5-dioxyde (65)	172
<i>1</i> -[2-(4-méthoxyphényl)aminométhyl]-10H-phénothiazine-5,5-Dioxyde (66).....	173
<u>Série Imidazo et pyrimidinoquinazolinone</u>	
<i>3</i> -nitro,4-méthoxybenzaldéhyde (67)	175
<i>2</i> -(3-benzyloxy,4-méthoxyphényl)éthylène (69)	177
<i>2</i> -(3,4-dibenzyloxyphényl)éthylène (70)	177
<i>2</i> -(3,4-diméthoxyphényl)éthylène (71).....	178
<i>2</i> -(3,4,5-triméthoxyphényl)éthylène (72).....	178
<i>2</i> -(3-benzyloxy,4-méthoxyphényl)éthanol (73).....	181
<i>2</i> -(3,4-dibenzyloxyphényl)éthanol (74).....	181
<i>2</i> -(3,4-diméthoxyphényl)éthanol (75).....	182
<i>2</i> -(3,4,5-triméthoxyphényl)éthanol (76)	182
(4-méthoxy-3-nitrophényl)acétate d'éthyle (78).....	184
(4-méthoxy-3-nitrophényl)éthanol (79).....	184
<i>2</i> -(3-benzyloxy,4-méthoxyphényl)éthylméthanesulfonate (81)	187
<i>2</i> -(3,4-dibenzyloxyphényl)éthylméthanesulfonate (82).....	187
<i>2</i> -(3,4-diméthoxyphényl)éthylméthanesulfonate (83).....	188
<i>2</i> -(3,4,5-triméthoxyphényl)éthylméthanesulfonate (84)	188
<i>2</i> -(3-nitro-4-méthoxyphényl)éthylméthanesulfonate (85)	189
<i>2</i> -(4-méthoxyphényl)éthylméthanesulfonate (86).....	190
<i>1H</i> -quinazoline-2,4-dione (87)	191
<i>2</i> ,4-dichloroquinazoline (88).....	192
<i>2</i> -chloro-3H-quinazolin-4-one (89).....	192
<i>2</i> -(2,2-diéthoxyéthylamino)-3H-quinazolin-4-one (93)	195
<i>2</i> -(3,3-diéthoxypropylamino)-3H-quinazolin-4-one (94).....	195

<i>2-(4,4-diéthoxybutylamino)-3H-quinazolin-4-one (95)</i>	196
<i>1H-imidazo[2,1-b]quinazolin-5-one (96)</i>	198
<i>1,2-dihydro-1H-pyrimidino[2,1-b]quinazolin-6-one (97)</i>	198
<i>2-isothiocyanatobenzoate de méthyle (100)</i>	199
<i>2-ethoxythiocarbonylaminobenzoate de methyle (101)</i>	199
<i>2,3-dihydro-1H-imidazo[2,1-b]quinazolin-5-one (105)</i>	202
<i>1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyrimidino[2,1-b]quinazolin-6-one (106)</i>	202
<i>N-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]imidazo[2,1-b]quinazolin-5-one (108)</i>	204
<i>N-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2,3-dihydro-imidazo-[2,1-b]quinazolin-5-one (109)</i>	204
<i>N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]imidazo[2,1-b]quinazolin-5-one (110)</i>	205
<i>N-[2-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthyl]imidazo[2,1-b]quinazolin-5-one (111)</i>	206
<i>N-[2-(3-benzyloxy,4-méthoxyphényl)éthyl]imidazo[2,1-b]quinazolin-5-one (112)</i>	207
<i>N-[2(4-méthoxyphényl)éthyl]-1,2-dihydro-pyrimidino[2,1-b]quinazolin-6-one (114)</i>	207
<i>N-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-1,2,3,4-dihydro-pyrimidino-quinazolin-6-one (115)</i>	208
<i>N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-1,2-dihydro-pyrimidino[2,1-b]quinazolin-6-one (116)</i>	209
<i>N-[2-(3,4,5-triméthoxyphényl)ethyl]-1,2-dihydro-pyrimidino[2,1-b]quinazolin-6-one (117)</i>	210
<i>N-[2(3-benzyloxy,4-méthoxyphényl)éthyl]-1,2-dihydro-pyrimidino[2,1-b]quinazolin-6-one (118)</i>	211
<i>N-[2(3-benzyloxy,4-méthoxyphényl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydro-pyrimidino[2,1-b]quinazolin-6-one (119)</i>	211
<i>N-[2-(3-hydroxy-4-méthoxy-phényl)éthyl]imidazo[2,1-b]quinazoline-5-one (120)</i>	214
<i>N-[2(3-hydroxy,4-méthoxyphényl)éthyl]-1,2-dihydro-pyrimidino[2,1-b]quinazolin-6-one (121)</i>	214
<i>N-[2-(3-hydroxy-4-méthoxy-phényl)éthyl]-2,3-dihydro-imidazo[2,1-b]quinazoline-5-one (122)</i>	217
<i>N-[2-(3-hydroxy,4-méthoxyphényl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydro-pyrimidino[2,1-b]quinazolin-6-one (123)</i>	218
<i>2,2-dimethoxy-N-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]ethanimine (126)</i>	219
<i>N,N-(2,2-diméthoxyéthyl)-2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-amine (127)</i>	219
<i>2-{N,N-(2,2-diméthoxyéthyl)-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-amino}-3H-quinazolin-4-one (128)</i> .	220
<i>1-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2,3-dihydro-3-méthoxy-imidazo[2,1-b]quinazolin-5-one (129)</i> ...	221
<i>1-méthoxy-3-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-1,2-dihydro-imidazo[1,2-a]quinazolin-5-one (130)</i> ...	222
<u>Série Benzothiadiazine</u>	
<i>N-(2-nitrophénylsulfonyl)-2-méthylsulfanyl-4,5-dihydro-imidazole (136)</i>	226
<i>N-(2-nitrophénylsulfonyl)- 2-benzylsulfanyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine (137)</i>	226
<i>2,3-dihydroimidazo[1,2-b]1,2,4-benzothiadiazine 5,5-dioxyde (138)</i>	228

<i>1,2,3,4-tetrahydropyrimido[1,2-b]1,2,4-benzothiadiazine-6,6-dioxyde (139)</i>	228
<i>N-[2-(4-méthoxyphényl)-éthyl]-2,3-dihydroimidazo[1,2-b]1,2,4-benzothiadiazine 5,5-dioxyde (140)</i>	230
<i>1-[2-(4-méthoxyphényl)-éthyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidino[1,2-b]1,2,4-benzothiadiazine-6,6-dioxyde (141)</i>	231
<i>12a-chloro-1-(4-methoxyphenyl)-1,2,4,5-tetrahydrodiimidazo[1,2-a][2,1-b]1,2,4-benzothiadiazine-7,7-dioxyde (142)</i>	233
<i>13a-chloro-1-(4-methoxyphenyl)-1,2-dihydroimidazo[1,2-a]-4,5,6-trihydropyrimido[2,1-b]1,2,4-benzothiadiazine-8,8-dioxyde(143)</i>	233
<u>Série pipérazinoquinazolinone</u>	
<i>Acide 4-méthoxybenzylidene-pyruvique (145)</i>	236
<i>2-[4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-but-3-enoylamino]-benzamide (148)</i>	237
<i>2-[2-hydroxy-4-[4-méthoxyphényl]-butyrylamino]-benzamide (149)</i>	238
<i>2-[1-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)propyl]-3H-quinazolin-4-one (150)</i>	238
<i>2-[2-oxo-3-(4-methoxyphenyl)propionyl]-3H-quinazolin-4-one (151)</i>	239
<i>2-[1-(2,2-diéthoxyéthylimino)-3-(4-méthoxyphényl)propyl]-3H-quinazolin-4-one (152)</i>	240
<i>2-[1-(2,2-diéthoxyéthylamino)-3-(4-méthoxyphényl)propyl]-3H-quinazolin-4-one (153)</i>	241
<i>4-ethoxy-1-[2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-1,2,3,4-tetrahydropiperazinoquinazolin-6-one (154)</i> ..	242
<u>Série Oxadiazinoquinazolinone</u>	
<i>2-[4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-but-3-enoylamino]benzoate de méthyle (155)</i>	245
<i>2-[2-hydroxy-4-[4-méthoxyphényl]-butyrylamino]-benzoate de méthyle (156)</i>	246
<i>3-amino-2-[1-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)propyl]-quinazolin-4-one (157)</i>	246
<i>4-[2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-4H-3-oxo-1,9a,10-triaza-anthracen-9-one (158)</i>	247
<u>Série Triazoloquinazolinone</u>	
<i>4,5-dimethoxy-2-isothiocyanatobenzoate de méthyle (159)</i>	250
<i>3-benzyl-2-mercapto-quinazolin-4-one (161)</i>	252
<i>3-benzyl-2-mercapto-6,7-dimethoxy-3H-quinazolin-4-one (162)</i>	252
<i>3-benzyl-2-hydrazino-quinazolin-4-one (163)</i>	254
<i>3-benzyl-2-hydrazino-6,7-dimethoxy-quinazolin-4-one (164)</i>	254
<i>3-benzyl-2-[N-(4-methoxy-benzylidene)-hydrazino]-quinazolin-4-one (165)</i>	256
<i>4-benzyl-1-(4-methoxyphenyl)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-quinazolin-4-one (166)</i>	257
<i>4-benzyl-1-(3-benzyloxy-4-methoxyphenyl)- [1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-quinazolin-5-one (173)</i>	259
<i>4-benzyl-7,8-dimethoxy-1-(4-methoxyphenyl)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-quinazolin-5-one (174)</i> ..	259
<i>4-benzyl-1-(3-benzyloxy-4-methoxyphenyl)-7,8-dimethoxy-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-quinazolin-5-one (175)</i>	260

<i>4-benzyl-1-(4-methoxybenzyl)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-quinazolin-5-one (176)</i>	261
<i>4-benzyl-7,8-dimethoxy-1-(4-methoxybenzyl)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-quinazolin-5-one (178)</i> ...	261
<i>4-benzyl-7,8-dimethoxy-1-[2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-quinazolin-5-one (179)</i>	262
<i>1-(4-methoxyphenyl)-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-quinazolin-5-one (167)</i>	264
<i>1-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-quinazolin-5-one (180)</i>	264
<i>1-(4-methoxyphenyl)-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-quinazolin-5-one (181)</i>	265
<i>-1-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-7,8-dimethoxy-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-quinazolin-5-one (182)</i>	266
<i>1-(4-methoxybenzyl)-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-quinazolin-5-one (183)</i>	266
<i>7,8-dimethoxy-1-(4-methoxybenzyl)-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-quinazolin-5-one (184)</i>	267
<i>7,8-dimethoxy-1-[2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-quinazolin-5-one (185)</i>	268

Références bibliographiques

Abréviations

ADME :	<i>Absorption, Distribution, Metabolisme, Elimination</i>
ADN :	<i>Acide DésoxyriboNucléique</i>
AMPC:	<i>Adénosine Monophosphate Cyclique</i>
Anh :	<i>Anhydre</i>
ARN:	<i>Acide Ribonucléique</i>
bFGF :	<i>Basic Fibroblast Growth Factor</i>
BINAP:	<i>2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl</i>
CA4 :	<i>Combretastatine A4</i>
CDCl ₃ :	<i>Chloroforme deutéré</i>
CSI :	<i>Colchicine Site Inhibitor</i>
DBU :	<i>1,8-diazabicycloundec-7-ène</i>
DDQ :	<i>DichloroDicyanoQuinone</i>
DMF :	<i>Diméthylformamide</i>
DMSO :	<i>Diméthylsulfoxyde</i>
DMT:	<i>Doses Maximales Tolérées</i>
EGTA:	<i>Ethylene glycol-bis(b-amino-ethyl ether) N,N,N',N'-tetra-acetic acid</i>
eNOS:	<i>Endothelial Nitric Oxide Synthase</i>
eq :	<i>équivalent</i>
FAK:	<i>Focal Adhesion Kinase</i>
5-FU :	<i>5-Fluorouracile</i>
GAP:	<i>GTPase Activating Protein</i>
GDP:	<i>Guanosine Diphosphate</i>
GEFs:	<i>Guanine nucleotide Exchange Factors</i>
GTP:	<i>Guanosine Triphosphate</i>
HPLC :	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HUVEC :	<i>Human Umbilical Vascular Endothelial Cell</i>
IC ₅₀ :	<i>Concentration de molécule nécessaire pour obtenir 50 % d'inhibition de la prolifération cellulaire</i>
LCMS :	<i>Liquid Chromatography mass spectrometry</i>
MAP:	<i>Microtubule Associated Proteins</i>
MDR:	<i>Multidrug Resistant</i>
MEC :	<i>Matrice ExtraCellulaire</i>
MTA:	<i>Microtubule Targeting Agents</i>
MTOC:	<i>Microtubule-Organizing Center</i>
PI3-kinase:	<i>Phosphatidylinositol-3-kinase</i>
PIPES :	<i>Piperazine-N,N'-bis[2-ethansulfonic acid] sequisodium salt</i>
PPA:	<i>Polyphosphorique Acid</i>
PPM:	<i>Partie par million</i>
RMN:	<i>Resonance Magnétique Nucléaire</i>
THF:	<i>Tétrahydrofurane</i>
VDA :	<i>Vascular Disrupting Agents</i>
VE-cadhérine:	<i>Vascular Endothelium-cadhérine</i>
VEGF :	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

Introduction

Le cancer touche environ 10 millions de personnes dans le monde. En France, on décrit 357000 nouveaux cas (203000 chez l'homme et 154500 chez la femme) en 2010. Il s'agit de la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième chez la femme après les maladies cardiovasculaires. Chez l'homme, le cancer de la prostate reste de loin le plus fréquent avec 71500 nouveaux cas, suivi par les cancers du poumon (27000 cas) et colorectaux (21000). En terme de mortalité, les cancers du poumon et colorectaux sont les plus meurtriers. Chez la femme, les 3 cancers les plus fréquents sont respectivement le cancer du sein (52500 cas), colorectal (19000) et du poumon (10000).

Mais le taux de mortalité en France baisse depuis 15 ans, et ceci concerne tous les cancers, toutes les tranches d'âge et toutes les régions. Cette amélioration de la mortalité est notamment due à une amélioration de la prise en charge thérapeutique. En effet, la découverte de certaines molécules innovantes a constitué une étape fondamentale dans le traitement de certains cancers¹.

Plusieurs facteurs peuvent être responsables de l'apparition du cancer : Les facteurs exogènes tels le tabac, première cause de cancers responsable d'un quart des décès, l'alcool, responsable d'environ 10 000 décès, mais aussi les radiations, les UV, les agents chimiques mutagènes, ainsi que certains virus ; il y a aussi les facteurs endogènes. En effet, au-delà des facteurs environnementaux, le cancer peut être aussi lié à des facteurs génétiques. Des formes familiales existent pour des tumeurs rares mais aussi pour des tumeurs fréquentes comme le cancer du sein ou du côlon. Entre 5 et 10 % des cancers seraient directement hérités d'un parent.

1 Le cancer : généralités

1.1 Introduction

Le cancer est caractérisé par une prolifération cellulaire anarchique. Les cellules cancéreuses n'ont plus la capacité à être soumises aux contrôles normaux de la croissance cellulaire. La survie des cellules présentant des anomalies dans la morphogénèse cellulaire conduit à une désorganisation des tissus, à l'invasion et la migration des cellules tumorales. C'est le phénomène de métastases.

Le cancer est causé principalement par des mutations dans les cellules somatiques, alors que les autres maladies génétiques sont causées par des mutations dans les cellules germinales. Certains individus cependant présentent des prédispositions génétiques à développer des types de cancers spécifiques².

1.2 Processus de cancérisation

1.2.1 Genèse du cancer

Trois étapes sont nécessaires pour le développement d'un cancer, les deux premières restant

invisibles.

La phase d'initiation correspond à une lésion rapide et irréversible de l'ADN après l'exposition à un carcinogène (chimique, physique...). La seconde étape correspond à la promotion, exposition prolongée à une substance qui entretient et stabilise la lésion initiée (agents chimiques, irradiations, rayonnements UV, etc...) Et enfin survient la progression, qui est une acquisition des propriétés de prolifération non contrôlée, de l'indépendance, d'immortalité, de la perte de la différenciation et enfin de l'invasion locale et métastatique. Ces étapes de la progression se font très progressivement ; cette dernière commence tout d'abord avec l'hyperplasie, où les cellules modifiées sont en nombre plus important mais gardent un aspect normal. La dérégulation peut encore s'arrêter à cette étape. Vient ensuite la dysplasie ; à ce stade, on parle de lésion précancéreuse ; la cellule acquiert une mutation supplémentaire, commence à se modifier, perd sa différenciation structurale et fonctionnelle et une modification de la division cellulaire est observée. Certains caractères spécifiques disparaissent. Survient alors le cancer dit pré invasif ou in situ. Les cellules ont un aspect de plus en plus anormal ; on est au stade primaire de la tumeur qui n'a pas encore franchi les limites de la matrice extracellulaire. Arrive enfin le cancer dit invasif où les cellules commencent à envahir la circulation lymphatique puis les vaisseaux.

Morphologiquement, les cellules cancéreuses possèdent des caractéristiques communes. Elles ont une taille supérieure à celle des cellules normales, avec un noyau de taille et de morphologie anormale, souvent irrégulier et bosselé. L'aspect du cytoplasme est également souvent modifié. Dans cette phase dite pré-vasculaire, la tumeur est rarement plus grande que 2 à 3 mm³ et peut contenir plusieurs millions de cellules.

Après un état initial avasculaire qui peut durer plusieurs années, suit la première acquisition de mutations^{3,4}. On dit que la tumeur entre en phase II et requière la capacité à établir un phénotype angiogénique⁵. Ce déclenchement angiogénique est régulé par une balance entre des facteurs pro et anti-angiogéniques^{6,7}. La tumeur entre alors dans un processus de néovascularisation⁸.

1.2.2 Angiogenèse tumorale

A. Introduction

L'angiogenèse tumorale représente la prolifération d'un réseau de vaisseaux sanguins. Pour sa croissance et sa survie, la cellule tumorale a besoin d'un apport constant d'oxygène et de nutriments. Pour cela, elle va recruter de nouveaux vaisseaux sanguins en stimulant notamment les cellules endothéliales présentes à proximité⁹. (*Figure 1*)

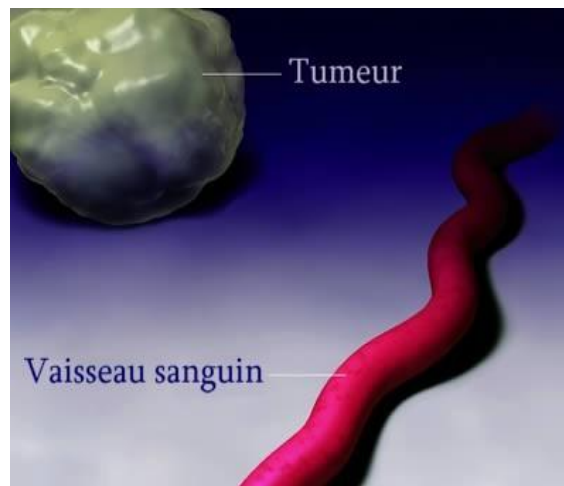


Figure 1 : Recrutement des nouveaux vaisseaux¹⁰

4 étapes s'en suivent : dégradation de la membrane basale par les protéases, migration des cellules endothéliales via l'espace interstitiel, prolifération de ces cellules, formation du lumen, génération d'une nouvelle membrane basale avec recrutement de péricyte, formation d'anastomoses et finalement flux sanguin⁹. (**Figure 2**). Les différentes étapes seront détaillées dans la partie suivante.

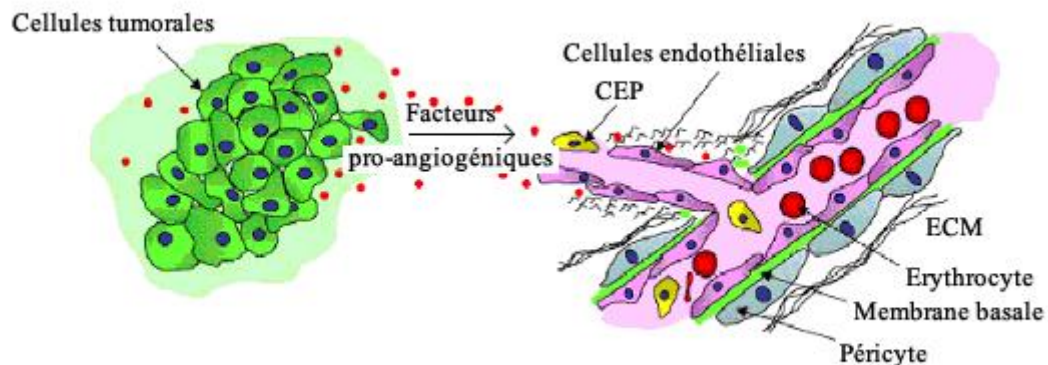


Figure 2: Mécanismes impliqués dans l'angiogenèse tumorale⁴.

B. Processus de néovascularisation

L'angiogenèse est un complexe multi étapes impliquant une communication entre cellules, des facteurs solubles et des composants de la matrice extracellulaire (MEC). L'angiogenèse tumorale commence avec la libération, par la cellule tumorale, de molécules qui envoient des signaux aux cellules endothéliales. Cette signalisation active certains gènes du tissu hôte qui fabriquent des protéines intervenant dans la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins¹¹. Ces signaux sont en fait déclenchés par les facteurs proangiogéniques dont les plus étudiés et critiqués incluent VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et bFGF (basic fibroblast growth factor) (**figure 3**).

Ces facteurs se fixent à des récepteurs à tyrosine kinase spécifiques présents à la surface de la cellule endothéliale (VEGFR-1, le VEGFR-2, la neuropiline-1 et la neuropiline-2)¹².

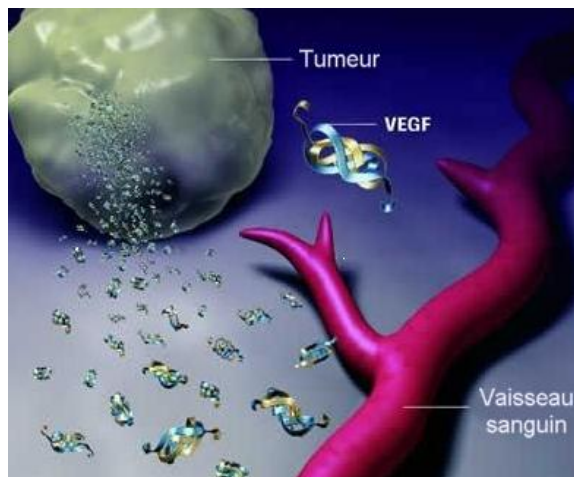


Figure 3 : Processus de néovascularisation¹⁰

Cette fixation conduit à leur dimérisation et à l'activation de l'autophosphorylation des tyrosines sur les récepteurs de surface ce qui initie ainsi la signalisation de plusieurs protéines (incluant PI3-kinase, Src, Orb21m-SOS-1, nucléotide facteur d'échange pour ras) et des signaux de transduction et activateurs de transcription (STATS)¹³. Cette activation permet alors aux cellules endothéliales de produire et sécréter des enzymes protéolytiques nécessaires à la destruction de la membrane cellulaire endothéliale (métalloprotéinases, collagénases...), mais aussi de réorganiser leur cytosquelette, d'exprimer des molécules d'adhésion à la surface cellulaire telles les intégrines et sélectines, et de remodeler leur matrice extracellulaire adjacente¹⁴.

VEGF serait l'un des facteurs clé responsable de la régulation de l'angiogenèse^{15,16}. Des études plus précises ont analysé les signaux intracellulaires de transduction de ce facteur.

a - Signalisations intracellulaires angiogéniques des cellules endothéliales

Plusieurs voies de signalisations interviendraient pour favoriser le processus angiogénique. VEGF permettrait d'augmenter la perméabilité des cellules endothéliales et leur migration via l'activation de facteurs tels FAK (Focal Adhesion Kinase), Paxilline et la voie de signalisation PI3K/Akt (Phosphatidylinositol 3-kinase/sérine kinase)¹⁷.

Lorsque VEGF se fixe sur son récepteur VEGFR-2, on a activation de la voie PI3K et la phosphorylation de AKT/PKB¹⁸. Ceci permettrait de médier non seulement l'effet anti-apoptotique généré par bcl2 mais aussi les effets migratoires des cellules endothéliales et l'activation de eNOS (endotheliale Nitric Oxide Synthase)¹⁹ (**Figure 4**). Cette activation conduirait alors à la perte des jonctions adhérentes entre les cellules endothéliales en monocouches, via le réarrangement des complexes cadhérine/Caténine, complexes interagissant avec VEGFR-2, ce qui permettrait de promouvoir la migration^{20,21}.

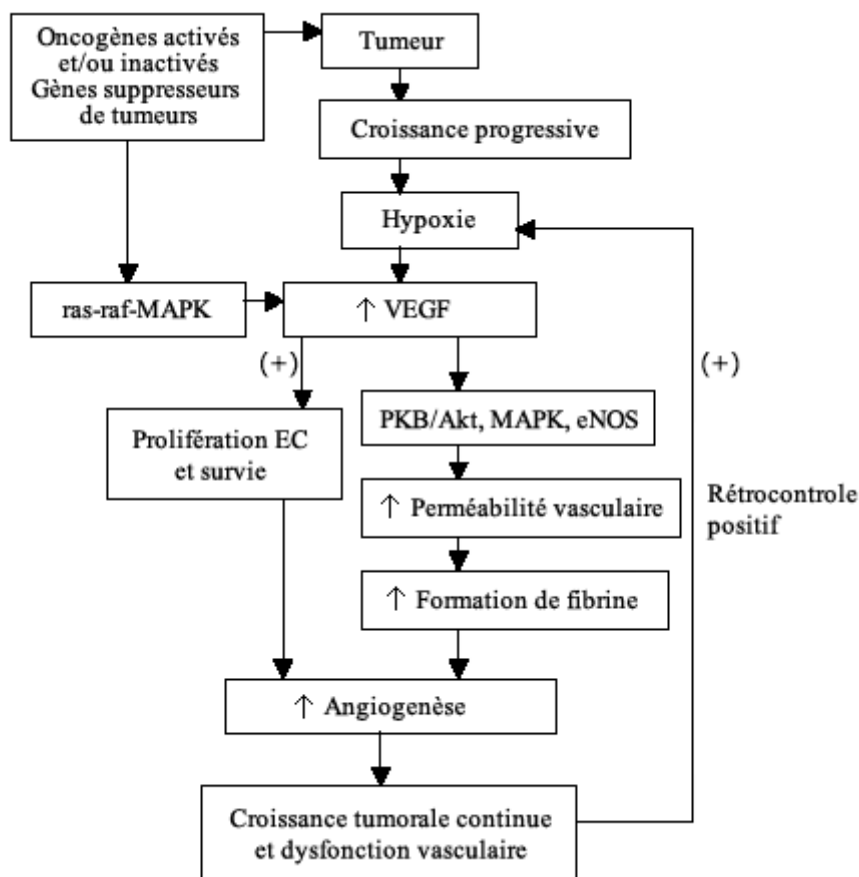


Figure 4: Mécanismes cellulaires impliqués dans l'angiogenèse tumorale⁹.

b - Le complexe VE-cadhérine

Les cadhérines sont les protéines constitutives structurales essentielles des jonctions adhérentes. Par leur domaine extracellulaire, elles interagissent avec les cadhérines des cellules voisines et ce en présence de Ca^{2+} . Leur domaine intracellulaire interagit avec les filaments d'actine organisés en câbles, par l'intermédiaire de protéines adaptatrices appelées caténines. Cette interaction fait intervenir la β caténine ou la γ caténine (plakoglobine), toutes deux liées à l' α caténine qui permet l'ancrage aux filaments d'actine²². La VE-cadhérine est exprimée exclusivement au niveau des cellules endothéliales et est localisée spécifiquement aux jonctions inter-endothéliales²³(Figure 5).

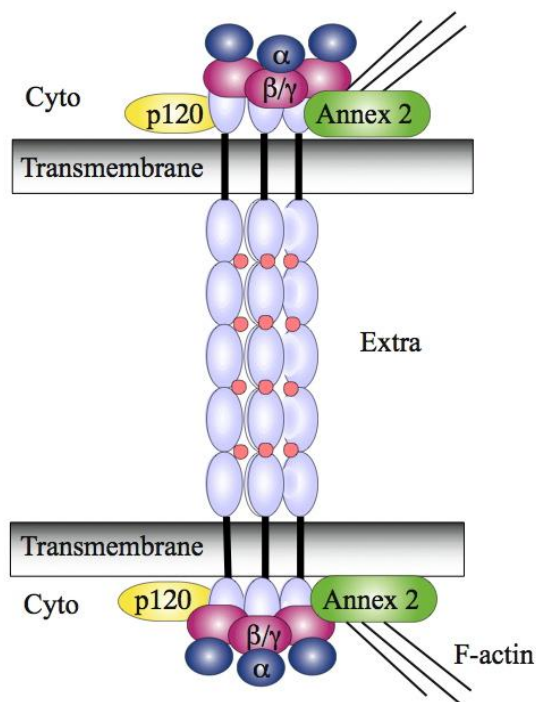


Figure 5 : Les molécules de VE-cadhérine appartenant à des cellules voisines élaborent via leur partie extracellulaire des interactions homophiliques et recrutent par l'intermédiaire de leurs parties cytoplasmiques (Cyto) les β -et γ -caténines qui interagissent à leur tour avec l' α -caténine. L'annexine 2 est un nouveau partenaire du complexe de VE-cadhérine qui établit une connexion avec les filaments d'actine.

La désorganisation de ces jonctions conduirait à la perte des contacts cellule-cellule et autoriserait ainsi la motilité cellulaire et l'invasion^{24,25,26}.

Ce processus de désorganisation nécessite l'intervention de protéines spécifiques, notamment les rho GTPases, qui en plus d'intervenir dans la régulation de VEGF dans le processus angiogénique de la prolifération endothéliale¹⁸, interviendraient aussi pour modifier la force des adhésions cellule-cellule médiées par la cadhérine, influençant ainsi l'abilité des cellules à se détacher de la masse tumorale²⁶.

c- Les Protéines rho

Les rho GTPases sont les membres de la superfamille ras, protéines monomériques de 30-30kDa²⁷ qui varient entre un état actif qui fixe le GTP et un état inactif qui fixe le GDP. Elles sont activées par PI-3Kinase dépendant de l'activation de GEFs (Guanine nucleotide Exchange Factors) qui stimule leur activité GTPase intrinsèque. Elles sont alors capables d'interagir avec des molécules effecteurs ou cibles pour initier une réponse. La GAP (GTPase Activating Protein) à l'inverse, induirait l'hydrolyse de GTP en GDP et conduirait ainsi à l'inactivation de la protéine rho^{26,28} (**Figure 6**).

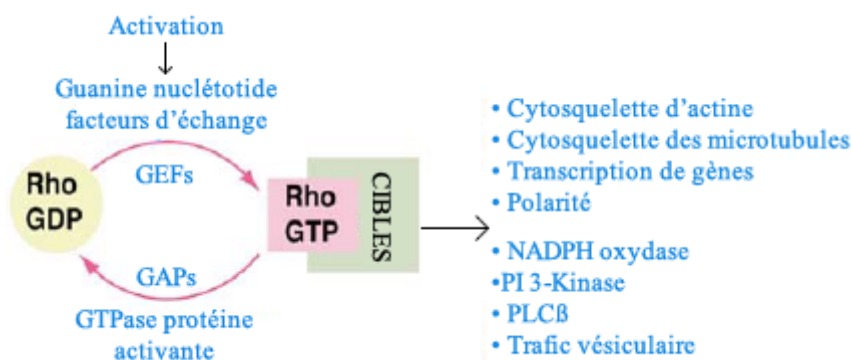


Figure 6: Signal de transduction de Rho GTPase²⁹

En réponse à la signalisation de VEGF, les rho GTPases régulent la formation du stress des fibres et les jonctions cellule-cellule³⁰ ainsi que la thrombine induite dans la perméabilité endothéliale et la polarisation des cellules endothéliales^{31,18}.

Les rho GTPases ont un rôle central dans le contrôle de nombreux réseaux de signalisation biochimique, tels la migration des cellules, le sens directionnel, la dynamique du cytosquelette, l'assemblage et le désassemblage des jonctions cellule-cellule (via le complexe VE-cadhérine) et l'adhésion intégrine-matrice³². La fonction majeure des rho GTPases est de réguler l'assemblage et l'organisation du cytosquelette d'actine^{29,33} et c'est au travers de la régulation de l'actine qu'elles sont capables de coordonner les réponses intracellulaires aux stimuli extracellulaires pour réguler le mouvement des cellules^{34,18}.

La capacité de la protéine rho à contrôler aussi bien les structures d'actine et l'adhésion de complexes semble être un facteur important dans leurs capacités à influencer les propriétés invasives des cellules tumorales in vivo.

d - Rôle de la matrice extracellulaire

L'espace extracellulaire n'est pas un secteur vide et apte à recevoir les cellules endothéliales migrantes ; il est composé d'un réseau complexe et dense de matrice extracellulaire que les cellules endothéliales doivent dégrader avant de pouvoir y migrer.

La MEC contient une membrane basale qui sépare les cellules de la matrice interstitielle. A cette jonction, des composants moléculaires de la MEC peuvent être retrouvés et incluent protéoglycanes, polysaccharides non protéoglycaniques et protéines fibreuses variables^{35,7}.

Après stimulation des cellules endothéliales, des enzymes protéolytiques variées sont sécrétées et agissent non seulement pour créer un espace pour les cellules endothéliales migrantes mais aussi pour libérer des facteurs de croissance tels VEGF et bFGF qui, en l'absence de dégradation, resteraient séquestrés dans la matrice. Ces enzymes permettent ainsi la dégradation de la membrane basale, le remodelage de la matrice et autorisent alors les cellules endothéliales à proliférer et à migrer autour des tissus^{36,7}.

L'activation de ces enzymes protéolytiques est bien entendu régulée car une dégradation trop excessive de MEC ne pourrait permettre le développement des vaisseaux⁷.

C. Formation de métastases

En plus d'apporter les nutriments essentiels pour la croissance de la tumeur, ces néovaisseaux permettent également d'envoyer les cellules cancéreuses ailleurs dans l'organisme (**Figure 7**); ces cellules pourront alors créer à leur tour d'autres tumeurs secondaires appelées métastases. Ces dernières pourront alors mobiliser leur propre réseau vasculaire pour grossir et proliférer.

On établit en effet une corrélation entre le pouvoir métastatique des cellules tumorales et l'importance de la vascularisation de la tumeur primitive. Une cellule tumorale, pour migrer à distance de son origine, à travers les vaisseaux, doit pouvoir les pénétrer. Les cellules tumorales pénètrent à travers les capillaires de la néovascularisation qui seraient moins étanches que les capillaires normaux³⁷.

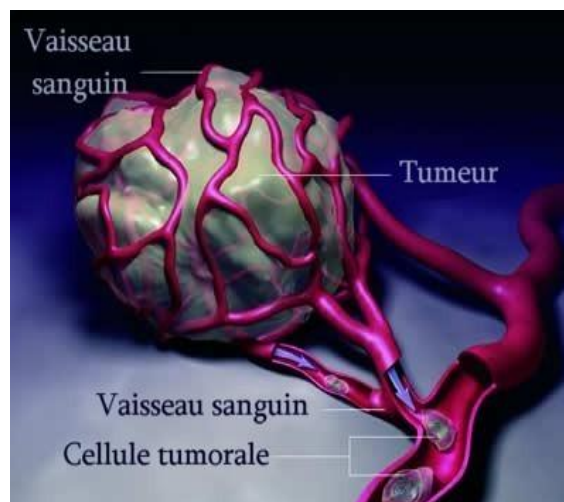


Figure 7 : Métastases¹⁰

2 Les traitements anticancéreux

Différents traitements existent pour tenter de vaincre le cancer. Il faut savoir que le choix du traitement est fondamental. En effet, il n'existe pas un seul type de cancer mais de multiples cancers aux caractéristiques différentes. De nombreux choix thérapeutiques devront notamment prendre en compte : le type de cancer, l'organe atteint, le stade d'évolution du cancer ainsi que les caractéristiques propres aux patients tels l'âge, l'état général, l'état psychique... Les traitements utilisés sont nombreux³⁸.

2.1 La chirurgie

Elle reste le pilier incontournable du traitement de la plupart des cancers. La chirurgie est un traitement local du cancer qui a pour objectif d'enlever la tumeur, les ganglions correspondants et les éventuelles métastases. La chirurgie peut être utilisée seule ou en combinaison avec d'autres traitements. En traitement unique, la chirurgie s'adresse aux formes localisées de cancers, découverts à un stade précoce. L'objectif est alors de guérir le cancer, quand l'ablation totale de la tumeur est possible et que ses caractéristiques (taille, stade,...) établies par les examens permettent d'établir qu'elle ne s'est propagée ni localement ni ailleurs dans le corps. La chirurgie peut être souvent associée à d'autres modalités de traitement, telles que la radiothérapie (traitement local) ou la chimiothérapie (traitement systémique). Lorsqu'elles sont réalisées avant la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie sont dites néo-adjuvantes (ou préopératoires). Leur but est notamment de faire diminuer la taille de la tumeur afin d'en faciliter l'ablation. Lorsque la chimiothérapie ou la radiothérapie sont prescrites après la chirurgie, on parle de traitements adjuvants (ou post-opératoires). Ces deux techniques sont décrites ci-après.

2.2 La radiothérapie

Cette technique utilise différents types de rayonnements dont la caractéristique commune est de produire des ionisations dans le milieu qu'ils traversent et de provoquer la mort cellulaire par atteinte de l'ADN. Cette ionisation libère en fait des radicaux libres qui, accompagnés d'agents oxydants, entrent en interaction avec les molécules d'ADN, produisant un grand nombre de lésions et de ruptures. On ne connaît pas la lésion létale exacte mais lorsque des lésions modifient les chaînes de nucléotides, des réparations défectueuses ou des erreurs de transcription entraînent la mort cellulaire. L'inconvénient majeur de cette thérapie est que l'irradiation peut également endommager les cellules saines. Pour limiter ces désagréments, on utilise parfois la curiethérapie.

2.3 La curiethérapie

La curiethérapie repose sur le même principe que la radiothérapie à la différence près que les sources radioactives sont directement introduites dans la tumeur. Cette technique est limitée aux cancers qui ne se sont pas propagés à d'autres parties du corps. Du fait de son action ciblée, les effets secondaires liés aux autres parties non cancéreuses sont limités.

2.4 L'hormonothérapie

Certains cancers sont dits hormono-dépendants (principalement du sein et de la prostate). Leurs cellules cancéreuses sont stimulées par des hormones. Cette stimulation hormonale peut entraîner la modification de leur évolution (croissance, régression). Ainsi pour stopper la croissance tumorale, l'une des solutions est de bloquer cette stimulation, en inhibant la synthèse de ces

hormones.

2.5 L'immunothérapie

Le système immunitaire de l'hôte étant impliqué dans le contrôle d'un processus cellulaire malin, des études ont été entreprises en cherchant à utiliser l'immunologie dans le traitement des cancers. Toute immunothérapie est fondée sur l'identification d'antigènes associés à la tumeur, présents sur la surface des cellules tumorales, et qui puissent être la cible spécifique d'une attaque par des cellules immunocompétentes ou par des anticorps.

2.6 La chimiothérapie

La chimiothérapie est le traitement de référence en cas de récurrences ou de métastases. Elle est divisée en plusieurs sous-groupes :

- La chimiothérapie dite conventionnelle, qui correspond aux médicaments dont le mode d'action principal a pour cible les mécanismes impliqués dans la multiplication cellulaire qu'elle soit normale ou néoplasique : cette action est dite « cytotoxique » ou « cytostatique ». Les classes pharmaco-thérapeutiques incluses dans ce groupe sont les suivantes: les antimétaboliques (5-Fluoracile (*5FU*[®]), Méthotrexate (*Novatrex*[®])), les alkylants (Cisplatine (*Cisplatine*[®]), Oxaliplatine (*Elostatine*[®])), les inhibiteurs de la topoisomérase (Irinotécan (*Campto*[®]), Topotécan (*Hycamtin*[®])), les inhibiteurs de kinase (Sorafenib (*Nexavar*[®]), Sunitinib (*Sutent*[®])), les poisons du fuseau (Paclitaxel (*Taxol*[®]), Docetaxel (*Taxotere*[®])).
- La chimiothérapie dite ciblée, en opposition aux chimiothérapies classiques, correspond aux médicaments dont le mode d'action principal s'adresse aux mécanismes mêmes de l'oncogénèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses. Cette catégorie est appelée biothérapie. La classe pharmaco-thérapeutique qui représente ce groupe est représentée par les anticorps monoclonaux. (Bevacizumab (*Avastin*[®]))
- La chimiothérapie qui correspond aux molécules anticancéreuses et dont le mode d'action n'est pas défini par leur deux groupes ci-dessus. Elle correspond à des médicaments ayant des modes d'action différents (exemple : inhibiteur du protéasome).

Malheureusement, les thérapies envisagées restent fréquemment insuffisantes et possèdent de nombreux effets secondaires qui ternissent les bienfaits du traitement. (anémies, nausées, vomissements, alopecie, neurotoxicité etc...).

En dépit de l'émergence de nouveaux agents cibles et de l'utilisation d'une variété de combinaisons thérapeutiques, aucune de ces options de traitement n'est curative chez le patient présentant un cancer avancé. C'est pourquoi les avancées en matière de chimiothérapie sont régulières. En effet, le développement de nouvelles molécules reste primordial puisque certains phénomènes de résistance aux traitements surviennent chez certains patients. Par ailleurs, le

développement de nouveaux agents induisant l'apoptose, et générant moins d'effets indésirables que les molécules actuelles, représente un challenge important dans la chimie médicinale. La recherche continue d'avancer, et certaines molécules qui en ont découlées se sont avérées actives sur la dynamique des microtubules, éléments indispensables à la division cellulaire. Il a par ailleurs été démontré que ces microtubules représentaient la meilleure cible du cancer identifiée à cette date. Et c'est à cet élément structural que nous nous sommes plus particulièrement intéressés.

3 Le cycle cellulaire³⁹

Chez l'homme, on trouve une importante quantité de cellules en division continue, remplaçant ainsi celles qui disparaissent. Les divers processus qui permettent leur croissance, ainsi que leur division, sont coordonnés durant le cycle cellulaire. Deux grandes phases en ressortent : l'interphase, divisée en trois phases, G₁, S et G₂ et la mitose, processus de division nucléaire conduisant à la division cellulaire elle-même. (*Figure 8*)

3.1 L'interphase

Durant la phase G₁, la cellule croît et synthétise ses protéines. Lorsqu'elle atteint sa taille adulte, elle entre dans la phase S, dans laquelle elle duplique son matériel héréditaire par synthèse de l'ADN. Durant cette phase, la cellule contrôle que la réplication de l'ADN a bien été réalisée, et effectue éventuellement des réparations post-répliquatives pour préparer ensuite, pendant la phase G₂, la division cellulaire.

3.2 La mitose

Lors de la mitose, l'enveloppe nucléaire se rompt et on a condensation des chromosomes. Il y a alors formation d'un fuseau mitotique qui permet leur séparation. La cellule semble s'arrêter brièvement dans un état appelé métaphase, dans lequel les chromosomes dupliqués sont alignés sur le fuseau mitotique, prêts pour la ségrégation. Leur séparation marque le début de l'anaphase, durant laquelle ils migrent vers les deux pôles du fuseau. La cellule est enfin scindée en deux par un processus appelé cytotélerèse, ce qui traduit la fin de la phase M (phase mitotique). A travers ce mécanisme, les deux cellules filles obtenues sont dotées du même patrimoine génétique que la cellule mère. Après la division, les cellules retournent en phase G₁ et le cycle cellulaire est alors bouclé.

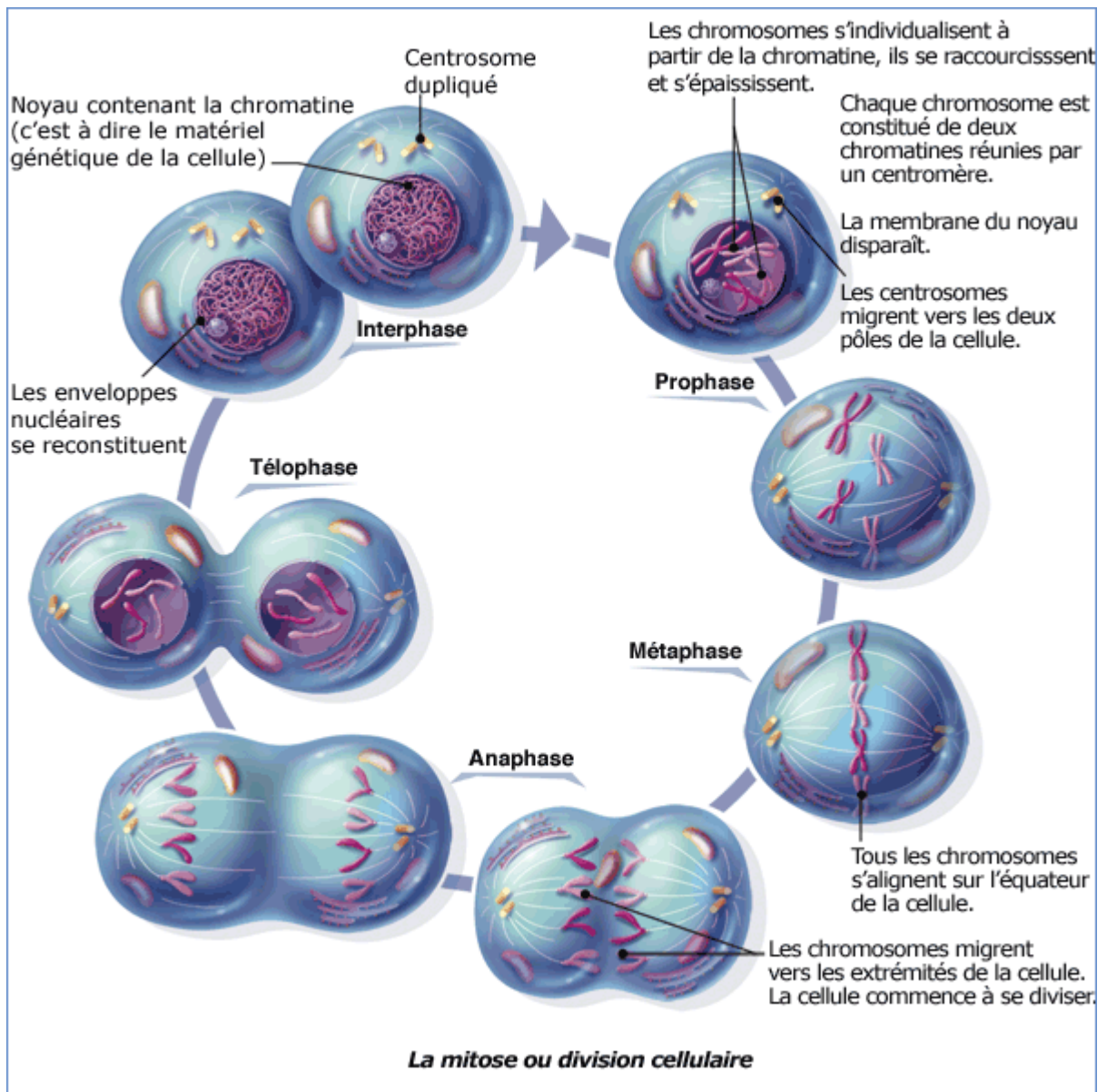


Figure8 : La mitose (image Sanofi Aventis)

Un constituant élémentaire intervient dans les processus vitaux de la cellule, et notamment lors de la séparation des chromosomes : le microtubule⁴⁰.

4 Les microtubules

4.1 Structure des microtubules

4.1.1 Les microtubules : généralités

Un microtubule est considéré comme une structure cylindrique résultant d'une association latérale de 13 protofilaments, polymères polarisés et parallèles entre eux^{41,42}.

Sa paroi consiste en fait en une suite hélicoïdale d'hétérodimères de tubuline, formés d'une sous-unité α et d'une sous-unité β , arrangés en tête à queue⁴³, ce qui confert une polarité intrinsèque

au microtubule, avec l' α tubuline à l'extrémité moins et la β tubuline à l'extrémité plus.

Enfin, les interactions latérales et longitudinales entre les sous unités de tubuline sont responsables du maintien de la forme tubulaire.

4.1.2 La tubuline

La tubuline non polymérisée existe en tant qu'hétérodimère de sous unités α et β tubuline. Bien que les structures des monomères ne soient pas similaires, elles présentent cependant une partie principale identique⁴²: chaque monomère est en effet composé d'un centre de deux feuillets β entourés par des hélices α . (*Figure 9*)

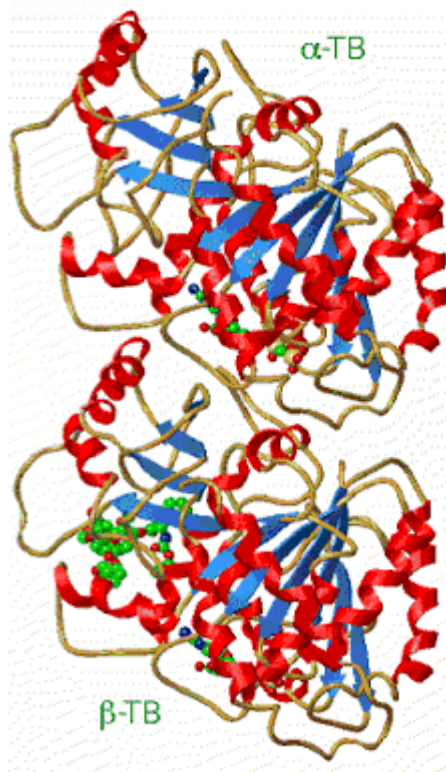


Figure 9 : Dimère de tubuline⁴⁴.

Le monomère est une structure compacte, qui peut être divisée en trois domaines fonctionnels : un domaine carboxy-terminal comprenant notamment le site de fixation pour les protéines moteurs, un domaine intermédiaire et un domaine amino-terminal possédant une région de fixation au GTP. ^{44, 45} (*Figure 10*).

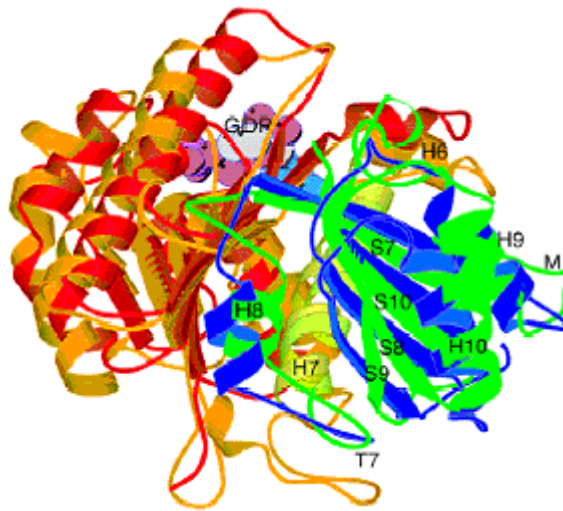


Figure 10 : Domaine GTPase (orange) et domaine d'activation de la tubuline (vert)⁴².

L'hétérodimère de tubuline possède deux sites de fixation au GTP, un site N sur la chaîne α , toujours non échangeable et qui fixe le GTP de façon irréversible et un site E sur la chaîne β échangeable et au niveau duquel le GDP peut être échangé par du GTP, lorsque la tubuline est sous sa forme libre hétérodimérique. Le site N est situé à l'interface de l'intradimère et le site E à l'interface de l'interdimère dans les microtubules^{46, 47, 48} (**Figure 11**).

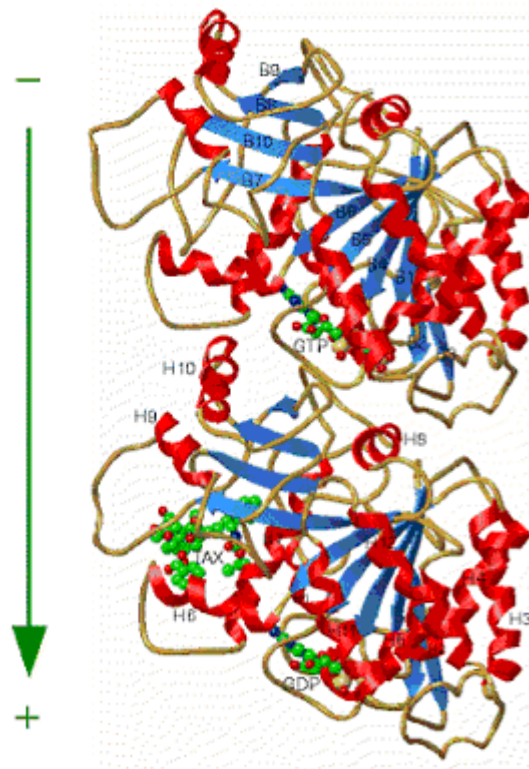


Figure 11 : Sites de fixation au GTP⁴⁴

En fait, le GTP peut se fixer à l'extrémité positive car la sous unité beta et le site E sont exposés, alors qu'il est impossible pour lui de se fixer à l'extrémité négative car la sous unité alpha est exposée mais pas le site du GTP, qui se retrouve coincé entre les 2 monomères de

l'hétérodimère⁴⁸.

Enfin, il a été montré que la tubuline est sa propre GTPase protéine activante. En effet, un résidu catalytique, la glu-254 sur la sous unité α du dimère suivant dans le protofilament est localisé à l'interface de l'interdimère et est directement impliqué dans le clivage de la liaison GTP à la sous unité β ^{48,49}.

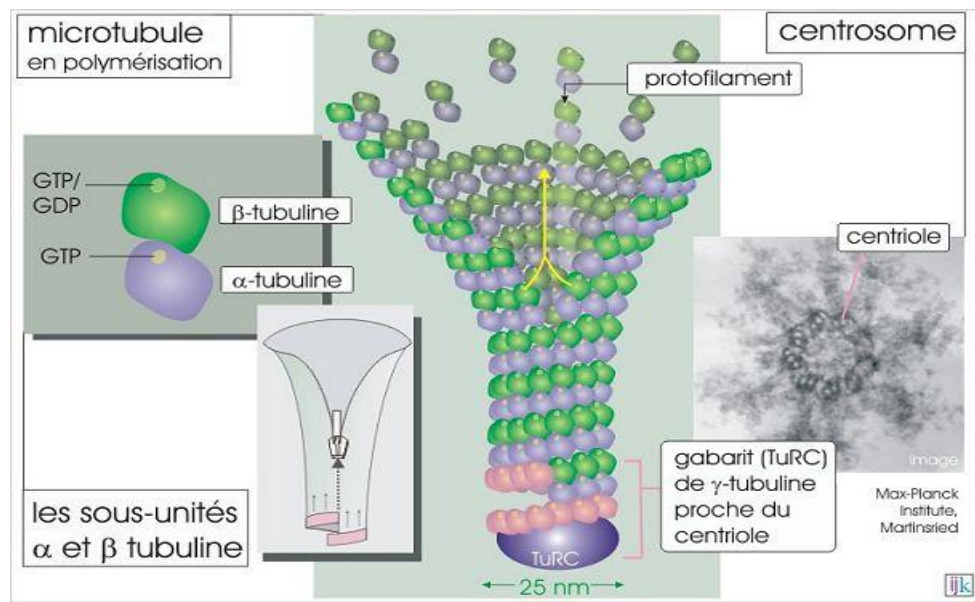
4.2 Formation des microtubules

4.2.1 Nucléation

Pour initier la formation des microtubules, de multiples hétérodimères d' α/β tubuline s'associent pour former un noyau, à partir duquel les microtubules peuvent rapidement s'allonger.

Ce noyau constitue le centre organisateur des microtubules (MTOC) qui renferme une paire de centrioles perpendiculaires l'un à l'autre, entouré par le matériel péricentriolaire. Chaque centriole est formé de 9 groupes de 3 microtubules arrangés de manière très précise. La γ tubuline, membre de la superfamille de la tubuline et découverte il y a environ une vingtaine d'années⁵⁰, est reconnue comme étant un composant indispensable des MTOC. Elle est présente à la surface du centrosome sous forme d'anneaux.

L'ensemble de ce complexe agit comme un échafaudage pour l'hétérodimère de tubuline afin de débiter la polymérisation⁵¹(*Figure 12*).



*Figure 12 : Les microtubules : nucléation et polymérisation*⁵²

4.2.2 Assemblage des microtubules

L'assemblage de la tubuline en microtubule et d'autres formes polymériques, comme des cycles ou des spirales, est favorisé par de hautes concentrations de Mg^{2+} et une importante force

ionique. Mg^{2+} est requis pour l'assemblage en partie parce que le GTP se fixe en complexe Mg-GTP^{53, 54, 48}.

Trois étapes sont nécessaires pour l'assemblage des microtubules :

- formation des protofilaments à partir des sous unités d' α/β tubuline
- association des protofilaments entre eux pour former le cylindre des microtubules (formation des microtubules)
- addition de sous-unités supplémentaires aux extrémités des protofilaments pour allonger les microtubules (*Figure 13*).

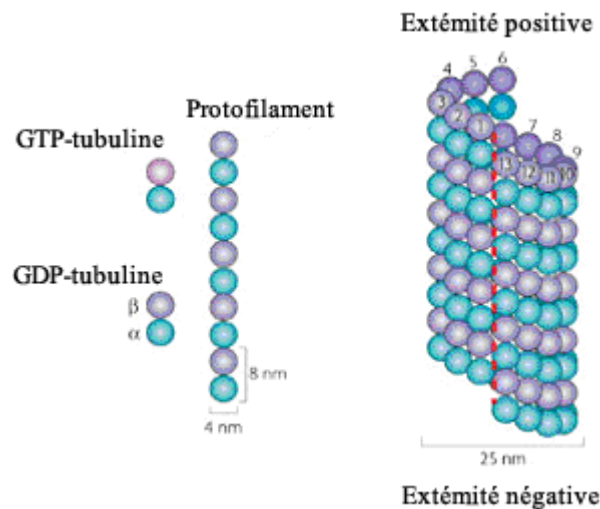


Figure 13: Assemblage des microtubules⁵⁵.

Lorsque les hétérodimères s'associent pour former les protofilaments, le GTP de la β tubuline est hydrolysé en GDP, ce qui produit un petit changement de conformation du dimère de tubuline, et ce qui a pour conséquence l'interaction avec l' α tubuline du dimère suivant. Il n'est pas clair de savoir en combien de temps le GTP échangeable, encore appelé « cap » sur l'extrémité du microtubule, est hydrolysé après l'addition du nouveau dimère à l'extrémité positive mais cela peut être très rapide^{56,42}(*Figure 14*).

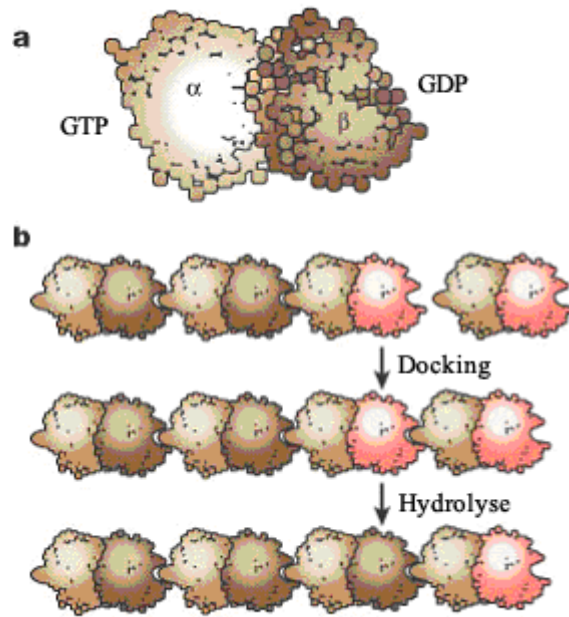


Figure 14: Cycle d'hydrolyse du GTP couplé à un changement structural dans le microtubule⁵⁷.

4.2.3 Dynamique des microtubules

La dynamique des microtubules est déterminée principalement par quatre paramètres : la vitesse de croissance des microtubules, la vitesse de réduction des microtubules, la fréquence des catastrophes (transitions phase de croissance et phase de décroissance), la fréquence de récupération (transition phase de décroissance et phase de croissance)^{58, 59}(Figure 15).

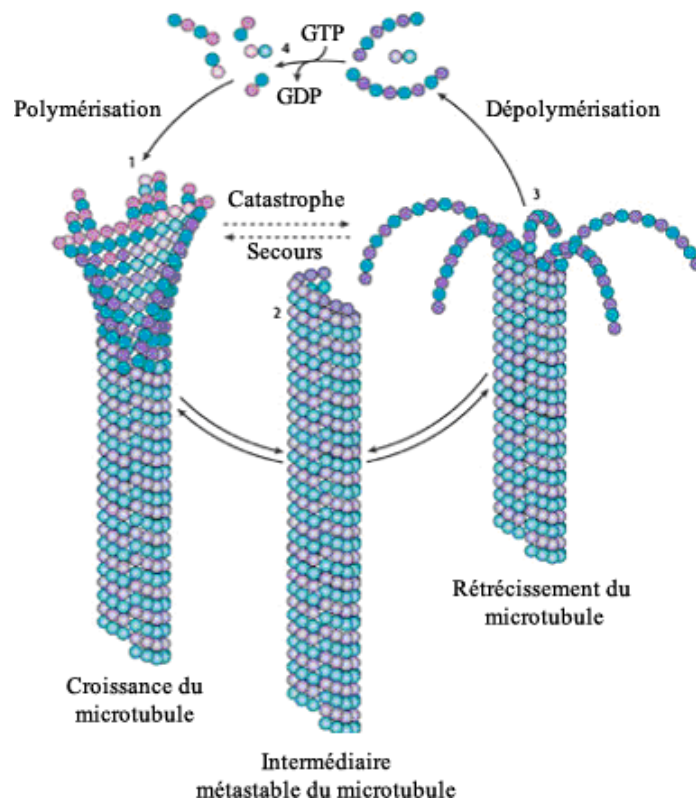


Figure 15 : Dynamique des microtubules⁵⁵

Il a été démontré que chaque extrémité du microtubule est capable de subir la polymérisation et la dépolymérisation, où la phase de croissance implique l'addition de GTP au niveau des sous unités, alors que la phase de dépolymérisation rapide implique la perte de GDP contenu dans les sous unités. Tout ceci dépend de l'hydrolyse du GTP⁴⁸, mais en général, on observe une nette augmentation à l'extrémité + et un net raccourcissement à l'extrémité – des microtubules^{60,45}.

Enfin cette dynamique des microtubules est aidée par un certain nombre de protéines, appelées protéines associées aux microtubules (MAPs).

Les protéines tubulaires sont constituées de 80 % de tubuline et de 20 % de MAPs. Un rôle de cofacteur de polymérisation leur a été attribué^{61,45}.

4.2.4 Protéines associées aux microtubules/stabilisation des microtubules

Les MAPs joueraient un rôle de promotion de l'assemblage des microtubules, de stabilisation de ces mêmes microtubules et d'organisation des uns par rapport aux autres. Il est à noter que pour une concentration donnée en tubuline, la quantité de microtubules formés sera d'autant plus faible que la quantité de MAPs diminuera⁵⁹.

Parmi ces protéines régulatrices, on retrouve plus précisément les protéines MAPs structurales qui entourent le microtubule et le stabilisent⁶².

Ces dernières suppriment fortement les catastrophes, mais peuvent promouvoir aussi la croissance et réduire la vitesse de raccourcissement des microtubules^{59,63}.

Les sites de fixation pour MAPs sont localisés sur la surface externe des microtubules⁴⁸.

Structuralement, les protéines MAPs sont organisées en deux domaines :

- un domaine basique se fixant aux microtubules
- un domaine de projection acide.

Les MAPs ont été regroupées dans deux groupes :

- type I : MAP1A et MAP1B, contenant plusieurs répétitions d'une séquence en acides aminés lys-lys-glu-X, et qui servent à neutraliser la répulsion des charges entre les sous unités de tubuline à l'intérieur du microtubule, stabilisant ainsi les polymères.
- Type II : MAP2, MAP4 et tau. Ces protéines sont caractérisées par la présence de 3 ou 4 répétitions d'une séquence de 18 résidus dans le domaine de fixation des microtubules⁵⁹.

4.3 Fonction des microtubules

4.3.1 Généralités

Les microtubules sont ubiquitaires dans les cellules eucaryotes et vitaux pour de nombreuses fonctions critiques incluant le maintien de l'intégrité cellulaire, la mitose, la méiose, la sécrétion, le

transport intracellulaire et axonal.

Les microtubules mitotiques, qui sont nucléés à partir de nouveaux centrosomes répliqués, sont plus nombreux, plus petits et moins stables que les microtubules en interphase. Les microtubules jouent un rôle essentiel dans la ségrégation des chromosomes durant la mitose et ont de multiples fonctions lors de l'interphase, notamment dans le transport intracellulaire, le positionnement des organites intracellulaires, la migration cellulaire et la différenciation^{59,64}.

4.3.2 Rôle dans le cycle cellulaire et la mitose

La dynamique des microtubules est spécifiquement importante pour le propre attachement et le mouvement des chromosomes durant les stades variés de la phase mitotique^{57,45}.

Les microtubules qui interviennent dans le fuseau mitotique sont dans un état de balance particulièrement délicat entre l'assemblage et le désassemblage de leur constituant de tubuline. La formation du fuseau et le mouvement de chacun des chromosomes vers chaque pôle du fuseau dépendent de la dynamique des microtubules. Cette dynamique est relativement lente en interphase et est multipliée par 20 à 100 lors de la mitose⁴².

Au cours de la mitose, le réseau microtubulaire propre à l'interphase disparaît pour faire place au fuseau mitotique, élément indispensable à la répartition des chromosomes aux futures cellules filles et à la division de la cellule, et c'est la tubuline des microtubules de l'interphase qui sert à construire ce fuseau⁶⁵.

Plusieurs phases constituent la mitose⁶⁶:

La prophase : Les chromatides sœurs se condensent et forment des paires de bâtonnets reliés entre eux au niveau du centromère. L'enveloppe nucléaire se dissout et deux centrioles prennent position aux deux extrémités de la cellule, à partir desquelles elles projettent des microtubules vers le centre de la cellule, formant le fuseau mitotique. Ces derniers s'attachent aux chromatides au niveau des kinétochores.

La métaphase : Par des phénomènes de polymérisation-dépolymérisation, les microtubules positionnent les chromosomes sur le plan équatorial de la cellule.

L'anaphase : les centromères se déchirent sous l'effet des microtubules et les chromatides sœurs se séparent et migrent en sens opposé vers les centrioles.

La télophase : Une enveloppe nucléaire se forme aux deux extrémités de la cellule, autour des chromosomes qui reprennent leur forme filamenteuse. La cellule se divise alors par cytotélerèse.

Grâce à ces propriétés, ces microtubules vont devenir des cibles importantes pour un certain nombre de médicaments anticancéreux appelés les poisons du fuseau⁶⁵.

5 Les poisons du fuseau

5.1 Introduction

La suppression de la dynamique des microtubules dans les cellules par des petites molécules inhibitrices permet de bloquer la machinerie de la division cellulaire conduisant alors à la mort cellulaire. Ces petites molécules inhibitrices peuvent imiter l'action des régulateurs naturels de la cinétique d'assemblage et de désassemblage des microtubules.

Les agents inhibant les microtubules, qui peuvent être des composés naturels ou synthétiques avec des structures variées, incluent les composés qui interfèrent avec soit la polymérisation, soit la dépolymérisation des microtubules, supprimant ainsi la dynamique des microtubules et conduisant la cellule vers l'apoptose^{65, 67, 45}.

Grâce à leur activité antitumorale potentielle, ces composés ciblant les microtubules sont parmi les plus fréquemment prescrits en tant qu'agents anticancéreux. D'un autre côté, l'utilisation clinique de ces composés ciblant les microtubules est limitée par l'apparition de résistance, de risques de réactions hypersensitives et par des toxicités instables. C'est pourquoi de nouveaux agents anticancéreux ciblant les microtubules sont en perpétuel développement⁶⁸. Ces agents se fixent sur trois sites distincts de la tubuline : le site du taxol, le site des vinca-alcaloïdes et le site de la colchicine.

5.2 Agents se fixant dans le site du taxol

5.2.1 Les taxanes

Ce sont des complexes structuraux et semi-synthétiques. Ils présentent une cytotoxicité par effet unique antimicrotubulaire. Le paclitaxel (*Taxol*®), isolé en 1971 par Wall et al⁶⁹ et dont le mécanisme d'action fut élucidé en 1979⁷⁰) est le premier agent stabilisant les microtubules à être utilisé comme médicament anticancéreux. (1992) (**figure 16**). Nous l'utiliserons pour exemple pour détailler le mécanisme d'action.

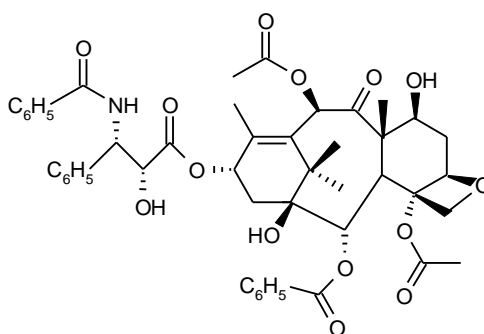


Figure 16 : Paclitaxel

Il s'agit d'un diterpénoïde qui est obtenu soit par extraction d'une plante, soit par hémisynthèse à partir d'un précurseur⁷¹ soit par synthèse chimique totale. La famille des taxols est unique dans le fait qu'elle stabilise le cytosquelette des microtubules contre la dépolymérisation^{72,48}. On retrouve également dans cette famille le docetaxel (*Taxotere*®,1996) (*figure 17*).

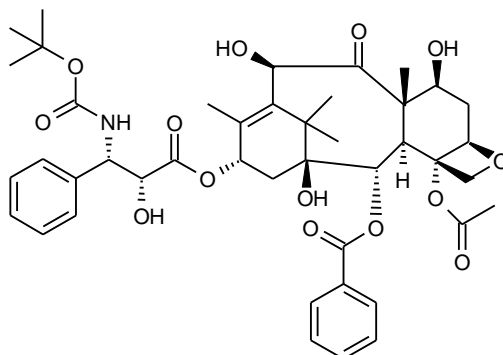


Figure 17 : Docetaxel

Le taxol se fixe dans une poche de β tubuline⁴², site accessible mais exposé partiellement quand la tubuline est déjà incorporée dans le microtubule⁷¹. Ce site de fixation est en fait situé à l'interface entre deux protofilaments adjacents⁴⁸. Le taxol se fixe préférentiellement plus sur les microtubules que sur le dimère de tubuline avec une stoechiométrie d'une mole de taxol par mole de dimère de tubuline polymérisé⁷³. Enfin, cette fixation à la tubuline polymérisée est réversible. (*Figure 18*)

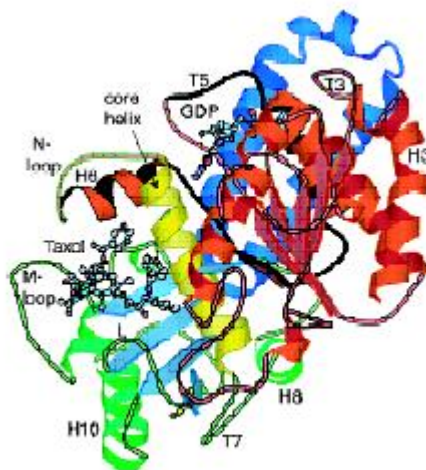


Figure18 : Site de fixation du taxol⁴²

En se fixant dans cette poche, le taxol va interférer avec la dynamique des microtubules en promouvant leur formation et en les stabilisant afin d'inhiber leur dépolymérisation. La stabilisation est accompagnée par des modifications structurales dans les microtubules, qui se traduisent notamment par une altération de la conformation des sous unités de la tubuline, ce qui retarde ainsi la dissociation de l'hétérodimère de tubuline^{74,75}.

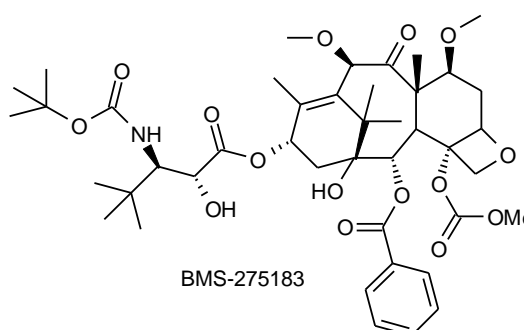
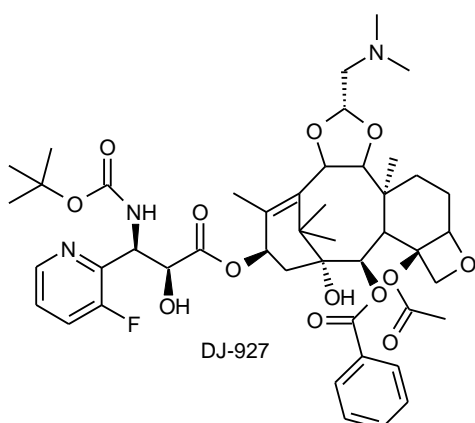
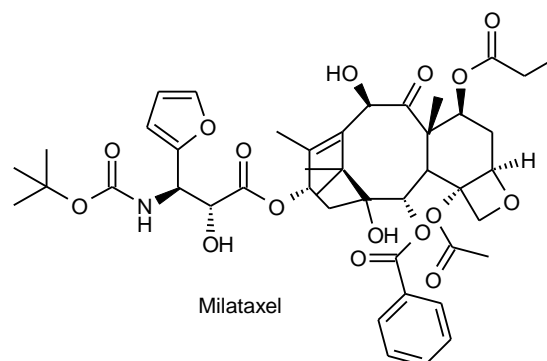
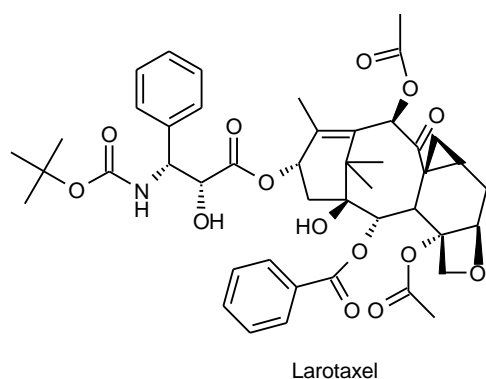
Cette stabilité des microtubules induite par le taxol est fatale pour la cellule, à cause des

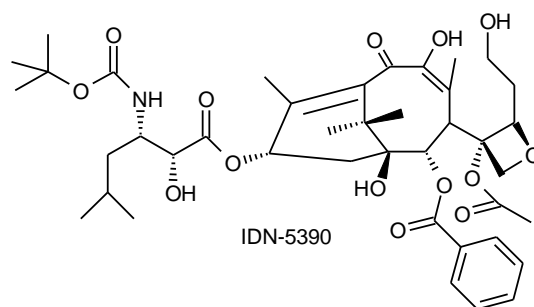
perturbations, dans la dynamique, de structures cytoplasmiques variées dépendant des microtubules, qui sont requises pour des fonctions telles la mitose, le maintien de la morphologie cellulaire, la locomotion, la sécrétion⁶⁸. Dans le cas de la mitose, le taxol bloque le cycle cellulaire en phase G2 ou M en inhibant le transport des chromosomes dans la cellule en division^{42,48}.

Les indications thérapeutiques des taxanes sont multiples : tumeurs de type poumon non à petites cellules, sein, ovaire, prostate, gastriques et des voies aérodigestives. Mais des toxicités non négligeables sont observées : hématologiques, réactions hypersensitives, gastrointestinales, neurologiques, cardiaques.

En dépit de ses propriétés antitumorales prometteuses, le développement du taxol a progressé très lentement, dû notamment à la difficulté à l'isoler et à l'extraire. De plus, sa faible solubilité aqueuse a impliqué le développement d'une formulation clinique.

En conséquence, de nouveaux composés avec une plus faible toxicité et une efficacité augmentée sont en développement, incluant les taxanes avec des structures modifiées ou des formulations telles que des nanoparticules d'albumine liant paclitaxel^{76,77} et les épothilones^{68,78}. Ces nouvelles structures, en cours d'essais cliniques, sont présentées ci-dessous :





5.2.2 Autres agents inhibant la dépolymérisation

Isolées à partir d'une mycobactérie *Sorangium Cellulosum*, les épothilones A et B (**figure 19**) présentent un mécanisme d'action similaire à celui des taxanes. Il a été démontré qu'elles occupaient le même site de fixation que ces derniers⁷⁹. Ces composés sont un peu plus cytotoxiques que les taxanes *in vitro* avec des IC_{50} avoisinant le subnanomolaire⁸⁰. Elles sont par ailleurs plus faciles à produire et présentent une bonne solubilité dans l'eau. Ixabepilone est le premier de la classe à avoir été approuvé pour le traitement du cancer. Ce composé est très souvent utilisé en clinique en combinaison avec la capecitabine pour le traitement chez des patients résistants à l'anthracycline et aux taxanes, ou encore pour les cancers du sein métastatiques⁸¹.

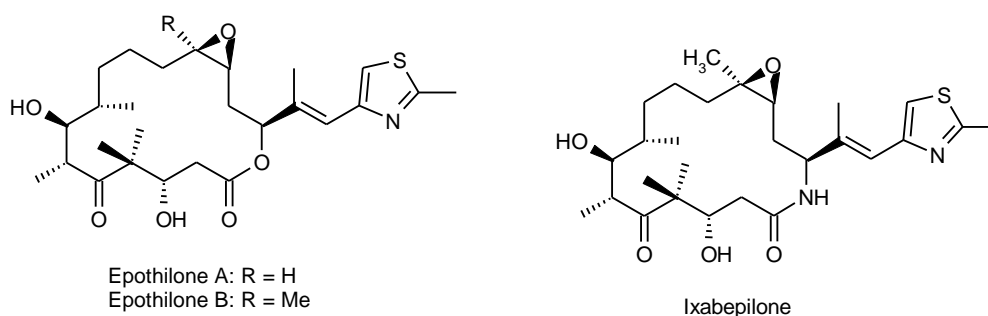
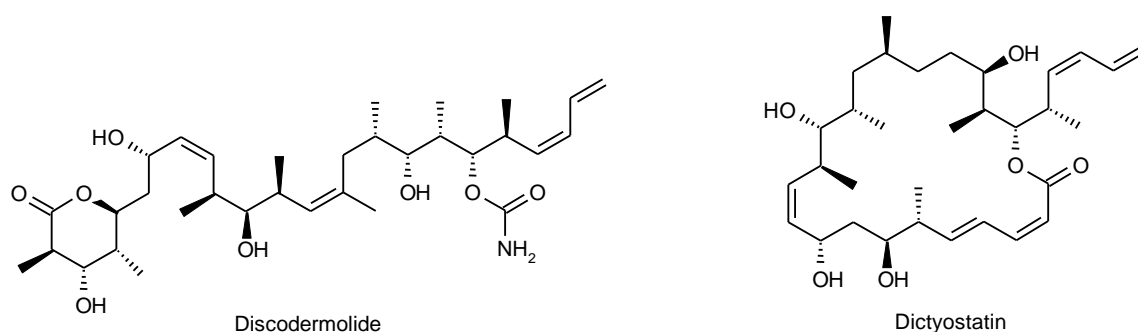
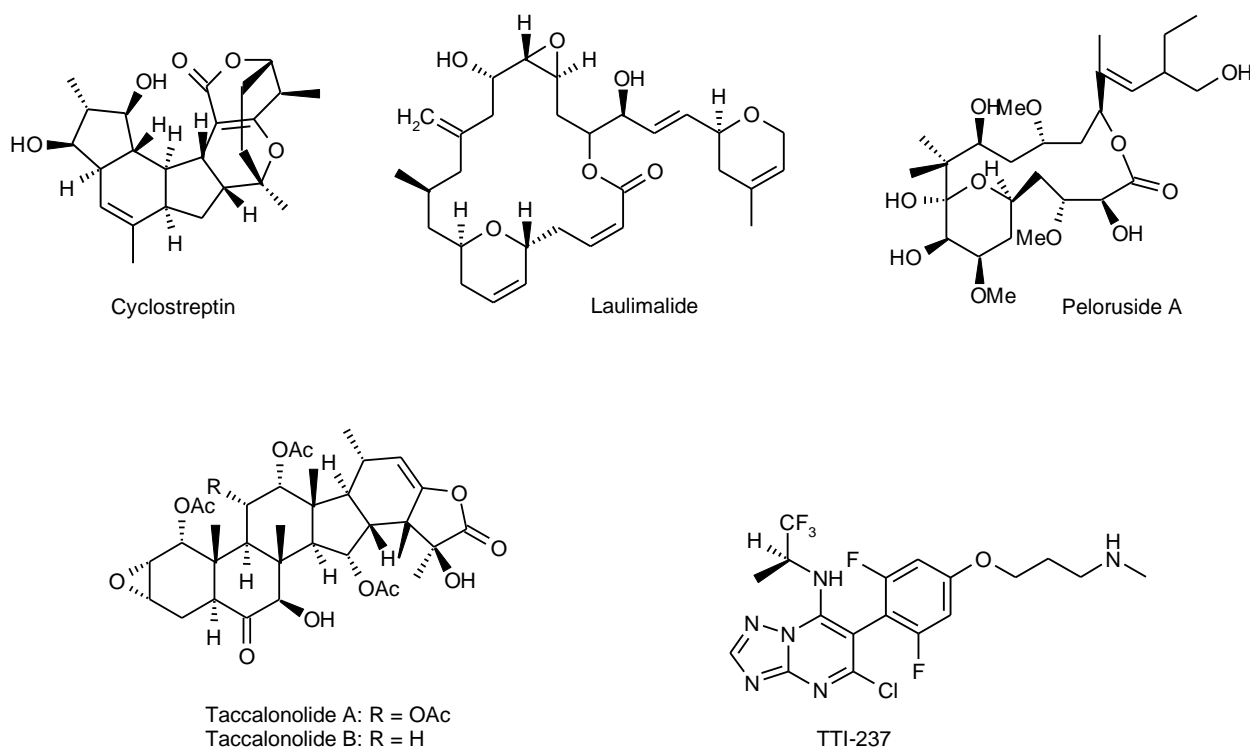


Figure 19 : Epothilones et Ixabepilone

D'autres agents ont présenté aussi un intérêt en thérapie anticancéreuse : Discodermolide⁸² et dictyostatine⁸³, Cyclostreptin⁸⁴, Laulimalide (produit naturel issu d'éponges marines qui se fixe dans un site distinct à celui des taxoides), Peloruside A (se fixe dans le même site que les laulilamides)⁸⁵, Taccalonolides⁸⁶, TTI-237 (essais cliniques phase I)^{68,87}.

Leur structure est présentée ci-après :





En dépit de leurs diverses structures apparentes, tous semblent être en compétition avec le taxol pour fixer les microtubules, apparemment parce qu'ils se fixent avec une plus grande affinité que le taxol, et dans la même poche de β tubuline⁴².

5.3 Agents se fixant dans le site des vinca-alcaloïdes

Les vinca-alcaloïdes sont des composés dimériques dans lesquels les noyaux indoles (portion catharantine) et dihydroindole (portion vindoline) sont joints ensemble avec d'autres systèmes complexes de cycles. (*figure 20*)

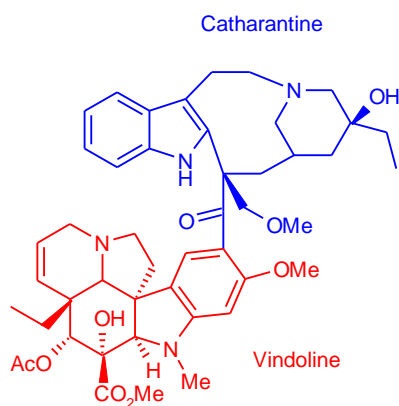
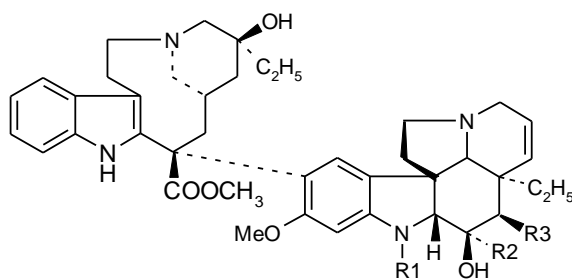


Figure 20: Structure générale des vinca-alcaloïdes⁸⁸.

La première génération de cette famille inclue la vinblastine (*Velbe®*) et la vincristine (*Oncovin®*), introduits en clinique à la fin des années 50. La seconde génération des vinca-alcaloïdes, semi-synthétiques analogues, inclue la vindésine (*Eldisine®*) et la vinorelbine

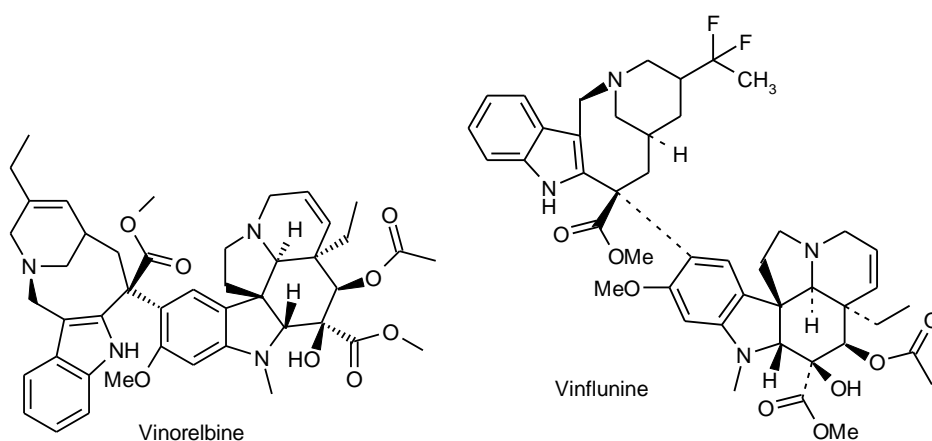
(Navelbine®). La vinflunine (jaylor®), nouveau membre de la famille des vinca alcaloïdes, a montré une meilleure efficacité que la vinblastine dans une variété de tumeurs et est actuellement en phase d'essais cliniques⁸⁹. Leur structure est présentée ci-dessous :



Vincristine : $R1 = CHO$, $R2 = COOCH_3$, $R3 = OCOCH_3$

Vinblastine : $R1 = CH_3$, $R2 = COOCH_3$, $R3 = OCOCH_3$

Vindesine : $R1 = CH_3$, $R2 = CONH_2$, $R3 = OH$



Vinorelbine

Vinflunine

Les vinca-alcaloïdes induisent une cytotoxicité par interaction directe avec la tubuline^{90,91}, plus précisément de façon réversible⁹² sur la β tubuline, à proximité du site de fixation au GTP, à l'extrémité positive des microtubules. (**Figure 21**) Les vinca alcaloïdes ont aussi de l'affinité pour l'hétérodimère de tubuline libre ce qui peut induire la formation de paracristaux de tubuline (agrégat cristallin composé de tubuline et de molécule) à très haute concentration^{93,94,48}.

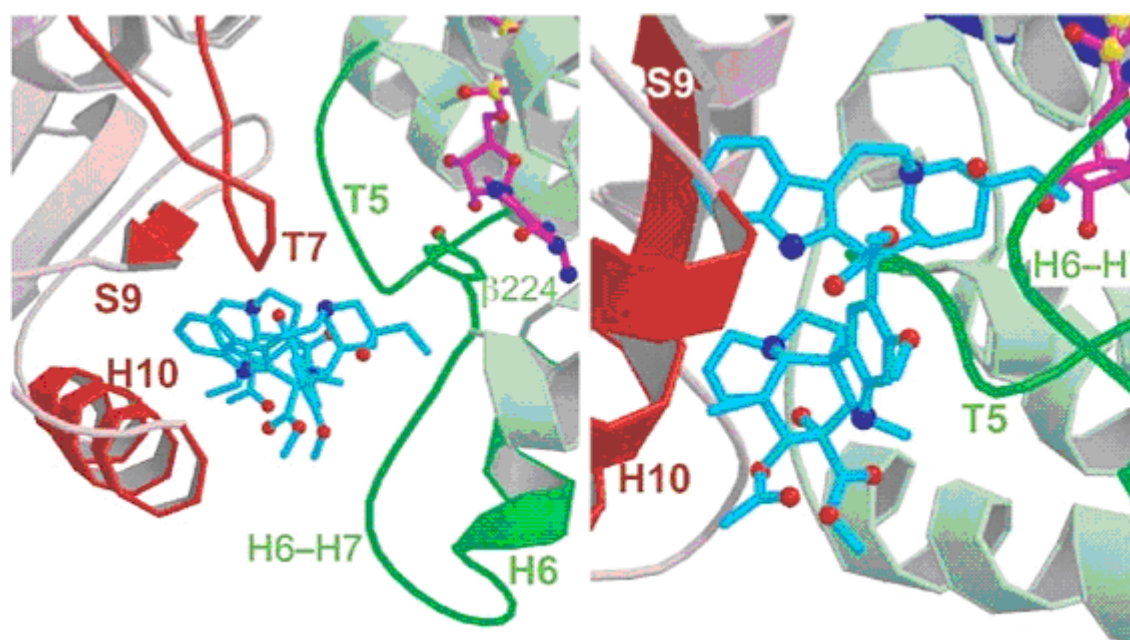


Figure 21: Domaine de fixation de la vinblastine dans la beta tubuline⁸⁸.

Les effets de ces procédés induisent le blocage de la polymérisation de la tubuline en microtubule, qui peut conduire à l'inhibition de processus cellulaires vitaux et la mort cellulaire. Les effets biochimiques associés, probablement secondaires à la désorganisation des microtubules sont les suivants : compétition pour le transport des Acides aminés dans la cellule, inhibition de la biosynthèse de la purine, inhibition de la synthèse d'ARN, ADN, et protéines, désorganisation métabolisme lipidique, inhibition glycolyse, altération de la libération de l'hormone antidiurétique, inhibition de la libération d'histamine, désorganisation de l'intégrité de la membrane cellulaire et des fonctions de la membrane ou encore , augmentation d'AMPc et inhibition du complexe calcium-calmoduline régulé par l'AMPc phosphodiesterase⁹⁵.

En dépit de leurs nombreuses actions biochimiques, leur activité antinéoplasique est attribuée à leur capacité à désorganiser les microtubules, causant la dissolution du fuseau mitotique et l'arrêt de la métaphase dans les cellules en division, conduisant alors la cellule vers l'apoptose.

Voici quelques utilisations cliniques des vinca-alcaloïdes les plus utilisés :

Vincristine : lymphome d'Hodgkin, non Hodgkin, rhabdomyosarcome de l'enfant, neuroblastome, néphroblastome (tumeur de Wilm), sarcome de Kaposi, leucémies, carcinome du poumon, médulloblastome ; Vindésine : carcinome du sein, mélanome, adénocarcinome du poumon, cellules non petites du cancer du poumon ; Vinblastine : leucémies, lymphome d'Hodgkin (et non), cancer du sein, sarcome de Kaposi ; Vinorelbine : Cancers du poumon, du sein

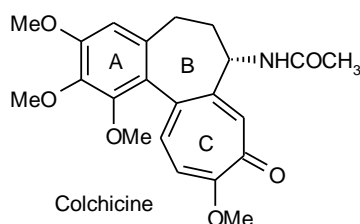
Cependant, la désorganisation des microtubules conduit aussi à la toxicité des cellules néoplasiques non mitotiques. Les effets secondaires générés par cette activité cytotoxique (avec perturbation du trafic membranaire, désorganisation du cytosquelette) sont multiples : problèmes de

neurotoxicité par inhibition du transport axonal (paresthésie des doigts et pieds, dépression du reflexe du tendon d'Achille, mouvement incoordonnés), myélosuppression, leucopénies, nausées, vomissements, toxicités gastro-intestinales, dermatologiques...

5.4 Agents se fixant dans le site de la colchicine

5.4.1 La colchicine

La colchicine a été isolée pour la première fois en 1820 à partir d'une variété de plantes, les colchiques (du genre *Colchicum*).



Ce n'est qu'en 1960 cependant que son activité antimitotique a été liée à la fixation à la tubuline^{96,97}.

La colchicine se fixe de façon irréversible à l'interface de l'hétérodimère d' α et β tubuline, à proximité du site de l'intradimère⁴². (**Figure 22**)

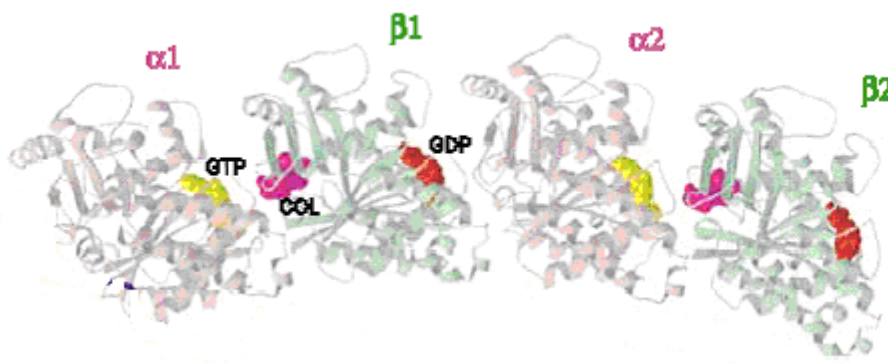


Figure 22: Localisation du site de la colchicine dans la beta tubuline⁹⁸.

Le site de la colchicine se trouve à l'intérieur du domaine intermédiaire de la sous unité β , entouré par les feuillets S8 et S9, de la boucle T7 et les hélices H7 et H8. La colchicine interagit aussi avec la boucle T5 de la sous unité α adjacente (**Figure 23**).

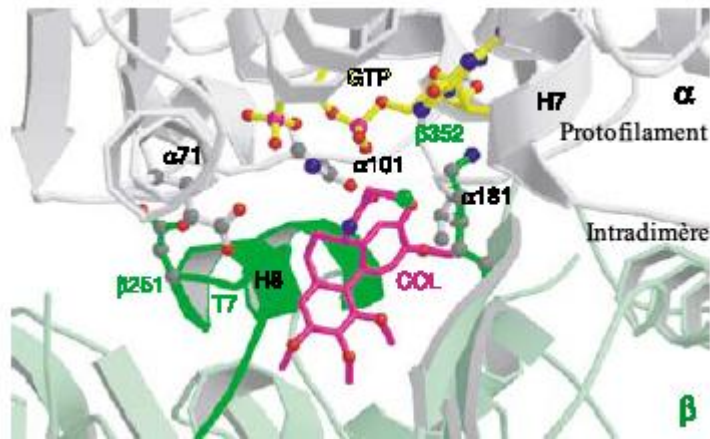


Figure 23: Fixation de la colchicine dans la tubuline⁹⁸.

Le cycle A réagit de façon covalente avec la β tubuline et aucune interaction covalente spécifique n'a été observée entre le cycle C et la tubuline. Les cycles A et B interagissent avec la sous unité β et la chaîne latérale du cycle B interagit avec la sous unité α .^{98,45}

Lors de l'entrée de la colchicine dans l'hétérodimère de tubuline, il y a un mouvement de la boucle T7 et de l'hélice H8 dans le complexe qui induit un changement conformationnel de la tubuline^{99, 100, 45}(Figure 24).

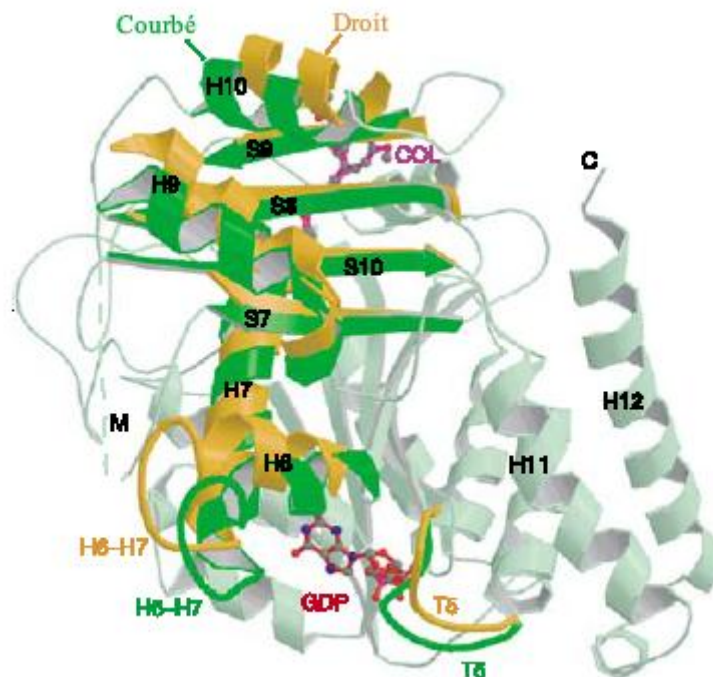


Figure 24: Fixation de la colchicine et changement conformationnel de la bêta tubuline entre sa forme courbée (vert) et droite (jaune)⁹⁸

Sa fixation entraîne une distorsion de la structure dimérique, et l'incorporation de la tubuline à l'extrémité des microtubules devient alors énergétiquement non favorable, ce qui inhibe la polymérisation des microtubules⁴². En effet ce changement d'état conformationnel de la tubuline

peut affaiblir thermodynamiquement les liaisons latérales à l'extrémité des microtubules, et interdit la tubuline suivante de former ses propres liaisons latérales à l'intérieur du microtubule. En conséquence, la croissance des microtubules devrait s'arrêter¹⁰¹.

La colchicine présente une forte affinité à la tubuline soluble et forme un complexe tubuline – colchicine qui s'ajoute à l'extrémité des microtubules. Il est à noter que la colchicine seule ne peut pas se fixer directement aux microtubules^{97,45}. Par cette fixation à la tubuline, la colchicine bloque la division cellulaire par désorganisation des microtubules et le fuseau des microtubules est plus sensible à la colchicine que pendant l'interphase.

Les cellules bloquées en mitose subissent un cycle mitotique anormal, désigné comme « c-mitose » ou « colchicine-mitose ».

La c-mitose est caractérisée par une absence partielle ou complète du fuseau apparent, conduisant à la rupture de l'enveloppe nucléaire, aux chromosomes condensés et aux centrosomes non divisés^{102,45}. Par ailleurs, plusieurs études ont montré que la colchicine peut inhiber les fonctions de plusieurs canaux ioniques et l'effet de dépolymérisation de la molécule semble être impliqué dans cet effet¹⁰³. La colchicine altérerait la membrane potentielle des mitochondries, résultant au relargage de facteurs proapoptotiques tels les caspases, cytochrome c et les facteurs induisant l'apoptose, conduisant alors la cellule vers la mort cellulaire⁴⁵.

Par ailleurs, des études ont montré les effets antivasculaires de la colchicine¹⁰⁴. Il a été clairement démontré que la colchicine endommage préférentiellement les capillaires nouvellement formés dans les tumeurs, avec la conséquence d'une nécrose hémorragique et extensive. Ces effets ont été observés à des doses maximales tolérées (DMT)¹⁰⁵.

Malheureusement, la toxicité de la colchicine a empêché son utilisation en chimiothérapie anticancéreuse mais elle présente cependant des applications dans d'autres maladies variées telles les maladies autoinflammatoires, la pseudogoutte, la fièvre méditerranéenne familiale, la cirrhose du foie et de la bile, l'amyloïdase¹⁰⁶. Récemment, elle est utilisée comme neurotoxine sélective dans les modèles animaux pour étudier la démence d'Alzheimer⁴⁵. Cependant, la connaissance de son mécanisme d'action et de ses effets antivasculaires ont ouvert de nouvelles perspectives en thérapie anticancéreuse et ont conduit au développement de nouvelles molécules mimant les effets de la colchicine avec une toxicité moindre et contrant pour certains les effets de résistance rencontrés lors de certaines thérapies. Parmi ces dérivés directs de la colchicine, on retrouve les allocolchicinoides avec notamment le N-acetylcolchinol O-methylether (NCME) qui s'est avéré être actif sur l'inhibition de la polymérisation de la tubuline, avec une IC₅₀ avoisinant les 0.25 µM (versus IC₅₀ colchicine 1µM)¹⁰⁷. Des dérivés de cette molécule sont en cours de synthèse et d'évaluations précliniques.^{108, 109}. On retrouve par ailleurs d'autres dérivés tels NPI-2358 (plinabulin) actuellement en phase I d'essais cliniques, le 2-methoxyestradiol en phase II (*figure*

25) et les combretastatines et leurs analogues¹¹⁰. Dans la série des combretastatines, deux variantes sont actuellement en phase d'essais cliniques. La combretastatine A4-phosphate (CA4P, Zybrestat[®]) chef de file et son analogue de seconde génération, la combretastatine A1-phosphate (CA1P, OXI4503)¹¹¹, toutes deux développées par la firme OXIGENE (**figure 25**), ont montré une fixation réversible à la tubuline au niveau du site de fixation à la colchicine et une inhibition de la polymérisation de la tubuline. In vivo, ces deux molécules induisent une diminution significative du flux sanguin et une nécrose extensive dans une large variété de modèles cancéreux précliniques. CA1P se différencie de CA4P par ses effets cytotoxiques directs. En effet, la présence d'un groupement hydroxyle apporterait une meilleure susceptibilité au métabolisme oxydatif qui produirait un intermédiaire orthoquinone réactif qui se fixerait aux nucléophiles et formerait des radicaux libres, ce qui induirait un stress oxydatif dans les cellules tumorales.

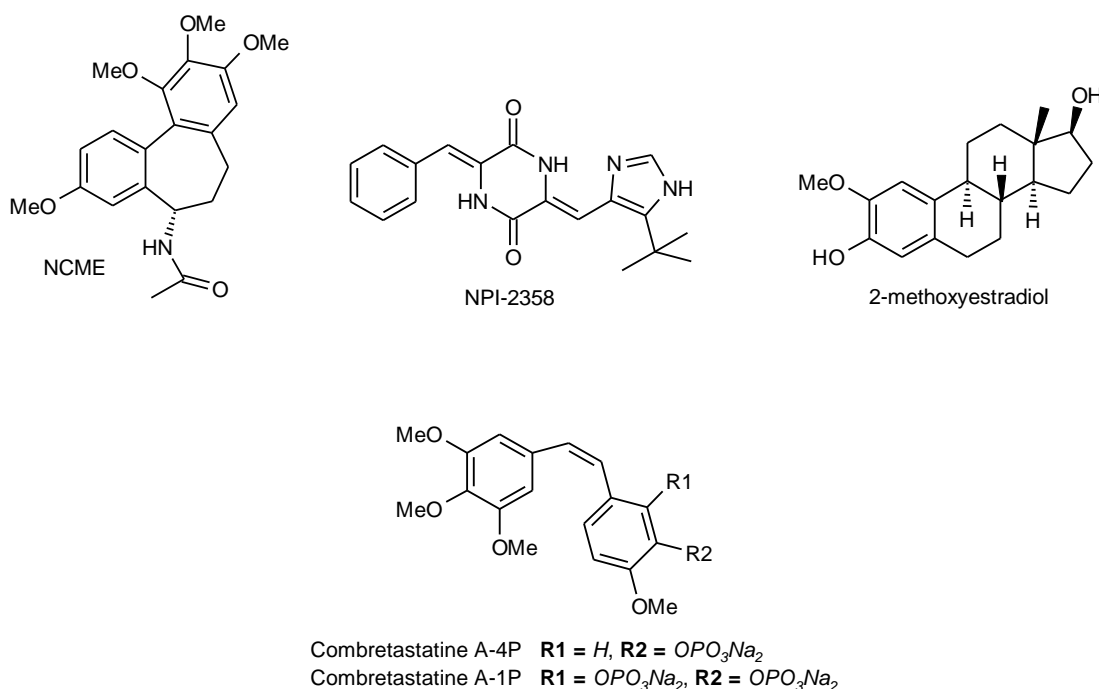
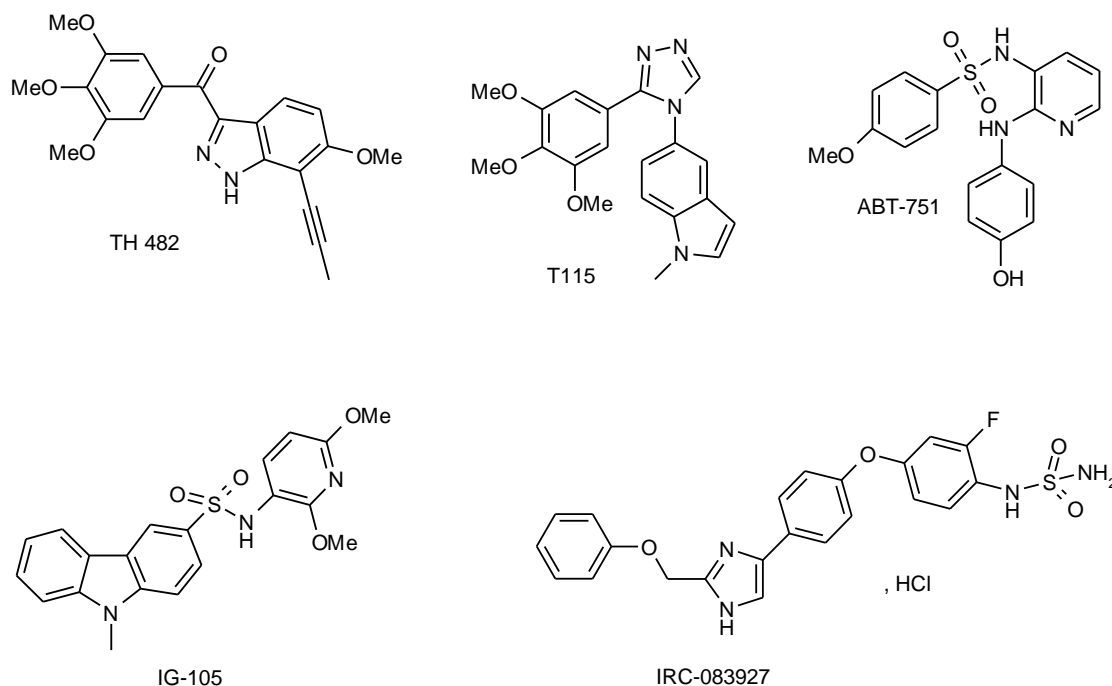


Figure 25 : Dérivés se fixant dans le site de la colchicine

Enfin, de nouveaux agents synthétiques les plus prometteurs, présentant des structures diversifiées, et portant la double activité, antimicrotubulaire et antivasculaire, sont en voie de développement. On y retrouve notamment des composés à base d'indazole tel TH-482 (préclinique) qui a démontré une efficacité in vitro et qui serait en terme d'inhibition de prolifération plus actif que la CA4¹¹², des composés à base d'indole tel T115¹¹³ (préclinique), compétitif de la colchicine, mais aussi le composé ABT-751 (phase I)¹¹⁴ qui est actif sur un large spectre de cellules tumorales incluant celles présentant des résistances aux chimiothérapies conventionnelles¹¹⁵, de même que IG-105¹¹⁶ (préclinique), qui n'est pas substrat de la protéine P-gp, ce qui pourra contrer les phénomènes de résistances. Dans la série des imidazoles, on trouve enfin IRC-083927¹¹⁷ (préclinique) actif sur

des cellules résistantes notamment aux taxanes et aux vinca-alcaloïdes. Les structures de ces composés sont présentées ci- après.



5.4.2 Effets antiangiogéniques et antivasculaires des agents ciblant les microtubules ou MTA (Microtubule targeting agents) : généralités

Parmi les agents cytotoxiques présentant des propriétés antiangiogéniques et antivasculaires, les agents ciblant les microtubules sont parmi les plus actifs¹¹⁸. Bien que leurs activités aient été démontrées il y a quelques années dans des études *in vitro*¹¹⁹ et confirmées dans plusieurs modèles *in vivo*^{120, 121}. Le mécanisme complexe de leur action double a seulement commencé à être élucidé^{122,4}. Les agents ciblant les microtubules sont parmi les premiers à être capables à la fois d'inhiber l'angiogenèse et de désorganiser le réseau de vaisseaux sanguins tumoraux déjà établi. Les MTA inhibent en effet de multiples fonctions des cellules endothéliales, incluant leur adhésion, la migration, et les interactions cellule-cellule¹¹⁰. Récemment, plusieurs mécanismes ont été suggérés pour expliquer la grande sensibilité des cellules endothéliales aux MTA. Il est supposé que les effets anti migratoires des MTA sur les cellules endothéliales peuvent être médiés par des changements dans la plasticité des microtubules, plus que dans la structure globale du réseau de microtubules¹²³.

Une faible concentration de MTA antiangiogéniques induirait une augmentation inattendue de l'instabilité dynamique des microtubules dans les cellules endothéliales humaines¹²⁴. Cette augmentation de cette dynamique a été associée à une inhibition de la motilité cellulaire¹²⁵.

L'augmentation de l'instabilité dynamique des microtubules, induite par les MTA dans les cellules endothéliales n'a jamais été décrite dans les autres types cellulaires, suggérant que les

cellules endothéliales possèdent un mécanisme spécial pour la régulation de la dynamique des microtubules, qui peut s'expliquer en partie par la sensibilité de ces cellules aux MTA.

De façon intéressante, les MTA induisant des effets antiangiogéniques apparaissent à de très faibles concentrations, en comparaison aux concentrations requises pour affecter les cellules cancéreuses.

Enfin, plusieurs études *in vitro* suggèrent que les agents chimiothérapeutiques qui ne ciblent pas les microtubules, sont moins effectifs sur l'inhibition de l'angiogenèse que les agents qui fixent les microtubules¹²⁶.

Ces résultats démontrent que les cellules endothéliales humaines sont extrêmement sensibles aux MTA et, que ces MTA agissent sur ces cellules via des mécanismes spécifiques qui sont probablement distincts de ceux impliqués dans les cellules cancéreuses⁴. C'est à partir d'une des molécules les plus puissantes et induisant les effets analogues de la colchicine que les mécanismes d'action ont été proposés.

5.4.3 La combretastatine A4 (CA4) (Zybrestat[®])

A. Généralités

CA4P, poison du fuseau et inhibiteur de l'assemblage de la tubuline¹²⁷, représente le chef de file d'un groupe particulier appelés VDA (Vascular Disrupting Agents) et qui sont désignés comme des composés agissant de façon sélective et rapide sur la fonction de néovascularisation des tumeurs ainsi que sur la désorganisation de vaisseaux préexistants¹²⁸.

CA4P est en fait la prodrug hydrosoluble de la CA4, composé naturel isolé à partir d'un arbre africain, le *combretum caffrum*¹²⁹ et dont la faible biodisponibilité a conduit au développement de CA4P, activée par déphosphorylation en CA4.

Les mécanismes d'action par lesquels ce composé présente à la fois l'activité antivasculaire et antiangiogénique n'ont pas encore été totalement élucidés¹³⁰ mais plusieurs hypothèses ont été avancées et seront développées dans la partie suivante.

B. Evaluations précliniques

a - Interactions de la CA4 avec la tubuline

La CA4 se fixe sur la tubuline dans le site de fixation de la colchicine avec une grande affinité ($K_d = 0,40 \pm 0,06 \mu\text{M}$)^{130,131}. De même que la colchicine, elle inhibe la polymérisation de la tubuline ($IC_{50} : 2,4 \pm 1,4 \mu\text{M}$) en s'y fixant plus rapidement que la colchicine. Par ailleurs, CA4 se dissocie de la tubuline cent fois plus vite que la colchicine, avec un temps de demi vie plasmatique de l'ordre de 405 min à 37°C ce qui la rend moins toxique que la colchicine.

b - Effets vasculaires

Un certain nombre d'études ont démontré ses effets rapides et sélectifs sur la fonction vasculaire tumorale avec l'observation de la réduction du flux sanguin dans des tumeurs transplantées et xéno greffées humaines¹³⁰. Ainsi, par ces études, il a été démontré que :

- L'inhibition de prolifération des cellules endothéliales est observée à des doses de 5 et 10 nM, inférieures à la dose maximale tolérée (DMT). Cet effet est observé 24h après le début du traitement et se prolonge durant 48h. Par ailleurs, les cellules proliférantes seraient plus sensibles à CA4 que les cellules quiescentes¹³². (*figure 26*)

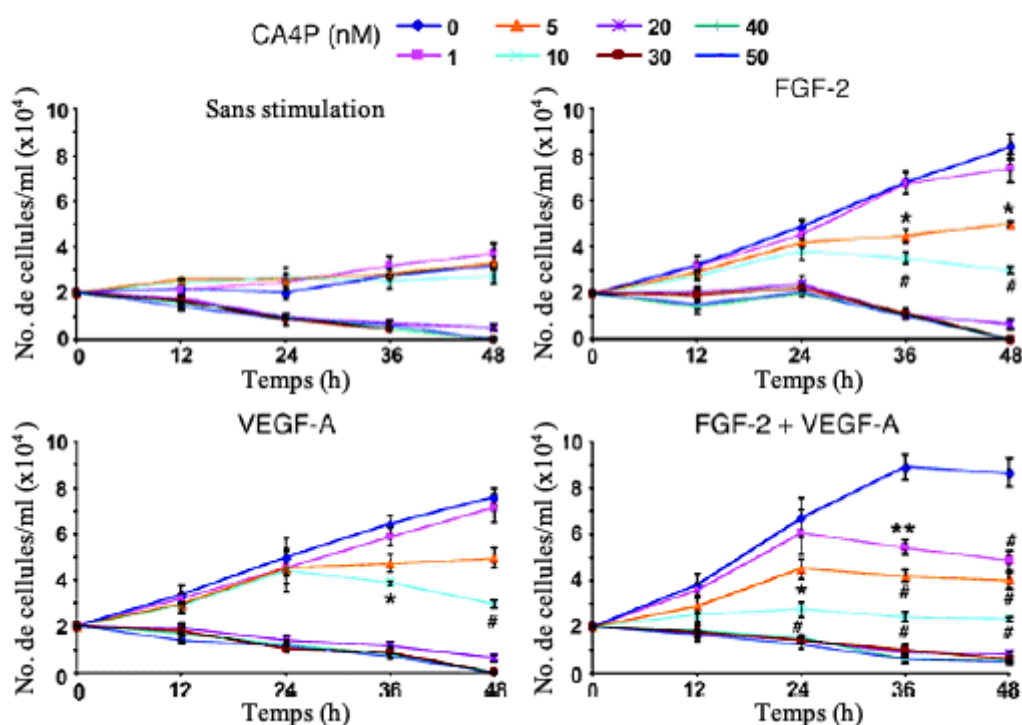


Figure 26 : Cinétiques de croissance des cellules endothéliales. Les cellules sont incubées avec ou sans facteurs de croissance (FGF-2/VEGF-A) et CA4P est ajouté à différentes concentrations. Les cellules sont ensuite comptées à des temps définis et la cinétique de croissance est reportée sur graphes¹³³.

- Un blocage de la migration des cellules endothéliales néoangiogéniques est observé à des doses non toxiques. (*figure 27*)

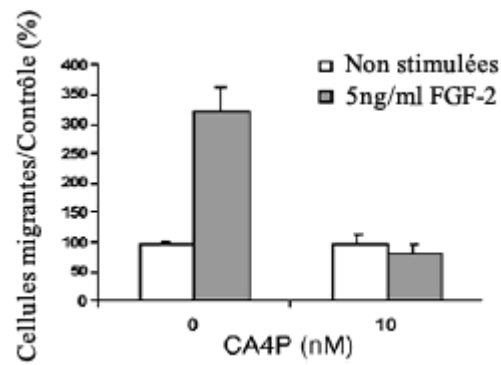


Figure 27 : Etude de la migration cellulaire après traitement avec CA4P¹³³.

- Une déstabilisation d'un réseau de capillaires formé par les cellules endothéliales est observée avec 10 nM de CA4P (concentrations optimales physiologiques relevées qui bloque l'angiogenèse dans des conditions in vitro) (figures 28-29)

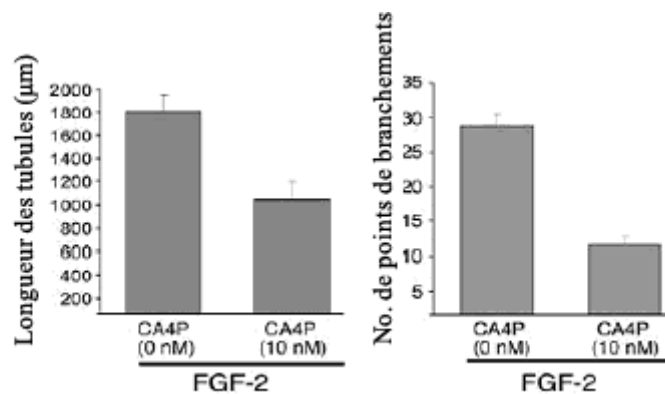


Figure 28 : Quantification de l'inhibition de la formation des capillaires médiée par CA4P. Cette quantification se fait par la mesure de la longueur des tubules et le nombre de ramifications¹³³.

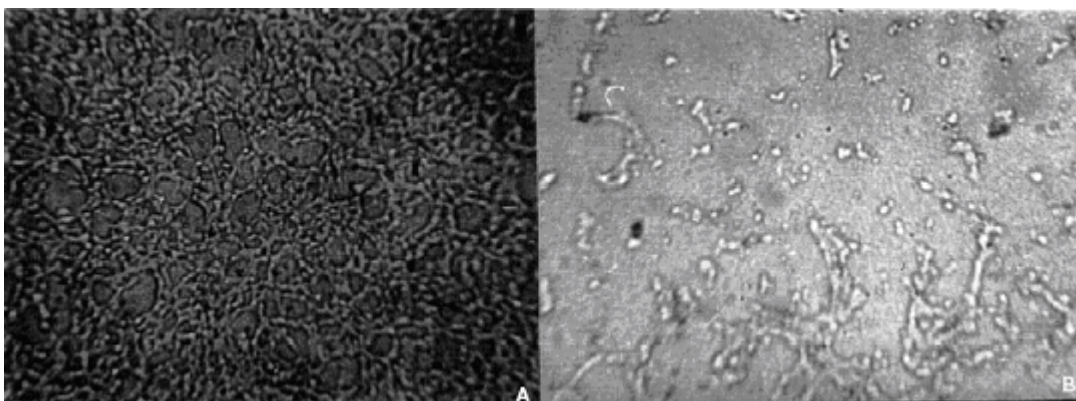


Figure 29: Photo A : réseau de cellules HUVECS, photo B : même réseau après 4h de traitement avec 0.31 micromole de CA4¹³⁴.

- Des études sur l'histologie de tumeurs ont démontré que les traitements avec CA4P conduisent à la nécrose d'une tumeur extensive. (figure 30) De plus, il a été observé chez l'animal que la nécrose était localisée dans une région centrale de la tumeur. Des études ont montré que 24h après une dose

de 100mg/Kg, la survie des cellules tumorales peut être réduite de 90 à 99%. La dose max tolérée de CA4P est environ 60-68mg/m²¹³¹.

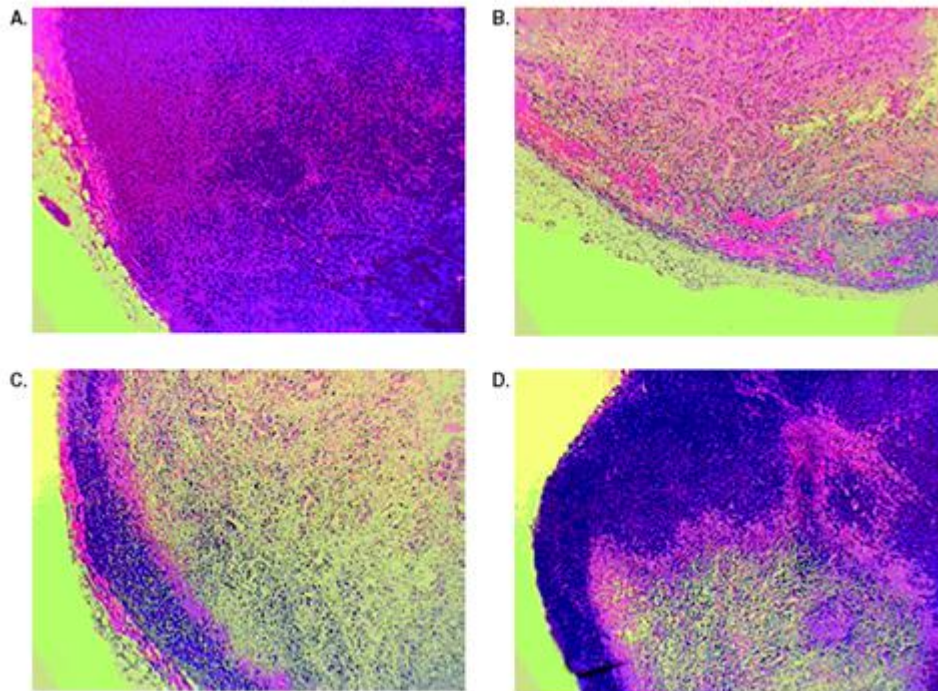


Figure 30 : Histologie d'une tumeur évaluée à des temps variés après traitement avec une dose de CA4P de 100mg/kg. Photo A : non traité, contrôle. Photos B à D : respectivement après 1, 3 et 4 jours de traitement.¹³⁰

- Enfin, il a été observé que les cellules endothéliales traitées avec CA4P rétractent leur cytoplasme, deviennent arrondies, et perdent le contact avec les cellules voisines. (**figure 31**)¹³³.

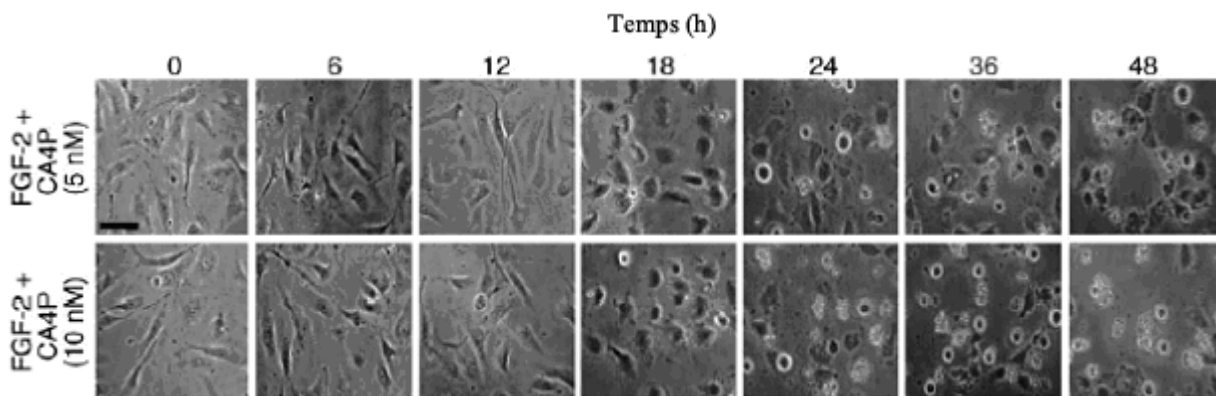


Figure 31: L'effet de CA4P sur la forme des cellules HUVECs stimulées par FGF-2 a été monitoré durant 48h par microscopie. La rétraction des cellules est observée après 18h de traitement avec CA4P¹³³.

C. Mécanisme d'action

La CA4 serait un anticancéreux antivasculaire sélectif des nouveaux vaisseaux tumoraux instables, en ciblant sélectivement les cellules endothéliales nouvellement formées (avec peu ou pas d'effets sur les cellules endothéliales quiescentes)^{130,135}. Pour expliquer ces effets, il semblerait que la

CA4 ait plusieurs mécanismes d'action sur la cellule endothéliale. (*Figure 32*)

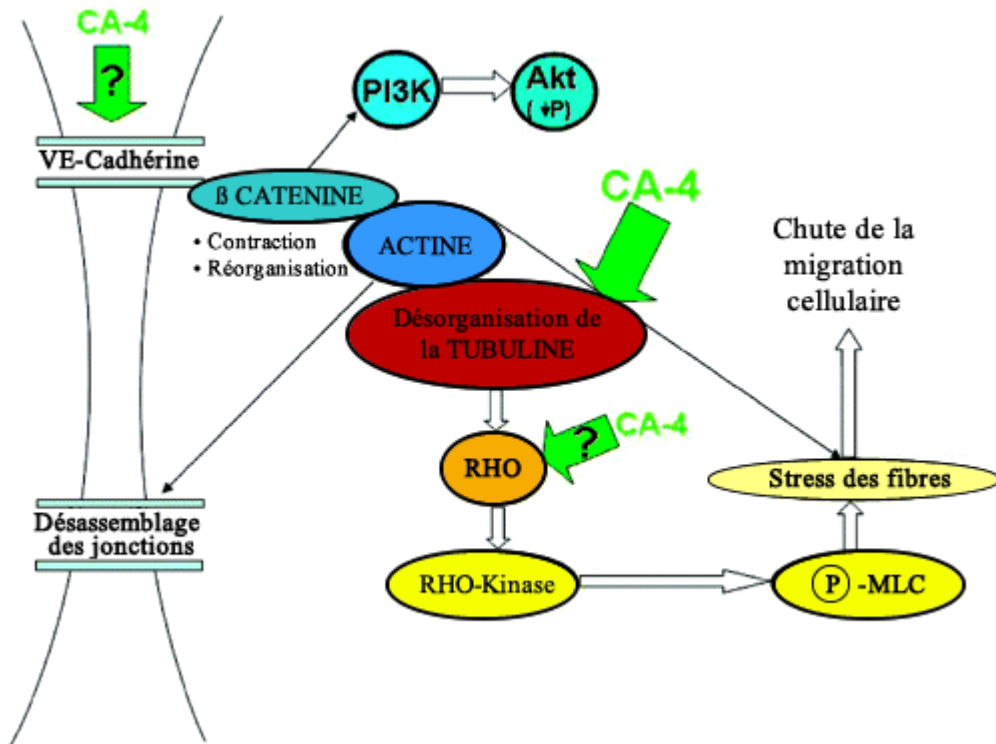


Figure 32: Représentation schématique des cibles potentielles de CA4 dans les cellules endothéliales¹³⁶.

Tout d'abord elle agirait via une désorganisation rapide et sélective des jonctions spécifiques des cellules endothéliales formées par le complexe VE-cadherine (vascular endothelium cadherin), complexe essentiel pour l'adhésion cellule-cellule endothéliale. (*figure 33*)

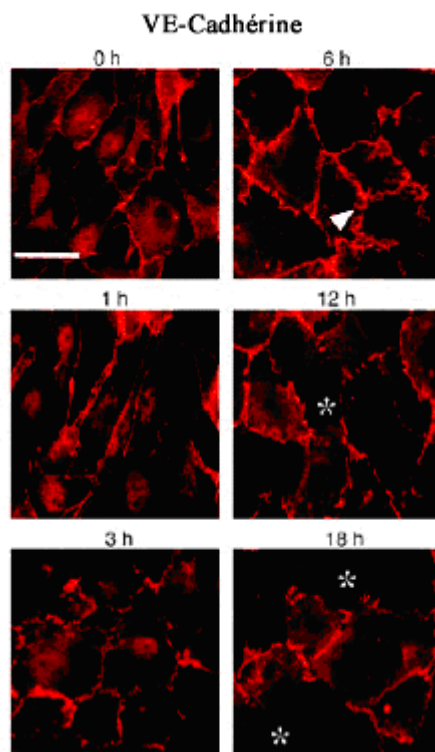


Figure 33: Les cellules HUVECs sont stimulées par FGF-2 en présence de 10nM de CA4P. Durant les premières

heures, VE-cadhérin est toujours localisée dans la région des jonctions cellule-cellule. Après 3-6 heures d'exposition à CA4P, on observe une désorganisation. .Observation par microscopie durant 18h¹³³.

La dissociation de ce complexe par inhibition de la phosphorylation de leur tyrosine induirait non seulement une déstabilisation de l'organisation du cytosquelette de la cellule avec notamment l'inhibition des différentes fonctions des microtubules et la désorganisation des filaments d'actine (**figure 34**), mais altérerait aussi la morphologie de la cellule causant la perte de l'ancrage et sa dissociation.

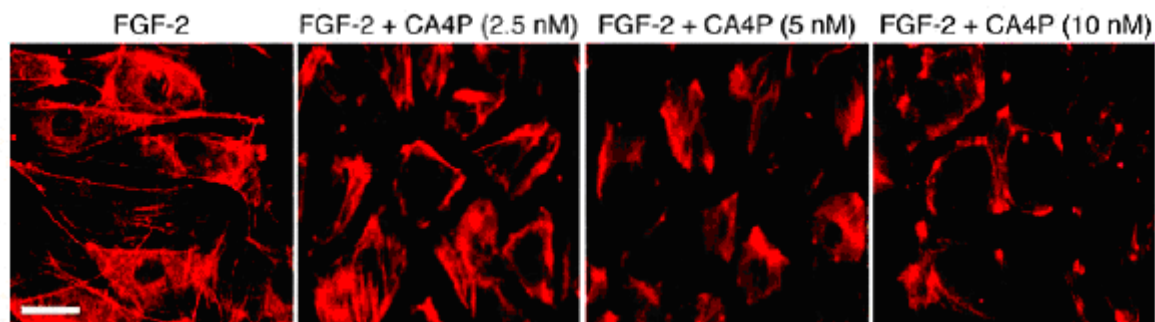


Figure 34: Après 18h d'incubation avec 2,5nM de CA4P, l'organisation des fibres d'actine n'est pas affectée mais à 5nM, on observe que CA4P interfère avec l'alignement du stress des fibres d'actine et l'organisation du cytosquelette est complètement détruite à 10nM. Observation en microscopie par fluorescence¹³³.

Tout ceci conduirait à la désorganisation des contrôles de la survie de la cellule par l'inhibition des médiateurs non-apoptotiques. Ce dernier point peut s'expliquer par le fait que VE-cadhérine est un intermédiaire dans la voie de signalisation de VEGF-A. Quand ce dernier se fixe sur son récepteur, il active la phosphatidylinositol-3-hydroxy kinase (PI3K) qui est liée à la β caténine et au complexe VE-cadherine, puis la voie de la kinase Akt qui contrôle le processus de survie via l'induction de la protéine anti-apoptotique Bcl2. Aussi, l'absence de VE-cadhérine empêche la formation de ce complexe et interrompt la voie de signalisation de VEGF-A conduisant alors à la mort des cellules endothéliales, à l'effondrement vasculaire rapide et à par conséquent à la nécrose tumorale (**Figure 35**)¹³³.

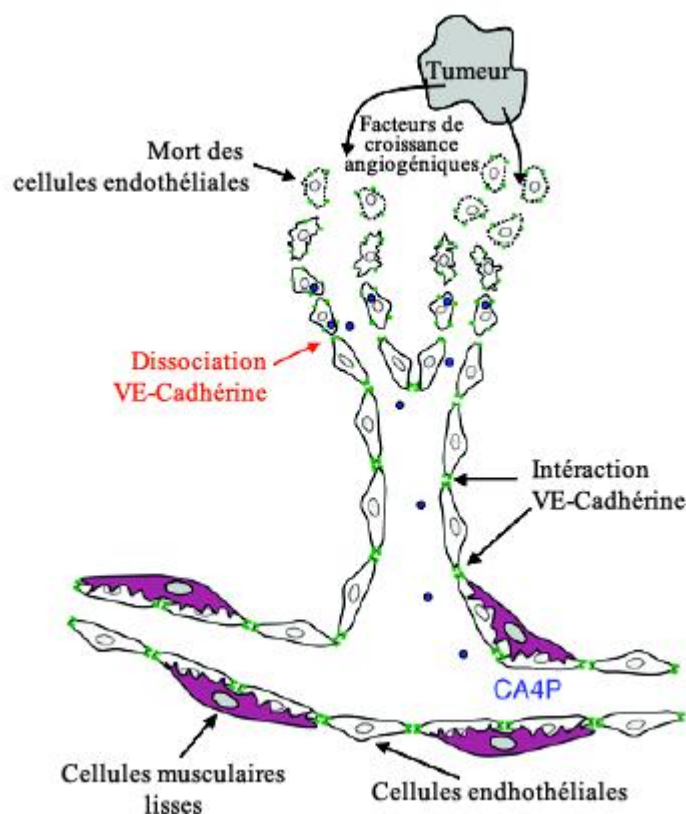


Figure 35 : Modèle proposé pour décrire l'inhibition de l'angiogénèse médiée par CA4P¹³³.

L'effet antiangiogénique de la CA4 serait quant à lui dû à sa fixation à la tubuline. L'inhibition de la croissance des microtubules entraînerait leur dépolymérisation qui conduirait à l'activation de certaines protéines dont la rho A GTPase. Cette dernière favoriserait la contractilité de la myosine, ce qui renforcerait les tensions entre les différentes cellules endothéliales. Par conséquent, il y aurait une plus forte adhésion des cellules endothéliales, ce qui inhiberait leur migration cellulaire, les empêchant alors de former de nouveaux vaisseaux tumoraux.

D. Evaluations cliniques

La CA4P (Zybrestat[®]) est actuellement en cours de phase II d'essais cliniques. Potentiellement, CA4P peut être utilisée en complément de thérapies existantes car il est préférentiel d'éliminer une large zone centrale pauvrement vascularisée d'une tumeur solide connue pour être résistante à la plupart des traitements anticancéreux conventionnels^{130,134}.

Les effets secondaires relevés incluent des problèmes d'hypertension due à la dépolymérisation de la tubuline, et des ischémies cardiaques¹³⁰. Cette hypertension post administration de CA4P a été liée à une contraction légère du muscle lisse, ce qui cause une augmentation de la résistance vasculaire périphérique¹³⁰. Les effets secondaires sévères sont observés chez les patients qui ont reçu une dose supérieure à 50mg/m² : douleur tumorale, dyspnée, hypoxie, syncope, détresse respiratoire, prolongation de l'intervalle QT (arythmie-problème cardiaque-mort subite)^{130,137,138}.

Les effets secondaires de la CA4 ont conduit au développement de nouveaux agents présentant les mêmes propriétés que cette molécule, inhibiteur de la polymérisation de la tubuline et antiangiogénique/antivasculaire.

Conception

Notre travail consiste en la synthèse de divers composés susceptibles d'inhiber la polymérisation de la tubuline en se fixant potentiellement au niveau du site de fixation de la colchicine. Ce dernier, qui a été déterminé initialement par Knossow et al (*Nature*, 2004), a été élucidé par détermination aux rayons X de la structure cristalline de la tubuline avec la DAMA-colchicine (2-mercaptoacétyl)-colchicine), analogue structural direct de la colchicine (*figures 36-37*)

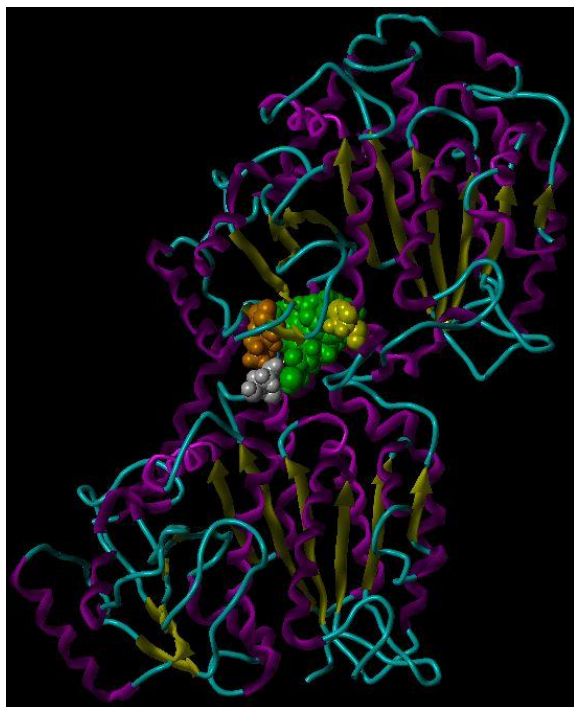


Figure 36 : Fixation de la DAMA-colchicine (vert) dans la tubuline

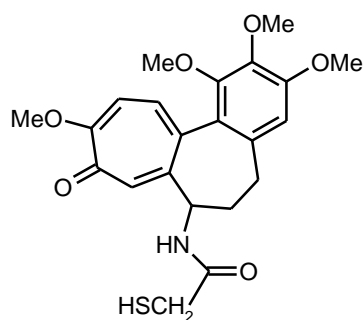


Figure 37: Structure de la DAMA-Colchicine

Cette structure cristalline a permis d'étudier les modes d'interaction de la colchicine avec la tubuline et a pu être utilisée pour le développement de plusieurs antimétabolites potentiels se fixant dans le site de la colchicine⁴⁵. En effet, depuis quelques années, un large nombre de petites molécules naturelles et synthétiques ont été identifiées comme des inhibiteurs du site de la colchicine (CSI). Parmi eux, certains montrent une ressemblance structurale à la colchicine et trois caractéristiques importantes : un système diaryl, un triméthoxyphényl et une configuration contrainte, c'est le cas de la Combretastatine A4, alors que d'autres, dits atypiques, possèdent seulement l'une de ces caractéristiques et sont structurellement plus diversifiés que le premier groupe, c'est notamment le cas du composé ABT-751.

Cette diversité de structure a présenté un challenge significatif pour déterminer des caractéristiques structurales essentielles pour une bonne activité. Des études de docking ont été déployées pour constituer un pharmacophore, sous-structure en 3D d'une molécule qui fait ressortir les caractéristiques essentielles responsables de l'activité biologique d'un agent, en utilisant la structure cristalline du complexe tubuline-colchicine comme point de départ¹³⁹.

Les paramètres stériques et électrostatiques du site de fixation de la colchicine et les

caractéristiques de chaque mode de fixation ont été analysés et les résultats ont montré qu'ils pouvaient être connectés via 7 points pharmacophoriques comprenant: 3 liaisons hydrogènes accepteurs (A1, A2, A3), une liaison donneur (D1), 2 centres hydrophobes (H1, H2) et un groupe plan (R1) sur la molécule. (**Figure 38**) Il est à noter qu'un accepteur (A2), 2 centres hydrophobes et un plan sont les caractéristiques minimales pour un composé actif⁴⁵.

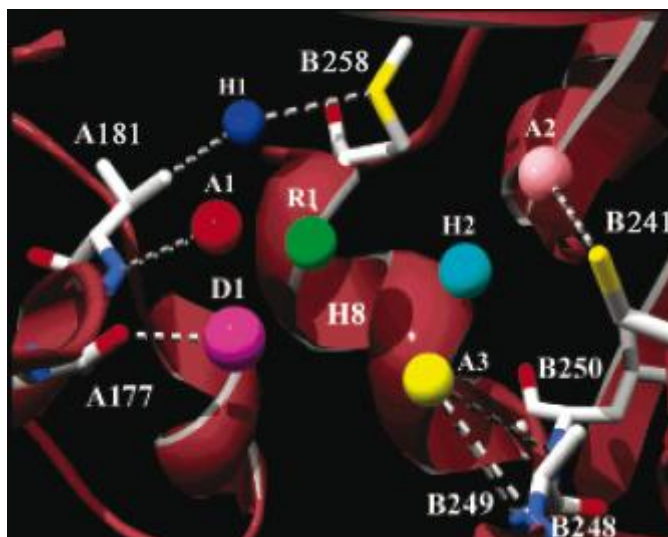


Figure 38 : Les 7 points pharmacophoriques du site de fixation de la colchicine¹³⁹

Les liaisons hydrogènes s'établissent avec les résidus d'Acides Aminés sur le récepteur : A1 sur l'amide de la valine α 181, A2 sur le soufre de la cys β 241, A3 sur l'amide de ala β 248, asp β 249, leu β 250, D1 sur l'oxygène de thr α 179. H1 possède une stabilisation hydrophobe entre la chaîne latérale de val α 181 et met β 258, et représente avec R1 la partie rigide de la molécule.

Enfin, il a été montré que les 7 points sont répartis en 2 plans : A1, D1, H1 et R1 dans plan B et A2, A3 et H2 dans plan A¹³⁹ (**Figure 39**).

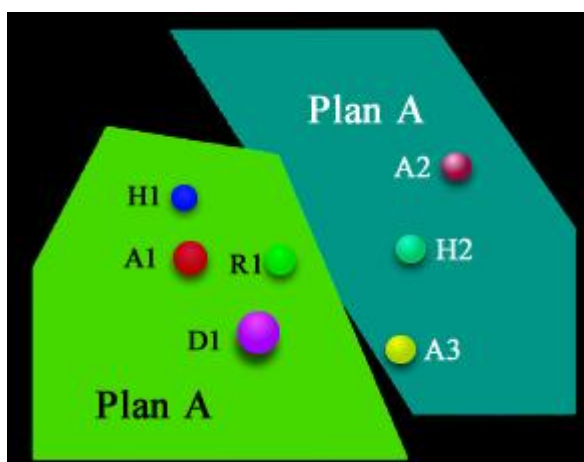


Figure 39 : Répartition des différents points pharmacophoriques selon 2 plans¹³⁹.

Bien entendu, tous les agents n'ont pas le même nombre de points pharmacophoriques⁴⁵.

Ainsi, l'étude de l'interaction de la colchicine dans son site de fixation révèle la présence de 5 points pharmacophoriques : un groupe plan constitué par le cycloheptatriène et son groupement méthoxy qui établit une interaction hydrophobe H1, un second centre hydrophobe H2 porté par le triméthoxybenzène, deux liaisons hydrogène accepteur, d'abord entre la fonction cétone du cycle à 7 sommets et la valine α 181 et enfin entre l'oxygène du groupement méthoxy et la cys β 241 (*figure 40*).

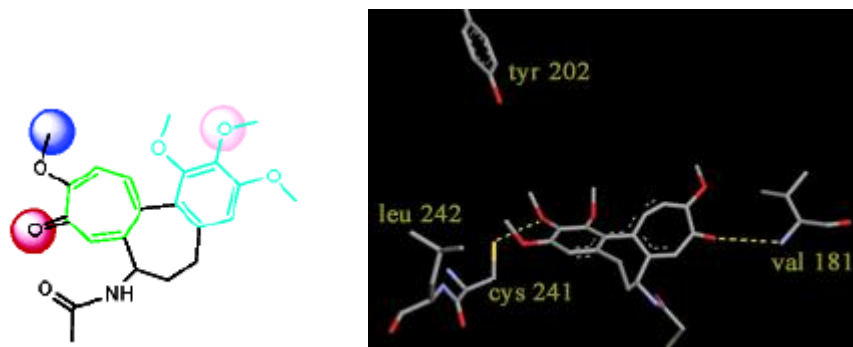


Figure 40: Représentation des points pharmacophoriques de la colchicine analysés dans son site de fixation. (Code couleur : rouge A1, rose A2, bleu H1, cyan H2, vert R1)¹³⁹. Fichier cristallo de la colchicine (PDB 1SA0).

Ces mêmes points pharmacophoriques sont retrouvés avec l'inhibiteur le plus puissant de la polymérisation de la tubuline connu à ce jour, la Combretastatine A4, sur laquelle le groupe plan est remplacé par un cycle benzénique, et où la liaison accepteur d'hydrogène A1 est permise par un groupement hydroxyle (*figure 41*).

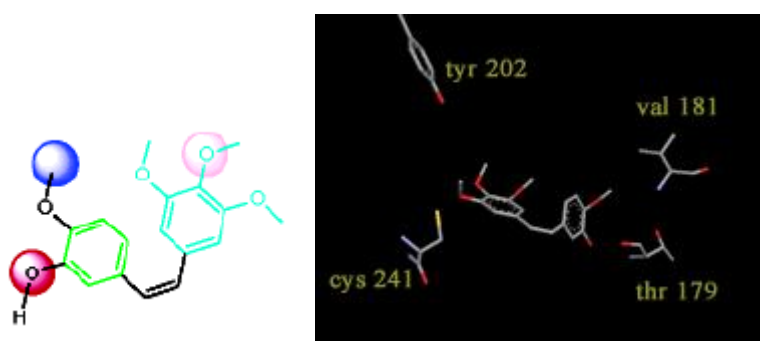


Figure 41: Combretastatine A4. (Code couleur : rouge A1, rose A2, bleu H1, cyan H2, vert R1)¹³⁹. Etude de docking.

Parmi les nombreux composés atypiques en voie de développement, on retrouve des dérivés sulfonamides dont le composé ABT-751 (N-[2-[(4-hydroxyphenyl)amino]-3-pyridinyl]-4-methoxybenzenesulfonamide)⁴⁵ (*figure 42*).

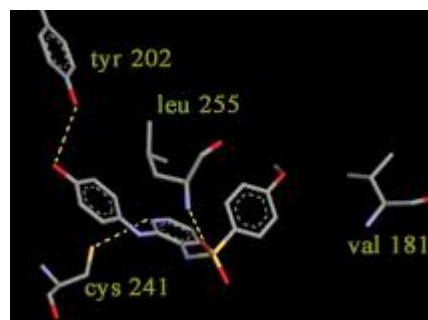


Figure 42: ABT-751. Fichier cristallographique du composé (PDB 3HKC) (Code couleur : rouge A1, rose A2, jaune A3, violet D1, cyan H2, vert R1)¹³⁹.

La cristallographie de ce composé n'a seulement été déterminée que récemment¹⁴⁰ et cette récente publication a démontré que la molécule ABT-751 ne se positionne pas du tout de la même manière que la colchicine comme l'avaient décrits Nguyen T.L. et al., et occupe un volume complètement différent selon les interactions suivantes : Le centre hydrophobe H2 est constitué par une pyridine dont l'hétéroatome établit une liaison hydrogène accepteur A2 avec la cystéine β 241. Une liaison accepteur de liaison hydrogène A3 voit le jour entre l'oxygène du groupement sulfonyle et la leucine 255, et une dernière liaison s'établit entre le groupement OH du cycle benzénique et la tyrosine 202.

Bien que les composés atypiques soient différents structurellement, leur activité n'en est pas moins intéressante puisque ABT-751 (développé par la firme ABOTT) est décrit dans la littérature comme étant également un bon inhibiteur de la polymérisation de la tubuline. Sa fixation cause la dépolymérisation des microtubules, le réarrangement du cytosquelette et l'activation du stress des fibres d'actine dans les cellules endothéliales. Il agit par ailleurs sur la désorganisation de la vascularisation réduisant le flux sanguin associé à la tumeur, en désorganisant sélectivement le cytosquelette des cellules endothéliales proliférantes. Il présente de surcroît une bonne activité antitumorale *in vivo* contre un nombre varié de tumeurs¹⁴¹. ABT-751 est par ailleurs actif sur des cellules résistantes à certains traitements (vincristine, cisplatine, 5FU) (modèles de cellules P388 leucémies) et n'est pas substrat de la protéine Pgp (Multi drug resistant). Enfin, il présente un bon profil d'absorption et d'élimination et aucune accumulation plasmatique n'est observée. Sa distribution dans les tissus tumoraux est extensive et son activité est temps dépendant¹⁴².

En 1994, il entre en phase I d'essais cliniques, puis en phase II depuis 2008¹⁴³. Actuellement il est inclus dans un grand nombre d'essais, concernant notamment les leucémies lymphoblastiques pédiatriques, les cancers des non petites cellules du poumon, colorectal, du sein, de la prostate métastatique réfractaire aux hormones, neuroblastome et carcinome des cellules rénales¹⁴⁴.

Face à ces nombreuses observations intéressantes, les travaux antérieurs du laboratoire se sont ainsi portés sur l'identification de nouveaux agents cytotoxiques, mimant les effets des

inhibiteurs de polymérisation de la tubuline les plus puissants, en considérant tout d'abord des analogues au composé ABT-751.

Selon les principes utilisés en pharmacochimie, la conception des molécules repose sur une étape de restriction conformationnelle de la structure de ABT-751 menant ainsi à la synthèse de dérivés de type benzopyridothiadiazépine de type 1 et 2 selon la position de la chaîne arylalkyle sur l'atome d'azote central ou pyridinique. (**Figure 43**)

Ces composés se sont montrés très intéressants à la fois sur l'inhibition de polymérisation avec des IC_{50} comprises entre 2.4 et 3.8 μM , mais aussi sur l'inhibition de prolifération cellulaire avec des IC_{50} comprises entre 0.11 et 0.55 μM pour les meilleurs composés¹⁴⁵. Selon le principe d'isostérie et la loi de remplacement des hydrures, l'atome d'azote de la fonction sulfonamide a ensuite été remplacé par un atome d'oxygène conduisant à l'obtention de structures de type oxathiazépiniques 3 et 4. L'introduction de ce motif sulfonate a permis de conserver le potentiel inhibiteur de la polymérisation de la tubuline en augmentant très fortement l'activité antiproliférative.

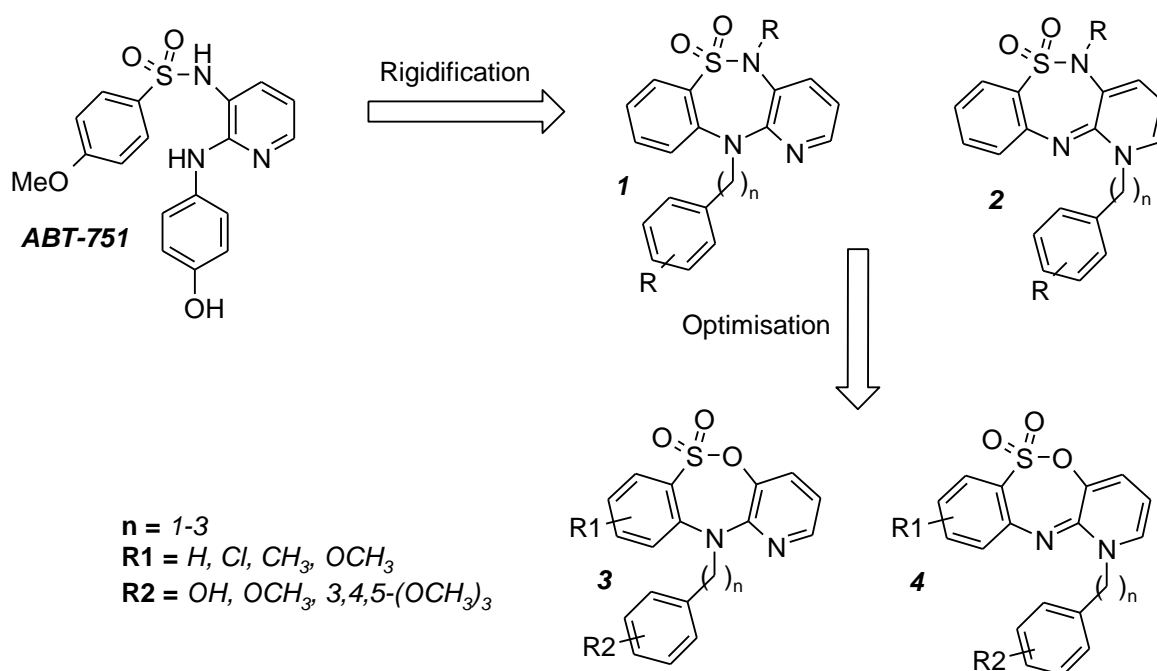
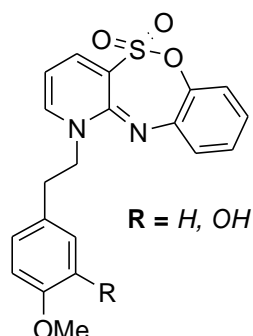


Figure 43: drug design réalisé à partir du composé ABT-751¹⁴⁵.

En effet, les composés de type 3 et 4 ont clairement présenté une cytotoxicité significative avec des valeurs d' IC_{50} inférieures à 0,3 μM . Toute substitution sur le cycle latéral n'est visiblement pas tolérée puisque dans tous les cas, une diminution de l'activité est observée. Concernant la chaîne latérale, les meilleurs résultats sont observés avec un bras tenseur de 2 carbones. La position du groupement sulfonyl directement liée au cycle pyridinique est optimale puisque les IC_{50} sont améliorées par rapport à l'autre position. Enfin, lorsqu'on remplace le groupement sulfonamide par

un sulfonate, l'activité est fortement augmentée puisque l' IC_{50} se rapproche du nanomolaire. Cette conclusion s'est vérifiée lors d'essais sur plusieurs autres lignées cellulaires. Il semblerait donc que l'utilisation de dérivés de type oxathiazépinique permette visiblement d'effectuer une interaction supplémentaire avec la cible.

Des études pharmacologiques supplémentaires ont alors été conduites sur les deux meilleurs composés dont voici la structure :



Les résultats ont révélé :

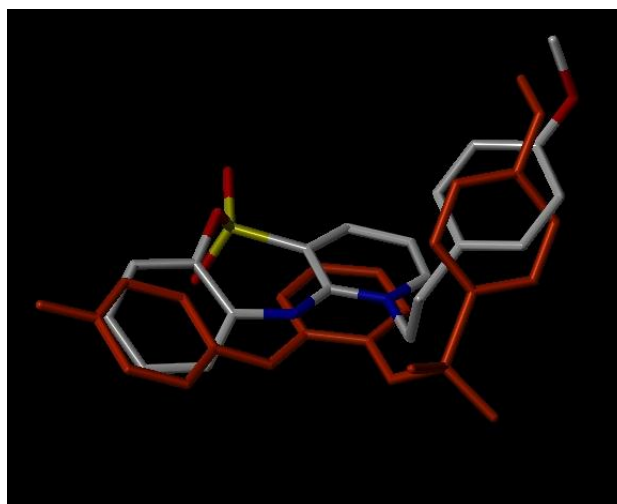
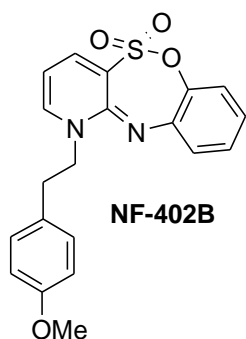
- Une IC_{50} sur l'inhibition de la polymérisation de la tubuline avoisinant les 2 μM (vs ABT-751 : $IC_{50} = 2,2 \mu M$).
- Une bonne cytotoxicité sur plusieurs lignées cellulaires :

Lignées cellulaires		<i>DUI45</i>	<i>L1210</i>	<i>A549</i>	<i>HT29</i>	<i>KB-3-1</i>
IC_{50} (nM)	R = H	17	9	11	10	16
	R = OH	9	8	10	300	7

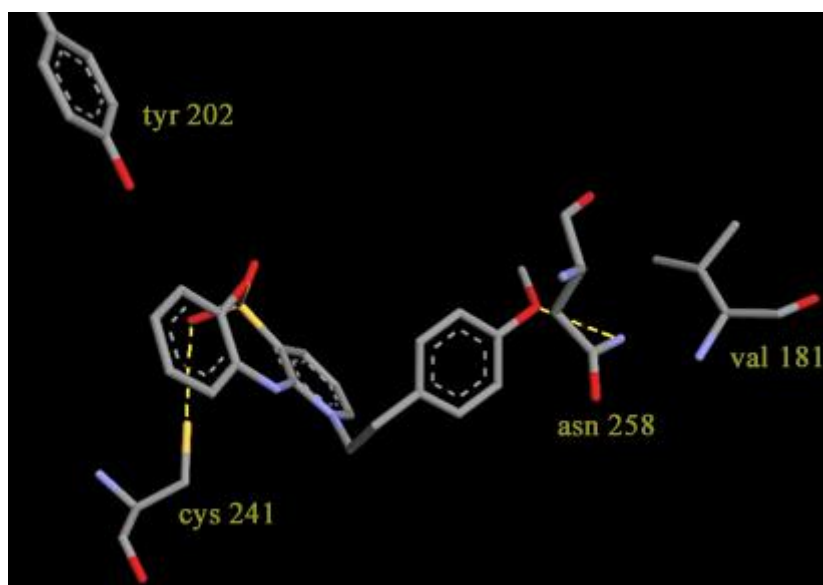
- Une activité antiméiotique au stade G2/M avec une accumulation de cellules tétraploïdes (8N) mais seulement pour R = H (NF402B). La seconde molécule interviendrait dans une autre phase du cycle cellulaire, et se fixerait probablement sur une autre cible. Notre intérêt s'est donc porté sur NF402B.

Des études de docking ont alors été réalisées pour vérifier que cette molécule se fixe de la même manière que le composé de référence ABT-751. La tubuline présentant une certaine flexibilité que les données cristallographiques ne sont pas susceptibles de rendre, la plateforme de modélisation moléculaire dirigée par le Professeur Philippe CHAVATTE a sélectionné le fichier (3HKC) contenant un ligand structurellement proche des molécules étudiées pour en réaliser le docking afin de disposer d'une conformation de départ potentiellement proche de celle liant nos

composés. Les molécules ont été dockées en définissant le site de liaison comme une sphère de 10 Å autour de la position du ligand cocrystallisé sans imposer d'autres contraintes. Cette étape a été réalisée à l'aide de GOLD 4.1.1. Les 30 conformations générées pour chaque ligand ont ensuite été classées grâce à une fonction de scoring consensus construite autour de GoldScore, puis la stabilité des solutions a été déterminée par une inspection visuelle. Lorsque les solutions de docking formaient des groupes de conformation proche, la solution la plus représentative de chaque groupe a été conservée. En revanche, si les solutions se répartissaient de façon aléatoire dans la poche, la possibilité d'une interaction avec cette conformation de la tubuline a été écartée.



NF402B (gris) vs ABT-751 (rouge)



NF402B dans le site de la colchicine

La superposition des deux structures nous indique cependant que la cyclisation attendue à partir de ABT-751 pour mener à NF402B est différente, puisqu'elle se retrouve au niveau des cycles terminaux, entre le phénol et l'atome pyridinique, plutôt qu'au niveau de l'ester sulfonique.

Les tests ont ensuite été poursuivis *in vivo* sur des souris xénotreffées ; il s'agit de comparer le nombre de décès d'un groupe traité T avec celui d'un groupe contrôle C. Les résultats apparaissent significatifs lorsque le rapport T/C est supérieur à 300 %. Mais les résultats obtenus avec notre molécule se sont avérés décevants. (T/C = 161 % 500-100 mg/Kg, ip ; T/C = 141 % 100 mg/Kg, iv).

Pour tenter d'expliquer ce phénomène, le laboratoire a cherché à vérifier les paramètres ADME de la molécule en testant tout d'abord le passage membranaire au travers des cellules intestinales CACO2 ; ce dernier s'est avéré correct, avec un taux de passage de l'ordre de 80 %. L'évaluation de la stabilité métabolique sur des microsomes hépatiques n'a cependant pas abouti à de bons résultats puisque seul 10 % de produit non dégradé était récupéré¹⁴⁶. D'autres essais ont alors été réalisés en laboratoire de chimie analytique ainsi qu'en pharmacologie animale.

La dégradation de la molécule serait d'origine enzymatique en raison d'une cinétique d'apparition des métabolites d'allure exponentielle. Les analyses chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse haute résolution (HPLC-orbitrap MS) ont permis d'identifier la nature des métabolites qui s'avèrent être respectivement mono et dihydroxylés sur le phényle porté par le tricycle et qui induiraient une possible prise en charge par les protéines plasmatiques. Toutefois la position des fonctions hydroxyles sur la molécule n'a pas encore été élucidée.

Des études de la stabilité métabolique *in vivo* chez le rat ont montré que NF402B subit un métabolisme très rapide puisque plus de 90 % de la molécule est totalement éliminée deux heures après administration. Son temps de demi-vie est estimé à 38+/- 3 min. Enfin, un problème de solubilité a été constaté.

Enfin, les directives de l'ICH (International Conference on Harmonisation) portant sur les tests de stabilité de nouvelles substances actives (texte Q1A(R2)) exigent d'évaluer la stabilité chimique des principes actifs potentiels dans des conditions de dégradation forcées (hydrolyse, oxydation, humidité, chaleur, rayonnement). Ces études ont été réalisées sur notre molécule et ont révélé une certaine instabilité sur le plan chimique en faisant ressortir notamment une grande fragilité de la liaison -O-SO₂- au niveau de l'hétérocycle central.

Le but de notre travail est donc d'améliorer les paramètres pharmacocinétiques de la molécule NF402B tout en gardant les mêmes propriétés pharmacologiques.

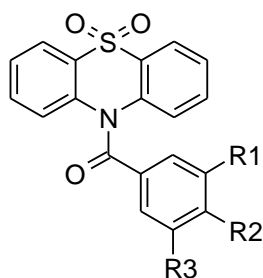
A partir de ces nombreux résultats, l'équipe de recherche a établi des impératifs pour une activité optimale de la molécule :

- Un tricycle porteur d'un groupement accepteur de liaisons hydrogènes SO₂ ou C=O.
- Les cycles latéraux non substitués
- Une chaîne 4-méthoxyphényléthyle indispensable à l'activité
- Cette chaîne doit être substituée sur un des cycles adjacents du tricycle¹⁴⁶. Nous avons alors

envisagé la synthèse de 3 séries de molécules répondant aux impératifs émis précédemment, 2 séries dont les molécules présentent une structure atypique par rapport à la colchicine, et qui sont bâties sur le modèle du composé NF402B, et une nouvelle série correspondant à des analogues contraints de la combretastatine A4.

Série 1 :

En fonction des relations structure-activité établies, il est donc nécessaire d'avoir un tricycle porteur d'un groupement SO_2 ou de son analogue bioisostère CO, un ou deux atomes d'azotes, et la chaîne arylalkyle portée par un des cycles adjacents du tricycle. En interrogeant les bases de données, nous avons constaté que de nombreuses structures portant les pharmacophores tricycliques dioxophénouthiazine ou acridinone présentaient déjà plusieurs activités thérapeutiques. Les phénouthiazines sont d'autant plus intéressantes depuis qu'elles ont démontré très récemment des activités anticancéreuses par inhibition de la polymérisation de la tubuline avec des activités comparables à la colchicine¹⁴⁷ (*figure 44*).



R1, R2, R3 = H, OH, OCH₃

Figure 44 : Structure des dérivés de type dioxophénouthiazines présentant une activité anti-tubuline

Par ailleurs, de nombreux dérivés de type acridinone ont déjà montré de nombreuses propriétés biologiques intéressantes, antivirales, antiallergiques et antitumorales : par induction de l'apoptose¹⁴⁸, inhibition de télomérases¹⁴⁹, inhibition de la pompe ABCG2 qui peut induire une certaine résistance contre le passage d'autres agents anticancéreux dans la cellule cancéreuse¹⁵⁰. Le composé C-1311 (SYMADEX, en phase I/II d'essais cliniques depuis 2007) fait partie d'une nouvelle famille de composés imidazoacridinone et présente une bonne activité anticancéreuse en inhibant à la fois certaines topoisomérases ainsi que certains récepteurs à activité tyrosine kinase^{151,152} (*figure 45*).

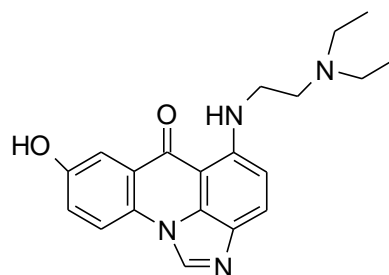
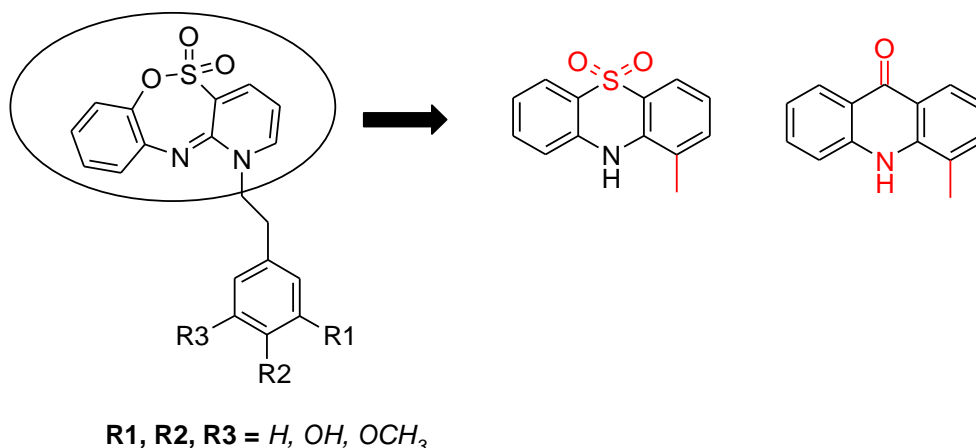


Figure 45: Composé C-1311

De même, des alcaloïdes de type acridinone ont démontré qu'ils pouvaient agir sur de nombreux types de cellules cancéreuses, en inhibant notamment leur prolifération par leur fixation sur l'ADN^{153,154}. La première série de nos molécules s'est donc portée sur la synthèse de dérivés de type acridinone et dioxophénothiazine. Des pharmacomodulations sont par ailleurs envisagées au niveau du noyau aromatique de la chaîne latérale en faisant varier à la fois la nature et la position des substituants.



Série 2:

Afin de se rapprocher de la structure oxathiazépine et d'améliorer les paramètres concernant l'absorption et la distribution (logP, pKa ...) le laboratoire a cherché à incorporer des atomes d'azote supplémentaires. Dans la littérature, il est très largement décrit que plusieurs agents thérapeutiques anticancéreux, déjà commercialisés ou en fin d'essais cliniques, comportent dans leur structure une quinazolinone¹⁵⁵; ces dérivés ont retenu l'attention grâce à leurs importantes activités pharmacologiques qu'ils présentent, parmi lesquelles on trouve des activités antifongiques, anti-parkinsonniennes, anti-inflammatoires, anti-convulsivantes et notamment anticancéreuses. De plus, les dérivés de quinazolinone présentant une activité antiproliférative sont connus notamment pour interférer avec la polymérisation de la tubuline.

Certains laboratoires ont déjà mis au point des composés hybrides de structure quinazolinone, issus de 2 composés naturels non cytotoxiques, la Mackinazolinone et

l'Isaïdigotone¹⁵⁶ (Figure 46).

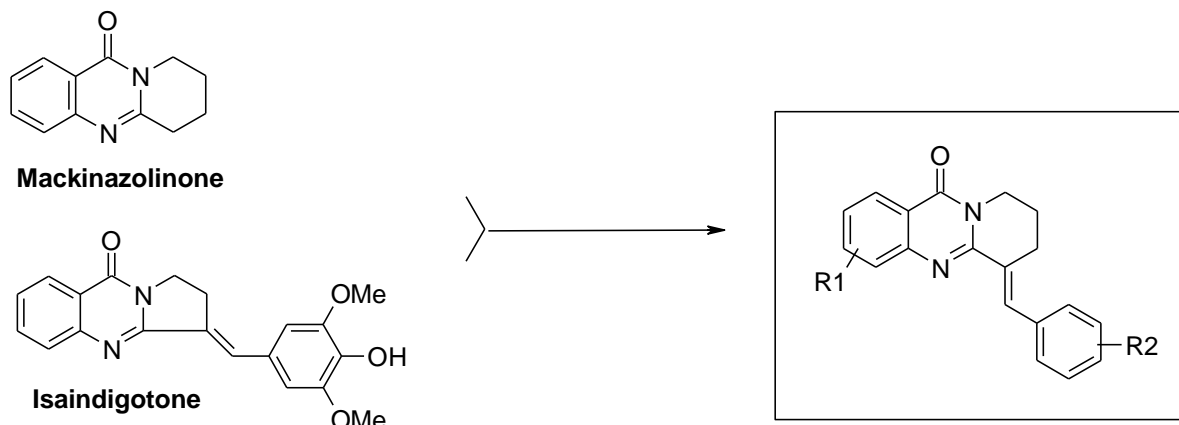
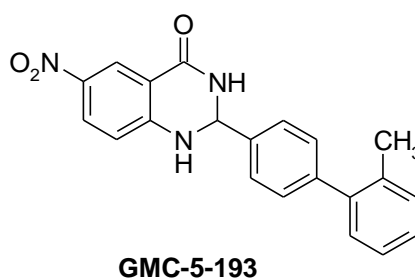


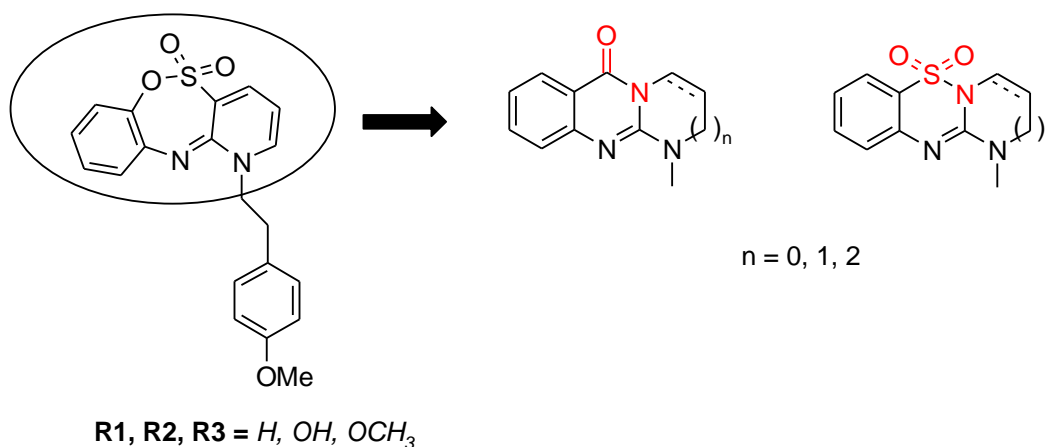
Figure 46 : Quinazolinones présentant une activité cytotoxique

Les molécules hybrides obtenues ont présenté une bonne activité cytotoxique. Plus récemment, certaines quinazolinones ont révélé avoir un potentiel antiprolifératif sur plusieurs lignées cancéreuses¹⁵⁷ en bloquant cette fois-ci le cycle cellulaire en phase G0/G1. Par ailleurs, le composé GMC-5-193 est un nouvel anticancéreux analogue des quinazolinones et présentant une activité antimicrotubulaire¹⁵⁸.



GMC-5-193

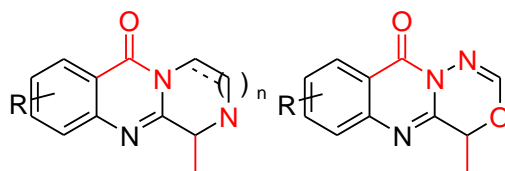
Notre but a donc été d'incorporer le motif quinazolinone dans une structure tricyclique portant la chaîne latérale sur un cycle adjacent et réaliser ensuite l'équivalent en SO₂.



Afin de faire varier la flexibilité de la molécule, une homologation du tricycle est prévue, notamment en modulant le cycle porteur de la chaîne latérale, en 5, 6 ou 7 sommets. Enfin, la

réduction de ce cycle permettra d'évaluer le rôle éventuel de la présence d'une insaturation dans l'interaction avec le site de fixation de la colchicine.

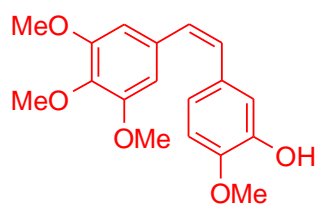
Enfin, afin d'augmenter la diversité moléculaire et d'améliorer les connaissances vis-à-vis des relations structure-activité, il a été envisagé des régioisomères de nos molécules énoncées précédemment ainsi que l'incorporation d'hétéroatomes supplémentaires:



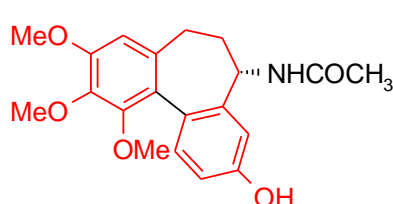
Par ailleurs, ces deux types de molécules permettront de faire apparaître un carbone asymétrique supplémentaire et de vérifier ainsi l'intérêt d'une stéréosélectivité.

Série 3 :

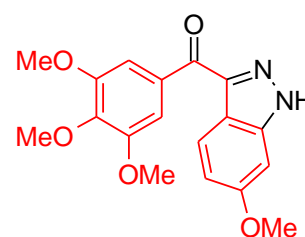
La dernière série concerne la synthèse d'analogues contraints de la colchicine en prenant pour référence structurale la combretastatine A4. Pour cela, nous nous sommes basés sur la structure des principaux analogues de la CA4, le N-acétylcolchinol (ZD6126 sous forme phosphate développé par la firme ANGIOGENE et actuellement en phase II d'essais cliniques¹⁴⁴) et les aroyles indazoles¹⁵⁹, agents inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline in vitro, et présentant de bonnes activités cytotoxiques puisque certains composés montrent des IC₅₀ de l'ordre du nanomolaire sur un certain nombre de lignées cancéreuses.



CA4

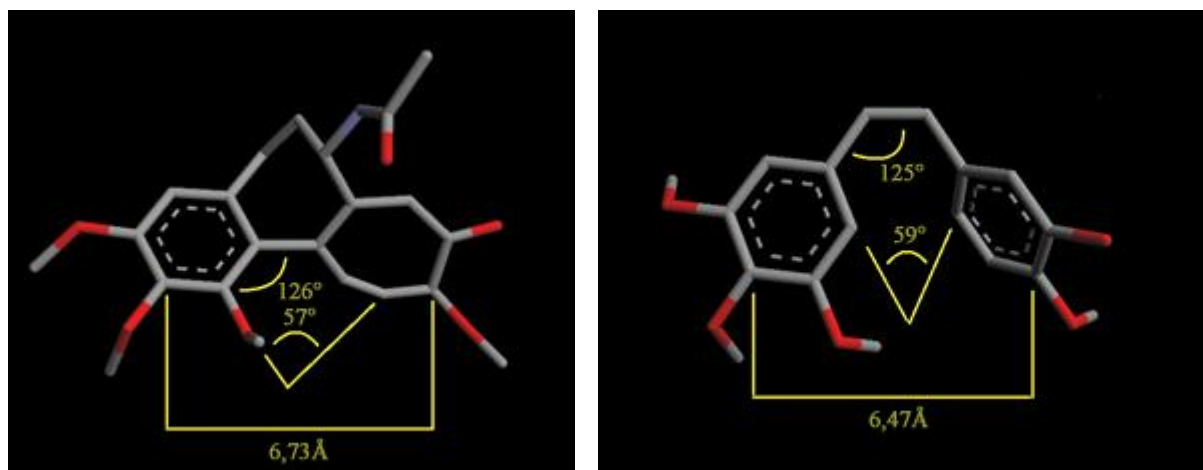


N-acétylcolchinol



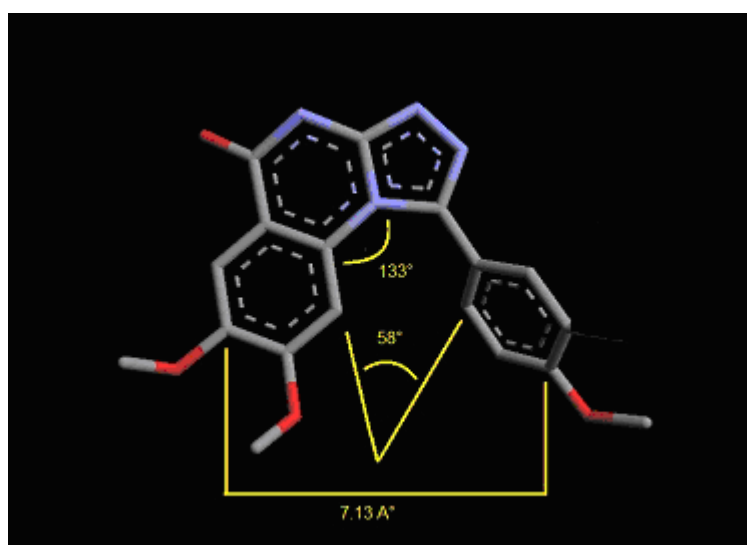
Aroyles indazoles

Ces deux types de dérivés comportent le même squelette de base, à savoir deux cycles aromatiques reliés par un linker qui confert à la molécule une configuration cis, en respectant les distances et angles de liaisons de la CA4 (*figure 47*).



A

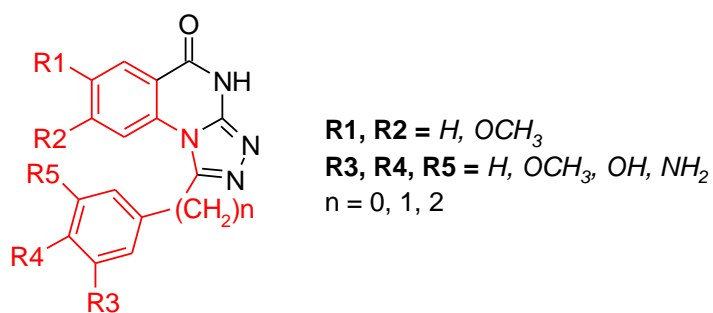
B

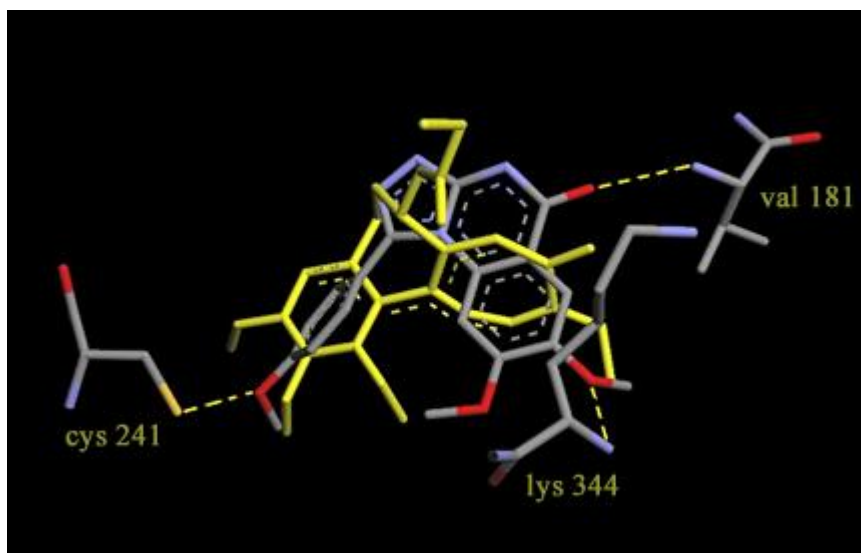


C

Figure 47 : Distances et angles de liaison (A : colchicine, B : CA4, C : triazoloquinazolinones)

Aussi, toujours dans le but d'incorporer le motif quinazolinone et de respecter les pré-requis précédents, nous avons envisagé la synthèse de molécules originales de type triazoloquinazolinone. Une homologation de la chaîne sera réalisée par principe.





Etude de docking réalisée à partir du fichier ISA0. (vs colchicine en jaune)

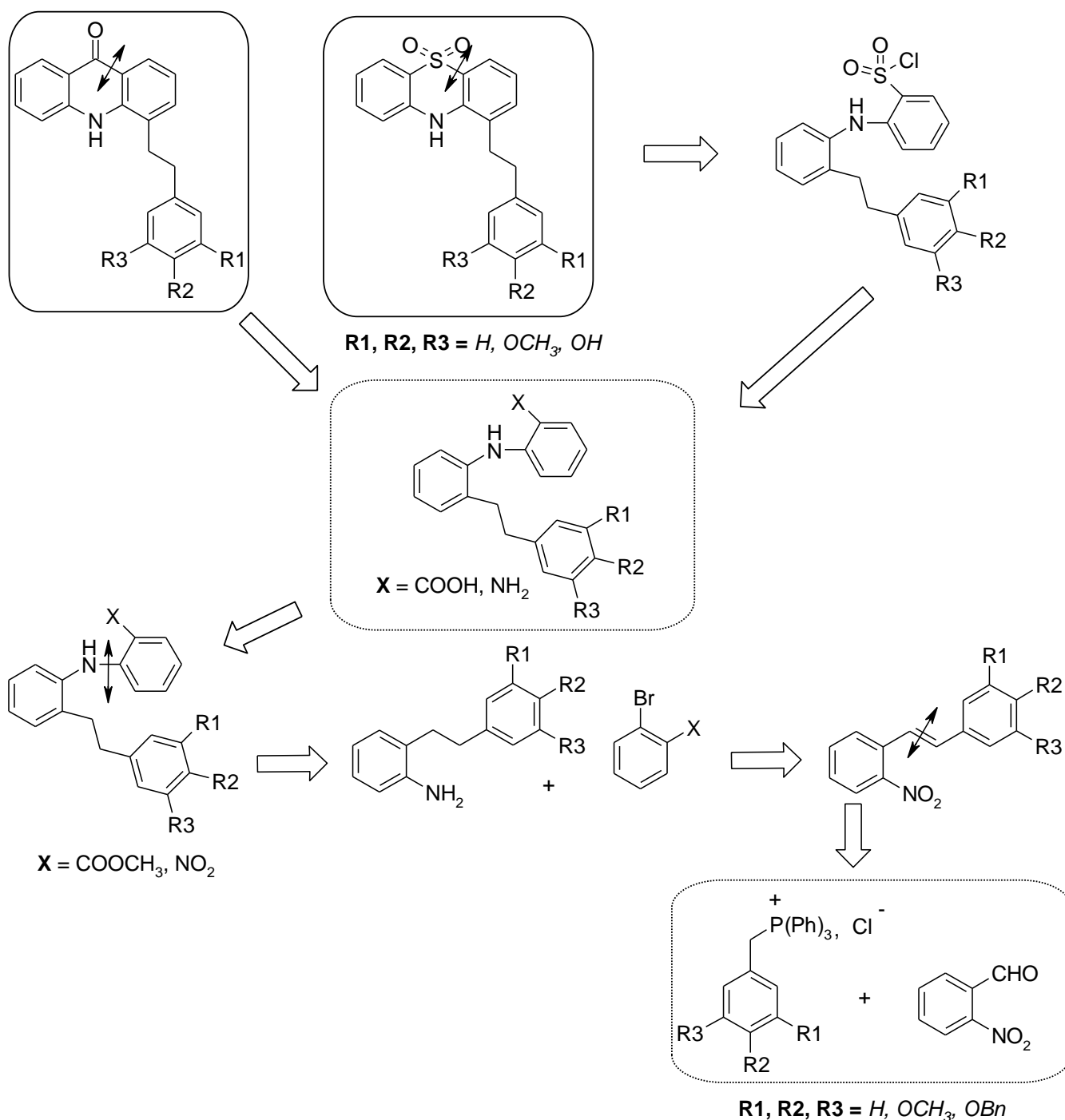
Les stratégies de synthèse menant à la formation et l'isolement des molécules envisagées seront décrites dans le chapitre suivant, suivi ensuite des résultats obtenus sur l'inhibition de polymérisation de la tubuline, ainsi que sur l'inhibition de la prolifération de lignées cancéreuses sur un certain nombre de lignées cellulaires. La dernière partie décrira enfin les caractéristiques physico-chimiques de tous les intermédiaires de synthèse jusqu'aux molécules finales.

Stratégies de synthèses et résultats pharmacologiques

I - SERIE 1

1 Préparation de dérivés de type acridinone et dioxophénothiazine

La première stratégie résulte en la formation, en dernière étape, du tricycle via une substitution électrophile aromatique à partir du chlorure de sulfonyle et de l'acide carboxylique correspondants. Le sulfonyl est issu d'une réaction de chlorosulfonylation via une étape de diazotation à partir de l'amine de l'aniline, provenant elle-même de la réduction d'un nitrobenzène. L'acide carboxylique quant à lui résulte d'une réaction de saponification d'un ester benzoïque. L'obtention de ces composés s'effectue par amination aromatique entre les dérivés bromés correspondants et les 2-phényléthylanilines générées par réaction de Wittig entre le 2-nitrobenzaldéhyde et les différents phosphoniums. Le schéma rétrosynthétique est présenté ci-dessous :



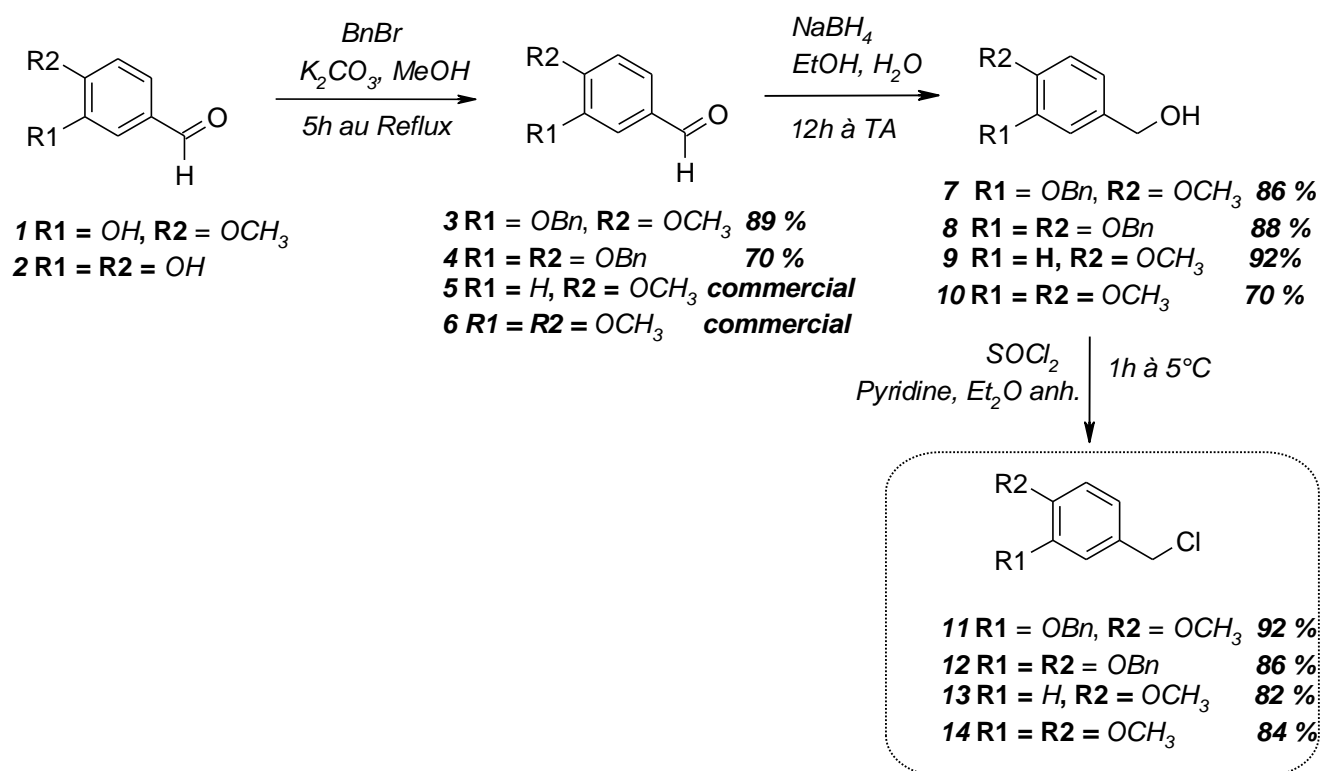
1.1 Synthèse des 2-aryléthylanilines

1.1.1 Préparation des chlorures de benzyle différemment substitués¹⁶⁰

L'ensemble des benzaldéhydes **1**, **2**, **5**, **6** nécessaires à la préparation des phosphoniums correspondants sont des produits commerciaux mais les dérivés de type phénol nécessitent souvent des protections de leur fonction hydroxyle pour éviter les réactions secondaires ou des dégradations avant de régénérer le groupement hydroxyle après déprotection. Le groupement protecteur utilisé est souvent un groupement benzyle puisqu'il est stable dans de nombreuses conditions, excepté en

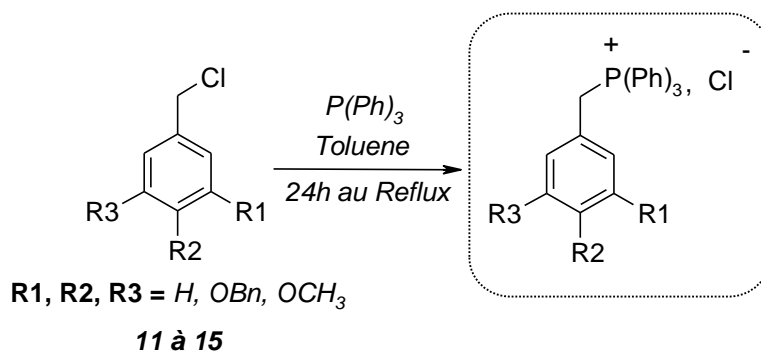
présence d'acide fort ou sous hydrogénation catalytique.

La réaction permettant la protection de la fonction phénol est réalisée sur l'isovanilline **1** et le 3,4-dihydroxybenzaldéhyde **2**, en utilisant du bromure de benzyle, en présence de carbonate de potassium dans du méthanol. Les produits de cette réaction subissent alors la réduction de leur fonction aldéhyde en alcool par action du borohydrure de sodium dans un mélange eau- éthanol à température ambiante. L'utilisation du chlorure de thionyle sur les composés **7 à 10** permet enfin de remplacer l'hydroxyle formé par un atome de chlore. Cette réaction s'effectue dans un mélange pyridine- éther anhydre, à 5°C pendant une heure en présence de chlorure de thionyle.



1.1.2 Préparation des chlorures de phosphoniums¹⁶¹

Les chlorures de phosphoniums sont rapidement formés par réaction entre la triphénylphosphine et les divers chlorures de benzyle **11 à 15** (le 3,4,5-triméthoxy est commercial) dans le toluène au reflux ce qui permet ainsi la précipitation des produits de réaction et leur isolement, sans purification ultérieure, simplement par filtration.

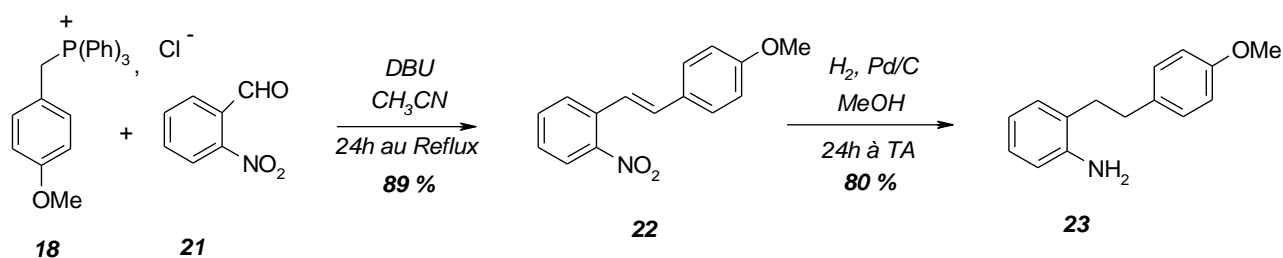


Les rendements d'obtention des différents phosphoniums sont précisés dans le tableau ci-dessous:

Molécules	R1	R2	R3	Rdts (%)
16	OBn	OCH ₃	H	74
17	OBn	OBn	H	80
18	H	OCH ₃	H	79
19	OCH ₃	OCH ₃	H	70
20	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	70

1.1.3 Préparation des 2-aryléthylanilines¹⁶²

Afin de procéder à la mise au point de la réaction, seul le chlorure de phosphonium **18** substitué en position 4 par un groupement méthoxy est utilisé dans cette voie de synthèse.

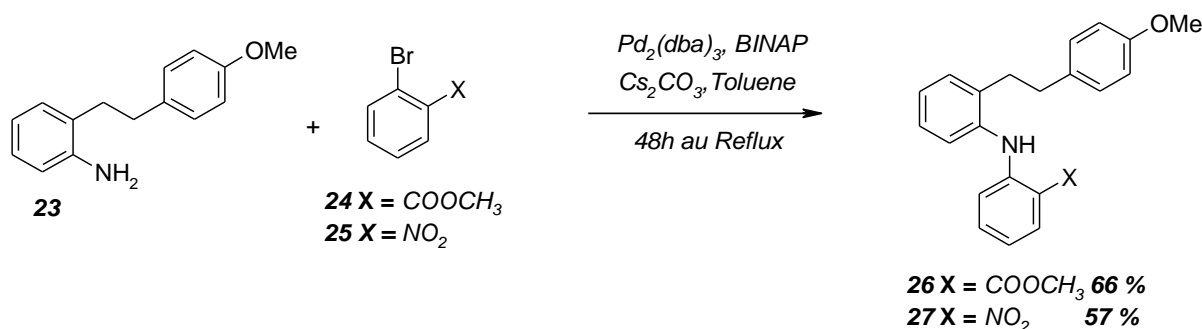


La condensation de ce dernier avec le 2-nitrobenzaldéhyde **21**, est réalisée selon une réaction d'oléfine de type Wittig dont les conditions sont optimales en utilisant le 1,8-diazabicycloundec-7-ène (DBU) comme base, au reflux de l'acétonitrile. Le styrène **22** est obtenu dans les deux configurations, cis et trans, visibles sur le spectre RMN par un dédoublement des signaux. Les deux isomères ne sont pas séparés et sont utilisés directement dans l'étape suivante après élimination de l'oxyde de triphénylphosphine, en purifiant sur gel de silice. Le rendement de cette réaction est de 89 %. La réduction simultanée du groupement nitro et de la double liaison de

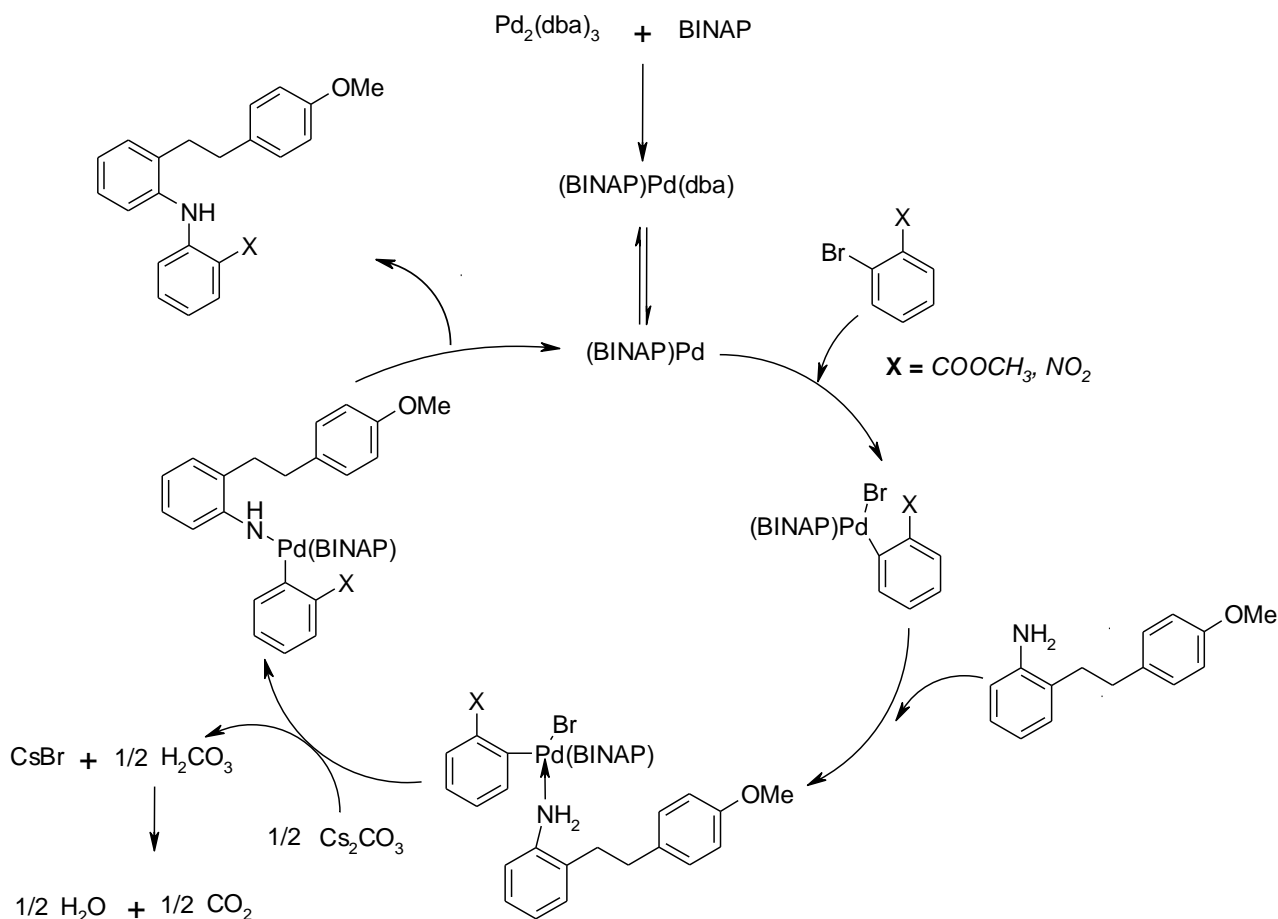
l'oléfine **22** est réalisée par hydrogénation sous pression atmosphérique et température ambiante, en présence de palladium sur charbon à 10 % comme catalyseur, dans le méthanol pendant 24h. Le composé réduit **23** est obtenu avec un rendement de 80 %.

1.2 Amination aromatique¹⁶³

La formation de la liaison carbone-azote par des réactions de couplage a été largement décrite et employée. On citera principalement les réactions d'Ullman¹⁶⁴ et de Goldberg¹⁶⁵ utilisant le cuivre comme catalyseur d'une part et l'amination de Buchwald-Hartwig¹⁶⁶ utilisant des catalyseurs à base de palladium d'autre part. Le laboratoire ayant une certaine expérience dans l'utilisation de ces conditions, c'est sur cette dernière que nous nous sommes arrêtés. Le dérivé aminé **23** obtenu précédemment est alors condensé respectivement avec l'ester 2-bromo benzoïque **24** et le 2-bromonitrobenzène **25** par une réaction pallado-catalysée, utilisant, en quantité catalytique, le Palladium tris(dibenzilidèneacétone) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) et le BINAP comme ligand (1% molaire), en présence de carbonate de césium anhydre, dans du toluène anhydre, 48h au reflux sous argon.



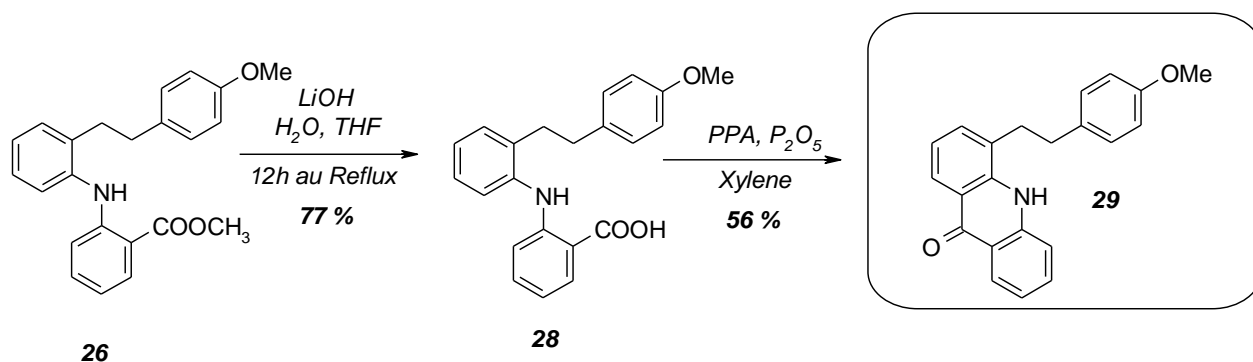
Le mécanisme de la réaction est présenté ci-après :



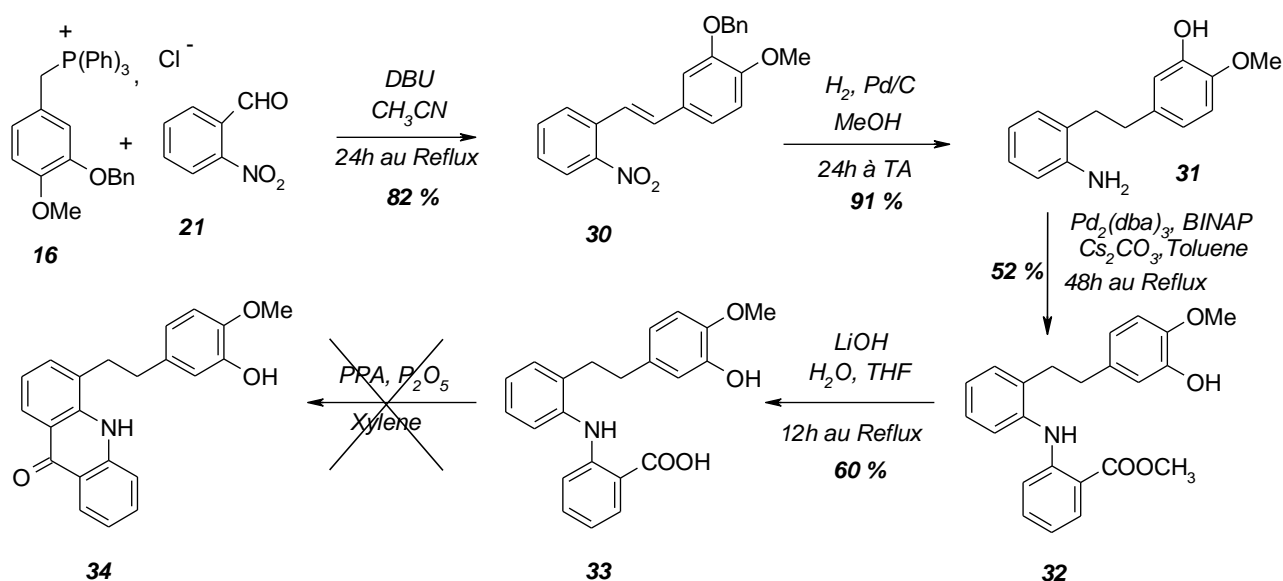
1.2.1 Obtention des acridinones

Selon le schéma rétrosynthétique décrit précédemment, la cyclisation résulte d'une réaction de substitution électrophile. La formation du carbocation intermédiaire est facilitée par la présence d'un acide plutôt que d'un ester. Aussi, dans un premier temps, la saponification de l'ester est réalisée, ce qui permettra ainsi d'augmenter les possibilités d'acylation, engendrant la cyclisation dans la réaction suivante. L'ester **26** issu de la réaction de condensation précédente est ainsi saponifié par action de l'hydroxyde de lithium, dans un mélange eau- tétrahydrofurane, au reflux pendant 12h.

Les méthodes les plus décrites pour la formation d'acridinones à partir des acides anthraniliques correspondants utilisent souvent l'acide polyphosphorique (PPA)^{167,168}. Ce réactif est important puisqu'il permet de former l'ion acylium, ce qui facilite ainsi la cyclisation. Mais le milieu étant beaucoup trop concentré en PPA, ceci entraînait la dégradation du produit et par conséquent de très faibles rendements étaient observés. Ces problèmes avaient déjà été rencontrés au laboratoire dans une autre série chimique et ils ont pu être résolus grâce à l'utilisation d'un cosolvant apolaire et aprotique, le xylène. Certaines publications décrivent l'utilisation supplémentaire de P_2O_5 pour piéger l'eau libérée lors du processus de cyclisation. Ces nouvelles conditions ont ainsi permis d'isoler le produit attendu **29** avec un rendement de 56 %.



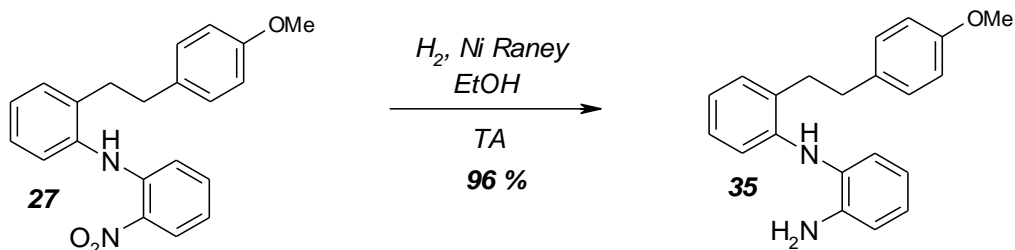
Une fois la stratégie validée sur le para-méthoxy **18**, elle a été appliquée aux autres dérivés. Cependant, un problème au niveau de la cyclisation utilisant le PPA est survenu lors de l'obtention du composé **34** substitué en position 3 par un hydroxyle.



En plus des problèmes de cyclisation rencontrés avec l'utilisation du PPA, cette voie de synthèse s'est avérée assez lourde de par la difficulté d'obtention des composés. C'est pourquoi une nouvelle stratégie a été mise en place, sur le même modèle que celle utilisée pour l'obtention des phénothiazines dont nous verrons la synthèse dans la partie suivante

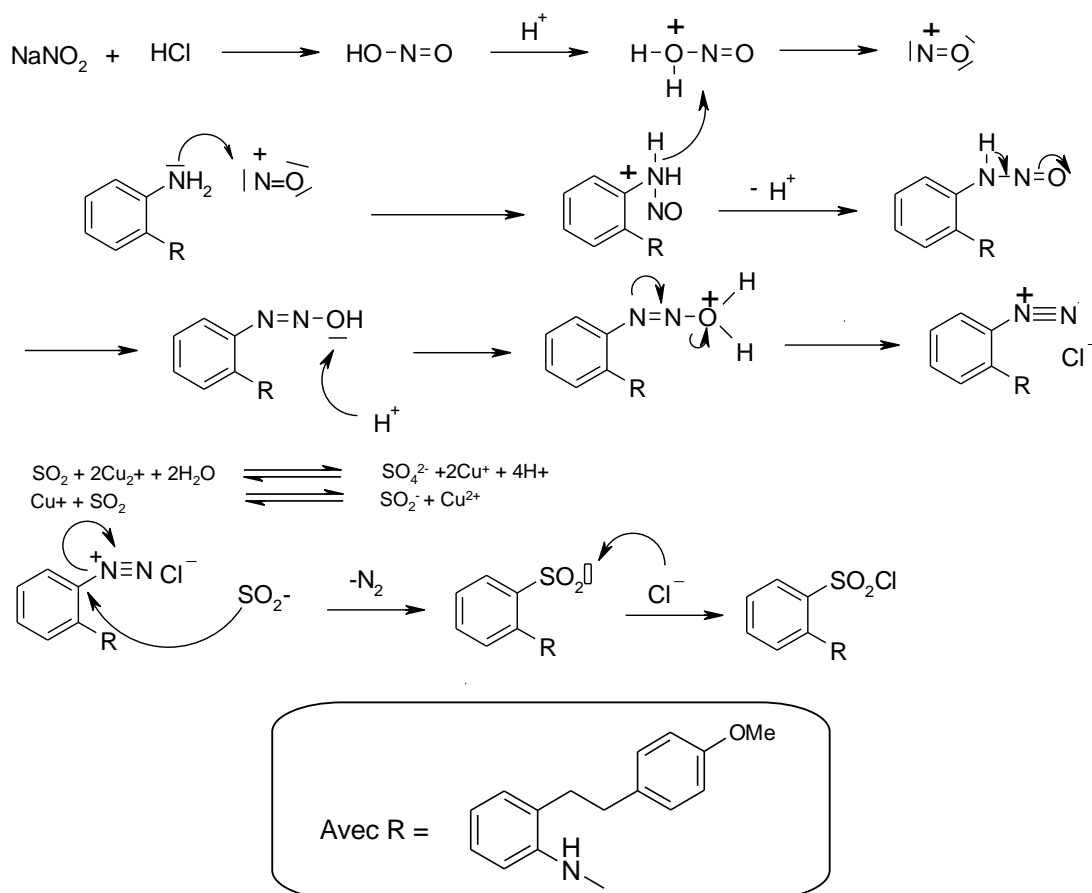
1.2.2 Obtention des dioxophénothiazines

L'obtention des phénothiazines nécessite la préparation du chlorure de sulfonyle, réaction largement décrite dans la littérature à partir d'une amine¹⁶⁹ et parfaitement maîtrisée au laboratoire. Afin de valider la méthode utilisée, les premiers essais ont été réalisés avec la chaîne substituée uniquement en para par un groupement méthoxy. Il s'agit dans un premier temps de réaliser une réduction catalytique en utilisant comme catalyseur le Nickel de Raney. Cette réaction s'effectue dans l'éthanol, sous pression atmosphérique d'hydrogène et température ambiante.



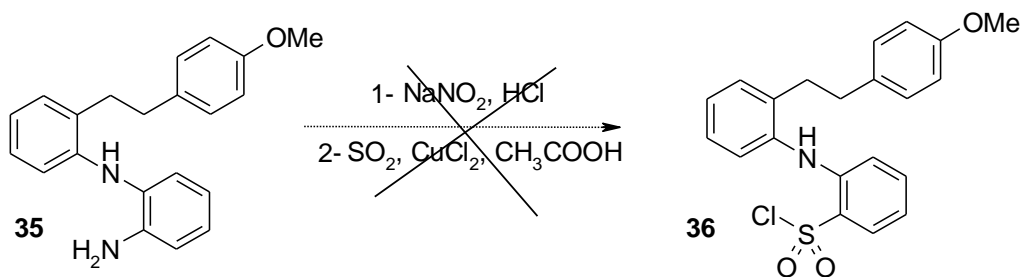
1.2.3 Préparation du chlorure de sulfonyl 36

Par action du nitrite de sodium, les dérivés aminés, en solution dans l'acide chlorhydrique, sont alors transformés dans un premier temps, en sels de diazonium non isolés, selon le mécanisme réactionnel ci-après :



Ces sels de diazonium vont ensuite réagir avec le dioxyde de soufre, qui lui-même subit une

activation électrochimique due à la présence de chlorure cuivrique, pour former les sulfochlorures désirés.



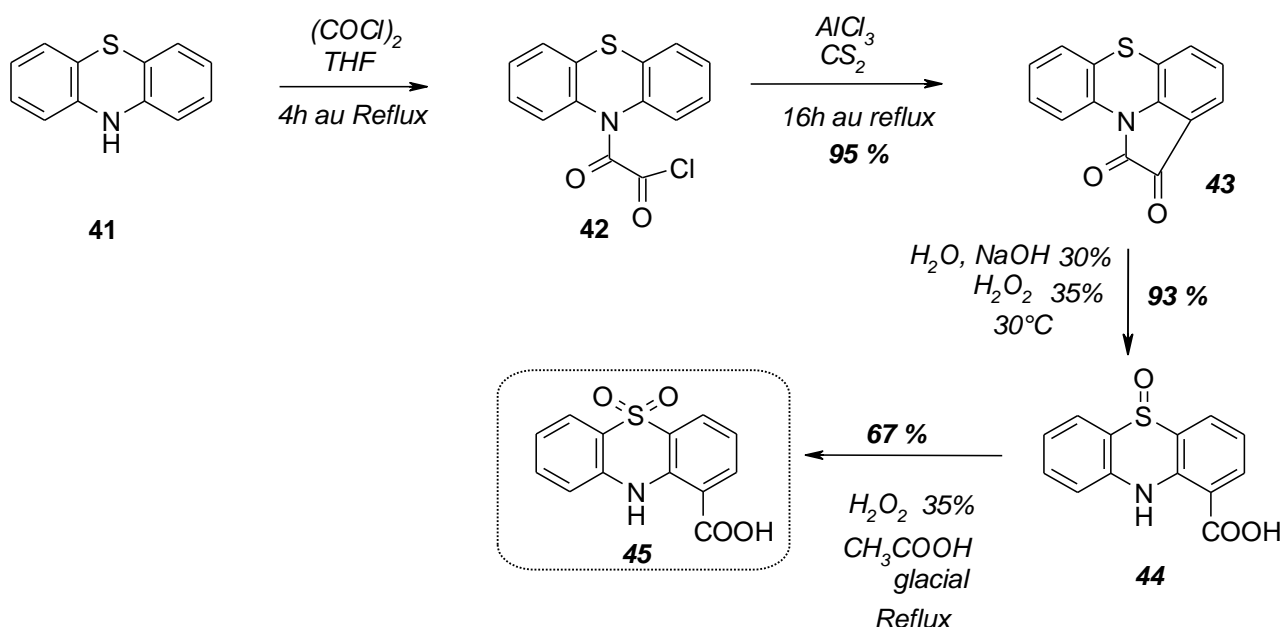
Malheureusement, les premiers essais effectués ne nous ont pas permis d'isoler la molécule attendue **36** mais ont donné lieu à des produits de dégradation qui n'ont pas été caractérisés. Devant cet échec, nous avons entrepris une autre stratégie de synthèse afin d'aboutir aux dioxophénothiazines recherchées.

1.3 Préparation des acridinones et phénothiazines à partir de la 10H-acridinone ou phénothiazine-1-carboxaldéhyde

Cette stratégie de synthèse consiste dans un premier temps à préparer les deux tricycles acridinones et phénothiazines correctement substitués par une fonction aldéhyde et d'incorporer la chaîne aryléthyle par le biais d'une réaction d'oléfination de type Wittig grâce aux chlorures de phosphoniums **16 à 20** préparés précédemment selon le schéma rétrosynthétique suivant

1.3.2 Préparation de l'acide 10H-phénothiazine-1-carboxylique 5,5 dioxyde 45

La phénothiazine étant un composé commercial et peu coûteux, nous nous sommes intéressés à l'incorporation de la fonction carboxylique sur le noyau tricyclique. Deux voies sont décrites dans la littérature, soit des conditions mettant en œuvre le butyllithium avec le dioxyde de carbone sont utilisées, mais le procédé est contraignant puisqu'il nécessite des conditions anhydre, une atmosphère inerte et une température avoisinant les -78°C . Une autre méthode, également décrite dans la littérature, débute par la formation d'un dérivé de type isatine après acylation avec le chlorure d'oxalyle^{173,174} puis une ouverture en milieu alcalin suivie d'une coupure oxydante selon le schéma réactionnel suivant :



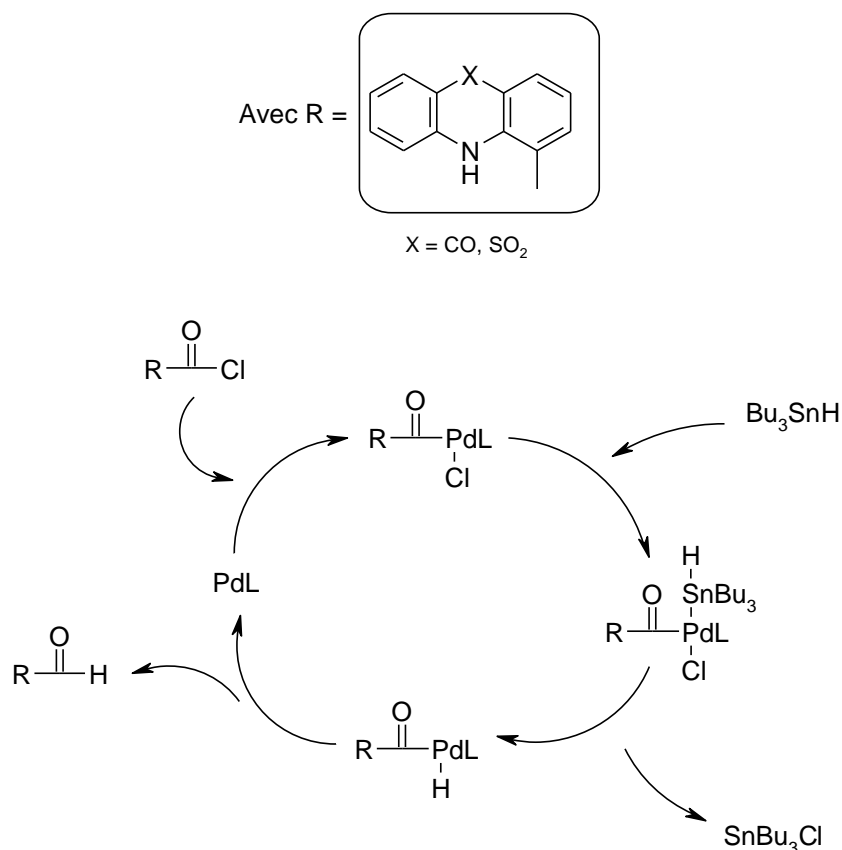
La préparation du chlorure d'oxoacétyle 42 est obtenue par ajout d'une solution de phénothiazine 41 solubilisée dans le tétrahydrofurane à une solution de chlorure d'oxalyle solubilisé dans le même solvant. La cyclisation sous forme d'isatine 43 est réalisée en utilisant un acide de Lewis, AlCl_3 , dans le sulfure de carbone, au reflux pendant 16h. Cet acide de Lewis va d'abord générer la formation de l'ion acylium. La cyclisation se fera ensuite par une substitution électrophile classique de type Friedel-Craft. L'isatine 43 réagit ensuite avec une solution aqueuse de soude à 30°C qui permet l'hydrolyse de la liaison amide et entraîne la formation d'un oxalate intermédiaire. L'ajout de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) va permettre la coupure oxydante de l'oxalate, ce qui va entraîner la libération de dioxyde de carbone et la formation de l'acide carboxylique correspondant. Il est à noter que ces conditions, décrites dans la littérature, permettent l'isolement de la phénothiazine non oxydée au niveau du soufre. Sur l'ensemble des réactions réalisées au laboratoire, nous n'avons toujours obtenu que la phénothiazine 44 monooxydée au

niveau de l'atome de soufre. On oxyde ensuite une seconde fois la molécule **44**, de façon à obtenir la sulfone **45** correspondante, par action de H_2O_2 35 % dans l'acide acétique glacial au reflux, avec un rendement de 67 %¹⁷⁵.

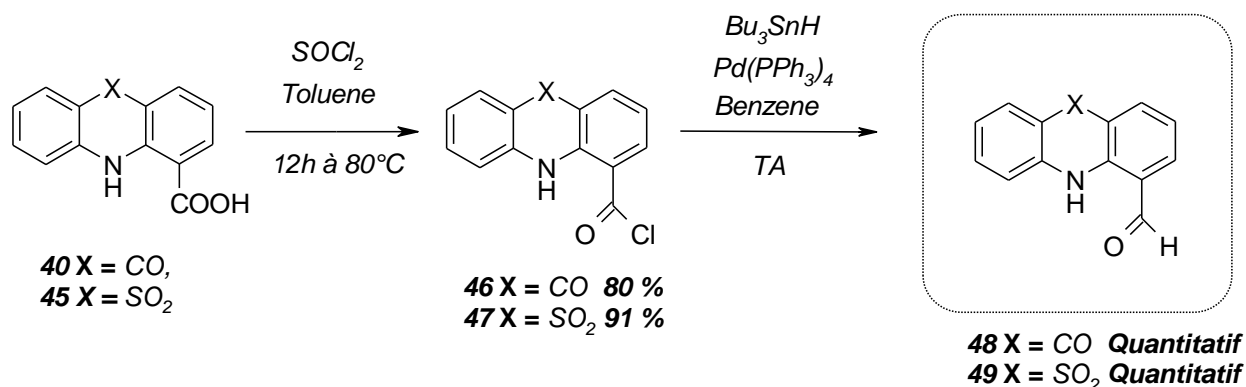
1.3.3 Préparation des 10H-acridinone ou phénothiazine-1-carboxaldéhyde

Plusieurs méthodes directes ou indirectes permettent de préparer des aldéhydes à partir d'acides carboxyliques correspondants :

- Soit par réduction directe¹⁷⁶, qui nécessite un contrôle très précis de la stoechiométrie de l'agent de réduction utilisé ; cet agent est en général coûteux, peu stable et compliqué à synthétiser. Par ailleurs, les mélanges de produits de réactions sont fréquents.
- Soit par réduction contrôlée en alcool tout d'abord, suivie de son oxydation en aldéhyde¹⁷⁷. C'est une réaction qui se réalise certes en deux étapes mais il s'agit de la stratégie la plus souvent utilisée car elle permet d'obtenir des rendements très corrects.
- Soit par activation de l'acide sous forme d'anhydride ou de chlorure d'acide suivie d'une réduction par des hydrures, catalysée par des métaux (Pd, Cu). Ces conditions sont beaucoup plus douces et génèrent de bons rendements. C'est à cette dernière méthode que nous nous sommes d'ailleurs intéressés. Four et al. ont décrit la préparation d'aldéhyde de façon sélective et quantitative à partir des chlorures d'acides correspondants et d'hydrure de tributylétain via une réaction pallado-catalysée de type Stille selon le mécanisme suivant¹⁷⁸ :

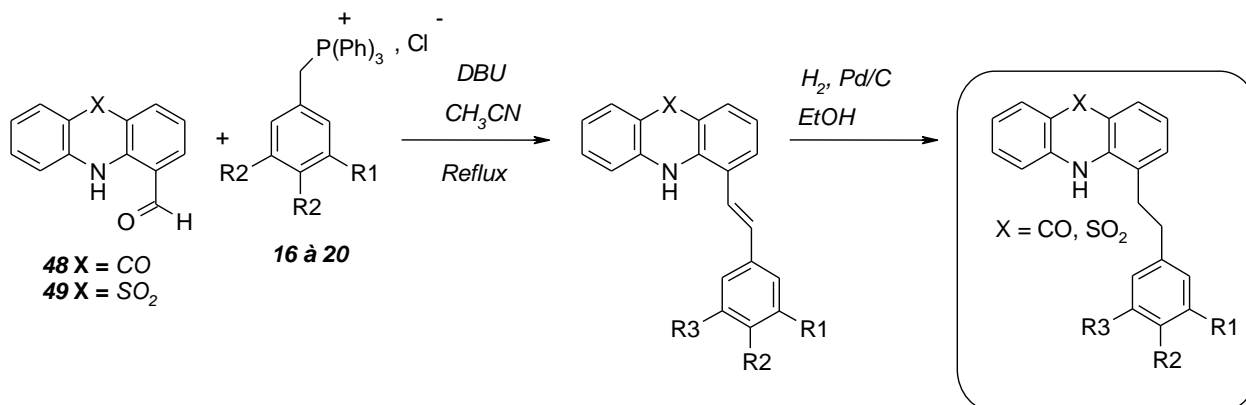


La première étape de la réaction se déroule dans le toluène une nuit à 80°C. L'action du chlorure de thionyle sur les composés **40** et **45** permet de remplacer l'hydroxyle de la fonction acide par un chlore. Les chlorures d'acide **46** et **47** sont obtenus avec des rendements respectifs de 80 % et 91 %. Pour réaliser la réaction de Stille, on utilise le palladium triphénylphosphine tétrakis, qui permet de catalyser la réaction de substitution de l'atome de chlore du chlorure d'acide par un atome d'hydrogène provenant de l'hydruire de tributylétain. Cette réaction est réalisée dans le benzène à température ambiante, sous atmosphère inerte d'argon. Les rendements sont quantitatifs.



1.3.4 Insertion des chaînes aryléthyles par réaction de Wittig¹⁷⁹

L'insertion sur les aldéhydes **48** et **49** des chaînes arylalkyles différemment substituées utilise la réaction de Wittig déjà décrite antérieurement en utilisant les chlorures de phosphoniums **16** à **20**. Les alcènes correspondants sont obtenus après élimination de l'oxyde de triphénylphosphine sur gel de silice. L'étape finale consiste en la réduction de l'alcène ainsi que l'hydrogénolyse du benzyle pour les composés **50**, **53** et **56** par hydrogénation catalysée au palladium, dans l'éthanol pendant 12h.



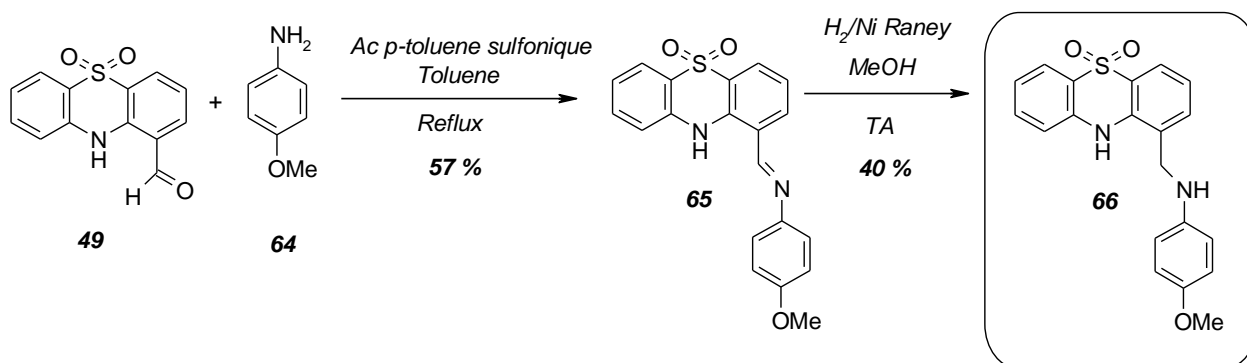
Les rendements des alcènes et des composés finaux obtenus après recristallisation sont répertoriés dans le tableau suivant, le 4-méthoxyphényléthyle en série acridinone ayant déjà été obtenu avec la stratégie précédente :

Molécules	X	Insaturation	R1	R2	R3	Rdts (%)
50	CO	insaturé	OBn	OCH ₃	H	51
51		insaturé	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	72
57		saturé	OH	OCH ₃	H	60
58		saturé	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	67
52	SO ₂	insaturé	H	OCH ₃	H	75
53		insaturé	OBn	OCH ₃	H	80
54		insaturé	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	82
55		insaturé	OCH ₃	OCH ₃	H	76
56		insaturé	OBn	OBn	H	77
59		saturé	H	OCH ₃	H	51
60		saturé	OH	OCH ₃	H	60
61		saturé	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	62
62		saturé	OCH ₃	OCH ₃	H	59
63		saturé	OH	OH	H	57

1.4 Incorporation d'un motif anisidine

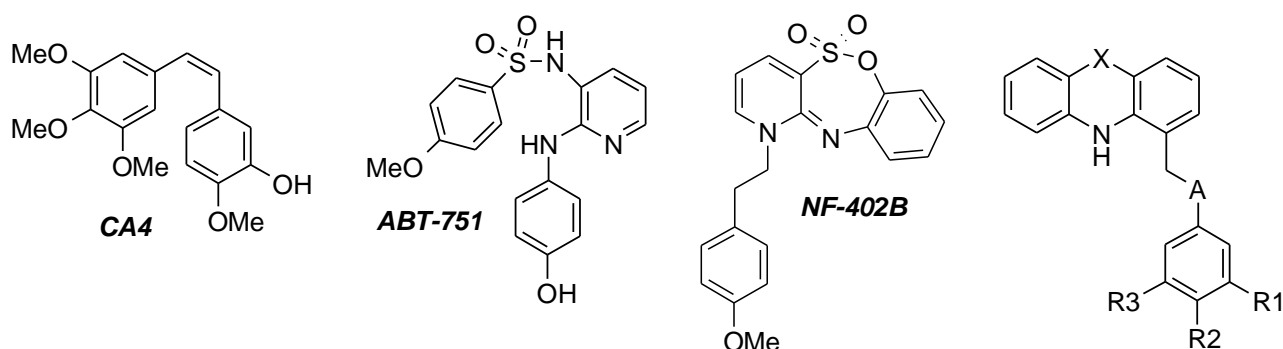
Selon la loi de déplacement des hydrures et le principe d'isostérie, il est possible de remplacer un CH₂ par un NH, ce qui permet de garder une configuration électronique semblable tout en faisant évoluer les paramètres pharmacocinétiques (LogP, pKa, etc...) et pharmacologiques (affinité, activité) de la molécule. C'est pourquoi nous avons envisagé l'incorporation d'un motif anisidine sur la structure de la phénothiazine afin d'augmenter nos connaissances vis-à-vis des relations structure-activités.

La phénothiazine **49**, dont la synthèse a été décrite précédemment, peut également réagir avec la 4-méthoxyaniline **64** en présence d'acide para-toluène-sulfonique¹⁸⁰, dans le toluène au reflux, en éliminant l'eau par l'utilisation d'un appareil de Dean Starck, pour former l'imine correspondante **65** avec un rendement de 57%. L'imine **65** alors obtenue est réduite par hydrogénation catalysée au Nickel de Raney, dans le méthanol. Le composé **66** est obtenu après recristallisation avec un rendement de 40%.



L'ensemble des molécules obtenues dans cette première série a été soumis à des tests d'inhibition de la prolifération sur différentes lignées cellulaires cancéreuses et d'inhibition de la polymérisation de la tubuline ; les résultats sont présentés ci-après.

2 Résultats pharmacologiques et discussion



- Tests d'inhibition de polymérisation de la tubuline :

Ces tests, qui permettent d'évaluer l'inhibition de l'activité de chacune de nos molécules, sont effectués à partir d'un kit muni de tubuline purifiée (TeBu-Bio). Le but est de vérifier si nos molécules présentent une activité sur la tubuline. Les résultats obtenus nous permettront de conclure sur les relations structure-activités et les nouvelles pharmacomodulations à apporter afin d'améliorer leur activité.

Inhibition polymérisation tubuline							Inhibition prolifération cellulaire
Molécules	X	A	R1	R2	R3	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM) HT29
CA4						1 à 2*	0.032 à 0.118*
NF402B						2.4	0.024
ABT-751						2.2*	0.21*
29	CO	CH ₂	H	OCH ₃	H	>10	0.10
57		CH ₂	OH	OCH ₃	H	0.512 ± 0.002	12.03
58		CH ₂	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	>10	0 %
59	SO ₂	CH ₂	H	OCH ₃	H	>10	0.87
66		NH	H	OCH ₃	H	ND	2 % à 10 μM
60		CH ₂	OH	OCH ₃	H	1,25 ± 0,25	7.17
61		CH ₂	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	>10	0 %
62		CH ₂	OCH ₃	OCH ₃	H	>10	2 % à 10 μM
63		CH ₂	OH	OH	H	>10	20 % à 10 μM

*Données bibliographiques

Contrairement à ce que l'on peut retrouver en terme d'inhibition (IC₅₀ ~ nanomolaire), les inhibiteurs les plus puissants de la polymérisation de la tubuline sont décrits pour avoir des IC₅₀ de l'ordre du micromolaire (cf CA4, ABT-751). Peu d'explications sont données dans la littérature pour expliquer ce phénomène alors que leurs cytotoxicités sont proches du nanomolaire sur différentes lignées cellulaires cancéreuses.

Sur l'ensemble des résultats obtenus en terme d'inhibition de l'assemblage de la tubuline, les acridinones et dioxophénothiazines ne semblent pas avoir d'activité sur la protéine puisque les

IC₅₀ sont supérieures à 10 µM. Cependant, et de manière non expliquée pour le moment, seuls les composés substitués par un groupement 3-hydroxy-4-méthoxyphényl sur la chaîne latérale (**57 et 60**) présentent des activités non négligeables sur la tubuline puisque leurs IC₅₀ sont respectivement de 0.512 et 1-1.5 µM. L'introduction d'un hydroxyle en ortho du 4-méthoxyphényl semble donc avoir une importance considérable et pourrait permettre aux composés de s'orienter correctement et de renforcer les interactions avec la cible. La nature du groupement en position 3 est cependant importante puisqu'on peut constater qu'avec une substitution de type méthoxy (molécule **62**) on perd l'activité. Un groupement hydrophobe à cette position n'est donc pas recommandé. En revanche, si le groupement méthoxy en position 4 est remplacé par un second groupement hydroxyle (molécule **63**), le pouvoir inhibiteur est perdu.

Des études de modélisations moléculaires par docking de ces différents composés dans le site actif de la tubuline n'ont pas permis d'expliquer cette différence d'activité.

- **Tests MTS d'inhibition de prolifération cellulaire sur différentes lignées cancéreuses :**

Ce test a pour but de déterminer la cytotoxicité de nos molécules sur la prolifération des cellules cancéreuses. Ce test a été réalisé sur la lignée cellulaire HT29 (colon). La région Nord-pas-de-calais étant la plus touchée par le cancer colorectal, et dans le cadre du programme régional de santé en cancérologie, nous nous sommes dans un premier temps intéressés à ce type de cancer.

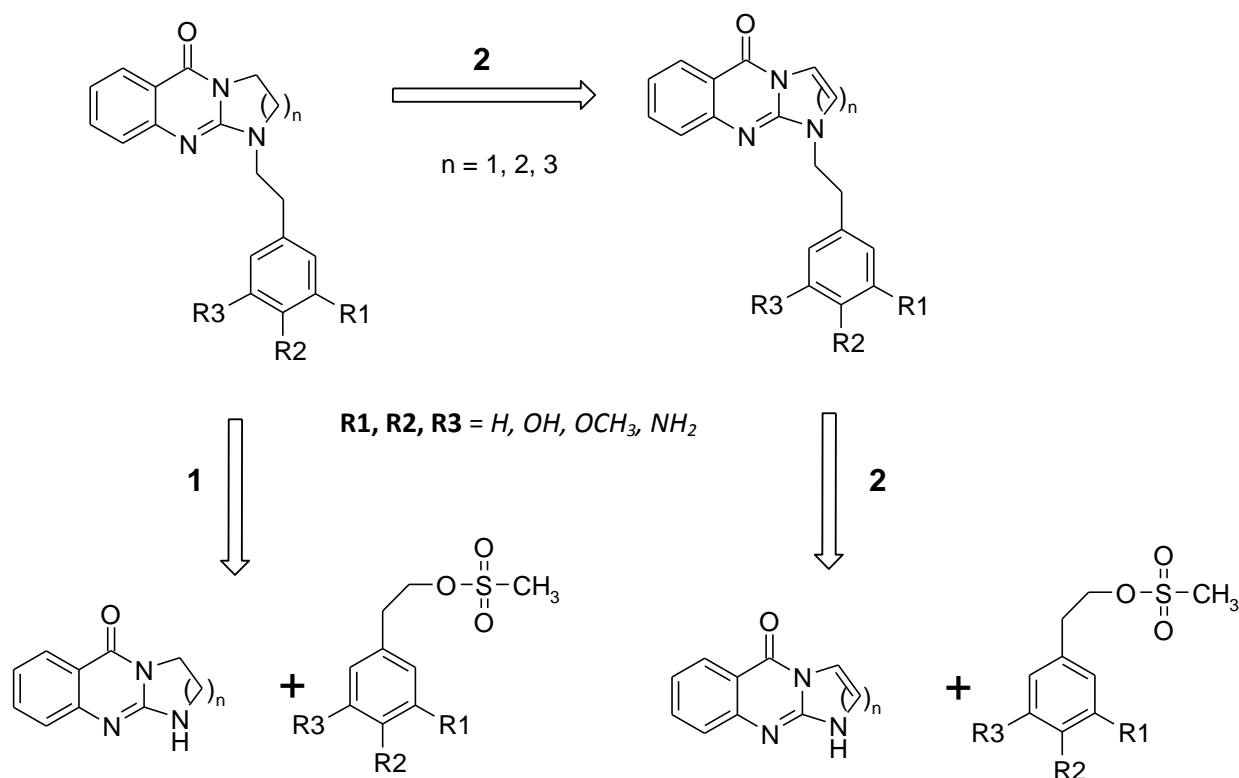
Le but est de déterminer le pouvoir antitumoral réel de nos molécules. Les résultats obtenus nous permettront de nous interroger sur les possibles évènements cellulaires agissant sur nos molécules (passage membranaire, interactions avec les constituants cellulaires etc...) avant leur arrivée au niveau de la cible.

En fonction des résultats d'inhibition, nous aurions pu nous attendre à avoir des résultats très prometteurs en terme de cytotoxicité pour les composés **57 et 60**. Ces résultats se sont révélés décevants puisque l'IC₅₀ est supérieure au micromolaire (respectivement 12.03 et 7.17 µM). Il est possible que ces composés ne présentent pas les bonnes propriétés physico-chimique et /ou pharmacocinétiques en termes de solubilité, de passage membranaire, etc... ou qu'ils soient pris en charge par certains constituants cellulaires et ne puissent être distribués vers leur cible. Par contre, les composés **29 et 59**, substitués par une chaîne 4-méthoxyphényléthyle présentent des cytotoxicités intéressantes inférieures au µM, alors qu'elles sont inactives vis-à-vis de la tubuline. Ces résultats pourraient s'expliquer par l'interaction de ces molécules avec une autre cible potentielle. Afin de vérifier cette hypothèse, des études pharmacologiques supplémentaires sont nécessaires notamment sur les effets sur le cycle cellulaire qui permettraient d'avoir une idée quant à la cible inhibée. Il est d'ailleurs fréquemment décrit dans la littérature que certains dérivés d'acridinone sont des intercalants de l'ADN. Des tests restent donc à réaliser pour déterminer précisément leur cible.

II – SÉRIE 2

1 Préparation de dérivés de type quinazolinone

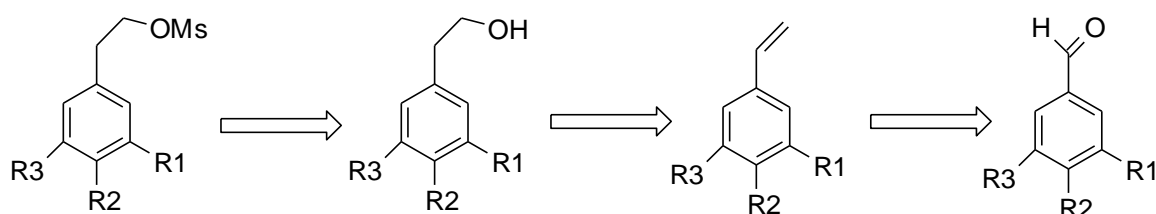
La stratégie de synthèse envisagée pour synthétiser nos dérivés de type quinazolinone nécessite la préparation des tricycles saturés ou insaturés et des méthanesulfonates d'aryléthyles qui seront ensuite couplés par réaction de N-alkylation. Voici le schéma rétrosynthétique proposé :



1.1 Synthèse des méthanesulfonates

L'obtention d'alcools de type 2-aryléthyle à partir d'aldéhydes benzoïques nécessite l'incorporation d'un carbone supplémentaire et peut provenir d'une réaction de type Wittig. Le styrène formé doit ensuite subir une réaction d'hydrolyse qui fournira l'alcool primaire. Il faudra ensuite remplacer l'hydroxyle par un groupement nucléofuge, tel un halogène ou encore un sulfonate qui serait susceptible de générer moins d'élimination en condition basique que les halogènes.

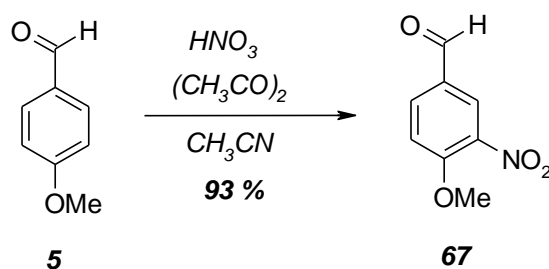
Cette synthèse se fera selon le schéma rétrosynthétique suivant :



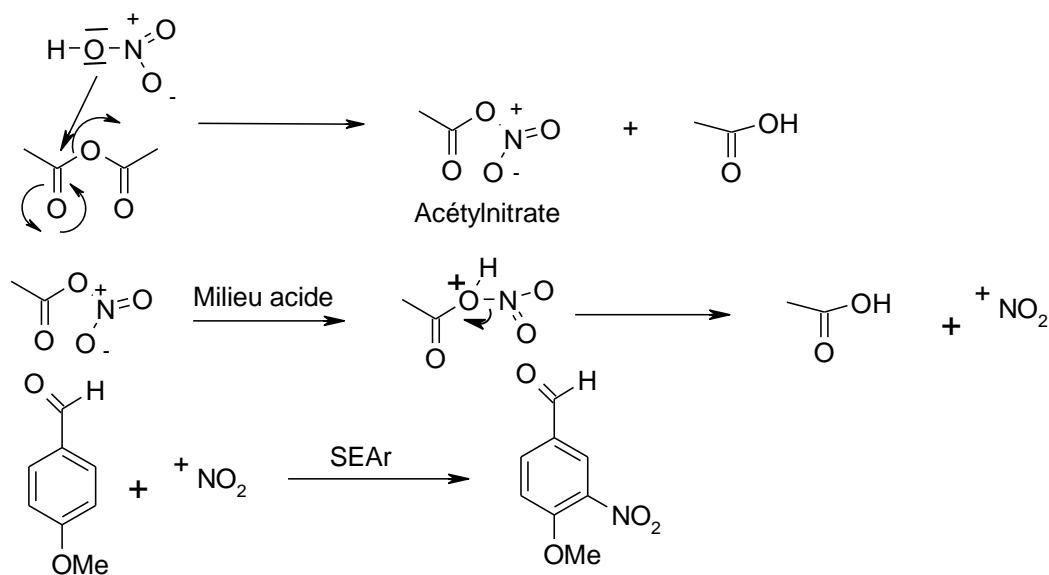
Certains aldéhydes ou alcools sont commerciaux mais d'autres nécessitent d'être préparés tels le dérivé benzyloxy déjà décrit dans la première série et le dérivé nitré dont la synthèse est présentée ci-après.

1.1.1 Préparation du 3-nitro-4-méthoxybenzaldéhyde **67**

Une des méthodes les plus simples pour l'obtention du 3-nitro-4-méthoxybenzaldéhyde **67** est la nitration du benzaldéhyde **5** qui se réalise dans des conditions classiques de nitration : l'acide nitrique ajouté dans l'acide sulfurique permet de générer l'acide nitreux qui se greffe sur le cycle benzénique par substitution électrophile aromatique. Mais ces conditions entraînent des dégradations du produit ainsi que des phénomènes de dinitration et de polymérisation. Nous avons alors recherché des conditions plus douces mettant en jeu un agent de nitration : l'acétylnitrate qui permet d'éviter les phénomènes de dégradation¹⁸¹. Nous avons ainsi fait réagir le para-anisalaldéhyde **5** avec l'acétylnitrate formé au préalable in situ en présence d'acide nitrique fumant, d'anhydride acétique dans l'acétonitrile, pour conduire au dérivé nitré **67** avec un rendement de 93 %.

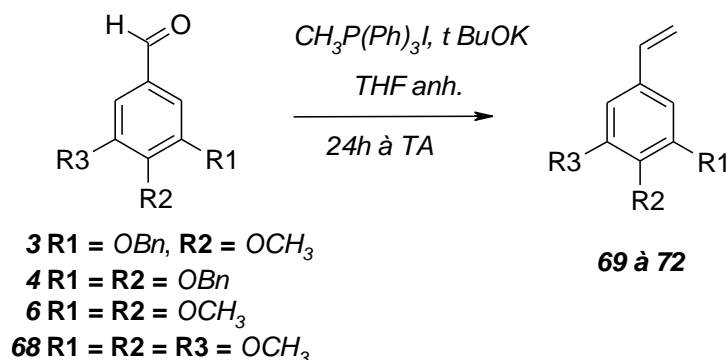


Mécanisme de la réaction¹⁸² :



1.1.2 Préparation des styrènes¹⁸³

Les différents aldéhydes **3,4,6,68** commerciaux ou synthétisés précédemment en série 1, sont soumis à une réaction de Wittig en utilisant pour base le ter-butoxyde de potassium, ainsi que l'iodure de méthyltriphenylphosphonium, dans le THF anhydre pour conduire aux styrènes correspondants.



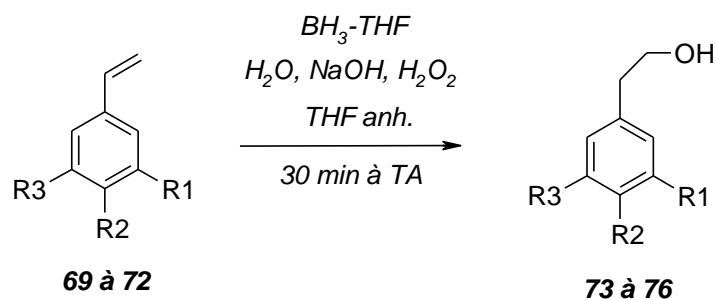
Les rendements de cette réaction sont précisés dans le tableau ci-dessous :

Molécule	R1	R2	R3	Rdt (%)
69	OBn	OCH ₃	H	71
70	OBn	OBn	H	91
71	OCH ₃	OCH ₃	H	87
72	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	90

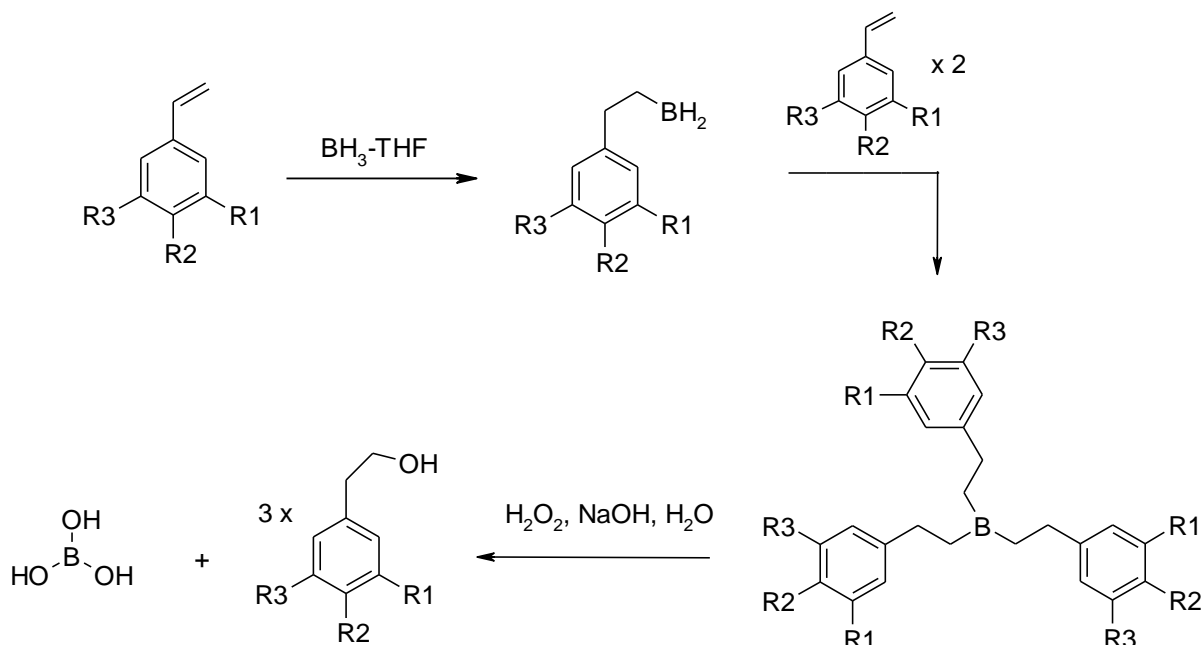
Concernant le dérivé nitré **67**, nous observons de manière étonnante, un phénomène de déméthylation dans ces conditions alcalines, qui normalement a lieu en milieu acide ou en présence d'acide de Lewis. Nous n'avons aucune autre explication quant à ce phénomène sinon une complexation entre le groupement nitro et l'oxygène du méthoxy puis l'attaque de la base sur le groupement méthyle chargé δ^+ . Aussi pour éviter que cette réaction secondaire ait lieu, une autre voie de synthèse sans conditions alcalines est nécessaire pour l'obtention de l'alcool nitré.

1.1.3 Réaction d'hydroboration

L'hydratation auto-catalysée d'un composé éthylénique fournit systématiquement l'alcool dont la classe est la plus élevée sur les deux isomères possibles, car cette addition passe par l'intermédiaire du carbocation le plus stable. Pour obtenir l'alcool de la classe la moins élevée à partir d'un composé éthylénique, on peut opérer de façon indirecte en mettant à profit les propriétés remarquables des organoboranes. On fait ainsi réagir les styrènes **69 à 72** obtenus précédemment avec le complexe borane-THF, dans le tétrahydrofurane anhydre. On ajoute ensuite successivement de l'eau, de la soude et du peroxyde d'hydrogène puis on agite 30 min à température ambiante pour conduire aux alcools **73 à 76** correspondants.



Le mécanisme de l'hydroboration consiste en une cycloaddition entre une liaison bore-hydrogène et une liaison carbone-carbone. La régiosélectivité de la réaction s'explique par un facteur électronique (car le bore est moins électronégatif que l'hydrogène) et par des facteurs stériques. L'entité réactive est le monoborane BH_3 qui résulte de la faible dissociation du complexe BH_3-THF . Le bore se fixe de façon régiosélective sur l'atome de carbone le moins substitué de la double liaison et on obtient un alkylborane. La réaction conduit au remplacement des 3 atomes d'hydrogène et on obtient finalement un trialkylborane. La coupure oxydante du trialkylborane par une solution de peroxyde d'hydrogène en présence d'ions OH^- fournit l'alcool avec le groupe OH fixé sur l'atome de carbone le moins substitué du substrat. La régiosélectivité observée est donc l'inverse de celle obtenue dans une réaction d'hydratation en milieu acide qui suit la loi de Markovnikov. Mécanisme de la réaction d'hydroboration :

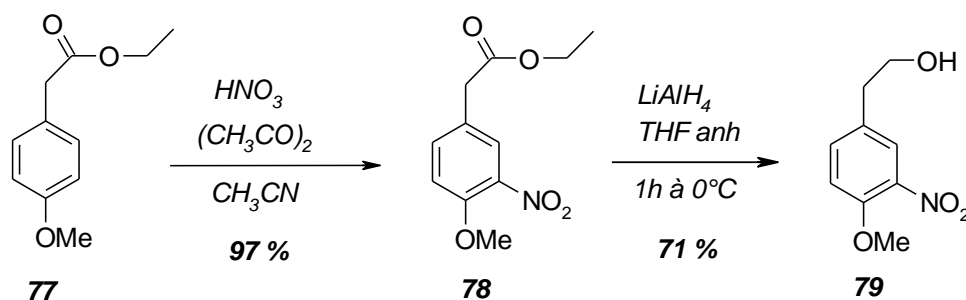


Les rendements de cette réaction sont précisés dans le tableau ci-après :

Molécule	R1	R2	R3	Rdt (%)
73	<i>OBn</i>	<i>OCH₃</i>	<i>H</i>	75
74	<i>OBn</i>	<i>OBn</i>	<i>H</i>	92
75	<i>OCH₃</i>	<i>OCH₃</i>	<i>H</i>	87
76	<i>OCH₃</i>	<i>OCH₃</i>	<i>OCH₃</i>	77

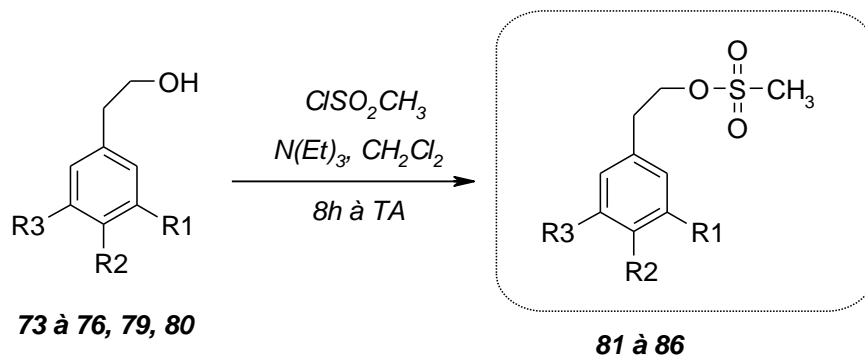
1.1.4 Synthèse du 2-(3-nitro-4-méthoxyphényl)éthanol **79**¹⁸⁴

Une autre méthode permettant d'accéder à des alcools aryléthyls est de réduire l'ester arylacétique correspondant. Dans un premier temps, on réalise la nitration du 4-méthoxyphényl-acétate d'éthyle **77** dans les conditions déjà décrites puis on réduit l'ester par action de l'hydrure de lithium aluminium à 0°C dans le tétrahydrofurane sous atmosphère inerte pendant 1h.



1.1.5 Synthèse des méthanesulfonates¹⁸⁵

Les alcools **73 - 76**, **79** et le paraméthoxyphényléthanol commercial **80** réagissent avec le chlorure de méthanesulfonyle ajouté goutte à goutte dans un mélange triéthylamine-dichlorométhane, 8h à température ambiante pour former les méthanesulfonates **81 à 86** correspondants.

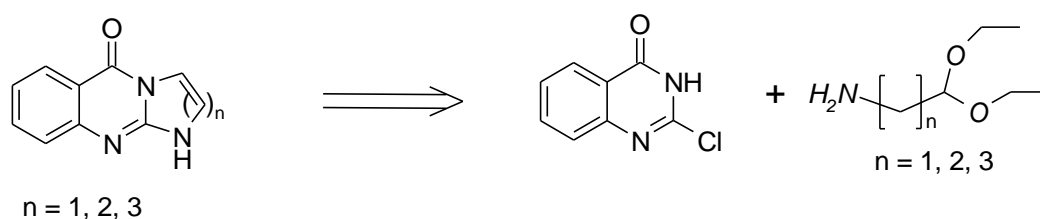


Les rendements de cette réaction, après purification par recristallisation dans l'éther diisopropylique, sont précisés dans le tableau ci-dessous :

Molécule	R1	R2	R3	Rdt (%)
81	<i>OBn</i>	<i>OCH₃</i>	<i>H</i>	69
82	<i>OBn</i>	<i>OBn</i>	<i>H</i>	87
83	<i>OCH₃</i>	<i>OCH₃</i>	<i>H</i>	76
84	<i>OCH₃</i>	<i>OCH₃</i>	<i>OCH₃</i>	83
85	<i>NO₂</i>	<i>OCH₃</i>	<i>H</i>	38
86	<i>H</i>	<i>OCH₃</i>	<i>H</i>	72

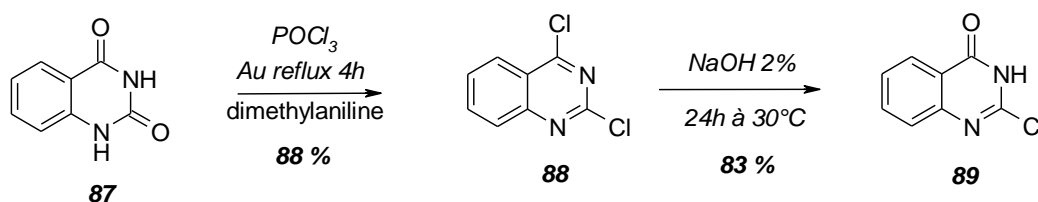
1.2 Synthèse des tricycles insaturés de type imidazo, pyrimidino et diazepinoquinazolinone

Si on interroge les bases de données de synthèse chimique, on remarque que seul l'imidazoquinazolinone est décrite et est issue de la condensation de diéthoxyéthylamine avec la 2-chloroquinazolin-4-one, suivie de la cyclisation en milieu acide. Aussi, nous nous sommes inspirés de cette méthode pour les homologues supérieurs de type pyrimidino et diazépinoquinazolinone¹⁸⁶. Dans un premier temps, il est nécessaire de synthétiser la 2-chloroquinazolinone. Voici le schéma rétrosynthétique proposé pour la synthèse de ces dérivés :



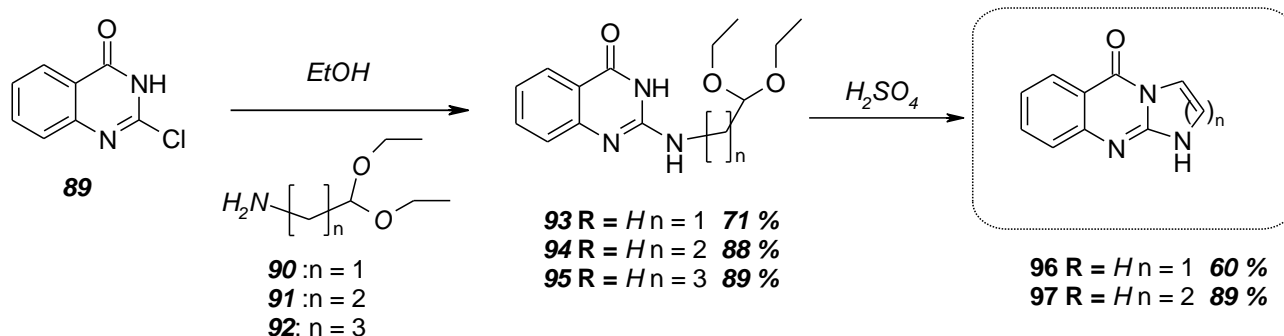
1.2.1 Synthèse des dérivés de 2-chloroquinazolin-4-one

La première étape conduit à la dichloruration du composé **87** et permet la formation de la 2,4-dichloroquinazolinone **88** par réaction dans l'oxychlorure de phosphore au reflux et en présence de diméthylaniline. Celle-ci est alors soumise à une réaction d'hydrolyse, dans des conditions qui permettent d'être sélectif du chlore en position 4, au contact avec NaOH 2% pendant 24h à 30°C pour conduire à la 2-chloroquinazolinone **89**.

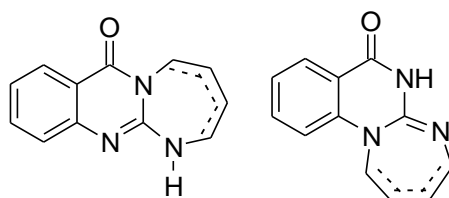


1.2.2 Amination et cyclisation

L'étape suivante consiste en la substitution du chlore de la 2-chloroquinazolinone **89** par une chaîne aminoalkyle de type 2,2-diéthoxyéthylamine **90**, 3,3-diéthoxypropylamine **91** ou encore 4,4-diéthoxybutylamine **92** selon la taille du cycle que l'on veut former, fonctionnalisée par un acétal, groupement protecteur d'un carbonyle, et nécessaire à la formation de la liaison carbone-azote intramoléculaire lors de la cyclisation. La réaction d'amination s'effectue au reflux de l'éthanol pendant 4h pour conduire aux dérivés **93 à 95**¹⁸⁷, qui sont alors le siège d'une cyclisation dans l'acide sulfurique 12h à température ambiante pour conduire à l'obtention du tricycle correspondant.



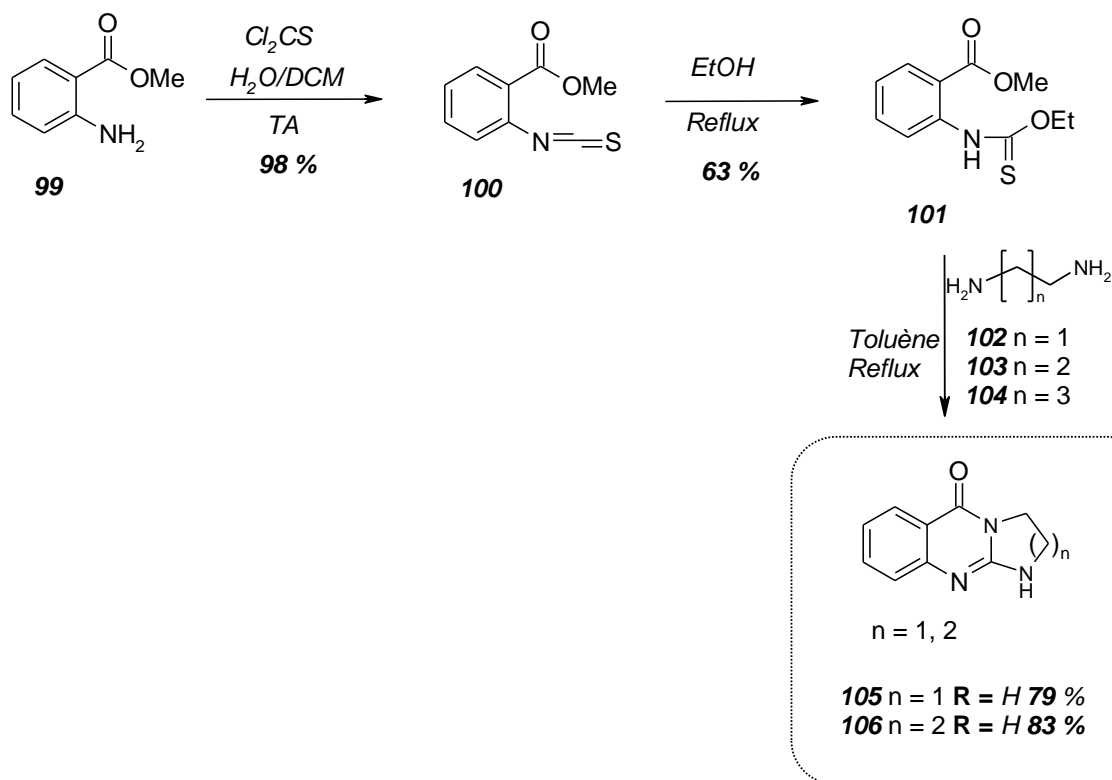
En ce qui concerne la cyclisation pour former la diazépinoquinazolinone **98**, l'analyse en spectrométrie de masse nous indique la présence de trois composés de masse identique correspondant au produit de la réaction. Ces derniers n'ayant pas encore été isolés, nous supposons que ces dérivés diffèrent de par la position de la double liaison sur le cycle diazépinique, ou de par la cyclisation sur l'atome d'azote en position 1.



1.3 Synthèse des tricycles saturés

Alors que les tricycles insaturés sont très peu décrits, de nombreuses stratégies de synthèse permettent d'aboutir aux analogues saturés^{188,189}. Parmi elles, nous avons choisi celle qui semblait la plus facile à mettre en œuvre, hormis la réduction de la double liaison¹⁹⁰.

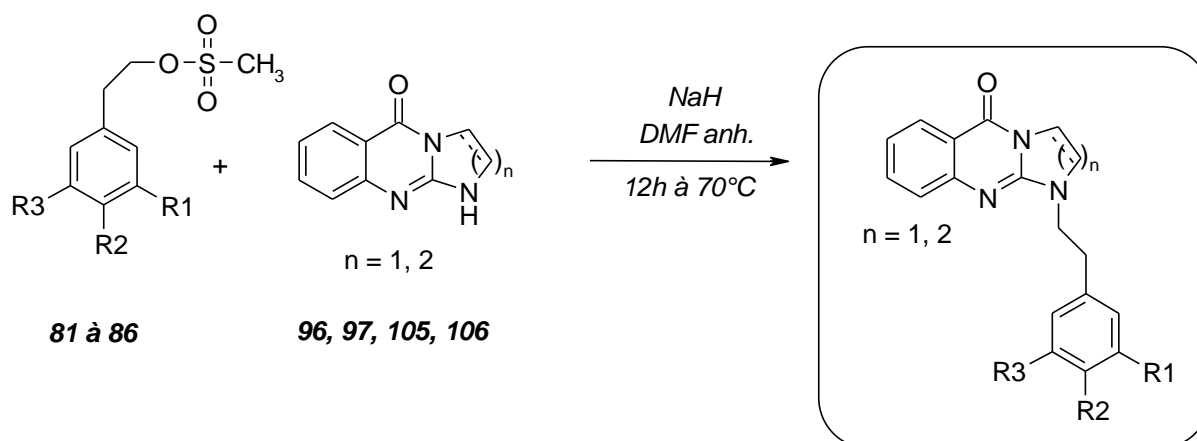
C'est une voie de synthèse simple qui se déroule en trois étapes. Il s'agit dans un premier temps d'activer la fonction amine de l'antranilate de méthyle **99** avec le thiophosgène dans un mélange eau/dichlorométhane à température ambiante pour conduire à un isothiocyanate **100** qui sera immédiatement remis en solution dans l'éthanol au reflux afin de former le thiocarbamate d'éthyle **101**. La dernière étape consiste à condenser ce composé avec les différents diaminoalkyles au reflux du toluène afin d'obtenir les tricycles saturés d'intérêt.



Le composé **107** portant un cycle à 7 sommets est en cours de purification.

1.4 N-alkylations

Les méthanesulfonates **81 à 86** correspondants réagissent enfin avec les quinazolinones saturées **105 et 106** ou insaturées **96 et 97** selon une réaction de N-alkylation, en présence d'hydrure de sodium dans le diméthylformamide anhydre 12h à 70°C.



Les rendements de cette réaction après recristallisation, sont précisés dans le tableau ci-dessous :

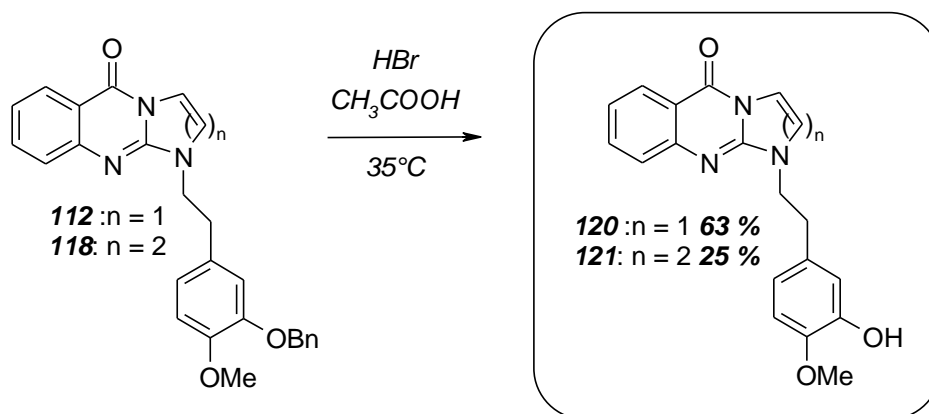
Molécules	n	Saturation	R1	R2	R3	Rdt (%)
108	1	<i>insaturé</i>	<i>H</i>	<i>OCH₃</i>	<i>H</i>	23
109	1	<i>saturé</i>	<i>H</i>	<i>OCH₃</i>	<i>H</i>	65
110	1	<i>insaturé</i>	<i>OCH₃</i>	<i>OCH₃</i>	<i>H</i>	20

111	1	<i>insaturé</i>	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	22
112	1	<i>insaturé</i>	OBn	OCH ₃	H	56
113		<i>saturé</i>	OBn	OCH ₃	H	63
114	2	<i>insaturé</i>	H	OCH ₃	H	23
115		<i>saturé</i>	H	OCH ₃	H	69
116	2	<i>insaturé</i>	OCH ₃	OCH ₃	H	20
117	2	<i>insaturé</i>	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	22
118	2	<i>insaturé</i>	OBn	OCH ₃	H	9
119	2	<i>saturé</i>	OBn	OCH ₃	H	61

Les substitutions avec les méthanesulfonates nitrés **85**, et dibenzylés **82** sont en cours de purification. Lors du suivi de la réaction par LCMS, nous avons constaté la disparition totale du méthanesulfonate, initialement en excès, non pas au profit de la N-alkylation mais d'un composé plus hydrophobe ayant la même masse que le styrène correspondant. La purification du milieu réactionnel a permis de vérifier la présence de ce styrène qui ne peut provenir que d'une étape d'élimination d'acide méthanesulfonique, ce qui peut expliquer les faibles rendements obtenus avec les tricycles insaturés. L'ajout d'équivalents supplémentaires de méthanesulfonate ne permet cependant pas d'augmenter les rendements. En revanche, la même réaction à partir des tricycles saturés mène à l'obtention des composés N-alkylés ayant des rendements nettement meilleurs. Nous avons tenté d'apporter une explication à cette différence de réactivité. Selon différents calculateurs théoriques, le pka des tricycles, qu'ils soient saturés ou non semble être compris entre 15 et 20. Il n'y a donc pas de problèmes de formation de sels de sodium avec NaH, puisque celui-ci possède un pka de 35. Nous nous sommes alors intéressés à la disponibilité des orbitales moléculaires de l'atome d'azote qui, pour les dérivés insaturés, pourrait participer à l'aromaticité du tricycle, rendant cet atome d'azote moins nucléophile que son analogue saturé. Il y aurait donc compétition entre la cinétique de la réaction d'élimination générant les styrènes. C'est pourquoi d'autres stratégies de synthèse ont été envisagées. Nous les verrons dans la partie suivante.

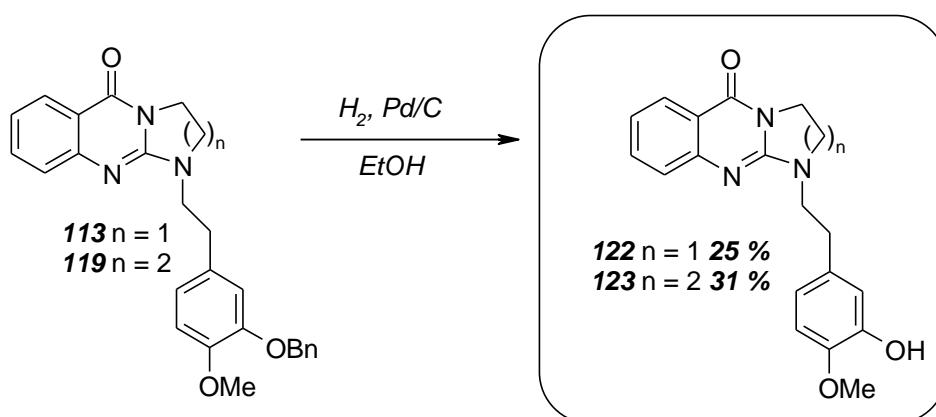
1.5 Régénération de la fonction hydroxyle

Comme cité précédemment, la débenzylation peut avoir lieu soit en milieu acide, soit par hydrogénation catalytique. Cependant pour les dérivés insaturés cette dernière entraîne non seulement la débenzylation du groupement hydroxyle, mais aussi la réduction du cycle porteur de la chaîne. C'est pourquoi nous avons utilisés des conditions acide afin d'éviter ce phénomène de réduction non désiré.



L'obtention des dérivés débenzylés **120** et **121** a été réalisée par hydrolyse¹⁹¹ du groupement benzyle en milieu acide. Il s'agit de travailler en présence d'HBr, dans l'acide acétique, à 35°C pour éviter toute dégradation possible, jusqu'à disparition totale du produit de départ (suivi CCM). Il est à noter qu'il a fallu 7 jours pour obtenir le composé **120**, alors que 24h ont suffi pour former le composé **121**. Les composés **120** et **121** sont obtenus avec des rendements respectifs de 63 % et 25 % après recristallisation.

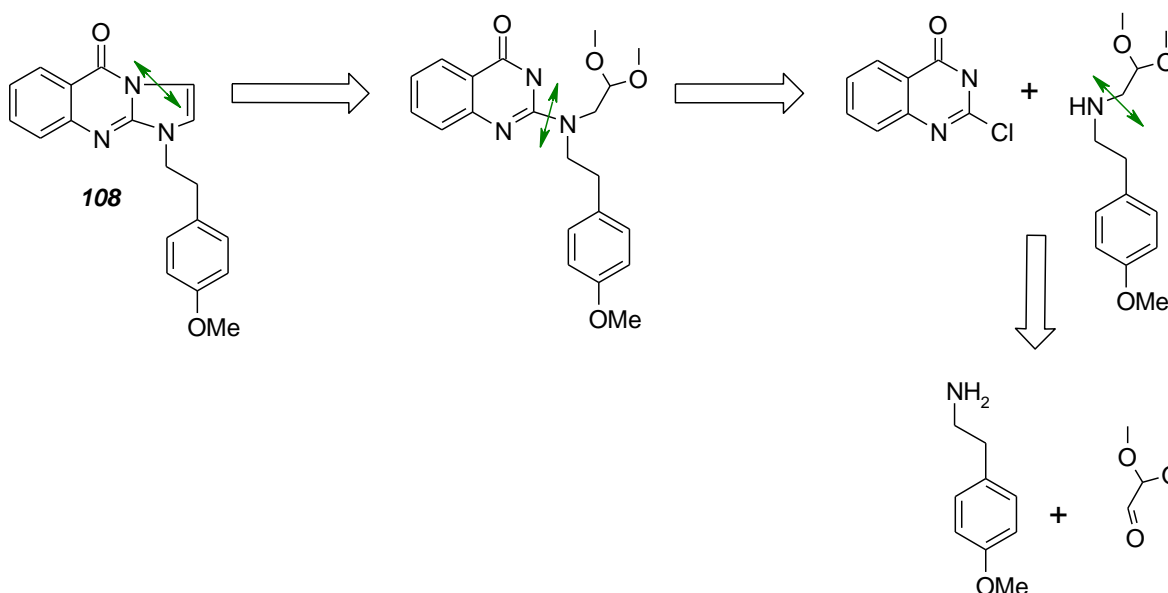
Aucun problème n'est par contre observé pour les composés saturés qui subissent une réaction d'hydrogénation classique catalysée au palladium sur charbon dans l'éthanol pendant 12h.



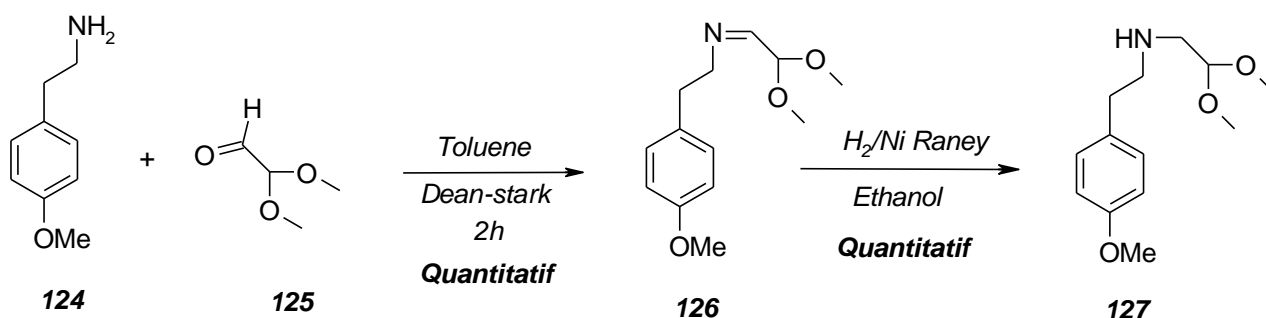
1.6 Optimisation de la formation des tricycles insaturés N-alkylés

1.6.1 Stratégie 1

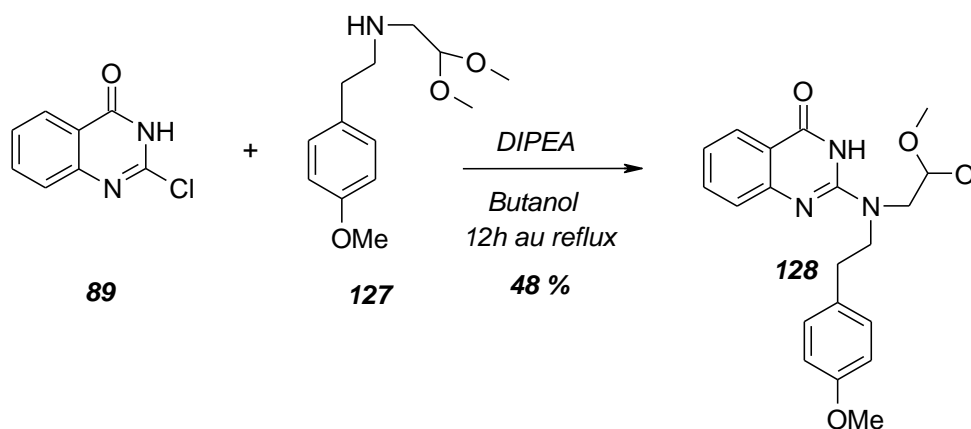
Puisque l'introduction de la chaîne aryléthyle sur le tricycle insaturé induit un faible rendement notamment du à la dégradation du méthanesulfonate, nous nous sommes intéressés à l'introduction sur la quinazolinone, de cette chaîne correctement fonctionnalisée par un groupement acétal qui permettra en milieu acide de générer ensuite le tricycle désiré selon le schéma suivant. Dans un premier temps, la mise au point sera réalisée avec la chaîne para-méthoxyphénylétyle pour former l'imidazoquinazolinone.



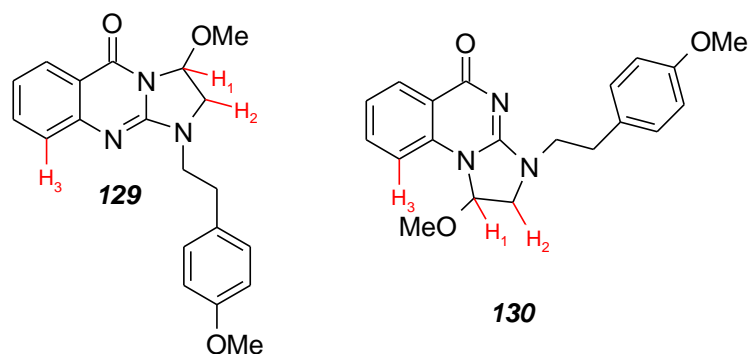
Afin d'éviter des réactions de dialkylation, nous avons utilisé les conditions courantes qui consistent à former dans un premier temps l'imine en présence d'un groupement carbonyle puis de la réduire en amine secondaire¹⁹².



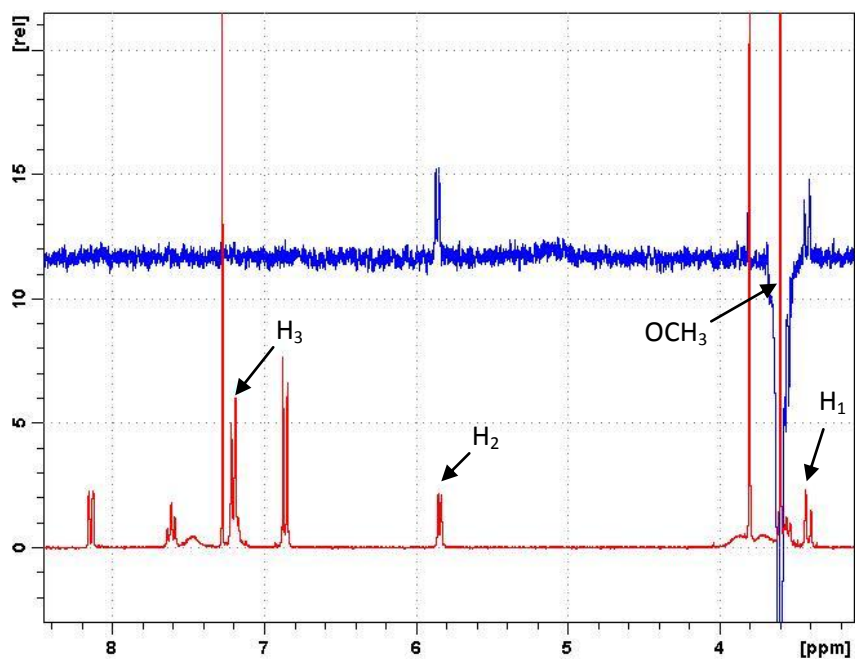
La réaction s'effectue donc entre l'amine **124** et le glyoxaldiméthylacétal **125**. L'imine **126** est obtenue après chauffage au reflux du toluène des deux réactifs **124** et **125** en utilisant un appareil de Dean Stark afin d'éliminer l'eau formée ; le rendement est quantitatif. L'imine **126** est ensuite réduite par hydrogénation à pression atmosphérique catalysée par du nickel de Raney dans l'éthanol pour conduire au composé **127** avec une fois de plus un rendement quantitatif. Cette amine secondaire **127** est alors condensée à la 2-chloroquinazolinone **89** au reflux du butanol pendant 12h en présence de diisopropyléthylamine pour conduire au composé **128** avec un rendement de 48 %.



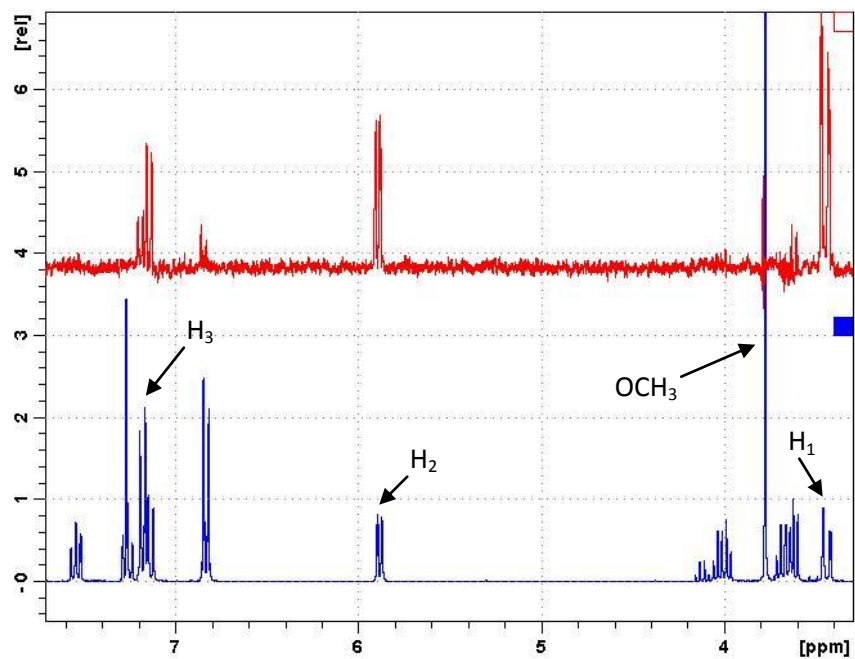
L'étape finale consiste en la cyclisation du composé **128** dans l'acide sulfurique à température ambiante, mais il semblerait que ces conditions induisent la rupture de la chaîne latérale. Un nouvel essai est réalisé dans des conditions plus douces, en utilisant notamment des quantités catalytiques d'acide sulfurique, dans l'éthanol en chauffant légèrement. La réaction ne conduit pas au produit de cyclisation attendu mais à la formation de deux composés, les dérivés méthoxy **129** et **130** ; un nouvel essai de cyclisation utilisant le PPA sous irradiation micro-ondes, selon des conditions mises au point au laboratoire, conduit lui aussi à l'obtention des deux régioisomères. La structure des deux composés a été confirmée par des expériences de *NOESY* en RMN à une dimension. Le principe du *NOESY* consiste à irradier spécifiquement un signal sur le spectre de manière à ne faire apparaître uniquement que les protons qui présentent un couplage dipolaire avec le proton irradié. Afin de pouvoir différencier les deux molécules, nous avons choisi d'irradier le groupement méthoxy situé sur le cycle imidazoline. Le groupement méthoxy de la molécule **129** ne sera pas couplé avec le proton H₃ alors que celui de la molécule **130** le sera.



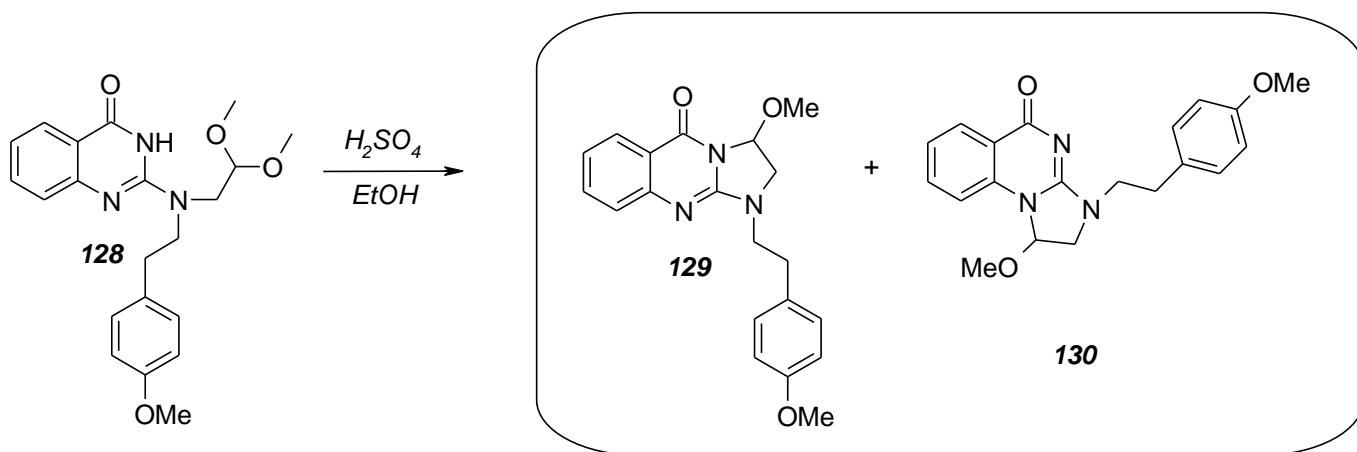
Voici représenté ci-dessous le spectre de la molécule **129** ; le spectre proton ¹H est comparé avec le spectre *NOESY* 1D. On observe qu'aucun couplage n'est retrouvé avec H₃. Le groupement méthoxy est ici couplé avec les protons H₁ et H₂.



Concernant la molécule **130**, son spectre indique plusieurs couplages et notamment avec le proton H_3 .

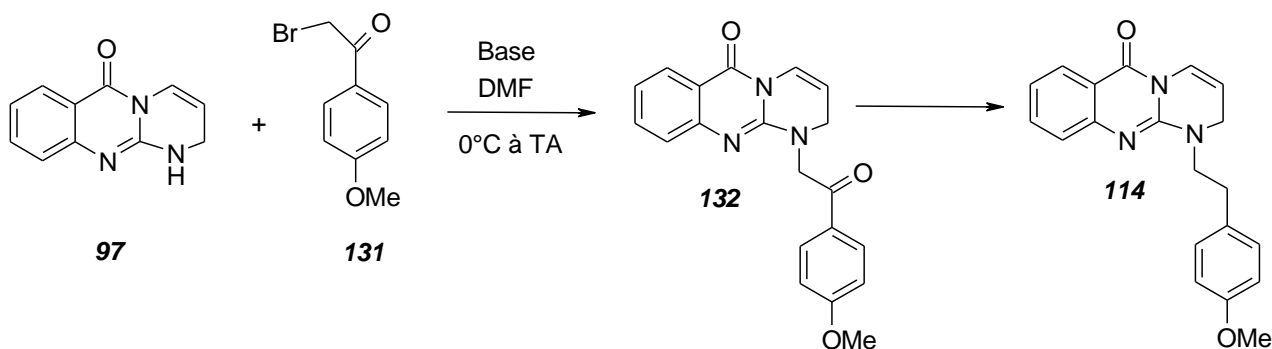


Les composés ont été obtenus avec des rendements respectifs de 44 % et 24 % après séparation sur gel de silice et seront évalués pharmacologiquement, toujours dans le souci d'améliorer les connaissances vis-à-vis des relations structure-activité.



1.6.2 Stratégie 2

Le problème de N-alkylation des tricycles insaturés utilisant les méthanesulfonates provient du fait que ces composés se dégradent rapidement par élimination d'acide méthanesulfonique en styrène. Une alternative serait d'utiliser un dérivé halogéné très réactif, non susceptible de subir des deshydrohalogénations, tel que le bromure de 4-méthoxyphénacyle **131** ; l'étape suivante consistant à réduire la cétone en méthylène jusqu'à l'obtention du composé **114**.



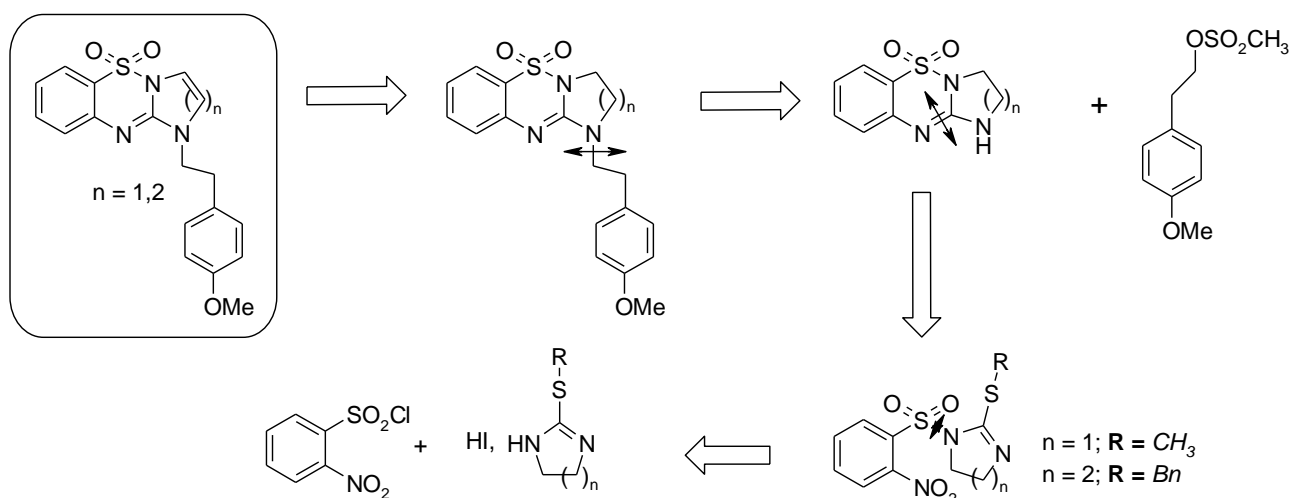
Cependant, quelque soit la base utilisée (NaH, K_2CO_3 , DBU), la réaction de N-alkylation mène à la formation du produit attendu mais aussi à la dégradation du bromure de phénacyle sous la forme d'un produit de polymérisation non isolé.

Il ne s'agit donc pas non plus d'une bonne méthode puisqu'il y a dégradation d'un des réactifs ce qui induit de faibles rendements. Jusqu'à présent, la méthode de N-alkylation avec les méthanesulfonates reste la méthode de choix.

1.7 Synthèse des benzothiadiazines dioxydes finales¹⁹³

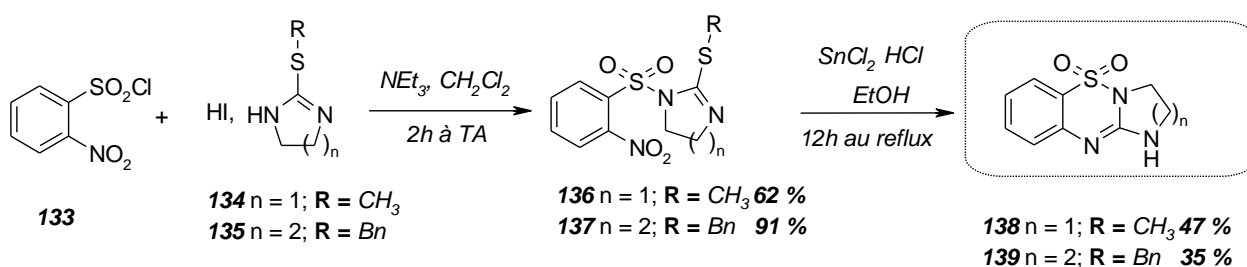
Comme précédemment, la synthèse des thiadiazines peut résulter de la N-alkylation entre les méthanesulfonates et les tricycles. Très peu de références sont décrites dans la littérature pour détailler la synthèse de ces derniers. Ces composés peuvent être issus de la condensation entre le 2-nitrobenzènesulfochlorure et les alkylthio-dihydroimidazoles ou -tétrahydropyrimidines, suivie

d'une étape simultanée de réduction/cyclisation et enfin d'oxydation du cycle porteur de la chaîne latérale.

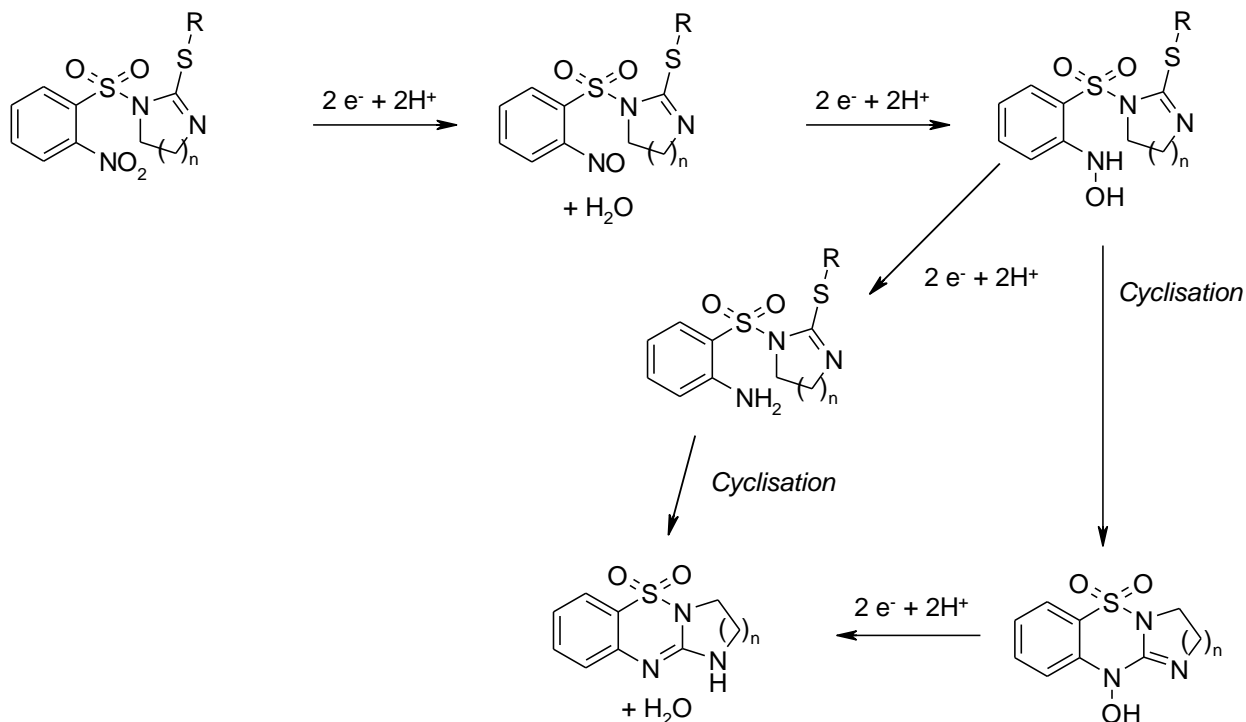
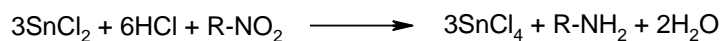
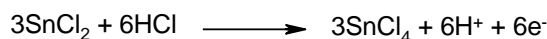
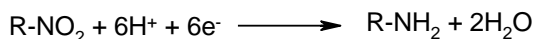


1.7.1 Synthèse des benzothiadiazines

Le chlorure de 2-nitrobenzènesulfonyle **133** réagit respectivement avec le iodhydrate de 2-méthylthio-4,5-dihydro-1H-imidazole **134** et le iodhydrate de 2-benzylsulfanyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine **135** en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane pendant 2h. Les composés **136 et 137** sont obtenus avec des rendements respectifs de 62 % et 91 %. Ces composés réagissent alors avec du chlorure d'étain, agent réducteur et quelques gouttes d'acide chlorhydrique au reflux de l'éthanol. Le chlorure d'étain va permettre dans un premier temps de réduire le groupement nitro en fonction amine, permettant la réaction de cyclisation des composés **138 et 139**, qui seront obtenus avec des rendements respectifs de 47 % et 35 %.



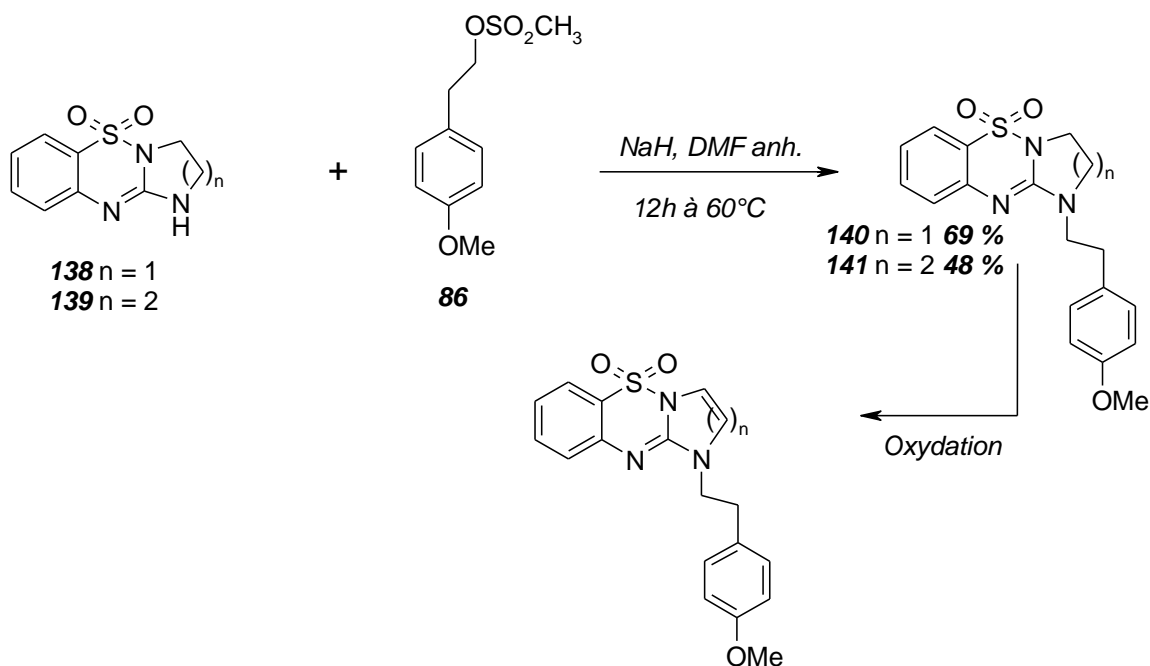
Lors du traitement des milieux réactionnels, nous n'avons pas seulement isolé les tricycles attendus mais aussi des intermédiaires de type hydroxylamine pouvant s'expliquer par le mécanisme suivant :



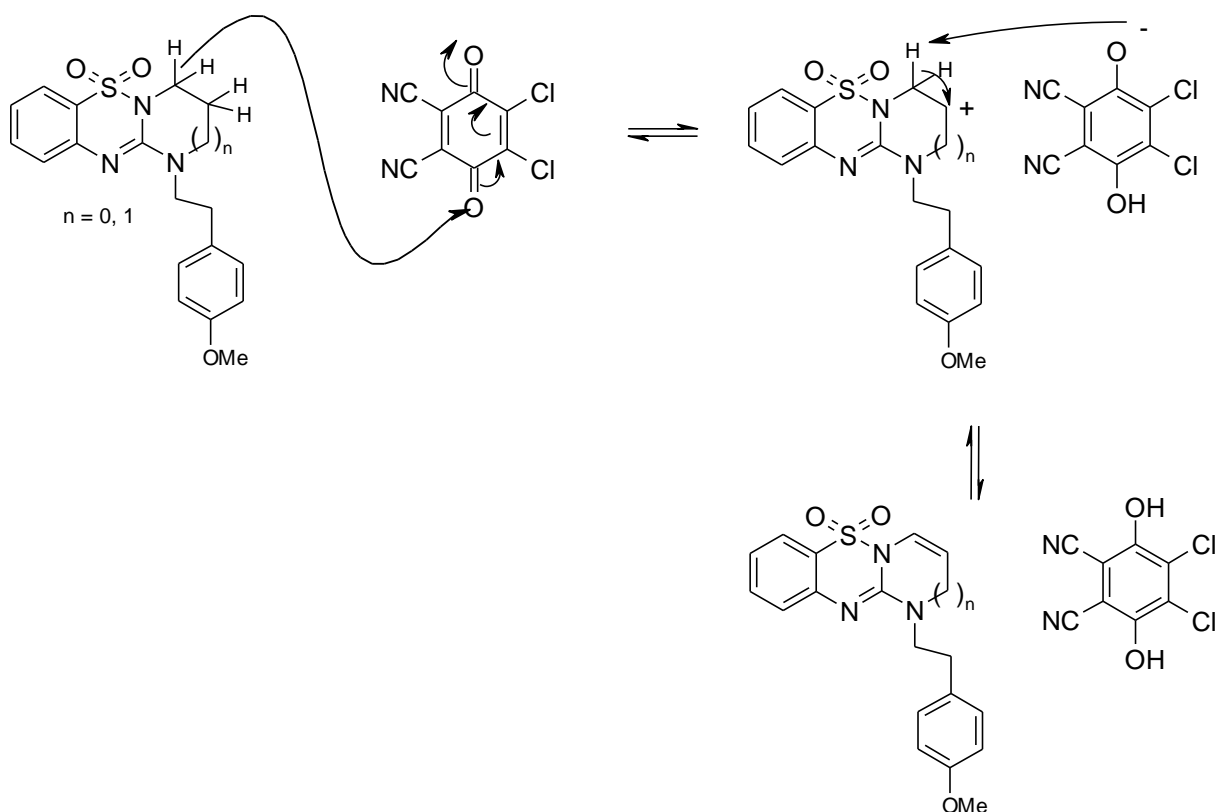
Il semblerait que l'étape de réduction électrochimique menant du dérivé hydroxylé au tricycle désiré soit très lente puisque l'augmentation du temps de réaction (de 12h à 48h) ne permet d'augmenter que faiblement le rendement.

1.7.2 N-alkylation et oxydations

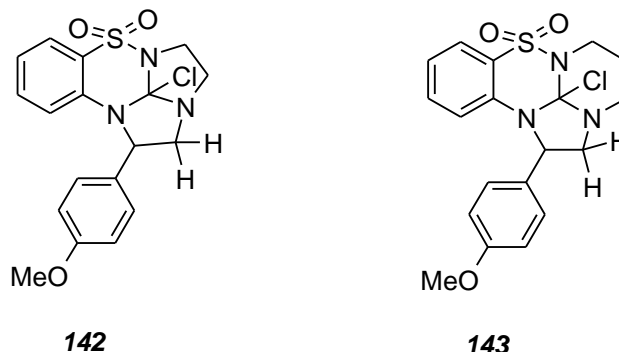
Dans les mêmes conditions décrites précédemment, les tricycles **138** et **139** réagissent avec la chaîne 2-(4-méthoxyphényl)éthylméthane sulfonate **86** en présence d'hydrure de sodium dans le diméthylformamide à 60°C. Les composés **140** et **141** sont obtenus après purification sur gel de silice avec des rendements respectifs de 69 % et 48 %.



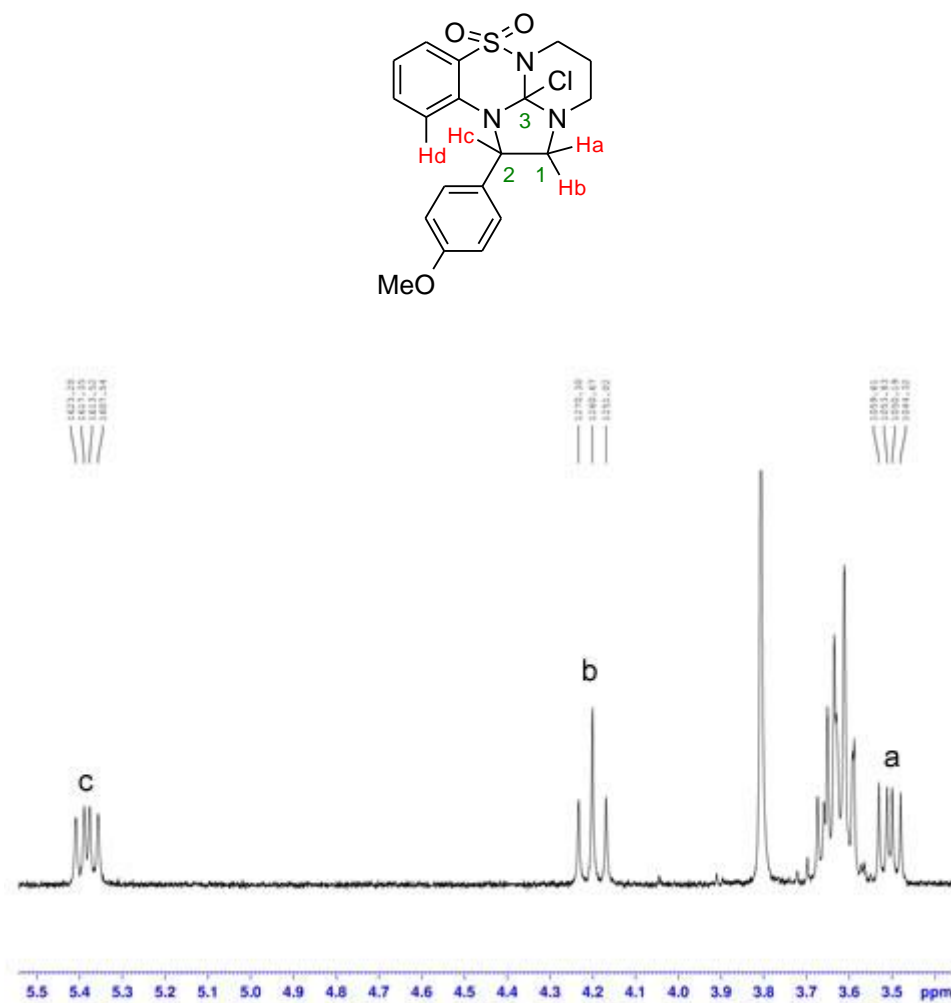
L'une des méthodes les plus couramment décrites dans la littérature pour oxyder des hétéroalcanes cycliques consiste à les porter au reflux d'un solvant apolaire (xylène, décahydronaphthalène) en présence de palladium. Un premier essai d'oxydation a été réalisé dans ces conditions sur nos molécules mais seul le produit de départ est récupéré. D'autres conditions ont alors été envisagées. Dans la littérature, plusieurs réactions d'oxydation de cycle sont décrites avec l'utilisation de la dichlorodicyanoquinone (DDQ), un agent oxydant qui agirait selon le mécanisme suivant¹⁹⁴:



Les premières observations réalisées sur la RMN du proton après applications de ces conditions sur les dérivés **140** et **141** ne semblent pas décrire les composés d'intérêt et des analyses complémentaires en RMN (HMBC, HSQC, NOESY) et LCMS ont permis de mettre en évidence des structures tétracycliques contenant un atome de chlore de formules suivantes :



L'analyse des spectres du composé **143** est présentée ci-dessous :

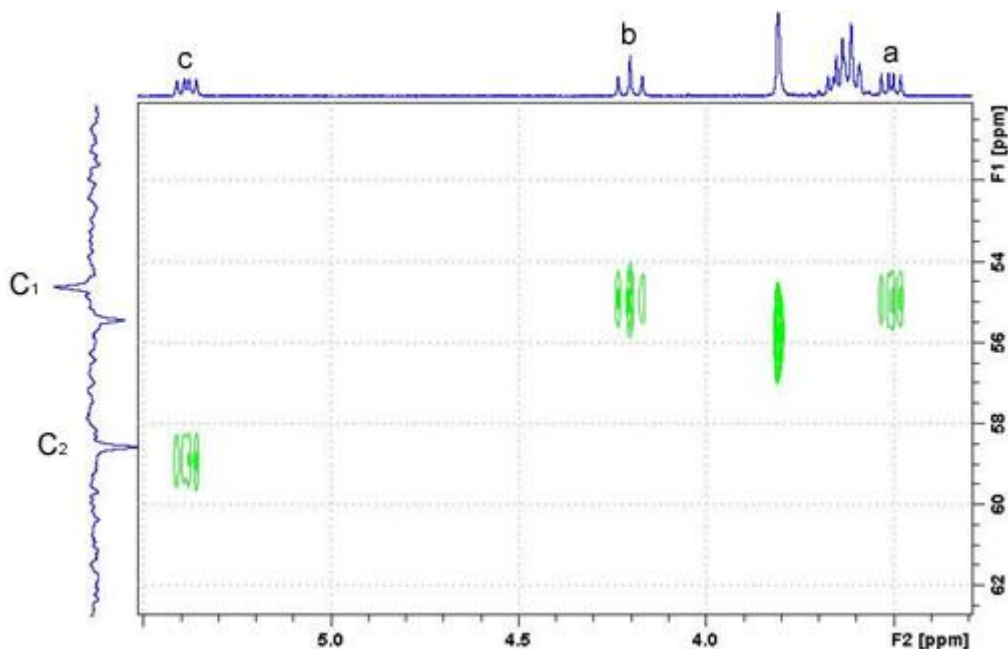


L'observation des constantes de couplage des protons a, b et c et leur multiplicité nous incite à penser que nous sommes en présence d'un couplage géminel. Pour tenter de l'expliquer, nous

avons réalisé des analyses en RMN *COSY*, *HSQC*, *HMBC* et *NOESY*.

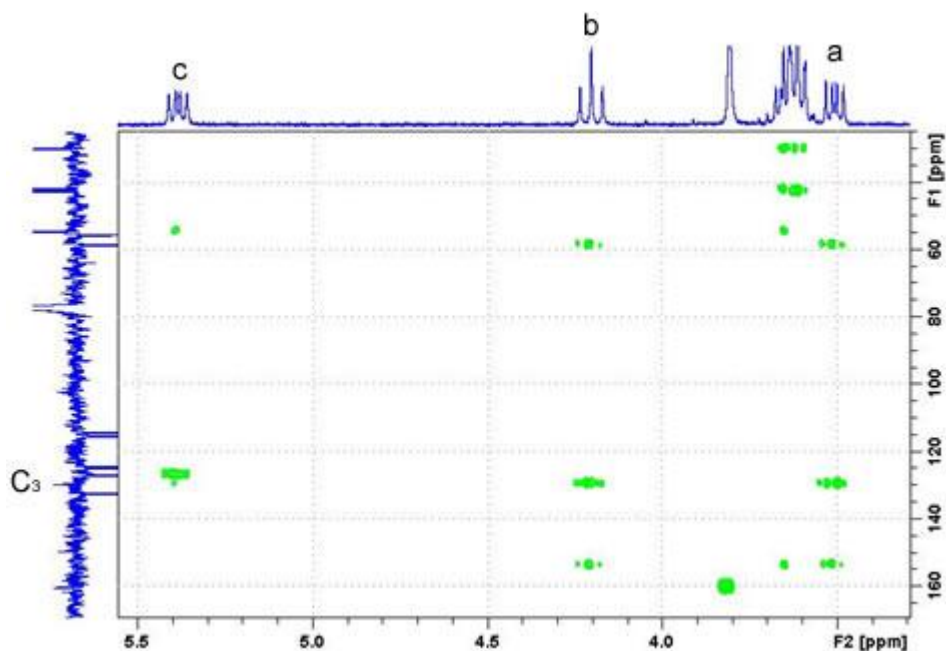
LA RMN *COSY* permet de mettre en évidence les corrélations scalaires entre les protons et les résultats obtenus indiquent que les protons a, b et c sont couplés ensemble.

Spectre *HSQC* :



Ce type de RMN permet de visualiser si les protons sont portés ou pas par le même atome de carbone. Les résultats indiquent que les protons a et b se situent sur le même atome de carbone secondaire C₁ et que le proton c est situé sur le carbone tertiaire C₂.

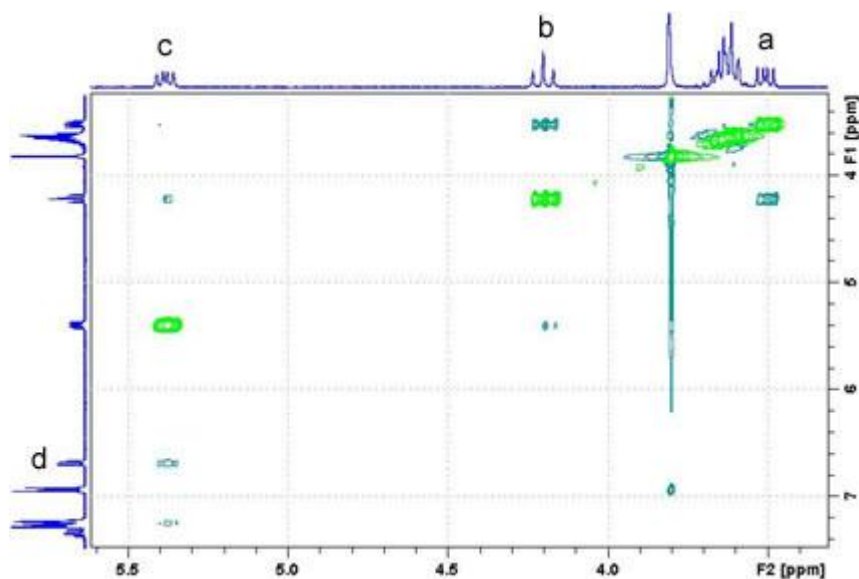
Spectre *HMBC* :



La RMN *HMBC* met en évidence les corrélations entre les protons et les carbones voisins et

le spectre montre que les protons a, b et c sont corrélés avec le même carbone quaternaire C₃.

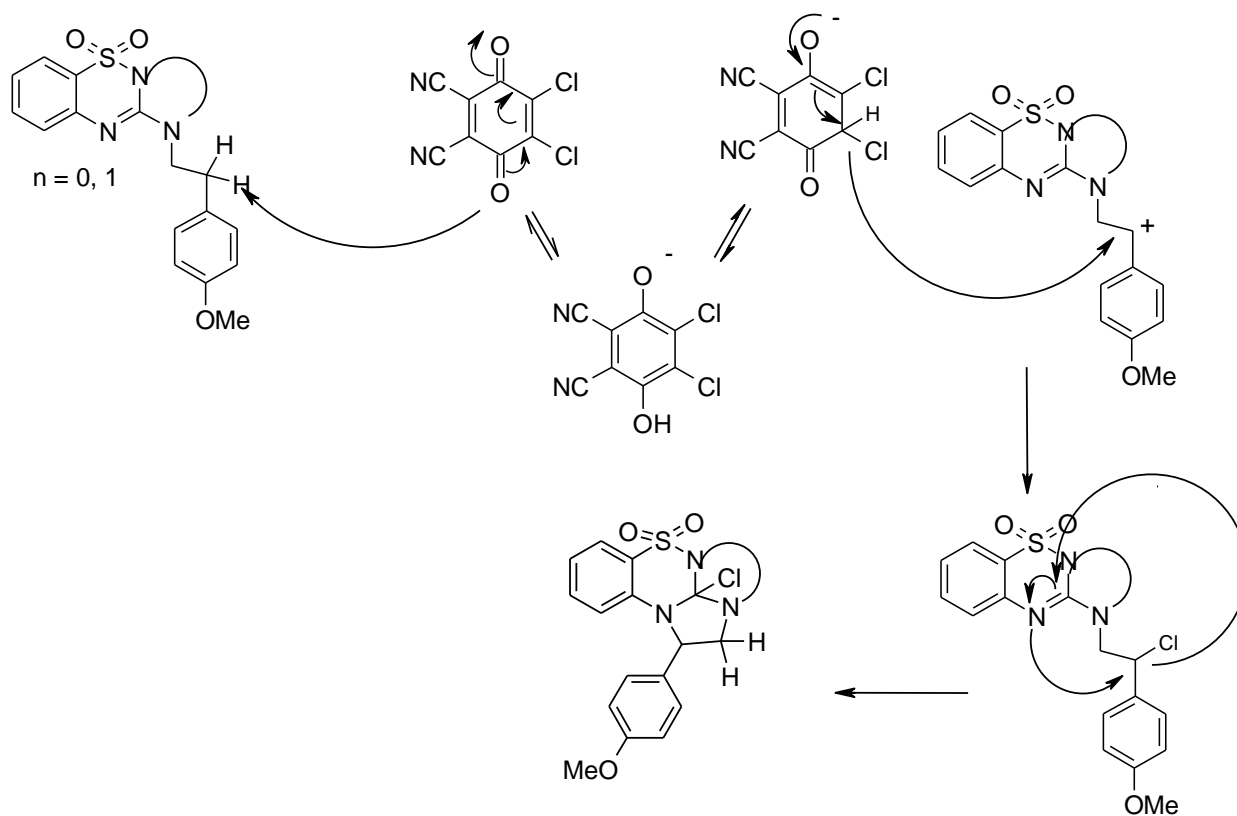
Spectre NOESY :



Le spectre traduit les corrélations entre protons. Il fait ressortir ici que le proton c est corrélé avec le proton aromatique d.

Enfin, les analyses en LCMS montrent la présence d'un atome de Chlore. A partir des observations faites précédemment, cet atome ne peut être positionné que sur le carbone quaternaire C₃.

Le mécanisme de transfert du chlore par la DDQ a déjà été décrit dans la littérature¹⁹⁵ et peut s'expliquer selon le mécanisme suivant :



Des analyses supplémentaires par HPLC chirale ou par cristallographie sont envisagées pour vérifier si le composé isolé représente un couple d'énantiomère ou un seul diastéréoisomère. L'exemplification de ce type de réaction sur d'autres entités tricycliques sont actuellement en cours au laboratoire.

Par curiosité, les composés **142** et **143** seront soumis eux aussi aux différents tests pharmacologiques.

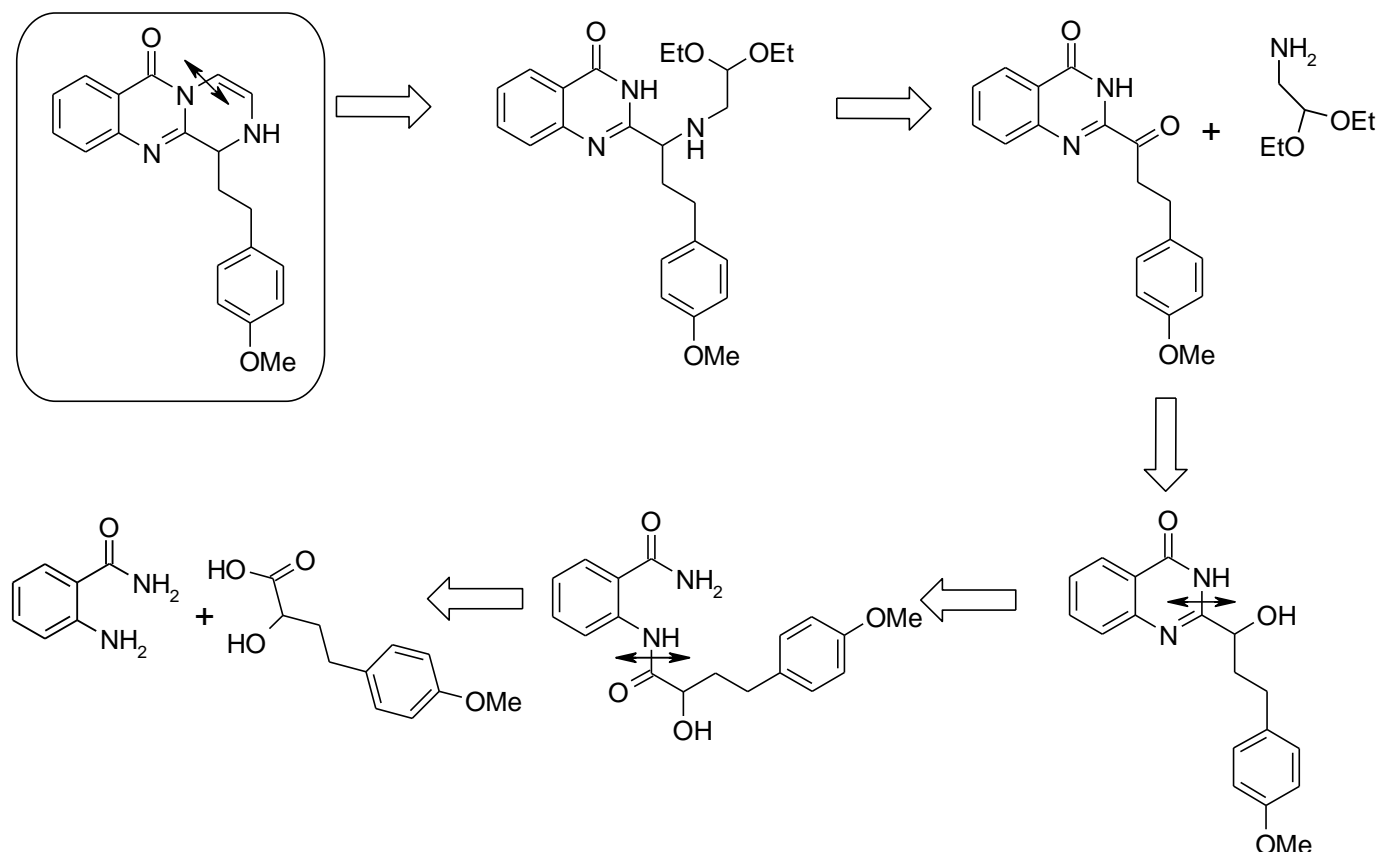
2 Modulations du cycle porteur de la chaîne aryléthyle : Synthèse en série pipérazinoquinazolinone

Dans la série précédente, nous avons constaté que c'était le cycle à 6 sommets qui remportait l'activité. Dans cette série, nous avons cherché à moduler le cycle porteur de la chaîne 4-méthoxyphényléthyle de la série quinazolinone, en faisant tout d'abord varier la position de l'atome d'azote afin de former des régioisomères de type pipérazinoquinazolinones, portant un carbone assymétrique ainsi qu'une fonction NH libre et en introduisant ensuite des hétéroatomes tout en gardant le carbone assymétrique pour former des dérivés de type oxadiazinoquinazolinone. Les premiers essais ont été réalisés dans un premier temps avec la chaîne 4-méthoxyphényléthyle.

La stratégie utilisée est équivalente à l'obtention des composés **129** et **130** décrits dans la partie précédente. La cyclisation en dernière étape s'effectue à partir d'un acétal qui peut être

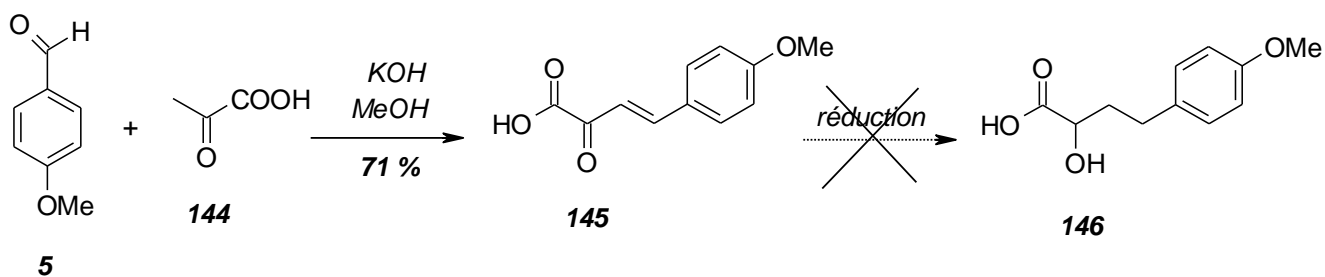
introduit par amination réductrice entre l'acétylaldéhyde diméthylacétal et la 2-acétylquinazolinone. Celle-ci peut être obtenue après oxydation de l'alcool correspondant suite à la réaction d'amidification, de réduction et de cyclisation à partir du 2-aminobenzamide et de l'acide 2-hydroxybutyrique correspondant.

Le schéma de rétrosynthèse est présenté ci-après.



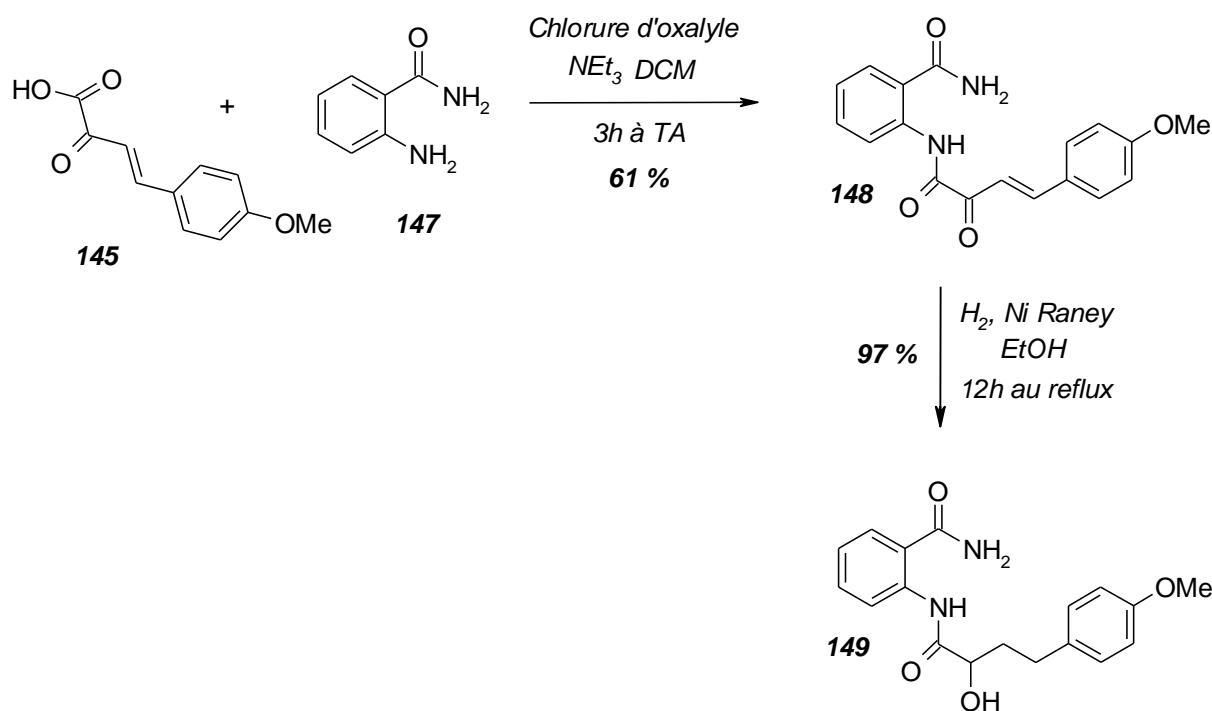
2.1 Préparation de l'acide 2-hydroxy-4-(4-méthoxyphényl)butyrique **146**¹⁹⁶

La méthode utilisée est l'une des méthodes les plus simples et des plus décrites pour l'obtention de ce type de composé et nécessite d'abord la préparation de l'acide benzylidène pyruvique **145** qui subira ensuite une réaction de réduction. Le para-anisaldéhyde **5** est d'abord mis en solution avec l'acide pyruvique **144** à -10°C dans le méthanol avant l'ajout d'hydroxyde de potassium. Lorsque le pyruvate de potassium est formé, la température de la réaction est élevée à 40°C afin de favoriser la réaction de crotonisation avec le para-anisaldéhyde **5**. Après 3h d'agitation, on diminue la température progressivement à 10°C afin de favoriser la précipitation du composé **145** qui est obtenu dans un mélange cis/trans avec un rendement de 71 %. S'ensuit alors l'étape de réduction de l'oléfine et de la cétone mais quelles que soient les conditions utilisées (catalyseur, solvant, pression, chauffage), seul le produit de départ **145** est récupéré. Une autre stratégie est alors envisagée et consiste à synthétiser d'abord l'amide puis de réduire ensuite.



2.2 Préparation de l'hydroxyamide 149¹⁹⁷

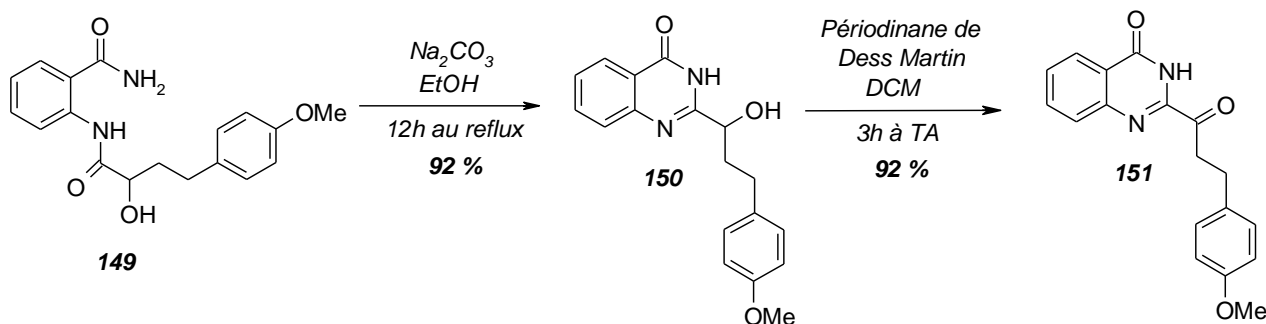
L'acide 4-méthoxybenzylidènepyruvique **145**, obtenu précédemment et activé en chlorure d'acide par le chlorure d'oxalyle, réagit par substitution nucléophile avec l'aminobenzamide **147** dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine trois heures à température ambiante pour former le composé **148** avec un rendement de 61 %. La double réduction simultanée de l'oléfine et de la cétone est réalisée sous pression d'hydrogène (20 bars) en présence de Nickel de Raney au reflux de l'éthanol dans un autoclave pendant 12h. Le rendement de cette réduction est de 97 %.



2.3 Cyclisation et oxydation

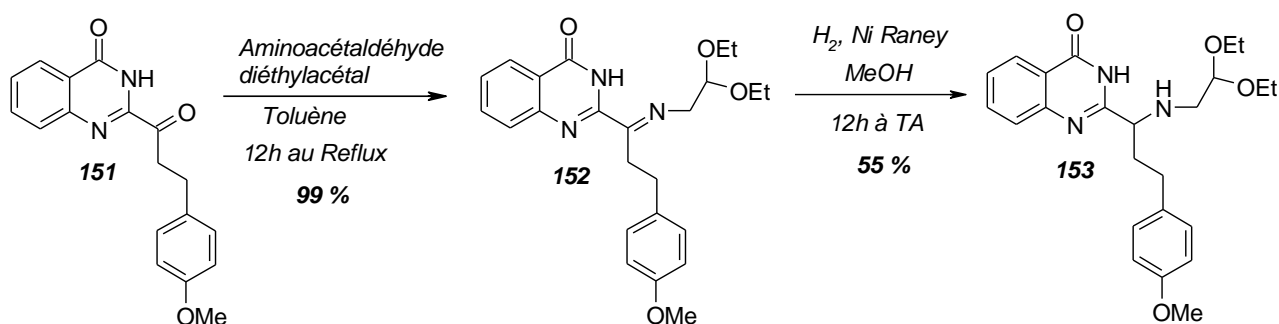
La cyclisation en quinazolinone est ensuite réalisée à l'aide de carbonate de sodium au reflux de l'éthanol pendant 12h¹⁹⁸ avec un rendement de 92 %. De nombreuses méthodes existent et sont décrites pour oxyder un alcool secondaire en cétone^{199,200,201}. L'une d'elles a retenu toute notre

attention. Elle consiste à utiliser le périodinate de Dess Martin²⁰². Il s'agit d'une méthode propre, qui nécessite des temps de réaction courts à température ambiante et facile à purifier par rapport à l'utilisation d'autres agents d'oxydation tels que MnO₂ ou les dérivés du chrome. La réaction est réalisée dans le dichlorométhane 3h à température ambiante pour conduire au composé **151** avec un rendement de 92 % après précipitation dans l'éther diéthylique.



2.4 Amination et réduction

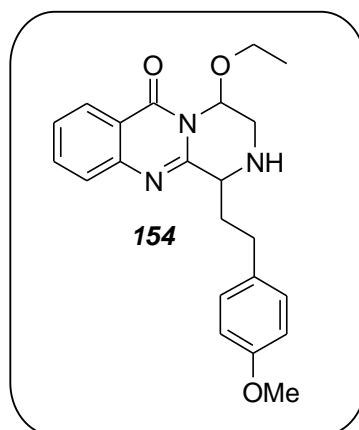
L'incorporation de l'imine est obtenue par réaction de substitution nucléophile de l'aminocétaldéhyde diéthylacétal sur la cétone au reflux du toluène pendant 12h. Le rendement de la réaction est alors de 99 % après précipitation dans l'éther diisopropylique. La fonction imine est ensuite réduite en amine sous atmosphère d'hydrogène en présence de Nickel de Raney à température ambiante dans le méthanol pendant 12h avec un rendement de 55 %.



2.5 Etape de cyclisation

L'étape finale consiste à cycliser ce composé **153** à l'aide d'acide sulfurique qui permettrait dans un premier temps la déprotection de l'acétal avant la cyclisation finale. La réaction est réalisée à température ambiante dans l'acide sulfurique mais une dégradation se traduisant par la coupure de la chaîne aryléthyle est observée. Des conditions plus douces ont alors été tentées en effectuant la réaction dans l'éthanol à température ambiante et en présence de quelques gouttes d'acide sulfurique mais aucun résultat n'est observé. En chauffant au reflux cependant, un produit se forme

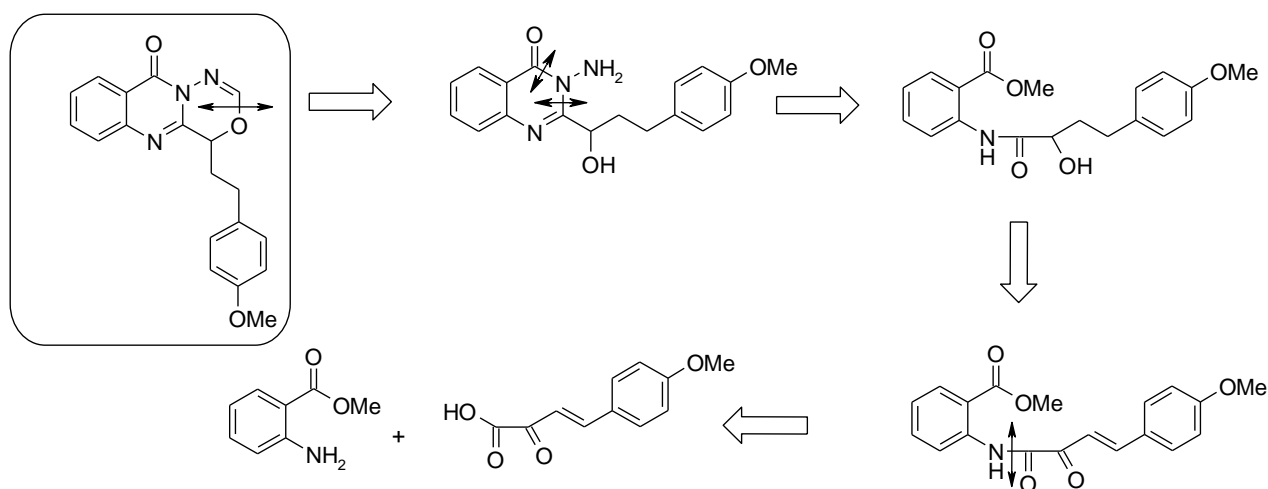
mais l'analyse du spectre RMN de la molécule obtenue nous indique que cette réaction ne nous conduit pas au produit cyclisé désiré puisqu'on observe la présence d'un groupement éthoxy. Pour vérifier que ce groupement ne provient pas du solvant mais de l'acétal, d'autres essais ont été réalisés dans des solvants autres que l'éthanol tel que l'acétone en présence d'HCl gaz ou dans le PPA, mais dans chacun des cas, on retrouve majoritairement le même produit, ce qui prouve que l'éthoxy provient bien du groupement protecteur.



Il restera à vérifier si les deux diastéréoisomères sont obtenus. Enfin cette molécule, obtenue avec un rendement de 22 %, fera tout de même l'objet des différents tests pharmacologiques.

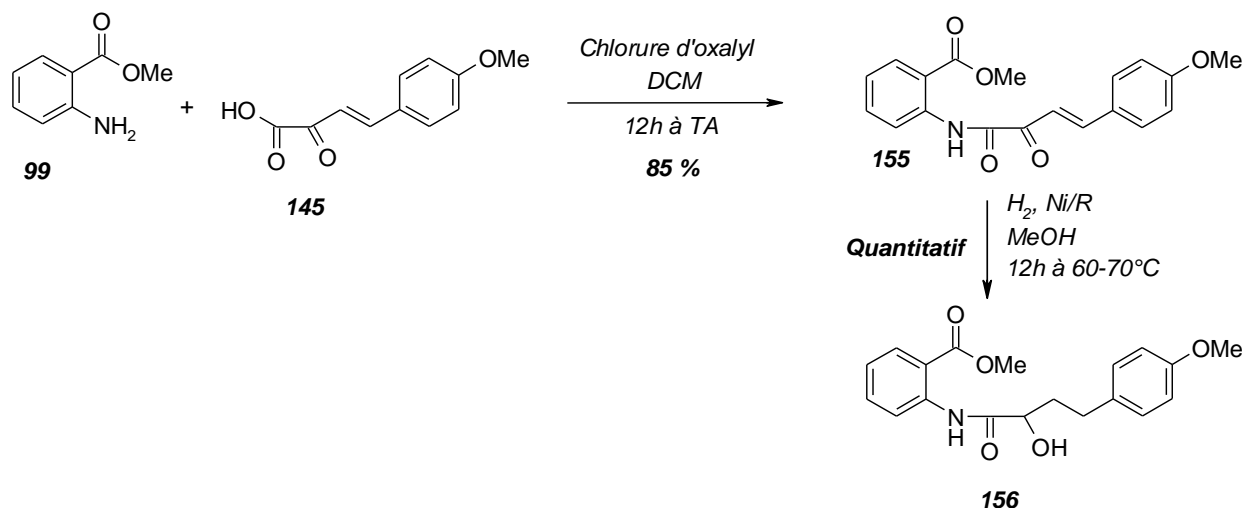
3 Synthèse en série oxadiazinoquinazolinones

De façon similaire à la stratégie précédente, l'étape finale de cyclisation est réalisée à partir de l'aminoalcool issu de la cyclisation entre l'amidoester et l'hydrazine.



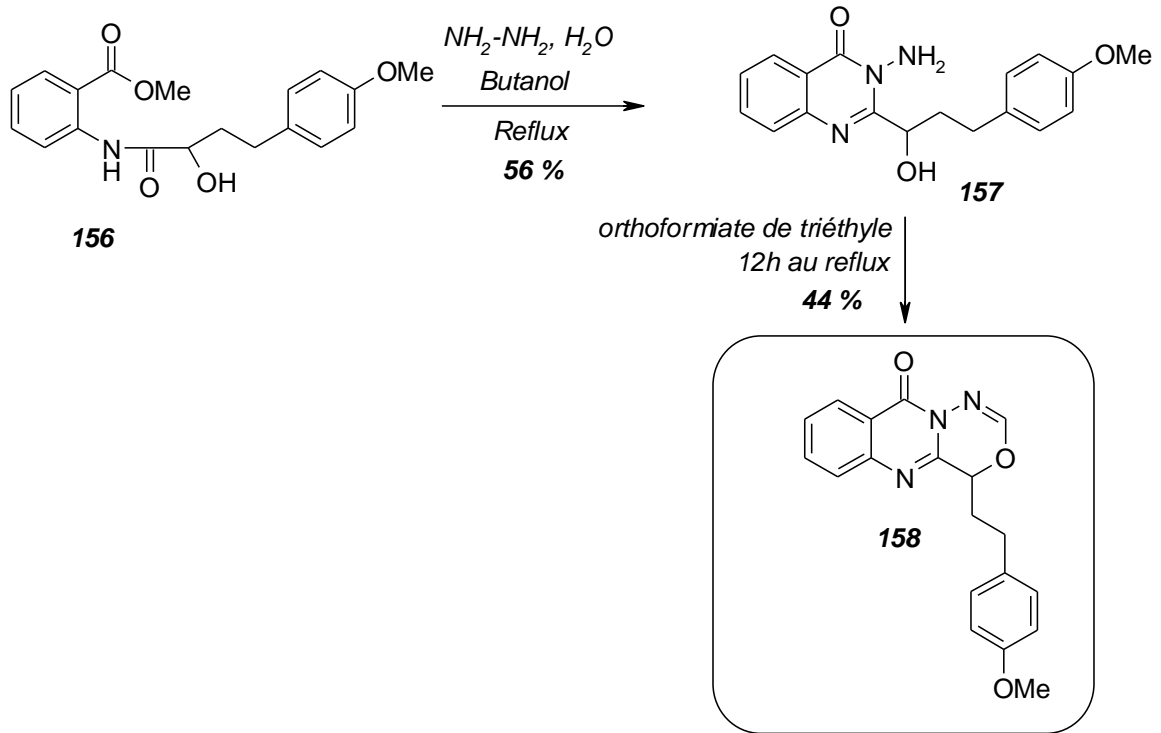
3.1 Préparation de l'amidoester

L'acide 4-méthoxybenzylidènepyruvique **145**, dont la synthèse est décrite dans la partie précédente, et activé en chlorure d'acide par le chlorure d'oxalyle, réagit avec l'antranylate de méthyle **99** dans le dichlorométhane 12h à température ambiante. Le composé **155** est obtenu avec un rendement de 85 % après précipitation dans l'éther diéthylique. L'étape d'hydrogénation est réalisée dans les mêmes conditions que lors de la synthèse du composé **149**. Cette réduction permet d'obtenir le composé **156** avec un rendement quantitatif.

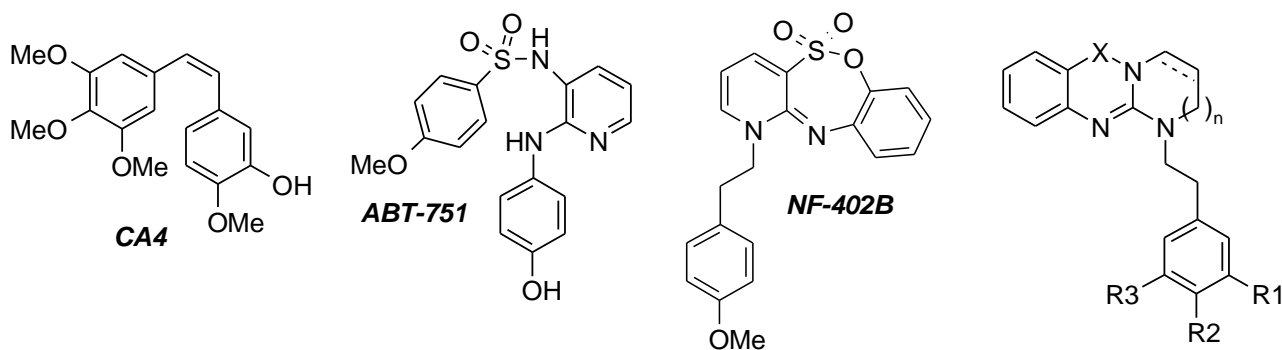


3.2 Etapes de cyclisation²⁰³

La réaction entre l'hydrazine et l'ester **156** au reflux du butanol permet la formation de l'intermédiaire hydrazide qui dans ces conditions réagit avec l'amide jusqu'à l'obtention de la 3-aminoquinazolinone **157** avec un rendement de 56 %. Enfin la dernière étape consiste en la cyclisation de l'aminoalcool au reflux de l'orthoformate de triéthyle pendant 12h. Le produit cyclisé **158** est obtenu après purification par recristallisation avec un rendement de 44 %. Il sera soumis, sous forme de mélange racémique, aux différents tests pharmacologiques.

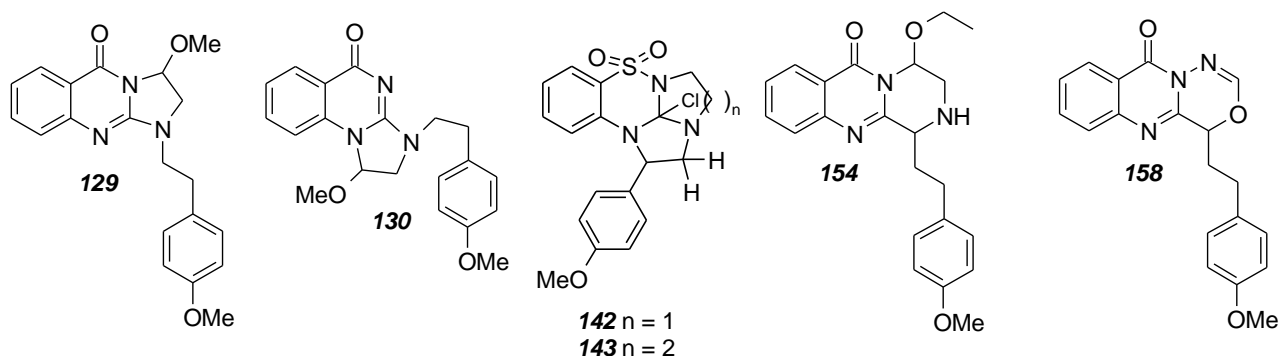


4 Résultats pharmacologiques et discussion



Inhibition polymérisation tubuline							Inhibition prolifération cellulaire		
Molécules	X	n	Saturation	R1	R2	R3	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM) HT29	IC ₅₀ (μM) HUVEC
CA4							1 à 2*	0.032 à 0.118*	
NF402B							2.4	0.024	0.049
ABT-751							2.2*	0.21*	
108	CO	0	insaturé	H	OCH ₃	H	>10	7.77	
109		0	saturé	H	OCH ₃	H	>10	ND	
110		0	insaturé	OCH ₃	OCH ₃	H	>10	7 % à 10 μM	
111		0	insaturé	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	>10	0 %	
120		0	insaturé	OH	OCH ₃	H	>10	4.73	
122			saturé	OH	OCH ₃	H	>10	7.78	
114		1	insaturé	H	OCH ₃	H	0.812 ± 0.002	0.042	0.066
115			saturé	H	OCH ₃	H	>10	0.160	
116		1	insaturé	OCH ₃	OCH ₃	H	0.373 ± 0.002	0.766	
117		1	insaturé	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	>10	0 %	
121		1	insaturé	OH	OCH ₃	H	0.759 ± 0.002	4.05	
123		1	saturé	OH	OCH ₃	H	>10	ND	
140	SO ₂	0	saturé	H	OCH ₃	H	>10	0 %	
141		1	saturé	H	OCH ₃	H	0.208 ± 0.002	0.20	

*Données bibliographiques

Molécules diverses :

Inhibition polymérisation tubuline								
Molécules	NF402B	ABT-751	129	130	142	143	154	158
IC ₅₀ (μM)	2.4	2.2	>10	<10	>10	>10	>10	>10
Inhibition prolifération cellulaire								
IC ₅₀ HT29	0.024 μM	0.21 μM	0 %	0 %	10% à 10 μM	3 % à 10 μM	6 % à 10 μM	9 % à 10 μM

-Inhibition de la polymérisation de la tubuline :

En série imidazoquinazolinone (n = 0), les résultats obtenus pour les molécules **108 à 122** sont supérieurs à 10 μM ce qui signifie qu'elles ne sont pas substrats de la tubuline, quel que soit le degré de liberté du cycle imidazole (saturé ou non). La même observation est faite pour les benzothiadiazines avec la molécule saturée **140**. L'homologation de cycle et donc la flexibilité de la molécule semblent par contre bénéfique car en série pyrimidino, plusieurs des molécules testées ont des activités inhibitrices inférieures au micromolaire, bien meilleures que les composés de référence dont l'un des plus actifs, la CA4. Ces résultats s'expliquent facilement par les études de modélisation moléculaires qui montrent que les composés de type pyrimidinoquinazolinones ou benzothiadiazines se positionnent de la même façon que l'ABT-751. En effet, nos composés se comportent comme des analogues contraints de l'ABT-751 où la cyclisation se réalise entre l'atome d'azote pyridinique et le phénol, et la chaîne éthyle du bras tenseur se substitue à la fonction sulfonamide. De plus, la présence d'un groupement accepteur de liaison hydrogène, tels un carbonyle ou une sulfone, permet de renforcer la liaison avec la cys 241.

L'amélioration du potentiel inhibiteur du composé **141** peut s'expliquer par le fait que le groupement sulfone oriente ses oxygènes en dehors du plan du tricycle (devant et derrière), contrairement au groupement carbonyle des quinazolinones, ce qui permet ainsi de potentialiser l'interaction avec la cys 241 (**Figure 48**)

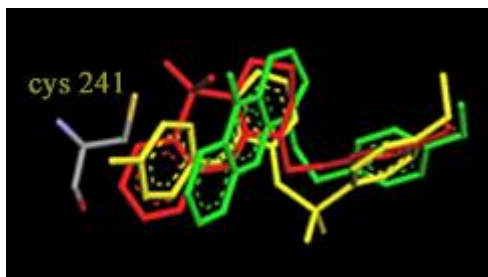


Figure 48: Modélisation moléculaire de 3 molécules superposées : ABT-751 en jaune, 114 en vert et 141 en rouge.

Cette modification structurale a conduit à l'identification d'un des plus puissants inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline décrit dans la littérature.

Concernant les substitutions du noyau aromatique, l'incorporation d'un groupement en position 3 permet de garder une bonne activité puisque les IC_{50} se maintiennent au-dessous du micromolaire. Par ailleurs, la présence d'un groupement hydrophobe de type méthoxy semble bénéfique pour l'inhibition puisqu'une amélioration d'activité est observée pour la molécule **116** (vs **121**). Une interaction hydrophobe serait donc peut être privilégiée sur cette position par rapport à un groupement donneur ou accepteur de liaison hydrogène.

Toute substitution supplémentaire en position 5 entraîne cependant la perte de l'activité puisque la molécule **117** trisubstituée en 3,4,5 ne présente plus d'inhibition. La présence d'un groupement méthoxy à cette position entraîne probablement un encombrement stérique, ce qui empêche la molécule de se positionner correctement dans le site de fixation.

Ces premiers résultats très intéressants et très prometteurs nous incitent à continuer l'exemplification des modulations chimiques, notamment en série benzothiadiazine où seulement deux composés ont été synthétisés pour l'instant.

Comme décrit dans la stratégie de synthèse, certaines réactions n'ont pas conduit à l'obtention des composés d'intérêts mais à des structures différentes telles que les molécules **129**, **130**, **142** et **143**. Il est intéressant de constater que seul le composé **130** semble présenter une activité inhibitrice de la polymérisation de la tubuline inférieures à $10\ \mu\text{M}$ selon les premières mesures réalisées. L'utilisation d'une gamme plus large de concentrations permettra la détermination prochaine de son IC_{50} . De plus, la molécule **130** comporte dans sa structure un carbone asymétrique. La séparation des énantiomères permettrait de vérifier l'activité prédominante d'un des deux isomères et de mettre en évidence l'intérêt de la synthèse de cette nouvelle série structurale originale. Concernant les composés **154** et **158**, aucune activité n'est décelée.

En ce qui concerne les dérivés de type pipérazino et oxadiazinoquinazolinone, ces molécules n'ont aucune activité vis-à-vis de la tubuline. Ces résultats peuvent s'expliquer par la présence du carbone asymétrique qui va orienter la chaîne arylalkyle soit devant (configuration S) ou derrière (configuration R) le plan du tricycle, et ainsi empêcher le bon fonctionnement de ces composés dans

le site actif. L'introduction d'un carbone asymétrique au point de jonction entre la chaîne latérale et le tricyclic ne semble donc pas pertinente vis-à-vis de l'activité inhibitrice.

- **Inhibition de la prolifération cellulaire** :

De manière attendue, les dérivés de type imidazoquinazolinone présentent une faible cytotoxicité mais qui n'est cependant pas négligeable puisque les IC₅₀ restent de l'ordre du micromolaire. Puisque ce type de molécule est complètement inactif sur la tubuline, il est donc possible qu'une autre cible soit mise en jeu. Des analyses complémentaires en cytométrie en flux permettront de visualiser les effets de ces molécules sur le cycle cellulaire, ce qui pourra nous donner une première idée quant à leur cible potentielle.

Nous retrouvons par contre, en adéquation avec l'inhibition enzymatique, des cytotoxicités très intéressantes et inférieures au micromolaire avec les pyrimidinoquinazolinones. Cependant, le potentiel antiprolifératif n'est pas proportionnel à l'activité enzymatique. En effet la meilleure IC₅₀ est retrouvée pour la molécule **114** avec 0.042 µM sur HT29 alors que les molécules **116**, **121** et surtout **141** présentent de meilleures inhibitions en polymérisation de la tubuline que la molécule **114** mais pourtant des cytotoxicités en prolifération cellulaire inférieures. Deux possibilités peuvent expliquer ces différences :

- comme dans la série précédente, il y aurait un problème de solubilité, de passage membranaire, etc...
- une autre cible serait mise en jeu en plus de la tubuline.

Quant aux composés **129**, **130**, **142**, **143**, **154** et **158**, ils se révèlent être tous inactifs sur la prolifération cellulaire.

Le premier objectif du travail de thèse a été atteint puisque nous retrouvons pour certains composés des potentiels pharmacologiques semblables voir meilleurs que les oxathiazépines de départ. Afin de vérifier si le second objectif est réalisé, à savoir l'amélioration des paramètres pharmacocinétiques, il est nécessaire de déterminer ces derniers. Certains d'entre eux ont été mesurés expérimentalement tels que pka, logP (pka = 3.71 pour **114** et 4.76 pour **115** ; logP = 3.2 pour **114**) et peuvent être prédictifs d'une biodisponibilité correcte. Des études concernant la stabilité chimique et métabolique sont en cours par nos collaborateurs (laboratoires de chimie analytique et de pharmacologie animale de la faculté de pharmacie de Lille 2).

Cette thématique de recherche est basée sur la conception et la synthèse de nouveaux inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline mimant les effets de la CA4 et de l'ABT-751 par des activités antiangiogéniques et antivasculaires. Dans un premier temps, nous avons déterminé l'activité antiproliférative sur des lignées de cellules HUVEC, cellules endothéliales à prolifération rapide issu du cordon ombilical et intervenant dans la néoangiogenèse. Les résultats obtenus

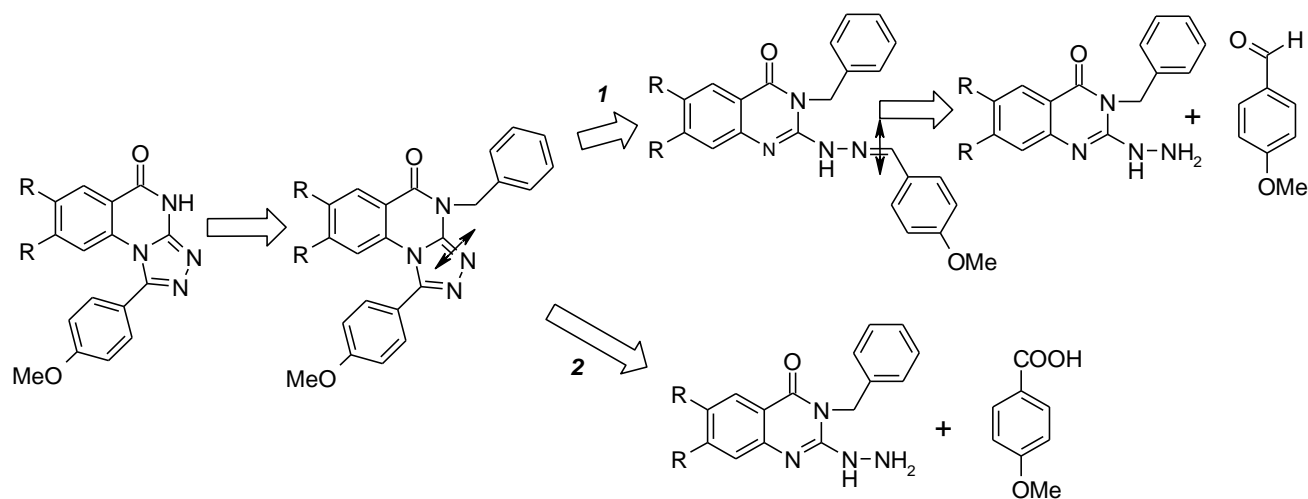
montrent que les cellules endothéliales sont très sensibles aux composés NF402B et **114** puisqu'ils sont capables d'inhiber fortement la prolifération de celles-ci. Ces résultats pourraient être prédictifs d'un certain potentiel antiangiogénique qu'il faudra bien sûr déterminer par des évaluations supplémentaires, tel que l'étude du pouvoir invasif sur matrigel notamment.

III – SÉRIE 3

1 Synthèse des dérivés de type triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

Les analogues de la CA4 que nous synthétisons sont porteurs du pharmacophore de type triazoloquinazolinone dont la synthèse est décrite dans la littérature²⁰⁴. La préparation de ce type de composés est réalisée à partir de la 2-hydrazinoquinazolinone sur laquelle on fait réagir un acide carboxylique. Mais cette voie de synthèse mène à la formation d'un mélange de produits régioisomères résultant de deux cyclisations possibles, respectivement sur les azotes en position 1 et 3 de la quinazolinone. Pour contrer ce phénomène et afin d'améliorer le rendement d'obtention du composé, la solution est de protéger l'atome d'azote en 3 notamment par un groupement benzyle, fréquemment utilisé pour les protections d'amide.

Deux stratégies intéressantes ont ainsi été envisagées à partir de la 2-hydrazinoquinazolinone protégée. La première, en deux étapes, fait réagir dans un premier temps la 2-hydrazinoquinazolinone avec les aldéhydes correspondants pour ensuite cycliser en présence de FeCl_3 ²⁰⁵. La seconde permet en une étape d'obtenir le produit cyclisé par réaction directe avec un acide carboxylique approprié²⁰⁶. L'étape finale consistant dans les deux cas à déprotéger les composés.

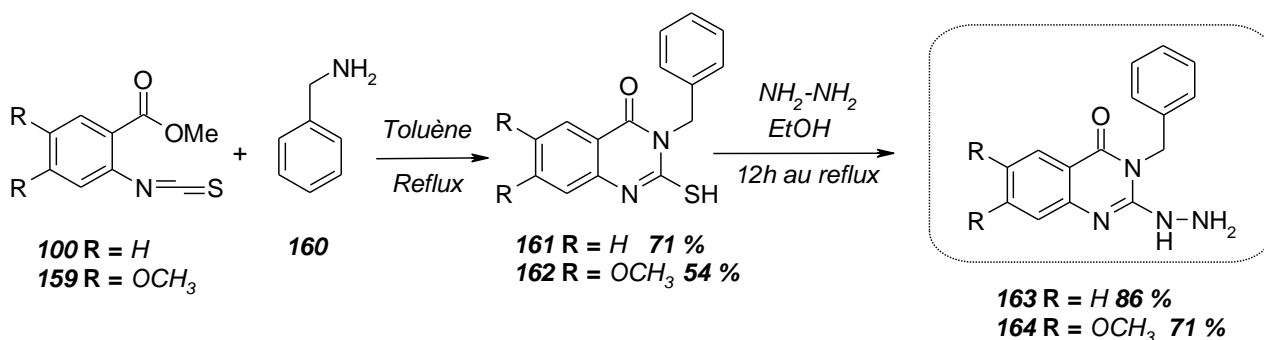


Dans un premier temps, les deux méthodes seront comparées afin de vérifier celle qui est la plus efficace en termes de rendements, de traitements et de disponibilités des réactifs de départ. Une fois la stratégie validée, l'exemplification sera réalisée selon les conditions mises au point précédemment.

Les 3-benzyle-2-hydrazinoquinazolinones étant les intermédiaires clés communs aux deux voies envisagées, nous allons d'abord présenter la synthèse de ces derniers.

1.1 Synthèse des dérivés de la 3-benzyl-2-hydrazino-3H-quinazolin-4-one

Les conditions les plus courantes décrites dans la littérature pour la formation de ces dérivés d'hydrazine sont réalisées à partir des 3-benzyl-2-mercapto-3H-quinazolin-4-ones. La préparation de tels dérivés peut être obtenue par une voie de synthèse originale. Certaines publications décrivent en effet de façon intéressante que la condensation entre un dérivé d'isothiocyanate et la benzylamine induit une cyclisation directe en dérivé pyrimidino dans des conditions neutres²⁰⁷. Cette méthode a retenu toute notre attention puisqu'elle permet non seulement la cyclisation en quinazolinone mais en plus la protection du groupement NH de l'amide.

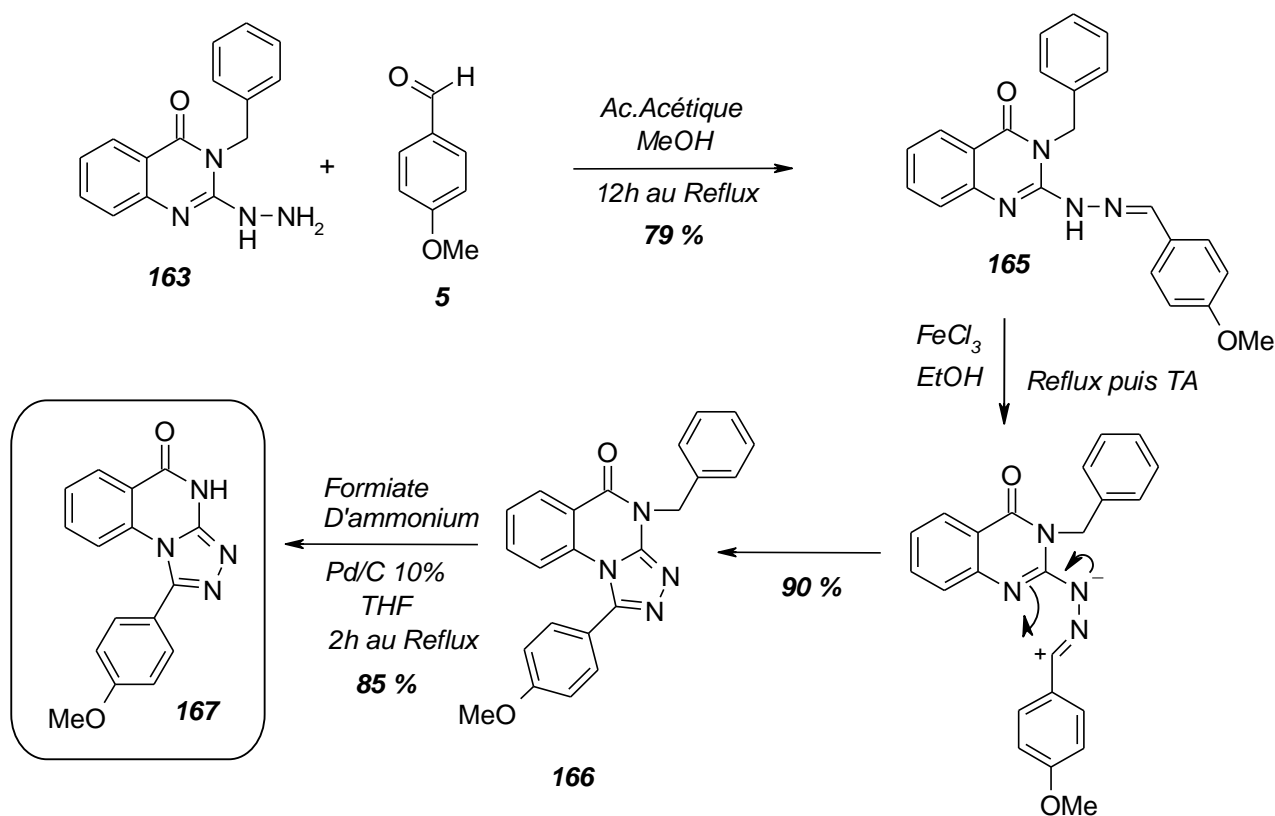


C'est une réaction qui se fait en 2 étapes :

Après préparation des isothiocyanates **100** et **159**, dont la synthèse est détaillée dans la série 2 (p 78), on fait réagir la benzylamine **160** au reflux du toluène pendant 12h permettant l'obtention des composés **161** et **162** avec des rendements respectifs de 71 % et 54 %. L'étape suivante consiste à substituer la fonction thioamide par l'hydrazine hydrate dans des conditions classiques au reflux de l'éthanol pendant 12h¹⁹⁰.

1.2 Voie de synthèse 1²⁰⁶

Afin de comparer les deux méthodes, nous avons choisi de condenser le 4-anisaldéhyde **5** avec l'hydrazine **163**. Cette réaction, qui s'effectue couramment au reflux d'un alcool, ici le méthanol et en présence de quelques gouttes d'acide acétique, permet de conduire à l'intermédiaire hydrazone **165** avec un rendement de 79 %.



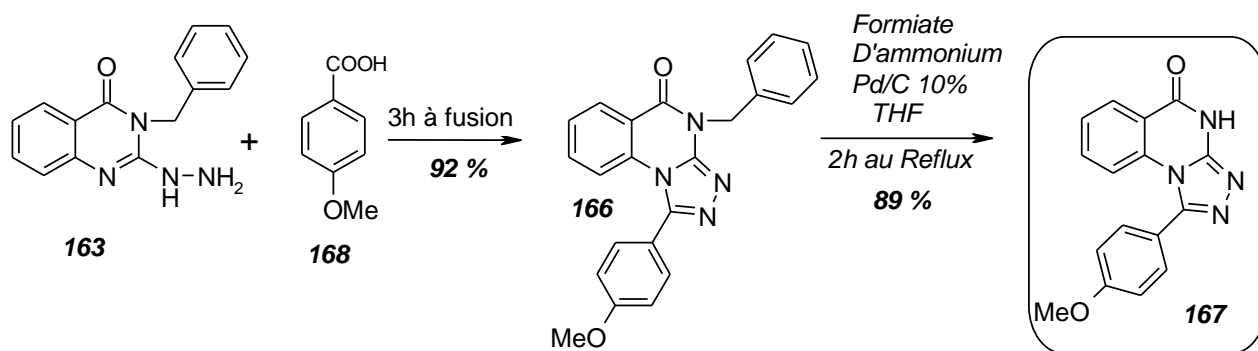
L'obtention du composé final se fera via une cyclisation oxydative²⁰⁶ de l'hydrazone **165** avec le chlorure de fer III, en passant par l'intermédiaire nitrilimine qui conduira par électrocyclisation au composé **166**. Cette réaction est réalisée au reflux de l'éthanol pendant 30 min avec un rendement de 90 %. Enfin la dernière étape consiste en la débenzylation de la fonction amide via l'action du formiate d'ammonium²⁰⁸ en présence d'un catalyseur, le palladium sur charbon 10 % au reflux du THF pendant 2h pour permettre l'obtention du composé **167** avec un rendement de 85 %.

Le rendement global de cette stratégie, réalisée en 3 étapes, est de 60 %.

1.3 Voie de Synthèse 2²⁰⁵

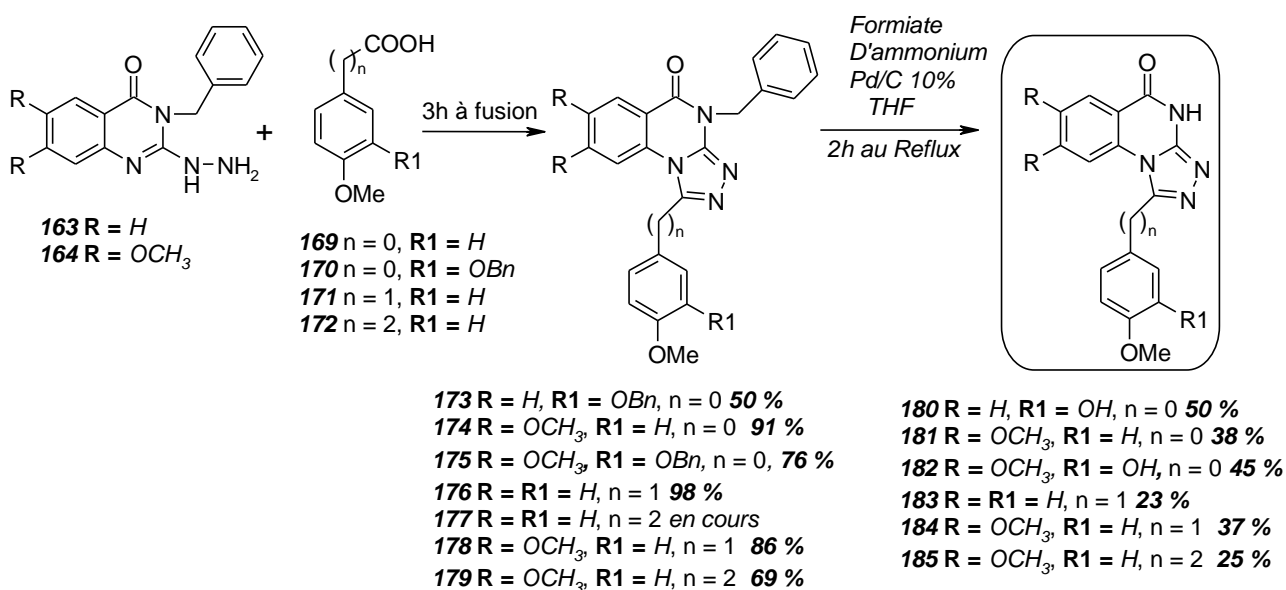
C'est une méthode simple et rapide qui est décrite ici. Le composé **166** est obtenu au travers d'une cyclisation avec l'acide 4-méthoxybenzoïque **168**.

L'hydrazine **163**, dont la synthèse est détaillée dans la partie précédente, réagit à fusion avec cet acide benzoïque pendant 3h. Le traitement consiste à diluer le résidu obtenu dans l'éther diéthylique, à l'essorer puis à le laver avec une solution alcaline afin d'éliminer l'acide de départ restant. Le composé **166** est alors obtenu avec un rendement de 92 % après purification par recristallisation dans l'éthanol. Ce dernier est alors soumis à la réaction de débenzylation dans les mêmes conditions que celles décrites dans la première partie et le composé **167** est obtenu avec un rendement de 89 %.



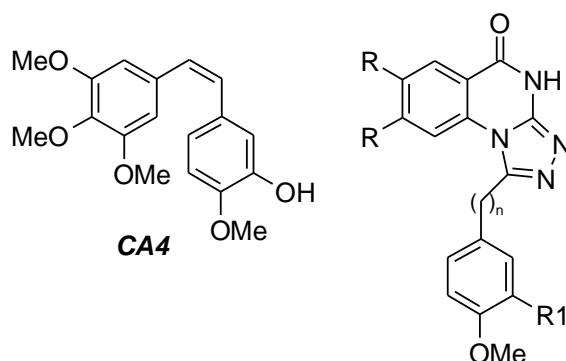
Le rendement global de cette stratégie, qui s'est déroulée en 2 étapes, est de 82 %. En plus d'un nombre d'étapes réduit, on peut constater que le rendement global est nettement meilleur. Par ailleurs, les aldéhydes phénylacétiques ou phénylpropioniques qu'il faudrait utiliser dans la première voie ne sont pas disponibles commercialement et sont peu stables par rapport aux acides correspondants. C'est pourquoi nous avons envisagé de poursuivre la synthèse des molécules d'intérêt en utilisant cette seconde voie de synthèse.

L'exemplification de l'obtention des autres molécules est détaillée ci-après.



La solubilité des composés **180 à 185** dans le THF est difficile. Lors de la filtration sur célite, il est nécessaire de laver plusieurs fois avec du DMF pour récupérer le maximum de produit qui aurait précipité et serait absorbé sur la célite. C'est pourquoi les rendements observés sont faibles. L'ensemble des composés obtenus fera l'objet des tests d'inhibition de la polymérisation de la tubuline ainsi que de la prolifération cellulaire de lignées cancéreuses.

2 Résultats pharmacologiques et discussion



Inhibition polymérisation tubuline					Inhibition prolifération cellulaire
Molécules	n	R	R1	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM) HT29
CA4				<i>1 à 2*</i>	0.032 à 0.118*
167	0	<i>H</i>	<i>H</i>	<i>>10</i>	<i>0 %</i>
180	0	<i>H</i>	<i>OH</i>	<i>>4</i>	<i>10 % à 10 μM</i>
181	0	<i>OCH₃</i>	<i>H</i>	<i>ND</i>	<i>ND</i>
182	0	<i>OCH₃</i>	<i>OH</i>	<i>>10</i>	<i>4 % à 10 μM</i>
183	1	<i>H</i>	<i>H</i>	<i>>10</i>	<i>ND</i>
184	1	<i>OCH₃</i>	<i>H</i>	<i>>10</i>	<i>0 %</i>
185	2	<i>OCH₃</i>	<i>H</i>	<i>0,823 ± 0,002</i>	<i>0 %</i>

*Données bibliographiques

Il s'agit d'une nouvelle série qui n'avait jamais été élaborée auparavant au laboratoire. L'idée était d'incorporer le motif quinazolinone tout en gardant la conformation contrainte de la combretastatine.

La faible quantité de molécules synthétisées pour l'instant dans cette série et la totalité des résultats concernant l'évaluation pharmacologique n'étant pas actuellement à notre disposition, nous pouvons tout de même apporter quelques commentaires.

Seule la série chimique dans laquelle n = 0 est complète. Les résultats en termes d'inhibition de la polymérisation de la tubuline semblent indiquer la nécessité de la présence d'un groupement 3-hydroxy-4-méthoxyphényl au niveau du triazole et la non substitution du cycle aromatique de la quinazolinone. En effet, seul le composé **180** présenterait une IC₅₀ inférieure à 10 μM dont la détermination de la valeur exacte sera réalisée par l'utilisation d'une gamme plus large de concentrations. C'est le cas aussi du composé **185** dont nous ne pourrions tirer aucune conclusion puisqu'il est le seul pour l'instant à avoir été synthétisé dans cette série avec n = 2.

Il s'agira de poursuivre l'exemplification afin de compléter les séries n = 1 et 2 pour pouvoir conclure sur des relations structure-activité.

Concernant les tests d'inhibition de prolifération cellulaire, aucun résultat positif n'a été obtenu. Deux molécules restent encore à tester mais il y a peu d'espoirs qu'une activité soit décelée. Ces résultats pourraient s'expliquer notamment par une très faible solubilité dans le milieu physiologique.

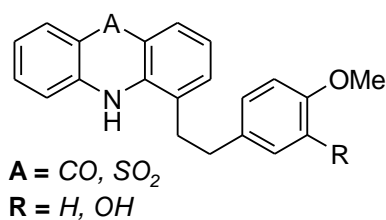
Conclusions et perspectives

Le travail de pharmacochimie, basé sur le fait que l'oxathiazépine était instable chimiquement et métaboliquement par l'ouverture du sulfonate, a consisté à rechercher de nouvelles structures tricycliques bioisostères des oxathiazépines et répondant aux relations structure-activité des séries précédentes. Le but de notre travail consistait à améliorer les paramètres ADME des molécules tout en gardant le potentiel pharmacologique.

Trois séries de molécules avaient été envisagées : deux séries de composés atypiques basés sur la molécule ABT-751, actuellement en stade avancé en essais cliniques, puis une troisième série de composés analogues contraints de la combretastatine A4.

Après l'obtention d'une série de molécules, et afin de déterminer leur pouvoir antitumoral d'inhibition de polymérisation de la tubuline et de prolifération cellulaire, deux types de tests ont été réalisés : un test sur l'inhibition de polymérisation de la tubuline, permettant d'évaluer l'activité des molécules sur la cible potentielle, et un test sur l'inhibition de prolifération cellulaire sur des lignées cancéreuses du colon HT29. Après analyse des résultats, nous avons pu aboutir à plusieurs conclusions :

- **Série 1 : Acridinones et dioxophénothiazines**

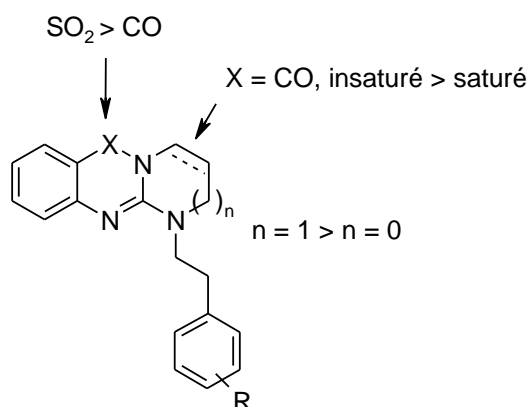


Concernant les composés substitués en para par un groupement méthoxy, aucune molécule ne semble être substrat de la tubuline ; nous observons cependant une IC₅₀ sur l'inhibition de prolifération cellulaire relativement intéressante puisque dans les 2 cas, elle est inférieure au micromolaire ; ces molécules présentent donc une activité antitumorale et nous pouvons en conclure qu'elles se fixent dans une autre cible. Dans la littérature, certains dérivés d'acridinone sont décrits comme étant des intercalants de la molécule d'ADN ; aussi il serait intéressant de vérifier si l'ADN ne serait pas la cible de nos molécules. Il est envisagé dans un premier temps de savoir dans quelle phase du cycle cellulaire la molécule agirait. Ceci permettrait de nous donner une première idée quant à la cible possible.

Concernant ensuite les dérivés présentant une substitution en position 3 et 4, respectivement par des groupements hydroxyle et méthoxy, une activité inhibitrice de la polymérisation de la tubuline est retrouvée mais aucune cytotoxicité significative n'est observée en terme d'inhibition de prolifération cellulaire. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce phénomène : un problème de passage membranaire, la molécule ne serait pas suffisamment lipophile pour passer aisément la

membrane cellulaire, ce qui expliquerait une IC_{50} élevée ; un problème de dégradation de la molécule, elle ne serait pas stable dans le milieu cellulaire ou encore elle pourrait être substrat de certaines enzymes de dégradation de la cellule ; il est ensuite possible que la molécule soit substrat de la protéine MDR (multidrug resistant), une protéine située sur la membrane cellulaire et qui ferait barrage au passage de certains composés dans la cellule. Des tests complémentaires sont donc envisagés pour tenter de répondre à cette problématique et d'améliorer l'activité intracellulaire des meilleures molécules. Des perspectives pourront être envisagées en fonction des résultats des études complémentaires.

- Série 2 : Quinazolinones, benzothiadiazines

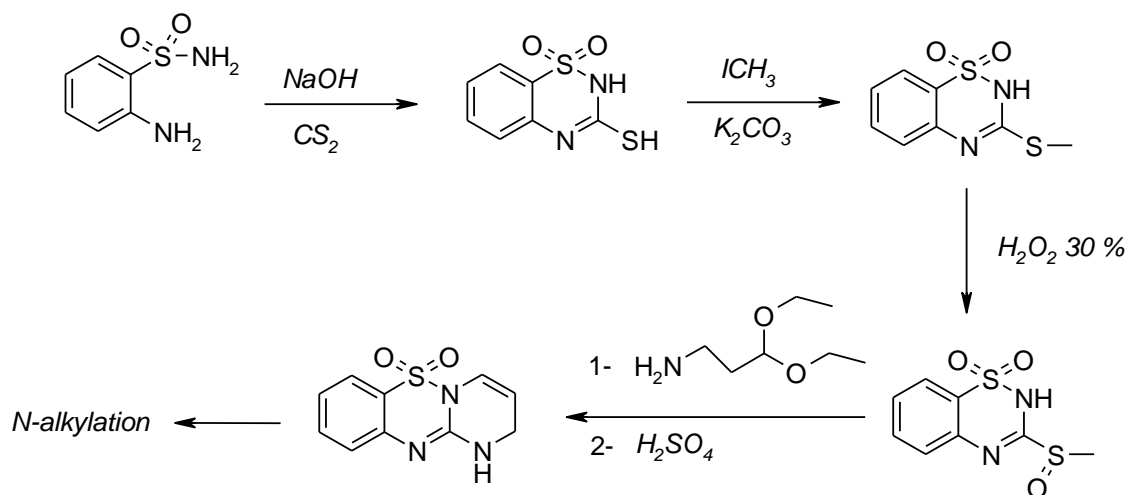


3,4-dimethoxy > 3-hydroxy-4-methoxy > 4-methoxy > 3,4,5-trimethoxy

Plusieurs conclusions peuvent en ressortir au niveau des relations structure-activité. En série quinazolinone, les meilleurs résultats sont obtenus pour les pyrimidinoquinazolinones. En revanche, leurs analogues saturés ne présentent aucune activité. La présence d'une insaturation au niveau du cycle adjacent porteur de la chaîne latérale semble donc être indispensable à l'activité. Au contraire, lorsqu'on analyse les premiers résultats sur leurs bioisostères benzothiadiazines, dont seuls les dérivés saturés ont été synthétisés, on constate que non seulement elles présentent un fort pouvoir inhibiteur, mais qu'en plus leur IC_{50} sur l'inhibition de polymérisation de la tubuline est la meilleure de toutes les molécules testées.

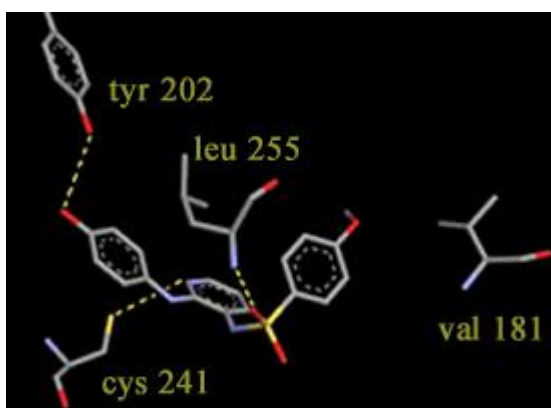
Concernant les substitutions, les meilleurs résultats en termes d'inhibition sur la tubuline sont obtenus en disubstituant en 3 et 4 par un groupement méthoxy.

En terme d'activité inhibitrice sur la polymérisation de la tubuline, il en ressort que la molécule **141** correspondrait à l'un des composés les plus puissants décrits dans la littérature. Il serait donc intéressant d'exemplifier cette série au niveau de la chaîne latérale et de synthétiser les analogues insaturés. La stratégie envisagée est semblable à celle utilisée pour la série quinazolinone. Elle repose sur l'obtention d'un intermédiaire de type benzothiadiazine substitué en 2 par un groupement nucléofuge²⁰⁹.

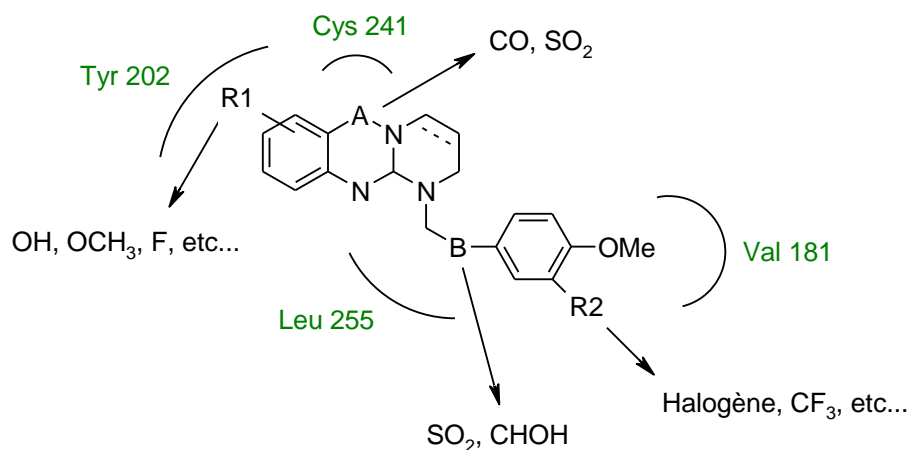


En terme de cytotoxicité, la molécule **114** présente la meilleure activité. En perspectives, il s'agira de vérifier les paramètres pharmacocinétiques, les effets sur le cycle cellulaire ainsi que les activités antiangiogéniques et antivasculaires.

D'autres perspectives sont envisagées en fonction de la modélisation moléculaire et des interactions de la molécule de référence ABT-751.



ABT-751



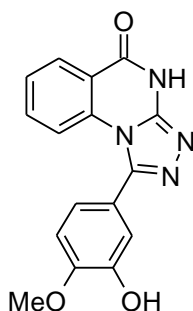
Afin d'augmenter les interactions avec la cible, il serait nécessaire d'avoir :

- Un groupement donneur ou accepteur de liaison hydrogène sur le cycle adjacent non porteur de la chaîne latérale afin de tenter d'établir une interaction avec la tyrosine 202 de la cible.
- Un groupement hydrophobe sur le noyau aromatique de la chaîne latérale afin d'établir une interaction avec la valine 181.
- Un groupement donneur ou accepteur de liaisons hydrogènes sur le bras tenseur pour une interaction avec le NH de la leu 255.

- **Série 3 :**

La nouvelle série d'analogues contraints se basait sur une analogie structurale, par rapport aux distances et aux angles de liaison notamment, entre les inhibiteurs décrits dans la littérature (CA4, colchicine, aroylindazole).

En série $n = 0$, la seule molécule qui semble présenter une inhibition de polymérisation de la tubuline est celle qui porte une disubstitution sur le noyau aromatique de la chaîne latérale en position 3 et 4 respectivement par un hydroxyle et un méthoxy.



En perspectives, il est envisagé de poursuivre l'exemplification pour les séries $n = 1$ et 2 mais nous pouvons d'ores et déjà dire que ces molécules seront beaucoup trop insolubles pour évaluer leur cytotoxicité.

Annexes

Partie expérimentale

Remarques générales

- *Tests pharmacologiques :*

Les tests de dégradation forcée et d'inhibition de polymérisation de la tubuline ont été réalisés au laboratoire de chimie analytique de la faculté des Sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille 2 par le Docteur Marie LECOEUR.

Les tests MTS sur l'inhibition de prolifération cellulaire ont été réalisés à l'Institut de Chimie pharmaceutique Albert Lespagnol de Lille 2 par Madame Amélie BARCZYK.

- *Caractérisation des molécules :*

Les points de fusion sont déterminés à l'aide d'un appareil BÜCHI B-540 et ne sont pas corrigés.

Les rendements expérimentaux sont exprimés en pourcentage de produit pur isolé par rapport à la quantité de matière première mise en œuvre.

Le suivi des réactions est réalisé par chromatographie sur couche mince :

- support : plaques Merck de gel de silice 60 F 254 d'épaisseur 0.2 mm et révélés à l'aide d'une lampe UV ($\lambda = 254$ nm et 366 nm).

La vérification de la pureté des produits est réalisée par Chromatographie Liquide Haute Performance Analytique. Cette dernière est réalisée sur un appareil WATERS, pompe gradient quaternaire WATERS 600, munie d'un détecteur à barrette de diodes WATERS 2996 et d'un injecteur automatique WATERS 717. Le logiciel utilisé est Empower WATERS. Les colonnes employées sont des colonnes MERCK Si 60 15/25 pour la phase inverse et RP18 15/25 pour la phase normale.

La Chromatographie Liquide Haute Performance Préparative est réalisée sur un appareil MERCK-La prep, muni d'un détecteur UV à longueur d'onde variable. Le logiciel utilisé est EZChrom Elite 3.2. La colonne employée est une colonne ARMEN de 50 mm de diamètre et est garnie de silice Lichroprep Si 60 MERCK.

Les spectres de masse (SM) ont été réalisés au centre Universitaire de Mesures et d'Analyses (C.U.M.A) de l'université de Lille 2 et obtenus sur un spectromètre FINNIGAN MAT SSQ 710 ADVANTAGE via un couplage LC/MS avec un chromatographe. L'ensemble des produits ont été ionisés par ionisation chimique (APCI⁺). Les masses sont reportées en tant que m/z.

Les expériences RMN ont été réalisées dans des solvants deutérés sur un Bruker AMX 300 ou Advance DPX 300 au Laboratoire d'Application à la Résonance Magnétique Nucléaire de l'Université Lille 2 (LARMN).

Les spectres ^1H RMN ont été enregistrés à 300 MHz. Le solvant est donné pour chaque produit. Les déplacements chimiques sont donnés en partie par million (ppm) référencés au chloroforme résiduel (CDCl_3 : 7.27 ppm) ou au diméthylsulfoxyde (DMSO d_6 : 2.5 ppm). Les données sont reportées comme suit : déplacement chimique, multiplicité (s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet et m : multiplet), intégration, attributions et constante de couplage (^nJ).

Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés sur un spectromètre THERMO NICOLET utilisant des pastilles de KBR. Les données sont reportées en termes de fréquence d'absorption (ν , cm^{-1}).

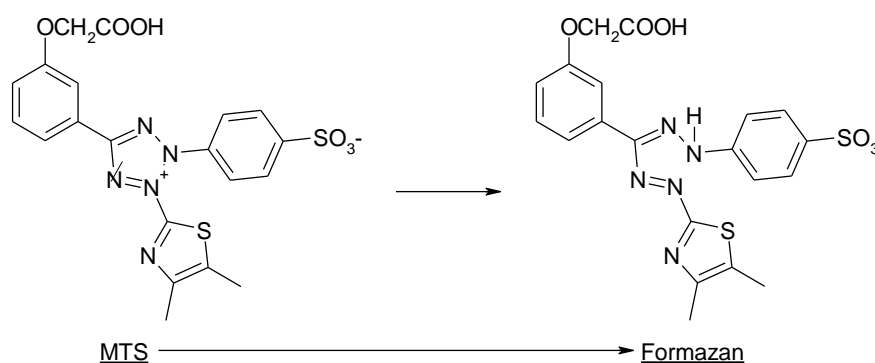
Tests pharmacologiques

Test d'inhibition de polymérisation de la tubuline

Les tests d'inhibition de polymérisation de la tubuline par les différents dérivés décrits précédemment ont été réalisés *in vitro* à l'aide d'un spectrofluorimètre constitué d'un lecteur de microplaque (96 puits). Pour chaque composé testé, dix solutions de concentrations comprises entre 0.1 et 10 μM ont été incubées à 37°C, durant 1h, dans une solution tampon (80 mM PIPES, pH 6.9) contenant 20 % de glycérol, 1 mM de GTP, 2 mM de MgCl_2 , 0.5 mM d'EGTA et 5 nM d'un agent fluorophore. Les longueurs d'onde d'excitation et d'émission du fluorophore étaient respectivement de 360 et 450 nm. La cinétique de polymérisation de la tubuline en fonction de la concentration en inhibiteur a été étudiée et la concentration inhibitrice à 50 % (IC_{50}), correspondant à la concentration en analyte testé qui inhibe le taux de polymérisation de la tubuline d'un facteur 50, a été calculée. Chaque valeur d' IC_{50} est la moyenne de trois déterminations indépendantes.

Mesure de l'activité antiproliférative

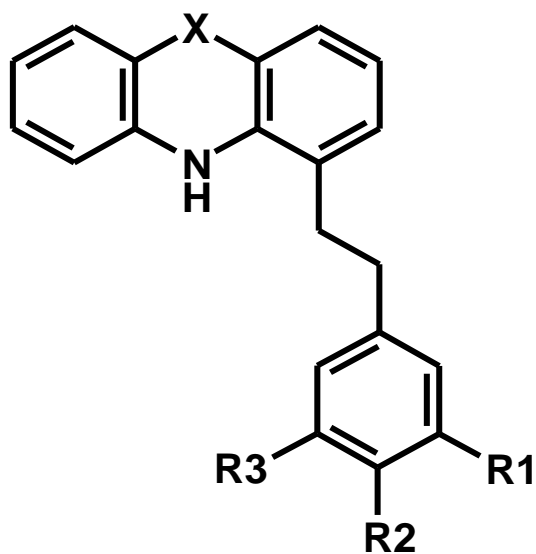
Principe : La prolifération des cellules est évaluée par une méthode colorimétrique développée par Promega, le CellTiter96* AQueous One Solution Cell Proliferation Assay. Cette méthode est basée sur la réduction d'un solvant le MTS ou [3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-(3-carboxyméthoxyphényl)-2-(4-sulfophényl)-2H-tétrazolium] en un produit coloré, le formazan, par la NADPH ou NADH déshydrogénase des cellules métaboliquement actives. La quantité de formazan produite est mesurée par l'absorbance à une longueur d'onde de 490 nm, et elle est directement proportionnelle au nombre de cellules vivantes.



Protocole : Les cellules sontensemencées dans des plaques 96 puits (3000 cellules par puits pour la lignée colorectale). Elles sont cultivées pendant 24 heures dans leur milieu de culture. Les cellules sont ensuite traitées par les composés à étudier. Les solutions-mères de composés sont préparées dans le DMSO à une concentration de 10^{-2} M. Ces solutions sont ensuite diluées dans du milieu contenant 10 % de SVF pour obtenir différentes concentrations. Ainsi la concentration finale en DMSO est inférieure à 1% et est compatible avec la croissance cellulaire. Après 72 heures d'incubation, les cellules sont mises en contact avec 20 μ L d'une solution de MTS. Enfin, après 1 à 4 heures d'incubation, l'absorbance est mesurée grâce à un lecteur de microplaques Power wave XS (Biotek) à 490 nM. Chaque expérience est réalisée en triplicate pour chaque concentration de molécule. Les résultats obtenus sont traités par le logiciel Gen5 et sont exprimés suivant une courbe effet dose traduisant le pourcentage de cellules vivantes en fonction de la concentration de la molécule étudiée. Cette courbe permet de calculer la CI_{50} qui correspond à la concentration de la molécule pour laquelle on observe une réduction de 50 % de la viabilité cellulaire par rapport à un contrôle n'ayant subi aucun traitement.

Caractérisation des molécules

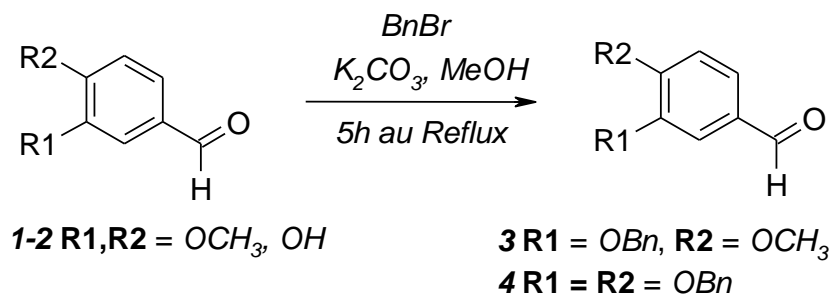
Série acridinone et dioxophénothiazine



- 29** X = CO, R1 = R3 = H, R2 = OCH₃
57 X = CO, R1 = OH, R2 = OCH₃, R3 = H
58 X = CO, R1 = R2 = R3 = OCH₃
59 X = SO₂, R1 = R3 = H, R2 = OCH₃
60 X = SO₂, R1 = OH, R2 = OCH₃, R3 = H
61 X = SO₂, R1 = R2 = R3 = OCH₃
62 X = SO₂, R1 = R2 = OCH₃, R3 = H
63 X = SO₂, R1 = R2 = OH, R3 = H

Synthèse des 2-aryléthylanilines

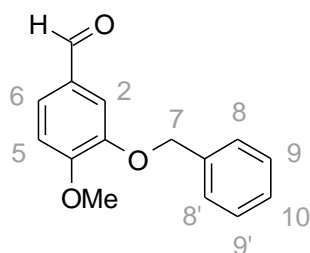
Protection des fonctions phénols



Mode opératoire :

Une solution comprenant 33 mmoles d'isovaniline ou de 3,4-dihydroxybenzaldéhyde, et 39 mmoles respectivement de carbonate de potassium et de bromure de benzyle dans un volume de 20 ml de méthanol est portée au reflux pendant 5h. Le méthanol est alors évaporé, et le résidu obtenu est repris par l'acétate d'éthyle. Le mélange est lavé à l'eau puis à la soude 1 N. Les phases organiques sont enfin séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées sous pression réduite. Les composés 3 et 4 sont obtenus après purification par recristallisation dans un solvant approprié.

3-Benzoyloxy-4-méthoxybenzaldehyde²¹⁰ (3)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₅ H ₁₄ O ₃
Masse moléculaire :	242.28 g.mol ⁻¹
Point de fusion :	59-61°C (<i>litt</i> 68-70°C) (<i>isopropanol</i>)
Aspect :	Solide blanc
Rendement :	89 %

Analyses :

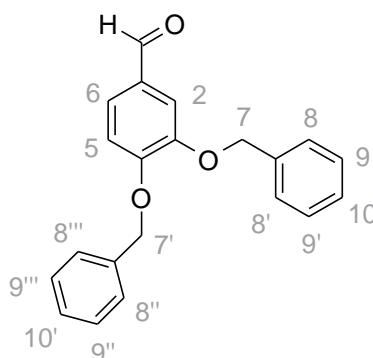
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : CDCl₃)

$\delta = 3.98$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 5.21$ (s, 2H, H₇); $\delta = 7.01$ (D, 1H, H₅, ³J₅₋₆ = 8.40 Hz); $\delta = 7.30-7.55$ (m, 7H, H₂, H₆, H₈, H_{8'}, H₉, H_{9'}, H₁₀); $\delta = 9.84$ (s, 1H, CHO)

✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{CHO})$: 2816 cm⁻¹; $\nu(\text{CH ar})$: 3040 cm⁻¹; $\nu(\text{C=O})$: 1680 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C ar})$: 1590, 1500 cm⁻¹

3,4-dibenzoyloxybenzaldehyde²¹¹ (4)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₂₁ H ₁₈ O ₃
Masse moléculaire :	318.38 g.mol ⁻¹
Point de fusion :	88-89°C (<i>litt</i> 79-81°C)
Aspect :	Solide blanc
Rendement :	70 %

Analyses :

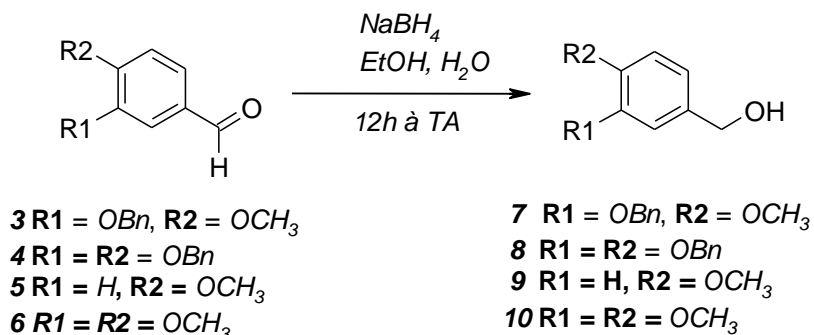
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ^1H** : (solvant : CDCl_3)

$\delta = 4.99$ (s, 2H, $\underline{\text{H}}_7$); $\delta = 5.01$ (s, 2H, $\underline{\text{H}}_7'$); $\delta = 6.85$ (d, 1H, $\underline{\text{H}}_2$, $^4J_{2-6} = 8.40$ Hz); $\delta = 7.40-7.18$ (m, 12H, $\underline{\text{H}}_5$, $\underline{\text{H}}_6$, $\underline{\text{H}}_8$, $\underline{\text{H}}_8''$, $\underline{\text{H}}_8'''$, $\underline{\text{H}}_8''''$, $\underline{\text{H}}_9$, $\underline{\text{H}}_9'$, $\underline{\text{H}}_9''$, $\underline{\text{H}}_9'''$, $\underline{\text{H}}_9''''$, $\underline{\text{H}}_{10}$, $\underline{\text{H}}_{10}'$); $\delta = 9.67$ (s, 1H, $\underline{\text{CHO}}$)

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

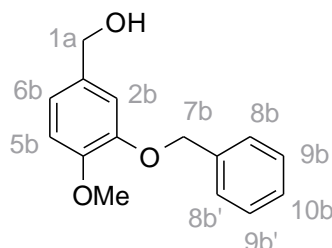
$\nu(\underline{\text{CHO}})$: 2819 cm^{-1} ; $\nu(\underline{\text{CH ar}})$: 3023 cm^{-1} ; $\nu(\underline{\text{C=O}})$: 1677 cm^{-1} ; $\nu(\underline{\text{C=C ar}})$: $1596, 1498 \text{ cm}^{-1}$

Réduction en alcool



Mode opératoire :

Les dérivés de benzaldéhyde (24 mmoles) sont solubilisés dans 50 ml d'éthanol et une solution de 17 mmoles de borohydrure de sodium solubilisé dans 15 ml d'eau est lentement ajoutée. Le mélange est ensuite agité 12h à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors acidifié à pH 5-7 avec de l'acide chlorhydrique 1N puis extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées, puis évaporées sous pression réduite. Les différents alcools sont obtenus par recristallisation dans un solvant approprié.

(3-Benzyloxy-4-méthoxyphényl)méthanol¹⁶⁰ (7)**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute :	C ₁₅ H ₁₆ O ₃
Masse moléculaire :	244.29 g.mol ⁻¹
Point de fusion :	69-71°C (litt 62-74°C)(eau/EtOH)
Aspect :	Solide blanc
Rendement :	86 %

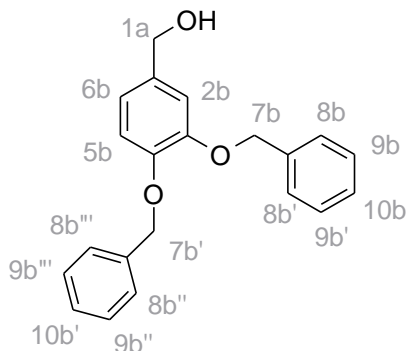
Analyses :

✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : CDCl₃)

$\delta = 3.90$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 4.58$ (s, 2H, H_{7b}); $\delta = 5.17$ (s, 2H, H_{1a}); $\delta = 6.85-7.00$ (m, 3H, H_{2b}, H_{5b}, H_{6b}); $\delta = 7.30-7.50$ (m, 5H, H_{8b}, H_{8b'}, H_{9b}, H_{9b'}, H_{10b}).

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{OH})$: 3200 cm⁻¹; $\nu(\text{CH})$: 3030 cm⁻¹; $\nu(\text{C}=\text{C})$: 1590, 1510 cm⁻¹

(3,4-dibenzyloxyphényl)méthanol²¹² (8)**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute :	C ₂₁ H ₂₀ O ₃
Masse moléculaire :	320.39 g.mol ⁻¹
Aspect :	Huile orangée
Rendement :	88 %

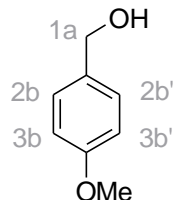
Analyses :

✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : CDCl₃)

$\delta = 4.57$ (s, 2H, H_{1a}); $\delta = 5.16$ (s, 2H, H_{7b}); $\delta = 5.17$ (s, 2H, H_{7b'}); $\delta = 6.87$ (Dd, 1H, H_{6b}, ³J_{6b-5b} = 8.10 Hz, ⁴J_{6b-2b} = 1.40 Hz); $\delta = 6.92$ (D, 1H, H_{5b}, ³J_{5b-6b} = 8.10 Hz); $\delta = 7.00$ (d, 1H, H_{2b}, ⁴J_{2b-6b} = 1.50 Hz); $\delta = 7.29-7.38$ (m, 6H, H_{8b}, H_{8b'}, H_{8b''}, H_{8b'''}, H_{10b}, H_{10b'}); $\delta = 7.43-7.47$ (m, 4H, H_{9b}, H_{9b'}, H_{9b''}, H_{9b'''})

✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{OH})$: 3281 cm^{-1} ; $\nu(\text{CH})$: 3026 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}=\text{C})$: 1605, 1514 cm^{-1}

(4-methoxyphényl)méthanol²¹³ (9)**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute : $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_2$
 Masse moléculaire : 139.18 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Aspect : Huile jaune
 Rendement : 92 %

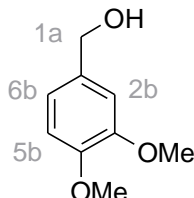
Analyses :

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ^1H : (solvant : CDCl_3)

$\delta = 3.82$ (s, 3H, OCH_3); $\delta = 4.60$ (s, 2H, H_{1a}); $\delta = 6.87$ (m, 2H, H_{3b} , $\text{H}_{3b'}$); $\delta = 7.38$ (m, 2H, H_{2b} , $\text{H}_{2b'}$)

✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{OH})$: 3279 cm^{-1} ; $\nu(\text{CH})$: 3019 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}=\text{C})$: 1603, 1505 cm^{-1}

(3,4-dimethoxyphényl)méthanol²¹⁴ (10)**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute : $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$
 Masse moléculaire : 168.19 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Aspect : Huile orangée
 Rendement : 70 %

Analyses :

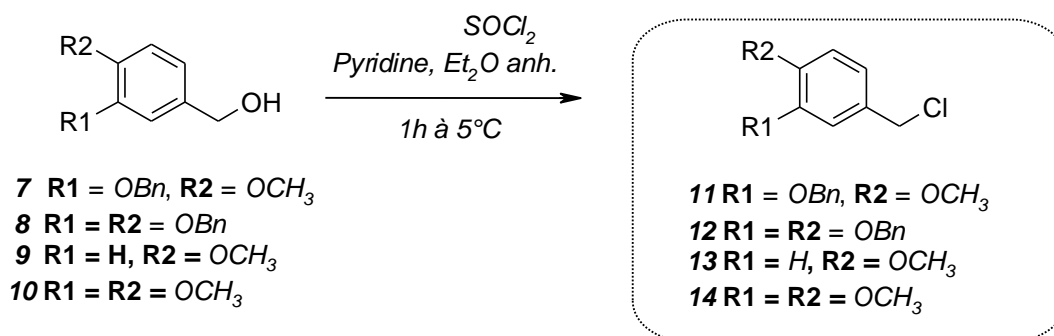
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ^1H : (solvant : CDCl_3)

$\delta = 3.83$ (2s, 6H, OCH_3); $\delta = 4.61$ (s, 2H, H_{1a}); $\delta = 6.80$ - 6.88 (m, 3H, H_{2b} , H_{5b} , H_{6b})

✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{OH})$: 3280 cm^{-1} ; $\nu(\text{CH})$: 3021 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}=\text{C})$: 1605, 1517 cm^{-1}

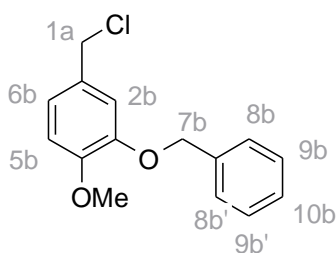
Préparation des chlorures de benzyle



Mode opératoire : Méthode A

Une solution de chlorure de thionyle (26 mmoles) dilué dans 20 ml d'éther est lentement ajoutée à une solution de 100 ml d'éther contenant les dérivés d'alcool (22 mmoles) et 0.5 ml de pyridine, tout en maintenant la température sous les 5°C. Le mélange est ensuite agité pendant 1h. Le milieu réactionnel est alors hydrolysé avec de la glace puis lavé à l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Les différents chlorures de benzyle obtenus sont utilisés bruts dans la réaction suivante.

Chlorure de 3-benzyloxy-4-méthoxybenzyle²¹⁵ (11)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₅ H ₁₅ O ₂ Cl
Masse moléculaire :	262.74 g.mol ⁻¹
Point de fusion :	76-78 °C (<i>litt.</i> 72-79°C)
Aspect :	Solide beige
Rendement :	92 %

Analyses :

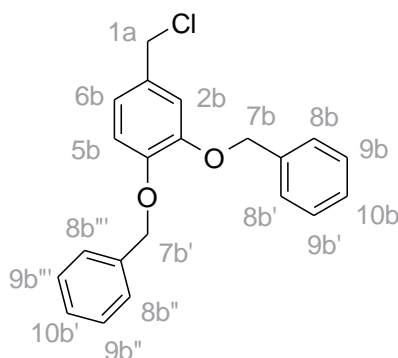
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : CDCl₃)

$\delta = 3.90$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 4.54$ (s, 2H, H_{7b}); $\delta = 5.17$ (s, 2H, H_{1a}); $\delta = 6.85-7.00$ (m, 3H, H_{2b}, H_{5b}, H_{6b}); $\delta = 7.30-7.50$ (m, 5H, H_{8b}, H_{8b'}, H_{9b}, H_{9b'}, H_{10b})

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{CH ar}) : 3030 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=C ar}) : 1590, 1500 \text{ cm}^{-1}$

Chlorure de 3,4-dibenzyloxybenzyle²¹⁶ (12)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₂₁ H ₁₉ O ₂ Cl
Masse moléculaire :	338.84 g.mol ⁻¹
Aspect :	Huile jaune
Rendement :	86 %

Analyses :

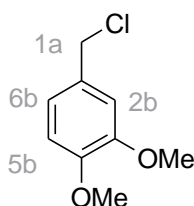
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ^1H** : (solvant : CDCl_3)

$\delta = 4.50$ (s, 2H, $\underline{\text{H}}_{1\text{a}}$); $\delta = 4.56$ (2s, 4H, $\underline{\text{H}}_{7\text{b}}$, $\underline{\text{H}}_{7\text{b}'}$); $\delta = 6.90-7.00$ (m, 3H, $\underline{\text{H}}_{2\text{b}}$, $\underline{\text{H}}_{5\text{b}}$, $\underline{\text{H}}_{6\text{b}}$); $\delta = 7.30-7.50$ (m, 10H, $\underline{\text{H}}_{8\text{b}}$, $\underline{\text{H}}_{8\text{b}'}$, $\underline{\text{H}}_{8\text{b}''}$, $\underline{\text{H}}_{8\text{b}'''}$, $\underline{\text{H}}_{9\text{b}}$, $\underline{\text{H}}_{9\text{b}'}$, $\underline{\text{H}}_{9\text{b}''}$, $\underline{\text{H}}_{9\text{b}'''}$, $\underline{\text{H}}_{10\text{b}}$, $\underline{\text{H}}_{10\text{b}'}$)

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{CH})$: 2995 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}=\text{C})$: $1601, 1495\text{ cm}^{-1}$

Chlorure de 3,4-dimethoxybenzyle²¹⁷ (14)

**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute :	$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Cl}$
Masse moléculaire :	186.64 g.mol^{-1}
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	$48-50^\circ\text{C}$ (litt. $50-51^\circ\text{C}$)
Rendement :	84 %

Analyses :

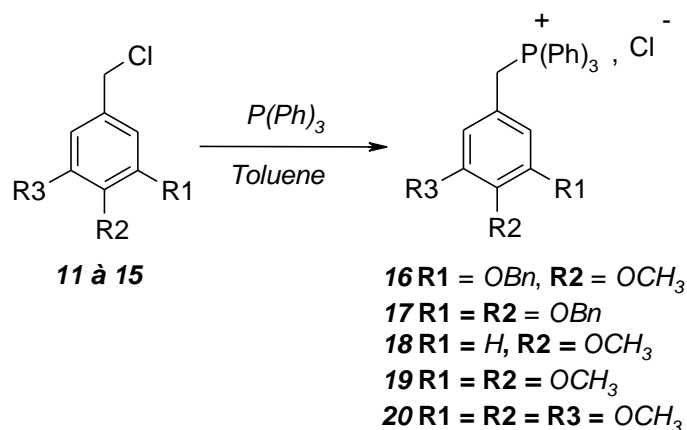
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ^1H** : (solvant : CDCl_3)

$\delta = 3.85$ (s, 3H, OCH_3); $\delta = 3.87$ (s, 3H, OCH_3); $\delta = 4.54$ (s, 2H, $\underline{\text{H}}_{1\text{a}}$); $\delta = 6.83-6.88$ (m, 3H, $\underline{\text{H}}_{2\text{b}}$, $\underline{\text{H}}_{5\text{b}}$, $\underline{\text{H}}_{6\text{b}}$)

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{CH})$: 3010 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}=\text{C})$: $1593, 1514\text{ cm}^{-1}$

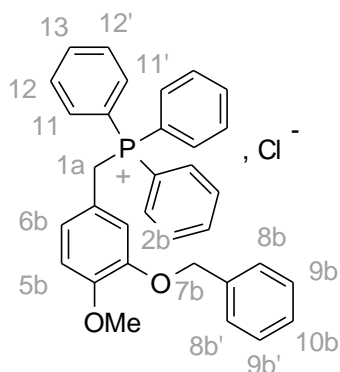
Préparation des chlorures de phosphonium



Mode opératoire:

Le chlorure de benzyle correspondant (84 mmoles) est solubilisé dans 110 ml de toluène, avant l'ajout de la triphénylphosphine (100 mmoles). Le mélange réactionnel est alors agité 24h au reflux jusqu'à précipitation du phosphonium qui est alors essoré, lavé avec de l'éther diéthylique puis séché au dessiccateur.

Chlorure de 3-benzyloxy-4-methoxybenzyle triphénylphosphonium²¹⁸ (16)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₃₃ H ₃₀ O ₂ PCl
Masse moléculaire :	524.5 g.mol ⁻¹
Point de fusion :	237-239°C (<i>litt.</i> 239-240°C)
Aspect :	Solide blanc
Rendement :	74 %

Analyses :

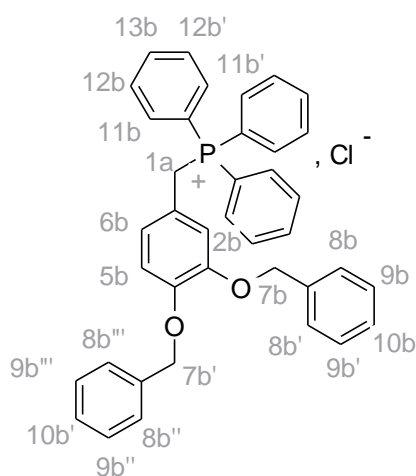
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 3.71$ (s, 3H, OCH₃) ; $\delta = 4.56$ (s, 2H, H_{7b}) ; $\delta = 5.04$ (s, 2H, H_{1a}) ; $\delta = 6.50$ (d, 1H, H_{2b}, ⁴J_{2b-6b} = 2.05 Hz) ; $\delta = 6.60$ (m, 2H, H_{8b}, H_{8b'}) ; $\delta = 6.85$ (D, 1H, H_{5b}, ³J_{5b-6b} = 8.18 Hz) ; $\delta = 7.25$ (Dd, 1H, H_{6b}, ³J_{6b-5b} = 8.18 Hz, ⁴J_{6b-2b} = 2.05 Hz) ; $\delta = 7.30-7.40$ (m, 3H, H_{9b}, H_{9b'}, H_{10b}) ; $\delta = 7.75-7.80$ (m, 12H, H_{11b}, H_{11b'}, H_{12b}, H_{12b'}) ; $\delta = 7.90$ (m, 3H, H_{13b}).

✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{CH})$: 3041 cm⁻¹ ; $\nu(\text{C}=\text{C})$: 1594, 1517 cm⁻¹

Chlorure de 3,4-dibenzyloxybenzyle triphénylphosphonium²¹⁹ (17)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₃₉ H ₃₅ O ₂ PCl
Masse moléculaire :	600.50 g.mol ⁻¹
Point de fusion :	238-240°C (<i>litt.</i> 236-240°C)
Aspect :	Solide blanc
Rendement :	80 %

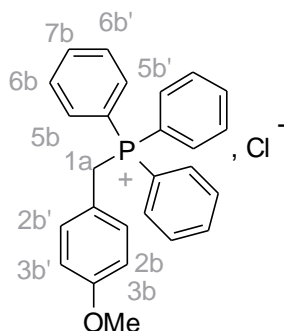
Analyses :

✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : DMSO)

$\delta = 4.54$ (s, 2H, H_{7b}) ; $\delta = 4.56$ (s, 2H, H_{7b'}) ; $\delta = 5.01$ (s, 2H, H_{1a}) ; $\delta = 6.50$ (d, 1H, H_{2b}, ⁴J_{2b-6b} = 2.10 Hz) ; $\delta = 6.83$ (D, 1H, H_{5b}, ³J_{5b-6b} = 8.20 Hz) ; $\delta = 7.25$ (Dd, 1H, H_{6b}, ³J_{6b-5b} = 8.20 Hz, ⁴J_{6b-2b} = 2.10 Hz) ; $\delta = 7.32-7.43$ (m, 10H, H_{8b}, H_{8b'}, H_{8b''}, H_{8b'''}, H_{10b}, H_{9b}, H_{9b'}, H_{9b''}, H_{9b'''}, H_{10b'}) ; $\delta = 7.75-7.80$ (m, 15H, H_{11b}, H_{11b'}, H_{12b}, H_{12b'}, H_{13b})

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{CH}) : 3025 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C}=\text{C}) : 1597, 1505 \text{ cm}^{-1}$

***Chlorure de 4-méthoxybenzyle triphénylphosphonium*¹⁶³ (18)****Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute :	C ₂₆ H ₂₄ OPCl
Masse moléculaire :	418.5 g.mol ⁻¹
Point de fusion :	243-245 °C (<i>litt.</i> 234-300°C)
Aspect :	Solide blanc
Rendement :	79 %

Analyses :

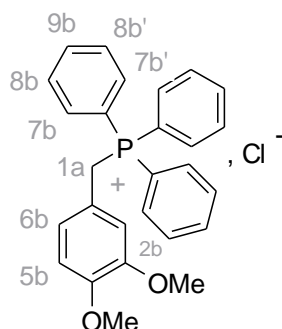
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : DMSO)

$\delta = 3.69$ (s, 3H, OCH₃) ; $\delta = 5.11$ (m, 2H, H_{1a}) ; $\delta = 6.80$ (m, 2H, H_{3b}, H_{3b'}) ; $\delta = 6.90$ (m, 2H, H_{2b}, H_{2b'}) ; $\delta = 7.60$ (m, 6H, H_{6b}, H_{6b'}) ; $\delta = 7.75$ (m, 6H, H_{5b}, H_{5b'}) ; $\delta = 7.95$ (m, 3H, H_{7b}).

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{CH ar}) : 3035 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C}=\text{C ar}) : 1604, 1503 \text{ cm}^{-1}$

Chlorure de 3,4-dimethoxybenzyle triphénylphosphonium²²⁰ (19)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	$C_{27}H_{27}O_2PCl$
Masse moléculaire :	$448.50 \text{ g.mol}^{-1}$
Point de fusion :	$224-226^\circ\text{C}$ (<i>litt.</i> $237-139^\circ\text{C}$)
Aspect :	Solide blanc
Rendement :	70 %

Analyses :

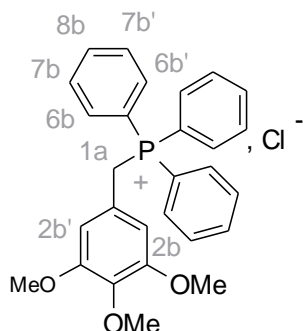
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ^1H : (solvant : DMSO)

$\delta = 3.55$ (s, 3H, OCH_3) ; $\delta = 3.81$ (s, 3H, OCH_3) ; $\delta = 6.62$ (s, 2H, H_{1a}) ; $\delta = 6.62-6.70$ (m, 3H, H_{2b} , H_{5b} , H_{6b}) ; $\delta = 7.66-7.73$ (m, 15H, H_{7b} , $\text{H}_{7b'}$, H_{8b} , $\text{H}_{8b'}$, H_{9b})

✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{CH})$: 3020 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}=\text{C})$: $1602, 1516 \text{ cm}^{-1}$

Chlorure de 3,4,5-trimethoxybenzyle triphénylphosphonium²²¹ (20)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	$C_{28}H_{29}O_3PCl$
Masse moléculaire :	$478.70 \text{ g.mol}^{-1}$
Point de fusion :	$222-223^\circ\text{C}$ (<i>litt.</i> $222-223^\circ\text{C}$)
Aspect :	Solide blanc
Rendement :	70 %

Analyses :

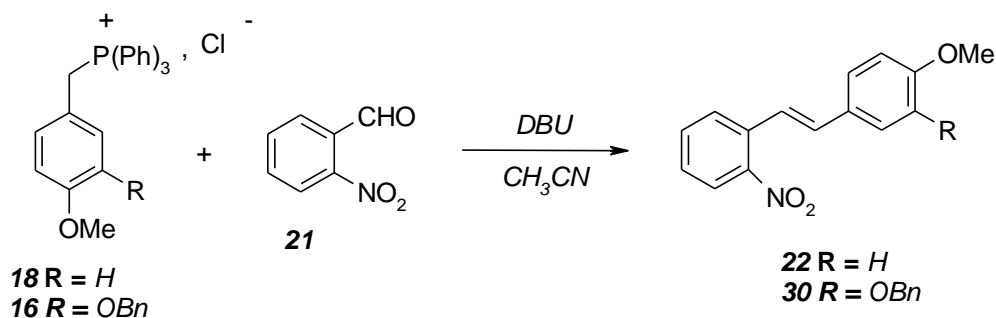
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ^1H** : (solvant : DMSO)

$\delta = 3.37$ (s, 9H, OCH_3); $\delta = 4.97$ (s, 2H, H_{1a}) ; $\delta = 6.18$ (m, 2H, H_{2b} , $\text{H}_{2b'}$) ; $\delta = 7.68-7.73$ (m, 15H, H_{6b} , $\text{H}_{6b'}$, H_{7b} , $\text{H}_{7b'}$, H_{8b})

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{CH})$: 3020 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}=\text{C})$: 1602, 1516 cm^{-1}

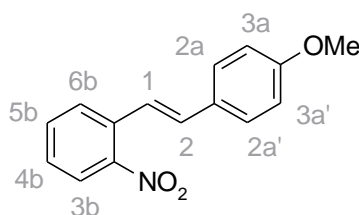
Préparation des 2-aryléthylanilines : réaction de Wittig



Mode opératoire général : Méthode B

Le 2-nitrobenzaldéhyde (16.5 mmoles) et les chlorures de phosphonium correspondants (19.8 mmoles) sont solubilisés dans 330 ml d'acétonitrile avant l'ajout au goutte à goutte de la DBU (24.8 mmoles). Le mélange réactionnel est ensuite porté au reflux pendant 24h puis acidifié avec de l'acide chlorhydrique 1N pour piéger la base. La phase organique est ensuite extraite à l'acétate d'éthyle puis séchée sur sulfate de sodium, filtrée et enfin évaporée sous pression réduite. Le produit d'intérêt est alors purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant au dichlorométhane.

1-[2-(4-méthoxyphényl)vinyl]-2-nitrobenzène²²² (22)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₅ H ₁₃ NO ₃
Masse moléculaire :	255.28 g.mol ⁻¹
Point de fusion :	88-90°C (<i>litt.</i> 88-90°C)
Aspect :	Solide blanc
Rendement :	89 %

Analyses :

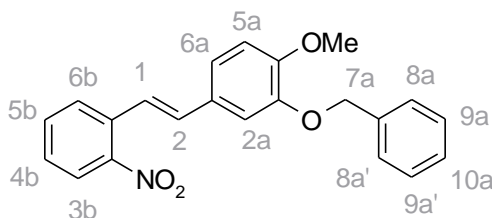
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : CDCl₃)

$\delta = 3.85$ (s, 3H, OCH₃) ; $\delta = 6.70-6.80$ (m, 3H, H_{6b}, H_{3a}, H_{3a'}) ; $\delta = 6.95-7.10$ (m, 4H, H_{2a}, H_{2a'}, H₂, H₁) ; $\delta = 7.30-7.95$ (m, 3H, H_{3b}, H_{4b}, H_{5b})

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{CH})$: 3060.4 cm⁻¹; $\nu(\text{C}=\text{C})$: 1601.3, 1509 cm⁻¹; $\nu(\text{NO}_2)$: 1561,1 cm⁻¹

1-[2-(3-benzyloxy-4-méthoxyphényl)vinyl]-2-nitrobenzène (30)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₂₂ H ₁₉ NO ₄
Masse Moléculaire :	361.40 g.mol ⁻¹
Aspect :	Huile rosée
Rendement :	82 %

Analyses :

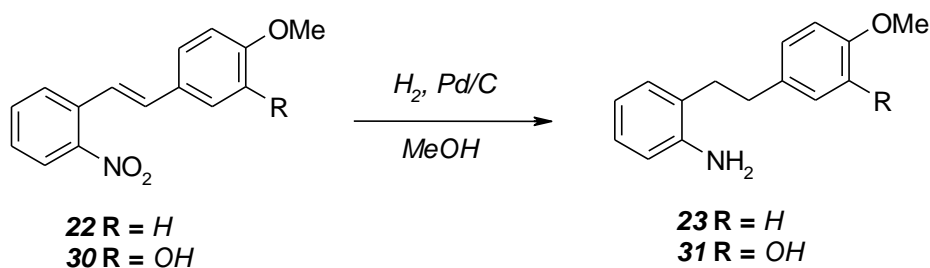
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : CDCl₃)

$\delta = 3.85$ (s, 3H, OCH₃) ; $\delta = 4.56$ (s, 2H, H_{7a}) ; $\delta = 6.60-6.70$ (m, 3H, H_{6b}, H_{8a}, H_{8a'}) ; $\delta = 6.80-6.95$ (m, 3H, H_{2a}, H_{5a}, H_{6a}) ; $\delta = 7.10$ (m, 2H, H₁, H₂) ; $\delta = 7.30-7.95$ (m, 6H, H_{3b}, H_{4b}, H_{5b}, H_{9a}, H_{9a'}, H_{10a})

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{CH})$: 3031 cm⁻¹; $\nu(\text{C}=\text{C})$: 1598.6, 1514.1 cm⁻¹; $\nu(\text{NO}_2)$: 1454.5 cm⁻¹

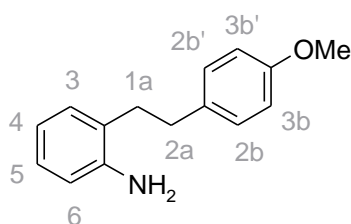
Préparation des 2-aryléthylanilines : réduction catalytique



Mode opératoire général : Méthode C

Les dérivés nitrés (14.1 mmoles) sont solubilisés dans 350 ml de méthanol puis 10% en masse de palladium sur charbon est ajouté. Le mélange réactionnel est ensuite agité sous pression atmosphérique d'hydrogène à température ambiante pendant 24h. Le milieu est alors filtré sur célite pour éliminer le palladium puis le filtrat est évaporé sous pression réduite. Les composés correspondants sont alors purifiés par recristallisation dans un solvant approprié.

2-[2-(4-méthoxyphényl)-éthyl]-phénylamine²²³ (23)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₅ H ₁₇ NO
Masse moléculaire :	227.31 g.mol ⁻¹
Point de fusion :	55-57°C (<i>litt.</i> 60-61°C)(<i>éther diisopropylique</i>)
Aspect :	Solide rosé
Rendement :	80 %

Analyses :

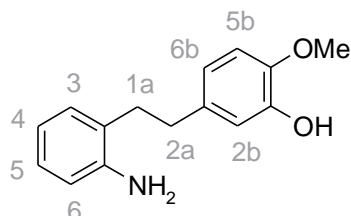
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : CDCl₃)

$\delta = 2.85$ (m, 4H, H_{1a}, H_{2a}) ; $\delta = 3.4-3.8$ (m, 2H, NH₂) ; $\delta = 3.80$ (s, 3H, OCH₃) ; $\delta = 6.65$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₅ = 8.18 Hz, ⁴J₆₋₄ = 1.16 Hz) ; $\delta = 6.75$ (Td, 1H, H₄, ³J₄₋₅ = 6.73 Hz, ⁴J₄₋₆ = 1.16 Hz) ; $\delta = 6.85$ (m, 2H, H_{3b}, H_{3b'}) ; $\delta = 7.05-7.15$ (m, 4H, H_{2b}, H_{2b'}, H₃, H₅)

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{NH}_2)$: 3358, 3446 cm⁻¹; $\nu(\text{CH})$: 3023 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C})$: 1615, 1511 cm⁻¹

2-[2-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)-éthyl]-phénylamine (31)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂
Masse moléculaire :	243.31 g.mol ⁻¹
Point de fusion :	120-122°C (<i>éther diisopropylique</i>)
Aspect :	Solide beige
Rendement :	91 %

Analyses :

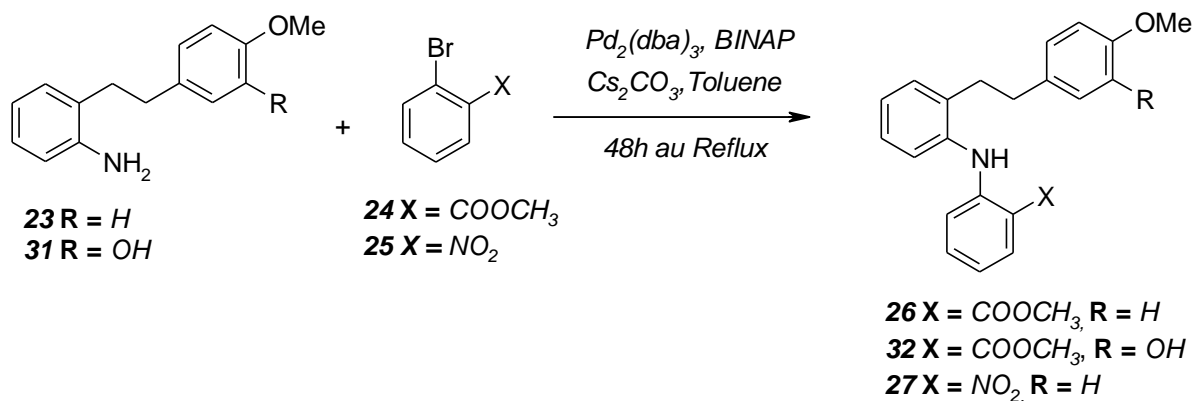
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : CDCl₃)

$\delta = 2.85$ (m, 4H, H_{1a}, H_{2a}) ; $\delta = 3.6-3.8$ (m, 2H, NH₂) ; $\delta = 3.87$ (s, 3H, OCH₃) ; $\delta = 5.60$ (s, 1H, OH) ; $\delta = 6.65-6.85$ (m, 5H, H_{2b}, H_{5b}, H_{6b}, H₄, H₆) ; $\delta = 7.05-7.20$ (m, 2H, H₃, H₅)

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{NH}_2)$: 3383, 3290 cm⁻¹; $\nu(\text{OH})$: 3290 cm⁻¹; $\nu(\text{CH})$: 3005 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C})$: 1594, 1495 cm⁻¹

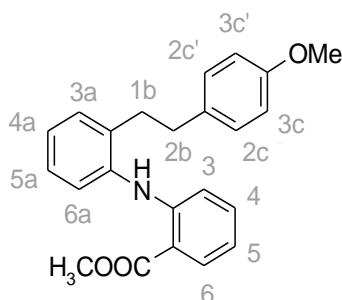
Amination de Buchwald-Hartwig



Mode opératoire général :

Une solution contenant respectivement 4 mmoles d'amine et d'ester, 5.5 mmoles de carbonate de césium, et 0.01 équivalent de palladium dibenzilidèneacétone et de BINAP dans le toluène, est agitée au reflux pendant 20h sous atmosphère inerte d'argon. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est alors séchée sur sulfate de sodium, filtrée, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est enfin repris par l'éther éthylique saturé d'acide chlorhydrique gazeux, afin de faire précipiter le chlorhydrate de l'amine de départ. La solution est filtrée puis évaporée. Les composés d'intérêt sont purifiés par recristallisation dans un solvant approprié.

2-{2-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]phénylamino}benzoate de méthyle (26)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	$C_{23}H_{23}NO_3$
Masse moléculaire :	$361.44 \text{ g.mol}^{-1}$
Point de fusion :	$86-88 \text{ }^\circ\text{C}$ (éther diisopropylique)
Aspect :	Solide jaune
Rendement :	66 %

Analyses :

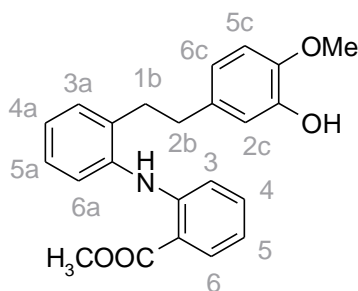
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ^1H : (solvant : CDCl_3)

$\delta = 2.88$ (m, 4H, H_{1b} , H_{2b}) ; $\delta = 3.77$ (s, 3H, OCH_3) ; $\delta = 3.94$ (s, 3H, COOCH_3) ; $\delta = 6.70$ (Td, 1H, H_{4a} , $^3\text{J}_{4a-5a} = 7.10 \text{ Hz}$, $^4\text{J}_{4a-6a} = 1.17 \text{ Hz}$) ; $\delta = 6.85$ (m, 2H, H_{3c} , $\text{H}_{3c'}$) ; $\delta = 6.90$ (Dd, 1H, H_{6a} , $^3\text{J}_{6a-5a} = 8.42 \text{ Hz}$, $^4\text{J}_{6a-4a} = 1.17 \text{ Hz}$) ; $\delta = 7.10$ (m, 2H, H_{2c} , $\text{H}_{2c'}$) ; $\delta = 7.20-7.70$ (m, 5H, H_{3a} , H_{5a} , H_3 , H_4 , H_5) ; $\delta = 8.00$ (Dd, 1H, H_6 , $^3\text{J}_{6-5} = 6.44 \text{ Hz}$, $^4\text{J}_{6-4} = 1.75 \text{ Hz}$) ; $\delta = 9.20$ (s, 1H, NH)

✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{NH})$: 3315 cm^{-1} ; $\nu(\text{CH})$: 2942 cm^{-1} ; $\nu(\text{C=O})$: 1676 cm^{-1} ; $\nu(\text{C=C})$: $1589, 1510 \text{ cm}^{-1}$

2-{2-[2-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)-éthyl]phénylamino}benzoate de méthyle (32)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute:	$C_{23}H_{23}NO_4$
Masse moléculaire :	$377.44 \text{ g.mol}^{-1}$
Point de fusion :	$141-143 \text{ }^\circ\text{C}$ (éther diisopropylique)
Aspect :	Solide marron
Rendement :	52 %

Analyses :

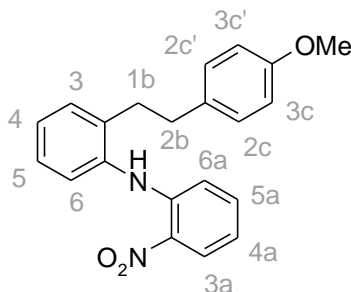
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ^1H** : (solvant : CDCl_3)

$\delta = 2.86$ (m, 4H, H_{1b} , H_{2b}) ; $\delta = 3.84$ (s, 3H, OCH_3) ; $\delta = 3.94$ (s, 3H, COOCH_3) ; $\delta = 6.60-6.75$ (m, 3H, H_{4a} , H_{6a} , H_{5c}) ; $\delta = 6.80$ (d, 1H, H_{2c} , $^4\text{J}_{2c-6c} = 1.75$ Hz) ; $\delta = 6.90$ (D, 1H, H_{6c} , $^3\text{J}_{6c-5c} = 7.89$ Hz, $^4\text{J}_{6c-2c} = 1.75$ Hz) ; $\delta = 7.10-7.40$ (m, 5H, H_{3a} , H_{5a} , H_3 , H_4 , H_5) ; $\delta = 8.00$ (Dd, 1H, H_6 , $^3\text{J}_{6-5} = 6.43$ Hz, $^4\text{J}_{6-4} = 1.75$ Hz) ; $\delta = 9.40$ (s, 1H, NH)

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{NH})$: 3428 cm^{-1} ; $\nu(\text{OH})$: 3318 cm^{-1} ; $\nu(\text{CH})$: 3001 cm^{-1} ; $\nu(\text{C=C})$: $1585, 1512\text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=O})$: 1684 cm^{-1}

2-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-N-(2-nitrophényl)-aniline (27)

**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute :	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$
Masse moléculaire :	$348.41\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Aspect :	Huile rouge
Rendement :	57 %

Analyses :

✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ^1H** : (solvant : CDCl_3)

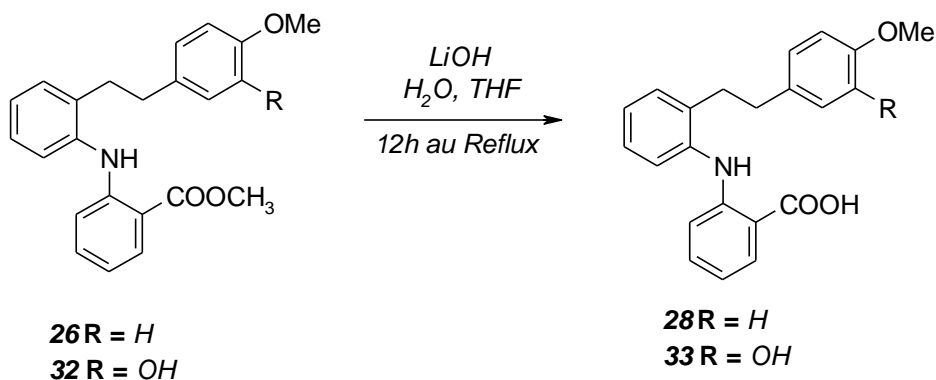
$\delta = 2.85$ (m, 4H, H_{1b} , H_{2b}) ; $\delta = 3.80$ (s, 3H, OCH_3) ; $\delta = 6.75$ (m, 3H, H_{3c} , $\text{H}_{3c'}$, H_4) ; $\delta = 6.82$ (Dd, 1H, H_6 , $^3\text{J}_{6-5} = 8.85$ Hz, $^4\text{J}_{6-4} = 1.50$ Hz) ; $\delta = 7.00$ (m, 2H, H_{2c} , $\text{H}_{2c'}$) ; $\delta = 7.20-7.40$ (m, 5H, H_3 , H_5 , H_{6a} , H_{5a} , H_{4a}) ; $\delta = 8.20$ (Dd, 1H, H_{3a} , $^3\text{J}_{3a-4a} = 8.77$ Hz, $^4\text{J}_{3a-5a} = 1.76$ Hz) ; $\delta = 9.30$ (s, 1H, NH)

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{NH})$: 3355 cm^{-1} ; $\nu(\text{CH})$: 3100 cm^{-1} ; $\nu(\text{NO}_2)$: 1760 cm^{-1} ; $\nu(\text{C=C})$: $1590, 1480\text{ cm}^{-1}$

Obtention des acridinones

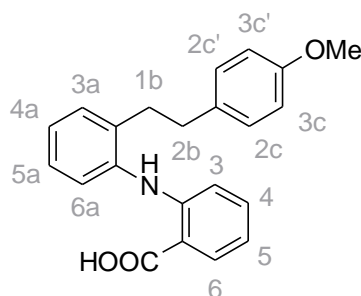
Saponification des esters



Mode opératoire général :

L'ester (26.3 mmoles) est solubilisé dans 20 ml de tétrahydrofurane puis 10 ml d'eau et 13.15 mmoles d'hydroxyde de lithium sont ajoutés. Le mélange est porté au reflux pendant 20h puis le tétrahydrofurane est évaporé. L'acide chlorhydrique 1N est alors ajouté au résidu et le précipité obtenu est essoré. Les composés d'intérêt sont enfin purifiés par recristallisation dans un solvant approprié.

Acide 2-{2-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]phénylamino}benzoïque (28)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	$C_{22}H_{21}NO_3$
Masse moléculaire :	$347.42 \text{ g.mol}^{-1}$
Point de fusion :	$173-175^\circ\text{C}$ (éther diisopropylique)
Aspect :	Solide marron
Rendement :	77 %

Analyses :

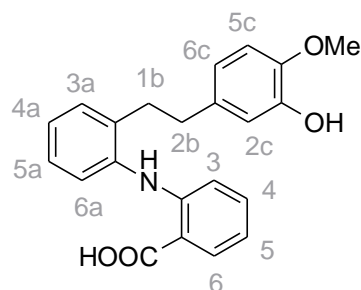
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ^1H : (solvant : CDCl_3)

$\delta = 2.89$ (m, 4H, H_{1b} , H_{2b}) ; $\delta = 3.75$ (s, 3H, OCH_3) ; $\delta = 6.70$ (Td, 1H, H_{4a} , $^3\text{J}_{4a-5a} = 6.73 \text{ Hz}$, $^4\text{J}_{4a-6a} = 0.87 \text{ Hz}$) ; $\delta = 6.78$ (m, 2H, H_{3c} , $\text{H}_{3c'}$) ; $\delta = 6.87$ (D, 1H, H_{6a} , $^3\text{J}_{6a-5a} = 8.30 \text{ Hz}$, $^4\text{J}_{6a-4a} = 0.87 \text{ Hz}$) ; $\delta = 7.05$ (m, 2H, H_{2c} , $\text{H}_{2c'}$) ; $\delta = 7.15$ (Td, 1H, H_{5a} , $^3\text{J}_{5a-6a} = 8.30 \text{ Hz}$, $^4\text{J}_{5a-3a} = 1.50 \text{ Hz}$) ; $\delta = 7.20-7.40$ (m, 4H, H_{3a} , H_3 , H_4 , H_5) ; $\delta = 8.00$ (Dd, 1H, H_6 , $^3\text{J}_{6-5} = 8.19 \text{ Hz}$, $^4\text{J}_{6-4} = 1.76 \text{ Hz}$) ; $\delta = 9.20$ (s, 1H, NH)

✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{NH})$: 3544 cm^{-1} ; $\nu(\text{OH})$: 3331 cm^{-1} ; $\nu(\text{CH})$: 2917 cm^{-1} ; $\nu(\text{C=O})$: 1648 cm^{-1} , $\nu(\text{C=C})$: 1576 , 1511 cm^{-1}

Acide 2-{2-[2-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)éthyl]phénylamino}benzoïque (33)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	$C_{22}H_{21}NO_4$
Masse moléculaire :	$363.42 \text{ g.mol}^{-1}$
Point de fusion :	$55-57^\circ\text{C}$ (éther diisopropylique)
Aspect :	Solide marron clair

Rendement : 60%

Analyses :

✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ^1H :** (solvant : CDCl_3)

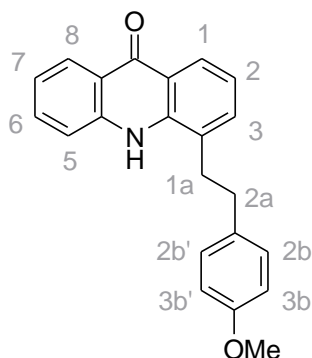
$\delta = 2.85$ (m, 4H, H_{1b} , H_{2b}) ; $\delta = 3.85$ (s, 3H, OCH_3) ; $\delta = 6.60$ (Dd, 1H, H_{6a} , $^3\text{J}_{6a-5a} = 8.60$ Hz, $^4\text{J}_{6a-4a} = 2.15$ Hz) ; $\delta = 6.65-6.80$ (m, 3H, H_{2c} , H_{5c} , H_{6c}) ; $\delta = 6.85$ (T, 1H, H_{4a} , $^3\text{J}_{4a-5a} = 8.19$ Hz, $^4\text{J}_{4a-6a} = 2.15$ Hz) ; $\delta = 7.10-7.40$ (m, 5H, H_{3a} , H_{5a} , H_3 , H_4 , H_5) ; $\delta = 8.00$ (D, 1H, H_6 , $^3\text{J}_{6-5} = 7.75$ Hz) ; $\delta = 9.25$ (s, 1H, NH)

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{NH})$: 3418 cm^{-1} ; $\nu(\text{OH})$: 3359 cm^{-1} ; $\nu(\text{CH})$: 2928 cm^{-1} ; $\nu(\text{C=C})$: $1583, 1512\text{ cm}^{-1}$

Cyclisation

4-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]acridin-9(10H)-one (29)



Réactifs:

Acide 2-{2-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]phénylamino}benzoïque (28)	0.25 g	(0.74 mmoles)
Acide polyphosphorique (PPA)	1.00 g	(2.9 mmoles)
Pentoxyde de phosphore (P ₂ O ₅)	0.13 g	(0.93 mmoles)
Xylène		5 ml

Mode opératoire:

1 équivalent d'acide benzoïque, 4 équivalents de PPA et 1.2 équivalents de P₂O₅ sont ajoutés dans cet ordre et solubilisés dans le xylène. Le mélange est chauffé à 90°C pendant 3h. Le xylène est ensuite décanté, et le résidu obtenu est lavé plusieurs fois à l'éther de pétrole puis repris à l'eau, et alcalinisé avec la soude 1N jusque pH 8. Le précipité formé est alors essoré puis recristallisé dans un solvant approprié.

Caractéristiques de la molécule:

Formule brute :	C ₂₂ H ₁₉ NO ₂
Masse moléculaire :	329.40 mol ⁻¹
Point de fusion :	251-253°C (éthanol)
Aspect :	Solide jaune
Rendement :	56 %

Analyses :

- ✓ LCMS (APCI⁺) : m/z = 330.1 [M + H]⁺
- ✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : CDCl₃)

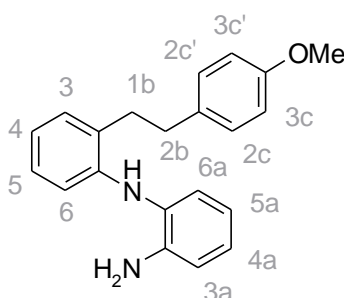
$\delta = 3.14$ (m, 4H, H_{1a}, H_{2a}) ; $\delta = 3.70$ (s, 3H, OCH₃) ; $\delta = 6.80$ (m, 2H, H_{3b}, H_{3b'}) ; $\delta = 7.06$ (m, 3H, H_{2b}, H_{2b'}, H₅) ; $\delta = 7.23$ (m, 2H, H₇, NH) ; $\delta = 7.52$ (Dd, 1H, H₃, ³J₃₋₂ = 7.25 Hz, ⁴J₃₋₁ = 1.30 Hz) ; $\delta = 7.60$ (m, 2H, H₂, H₆) ; $\delta = 8.41$ (m, 2H, H₁, H₈)

- ✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{NH})$: 3356 cm⁻¹ ; $\nu(\text{CH})$: 2926 cm⁻¹ ; $\nu(\text{C=O})$: 1678 cm⁻¹ ; $\nu(\text{C=C})$: 1596, 1511 cm⁻¹

Obtention des dioxophénothiazines

2-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-N-(2-aminophényl)-aniline (35)



Réactifs :

2-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-N-(2-nitrophényl)-aniline (27)	1.25 g (3.6 mmoles)
Nickel de Raney	0.12 g
Ethanol	250 ml

Mode opératoire : Méthode C

Le Pd/C à 10% est remplacé par le Nickel de Raney.

Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O
Masse moléculaire :	318.42 g.mol ⁻¹
Point de fusion :	77-78°C
Aspect :	Solide blanc
Rendement :	96%

Analyses :

✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : CDCl₃)

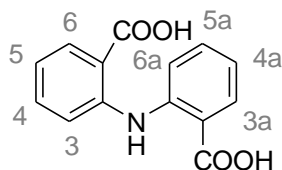
$\delta = 2.95$ (m, 4H, H_{1b}, H_{2b}), $\delta = 3.63$ (m, 2H, NH₂) ; $\delta = 3.80$ (s, 3H, OCH₃) ; $\delta = 4.88$ (s, 1H, NH) ; $\delta = 6.60$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₅ = 7.90 Hz, ⁴J₆₋₄ = 1.48 Hz) ; $\delta = 6.70-6.90$ (m, 6H, H_{3c}, H_{3c'}, H_{3a}, H_{4a}, H_{5a}, H_{6a}) ; $\delta = 7.0$ (Td, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.90 Hz, ⁴J₄₋₆ = 1.48 Hz) ; $\delta = 7.10$ (m, 3H, H_{2c}, H_{2c'}, H₅) ; $\delta = 7.20$ (Dd, 1H, H₃, ³J₃₋₄ = 7.90 Hz, ⁴J₃₋₅ = 1.52 Hz)

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{NH}_2)$: 3690 cm⁻¹, $\nu(\text{CH})$: 3050 cm⁻¹, $\nu(\text{C}=\text{C})$: 1590, 1480 cm⁻¹

Synthèse de l'acide 10H-acridinone-1-carboxylique

*Acide N-(2-carboxyphényl)anthranilique*²²⁴ (39)



Réactifs :

Acide 2-chlorobenzoïque (38)	1.00 g	(6.4 mmoles)
Acide 2-aminobenzoïque (37)	1.75 g	(13 mmoles)
Bicarbonate de potassium	0.88 g	(6.4 mmoles)
Cuivre en poudre	0.03 g	
Diméthylformamide	10ml	

Mode opératoire :

L'ensemble des réactifs est ajouté dans le diméthylformamide et le mélange est porté au reflux 2h. Un volume de 20 ml d'acide chlorhydrique 6N est ensuite ajouté et le milieu est agité 12h. Un volume équivalent d'eau est enfin ajouté et le précipité obtenu est essoré puis lavé à l'eau.

Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₄ H ₁₁ O ₄ N
Masse moléculaire :	257.25 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide marron
Point de fusion :	317-319°C (<i>litt.</i> 289-320°C)
Rendement :	82 %

Analyses :

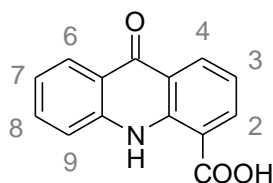
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 6.94$ (m, 2H, H₃, H_{6a}); $\delta = 7.40-7.55$ (m, 4H, H₄, H₅, H_{4a}, H_{5a}); $\delta = 7.90$ (m, 2H, H₆, H_{3a}); $\delta = 10.80$ (s, 1H, NH); $\delta = 13.00$ (s, 2H, OH)

✓ Spectrométrie Infrarouge

ν (OH) : 3400 cm⁻¹; ν (NH) : 3336 cm⁻¹; ν (CH Ar) : 2870 cm⁻¹; ν (C=O) : 1667 cm⁻¹; ν (C=C Ar) : 1570, 1523 cm⁻¹

*Acide 10H-acridinone-1-carboxylique*²²⁵ (40)



Réactifs :

Acide N-(2-carboxyphényl)anthranilique (39)	0.6 g	(2.3 mmoles)
Acide sulfurique	5 ml	

Mode opératoire :

L'acide N-(2-carboxyphényl)anthranilique (**39**) est solubilisé dans l'acide sulfurique et le mélange est chauffé 4h à 100°C. Le milieu réactionnel est alors refroidi puis versé sur de la glace. Le précipité obtenu est essoré puis lavé à l'eau. Ce solide est ensuite dissous dans de la soude 2N et filtré. Le filtrat est enfin acidifié avec de l'acide acétique glacial jusqu'à précipitation du produit d'intérêt qui est essoré et lavé enfin à l'éthanol.

Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₄ H ₉ O ₃ N
Masse moléculaire :	239.23 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide jaune
Point de fusion :	338-340°C (<i>litt.</i> 321-343°C)
Rendement :	72 %

Analyses :

✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : DMSO)

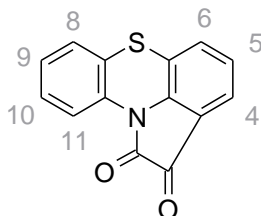
$\delta = 7.27-7.37$ (m, 2H, H₈, H₉) ; $\delta = 7.76$ (m, 2H, H₃, H₇) ; $\delta = 8.23$ (D, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 8.03 Hz) ;
 $\delta = 8.44$ (Dd, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.60 Hz, ⁴J₄₋₂ = 1.76 Hz) ; $\delta = 8.50$ (Dd, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 7.95 Hz, ⁴J₂₋₄ = 1.76 Hz) ; $\delta = 12.3$ (s, 1H, NH)

✓ **Spectrométrie Infrarouge**

ν (OH) : 3600 cm⁻¹ ; ν (NH) : 3430 cm⁻¹ ; ν (CH Ar) : 2919 cm⁻¹ ; ν (C=O) : 1692 cm⁻¹ ; ν (C=C Ar) : 1620, 1528 cm⁻¹

Synthèse de l'acide 10H-phénothiazine-1-carboxylique 5,5 dioxyle

*1,2-dihydropyrolo[3,2,1-kl]-phénothiazine-1,2-dione*¹⁷⁴ (43)



Réactifs :

Phénothiazine (41)	4.0 g	(20 mmoles)
Chlorure d'oxalyle	5.1 g	(40 mmoles)
Tétrahydrofurane	50 ml	
Sulfure de carbone (CS ₂)	100 ml	
Chlorure d'aluminium (AlCl ₃)	5.3 g	(40 mmoles)

Mode opératoire :

2 équivalents de chlorure d'oxalyle sont solubilisés dans 10 ml de tétrahydrofurane, puis le mélange réactionnel est porté au reflux. 1 équivalent de phénothiazine solubilisée dans 40 ml de tétrahydrofurane est alors ajouté goutte à goutte pendant 1h, puis la solution est chauffée au reflux 4h. Le milieu réactionnel est alors évaporé à sec puis 100 ml de CS₂ puis AlCl₃ sont ajoutés par portions sur 30 min. Le mélange est chauffé au reflux une nuit puis le CS₂ est évaporé et le résidu obtenu est repris par 60 ml d'acide chlorhydrique 0.6 N à une température de 0°C. Le précipité obtenu est essoré, puis lavé à l'eau et à l'éther diisopropylique.

Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₄ H ₇ NO ₂ S
Masse moléculaire :	253.28 g.mol ⁻¹
Point de fusion :	199-200°C (<i>litt.</i> 202-204°C)
Aspect :	Solide violet foncé
Rendement :	95 %

Analyses :

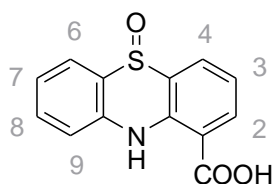
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : DMSO)

$\delta = 6.95$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₅ = 8.10 Hz, ⁴J₆₋₄ = 1.50 Hz) ; $\delta = 7.00-7.20$ (m, 4H, H₅, H₈, H₉, H₁₀) ; $\delta = 7.33$ (Dd, 1H, H₁₁, ³J₁₁₋₁₀ = 7.30 Hz, ⁴J₁₁₋₉ = 1.30 Hz) ; $\delta = 8.65$ (Dd, 1H, H₄, ³J₄₋₅ = 8.40 Hz, ⁴J₄₋₆ = 1.50 Hz)

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{CH}) : 2990 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=O}) : 1725 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=C}) : 1580, 1485 \text{ cm}^{-1}$

Acide 10H-phénothiazine-1-carboxylique 5 oxyde (44)



Réactifs :

1,2-dihydropyrido[3,2,1-kl]-phénothiazine-1,2-dione (43)	2.2 g (8.7 mmoles)
Eau	275 ml
Hydroxyde de sodium 30 %	30 ml
Peroxyde d'hydrogène 35 %	5 ml

Mode opératoire :

Mettre en suspension l'isatine **31** dans 150 ml d'eau. Se maintenir à 30°C et ajouter la soude 30 %, puis laisser la réaction revenir à température ambiante pendant 1h. Ajouter ensuite 75 ml d'eau puis le peroxyde d'hydrogène 35 % dilué dans 50 ml d'eau. Au bout de 2h, acidifier la réaction par ajout d'acide chlorhydrique concentré, obtention d'un précipité marron. Essorer, laver à l'eau et sécher à l'étuve.

Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₃ H ₉ NO ₃ S
Masse moléculaire :	259.29 g.mol ⁻¹
Point de fusion :	159-162°C
Aspect :	Solide marron
Rendement :	93 %

Analyses :

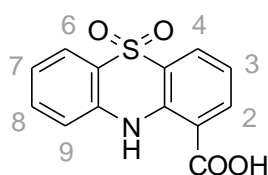
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : DMSO)

$\delta = 7.30$ (m, 2H, H₃, H₇); $\delta = 7.60$ (Dd, 1H, H₉, ³J₉₋₈ = 8.20 Hz, ⁴J₉₋₇ = 1.37 Hz); $\delta = 7.67$ (Td, 1H, H₈, ³J₈₋₉ = 8.20 Hz, ⁴J₈₋₆ = 1.40 Hz); $\delta = 8.00$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.85 Hz, ⁴J₆₋₈ = 1.40 Hz); $\delta = 8.25$ (Dd, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.70 Hz, ⁴J₄₋₂ = 1.70 Hz); $\delta = 8.32$ (Dd, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 7.82 Hz, ⁴J₂₋₄ = 1.70 Hz); $\delta = 11.7$ (s, 1H, NH)

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{NH})$: 3500 cm⁻¹; $\nu(\text{OH})$: 3200-3500 cm⁻¹; $\nu(\text{C=O})$: 1662 cm⁻¹

Acide 10H-phénothiazine-1-carboxylique 5,5 dioxyde (45)



Réactifs:

Acide 10 <i>H</i> -phénothiazine-1-carboxylique 5 oxyde (44)	0.5 g	(1.9 mmoles)
Peroxyde d'hydrogène 35%	0.5 ml	(3.4 mmoles)
Acide acétique glacial	10 ml	

Mode opératoire:

Chauffer à 70°C une suspension de l'acide **44** (1eq.), en présence de 1.8 équivalents de H₂O₂ dans l'acide acétique pendant 3h. Refroidir la solution et essorer le précipité formé. Laver à l'eau plusieurs fois et sécher à l'étuve.

Caractéristiques de la molécule:

Formule brute :	C ₁₃ H ₉ NO ₄ S
Masse moléculaire :	275.28 g.mol ⁻¹
Point de fusion :	> 300°C
Aspect :	solide rosé
Rendement :	67 %

Analyses:

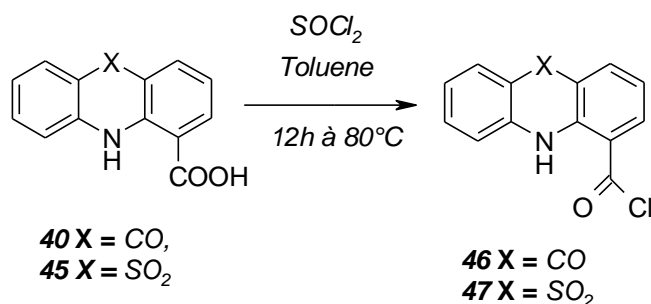
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 7.35$ (m, 2H, H₃, H₇); $\delta = 7.56$ (Dd, 1H, H₉, ³J₉₋₈ = 8.40 Hz, ⁴J₉₋₇ = 1.41 Hz); $\delta = 7.70$ (Td, 1H, H₈, ³J₈₋₉ = 8.40 Hz, ⁴J₈₋₆ = 1.39 Hz); $\delta = 7.98$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.95 Hz, ⁴J₆₋₈ = 1.39 Hz); $\delta = 8.25$ (Dd, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.85 Hz, ⁴J₄₋₂ = 1.37 Hz); $\delta = 8.35$ (Dd, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 7.80 Hz, ⁴J₂₋₄ = 1.37 Hz); $\delta = 11.55$ (s, 1H, NH)

✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{NH})$: 3500 cm⁻¹; $\nu(\text{OH})$: 3200, 3500 cm⁻¹; $\nu(\text{C=O})$: 1662 cm⁻¹, $\nu(\text{SO}_2)$: 1140, 1250 cm⁻¹

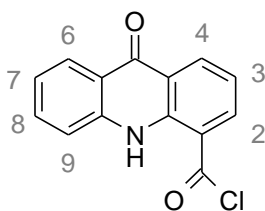
Préparation des 10H-acridinone/phénothiazine-1-
carboxaldéhyde
Activation de l'acide



Mode opératoire: Méthode D

L'acide (5.4 mmoles) est ajouté en suspension dans 60 ml de toluène suivi de 27 mmoles de chlorure de thionyle. Le mélange est chauffé 12h à 80°C puis filtré et le toluène est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est enfin repris par l'éther diéthylique et essoré.

Chlorure de 10H-acridinone-1-carbonyle²²⁶ (46)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₄ H ₈ O ₂ NCl
Masse moléculaire :	257.68 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide jaune
Point de fusion :	224-226°C
Rendement :	80 %

Analyses :

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

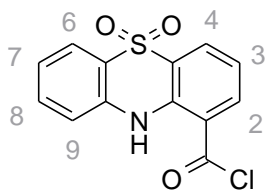
$\delta = 7.30 - 7.37$ (m, 2H, H₈, H₉) ; $\delta = 7.75 - 7.79$ (m, 2H, H₃, H₇) ; $\delta = 8.23$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 8.17 Hz, ⁴J₆₋₈ = 1.75 Hz) ; $\delta = 8.43$ (Dd, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.58 Hz, ⁴J₄₋₂ = 1.75 Hz) ; $\delta = 8.52$ (Dd, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 7.95 Hz, ⁴J₂₋₄ = 1.75 Hz) ; $\delta = 11.95$ (s, 1H, NH)

✓ Spectrométrie Infrarouge

ν (NH) : 3320 cm⁻¹ ; ν (CH Ar) : 3100 cm⁻¹ ; ν (C=O) : 1701 cm⁻¹ ; ν (C=C Ar) : 1595 cm⁻¹, 1522 cm⁻¹

1

Chlorure de 10H-phénothiazine-1-carbonyle 5,5 dioxyde (47)



Caractéristiques de la molécules :

Formule brute :	C ₁₃ H ₈ ClNO ₃ S
Masse moléculaire :	293.73 g.mol ⁻¹
Point de fusion :	233-236°C
Aspect :	Solide rouge brique
Rendement :	91 %

Analyses :

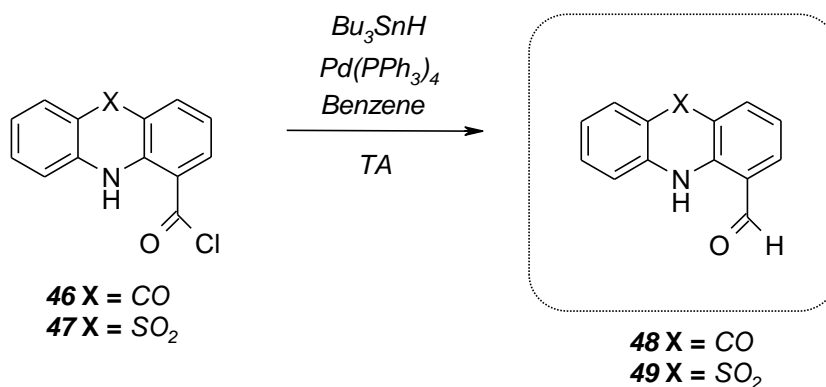
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : CDCl₃)

$\delta = 7.25$ (Dd, 1H, H₉, ³J₉₋₈ = 8.20 Hz, ⁴J₉₋₇ = 1.41 Hz) ; $\delta = 7.37$ (m, 2H, H₃, H₇) ; $\delta = 7.65$ (Td, 1H, H₈, ³J₈₋₉ = 8.20 Hz, ⁴J₈₋₆ = 1.65 Hz) ; $\delta = 8.10$ (Dd, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 8.15 Hz, ⁴J₄₋₂ = 1.40 Hz) ; $\delta = 8.44$ (Dd, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 7.90 Hz, ⁴J₂₋₄ = 1.40 Hz) ; $\delta = 8.62$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 8.00 Hz, ⁴J₆₋₈ = 1.65 Hz) ; $\delta = 10.60$ (s, 1H, NH)

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

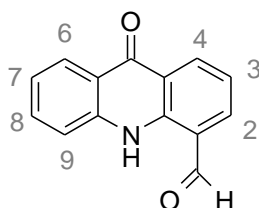
$\nu(\text{CH}) : 3150 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=C}) : 1595, 1480 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=O}) : 1668 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{SO}_2) : 1140, 1250 \text{ cm}^{-1}$

Réaction pallado-catalysée de Stille



Mode opératoire:

Le Chlorure d'acide (3.4 mmoles) et 0.01 éq de palladium triphénylphosphine tétrakis sont mis sous atmosphère inerte d'azote puis solubilisés dans 30 ml de benzène. Après 15min d'agitation, l'hydrure de tributylétain (3.7 mmoles) est ajouté en 2 fois et le mélange est enfin agité 2h. Le benzène est alors évaporé puis le résidu est repris par de l'éther de pétrole permettant au carboxaldéhyde de précipiter. Ce dernier est alors essoré et lavé à l'éther de pétrole, puis avec NaOH 1N, et enfin à l'eau.

10H-acridinone-1-carboxaldéhyde (48)**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute :	C ₁₄ H ₉ O ₂ N
Masse moléculaire :	223.23 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide jaune
Point de fusion :	215-217°C
Rendement :	Quantitatif

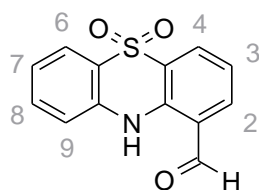
Analyses :

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 7.3-7.4$ (m, H₉) ; $\delta = 7.5$ (T, 1H, H₃, ³J₃₋₄ = 7.71 Hz) ; $\delta = 7.76-7.82$ (m, 2H, H₇, H₈) ; $\delta = 7.9$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.82 Hz, ⁴J₆₋₈ = 1.43 Hz) ; $\delta = 8.39$ (Dd, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.71 Hz, ⁴J₄₋₂ = 1.75 Hz) ; $\delta = 8.58$ (D, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 8.48 Hz, ⁴J₂₋₄ = 1.75 Hz) ; $\delta = 10.2$ (s, 1H, CHO) ; $\delta = 11.8$ (s, 1H, NH)

✓ Spectrométrie Infrarouge

$\nu(\text{NH})$: 3259 cm⁻¹ ; $\nu(\text{CH Ar})$: 3046 cm⁻¹ ; $\nu(\text{C=O})$: 1747 cm⁻¹ ; $\nu(\text{CHO})$: 1668 cm⁻¹ ; $\nu(\text{C=C Ar})$: 1595, 1522 cm⁻¹

10H-phénothiazine-1-carboxaldéhyde 5,5 dioxyde (49)**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute :	C ₁₃ H ₉ NO ₃ S
Masse moléculaire :	259.29 g.mol ⁻¹
Point de fusion :	198-200°C
Aspect :	Solide orange
Rendement :	Quantitatif

Analyses :

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : CDCl₃)

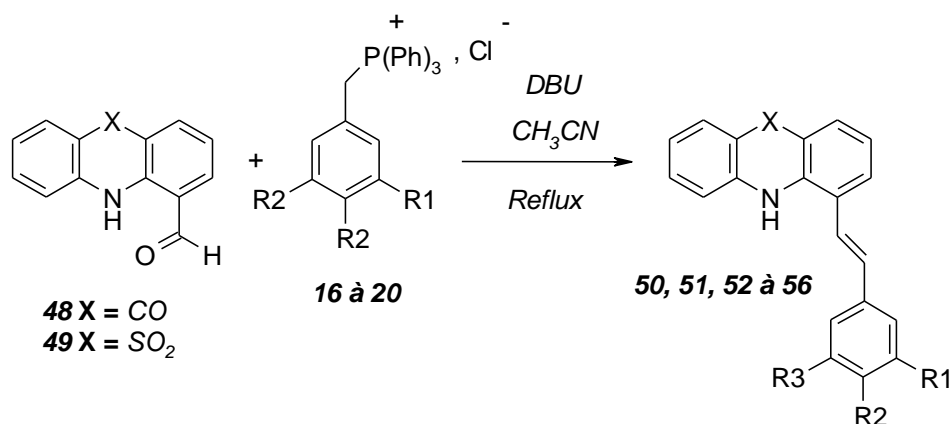
$\delta = 7.25-7.40$ (m, 3H, H₃, H₇, H₉) ; $\delta = 7.63$ (Td, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 7.90 Hz, ⁴J₈₋₆ = 1.60 Hz) ; $\delta = 7.99$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.80 Hz, ⁴J₆₋₈ = 1.42 Hz) ; $\delta = 8.11$ (Dd, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 8.40 Hz, ⁴J₄₋₂ = 1.46 Hz) ; $\delta = 8.37$ (Dd, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 8.40 Hz, ⁴J₂₋₄ = 1.46 Hz) ; $\delta = 10.10$ (s, 1H, CHO) ; $\delta = 11.45$ (s, 1H, NH)

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{NH})$: 3200 cm^{-1} , $\nu(\text{CH})$: 2900 cm^{-1} ; $\nu(\text{C=O})$: 1650 cm^{-1} ; $\nu(\text{C=C})$: $1580, 1495 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{SO}_2)$: $1140, 1250 \text{ cm}^{-1}$

Obtention des acridinones et phénothiazines finales

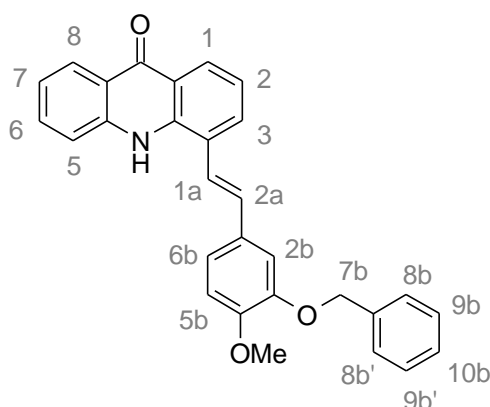
Réaction de Wittig



Mode opératoire: *Méthode B*

L'aldéhyde (1.7 mmoles) est solubilisé dans l'acétonitrile. Le chlorure de phosphonium (2.1 mmoles) et la DBU (3.7 mmoles) sont alors ajoutés. La solution est agitée 3h au reflux puis le milieu réactionnel est hydrolysé, acidifié et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées et enfin évaporées. Le résidu obtenu est purifié sur gel de silice en éluant au dichlorométhane.

4-[2-(3-benzyloxy,4-méthoxyphényl)vinyl]-10H-acridin-9-one (50)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₂₉ H ₂₃ O ₃ N
Masse moléculaire :	433.51 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide jaune
Point de fusion :	110-112°C
Rendement :	51 %

Analyses :

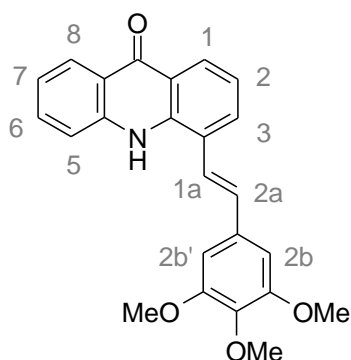
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : CDCl₃)

$\delta = 2.2$ (d, 1H, H_{1a}) ; $\delta = 3.91$ (s, 3H, OCH₃) ; $\delta = 4.6$ (d, 1H, H_{2a}) ; $\delta = 5.1$ (s, 2H, H_{7b}) ; $\delta = 6.9-8.4$ (m, 15H, H₁→H_{10b}) ; $\delta = 8.7$ (s, 1H, NH)

✓ Spectrométrie Infrarouge

$\nu(\text{NH})$: 3281 cm⁻¹ ; $\nu(\text{CH Ar})$: 3057 cm⁻¹ ; $\nu(\text{C=O})$: 1626 cm⁻¹ ; $\nu(\text{C=C})$: 1625 cm⁻¹ ; $\nu(\text{C=C Ar})$: 1588, 1514 cm⁻¹

4-[2-(3,4,5-triméthoxyphényl)vinyl]-10H-acridin-9-one (51)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₂₄ H ₂₁ O ₄ N
Masse moléculaire :	387.44 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	168-170°C
Rendement :	72 %

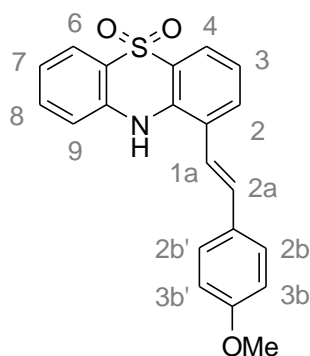
Analyses :

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ^1H : (solvant : CDCl_3)

$\delta = 3.48$ (d, 1H, $\underline{\text{H}}_{1a}$); $\delta = 3.52$ (d, 1H, $\underline{\text{H}}_{2a}$); $\delta = 3.87$ (3s, 9H, $\underline{\text{OCH}}_3$); $\delta = 6.35\text{-}8.24$ (m, 9H, $\underline{\text{H}}_{1\rightarrow\text{H}}_8$); $\delta = 10.25$ (s, 1H, $\underline{\text{NH}}$)

✓ Spectrométrie Infrarouge

$\nu(\text{NH})$: 3378 cm^{-1} ; $\nu(\text{C=O})$: 1636 cm^{-1} ; $\nu(\text{C=C Ar})$: $1594, 1495\text{ cm}^{-1}$

***(E)*-1-[2-(4-méthoxyphényl)vinyl]-10H-phénothiazine 5,5 dioxyde (52)****Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute :	$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$
Masse moléculaire :	363.44 g.mol^{-1}
Point de fusion :	$215\text{-}218\text{ }^\circ\text{C}$
Aspect :	Solide blanc
Rendement :	75 %

Analyses :

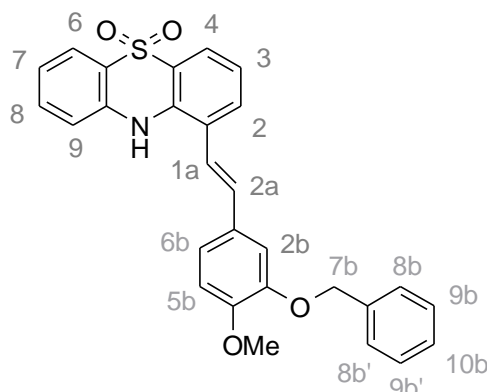
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ^1H : (solvant : CDCl_3)

$\delta = 3.88$ (s, 3H, $\underline{\text{OCH}}_3$) ; $\delta = 6.90\text{-}7.05$ (m, 5H, $\underline{\text{H}}_{1a}, \underline{\text{H}}_{2a}, \underline{\text{H}}_{3b}, \underline{\text{H}}_{3b'}, \underline{\text{H}}_9$); $\delta = 7.18$ (m, 2H, $\underline{\text{H}}_3, \underline{\text{H}}_7$); $\delta = 7.40$ (Td, 1H, $\underline{\text{H}}_8$, $^3\text{J}_{8-7} = 7.05\text{ Hz}$, $^4\text{J}_{8-6} = 1.57\text{ Hz}$); $\delta = 7.52$ (m, 2H, $\underline{\text{H}}_{2b}, \underline{\text{H}}_{2b'}$); $\delta = 7.58$ (Dd, 1H, $\underline{\text{H}}_2$, $^3\text{J}_{2-3} = 7.70\text{ Hz}$, $^4\text{J}_{2-4} = 1.48\text{ Hz}$); $\delta = 7.71$ (s, 1H, $\underline{\text{NH}}$); $\delta = 7.96$ (Dd, 1H, $\underline{\text{H}}_6$, $^3\text{J}_{6-7} = 8.09\text{ Hz}$, $^4\text{J}_{6-8} = 1.57\text{ Hz}$); $\delta = 8.04$ (Dd, 1H, $\underline{\text{H}}_4$, $^3\text{J}_{4-3} = 8.20\text{ Hz}$, $^4\text{J}_{4-2} = 1.48\text{ Hz}$)

✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{NH})$: 3380 cm^{-1} ; $\nu(\text{C=C})$: $1490, 1580\text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{SO}_2)$: $1140, 1250\text{ cm}^{-1}$

(E)-1-[2-(3-benzyloxy-4-méthoxyphényl)vinyl]-10H-phénothiazine 5,5-dioxyde (53)



Les configurations E et Z se retrouvent dans le mélange avec un rapport 60/40

Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	$C_{28}H_{23}NO_4S$
Masse moléculaire :	$469.56 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Point de fusion :	$122-124^\circ\text{C}$
Aspect :	Solide jaune
Rendement :	80 %

Analyses :

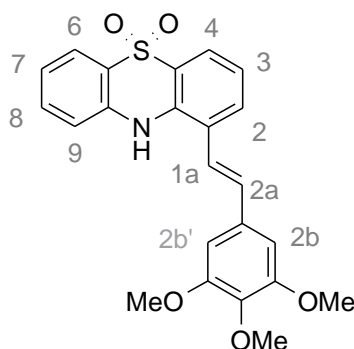
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ^1H :** (solvant : CDCl_3)

$\delta = 3.80$ et 3.92 (2s, 3H, OCH_3) ; $\delta = 4.63$ et 5.30 (2s, 2H, H_6) $\delta = 6.40-8.05$ (m, 17H, $\text{H}_2 \rightarrow \text{H}_{10b}$, NH)

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{NH}) : 3375 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C}=\text{C}) : 1490, 1580 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{SO}_2) : 1140, 1250 \text{ cm}^{-1}$

1-[2-(3,4,5-triméthoxyphényl)vinyl]-10H-phénothiazine-5,5-dioxyde(54)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	$C_{23}H_{21}O_5NS$
Masse moléculaire :	$423.49 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : Solide blanc
 Point de fusion : 209-211°C
 Rendement : 82 %

Analyses :

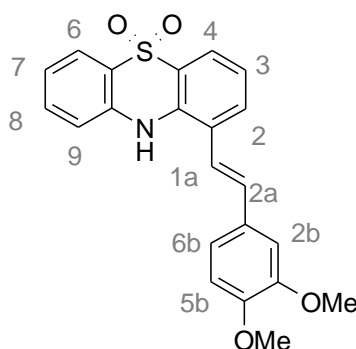
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ^1H : (solvant : CDCl_3)

$\delta = 2.80$ (d, 1H, H_{1a}); $\delta = 3.10$ (d, 1H, H_{2a}); $\delta = 3.85$ (3s, 9H, OCH_3); $\delta = 6.30-8.20$ (m, 9H, $\text{H}_2 \rightarrow \text{H}_9$)

✓ Spectrométrie Infrarouge

ν (NH) : 3380 cm^{-1} ; ν (C=C Ar) : $1580, 1490 \text{ cm}^{-1}$

1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)viny]-10H-phénothiazine-5,5-dioxyde(55)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute : $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{NS}$
 Masse moléculaire : $393.47 \text{ g.mol}^{-1}$
 Aspect : Solide jaune
 Point de fusion : $170-172^\circ\text{C}$
 Rendement : 76 %

Analyses :

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ^1H : (solvant : CDCl_3)

$\delta = 3.60$ (d, 1H, H_{1a}); $\delta = 3.69$ (d, 1H, H_{2a}); $\delta = 3.95$ (2s, 6H, OCH_3); $\delta = 6.40- 8.10$ (m, 10H, $\text{H}_2 \rightarrow \text{H}_9$)

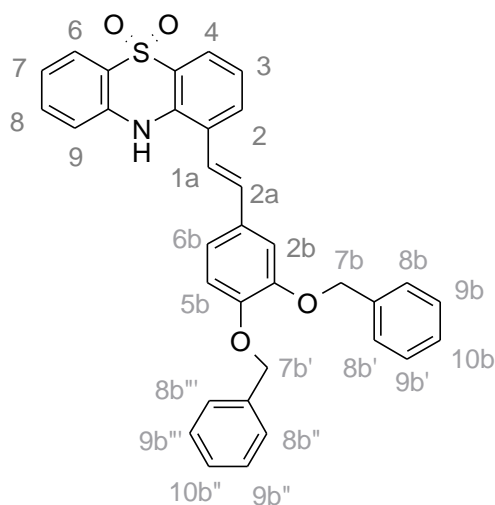
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ^{13}C : (solvant : DMSO) :

$\delta = 32.1, 34.8, 55.8, 55.9, 112.2, 113.1, 118.7, 120.7, 120.9, 121.2, 121.6, 121.7, 122.1, 122.4, 129.3, 133.4, 133.6, 133.7, 136.6, 138.9, 147.6, 148.9$

✓ Spectrométrie Infrarouge

ν (NH) : 3449 cm^{-1} ; ν (CH Ar) : 2932 cm^{-1} ; ν (C=C Ar) : $1605, 1449 \text{ cm}^{-1}$

1-[2-(3,4-dibenzyloxyphényl)viny]-10H-phénothiazine-5,5-dioxyde(56)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₃₄ H ₂₇ O ₄ NS
Masse moléculaire :	545.66 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide jaune
Point de fusion :	118-120°C
Rendement :	77 %

Analyses :

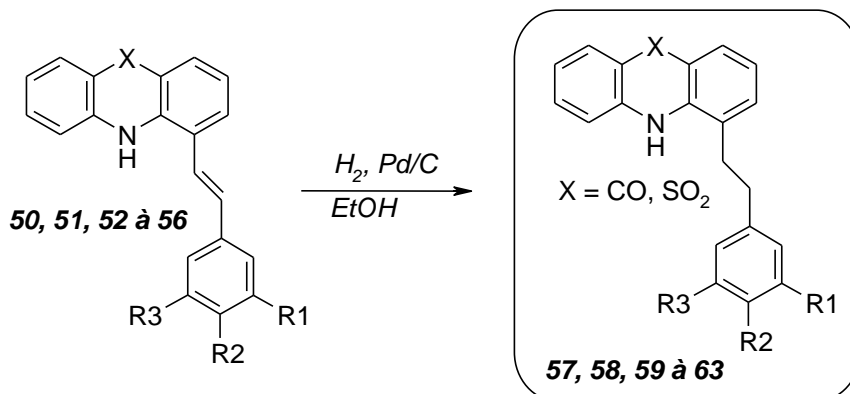
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : CDCl₃)

$\delta = 5.35$ (d, 1H, H_{1a}); $\delta = 5.40$ (d, 1H, H_{2a}); $\delta = 6.40-8.10$ (m, 22H, H₂ → H_{10b''})

✓ **Spectrométrie Infrarouge**

ν (NH) : 3367 cm⁻¹ ; ν (CH Ar) : 2917 cm⁻¹ ; ν (C=C Ar) : 1595, 1446 cm⁻¹

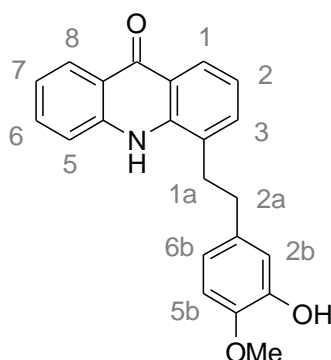
Réduction de l'alcène



Mode opératoire: Méthode C

Le composé de départ (0.55 mmoles) est solubilisé dans 100 ml d'éthanol et 10% en masse de palladium sur charbon à 10% est alors ajouté. Le mélange est agité sous pression atmosphérique d'hydrogène à température ambiante pendant 24h. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur célite pour éliminer le palladium puis le filtrat est évaporé. Le résidu obtenu est recristallisé dans l'éthanol.

4-[2-(3-hydroxy,4-méthoxyphényl)éthyl]-10H-acridin-9-one (57)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₂₂ H ₁₉ O ₃ N
Masse moléculaire :	345.40 mol.L ⁻¹
Aspect :	Solide beige
Point de fusion :	212-214°C
Rendement :	60%

Analyses :

✓ LCMS (APCI⁺) : m/z = 346.1 [M + H]⁺

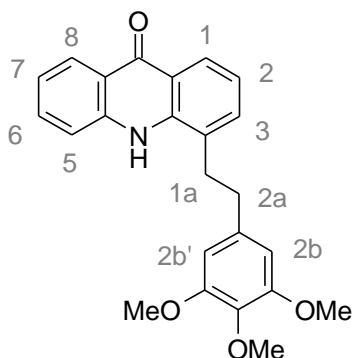
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 2.90$ (T, 2H, H_{2a}) ; $\delta = 3.30$ (T, 2H, H_{1a}) ; $\delta = 3.72$ (s, 3H, OCH₃) ; $\delta = 6.66$ (Dd, 1H, H_{6b}, ³J_{6b-5b} = 8.19 Hz, ⁴J_{6b-2b} = 1.88 Hz) ; $\delta = 6.75$ (d, 1H, H_{2b}, ⁴J_{2b-6b} = 1.88 Hz) ; $\delta = 6.82$ (D, 1H, H_{5b}, ³J_{5b-6b} = 8.19 Hz) ; $\delta = 7.29$ (T, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 7.29 Hz) ; $\delta = 7.26$ (Td, 1H, H₇, ³J₇₋₆ = 7.25 Hz, ⁴J₇₋₅ = 1.54 Hz) ; $\delta = 7.54$ (Dd, 1H, H₃, ³J₃₋₂ = 7.29 Hz, ⁴J₃₋₁ = 1.53 Hz) ; $\delta = 7.71$ (Td, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.25 Hz, ⁴J₆₋₈ = 1.53 Hz) ; $\delta = 7.92$ (Dd, 1H, H₅, ³J₅₋₆ = 8.32 Hz, ⁴J₅₋₇ = 1.54 Hz) ; $\delta = 8.13$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.87 Hz, ⁴J₁₋₃ = 1.53 Hz) ; $\delta = 8.21$ (Dd, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 8.14 Hz, ⁴J₈₋₆ = 1.53 Hz) ; $\delta = 8.80$ (s, 1H, OH) ; $\delta = 10.6$ (s, 1H, NH)

✓ Spectrométrie Infrarouge

$\nu(\text{OH})$: 3432 cm⁻¹ ; $\nu(\text{NH})$: 3058 cm⁻¹ ; $\nu(\text{CH Ar})$: 2926 cm⁻¹ ; $\nu(\text{C=O})$: 1622 cm⁻¹ ; $\nu(\text{C=C Ar})$: 1610, 1517 cm⁻¹

4-[2-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthyl]-10H-acridin-9-one (58)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₂₄ H ₂₁ O ₄ N
Masse moléculaire :	389.46 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	198-201°C
Rendement :	67 %

Analyses :

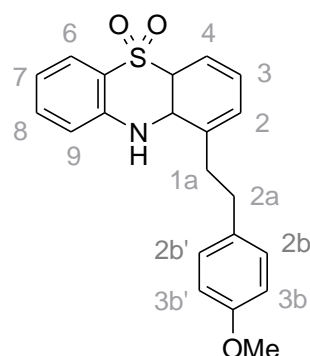
✓ LCMS (APCI⁺) : m/z = 390.1 [M + H]⁺

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : CDCl₃)

δ = 3.50 (T, 2H, H_{1a}); δ = 3.56 (T, 2H, H_{2a}); δ = 3.85 (3s, 9H, OCH₃); ; δ = 6.50 (s, 2H, H_{2b}) ; δ = 6.35-8.24 (m, 7H, H₁→H₈) ; δ = 10.30 (s, 1H, NH)

✓ Spectrométrie Infrarouge

ν(NH) : 3378 cm⁻¹ ; ν(C=O) : 1636 cm⁻¹ ; ν(C=C Ar) : 1594, 1495 cm⁻¹

1-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-10H-phénothiazine 5,5 dioxyde (59)**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute :	C ₂₁ H ₂₁ NO ₃ S
Masse moléculaire :	367.47 g.mol ⁻¹
Point de fusion :	188-190°C
Aspect :	Solide gris
Rendement :	51 %

Analyses :

✓ LCMS (APCI⁺) : m/z = 368.1 [M + H]⁺

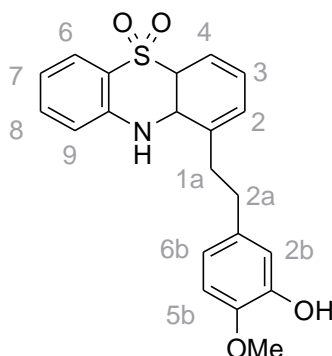
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : CDCl₃)

δ = 2.91 (m, 4H, H_{1a}, H_{2a}); δ = 3.70 (s, 3H, OCH₃) ; δ = 6.72 (Dd, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 8.40, Hz, ⁴J₂₋₄ = 1.60 Hz) ; δ = 6.78 (m, 2H, H_{3b}, H_{3b'}) ; δ = 6.96 (s, 1H, NH) ; δ = 7.03 (m, 2H, H_{2b}, H_{2b'}) ; δ = 7.17 (m, 2H, H₅, H₉) ; δ = 7.37 (m, 2H, H₃, H₈) ; δ = 7.98 (m, 2H, H₄, H₆)

✓ Spectrométrie Infrarouge :

ν(NH) : 3360 cm⁻¹, ν(C=C) : 1595, 1506 cm⁻¹, ν(SO₂) : 1130, 1260 cm⁻¹

1-[2-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)éthyl]-10H-phénothiazine 5,5 dioxyde (60)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₂₁ H ₂₁ NO ₄ S
Masse moléculaire :	383.47 g.mol ⁻¹
Point de fusion :	199-201°C (éthanol)
Aspect :	Solide blanc
Rendement :	60 %

Analyses :

✓ LCMS (APCI⁺) : m/z = 384.1 [M + H]⁺

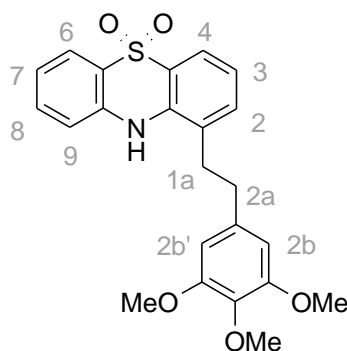
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : CDCl₃)

$\delta = 2.91$ (m, 4H, H_{1a}, H_{2a}); $\delta = 3.74$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 5.67$ (s, 1H, OH); $\delta = 6.43$ (Dd, 1H, H_{6b}, ³J_{6b-5b} = 8.20, Hz, ⁴J_{6b-2b} = 2.0 Hz); $\delta = 6.62$ (Dd, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 8.20, Hz, ⁴J₈₋₆ = 1.60 Hz); $\delta = 6.77$ (Dd, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 8.50, Hz, ⁴J₂₋₄ = 1.52 Hz); $\delta = 6.84$ (d, 1H, H_{2b}, ⁴J_{2b-6b} = 2.0 Hz); $\delta = 6.94$ (s, 1H, NH); $\delta = 7.17$ (m, 2H, H₇, H₉); $\delta = 7.38$ (m, 2H, H₃, H₈); $\delta = 7.98$ (m, 2H, H₄, H₆)

✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{NH, OH})$: 3200-3400 cm⁻¹, $\nu(\text{C=C})$: 1600, 1510 cm⁻¹, $\nu(\text{SO}_2)$: 1120, 1270 cm⁻¹

1-[2-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthyl]-10H-phénothiazine-5,5-dioxyde(61)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₂₃ H ₂₃ O ₅ NS
-----------------	---

Masse moléculaire :	425.51 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	218-220°C
Rendement :	62 %

Analyses :

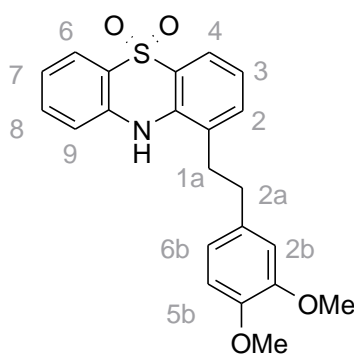
✓ LCMS (APCI⁺) : m/z = 426.1 [M + H]⁺

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : CDCl₃)

δ = 2.90 (m, 4H, H_{1a}, H_{2a}); δ = 3.89 (3s, 9H, OCH₃); δ = 6.35 (s, 2H, H_{2b}, H_{2b'}); δ = 6.85 (D, 1H, H₉, ³J₉₋₈ = 8.92 Hz); δ = 7.00 (s, 1H, NH); δ = 7.20 (m, 2H, H₃, H₇); δ = 7.43 (m, 2H, H₂, H₈); δ = 8.01 (m, 2H, H₄, H₆)

✓ Spectrométrie Infrarouge

ν (NH) : 3389 cm⁻¹; ν (CH Ar) : 2913 cm⁻¹; ν (C=C Ar) : 1610, 1426 cm⁻¹

1-[2-(3,4-Diméthoxyphényl)éthyl]-10H-phénothiazine-5,5-dioxyde (62)**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute :	C ₂₂ H ₂₁ O ₄ NS
Masse moléculaire :	395.48 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	188-190°C
Rendement :	59 %

Analyses :

✓ LCMS (APCI⁺) : m/z = 396.1 [M + H]⁺

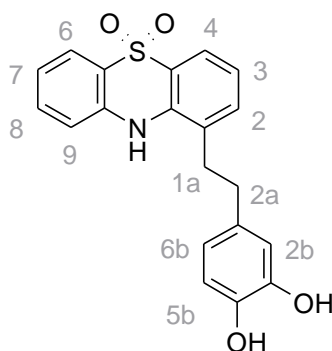
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : CDCl₃)

δ = 2.90 (m, 4H, H_{1a}, H_{2a}); δ = 3.89 (2s, 6H, OCH₃); δ = 6.72 (m, 4H, H_{2b}, H_{5b}, H_{6b}, H₉); δ = 7.02 (s, 1H, NH); δ = 7.20 (m, 2H, H₃, H₇); δ = 7.39 (m, 2H, H₂, H₈); δ = 8.10 (m, 2H, H₄, H₆)

✓ Spectrométrie Infrarouge

ν (NH) : 3489 cm⁻¹; ν (CH Ar) : 2896 cm⁻¹; ν (C=C Ar) : 1605, 1491 cm⁻¹

1-[2-(3,4-dihydroxyphényl)éthyl]-10H-phénothiazine-5,5-dioxyde(63)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₂₀ H ₁₇ O ₄ NS
Masse moléculaire :	367.43 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide gris-clair
Point de fusion :	246-248°C
Rendement :	57 %

Analyses :

✓ **LCMS (APCI⁺)** : m/z = 368.1 [M + H]⁺

✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H** : (solvant : CDCl₃)

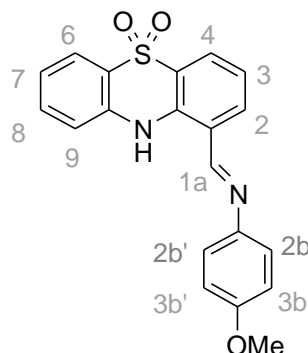
$\delta = 2.95$ (T, 2H, H_{1a}); $\delta = 3.09$ (T, 2H, H_{2a}); $\delta = 6.42$ (d, 1H, H_{2b}, ⁴J_{2b-6b} = 1.92 Hz); $\delta = 6.72$ (m, 2H, H_{5b}, H_{6b}); $\delta = 7.10$ (m, 2H, H₂, H₈); $\delta = 7.19$ (D, 1H, H₉); $\delta = 7.43$ (m, 2H, H₃, H₇); $\delta = 7.91$ (m, 2H, H₄, H₆); $\delta = 8.11$ (s, 1H, OH), $\delta = 9.12$ (s, 1H, NH)

✓ **Spectrométrie Infrarouge**

ν (NH) : 3429 cm⁻¹; ν (CH Ar) : 2926 cm⁻¹; ν (C=C Ar) : 1610, 1451 cm⁻¹

Incorporation d'un motif anisidine

1-[2-(4-méthoxyphényl)iminométhyl]-10H-phénothiazine-5,5-dioxyde (65)



Réactifs :

10H-phénothiazine-1-carboxaldéhyde-5.5-dioxyde (49)	0.25 g (0.9 mmoles)
4-anisidine (64)	0.12 g (0.9 mmoles)
Acide paratoluène sulfonique	quantité catalytique
Toluène	5 ml

Mode opératoire :

L'aldéhyde, la 4-anisidine et l'acide 4-toluène sulfonique sont solubilisés dans le toluène puis le montage est surmonté d'un Dean-stark glossware et le mélange est porté au reflux pendant 2h. Le milieu réactionnel est alors filtré puis le filtrat est évaporé. Le solide obtenu est recristallisé dans l'éther diisopropylique.

Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₂₀ H ₁₆ O ₃ N ₂ S
Masse moléculaire :	364.43 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide marron
Point de fusion :	162-164°C
Rendement :	57 %

Analyses :

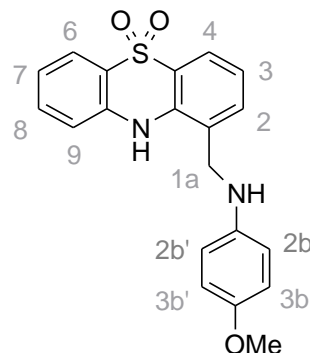
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : CDCl₃)

$\delta = 3.70$ (s, 2H, H_{1a}); $\delta = 3.89$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 6.72$ (Dd, 2H, H_{3b}, H_{3b'}); $\delta = 7.02$ (Dd, 2H, H_{2b}, H_{2b'}); $\delta = 7.20-7.40$ (m, 3H, H₂, H₃, H₈); $\delta = 7.59$ (Td, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 8.32 Hz, ⁴J₇₋₉ = 1.28); $\delta = 7.73$ (Dd, 1H, H₉, ³J₉₋₈ = 7.53 Hz, ⁴J₉₋₇ = 1.28 Hz); $\delta = 8.11$ (Dd, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.93 Hz, ⁴J₄₋₂ = 1.53 Hz); $\delta = 8.19$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 8.32 Hz, ⁴J₆₋₈ = 1.47 Hz)

✓ **Spectrométrie Infrarouge**

ν (NH) : 3429 cm⁻¹; ν (CH Ar) : 2926 cm⁻¹; ν (C=N) : 1620 cm⁻¹; ν (C=C Ar) : 1610, 1451 cm⁻¹

**1-[2-(4-méthoxyphényl)aminométhyl]-10H-phénothiazine-5,5-Dioxyde
(66)**



Réactifs :

1-[2-(4-méthoxyphényl)iminométhyl]-10H-phénothiazine-5,5-dioxyde (65)	0.85 g	(0.0023 mole)
Nickel de Raney	85 mg	
Méthanol	20 ml	

Mode opératoire : Méthode C

La 4-méthoxyphényliminophénothiazine est solubilisée dans le méthanol puis le nickel de Raney est ajouté. Le mélange est agité 24h sous atmosphère d'hydrogène puis filtré sur célite. Le filtrat est évaporé et le solide obtenu est recristallisé dans l'éthanol.

Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₂₀ H ₁₈ O ₃ N ₂ S
Masse moléculaire :	366.44 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide marron
Point de fusion :	>400°C
Rendement :	40 %

Analyses :

✓ LCMS (APCI⁺) : m/z = 367.1 [M + H]⁺

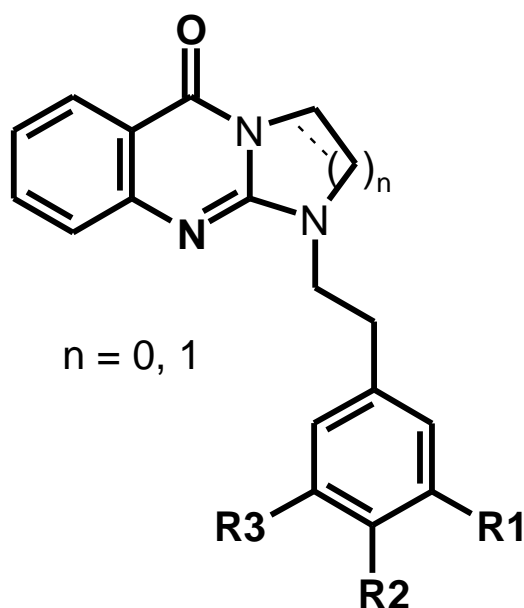
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

δ = 3.31s, 3H, OCH₃; δ = 4.1 (s, 1H, NH); δ = 4.40 (d, 2H, H_{1a}); δ = 6.05s, 1H, NH; δ = 6.55 (m, 2H, H_{2b}, H_{2b'}); δ = 6.65 (m, 2H, H_{3b}, H_{3b'}); δ = 7.20-7.4 (m, 3H, H₂, H₃, H₄, H₆, H₇, H₈, H₉)

✓ Spectrométrie Infrarouge

v (NH) : 3432, 3400 cm⁻¹ ; v (CH Ar) : 2920 cm⁻¹ ; v (C=C Ar) : 1606, 1512 cm⁻¹

Série imidazo et pyrimidinoquinazolinone



108 $n = 1$, *insaturé* $R1 = R3 = H$, $R2 = OCH_3$

109 $n = 1$, *saturé*, $R1 = R3 = H$, $R2 = OCH_3$

110 $n = 1$, *insaturé*, $R1 = R2 = OCH_3$, $R3 = H$

111 $n = 1$, *insaturé*, $R1 = R2 = R3 = OCH_3$

120 $n = 1$, *insaturé*, $R1 = OH$, $R2 = OCH_3$, $R3 = H$

122 $n = 1$, *saturé*, $R1 = OH$, $R2 = OCH_3$, $R3 = H$

114 $n = 2$, *insaturé*, $R1 = H$, $R2 = OCH_3$, $R3 = H$

115 $n = 2$, *saturé*, $R1 = H$, $R2 = OCH_3$, $R3 = H$

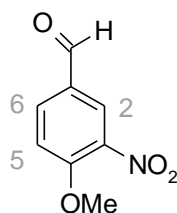
116 $n = 2$, *insaturé*, $R1 = R2 = OCH_3$, $R3 = H$

117 $n = 2$, *insaturé*, $R1 = R2 = R3 = OCH_3$

121 $n = 2$, *insaturé*, $R1 = OH$, $R2 = OCH_3$, $R3 = H$

123 $n = 2$, *saturé*, $R1 = OH$, $R2 = OCH_3$, $R3 = H$

3-nitro,4-méthoxybenzaldéhyde²²⁷ (67)



Réactifs :

Acide nitrique 90 %	1.40 g	(22 mmoles)
Anhydride acétique	2.70 g	(26 mmoles)
4-anisaldéhyde 5	2.00 g	(15 mmoles)
Acétonitrile	20 ml	

Mode opératoire : Méthode D

L'acide nitrique est ajouté lentement à une solution d'anhydride acétique et d'acétonitrile à -10°C . Après 1h d'agitation à 0°C , le 4-anisaldéhyde **5** est ajouté. Le mélange réactionnel est agité 2h à cette température avant de revenir à température ambiante pendant 12h. L'acétonitrile est alors évaporé puis le résidu obtenu est hydrolysé avant de subir une extraction au dichlorométhane. Les phases organiques sont alors rassemblées, séchées, filtrées et évaporées et le 3-nitro,4-méthoxybenzaldéhyde **67** est obtenu après recristallisation dans l'éthanol.

Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	$\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_4$
Masse moléculaire :	$181.15 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Aspect :	Solide beige
Point de fusion :	$74-76^{\circ}\text{C}$ (litt. $81-99^{\circ}\text{C}$)
Rendement :	93 %

Analyses :

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ^1H : (solvant : CDCl_3)

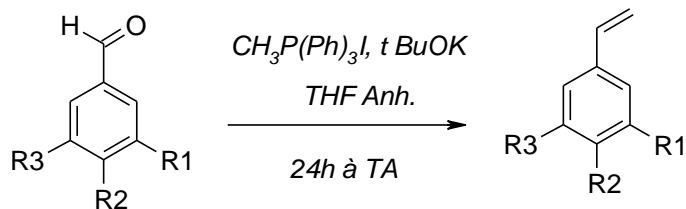
$\delta = \delta = 4.07$ (s, 3H, OCH_3) ; $\delta = 7.25$ (D, 1H, $\underline{\text{H}}_5$, $^3\text{J}_{5-6} = 7.87 \text{ Hz}$) ; $\delta = 8.13$ (Dd, 1H, $\underline{\text{H}}_6$, $^3\text{J}_{6-5} = 7.87 \text{ Hz}$, $^4\text{J}_{6-2} = 1.93 \text{ Hz}$) ; $\delta = 8.37$ (d, 1H, $\underline{\text{H}}_2$, $^4\text{J}_{2-6} = 1.93 \text{ Hz}$)

✓ Spectrométrie Infrarouge :

ν (CHO): 2867 cm^{-1} ; ν (C=O): 1678 cm^{-1} ; ν (NO_2): $1534, 1353 \text{ cm}^{-1}$

Synthèse des méthanesulfonates

Préparation des styrènes



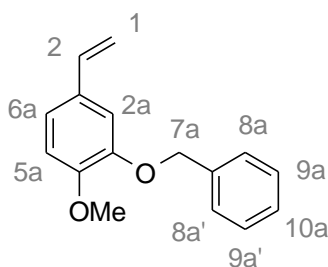
3 R1 = OBn, R2 = OCH₃, R3 = H
4 R1 = R2 = OBn, R3 = H
6 R1 = R2 = OCH₃, R3 = H
68 R1 = R2 = R3 = OCH₃

69 R1 = OBn, R2 = OCH₃, R3 = H
70 R1 = R2 = OBn, R3 = H
71 R1 = R2 = OCH₃, R3 = H
72 R1 = R2 = R3 = OCH₃

Mode opératoire :

L'iodure de méthyltriphénylphosphonium (51 mmoles) est dissous dans 100 ml de THF anhydre puis le ter-butoxyde de potassium (76 mmoles) est ajouté par portions. Le mélange est agité 1h à température ambiante puis le benzaldéhyde (26 mmoles) est ajouté. Après 24h d'agitation, le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium et enfin extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées, filtrées et évaporées. Le styrène est ensuite purifié par chromatographie liquide sur gel de silice en éluant au dichlorométhane.

2-(3-benzyloxy,4-méthoxyphényl)éthylène²²⁸ (69)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₆ H ₁₅ O ₂
Masse moléculaire :	240.30 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	67-69°C (<i>litt.</i> 63-69°C)
Rendement :	71 %

Analyses :

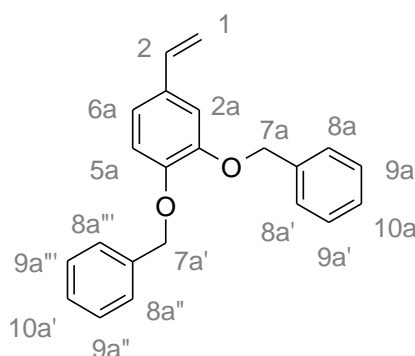
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : CDCl₃)

$\delta = 3.85$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 5.08$ (D, 1H, H₁); $\delta = 5.25$ (s, 2H, H_{7a}); $\delta = 5.51$ (D, 1H, H_{1'}); $\delta = 6.58$ (Dd, 1H, H₂); $\delta = 6.82$ (D, 1H, H_{5a}, ³J_{5a-6a} = 8.30 Hz); $\delta = 6.92$ (Dd, 1H, H_{6a}, ³J_{6a-5a} = 8.30 Hz, ⁴J_{6a-2a} = 1.81 Hz); $\delta = 6.99$ (d, 1H, H_{2a}, ⁴J_{2a-6a} = 1.81 Hz); $\delta = 7.20-7.69$ (m, 5H, H_{8a}, H_{8a'}, H_{9a}, H_{9a'}, H_{10a})

✓ Spectrométrie Infrarouge :

ν (CH Ar): 3010 cm⁻¹; ν (C=C Ar): 1600, 1511 cm⁻¹

2-(3,4-dibenzyloxyphényl)éthylène²²⁹ (70)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₂₂ H ₂₀ O ₂
Masse moléculaire :	316.40 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	63-65°C (<i>litt.</i> 68-69°C)
Rendement :	91 %

Analyses :

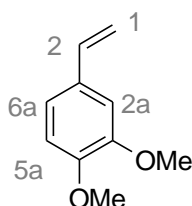
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ^1H : (solvant : CDCl_3)

$\delta = 5.14$ (D, 1H, $\underline{\text{H}}_1$); $\delta = 5.20$ (2s, 4H, $\underline{\text{H}}_{7a}, \underline{\text{H}}_{7a'}$); $\delta = 5.57$ (D, 1H, $\underline{\text{H}}_1$); $\delta = 6.60$ (Dd, 1H, $\underline{\text{H}}_2$); $\delta = 6.93$ (m, 2H, $\underline{\text{H}}_{5a}, \underline{\text{H}}_{6a}$); $\delta = 7.06$ (d, 1H, $\underline{\text{H}}_{2a}$, $^4\text{J}_{2a-6a} = 1.94$ Hz); $\delta = 7.29-7.51$ (m, 10H, $\underline{\text{H}}_{8a}, \underline{\text{H}}_{8a'}, \underline{\text{H}}_{9a}, \underline{\text{H}}_{9a'}, \underline{\text{H}}_{10a}, \underline{\text{H}}_{8a''}, \underline{\text{H}}_{8a'''}, \underline{\text{H}}_{9a''}, \underline{\text{H}}_{9a'''}, \underline{\text{H}}_{10a'}$)

✓ Spectrométrie Infrarouge :

ν (CH Ar): 2994 cm^{-1} ; ν (C=C Ar): 1618, 1502 cm^{-1}

2-(3,4-diméthoxyphényl)éthylène²³⁰ (71)

**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute : $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$
 Masse moléculaire : 164.21 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Aspect : Huile orangée
 Rendement : 87 %

Analyses :

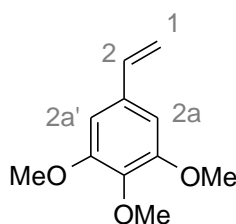
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ^1H : (solvant : CDCl_3)

$\delta = 3.90$ (2s, 6H, OCH_3); $\delta = 5.16$ (D, 1H, $\underline{\text{H}}_1$); $\delta = 5.63$ (D, 1H, $\underline{\text{H}}_1$); $\delta = 6.66$ (Dd, 1H, $\underline{\text{H}}_2$); $\delta = 6.82$ (D, 1H, $\underline{\text{H}}_{5a}$, $^3\text{J}_{5a-6a} = 8.01$ Hz); $\delta = 6.94$ (d, 1H, $\underline{\text{H}}_{2a}$, $^4\text{J}_{2a-6a} = 1.84$ Hz); $\delta = 6.98$ (Dd, 1H, $\underline{\text{H}}_{6a}$, $^3\text{J}_{6a-5a} = 8.01$ Hz, $^4\text{J}_{6a-2a} = 1.84$ Hz)

✓ Spectrométrie Infrarouge :

ν (CH Ar): 3001 cm^{-1} ; ν (C=C): 1631 cm^{-1} ; ν (C=C Ar): 1602, 1513 cm^{-1}

2-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthylène²³¹ (72)

**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute : $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$
 Masse moléculaire : 194.23 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : Huile orangée

Rendement : 90 %

Analyses :

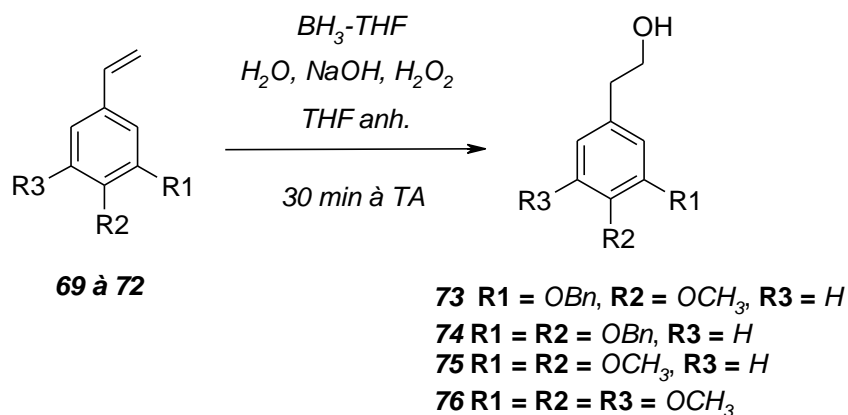
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ^1H** : (solvant : CDCl_3)

$\delta = 3.90$ (3s, 9H, OCH_3); $\delta = 5.23$ (Dd, 1H, H_1); $\delta = 5.67$ (Dd, 1H, H_1'); $\delta = 6.65$ (m, 3H, H_2 , H_{2a} , H_{2a}')

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

ν (CH Ar): 2937 cm^{-1} ; ν (C=C): 1719 cm^{-1} ; ν (C=C Ar): $1581, 1505\text{ cm}^{-1}$

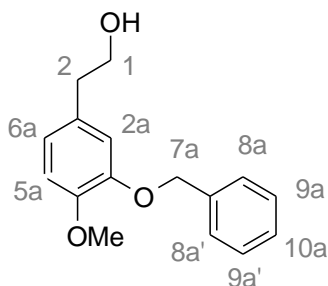
Hydroboration du styrène correspondant



Mode opératoire :

Le styrène (12.2 mmoles) est solubilisé dans 30 ml de tétrahydrofurane anhydre puis le mélange est refroidi à 0°C et 12 ml de borane tétrahydrofurane 1M (122 mmoles) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est agité 3h à température ambiante puis refroidi à nouveau à 0°C avant l'ajout de 1.7 ml d'eau. La solution est agitée pendant 10 min puis 15 ml de soude à 10% suivi de 15 ml de peroxyde d'hydrogène 35 % sont ajoutés. Le mélange est enfin agité 30 min à température ambiante puis lavé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont séchées, filtrées et évaporées. Le résidu obtenu est enfin repris par de l'éther de pétrole puis essoré.

2-(3-benzyloxy,4-méthoxyphényl)éthanol²³² (73)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₆ H ₁₈ O ₃
Masse moléculaire :	258.32 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	42-44°C (<i>litt.</i> 57-80°C)
Rendement :	75 %

Analyses :

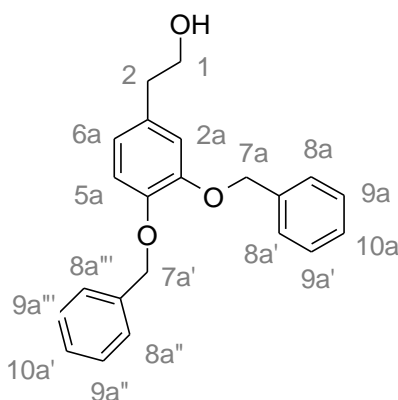
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : CDCl₃)

$\delta = 2.76$ (T, 2H, H₁); $\delta = 3.78$ (T, 2H, H₂); $\delta = 3.88$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 5.16$ (s, 2H, H_{7a}); $\delta = 6.80$ (m, 2H, H_{2a}, H_{5a}); $\delta = 6.86$ (D, 1H, H_{6a}, ³J_{6a-5a} = 8.80 Hz); $\delta = 7.30-7.50$ (m, 5H, H_{8a}, H_{8a'}, H_{9a}, H_{9a'}, H_{10a})

✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{OH})$: 3400 cm⁻¹; $\nu(\text{CH Ar})$: 3030, 2980 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C Ar})$: 1600, 1510 cm⁻¹

2-(3,4-dibenzyloxyphényl)éthanol²³³ (74)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₂₂ H ₂₂ O ₃
Masse moléculaire :	334.42 g.mol ⁻¹
Aspect :	Huile jaune
Rendement :	92 %

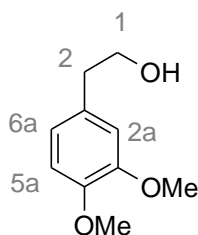
Analyses :

✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ^1H** : (solvant : CDCl_3)

$\delta = 2.76$ (T, 2H, $\underline{\text{H}}_1$); $\delta = 3.79$ (T, 2H, $\underline{\text{H}}_2$); $\delta = 5.76$ (2s, 4H, $\underline{\text{H}}_{7a}$, $\underline{\text{H}}_{7a'}$); $\delta = 6.75$ (Dd, 1H, $\underline{\text{H}}_{6a}$, $^3\text{J}_{6a-5a} = 8.13$ Hz, $^4\text{J}_{6a-2a} = 1.96$ Hz); $\delta = 6.83$ (d, 1H, $\underline{\text{H}}_{2a}$, $^4\text{J}_{2a-6a} = 1.96$ Hz); $\delta = 6.90$ (D, 1H, $\underline{\text{H}}_{5a}$, $^3\text{J}_{5a-6a} = 8.13$ Hz); $\delta = 7.30-7.50$ (m, 10H, $\underline{\text{H}}_{8a}$, $\underline{\text{H}}_{8a'}$, $\underline{\text{H}}_{8a''}$, $\underline{\text{H}}_{8a'''}$, $\underline{\text{H}}_{9a}$, $\underline{\text{H}}_{9a'}$, $\underline{\text{H}}_{9a''}$, $\underline{\text{H}}_{9a'''}$, $\underline{\text{H}}_{10a}$, $\underline{\text{H}}_{10a'}$).

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{OH})$: 3420 cm^{-1} ; $\nu(\text{CH Ar})$: 3010 cm^{-1} ; $\nu(\text{C=C Ar})$: $1613, 1502\text{ cm}^{-1}$

2-(3,4-diméthoxyphényl)éthanol²³⁴ (75)**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute : $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$
 Masse moléculaire : $182.22\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Aspect : Huile marron
 Rendement : 87 %

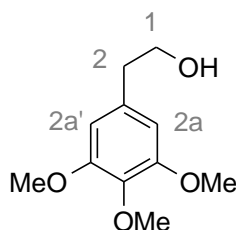
Analyses :

✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ^1H** : (solvant : CDCl_3)

$\delta = 2.84$ (T, 2H, $\underline{\text{H}}_1$); $\delta = 3.80$ (T, 2H, $\underline{\text{H}}_2$); $\delta = 3.85$ (2s, 6H, $\underline{\text{OCH}}_3$); $\delta = 6.70$ (D, 1H, $\underline{\text{H}}_{5a}$, $^3\text{J}_{5a-6a} = 7.81$ Hz); $\delta = 6.81$ (d, 1H, $\underline{\text{H}}_{2a}$, $^4\text{J}_{2a-6a} = 1.92$ Hz); $\delta = 6.85$ (Dd, 1H, $\underline{\text{H}}_{6a}$, $^3\text{J}_{6a-5a} = 7.81$ Hz, $^4\text{J}_{6a-2a} = 1.92$ Hz)

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{OH})$: 3450 cm^{-1} ; $\nu(\text{CH Ar})$: 2910 cm^{-1} ; $\nu(\text{C=C Ar})$: $1590, 1517\text{ cm}^{-1}$

2-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthanol¹⁴⁷ (76)**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute : $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$
 Masse moléculaire : $212.25\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : Huile marron

Rendement : 77 %

Analyses :

✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ^1H** : (solvant : DMSO)

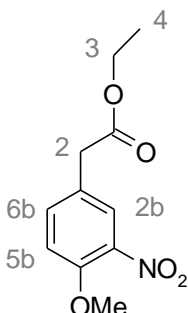
$\delta = 1.58$ (T, 2H, $\underline{\text{H}}_1$); $\delta = 2.52$ (T, 2H, $\underline{\text{H}}_2$); $\delta = 2.62$ (3s, 9H, $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); $\delta = 5.22$ (s, 2H, $\underline{\text{H}}_{2a}$, $\underline{\text{H}}_{2a'}$)

✓ **Spectrométrie Infrarouge** :

ν (OH): 3450 cm^{-1} ; ν (CH Ar): 2939 cm^{-1} ; ν (C=C Ar): $1589, 1508\text{ cm}^{-1}$

Synthèse du 2-(3-nitro-4-méthoxyphényl)éthanol

*(4-méthoxy-3-nitrophényl)acétate d'éthyle*²³⁵ (78)



Réactifs :

4-méthoxyphénylacétate d'éthyle 77	1 g (5.1 mmoles)
Acide nitrique 90%	0.32 ml
Anhydride acétique	0.87 ml
Acétonitrile	20 ml

Mode opératoire : *Méthode D*

Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₁ H ₁₃ NO ₅
Masse moléculaire :	239.23 g.mol ⁻¹
Aspect :	Huile orangée
Rendement :	97 %

Analyses :

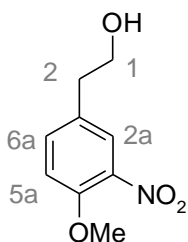
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : CDCl₃)

$\delta = 1.20$ (T, 3H, H₄); $\delta = 3.60$ (s, 2H, H₂); $\delta = 3.90$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 4.17$ (Q, 2H, H₃); $\delta = 7.06$ (D, 1H, H_{5b}, ³J_{5b-6b} = 8.84 Hz); $\delta = 7.47$ (Dd, 1H, H_{6b}, ³J_{6b-5b} = 8.84 Hz, ⁴J_{6b-2b} = 2.08 Hz); $\delta = 7.79$ (d, 1H, H_{2b}, ⁴J_{2b-6b} = 2.08 Hz).

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{CH Ar}) : 2998 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=C Ar}) : 1616, 1508 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{NO}_2) : 1532, 1351 \text{ cm}^{-1}$

*(4-méthoxy-3-nitrophényl)éthanol*²³⁶ (79)



Réactifs :

(4-méthoxy-3-nitrophényl)acétate d'éthyle 78	1 g	(4.2 mmoles)
--	-----	--------------

Hydrure de lithium aluminium	0.2 g	(5.0 mmoles)
Tétrahydrofurane anhydre	40 ml	

Mode opératoire :

L'hydrure de lithium aluminium est ajouté dans le Tétrahydrofurane anhydre sous atmosphère inerte et le mélange est refroidi à 0°C. Une solution de (4-méthoxy-3-nitrophényl)acétate d'éthyle **78** dans 10 ml de tétrahydrofurane est alors ajoutée et le milieu est agité 1h à cette température. Des volumes de 1.7 ml d'eau, de 1.7 ml de soude 1N puis de 3.5 ml d'eau sont ajoutés successivement puis le mélange est agité pendant 30 min à température ambiante avant de filtrer sur célite les sels d'aluminium formés. Le filtrat est alors extrait à l'éther diéthylique puis lavé avec une solution de chlorure de sodium saturée. Les phases organiques sont enfin séchées, filtrées puis évaporées.

Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₉ H ₁₁ NO ₄
Masse moléculaire :	197.19 g.mol ⁻¹
Aspect :	Huile marron
Rendement :	71 %

Analyses :

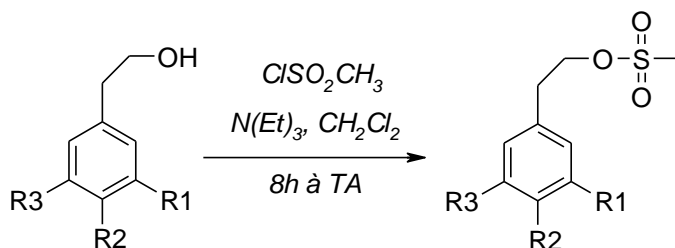
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : CDCl₃)

$\delta = 2.86$ (T, 2H, H₁); $\delta = 3.87$ (T, 2H, H₂); $\delta = 3.94$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 7.04$ (D, 1H, H_{5a}, ³J_{5a-6a} = 8.51 Hz); $\delta = 7.42$ (Dd, 1H, H_{6a}, ³J_{6a-5a} = 8.51 Hz, ⁴J_{6a-2a} = 2.39 Hz); $\delta = 7.74$ (d, 1H, H_{2a}, ⁴J_{2a-6a} = 2.39 Hz).

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{OH})$: 3460 cm⁻¹; $\nu(\text{CH Ar})$: 2992 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C Ar})$: 1620, 1510 cm⁻¹; $\nu(\text{NO}_2)$: 1532, 1351 cm⁻¹

Obtention des méthane sulfonates



73 R1 = OBn, R2 = OCH₃, R3 = H

74 R1 = R2 = OBn, R3 = H

75 R1 = R2 = OCH₃, R3 = H

76 R1 = R2 = R3 = OCH₃

79 R1 = NO₂, R2 = OCH₃, R3 = H

80 R1 = H, R2 = OCH₃, R3 = H

81 R1 = OBn, R2 = OCH₃, R3 = H

82 R1 = R2 = OBn, R3 = H

83 R1 = R2 = OCH₃, R3 = H

84 R1 = R2 = R3 = OCH₃

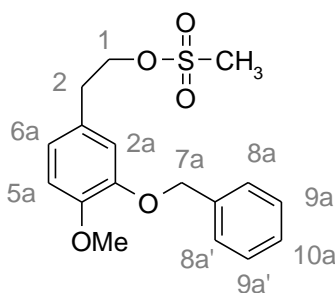
85 R1 = NO₂, R2 = OCH₃, R3 = H

86 R1 = H, R2 = OCH₃, R3 = H

Mode opératoire :

Le dérivé de phényléthanol (4.9 mmoles) et la triéthylamine (12.4 mmoles) sont solubilisés dans 15 ml de dichlorométhane puis la solution est refroidie à -5°C avant l'ajout au goutte à goutte de chlorure de méthane sulfonyle (9.9 mmoles) solubilisé dans le dichlorométhane. Le mélange est agité ensuite 8h en laissant revenir à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors repris par l'eau puis extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont lavées avec H₂O, HCl 1N, une solution saturée de bicarbonate de sodium puis une dernière fois avec H₂O, séchées sur chlorure de calcium, filtrées et enfin évaporées. Le résidu obtenu est recristallisé dans l'éther diisopropylique.

2-(3-benzyloxy,4-méthoxyphényl)éthylméthanesulfonate²³⁷ (81)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₇ H ₂₀ O ₅ S
Masse moléculaire :	336.41 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide beige
Point de fusion :	95-97°C (<i>litt.</i> 106-107°C)
Rendement :	69 %

Analyses :

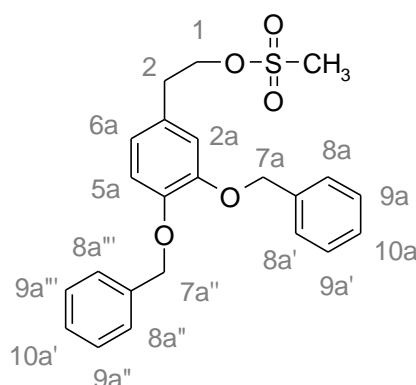
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : CDCl₃)

$\delta = 2.78$ (s, 3H, CH₃); $\delta = 2.95$ (t, 2H, H₂); $\delta = 3.89$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 4.34$ (t, 2H, H₁); $\delta = 5.17$ (s, 2H, H_{7a}); $\delta = 6.75-6.90$ (m, 3H, H_{2a}, H_{5a}, H_{6a}); $\delta = 7.30-7.50$ (m, 5H, H_{8a}, H_{8a'}, H_{9a}, H_{9a'}, H_{10a})

✓ Spectrométrie Infrarouge

$\nu(\text{CH Ar})$: 3040, 2980 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C Ar})$: 1590, 1510 cm⁻¹; $\nu(\text{OSO}_2)$: 1340, 1170 cm⁻¹

2-(3,4-dibenzyloxyphényl)éthylméthanesulfonate (82)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₂₃ H ₂₄ O ₅ S
Masse moléculaire :	412.51g.mol ⁻¹
Aspect :	Huile marron
Rendement :	87 %

Analyses :

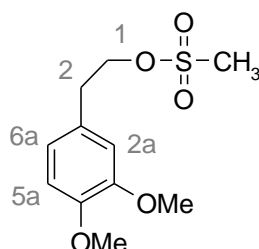
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ^1H** : (solvant : CDCl_3)

$\delta = 2.75$ (s, 3H, CH_3); $\delta = 2.95$ (T, 2H, H_2); $\delta = 4.35$ (T, 2H, H_1); $\delta = 5.70$ (2s, 4H, H_{7a} , $\text{H}_{7a'}$); $\delta = 6.75$ (Dd, 1H, H_{6a} , $^3\text{J}_{6a-5a} = 8.31$ Hz, $^4\text{J}_{6a-2a} = 2.27$ Hz); $\delta = 6.84$ (d, 1H, H_{2a} , $^4\text{J}_{2a-6a} = 2.27$ Hz); $\delta = 6.90$ (D, 1H, H_{5a} , $^3\text{J}_{5a-6a} = 8.31$ Hz); $\delta = 7.30-7.50$ (m, 10H, H_{8a} , $\text{H}_{8a'}$, $\text{H}_{8a''}$, $\text{H}_{8a'''}$, H_{9a} , $\text{H}_{9a'}$, $\text{H}_{9a''}$, $\text{H}_{9a'''}$, H_{10a} , $\text{H}_{10a'}$)

✓ **Spectrométrie Infrarouge**

$\nu(\text{CH Ar})$: 2989 cm^{-1} ; $\nu(\text{C=C Ar})$: 1650, 1512 cm^{-1} ; $\nu(\text{OSO}_2)$: 1326, 1113 cm^{-1}

2-(3,4-diméthoxyphényl)éthylméthanesulfonate ²³⁸(83)

**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute : $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}$
 Masse moléculaire : 260.31 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Aspect : Huile orange
 Rendement : 76 %

Analyses :

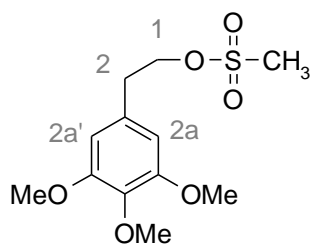
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ^1H** : (solvant : CDCl_3)

$\delta = 2.89$ (s, 3H, SO_2CH_3); $\delta = 3.01$ (T, 2H, H_2); $\delta = 3.88$ (2s, 6H, OCH_3); $\delta = 4.41$ (T, 2H, H_1); $\delta = 6.76$ (Dd, 1H, H_{6a} , $^3\text{J}_{6a-5a} = 8.01$ Hz, $^4\text{J}_{6a-2a} = 1.68$ Hz); $\delta = 6.80$ (d, 1H, H_{2a} , $^4\text{J}_{2a-6a} = 1.68$ Hz); $\delta = 6.84$ (D, 1H, H_{5a} , $^3\text{J}_{5a-6a} = 8.01$ Hz)

✓ **Spectrométrie Infrarouge** :

$\nu(\text{CH Ar})$: 3056 cm^{-1} ; $\nu(\text{C=C Ar})$: 1612, 1520 cm^{-1} ; $\nu(\text{OSO}_2)$: 1350, 1122 cm^{-1}

2-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthylméthanesulfonate ¹⁴⁷(84)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₂ H ₁₈ O ₆ S
Masse moléculaire :	290.34 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide marron-clair
Point de fusion :	62-64°C (76-78°C)
Rendement :	83 %

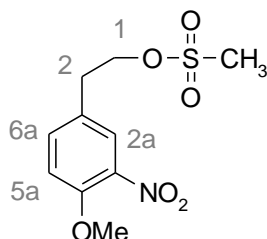
Analyses :

✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : CDCl₃)

$\delta = 3.02$ (s, 3H, CH₃); $\delta = 3.10$ (T, 2H, H₂); $\delta = 3.87$ (3s, 9H, OCH₃); $\delta = 4.43$ (T, 2H, H₁); $\delta = 6.46$ (s, 2H, H_{2a}, H_{2a'})

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{CH Ar})$: 2910 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C Ar})$: 1591, 1510 cm⁻¹; $\nu(\text{OSO}_2)$: 1248, 1123 cm⁻¹

2-(3-nitro-4-méthoxyphényl)éthylméthanesulfonate (85)**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute :	C ₁₀ H ₁₃ NO ₆ S
Masse moléculaire :	275.28 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide beige
Point de fusion :	95-97°C
Rendement :	38 %

Analyses :

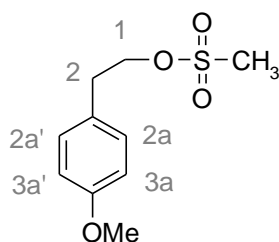
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : CDCl₃)

$\delta = 2.97$ (s, 3H, CH₃); $\delta = 3.06$ (T, 2H, H₂); $\delta = 3.97$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 4.42$ (T, 2H, H₁); $\delta = 7.07$ (D, 1H, H_{5b}, ³J_{5a-6a} = 8.62 Hz); $\delta = 7.44$ (Dd, 1H, H_{6a}, ³J_{6a-5a} = 8.62 Hz, ⁴J_{6a-2a} = 2.42 Hz); $\delta = 7.74$ (d, 1H, H_{2a}, ⁴J_{2a-6a} = 2.42 Hz)

✓ **Spectrométrie Infrarouge**

$\nu(\text{CH Ar})$: 3002 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C Ar})$: 1624, 1503 cm⁻¹; $\nu(\text{OSO}_2)$: 1321, 1170 cm⁻¹; $\nu(\text{NO}_2)$: 1528, 1352 cm⁻¹

2-(4-méthoxyphényl)éthylméthanesulfonate¹⁴⁷ (86)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	$C_{10}H_{14}O_4S$
Masse moléculaire :	$230.28 \text{ g.mol}^{-1}$
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	$35-36^\circ\text{C}$ (<i>litt.</i> $35-36^\circ\text{C}$)
Rendement :	72 %

Analyses :

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ^1H : (solvant : CDCl_3)

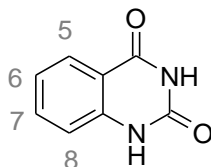
$\delta = 2.82$ (s, 3H, $\underline{\text{CH}_3}$); $\delta = 3.05$ (T, 2H, $\underline{\text{H}_2}$); $\delta = 3.80$ (s, 3H, $\underline{\text{OCH}_3}$); $\delta = 4.38$ (T, 2H, $\underline{\text{H}_1}$); $\delta = 6.90$ (m, 2H, $\underline{\text{H}_{3a}}$, $\underline{\text{H}_{3a'}}$); $\delta = 7.15$ (m, 2H, $\underline{\text{H}_{2a}}$, $\underline{\text{H}_{2a'}}$);

✓ Spectrométrie Infrarouge

$\nu(\text{CH Ar})$: $3040, 2940 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=C Ar})$: $1620, 1520 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{OSO}_2)$: $1370, 1180 \text{ cm}^{-1}$

Synthèse des imidazo, pyrimidino et diazépinoquinazolinones

*1H-quinazoline-2,4-dione*¹⁸⁶(87)



Réactifs :

Acide anthranilique	15 g (109 mmoles)
Eau	687 ml
Acide acétique concentré	6.75 ml
Isocyanate de potassium	11.5 g (142 mmoles)
Hydroxyde de sodium	144 g

Mode opératoire :

L'acide anthranilique est ajouté en suspension dans une solution d'eau et d'acide acétique concentré. La solution est chauffée à 35°C avant l'ajout au goutte à goutte de 1,3 eq d'isocyanate de potassium solubilisé au préalable dans l'eau. Après 2h, l'hydroxyde de sodium est ajouté au mélange préalablement refroidi à -10°C avant de laisser revenir à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors essoré et le solide obtenu est solubilisé dans de l'eau chaude. La solution est ensuite acidifiée à pH5, ce qui permet la précipitation de la 1H-quinazoline-2,4-dione **87** qui est enfin essorée.

Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₈ H ₆ O ₂ N ₂
Masse moléculaire :	162.15 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	360-362°C (355-358°)
Rendement :	74 %

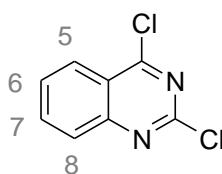
Analyses :

✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : DMSO)

$\delta = 7.15$ (m, 2H, H₆, H₈); $\delta = 7.62$ (Td, 1H, H₇, ³J₇₋₆=7.28 Hz, ⁴J₇₋₅ = 1.47 Hz); $\delta = 7.88$ (Dd, 1H, H₅, ³J₅₋₆ = 8.21 Hz, ⁴J₅₋₇ = 1.47 Hz); $\delta = 11.2$ (2s, 2H, NH)

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

ν (CH Ar): 2845 cm⁻¹; ν (C=O): 1701 cm⁻¹; ν (C=C Ar): 1615, 1505 cm⁻¹

2,4-dichloroquinazoline¹⁸⁶ (88)**Réactifs :**

1H-quinazoline-2,4-dione 87	12 g (74 mmoles)
Oxychlorure de phosphore	41.5 ml
Diméthylaniline	6.1 ml

Mode opératoire :

Une solution de 1H-quinazoline-2,4-dione **87**, dans l'oxychlorure de phosphore et la diméthylaniline est portée au reflux pendant 5h. Le milieu réactionnel est alors évaporé puis hydrolysé avec de la glace, ce qui entraîne la précipitation de la 2,4-dichloroquinazoline **88** qui est essorée puis séchée à l'étuve.

Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₈ H ₄ N ₂ Cl ₂
Masse moléculaire :	199.04 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide rose
Point de fusion :	119-121°C (<i>litt.</i> 119-121°C)
Rendement :	88 %

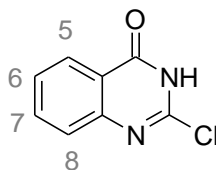
Analyses :

✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : DMSO)

$\delta = 7.91$ (Td, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 6.92 Hz, ⁴J₆₋₈ = 1.19 Hz); $\delta = 8.05$ (Dd, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 8.33 Hz, ⁴J₈₋₆ = 1.19 Hz); $\delta = 8.18$ (Td, 1H, H₇, ³J₇₋₆ = 6.92 Hz, ⁴J₇₋₅ = 1.48 Hz); $\delta = 8.31$ (Dd, 1H, ³J₅₋₆ = 8.51 Hz, ⁴J₅₋₇ = 1.48 Hz).

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

ν (CH Ar): 2850 cm⁻¹; ν (C=C Ar): 1617, 1515 cm⁻¹

2-chloro-3H-quinazolin-4-one¹⁸⁶ (89)**Réactifs :**

2,4-dichloroquinazoline 88	2.8 g (14.1 mmoles)
Hydroxyde de sodium 2%	50 ml

Mode opératoire :

La 2,4-dichloroquinazoline **88** est mise en contact à 30°C avec NaOH 2% pendant 24h. Le milieu réactionnel est alors dilué avec 100 ml d'eau puis filtré. Le filtrat obtenu est ensuite acidifié avec de l'acide acétique 10% jusqu'à pH 5-6 pour permettre à la 2-chloro-3*H*-quinazolin-4-one **89** de précipiter ; elle est alors essorée et séchée à l'étuve.

Caractéristiques de la molécule :

<u>Formule brute :</u>	C ₈ H ₅ ON ₂ Cl
<u>Masse moléculaire :</u>	180.59 g.mol ⁻¹
<u>Aspect :</u>	Solide vert
<u>Point de fusion :</u>	218-220°C (<i>litt.</i> 218-220°C)
<u>Rendement :</u>	83 %

Analyses :

✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : DMSO)

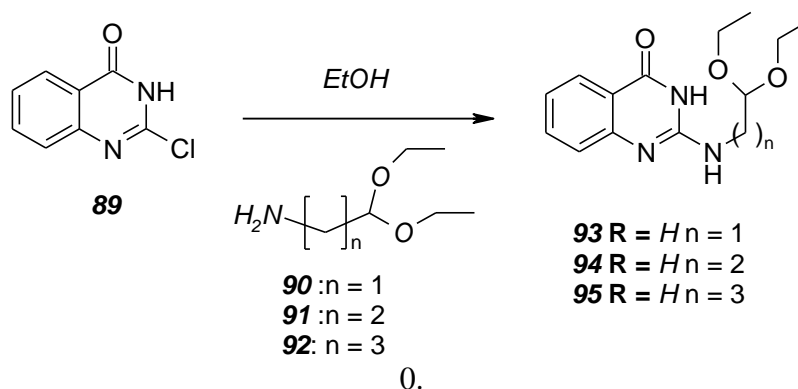
$\delta = 7.57$ (m, 2H, H₆, H₈); $\delta = 7.83$ (Td, 1H, H₇, ³J₇₋₆=7.26 Hz, ⁴J₇₋₅ = 1.78 Hz); $\delta = 8.09$ (Dd, 1H, H₅, ³J₅₋₆ = 7.72 Hz, ⁴J₅₋₇ = 1.78 Hz); $\delta = 13.25$ (s, 1H, NH)

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

ν (CH Ar): 2851 cm⁻¹; ν (C=O): 1667 cm⁻¹; ν (C=C Ar): 1616 cm⁻¹

Amination et cyclisation

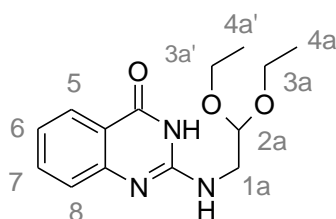
Amination des dérivés de la 2-chloroquinazolin-4-one



Mode opératoire :

La 2-chloro-3H-quinazolin-4-one (7.7 mmoles) et la diéthoxyalkylamine correspondante (23 mmoles) sont portées au reflux dans 30 ml d'éthanol pendant 4h. Le milieu réactionnel est alors refroidi puis filtré. Le filtrat récupéré est ensuite évaporé puis repris par de l'eau, ce qui entraîne la précipitation du bon produit qui est alors essoré.

2-(2,2-diéthoxyéthylamino)-3H-quinazolin-4-one (93)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₄ H ₁₉ O ₃ N ₃
Masse moléculaire :	277.33 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide jaune
Point de fusion :	176-178°C
Rendement :	71 %

Analyses :

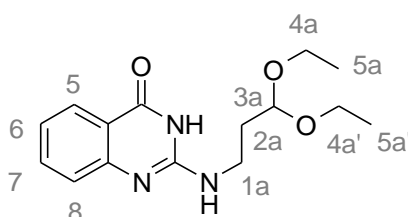
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 1.12$ (D, 2H, H_{1a}), $\delta = 3.33-3.70$ (m, 10H, 2H_{3a}, 2H_{3a'}, 3H_{4a}, 3H_{4a'}); $\delta = 4.64$ (T, 1H, H_{2a}); $\delta = 6.17$ (s, 1H, NH chaîne); $\delta = 7.10$ (Td, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.82 Hz); $\delta = 7.22$ (Dd, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 8.63 Hz); $\delta = 7.56$ (Td, 1H, H₇, ³J₇₋₆ = 7.82 Hz, ⁴J₇₋₅ = 1.66 Hz); $\delta = 7.87$ (Dd, 1H, H₅, ³J₅₋₆ = 7.78 Hz, ⁴J₅₋₇ = 1.66 Hz); $\delta = 10.80$ (s, 1H, NH cycle).

✓ Spectrométrie Infrarouge :

ν (NH) : 3448 cm⁻¹; ν (CH Ar): 2962 cm⁻¹; ν (C=O): 1669 cm⁻¹; ν (C=C Ar): 1610, 1544 cm⁻¹

2-(3,3-diéthoxypropylamino)-3H-quinazolin-4-one (94)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₅ H ₂₁ O ₃ N ₃
Masse moléculaire :	291.35 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide jaune
Point de fusion :	99-101°C
Rendement :	88 %

Analyses :

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

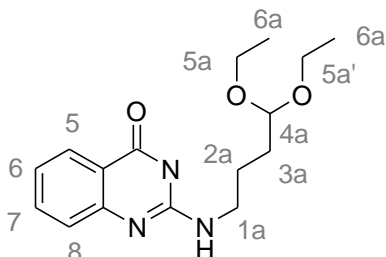
$\delta = 1.15$ (m, 4H, H_{1a}, H_{2a}); $\delta = 3.33-3.64$ (m, 10H, 2H_{4a}, 2H_{4a'}, 3H_{5a}, 3H_{5a'}); $\delta = 4.59$ (T, 1H, H_{3a}); $\delta = 6.31$ (s, 1H, NH chaîne); $\delta = 7.08$ (Td, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 8.23 Hz, ⁴J₆₋₈ = 1.20 Hz); $\delta = 7.22$ (D, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 7.97 Hz); $\delta = 7.55$ (Td, 1H, H₇, ³J₇₋₆ = 8.23 Hz, ⁴J₇₋₅ = 1.76 Hz); $\delta = 7.86$ (Dd, 1H, H₅, ³J₅₋₆

= 7.77 Hz, $^4J_{5-7} = 1.76$ Hz) ; $\delta = 10.10$ (s, 1H, NH cycle).

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

ν (NH) : 3476 cm^{-1} ; ν (CH Ar) : 3049 cm^{-1} ; ν (C=O) : 1681 cm^{-1} ; ν (C=C Ar) : 1610, 1543 cm^{-1}

2-(4,4-diéthoxybutylamino)-3H-quinazolin-4-one (95)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_3$
Masse moléculaire :	305.38 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	140-142°C
Rendement :	89 %

Analyses :

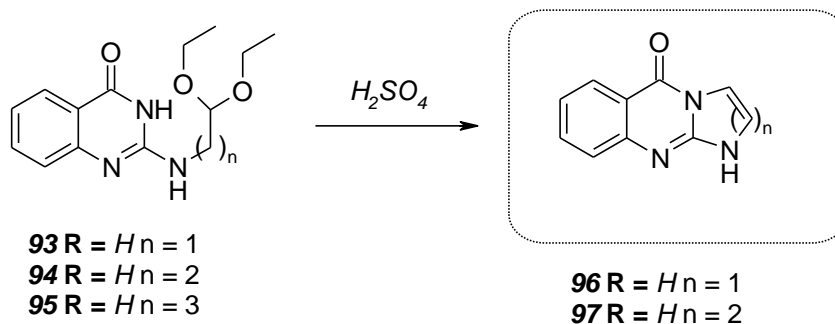
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ^1H :** (solvant : DMSO)

$\delta = 1.12$ (m, 6H, H_{1a}, H_{2a}, H_{3a}) ; $\delta = 3.24$ - 3.62 (m, 10H, 2H_{5a}, 2H_{5a'}, 3H_{6a}, 3H_{6a'}) ; $\delta = 4.49$ (T, 1H, H_{4a}) ; $\delta = 6.29$ (s, 1H, NH chaîne) ; $\delta = 7.07$ (Td, 1H, H₆, $^3J_{6-7} = 7.74$ Hz) ; $\delta = 7.19$ (Dd, 1H, H₈, $^3J_{8-7} = 8.32$ Hz) ; $\delta = 7.55$ (Td, 1H, H₇, $^3J_{7-6} = 7.74$ Hz, $^4J_{7-5} = 1.76$ Hz) ; $\delta = 7.86$ (Dd, 1H, H₅, $^3J_{5-6} = 7.77$ Hz, $^4J_{5-7} = 1.76$ Hz) ; $\delta = 10.80$ (s, 1H, NH cycle).

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

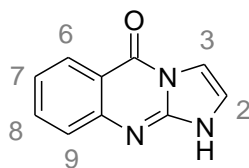
ν (NH) : 3432 cm^{-1} ; ν (CH Ar) : 2977 cm^{-1} ; ν (C=O) : 1680 cm^{-1} ; ν (C=C Ar) : 1618, 1507 cm^{-1}

Cyclisation des quinazolin-4-ones correspondantes



Mode opératoire :

Les dérivés **93** à **95** (13.3 mmoles) sont ajoutés dans 40 ml d'acide sulfurique et le mélange est agité une nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors hydrolysé avec de la glace puis alcalinisé jusqu'à pH 10 et enfin acidifié avec de l'acide acétique à pH 5-6 pour permettre la précipitation du bon produit qui est alors essoré puis recristallisé dans un solvant approprié.

1H-imidazo[2,1-b]quinazolin-5-one¹⁸⁷ (96)**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute :	C ₁₀ H ₇ ON ₃
Masse moléculaire :	185.19 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide gris-clair
Point de fusion :	300-301°C (<i>litt.</i> 300-302°C)
Rendement :	60 %

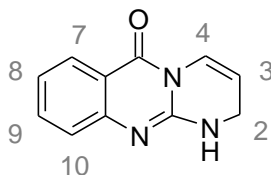
Analyses :

✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : DMSO)

$\delta = 7.14$ (Td, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 8.67 Hz, ⁴J₇₋₉ = 1.21 Hz); $\delta = 7.32$ (d, 1H, H₂, ⁴J₂₋₃ = 2.23 Hz); $\delta = 7.42$ (Dd, 1H, H₉, ³J₉₋₈ = 8.67 Hz, ⁴J₉₋₇ = 1.21 Hz); $\delta = 7.57$ (d, 1H, H₃, ⁴J₃₋₂ = 2.23 Hz); $\delta = 7.63$ (Td, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 8.67 Hz, ⁴J₈₋₆ = 1.62 Hz); $\delta = 8.11$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 8.27 Hz, ⁴J₆₋₈ = 1.62 Hz).

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

ν (NH): 3444 cm⁻¹, ν (CH Ar): 2980 cm⁻¹; ν (C=O): 1685 cm⁻¹; ν (C=C Ar): 1605- 1523 cm⁻¹

1,2-dihydro-1H-pyrimidino[2,1-b]quinazolin-6-one (97)**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute :	C ₁₁ H ₉ ON ₃
Masse moléculaire :	199.21 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide jaune
Point de fusion :	> 400°C (<i>éther diisopropylique</i>)
Rendement :	89 %

Analyses :

✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : DMSO)

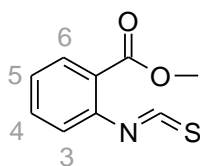
$\delta = 4.03$ (m, 2H, H₂, H₂); $\delta = 5.58$ (m, 1H, H₃); $\delta = 7.00-7.15$ (m, 2H, H₄, H₈); $\delta = 7.32$ (Dd, 1H, H₁₀, ³J₁₀₋₉ = 8.52 Hz, ⁴J₁₀₋₈ = 2.06 Hz); $\delta = 7.54$ (Td, 1H, H₉, ³J₉₋₈ = 8.52 Hz, ⁴J₉₋₇ = 1.73 Hz); $\delta = 7.60$ (s, 1H, NH); $\delta = 7.86$ (Dd, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 7.85 Hz, ⁴J₇₋₉ = 1.73 Hz).

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

ν (NH): 3441 cm⁻¹, ν (CH Ar): 2982 cm⁻¹; ν (C=O): 1689 cm⁻¹; ν (C=C Ar): 1603- 1501 cm⁻¹

Synthèse des tricycles saturés

*2-isothiocyanatobenzoate de méthyle*²³⁹ (**100**)



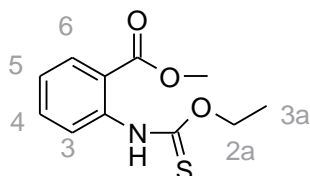
Mode opératoire :

87 mmoles de thiophosgène sont ajoutées à un mélange Eau/Dichlorométhane 35/70 ml puis 70 mmoles d'anthranilate de méthyle **99**, solubilisées dans 35 ml de dichlorométhane, sont ajoutées goutte à goutte au mélange réactionnel. La solution est agitée une nuit à température ambiante. La phase organique est alors extraite, séchée puis évaporée sous pression réduite. Le produit est utilisé tel quel et sans caractérisation dans la réaction suivante.

Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₉ H ₇ NO ₂ S
Masse moléculaire :	193.23 g.mol ⁻¹
Aspect :	Huile jaune
Rendement :	98 %

*2-ethoxythiocarbonylaminobenzoate de méthyle*¹⁹⁰ (**101**)



Mode opératoire :

27 mmoles de 2-isothiocyanatobenzoate de méthyle **100** sont solubilisées dans 70 ml d'éthanol et le mélange est chauffé une nuit au reflux. Le milieu réactionnel est alors refroidi et le précipité formé est essoré puis lavé à l'éther de pétrole.

Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃ S
Masse moléculaire :	239.30 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	73-75°C
Rendement :	63 %

Analyses :

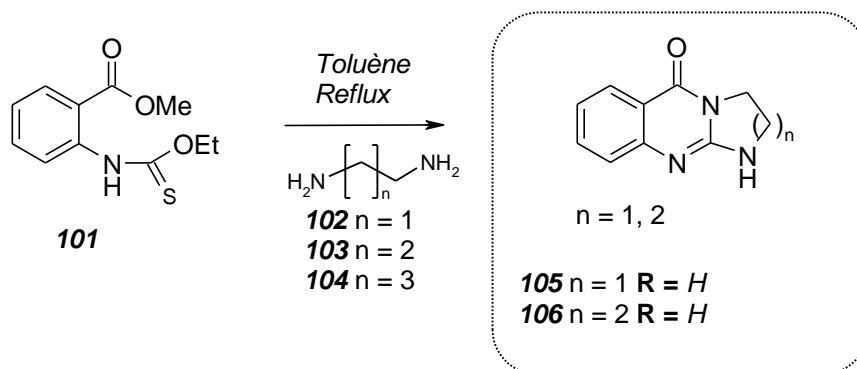
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ^1H** : (solvant : DMSO)

$\delta = 1.31$ (T, 3H, $\underline{\text{H}_{3b}}$) ; $\delta = 3.86$ (s, 3H, $\underline{\text{OCH}_3}$) ; $\delta = 4.40$ (Q, 2H, $\underline{\text{H}_{2b}}$) ; $\delta = 7.35$ (Td, 1H, $\underline{\text{H}_5}$, $^3\text{J}_{5-4} = 8.34$ Hz) ; $\delta = 7.51$ (m, 2H, $\underline{\text{H}_3}$, $\underline{\text{H}_4}$) ; $\delta = 7.75$ (Dd, 1H, $\underline{\text{H}_6}$, $^3\text{J}_{6-5} = 8.34$ Hz, $^4\text{J}_{6-4} = 1.12$ Hz), $\delta = 11.19$ (s, 1H, $\underline{\text{NH}}$)

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{NH libre}) : 3468 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{CH Ar}) : 2958 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=O}) : 1687 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=C Ar}) : 1613, 1519 \text{ cm}^{-1}$

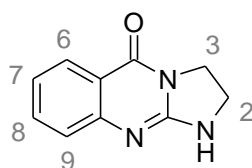
Cyclisations



Mode opératoire : Méthode

Le composé **101** (21 mmoles) et le diaminoalcane correspondant (21 mmoles) sont ajoutés dans 20 ml de toluène et le milieu réactionnel est agité 12h au reflux. La solution est alors évaporée sous pression réduite et le résidu obtenu est lavé à l'éther de pétrole puis essoré. Le tricyclic est enfin recristallisé dans un solvant approprié.

2,3-dihydro-1H-imidazo[2,1-b]quinazolin-5-one ²⁴⁰(105)



Caractéristiques de la molécule :

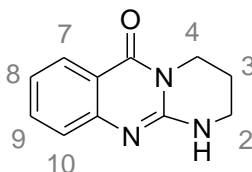
Formule brute :	C ₁₀ H ₉ ON ₃
Masse moléculaire :	187.20 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	258-260 °C (<i>litt.</i> 258-265°C)(éthanol)
Rendement :	79 %

Analyses :

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 3.62$ (m, 2H, H₂); $\delta = 4.10$ (m, 2H, H₃); $\delta = 7.10$ (Td, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 7.14 Hz, ⁴J₇₋₉ = 1.25 Hz); $\delta = 7.20$ (Dd, 1H, H₉, ³J₉₋₈ = 8.00 Hz, ⁴J₉₋₇ = 1.25 Hz); $\delta = 7.54$ (Td, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 7.14 Hz, ⁴J₈₋₆ = 1.80 Hz); $\delta = 7.78$ (s, 1H, NH); $\delta = 7.90$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.79 Hz, ⁴J₆₋₈ = 1.80 Hz)

1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyrimidino[2,1-b]quinazolin-6-one ²²²(106)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₁ H ₁₁ ON ₃
Masse moléculaire :	201.23 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide beige
Point de fusion :	244-246 °C (<i>litt.</i> 227-238°C)(isopropanol)
Rendement :	83 %

Analyses :

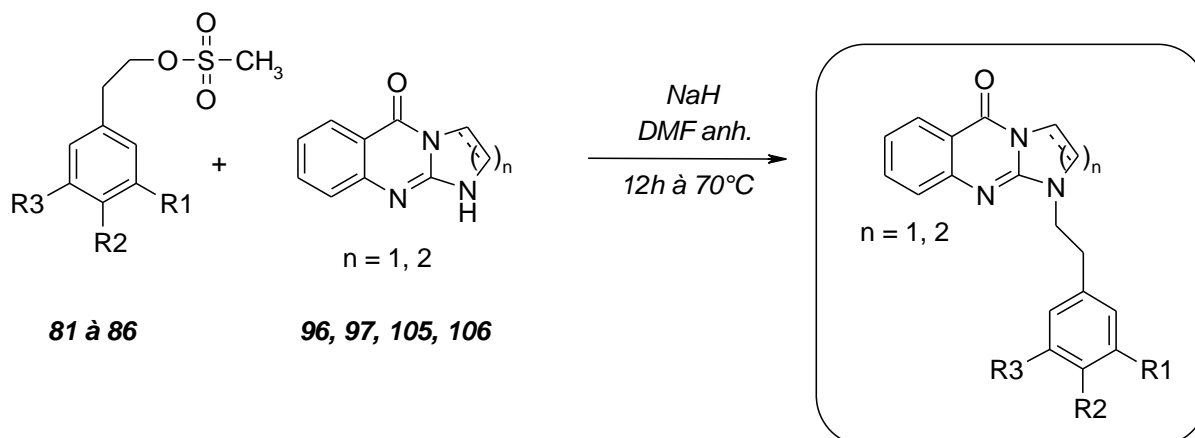
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 1.96$ (m, 2H, H₂, H_{2'}); $\delta = 3.29$ (m, 2H, H₃, H_{3'}); $\delta = 3.92$ (m, 2H, H₄, H_{4'}); $\delta = 7.01$ (Td, 1H, H₈, ³J₈₋₉ = 7.65 Hz); $\delta = 7.11$ (Dd, 1H, H₁₀, ³J₁₀₋₉ = 8.25 Hz); $\delta = 7.50$ (Td, 1H, H₉, ³J₉₋₈ = 7.65 Hz, ⁴J₉₋₇ = 1.47 Hz); $\delta = 7.73$ (s, 1H, NH); $\delta = 7.87$ (s, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 7.95 Hz, ⁴J₇₋₉ = 1.47 Hz).

✓ Spectrométrie Infrarouge :

ν (NH): 3419 cm⁻¹, ν (CH Ar): 3158 cm⁻¹; ν (C=O): 1679 cm⁻¹; ν (C=C Ar): 1606, 1482 cm⁻¹

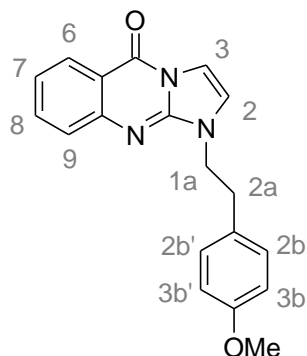
Synthèse des imidazoquinazolinones N-substituée *N-alkylations*



Mode opératoire : *Méthode E*

La quinazolinone correspondante (1 mmole) est ajoutée à une suspension d'hydrure de sodium (1.54 mmoles) dans 10 ml de diméthylformamide anhydre. Le mélange est chauffé 3h à 70°C avant l'ajout au goutte à goutte de Méthanesulfonate (1.54 mmoles) solubilisé dans le DMF. Après une nuit à 70°C, le milieu réactionnel est hydrolysé, acidifié à pH 3 puis extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées. Le résidu obtenu est alors recristallisé dans l'éthanol.

***N*-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]imidazo[2,1-*b*]quinazolin-5-one (108)**



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₉ H ₁₇ O ₂ N ₃
Masse moléculaire :	319.37 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	133-135°C
Rendement :	23 %

Analyses :

✓ LCMS (APCI⁺) : m/z = 320.1 [M+H]⁺

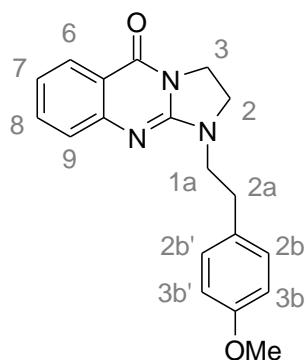
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

δ = 3.12 (T, 2H, H_{1a}); δ = 3.85 (s, 3H, OCH₃); δ = 4.38 (T, 2H, H_{2a}); δ = 6.87 (m, 2H, H_{3b}, H_{3b'}); δ = 6.26 (m, 2H, H_{2b}, H_{2b'}); δ = 7.44 (Td, 1H, H₇); δ = 7.51 (d, 1H, H₂); δ = 7.65 (Dd, 1H, H₉); δ = 7.72 (d, 1H, H₃); δ = 8.87 (Td, 1H, H₈); δ = 8.23 (Dd, 1H, H₆)

✓ Spectrométrie Infrarouge :

ν (CH Ar): 2925 cm⁻¹; ν (C=O): 1684 cm⁻¹; ν (C=C Ar): 1607, 1507 cm⁻¹

***N*-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2,3-dihydro-imidazo-[2,1-*b*]quinazolin-5-one (109)**



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₉ H ₁₉ O ₂ N ₃ ,
Masse moléculaire :	321.38 g.mol ⁻¹

Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	98-100°C
Rendement :	65%

Analyses :

✓ LCMS (APCI⁺) : m/z = 322.1 [M+H]⁺

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

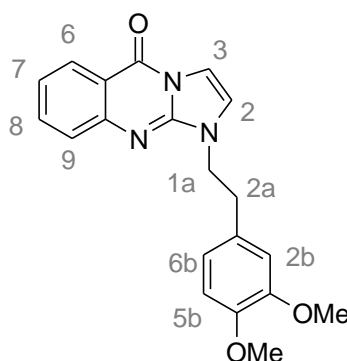
$\delta = 2.85$ (T, 2H, H_{1a}); $\delta = 3.63$ (m, 4H, H_{2a}, H₂); $\delta = 3.73$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 4.05$ (m, 2H, H₃); $\delta = 6.88$ (m, 2H, H_{3b}, H_{3b'}); $\delta = 7.13$ (Td, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 7.21 Hz, ⁴J₇₋₉ = 1.29 Hz); $\delta = 7.23$ (m, 2H, H_{2b}, H_{2b'}); $\delta = 7.43$ (Dd, 1H, H₉, ³J₉₋₈ = 8.23 Hz, ⁴J₉₋₇ = 1.29 Hz); $\delta = 7.58$ (Td, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 7.21 Hz, ⁴J₈₋₆ = 1.68 Hz); $\delta = 7.31$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.98 Hz, ⁴J₆₋₈ = 1.68 Hz)

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹³C : (solvant : DMSO)

$\delta = 32.2, 44.8, 46.1, 55.4, 115.6, 117.8, 122.3, 125.0, 126.2, 130.3, 131.2, 134.4, 135.1, 151.3, 153.1, 158.2, 160.6$ ppm.

✓ Spectrométrie Infrarouge

ν (OH): 3304 cm⁻¹; ν (CH Ar): 2931 cm⁻¹; ν (C=O): 1665 cm⁻¹; ν (C=C Ar): 1601, 1510 cm⁻¹

***N*-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]imidazo[2,1-*b*]quinazolin-5-one (110)****Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute :	C ₂₀ H ₁₉ O ₃ N ₃
Masse moléculaire :	349.39 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide Beige
Point de fusion :	160-162°C (éthanol)
Rendement :	20 %

Analyses :

✓ LCMS (APCI⁺) : m/z = 350.1 [M+H]⁺

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : CDCl₃)

$\delta = 3.13$ (T, 2H, H_{1a}); $\delta = 3.85$ (2s, 6H, OCH₃); $\delta = 4.37$ (T, 2H, H_{2a}); $\delta = 6.59$ (d, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 2.78 Hz); $\delta = 6.69$ (m, 2H, H_{2b}, H_{6b}); $\delta = 6.79$ (D, 1H, H_{5b}, ³J_{5b-6b} = 8.84 Hz); $\delta = 7.29$ (Td, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 8.12 Hz, ⁴J₇₋₉ = 1.37 Hz); $\delta = 7.47$ (d, 1H, H₃, ⁴J₃₋₂ = 2.78 Hz); $\delta = 7.65$ (Dd, 1H, H₉, ³J₉₋₈ = 8.47 Hz, ⁴J₉₋₇ = 1.37 Hz); $\delta = 7.72$ (Td, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 8.12 Hz, ⁴J₈₋₆ = 1.43 Hz); $\delta = 8.40$ (Dd, 1H,

\underline{H}_6 , ${}^3J_{6-7} = 8.12$ Hz, ${}^4J_{6-8} = 1.43$ Hz)

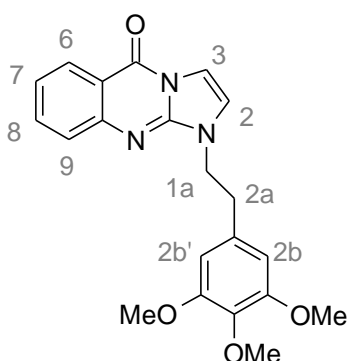
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ${}^{13}\text{C}$** : (solvant : CDCl_3)

$\delta = 34.8, 46.5, 55.9, 105.0, 111.3, 111.8, 114.6, 119.2, 120.9, 122.0, 125.5, 126.9, 129.9, 134.0, 144.7, 147.9, 149.1, 150.0, 157.9$

✓ **Spectrométrie Infrarouge** :

ν (CH Ar): 2925 cm^{-1} ; ν (C=O) = 1625 cm^{-1} ; ν (C=C Ar): $1621, 1462\text{ cm}^{-1}$

N-[2-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthyl]imidazo[2,1-*b*]quinazolin-5-one (111)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute : $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_3$
 Masse moléculaire : $379.42\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Aspect : Solide Beige
 Point de fusion : $172\text{-}174^\circ\text{C}$ (éthanol)
 Rendement : 22 %

Analyses :

✓ **LCMS (APCI⁺)** : $m/z = 380.1$ [M+H]

✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ${}^1\text{H}$** : (solvant : CDCl_3)

$\delta = 3.12$ (T, 2H, \underline{H}_{1a}); $\delta = 3.85$ (3s, 9H, OCH_3); $\delta = 4.38$ (T, 2H, \underline{H}_{2a}); $\delta = 6.37$ (m, 2H, $\underline{H}_{2b}, \underline{H}_{2b'}$); $\delta = 6.66$ (d, 1H, \underline{H}_2 , ${}^4J_{2-3} = 2.68$ Hz); $\delta = 7.34$ (Td, 1H, \underline{H}_7 , ${}^3J_{7-8} = 8.19$ Hz, ${}^4J_{7-9} = 1.81$ Hz); $\delta = 7.51$ (d, 1H, \underline{H}_3 , ${}^4J_{3-2} = 2.68$ Hz); $\delta = 7.65$ (Dd, 1H, \underline{H}_9 , ${}^3J_{9-8} = 8.76$ Hz, ${}^4J_{9-7} = 1.81$ Hz); $\delta = 7.72$ (Td, 1H, \underline{H}_8 , ${}^3J_{8-9} = 8.76$ Hz, ${}^4J_{8-6} = 1.20$ Hz); $\delta = 8.37$ (Dd, 1H, \underline{H}_6 , ${}^3J_{6-7} = 7.47$ Hz, ${}^4J_{6-8} = 1.20$ Hz)

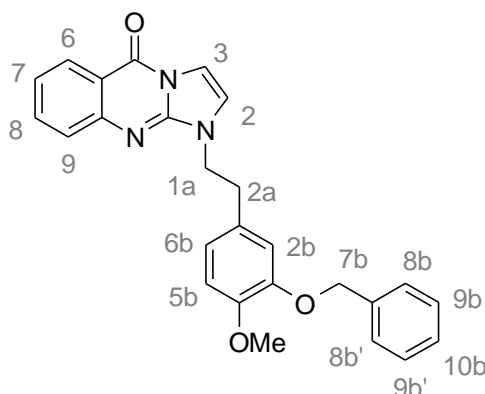
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ${}^{13}\text{C}$** : (solvant : CDCl_3)

$\delta = 35.7, 46.2, 56.1, 60.9, 105.2, 105.7, 105.9, 114.6, 119.1, 121.7, 122.1, 125.5, 127.0, 133.2, 134.1, 136.9, 144.8, 149.9, 153.4, 157.9$ ppm.

✓ **Spectrométrie Infrarouge** :

ν (CH Ar): 2925 cm^{-1} ; ν (C=O): 1684 cm^{-1} ; ν (C=C Ar): $1607, 1507\text{ cm}^{-1}$

***N*-[2-(3-benzyloxy,4-méthoxyphényl)éthyl]imidazo[2,1-*b*]quinazolin-5-one (112)**



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₂₆ H ₂₃ O ₃ N ₃
Masse moléculaire :	425.49 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide beige
Point de fusion :	104-106°C (éthanol)
Rendement :	56 %

Analyses :

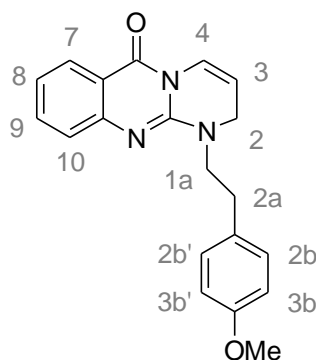
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : CDCl₃)

$\delta = 3.06$ (T, 2H, H_{1a}); $\delta = 3.86$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 4.28$ (T, 2H, H_{2a}); $\delta = 5.15$ (s, 2H, H_{7b}); $\delta = 6.35$ (d, 1H, H₂, ⁴J₂₋₃ = 2.67Hz); $\delta = 6.65$ (Dd, 1H, H_{6b}, ³J_{6b-5b} = 8.12 Hz, ⁴J_{6b-2b} = 2.08 Hz); $\delta = 6.71$ (d, 1H, H_{2b}, ⁴J_{2b-6b} = 2.08 Hz); $\delta = 6.79$ (D, 1H, H_{5b}, ³J_{5b-6b} = 8.12 Hz); $\delta = 7.25-7.50$ (m, 7H, H_{8b}, H_{8b'}, H_{9b}, H_{9b'}, H₁₀, H₃, H₇); $\delta = 7.65$ (Dd, 1H, H₉, ³J₉₋₈ = 8.25 Hz); $\delta = 7.70$ (Td, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 8.16 Hz, ⁴J₈₋₆ = 1.63 Hz); $\delta = 8.45$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 8.16 Hz, ⁴J₆₋₈ = 1.63 Hz)

✓ **Spectrométrie Infrarouge:**

(CH Ar): 2943 cm⁻¹; ν (C=O): 1680 cm⁻¹; ν (C=C Ar): 1605, 1515 cm⁻¹

***N*-[2(4-méthoxyphényl)éthyl]-1,2-dihydro-pyrimidino[2,1-*b*]quinazolin-6-one (114)**



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₂₀ H ₁₉ O ₂ N ₃
Masse moléculaire :	333.39 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide jaune
Point de fusion :	114-116°C
Rendement :	23 %

Analyses :

✓ LCMS (APCI⁺) : m/z = 334.1 [M+H]⁺

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

δ = 3.00 (T, 2H, H_{1a}); δ = 3.80 (m, 5H, H₂, OCH₃); δ = 4.01 (m, 2H, H₂); δ = 5.34 (m, 1H, H₃); δ = 6.87 (m, 2H, H_{3b}, H_{3b'}); δ = 7.13 (Td, 1H, H₈, ³J₈₋₉ = 7.41 Hz, ⁴J₈₋₁₀ = 1.19 Hz); δ = 7.22 (m, 2H, H_{2b}, H_{2b'}); δ = 7.36 (D, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 8.34 Hz); δ = 7.52 (Td, 1H, H₉, ³J₉₋₈ = 7.41 Hz, ⁴J₉₋₇ = 2.09 Hz); δ = 7.58 (Dd, 1H, H₁₀, ³J₁₀₋₉ = 7.91 Hz, ⁴J₁₀₋₈ = 1.19 Hz); δ = 8.08 (Dd, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 7.91 Hz, ⁴J₇₋₉ = 2.09 Hz)

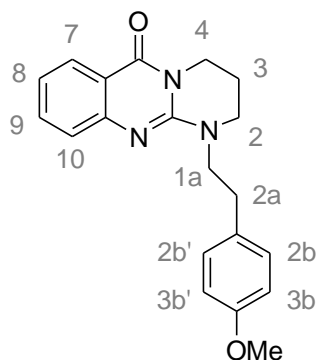
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹³C : (solvant : CDCl₃)

δ = 22.9, 31.5, 46.9, 51.3, 55.3, 57.4, 107.2, 116.5, 120.2, 122.4, 125.2, 127.2, 131.2, 134.6, 146.2, 149.5, 158.2, 159.2 ppm.

✓ Spectrométrie Infrarouge :

ν (CH Ar): 2925 cm⁻¹; ν (C=O): 1684 cm⁻¹; ν (C=C Ar): 1607, 1507 cm⁻¹

***N*-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-1,2,3,4-dihydro-pyrimidino-quinazolin-6-one (115)**

**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute :	C ₂₀ H ₂₁ O ₃ N ₃ ,
Masse moléculaire :	335.41 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	242-244°C
Rendement :	69 %

Analyses :

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : CDCl₃)

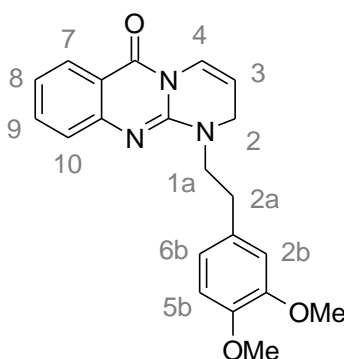
δ = 1.99 (T, 2H, H_{1a}); δ = 2.93 (T, 2H, H_{2a}); δ = 3.44 (m, 2H, H₂); δ = 3.68 (s, 3H, OCH₃); δ = 3.90 (m, 4H, H₃, H₄); δ = 6.84 (m, 2H, H_{3b}, H_{3b'}); δ = 7.28 (m, 3H, H_{2b}, H_{2b'}, H₈); δ = 7.72 (m, 2H,

$\underline{H}_9, \underline{H}_{10}$; $\delta = 7.98$ (D, 1H, \underline{H}_7 , $^3J_{7-8} = 7.85$ Hz)

✓ **Spectrométrie Infrarouge**

ν (OH): 3304 cm^{-1} ; ν (CH Ar): 2931 cm^{-1} ; ν (C=O): 1665 cm^{-1} ; ν (C=C Ar): $1601, 1510\text{ cm}^{-1}$

***N*-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-1,2-dihydro-pyrimidino[2,1-*b*]quinazolin-6-one (116)**



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute : $C_{21}H_{21}O_3N_3$
 Masse moléculaire : 363.42 g.mol^{-1}
 Aspect : Solide jaune
 Point de fusion : $144-146^\circ\text{C}$ (éther diisopropylique)
 Rendement : 20 %

Analyses :

✓ **LCMS (APCI⁺)** : $m/z = 364.1$ [M+H]⁺

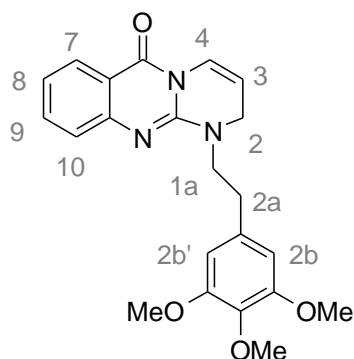
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H** : (solvant : $CDCl_3$)

$\delta = 3.00$ (T, 2H, \underline{H}_{1a}); $\delta = 3.78$ (T, 2H, \underline{H}_{2a}); $\delta = 3.91$ (2s, 6H, \underline{OCH}_3); $\delta = 4.00$ (m, 2H, \underline{H}_2); $\delta = 5.34$ (m, 1H, \underline{H}_3); $\delta = 6.70-6.90$ (m, 3H, $\underline{H}_{2b}, \underline{H}_{5b}, \underline{H}_{6b}$); $\delta = 7.20$ (Td, 1H, \underline{H}_8 , $^3J_{8-9} = 7.20$ Hz, $^4J_{8-10} = 1.42$ Hz); $\delta = 7.32$ (D, 1H, \underline{H}_4 , $^3J_{4-3} = 8.25$ Hz); $\delta = 7.47-7.60$ (m, 2H, $\underline{H}_9, \underline{H}_{10}$); $\delta = 8.08$ (Dd, 1H, \underline{H}_7).

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

ν (CH Ar): 2925 cm^{-1} ; ν (C=O) = 1625 cm^{-1} ; ν (C=C Ar): $1621, 1462\text{ cm}^{-1}$

***N*-[2-(3,4,5-triméthoxyphényl)ethyl]-1,2-dihydro-pyrimidino[2,1-*b*]quinazolin-6-one (117)**



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₂₂ H ₂₃ O ₄ N ₃
Masse moléculaire :	393.45 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide Beige
Point de fusion :	156-158°C (éther diisopropylique)
Rendement :	22 %

Analyses :

✓ LCMS (APCI⁺) : m/z = 394.1 [M+H]⁺

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : CDCl₃)

δ = 3.01 (T, 2H, H_{1a}); δ = 3.80 (T, 2H, H_{2a}); δ = 3.88 (3s, 9H, OCH₃); δ = 4.05 (m, 2H, H₂); δ = 5.39 (m, 1H, H₃); δ = 6.55 (m, 2H, H_{2b}, H_{2b'}); δ = 7.16 (T, 1H, H₈, ³J₈₋₉ = 7.59 Hz, ⁴J₈₋₁₀ = 1.62 Hz); δ = 7.40 (d, 1H, H₄); δ = 7.50-7.60 (m, 2H, H₉, H₁₀); δ = 8.10 (Dd, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 8.09 Hz, ⁴J₇₋₉ = 1.62 Hz).

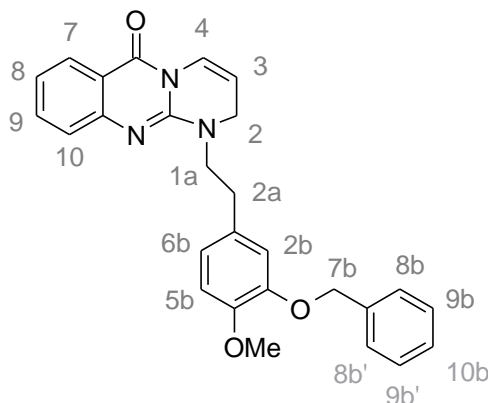
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹³C : (solvant : CDCl₃)

δ = 32.9, 43.4, 46.9, 50.8, 56.1, 60.9, 105.6, 107.2, 116.5, 120.3, 122.5, 125.0, 127.3, 134.7, 134.9, 136.5, 146.2, 149.4, 153.3, 159.4 ppm.

✓ Spectrométrie Infrarouge :

ν (CH Ar): 2925 cm⁻¹; ν (C=O): 1684 cm⁻¹; ν (C=C Ar): 1607, 1507 cm⁻¹

***N*-[2(3-benzyloxy,4-méthoxyphényl)éthyl]-1,2-dihydro-pyrimidino[2,1-*b*]quinazolin-6-one (118)**



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₂₇ H ₂₅ O ₃ N ₃
Masse moléculaire :	439.52 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide orangé
Point de fusion :	139-141°C (éthanol)
Rendement :	9 %

Analyses :

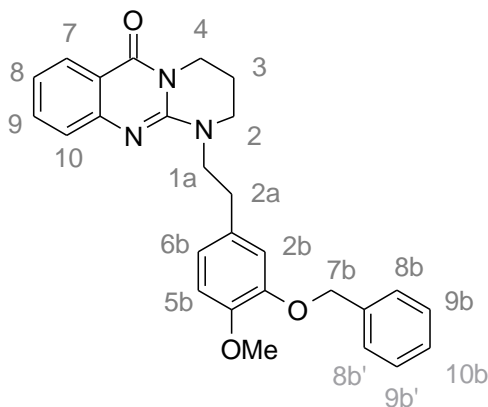
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : CDCl₃)

$\delta = 2.97$ (T, 2H, H_{1a}); $\delta = 3.80$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 3.88$ (m, 4H, H_{2a}, H₂); $\delta = 5.18$ (s, 2H, H_{7b}); $\delta = 5.31$ (m, 1H, H₃); $\delta = 6.83-6.92$ (m, 3H, H_{2b}, H_{5b}, H_{6b}); $\delta = 7.15-7.64$ (m, 9H, H₄, H_{8b}, H_{8b'}, H_{9b}, H_{9b'}, H_{10b}, H₈, H₉, H₁₀); $\delta = 8.09$ (Dd, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 8.26 Hz, ⁴J₇₋₉ = 1.89 Hz)

✓ Spectrométrie Infrarouge :

ν (CH Ar): 2901 cm⁻¹; ν (C=O): 1689 cm⁻¹; ν (C=C Ar): 1618, 1500 cm⁻¹

***N*-[2(3-benzyloxy,4-méthoxyphényl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydro-pyrimidino[2,1-*b*]quinazolin-6-one (119)**



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	$C_{27}H_{27}O_3N_3$
Masse moléculaire :	$441.53 \text{ g.mol}^{-1}$
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	$252-254^\circ\text{C}$ (éthanol)
Rendement :	61 %

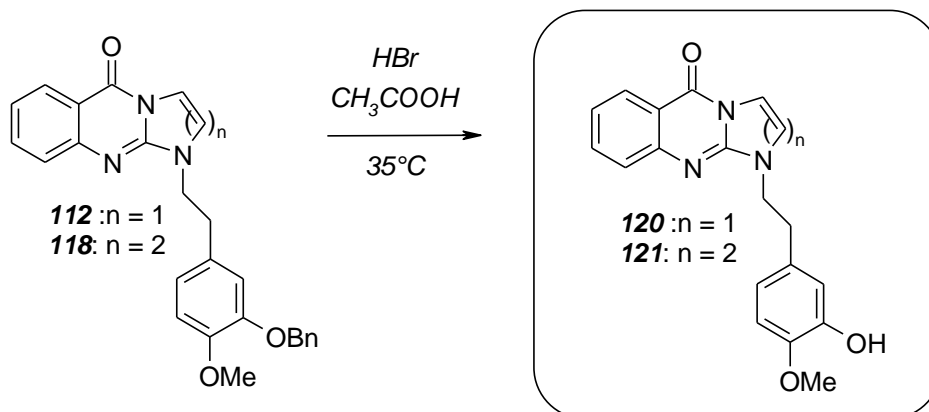
Analyses :✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ^1H :** (solvant : DMSO)

$\delta = 2.89$ (T, 2H, $\underline{H_{1a}}$); $\delta = 3.29$ (T, 2H, $\underline{H_{2a}}$); $\delta = 3.74$ (s, 3H, $\underline{OCH_3}$); $\delta = 3.80$ (m, 4H, $\underline{H_2}, \underline{H_3}$); $\delta = 3.90$ (m, 2H, $\underline{H_4}$); $\delta = 5.06$ (s, 2H, $\underline{H_{7b}}$); $\delta = 6.81$ (Dd, 1H, $\underline{H_{6b}}$, $^3J_{6b-5b} = 8.14 \text{ Hz}$, $^4J_{6b-2b} = 1.67 \text{ Hz}$); $\delta = 6.90$ (D, 1H, $\underline{H_{5b}}$, $^3J_{5b-6b} = 8.14 \text{ Hz}$); $\delta = 7.00$ (d, 1H, $\underline{H_{2b}}$, $^4J_{2b-6b} = 1.67 \text{ Hz}$); $\delta = 7.15$ (Td, 1H, $\underline{H_8}$, $^3J_{8-9} = 7.48 \text{ Hz}$, $^4J_{8-10} = 1.89 \text{ Hz}$); $\delta = 7.25$ (Dd, 1H, $\underline{H_{10}}$, $^3J_{10-9} = 8.11 \text{ Hz}$, $^4J_{10-8} = 1.89 \text{ Hz}$); $\delta = 7.30-7.50$ (m, 5H, $\underline{H_{8b}}, \underline{H_{8b'}}, \underline{H_{9b}}, \underline{H_{9b'}}, \underline{H_{10b}}$); $\delta = 7.56$ (Td, 1H, $\underline{H_9}$, $^3J_{9-8} = 7.48 \text{ Hz}$, $^4J_{9-7} = 1.66 \text{ Hz}$); $\delta = 7.89$ (Dd, 1H, $\underline{H_7}$, $^3J_{7-8} = 7.95 \text{ Hz}$, $^4J_{7-9} = 1.66 \text{ Hz}$);

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

ν (CH Ar): 2989 cm^{-1} ; ν (C=O): 1686 cm^{-1} ; ν (C=C Ar): $1614, 1505 \text{ cm}^{-1}$

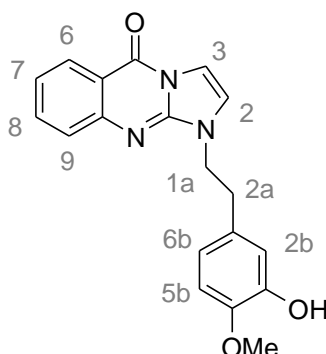
Régénération de la fonction hydroxyle *Dérivés insaturés*



Mode opératoire :

Le dérivé benzylé (0.47 mmoles) est ajouté dans une solution contenant 3 ml d'acide bromhydrique 33 % et 5 ml d'acide acétique à 35°C pendant 7 jours. Le milieu réactionnel est alors repris par de la glace, puis par de l'acétate d'éthyle et neutralisé avec du bicarbonate de sodium. Le mélange est ensuite extrait à l'acétate d'éthyle, séché, filtré et évaporé. Les composés sont recristallisés dans le solvant approprié.

***N*-[2-(3-hydroxy-4-méthoxy-phényl)éthyl]imidazo[2,1-*b*]quinazoline-5-one (120)**



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₉ H ₁₇ O ₃ N ₃
Masse moléculaire :	335.37 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	133-135°C (éthanol)
Rendement :	63 %

Analyses :

✓ LCMS (APCI⁺) : m/z = 336.2 [M+H]⁺

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 3.12$ (T, 2H, H_{1a}); $\delta = 3.85$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 4.38$ (T, 2H, H_{2a}); $\delta = 6.87$ (d, 1H, H_{2b}); $\delta = 6.26$ (m, 2H, H_{5b}, H_{6b}); $\delta = 7.44$ (Td, 1H, H₇); $\delta = 7.51$ (d, 1H, H₂); $\delta = 7.65$ (Dd, 1H, H₉); $\delta = 7.72$ (d, 1H, H₃); $\delta = 8.87$ (Td, 1H, H₈); $\delta = 8.23$ (Dd, 1H, H₆)

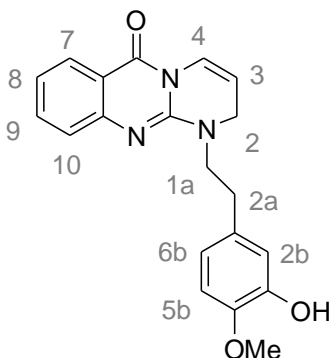
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹³C : (solvant : CDCl₃)

$\delta = 34.6, 46.5, 55.9, 105.0, 110.9, 114.6, 114.9, 119.2, 120.3, 121.9, 125.6, 126.9, 130.6, 133.9, 144.7, 145.7, 145.9, 150.0, 157.9$ ppm.

✓ Spectrométrie Infrarouge :

ν (OH): 3504 cm⁻¹; ν (CH Ar): 2850 cm⁻¹; ν (C=O): 1701 cm⁻¹; ν (C=C Ar): 1623, 1502 cm⁻¹

***N*-[2(3-hydroxy,4-méthoxyphényl)éthyl]-1,2-dihydro-pyrimidino[2,1-*b*]quinazolin-6-one (121)**



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	$C_{20}H_{19}O_3N_3$
Masse moléculaire :	$349.39 \text{ g.mol}^{-1}$
Aspect :	Solide rouge
Point de fusion :	$140-142^\circ\text{C}$ (<i>isopropanol + qq gouttes d'H₂O</i>)
Rendement :	25 %

Analyses :

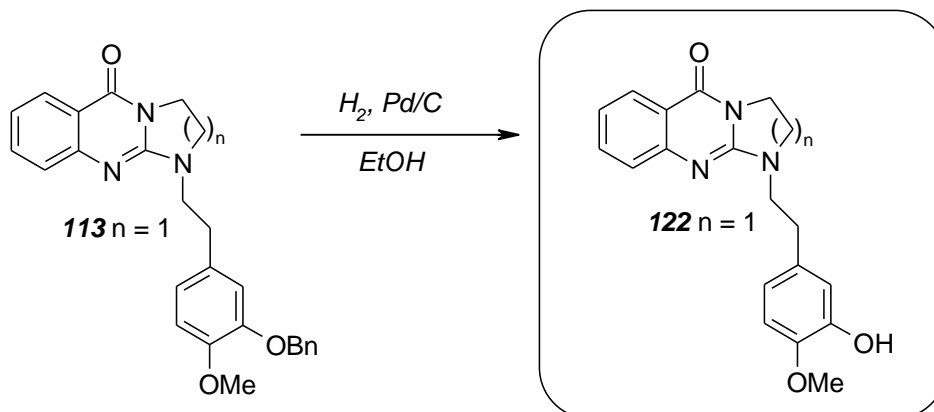
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : CDCl₃)

$\delta = 2.97$ (T, 2H, H_{2a}); $\delta = 2.79$ (T, 2H, H_{1a}); $\delta = 3.89$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 4.03$ (m, 2H, H₂); $\delta = 5.36$ (m, 1H, H₃); $\delta = 5.63$ (s, 1H, OH); $\delta = 6.78-6.80$ (m, 2H, H_{5b}, H_{6b}); $\delta = 6.91$ (d, 1H, H_{2b}, ⁴J_{2b-6b} = 1.96 Hz); $\delta = 7.12$ (Td, 1H, H₈, ³J₈₋₉ = 8.17 Hz, ⁴J₈₋₁₀ = 1.23 Hz); $\delta = 7.36$ (Dd, 1H, H₁₀, ³J₁₀₋₉ = 8.18 Hz, ⁴J₁₀₋₈ = 1.23 Hz); $\delta = 7.49-7.60$ (m, 2H, H₄, H₉); $\delta = 8.07$ (Dd, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 8.25 Hz, ⁴J₇₋₉ = 1.59 Hz)

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

ν (OH): 3432 cm^{-1} ; ν (CH Ar): 2921 cm^{-1} ; ν (C=O): 1642 cm^{-1} ; ν (C=C Ar): $1609, 1494 \text{ cm}^{-1}$

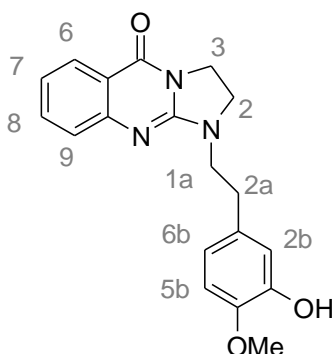
Dérivés saturés



Mode opératoire : Méthode C

Le dérivé benzylé (1.2 mmoles) est solubilisé dans 200 ml d'éthanol et 10% en masse de palladium est ensuite ajouté. Le mélange est agité sous atmosphère d'hydrogène pendant 72 h. Le milieu réactionnel est alors filtré sur célite puis le filtrat est évaporé. Le solide obtenu est recristallisé dans un solvant approprié.

***N*-[2-(3-hydroxy-4-méthoxy-phényl)éthyl]-2,3-dihydro-imidazo[2,1-*b*]quinazoline-5-one (122)**



Caractéristiques de la molécule :

<u>Formule brute :</u>	C ₁₉ H ₁₉ O ₃ N ₃
<u>Masse moléculaire :</u>	337.38 g.mol ⁻¹
<u>Aspect :</u>	Solide blanc
<u>Point de fusion :</u>	210-212°C (éthanol)
<u>Rendement :</u>	25 %

Analyses :

✓ **LCMS (APCI⁺) :** m/z = 338.2 [M+H]⁺

✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : CDCl₃)

δ = 2.90 (T, 2H, H_{1a}); δ = 3.52 (T, 2H, H_{2a}); δ = 3.72 (m, 2H, H₂); δ = 3.88 (s, 3H, OCH₃); δ = 4.10 (m, 2H, H₃); δ = 5.70 (s, 1H, OH); δ = 6.73 (Dd, 1H, H_{6b}, ³J_{6b-5b} = 8.57 Hz, ⁴J_{6b-2b} = 1.95 Hz); δ = 6.79 (D, 1H, H_{5b}, ³J_{5b-6b} = 8.57 Hz); δ = 6.86 (d, 1H, H_{2b}, ⁴J_{2b-6b} = 1.95 Hz); δ = 7.16 (Td, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 7.18 Hz, ⁴J₇₋₉ = 1.22 Hz); δ = 7.41 (Dd, 1H, H₉, ³J₉₋₈ = 8.48 Hz, ⁴J₉₋₇ = 1.22 Hz); δ = 7.57 (Td, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 7.18 Hz, ⁴J₈₋₆ = 1.61 Hz); δ = 8.12 (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.88 Hz, ⁴J₆₋₈ = 1.61 Hz)

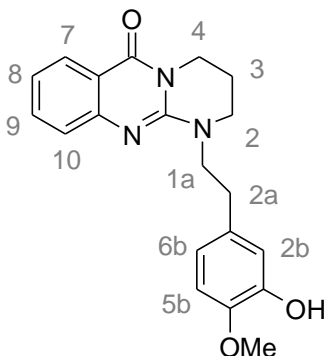
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹³C :** (solvant : CDCl₃)

δ = 33.1, 40.4, 45.2, 46.2, 55.9, 110.8, 114.9, 117.8, 120.1, 122.4, 124.9, 126.4, 131.9, 134.2, 145.4, 145.7, 151.0, 152.4, 161.3 ppm.

✓ **Spectrométrie Infrarouge**

ν (OH): 3304 cm⁻¹; ν (CH Ar): 2931 cm⁻¹; ν (C=O): 1665 cm⁻¹; ν (C=C Ar): 1601, 1510 cm⁻¹

***N*-[2-(3-hydroxy,4-méthoxyphényl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydro-pyrimidino[2,1-*b*]quinazolin-6-one (123)**



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₂₀ H ₂₁ O ₃ N ₃
Masse moléculaire :	351.41 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	153-155°C (éthanol-eau)
Rendement :	31 %

Analyses :

✓ LCMS (APCI⁺) : m/z = 352.1 [M+H]⁺

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 1.95$ (T, 2H, H_{1a}); $\delta = 2.82$ (T, 2H, H_{2a}); $\delta = 3.30$ (m, 2H, H₂); $\delta = 3.73$ (m, 5H, OCH₃, H₃); $\delta = 3.93$ (m, 2H, H₄); $\delta = 6.64$ (Dd, 1H, H_{6b}, ³J_{6b-5b} = 8.24 Hz, ⁴J_{6b-2b} = 2.10 Hz); $\delta = 6.72$ (d, 1H, H_{2b}, ⁴J_{2b-6b} = 2.10 Hz); $\delta = 6.83$ (D, 1H, H_{5b}, ³J_{5b-6b} = 8.24 Hz); $\delta = 7.07$ (Td, 1H, H₈, ³J₈₋₉ = 8.03 Hz, ⁴J₈₋₁₀ = 1.17 Hz); $\delta = 7.27$ (Dd, 1H, H₁₀, ³J₁₀₋₉ = 8.33 Hz, ⁴J₁₀₋₈ = 1.17 Hz); $\delta = 7.56$ (Td, 1H, H₉, ³J₉₋₈ = 8.03 Hz, ⁴J₉₋₇ = 1.88 Hz); $\delta = 7.88$ (Dd, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 8.06 Hz, ⁴J₇₋₉ = 1.88 Hz).

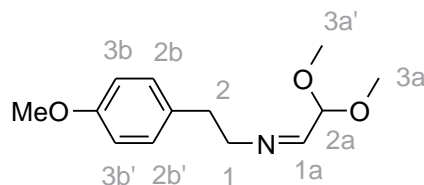
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹³C : (solvant : DMSO)

$\delta = 20.3, 32.4, 46.4, 51.8, 56.2, 112.8, 116.2, 116.6, 119.7, 121.6, 124.9, 126.6, 132.3, 134.4, 146.6, 146.9, 148.9, 149.8, 161.9$ ppm.

Optimisation de la formation des produits finaux

Stratégie 1

2,2-dimethoxy-N-[2-(4-methoxyphényl)éthyl]ethanimine (126)



Réactifs :

4-méthoxyphényléthylamine 124	0.5 g	(3.3 mmoles)
Glyoxal diméthylacétal 60% 125	0.64 g	(3.7 mmoles)
Toluène	5 ml	

Mode opératoire :

L'ensemble des réactifs est chauffé au reflux du toluène dans un montage surmonté par un appareil de dean-stark pendant 2h. Le mélange réactionnel est alors évaporé sous pression réduite de manière à récupérer l'imine **71**, qui est utilisée sans purification pour l'étape suivante.

Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	$C_{13}H_{19}NO_3$
Masse moléculaire :	$237.30 \text{ g.mol}^{-1}$
Aspect :	Huile jaune
Rendement :	Quantitatif

Analyses :

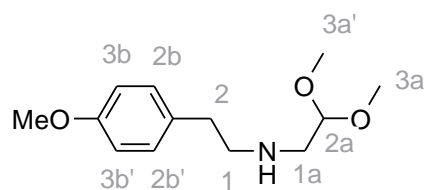
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ^1H** : (solvant : CDCl_3)

$\delta = 2.92$ (T, 2H, \underline{H}_1) ; $\delta = 3.36$ (s, 6H, $\underline{\text{OCH}_3}$ latéraux) ; $\delta = 3.72$ (T, 2H, \underline{H}_2) ; $\delta = 3.80$ (s, 3H, $\underline{\text{OCH}_3}$ ar) ; $\delta = 4.70$ (d, 1H, \underline{H}_{2a}) ; $\delta = 6.84$ (m, 2H ; \underline{H}_{3b} , $\underline{H}_{3b'}$) ; $\delta = 7.12$ (m, 2H, \underline{H}_{2b} , $\underline{H}_{2b'}$) ; $\delta = 7.42$ (d, 1H, \underline{H}_{1a})

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

ν (CH Ar): 2933 cm^{-1} ; ν (C=C Ar): $1581, 1511 \text{ cm}^{-1}$

N,N-(2,2-diméthoxyéthyl)-2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-amine²⁴¹ (127)



Réactifs :

2,2-diméthoxy-N-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]ethanimine 126	0.5 g	(3.3 mmoles)
Nickel de Raney		
Ethanol	10 ml	

Mode opératoire :

L'imine **126** est ajoutée dans l'éthanol en présence de nickel de Raney sous atmosphère d'hydrogène. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur célite puis le filtrat est évaporé pour récupérer l'amine **127** qui est utilisée sans purification pour l'étape suivante.

Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	$C_{13}H_{21}NO_3$
Masse moléculaire :	239.32 g.mol ⁻¹
Aspect :	Huile jaune
Rendement :	Quantitatif

Analyses :

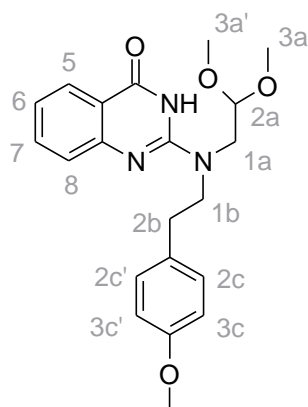
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : CDCl₃)

$\delta = 2.77$ (m, 4H, H₁, H_{1a}) ; $\delta = 2.88$ (T, 2H, H₂) ; $\delta = 3.38$ (s, 6H, OCH₃ latéraux) ; $\delta = 3.80$ (s, 3H, OCH₃ ar) ; $\delta = 4.48$ (T, 1H, H_{2a}) ; $\delta = 6.85$ (m, 2H ; H_{3b}, H_{3b'}) ; $\delta = 7.14$ (m, 2H, H_{2b}, H_{2b'})

✓ Spectrométrie Infrarouge :

ν (NH): 3432 cm⁻¹ ; ν (CH Ar): 2930 cm⁻¹ ; ν (C=O): 1672 cm⁻¹ ; ν (C=C Ar): 1590, 1512 cm⁻¹

2-{N,N-(2,2-diméthoxyéthyl)-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-amino}-3H-quinazolin-4-one (128**)**

**Réactifs :**

2-chloro-3H-quinazolin-4-one 89	0.35 g	(1.9 mmoles)
N,N-(2,2-diméthoxyéthyl)-2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-amine 127	0.46 g	(1.9 mmoles)
Diisopropyléthylamine	0.24 g	(1.9 mmoles)
Butanol	10 ml	

Mode opératoire :

L'ensemble des réactifs est ajouté dans le butanol au reflux pendant 12h. Après avoir laissé revenir à température ambiante, la quinazolin-4-one **128** précipite. Elle est alors essorée puis lavée à l'éthanol.

Caractéristiques de la molécule :

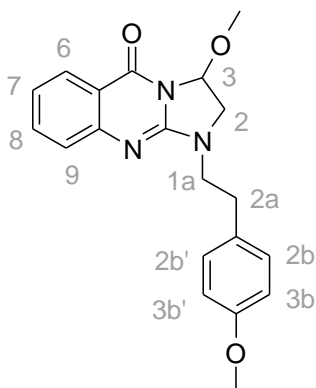
Formule brute :	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₄
Masse moléculaire :	383.45 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	145-147 °C
Rendement :	48 %

Analyses :

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 2.79$ (m, 2H, H_{1b}) ; $\delta = 3.31$ (s, 6H, OCH₃ latéraux) ; $\delta = 3.56$ (m, 2H, H_{1a}) ; $\delta = 3.70$ (s, 3H, OCH₃ ar) ; $\delta = 3.75$ (m, 2H, H_{2b}) ; $\delta = 4.52$ (T, 1H, H_{2a}) ; $\delta = 6.85$ (m, 2H, H_{3c}, H_{3c'}) ; $\delta = 7.10$ (Td, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 8.04 Hz, ⁴J₆₋₈ = 1.39 Hz) ; $\delta = 7.20$ (m, 2H, H_{2c}, H_{2c'}) ; $\delta = 7.25$ (D, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 8.04 Hz, ⁴J₈₋₆ = 1.39 Hz) ; $\delta = 7.57$ (Td, 1H, H₇, ³J₇₋₆ = 8.04 Hz, ⁴J₇₋₅ = 1.68 Hz) ; $\delta = 7.89$ (Dd, 1H, H₅, ³J₅₋₆ = 7.98 Hz, ⁴J₅₋₇ = 1.68 Hz) ; $\delta = 11.09$ (s, 1H ; NH)

1-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2,3-dihydro-3-méthoxy-imidazo[2,1-b]quinazolin-5-one (129)

**Réactifs :**

quinazolin-4-one 128	0.5 g	(1.3 mmoles)
Acide sulfurique	5 gouttes	
Ethanol	10 ml	

Mode opératoire :

La quinazolin-4-one **128** est ajoutée dans l'éthanol avec quelques gouttes d'H₂SO₄ une nuit au reflux. Le mélange réactionnel est alors évaporé sous pression réduite puis repris avec une solution aqueuse alcaline d'ammoniaque 1N et lavé à l'acétate d'éthyle, séché sur sulfate de sodium et évaporé. Le composé **129** est alors purifié sur gel de silice avec comme éluant DCM/AE (5 :5).

Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃
Masse moléculaire :	351.41 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	188-190°C
Rendement :	44 %

Analyses :

✓ LCMS (APCI⁺) : m/z = 352.1 [M+H]⁺

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : CDCl₃)

δ = 2.97 (T, 2H, H_{1a}) ; δ = 3.41 (Dd, 1H, H₃) ; δ = 3.56 (m, 1H, H₂ ou H_{2'}) ; δ = 3.59 (s, 3H, OCH₃ latéral) ; δ = 3.70 (T, 2H, H_{2a}) ; δ = 3.81 (s, 3H, OCH₃ ar) ; δ = 5.85 (Dd, 1H, H_{2'} ou H_{2''}) ; δ = 6.87 (m, 2H, H_{3b}, H_{3b'}) ; δ = 7.20 (m, 3H, H₇, H_{2b}, H_{2b'}) ; δ = 7.47 (Dd, 1H, H₉, ³J_{9,8} = 8.77 Hz) ; δ = 7.62 (Td, 1H, H₈, ³J_{8,7} = 8.77 Hz, ⁴J_{8,6} = 1.71 Hz) ; δ = 8.14 (Dd, 1H, H₆, ³J_{6,7} = 8.09 Hz, ⁴J_{6,8} = 1.71 Hz)

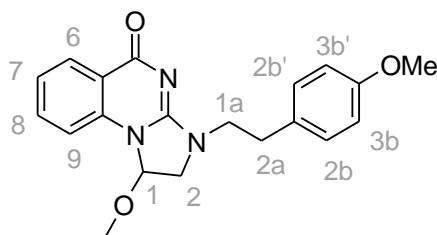
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹³C : (solvant : DMSO)

δ = 32.2, 45.7, 51.7, 55.4, 56.8, 83.1, 114.3, 117.7, 122.5, 125.1, 126.8, 130.1, 131.1, 135.0, 151.4, 152.2, 158.2, 160.7 ppm.

✓ Spectrométrie Infrarouge :

ν (CH Ar): 2950 cm⁻¹; ν (C=O): 1650 cm⁻¹; ν (C=C Ar): 1629, 1540 cm⁻¹

1-méthoxy-3-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-1,2-dihydro-imidazo[1,2-a]quinazolin-5-one (130)

**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute :	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃
Masse moléculaire :	351.41 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	190-192°C
Rendement :	24 %

Analyses :

✓ LCMS (APCI⁺) : m/z = 352.1 [M+H]⁺

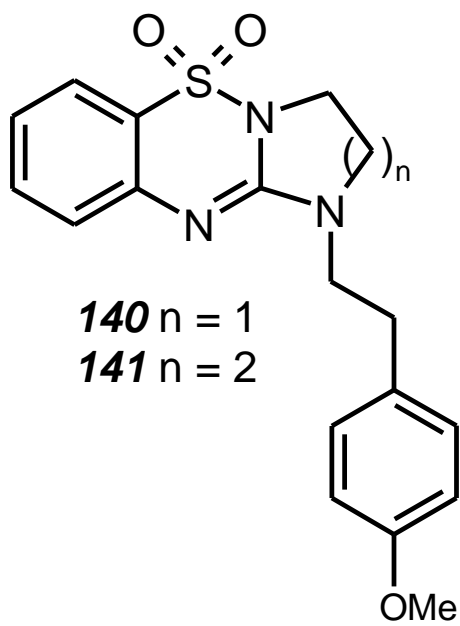
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ^1H : (solvant : CDCl_3)

$\delta = 2.95$ (T, 2H, $\underline{\text{H}}_{1a}$) ; $\delta = 3.06$ (s, 1H, $\underline{\text{OCH}}_3$ latéral) ; $\delta = 3.45$ (Dd, 1H, $\underline{\text{H}}_1$) ; $\delta = 3.64$ (m, 3H, $\underline{\text{H}}_2$, $\underline{\text{H}}_{2a}$) ; $\delta = 3.78$ (s, 3H, $\underline{\text{OCH}}_3$ ar) ; $\delta = 5.89$ (Dd, 1H, H_2' ou $\underline{\text{H}}_2$) ; $\delta = 6.84$ (m, 2H, $\underline{\text{H}}_{3b}$, $\underline{\text{H}}_{3b}'$) ; $\delta = 7.10-7.32$ (m, 4H, $\underline{\text{H}}_7, \underline{\text{H}}_9$, $\underline{\text{H}}_{2b}$, $\underline{\text{H}}_{2b}'$) ; $\delta = 7.56$ (Td, 1H, $\underline{\text{H}}_8$, $^3\text{J}_{8-7} = 7.38$ Hz, $^4\text{J}_{8-6} = 1.53$ Hz) ; $\delta = 8.26$ (Dd, 1H, $\underline{\text{H}}_6$, $^3\text{J}_{6-7} = 7.97$ Hz, $^4\text{J}_{6-8} = 1.53$ Hz)

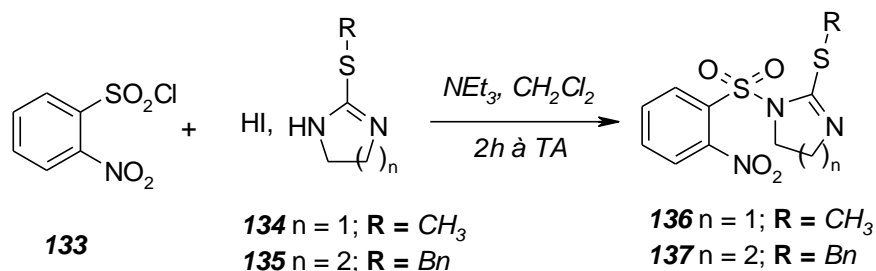
✓ Spectrométrie Infrarouge :

ν (CH Ar): 2925 cm^{-1} ; ν (C=O): 1652 cm^{-1} ; ν (C=C Ar): $1625, 1548\text{ cm}^{-1}$

Série benzothiadiazine



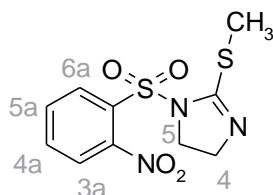
Synthèse des benzothiadiazines



Mode opératoire :

Le iodhydrate (3.4 mmoles) est ajouté dans 115 ml de dichlorométhane suivi de la triéthylamine (6.8 mmoles). Le chlorure de 2-nitrobenzènesulfonyle **133** (2.8 mmoles) est ensuite solubilisé dans le dichlorométhane puis ajouté au goutte à goutte dans le mélange. Après 2h d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est hydrolysé puis extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées au sulfate de sodium puis évaporées. Le résidu obtenu est ensuite repris dans l'éther ce qui induit la précipitation des composés qui sont alors essorés.

***N*-(2-nitrophénylsulfonyl)-2-méthylsulfanyl-4,5-dihydro-imidazole¹⁹³**
(136)



Caractéristiques de la molécule :

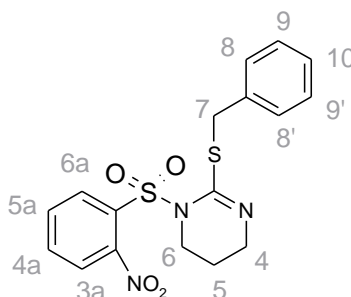
Formule brute :	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₄ S ₂
Masse moléculaire :	301.34 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide rouge
Point de fusion :	184-185°C (<i>litt.</i> 185-186°C)
Rendement :	62 %

Analyses :

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : CDCl₃)

$\delta = 2.47$ (s, 3H, CH₃) ; $\delta = 3.91$ (T, 2H, H₄) ; $\delta = 4.10$ (T, 2H, H₅) ; $\delta = 7.68-7.82$ (m, 3H, H_{3a}, H_{4a}, H_{5a}) ; $\delta = 8.28$ (Dd, 1H, H_{6a}, ³J_{6a-5a} = 7.27 Hz, ⁴J_{6a-4a} = 2.39 Hz)

***N*-(2-nitrophénylsulfonyl)- 2-benzylsulfanyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine¹⁹³(137)**



Caractéristiques de la molécule :

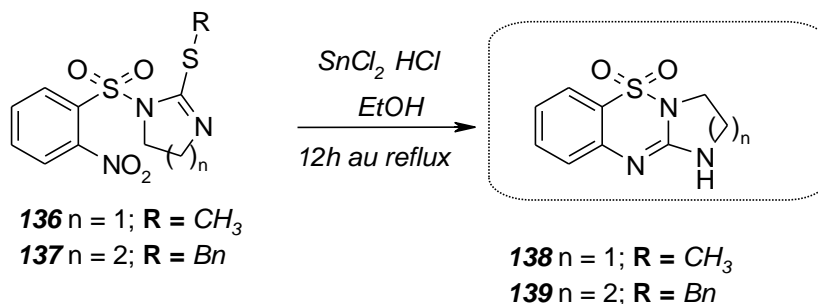
Formule brute :	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₄ S ₂
Masse moléculaire :	391.47 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide gris
Point de fusion :	68-70°C (<i>Ethanol</i>)
Rendement :	91 %

Analyses :

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : CDCl₃)

$\delta = 1.99$ (m, 2H, H₅) ; $\delta = 3.63$ (m, 2H, H₄) ; $\delta = 3.89$ (m, 2H, H₆) ; $\delta = 4.12$ (s, 2H, H₇) ; $\delta = 7.16-7.31$ (m, 5H, H₈, H_{8'}, H₉, H_{9'}, H₁₀) ; $\delta = 7.59-7.71$ (m, 3H, H_{3a}, H_{4a}, H_{5a}) ; $\delta = 8.27$ (Dd, 1H, H_{6a}, ³J_{6a-5a} = 7.65 Hz)

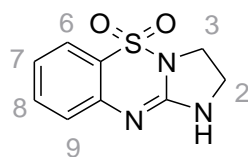
Cyclisation



Mode opératoire :

17.3 mmoles de composés **136-137**, 86.4 mmoles de chlorure d'étain et quelques gouttes d'acide chlorhydrique sont ajoutés dans 160 ml d'éthanol puis porté au reflux pendant 12h. Le mélange réactionnel est alors alcalinisé avec de l'ammoniac concentré et évaporé sous pression réduite. Le produit de réaction est extrait des sels minéraux par chauffage au reflux pendant 24h dans un volume de 250 ml d'acétate d'éthyle en utilisant un soxley. L'acétate d'éthyle est ensuite évaporé et le produit est isolé par filtration avec de l'éther diéthylique.

2,3-dihydroimidazo[1,2-b]1,2,4-benzothiadiazine 5,5-dioxyde ¹⁹³(138)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ S
Masse moléculaire :	223.25 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide gris-clair
Point de fusion :	244-246°C (<i>litt.</i> 256-257°C)
Rendement :	47 %

Analyses :

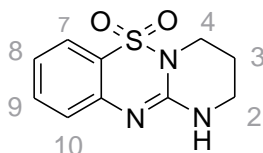
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 3.57$ (m, 2H, H₂) ; $\delta = 4.03$ (m, 2H, H₃) ; $\delta = 7.10-7.20$ (m, 2H, H₈, H₉) ; $\delta = 7.58$ (Td, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 7.15 Hz, ⁴J₇₋₉ = 1.54 Hz) ; $\delta = 7.78$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.92 Hz, ⁴J₆₋₈ = 1.54 Hz) ; $\delta = 8.24$ (s, 1H, NH)

✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{NH})$: 3400 cm⁻¹ ; $\nu(\text{CH Ar})$: 2936 cm⁻¹ ; $\nu(\text{C=C Ar})$: 1593, 1480 cm⁻¹

**1,2,3,4-tetrahydropyrimido[1,2-b]1,2,4-benzothiadiazine-6,6-dioxyde¹⁹³
(139)**



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂ S
Masse moléculaire :	237.28 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide rose
Point de fusion :	246-247°C (<i>litt.</i> 245-248°C)
Rendement :	35 %

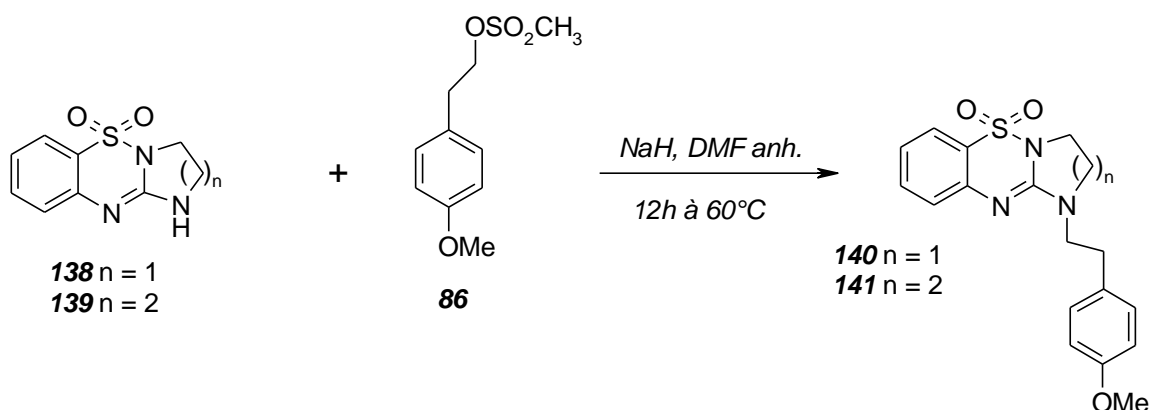
Analyses :

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 1.97$ (m, 2H, H₂) ; $\delta = 2.27$ (m, 2H, H₃) ; $\delta = 3.80$ (m, 2H, H₄) ; $\delta = 7.04-7.14$ (m, 2H, H₈, H₁₀) ; $\delta = 7.52$ (Td, 1H, H₉, ³J₉₋₈ = 7.97 Hz, ⁴J₉₋₇ = 1.55 Hz) ; $\delta = 7.65$ (Dd, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 7.94 Hz, ⁴J₇₋₉ = 1.55 Hz) ; $\delta = 8.05$ (s, 1H, NH)

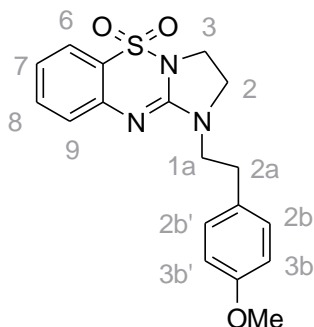
✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{NH})$: 3407 cm⁻¹ ; $\nu(\text{CH Ar})$: 2925 cm⁻¹ ; $\nu(\text{C=C Ar})$: 1589, 1462 cm⁻¹

N-alkylation**Mode opératoire: Méthode E**

Le tricycle de départ **138-139** (2.1 mmoles) est solubilisé dans 30 ml de DMF anhydre puis mis en présence d'hydrure de sodium (4.2 mmoles) sous atmosphère d'azote. Le mélange est chauffé 1h à 60°C. Le méthanesulfonate **86** (6.3 mmoles) est alors ajouté très lentement. Après 24h de réaction, le DMF est évaporé sous pression réduite puis le résidu obtenu est repris par l'eau et la phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle, séchée puis évaporée. L'huile obtenue est précipitée dans l'éther diéthylique et le solide obtenu après essorage est recristallisé dans le solvant approprié.

***N*-[2-(4-méthoxyphényl)-éthyl]-2,3-dihydroimidazo[1,2-*b*]1,2,4-benzothiadiazine 5,5-dioxyde (140)**



Caractéristiques de la molécule :

<u>Formule brute :</u>	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃ S
<u>Masse moléculaire :</u>	357.43 g.mol ⁻¹
<u>Aspect :</u>	Solide blanc
<u>Point de fusion :</u>	76-78 °C
<u>Rendement :</u>	69 %

Analyses :

✓ **LCMS (APCI⁺) :** m/z = 358.1 [M+H]⁺

✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : CDCl₃)

$\delta = 2.96$ (T, 2H, H_{1a}) ; $\delta = 3.42$ (T, 2H, H_{2a}) ; $\delta = 3.69$ (m, 2H, H₂) ; $\delta = 3.88$ (s, 3H, OCH₃) ; $\delta = 4.00$ (m, 2H, H₃) ; $\delta = 6.87$ (m, 2H, H_{3b}, H_{3b'}) ; $\delta = 7.18$ (m, 3H, H_{2b}, H_{2b'}, H₈) ; $\delta = 7.37$ (Dd, 1H, H₉, ³J₉₋₈ = 7.78 Hz, ⁴J₉₋₇ = 1.98 Hz) ; $\delta = 7.55$ (Td, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 7.79 Hz, ⁴J₇₋₉ = 1.98 Hz) ; $\delta = 7.84$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.51 Hz, ⁴J₆₋₈ = 0.81 Hz) ;

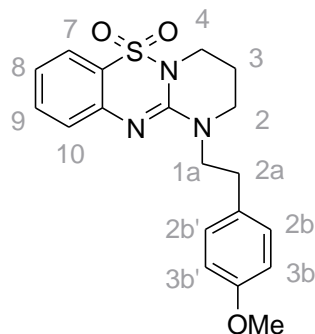
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹³C :** (solvant : CDCl₃)

$\delta = 32.6, 38.9, 44.5, 46.6, 55.3, 114.1, 122.1, 122.5, 122.9, 125.8, 129.7, 130.5, 134.1, 145.7, 152.0, 158.4$ ppm.

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{CH Ar}) : 3060 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=C Ar}) : 1589, 1515 \text{ cm}^{-1}$

1-[2-(4-méthoxyphényl)-éthyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidino[1,2-b]1,2,4-benzothiadiazine-6,6-dioxyde (141)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃ S
Masse moléculaire :	371.46 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide beige
Point de fusion :	105-107 °C (éthanol)
Rendement :	48 %

Analyses :

✓ LCMS (APCI⁺) : m/z = 372.1 [M+H]⁺

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : CDCl₃)

δ = 2.04 (T, 2H, H_{1a}) ; δ = 3.00 (T, 2H, H_{2a}) ; δ = 3.19 (Td, 2H, H₂) ; δ = 3.80 (s, 3H, OCH₃) ; δ = 3.84-3.88 (m, 4H, H₃, H₄) ; δ = 6.86 (m, 2H, H_{3b}, H_{3b'}) ; δ = 7.11 (T, 1H, H₈, ³J₈₋₉ = 8.02) ; δ = 7.17 (m, 2H, H_{2b}, H_{2b'}) ; δ = 7.29 (D, 1H, H₁₀, ³J₁₀₋₉ = 8.52 Hz,) ; δ = 7.52 (Td, 1H, H₉, ³J₉₋₈ = 8.02 Hz, ⁴J₉₋₇ = 1.47 Hz) ; δ = 7.34 (Dd, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 7.96 Hz, ⁴J₇₋₉ = 1.47 Hz)

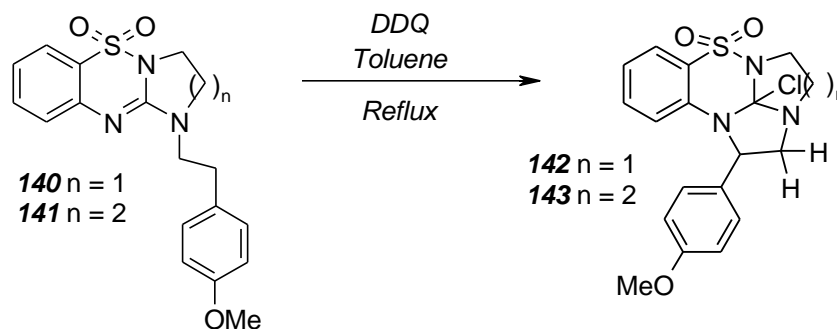
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹³C : (solvant : CDCl₃)

δ = 22.7, 32.5, 39.1, 47.3, 52.3, 55.3, 113.9, 121.1, 121.5, 123.8, 125.7, 129.9, 131.2, 133.5, 144.8, 146.9, 158.0 ppm

✓ Spectrométrie Infrarouge :

ν(CH Ar) : 2937 cm⁻¹ ; ν(C=C Ar) : 1519, 1490 cm⁻¹

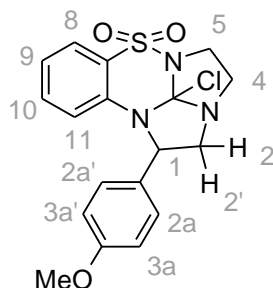
Oxydation



Mode opératoire :

Le composé **140** ou **141** (0.56 mmoles) est solubilisé dans 25 ml de toluène et la DDQ (0.8 mmoles) est ajoutée. Le mélange est agité au reflux 12h. Le toluène est alors évaporé puis le résidu est repris par l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec de l'hydrosulfite de sodium puis du bicarbonate de sodium et enfin du chlorure de sodium. Les phases organiques sont rassemblées, séchées, filtrées et évaporées. Le composé final est obtenu par purification sur colonne de silice avec un mélange éluant dichlorométhane/acétate d'éthyle (9 :1).

12a-chloro-1-(4-methoxyphenyl)-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,2-a][2,1-b]1,2,4-benzothiadiazine-7,7-dioxyde (142)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₈ H ₁₈ ClN ₃ O ₃ S
Masse moléculaire :	391.88 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide brun
Point de fusion :	165-167 °C
Rendement :	10 %

Analyses :

✓ LCMS (APCI⁺) : m/z = 392.1 [M+H]⁺

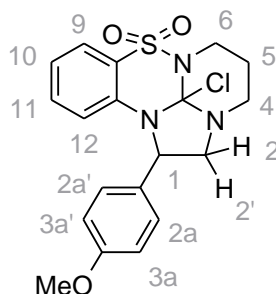
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 3.40$ (m, 1H, H₂) ; $\delta = 3.57$ (m, 2H, H₅) ; $\delta = 3.73$ (s, 3H, OCH₃) ; $\delta = 3.83$ (m, 2H, H₄) ; $\delta = 4.26$ (m, 1H, H_{2'}) ; $\delta = 5.79$ (m, 1H, H₁) ; $\delta = 6.97$ (m, 3H, H₁₁, H_{3a}, H_{3a'}) ; $\delta = 7.26$ (Td, 1H, H₉, ³J₉₋₁₀ = 7.81 Hz, ⁴J₉₋₁₁ = 0.93 Hz) ; $\delta = 7.32$ (m, 2H, H_{2a}, H_{2a'}) ; $\delta = 7.49$ (Td, 1H, H₁₀, ³J₁₀₋₉ = 7.81 Hz, ⁴J₁₀₋₈ = 1.38 Hz) ; $\delta = 7.74$ (Dd, 1H, H₈, ³J₈₋₉ = 8.01 Hz, ⁴J₈₋₁₀ = 1.38 Hz)

✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{CH Ar}) : 3076 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=C Ar}) : 1613, 1511 \text{ cm}^{-1}$

13a-chloro-1-(4-methoxyphenyl)-1,2-dihydroimidazo[1,2-a]-4,5,6-trihydropyrimido[2,1-b]1,2,4-benzothiadiazine-8,8-dioxyde(143)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₉ H ₂₀ ClN ₃ O ₃ S
Masse moléculaire :	405.91 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide beige
Point de fusion :	154-156 °C

Rendement : 15 %

Analyses :

✓ LCMS (APCI⁺) : $m/z = 406.0$ [M+H]⁺

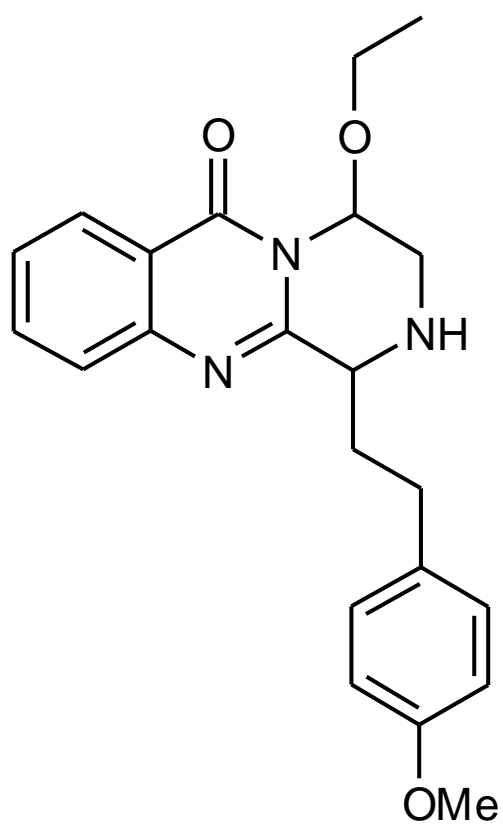
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : CDCl₃)

$\delta = 2.16$ (m, 2H, H₅) ; $\delta = 3.50$ (m, 1H, H₂) ; $\delta = 3.56 - 3.72$ (m, 4H, H₆, H₄) ; $\delta = 3.80$ (s, 3H, OCH₃) ; $\delta = 4.18$ (m, 1H, H_{2'}) ; $\delta = 5.38$ (m, 1H, H₁) ; $\delta = 6.67$ (Dd, 1H, H₁₂, ³J₁₂₋₁₁ = 8.40 Hz) ; $\delta = 6.90$ (m, 2H, H_{3a}, H_{3a'}) ; $\delta = 7.19 - 7.26$ (m, 3H, H₁₀, H_{2a}, H_{2a'}) ; $\delta = 7.34$ (Td, 1H, H₁₁, ³J₁₁₋₁₀ = 7.84 Hz, ⁴J₁₁₋₉ = 1.58 Hz) ; $\delta = 7.96$ (Dd, 1H, H₉, ³J₉₋₁₀ = 7.88 Hz, ⁴J₉₋₁₁ = 1.58 Hz).

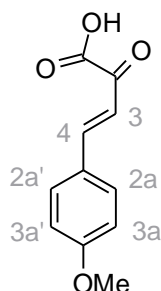
✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{CH Ar}) : 2949 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=C Ar}) : 1605, 1515 \text{ cm}^{-1}$

Série pipérazinoquinazolinone



*Acide 4-méthoxybenzylidène-pyruvique*²⁴² (145)



Réactifs :

4-Anisaldéhyde 5	9.0 g	(67 mmoles)
Acide pyruvique 144	5.9 g	(67 mmoles)
Hydroxyde de potassium	5.6 g	(100 mmoles)
Méthanol	25 ml	

Mode opératoire :

A une solution d'anisaldéhyde **5** dans le méthanol est ajouté l'acide pyruvique **144** et le mélange est refroidi à -10°C sous azote. Une solution d'hydroxyde de potassium est alors ajoutée dans le méthanol lentement à -10°C (après l'addition des $\frac{3}{4}$ de cette solution alcaline, le reste est ajouté en une seule fois avant la précipitation visible du pyruvate de potassium). Le bain de glace est ensuite retirée pour permettre au milieu réactionnel de revenir à 35-40°C. Le mélange est agité pendant 3h à cette température puis il est remis à 0°C pendant 10h. Le précité formé est alors essoré puis lavé au méthanol et à l'éther diéthylique.

Caractéristiques de la molécule :

<u>Formule brute :</u>	C ₁₁ H ₁₀ O ₄
<u>Masse moléculaire :</u>	206.20 g.mol ⁻¹
<u>Aspect :</u>	Solide jaune
<u>Point de fusion :</u>	132-134°C (<i>litt.</i> 130-131°C)
<u>Rendement :</u>	71 %

Analyses :

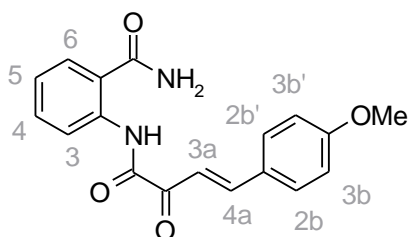
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : DMSO)

$\delta = 3.83$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 7.00$ (m, 2H, H_{3a}, H_{3a'}); $\delta = 7.77$ (D, 1H, H₄); $\delta = 7.75-8.0$ (m, 3H, H₃, H_{2a}, H_{2a'})

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{OH})$: 3423 cm⁻¹; $\nu(\text{CH Ar})$: 2958 cm⁻¹; $\nu(\text{C=O})$: 1711, 1683 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C})$: 1646 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C Ar})$: 1599, 1513 cm⁻¹

2-[4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-but-3-enoylamino]-benzamide (148)



Réactifs :

Acide 4-méthoxybenzylidène-pyruvique (145)	3.00 g	(14 mmoles)
Chlorure d'oxalyle	1.85 g	(14 mmoles)
Aminobenzamide 147	1.90 g	(14 mmoles)
Triéthylamine	2 ml	(14 mmoles)
Dichlorométhane	40 ml	

Mode opératoire :

L'acide 4-méthoxybenzylidène-pyruvique **145** est solubilisé dans le dichlorométhane puis le chlorure d'oxalyle est ajouté goutte à goutte à la solution. Le mélange est agité jusqu'à solubilisation complète puis l'aminobenzamide **147** est ajouté goutte à goutte à 0°C suivi d'un ajout de triéthylamine. Après 3h d'agitation à température ambiante, le précipité est essoré et lavé au dichlorométhane.

Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄
Masse moléculaire :	324.34 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide jaune
Point de fusion :	224-226 °C
Rendement :	61 %

Analyses :

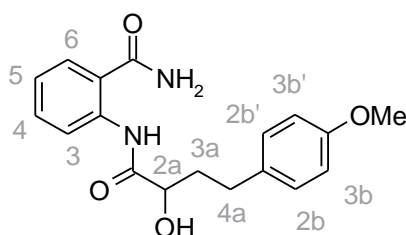
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 3.85$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 7.03$ (m, 2H, H_{3b}, H_{3b'}); $\delta = 7.25$ (Td, 1H, H₅, ³J₅₋₄ = 7.71 Hz; ⁴J₅₋₃ = 1.54 Hz); $\delta = 7.59$ (Td, 1H, H₄, ³J₄₋₅ = 7.71 Hz, ⁴J₄₋₆ = 0.90 Hz); $\delta = 7.74$ (D, 1H, H_{4a}); $\delta = 7.75-8.0$ (m, 5H, H_{2b}, H_{2b'}, H₃, H_{3a}, NH-H); $\delta = 8.34$ (Dd, 1H, NH-H); $\delta = 8.65$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₅ = 8.40 Hz; ⁴J₆₋₄ = 0.90 Hz); $\delta = 12.84$ (s, 1H, NH).

✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{NH}_2)$: 3395, 3381 cm⁻¹; $\nu(\text{NH})$: cm⁻¹ 3199; $\nu(\text{CH Ar})$: 2921 cm⁻¹; $\nu(\text{C=O})$: 1701, 1694, 1650 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C Ar})$: 1576, 1507 cm⁻¹

2-[2-hydroxy-4-[4-méthoxyphenyl]-butyrylamino]-benzamide (149)



Réactifs :

2-[4-(4-méthoxyphenyl)-2-oxo-but-3-enoylamino]benzamide 148	0.5 g	(1.5 mmoles)
Hydrogène 15 bars, Nickel de Raney		
Ethanol		100 ml

Mode opératoire :

L'ensemble des réactifs est ajouté dans un autoclave et agité au reflux pendant une nuit. Le Nickel de Raney est alors filtré sur célite et le filtrat est évaporé.

Caractéristiques de la molécule :

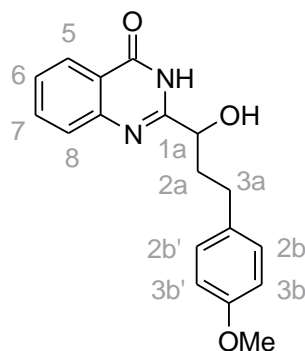
Formule brute :	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₄
Masse moléculaire :	328.37 g.mol ⁻¹
Aspect :	Gomme translucide
Rendement :	97 %

Analyses :

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

δ = 1.77-1.87 (m, 2H, H_{3a}); δ = 2.63 (Td, 2H, H_{4a}); δ = 3.68 (s, 3H, OCH₃); δ = 3.95 (m, 1H, H_{2a}); δ = 6.10 (d, 1H, OH); δ = 6.83 (m, 2H, H_{3b}, H_{3b'}); δ = 7.13 (m, 3H, H_{2b}, H_{2b'}, H₅); δ = 7.48 (Td, 1H, H₄, ³J₄₋₅ = 8.07 Hz; ⁴J₄₋₆ = 1.17 Hz); δ = 7.60 (s, 1H, NH-H); δ = 7.74 (Dd, 1H, H₃, ³J₃₋₄ = 8.07 Hz; ⁴J₃₋₅ = 1.21 Hz); δ = 8.17 (s, 1H, NH-H); δ = 8.54 (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₅ = 8.35 Hz; ⁴J₆₋₄ = 1.17 Hz); δ = 12.04 (s, 1H, NH).

2-[1-hydroxy-3-(4-méthoxyphenyl)propyl]-3H-quinazolin-4-one (150)



Réactifs :

2-[2-hydroxy-4-[4-méthoxyphenyl]-butyrylamino]-benzamide 149	0.45g	(5.8 mmoles)
Bicarbonate de potassium 10 %	15 ml	(58 mmoles)

Ethanol

15 ml

Mode opératoire :

L'ensemble des réactifs est ajouté et agité 12h au reflux. Le mélange réactionnel est évaporé puis le résidu obtenu est repris par l'eau, acidifié avec HCl 1N et ensuite essoré. Le précipité obtenu est enfin lavé à l'éther diéthylique.

Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃
Masse moléculaire :	310.36 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	166-169°C
Rendement :	92 %

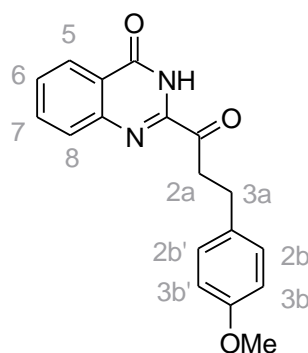
Analyses :

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 2.02$ (m, 2H, H_{3a}); $\delta = 2.64$ (m, 2H, H_{2a}); $\delta = 3.70$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 4.40$ (t, 1H, H_{1a}); $\delta = 5.75$ (s, 1H, OH); $\delta = 6.82$ (m, 2H, H_{3b}, H_{3b'}); $\delta = 7.12$ (m, 2H, H_{2b}, H_{2b'}); $\delta = 7.47$ (Td, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 8.01 Hz ; ⁴J₆₋₈ = 0.93 Hz); $\delta = 7.62$ (Dd, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 8.27 Hz ; ⁴J₈₋₆ = 0.93 Hz); $\delta = 7.81$ (Td, 1H, H₇, ³J₇₋₆ = 8.01 Hz ; ⁴J₇₋₅ = 1.49 Hz) ; $\delta = 8.08$ (Dd, 1H, H₅, ³J₅₋₆ = 8.35 Hz ; ⁴J₅₋₇ = 1.49 Hz). $\delta = 11.82$ (s, 1H, NH)

✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{OH})$: 3362 cm⁻¹; $\nu(\text{NH})$: 3272 cm⁻¹; $\nu(\text{CH Ar})$: 3043 cm⁻¹; $\nu(\text{C=O})$: 1687 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C Ar})$: 1605, 1511 cm⁻¹

2-[2-oxo-3-(4-methoxyphenyl)propionyl]-3H-quinazolin-4-one (151)**Réactifs :**

2-[1-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)propyl]-3H-quinazolin-4-one **150** 1.3 g (4.2 mmoles)

Periodinane de Dess Martin

Dichlorométhane

150 ml

Mode opératoire :

L'alcool **150** est solubilisé dans le dichlorométhane puis l'agent d'oxydation est ajouté. Le mélange réactionnel est agité 3h à température ambiante. Le milieu est alors quenché avec une solution de Na₂S₂O₃ ajoutée dans une solution de carbonate de sodium saturé. Après 10 min d'agitation, le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle puis séché, filtré et évaporé sous pression

réduite. Le résidu obtenu et repris par l'éther diéthylique pour précipiter le bon produit qui est alors essoré.

Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃
Masse moléculaire :	308.34 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide jaune pâle
Point de fusion :	186-188°C
Rendement :	92 %

Analyses :

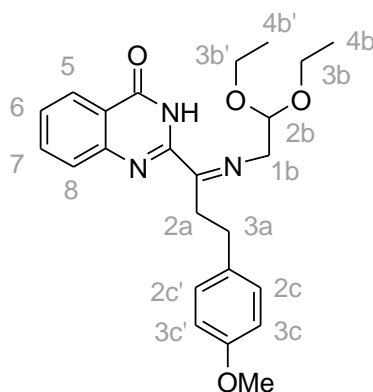
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : DMSO)

$\delta = 2.89$ (m, 2H, H_{3a}); $\delta = 3.45$ (m, 2H, H_{2a}); $\delta = 3.71$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 6.85$ (m, 2H, H_{3b}, H_{3b'}); $\delta = 7.18$ (m, 2H, H_{2b}, H_{2b'}); $\delta = 7.63$ (Td, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 8.42 Hz ; ⁴J₆₋₈ = 1.46 Hz); $\delta = 7.85$ (Dd, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 8.42 Hz ; ⁴J₈₋₆ = 1.46 Hz); $\delta = 7.87$ (Td, 1H, H₇, ³J₇₋₆ = 8.42 Hz ; ⁴J₇₋₅ = 1.53 Hz) ; $\delta = 8.22$ (Dd, 1H, H₅, ³J₅₋₆ = 8.27 Hz ; ⁴J₅₋₇ = 1.53 Hz). $\delta = 12.34$ (s, 1H, NH)

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{NH})$: 3276 cm⁻¹; $\nu(\text{CH Ar})$: 2928 cm⁻¹; $\nu(\text{C=O})$: 1701, 1640 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C Ar})$: 1605, 1513 cm⁻¹

2-[1-(2,2-diethoxyéthylimino)-3-(4-méthoxyphényl)propyl]-3H-quinazolin-4-one (152)



Réactifs :

2-[3-(4-méthoxyphényl)propionyl]-3H-quinazolin-4-one 151	0.32 g (1 mmoles)
Aminoacétaldéhyde diéthylacétal	0.16 g (1.2 mmoles)
Toluène	15 ml

Mode opératoire :

La cétone **151** est solubilisée dans le toluène puis l'amine est ajoutée en large excès et le mélange réactionnel est agité une nuit au reflux dans un dean stark jusqu'à disparition du produit de départ. Le milieu réactionnel est alors évaporé sous pression réduite puis le résidu obtenu est porté au reflux dans le cyclohexane, filtré et enfin évaporé.

Caractéristiques de la molécule :

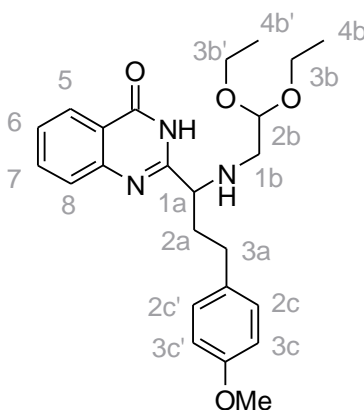
Formule brute :	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₄
Masse moléculaire :	423.52 g.mol ⁻¹
Aspect :	Huile jaune
Rendement :	99 %

Analyses :

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 1.37$ (T, 6H, H_{4b}); $\delta = 2.99$ (m, 2H, H_{2a}); $\delta = 3.28$ (m, 2H, H_{3a}); $\delta = 3.47$ (Q, 4H, H_{3b}); $\delta = 3.77$ (m, 2H, H_{1b}); $\delta = 3.80$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 4.64$ (T, 1H, H_{2b}); $\delta = 6.82$ (m, 2H, H_{3c}, H_{3c'}); $\delta = 7.12$ (m, 2H, H_{2c}, H_{2c'}); $\delta = 7.50$ (Td, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 8.34 Hz ; ⁴J₆₋₈ = 1.89 Hz); $\delta = 7.81$ (m, 2H, H₇, H₈); $\delta = 8.38$ (Dd, 1H, H₅, ³J₅₋₆ = 8.21 Hz ; ⁴J₅₋₇ = 1.54 Hz); $\delta = 10.50$ (s, 1H, NH)

2-[1-(2,2-diéthoxyéthylamino)-3-(4-méthoxyphényl)propyl]-3H-quinazolin-4-one (153)

**Réactifs :**

2-[1-(2,2-diéthoxyéthylamino)-3-(4-méthoxyphényl)propyl]-3H-quinazolin-4-one 152	1.2 g (3 mmoles)
H ₂ /Nickel de Raney	
Méthanol	50 ml

Mode opératoire :

Le mélange réactionnel est agité sous atmosphère d'hydrogène en présence de Nickel de Raney comme catalyseur une nuit à température ambiante. Le Nickel de Raney est alors filtré sur célite et le filtrat est évaporé et le produit d'intérêt est précipité dans l'éther diisopropylique.

Caractéristiques de la molécule :

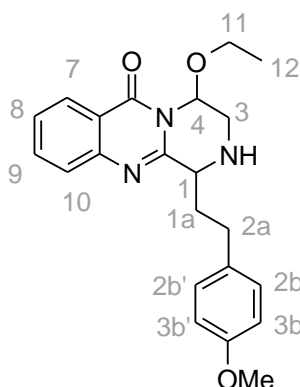
Formule brute :	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₄
Masse moléculaire :	325.53 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	85-87°C
Rendement :	55 %

Analyses :

✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ^1H** : (solvant : DMSO)

$\delta = 1.42$ (m, 6H, $\underline{\text{H}}_{4b}$) ; $\delta = 1.62$ (m, 2H, $\underline{\text{H}}_{1b}$) ; $\delta = 2.15$ (m, 2H, $\underline{\text{H}}_{3a}$) ; $\delta = 2.58$ (m, 2H, $\underline{\text{H}}_{2a}$) ; $\delta = 3.41$ (2s, 6H, 2OCH₃) ; $\delta = 3.79$ (m, 4H, OCH₃, $\underline{\text{H}}_{1a}$) ; $\delta = 3.92$ (m, 4H, $\underline{\text{H}}_{3b}$) ; $\delta = 4.49$ (T, 1H, $\underline{\text{H}}_{2b}$) ; $\delta = 6.80$ (m, 2H, $\underline{\text{H}}_{3c}$, $\underline{\text{H}}_{3c'}$) ; $\delta = 7.11$ (m, 2H, $\underline{\text{H}}_{2c}$, $\underline{\text{H}}_{2c'}$) ; $\delta = 7.48$ (Td, 1H, $\underline{\text{H}}_6$, $^3\text{J}_{6-7} = 8.11$ Hz ; $^4\text{J}_{6-8} = 1.18$ Hz) ; $\delta = 7.68$ (Dd, 1H, $\underline{\text{H}}_8$, $^3\text{J}_{8-7} = 8.04$ Hz, $^4\text{J}_{8-6} = 1.18$ Hz) ; $\delta = 7.76$ (Td, 1H, $\underline{\text{H}}_7$, $^3\text{J}_{7-6} = 8.11$ Hz ; $^4\text{J}_{7-5} = 1.31$ Hz) ; $\delta = 8.28$ (Dd, 1H, $\underline{\text{H}}_5$, $^3\text{J}_{5-6} = 8.11$ Hz ; $^4\text{J}_{5-7} = 1.31$ Hz). $\delta = 10.50$ (s, 1H, $\underline{\text{NH}}$).

4-ethoxy-1-[2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-1,2,3,4-tetrahydropiperazinoquinazolin-6-one (154)

**Réactifs :**

2-[1-(2,2-diéthoxyéthylamino)-3-(4-méthoxyphényl)propyl]-3H-quinazolin-4-one 153	0.4 g (0.94 mmol)
Acide sulfurique	10 ml
Ethanol	10 ml

Mode opératoire :

Le mélange réactionnel, solubilisé dans 10 ml d'acide sulfurique et d'éthanol, est agité une nuit au reflux en tube scellé. Le milieu est alors évaporé à sec. Le résidu obtenu est repris par l'eau, alcalinisé avec une solution d'ammoniac puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée, filtrée et évaporée et le produit final est isolé par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant l'acétate d'éthyle.

Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₃
Masse moléculaire :	379.46 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide beige
Point de fusion :	192-194 °C
Rendement :	22 %

Analyses :

✓ **LCMS (APCI⁺)** : m/z = 380.2 [M+H]⁺

✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ^1H** : (solvant : CDCl₃)

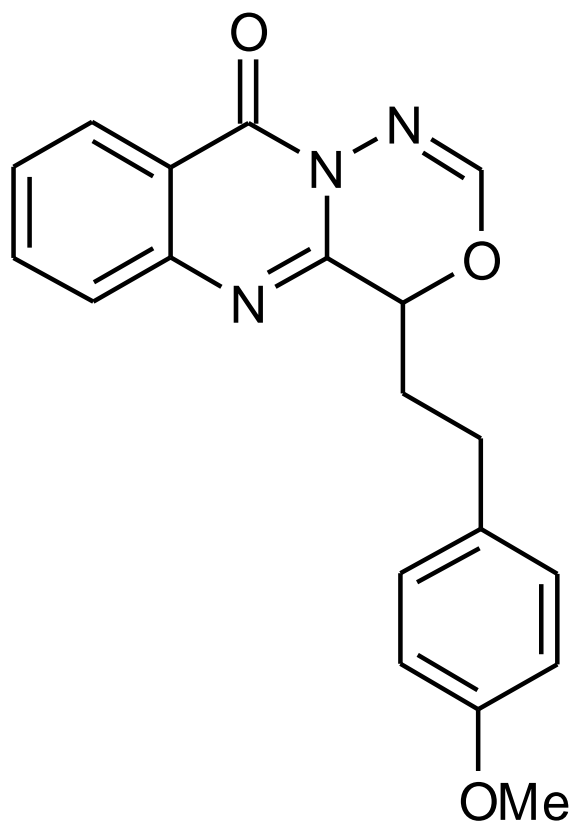
$\delta = 1.23$ (T, 3H, $\underline{\text{H}}_{12}$) ; $\delta = 2.71$ (m, 2H, $\underline{\text{H}}_{2a}$) ; $\delta = 2.87$ (m, 2H, $\underline{\text{H}}_{1a}$) ; $\delta = 3.0$ (Dd, 1H, $\underline{\text{H}}_3$) ; $\delta = 3.49$

(Dd, 1H, $\underline{H_3}$); $\delta = 3.85$ (s, 3H, $\underline{OCH_3}$); $\delta = 3.92$ (q, 2H, $\underline{H_{11}}$); $\delta = 4.11$ (m, 1H, $\underline{H_4}$); $\delta = 6.01$ (t, 1H, $\underline{H_1}$); $\delta = 6.84$ (m, 2H, $\underline{H_{3b}}, \underline{H_{3b'}}$); $\delta = 7.21$ (m, 2H, $\underline{H_{2b}}, \underline{H_{2b'}}$); $\delta = 7.45$ (Td, 1H, $\underline{H_8}$, $^3J_{8-9} = 8.37$ Hz ; $^4J_{8-10} = 1.27$ Hz); $\delta = 7.63$ (Dd, 1H, $\underline{H_{10}}$, $^3J_{10-9} = 8.37$ Hz); $\delta = 7.74$ (Td, 1H, $\underline{H_3}$, $^3J_{9-8} = 8.37$ Hz ; $^4J_{9-7} = 1.82$ Hz); $\delta = 8.27$ (Dd, 1H, $\underline{H_7}$, $^3J_{7-8} = 8.15$ Hz ; $^4J_{7-9} = 1.82$ Hz).

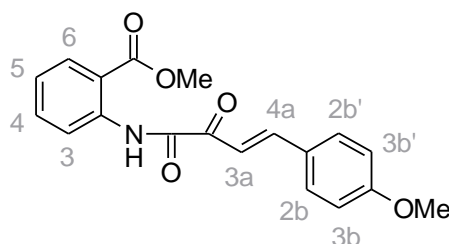
✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{NH})$: 3436 cm^{-1} ; $\nu(\text{CH Ar})$: 2921 cm^{-1} ; $\nu(\text{C=O})$: 1691 cm^{-1} ; $\nu(\text{C=C Ar})$: $1605, 1511 \text{ cm}^{-1}$

Série Oxadiazinoquinazolinone



**2-[4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-but-3-enoylamino]benzoate de méthyle
(155)**



Réactifs :

Aide 4-méthoxybenzylidène-pyruvique 145	2.06 g	(10 mmoles)
Chlorure d'oxalyle	0.9 ml	(10 mmoles)
Athranilate de méthyle 99	3.02 g	(20 mmoles)
Dichlorométhane	50 ml	

Mode opératoire :

L'acide 4-méthoxybenzylidène-pyruvique **145** est solubilisé dans 50 ml de dichlorométhane puis le chlorure d'oxalyle est ajouté goutte à goutte à la solution. Le mélange est agité jusqu'à solubilisation complète puis est ajouté goutte à goutte à une solution d'athranilate de méthyle **99** solubilisé dans le dichlorométhane préalablement refroidie dans un bain de glace. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré puis le filtrat est lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. Le mélange est séché, filtré et évaporé. Le résidu obtenu est enfin repris par l'éther diéthylique puis essoré.

Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₉ H ₁₇ NO ₅
Masse moléculaire :	339.35 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide orangé
Point de fusion :	157-159°C
Rendement :	85 %

Analyses :

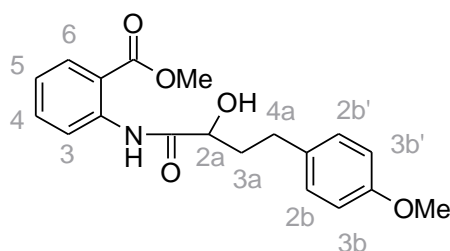
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : DMSO)

$\delta = 3.82$ (s, 3H, OCH₃ ar); $\delta = 3.92$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 7.04$ (m, 2H, H_{3b}, H_{3b'}); $\delta = 7.30$ (Td, 1H, H₅, ³J₅₋₄ = 7.87 Hz ; ⁴J₅₋₃ = 1.06 Hz); $\delta = 7.61-7.76$ (m, 2H, H₄, H_{4a}) ; $\delta = 7.83$ (m, 2H, H_{2b}, H_{2b'}); $\delta = 7.94$ (D, 1H, H_{3a}) ; $\delta = 8.06$ (Dd, 1H, H₃, ³J₃₋₄ = 7.97 Hz ; ⁴J₃₋₅ = 1.06 Hz); $\delta = 8.68$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₅ = 8.32 Hz); $\delta = 12.14$ (s, 1H, NH)

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{NH})$: 3203 cm⁻¹; $\nu(\text{CH Ar})$: 2949 cm⁻¹; $\nu(\text{C=O})$: 1711, 1690, 1670 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C})$: 1670 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C Ar})$: 1582, 1511 cm⁻¹

**2-[2-hydroxy-4-[4-méthoxyphenyl]-butyrylamino]-benzoate de méthyle
(156)**



Réactifs :

2-[4-(4-méthoxyphényl)-2-oxo-but-3-énoylamino]benzoate de méthyle 155	2.00 g (5.9 mmoles)
H ₂ /Ni Raney	3.02 g (20 mmoles)
Méthanol	200 ml

Mode opératoire :

L'ensemble des réactifs est ajouté dans un autoclave et agité pendant 48h. Le Nickel de Raney est alors filtré sur célite et le filtrat est évaporé.

Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₉ H ₂₁ NO ₅
Masse moléculaire :	343.38 g.mol ⁻¹
Aspect :	Huile jaune
Rendement :	Quantitatif

Analyses :

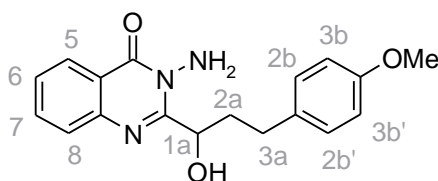
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : DMSO)

$\delta = 2.63$ (m, 2H, H_{4a}); $\delta = 3.05$ (m, 2H, H_{3a}); $\delta = 3.71$ (s, 3H, OCH₃ ar); $\delta = 3.88$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 4.27$ (t, 1H, H_{2a}); $\delta = 6.30$ (d, 1H, OH); $\delta = 6.83$ (m, 2H, H_{3b}, H_{3b'}); $\delta = 7.07-7.29$ (m, 3H, H_{2b}, H_{2b'}, H₅); $\delta = 7.63$ (Td, 1H, H₄, ³J₄₋₅ = 8.38 Hz; ⁴J₄₋₆ = 1.64 Hz); $\delta = 7.98$ (Dd, 1H, H₃, ³J₃₋₄ = 8.38 Hz; ⁴J₃₋₅ = 1.64 Hz); $\delta = 8.66$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₅ = 8.26 Hz; ⁴J₆₋₄ = 1.64 Hz); $\delta = 11.76$ (s, 1H, NH);

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{OH})$: 3427 cm⁻¹; $\nu(\text{NH})$: 3362 cm⁻¹; $\nu(\text{CH Ar})$: 2945 cm⁻¹; $\nu(\text{C=O})$: 1699, 1670 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C Ar})$: 1617, 1507 cm⁻¹

**3-amino-2-[1-hydroxy-3-(4-méthoxyphényl)propyl]-quinazolin-4-one
(157)**



Réactifs :

2-[2-hydroxy-4-[4-méthoxyphenyl]-butyrylamino]-benzoate de méthyle 156	2.00 g (5.8 mmoles)
Hydrazine hydrate	2.90 g (58 mmoles)
Butanol	10 ml

Mode opératoire :

Le composé **156** et l'hydrazine hydrate sont ajoutés dans le butanol et la solution est agitée 12h au reflux. Le milieu réactionnel est alors essoré et lavé à l'éther diéthylique.

Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃
Masse moléculaire :	325.37 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	124-126°C
Rendement :	56 %

Analyses :

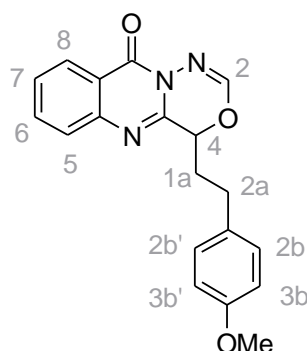
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 2.22$ (m, 2H, H_{3a}); $\delta = 2.71$ (m, 2H, H_{2a}); $\delta = 3.70$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 5.01$ (t, 1H, H_{1a}); $\delta = 5.32$ (s, 1H, OH); $\delta = 5.73$ (s, 2H, NH₂); $\delta = 6.81$ (m, 2H, H_{3b}, H_{3b'}); $\delta = 7.16$ (m, 2H, H_{2b}, H_{2b'}); $\delta = 7.52$ (Td, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.89 Hz ; ⁴J₆₋₈ = 1.18 Hz); $\delta = 7.69$ (Dd, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 8.16 Hz ; ⁴J₈₋₆ = 1.81 Hz); $\delta = 7.83$ (Td, 1H, H₇, ³J₇₋₆ = 7.89 Hz ; ⁴J₇₋₅ = 1.49 Hz) ; $\delta = 8.14$ (Dd, 1H, H₅, ³J₅₋₆ = 8.09 Hz ; ⁴J₅₋₇ = 1.49 Hz).

✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{OH})$: 3444 cm⁻¹; $\nu(\text{NH}_2)$: 3306, 3227 cm⁻¹; $\nu(\text{CH Ar})$: 2953 cm⁻¹ ; $\nu(\text{C=O})$: 1670 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C Ar})$:1605, 1515 cm⁻¹

4-[2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-4H-3-oxo-1,9a,10-triaza-anthracen-9-one
(158)

**Réactifs :**

3-amino-2-[1-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)propyl]-quinazolin-4-one 157	0.5 g (1.5 mmoles)
Orthoformate de triéthyle	8 ml

Mode opératoire :

Le composé **157** est ajouté dans l'orthoformate de triéthyle et la solution est agitée 12h au reflux. Le milieu réactionnel est alors refroidi puis dilué avec l'éther de pétrole jusqu'à précipitation. Le précipité est alors essoré, lavé à l'éther diéthylique et recristallisé dans l'éthanol.

Caractéristiques de la molécule :

<u>Formule brute :</u>	$C_{19}H_{17}N_3O_3$
<u>Masse moléculaire :</u>	$335.37 \text{ g.mol}^{-1}$
<u>Aspect :</u>	Solide blanc
<u>Point de fusion :</u>	$158-160^\circ\text{C}$
<u>Rendement :</u>	44 %

Analyses :

✓ **LCMS (APCI⁺) :** $m/z = 336.1 [M+H]^+$

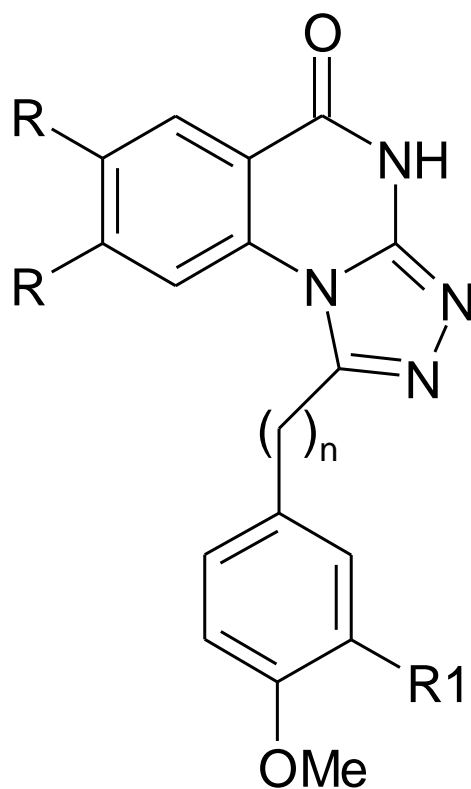
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : DMSO)

$\delta = 2.30$ (m, 2H, H_{2a}); $\delta = 2.76$ (m, 2H, H_{1a}); $\delta = 3.69$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 5.23$ (t, 1H, H₄); $\delta = 6.83$ (m, 2H, H_{3b}, H_{3b'}); $\delta = 7.17$ (m, 2H, H_{2b}, H_{2b'}); $\delta = 7.54$ (Td, 1H, H₇, $^3J_{7-6} = 7.88 \text{ Hz}$; $^4J_{7-5} = 1.08 \text{ Hz}$); $\delta = 7.64$ (m, 2H, H₂, H₅); $\delta = 7.81$ (Td, 1H, H₆, $^3J_{6-7} = 7.88 \text{ Hz}$; $^4J_{6-8} = 1.52 \text{ Hz}$); $\delta = 8.15$ (Dd, 1H, H₈, $^3J_{8-7} = 7.97 \text{ Hz}$; $^4J_{8-6} = 1.52 \text{ Hz}$).

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{CH Ar}) : 3056 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=O}) : 1702 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=C Ar}) : 1608, 1511 \text{ cm}^{-1}$

Série triazoloquinazolinone



167 R = R1 = H, n = 0

180 R = H, R1 = OH, n = 0

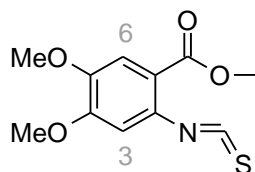
181 R = OCH₃, R1 = H, n = 0

182 R = OCH₃, R1 = OH, n = 0

183 R = R1 = H, n = 1

184 R = OCH₃, R1 = H, n = 1

185 R = OCH₃, R1 = H, n = 2

4,5-dimethoxy-2-isothiocyanatobenzoate de méthyle (159)**Réactifs :**

2-amino-4,5-dimethoxybenzoate de méthyle	2.11 g (10 mmoles)
Dichlorométhane	10 ml
Thiophosgène	1.38 g (12 mmoles)
Eau/Dichlorométhane	7/15 ml

Mode opératoire :

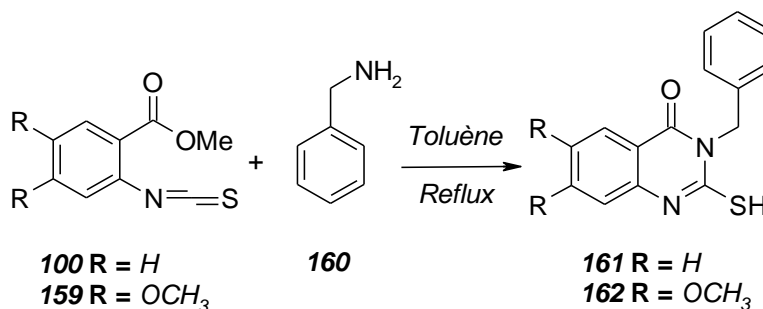
Le thiophosgène est ajouté à un mélange Eau/Dichlorométhane puis le 2-amino-4,5-dimethoxybenzoate de méthyle solubilisé dans le dichlorométhane, est ajouté goutte à goutte au mélange réactionnel. La solution est agitée une nuit à température ambiante. La phase organique est alors extraite, séchée puis évaporée sous pression réduite. Le produit est utilisé tel quel et sans caractérisation dans la réaction suivante.

Caractéristiques de la molécule :

<u>Formule brute :</u>	$C_{11}H_{11}NO_4S$
<u>Masse moléculaire :</u>	$253.10 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
<u>Aspect :</u>	Solide blanc
<u>Rendement :</u>	94 %

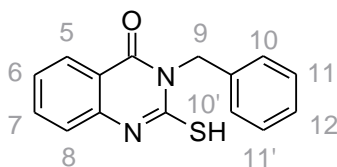
Synthèse des dérivés de la 3-benzyl-2-hydrazino-3H-quinazolin-4-one

Réaction de cyclisation



Mode opératoire :

L'isothiocyanate methylester (22 mmoles) est solubilisé dans 30 ml de toluène puis la benzylamine **160** (24 mmoles), elle-même solubilisée dans le toluène, est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est agité au reflux pendant 12h. Le milieu réactionnel est alors refroidi et le composé d'intérêt précipite puis est essoré.

3-benzyl-2-mercapto-quinazolin-4-one (161)**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute :	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ OS
Masse moléculaire :	268.34 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	248-250°C (<i>litt.</i> 245-248°C)
Rendement :	71 %

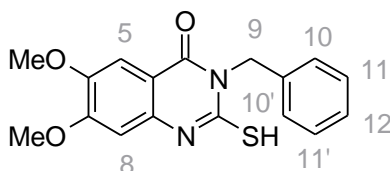
Analyses :

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 5.66$ (s, 2H, H₉); $\delta = 7.19 - 7.37$ (m, 7H, H₆, H₈, H₁₀, H_{10'}, H₁₁, H_{11'}, H₁₂); $\delta = 7.77$ (Td, 1H, H₇, ³J₇₋₆ = 8.63 Hz, ⁴J₇₋₅ = 1.78 Hz); $\delta = 7.96$ (Dd, 1H, H₅, ³J₅₋₆ = 8.15 Hz, ⁴J₅₋₇ = 1.78 Hz); $\delta = 12.98$ (s, 1H, SH)

✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{SH})$: 3340 cm⁻¹; $\nu(\text{CH Ar})$: 3031 cm⁻¹; $\nu(\text{C=O})$: 1683 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C Ar})$: 1621, 1486 cm⁻¹

3-benzyl-2-mercapto-6,7-dimethoxy-quinazolin-4-one (162)**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute :	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ S
Masse moléculaire :	312.10 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	277-279°C (<i>éthanol</i>)
Rendement :	54 %

Analyses :

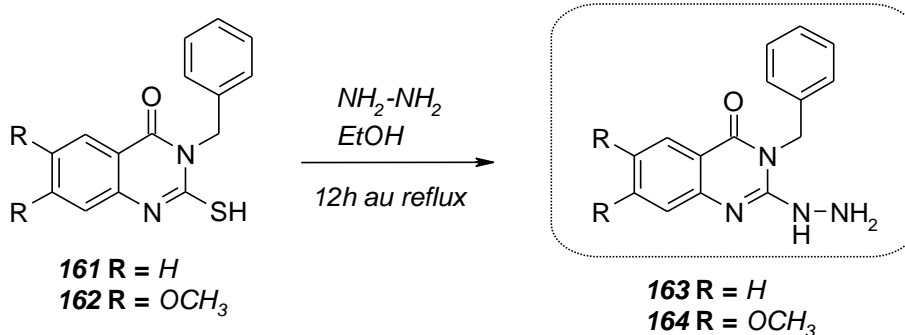
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 3.85$ (2s, 6H, OCH₃); $\delta = 5.67$ (s, 2H, H₉); $\delta = 6.97$ (s, 1H, H₈); $\delta = 7.15 - 7.41$ (m, 6H, H₅, H₁₀, H_{10'}, H₁₁, H_{11'}, H₁₂).

✓ Spectrométrie Infrarouge :

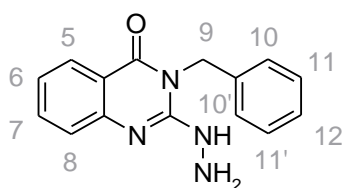
$\nu(\text{SH})$: 3427 cm⁻¹; $\nu(\text{CH Ar})$: 3031 cm⁻¹; $\nu(\text{C=O})$: 1683 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C Ar})$: 1590, 1503 cm⁻¹

Substitution par l'hydrazine



Mode opératoire :

Le 3-benzyl-2-mercapto-3H-quinazolin-4-one (2 mmoles) est solubilisé dans 20 ml d'éthanol et l'hydrazine hydrate (30 mmoles) est ensuite ajoutée. Le mélange est chauffé au reflux pendant 12h. Le milieu réactionnel est alors évaporé sous pression réduite puis le résidu est repris par de l'éther diéthylique et le précipité formé est enfin essoré.

3-benzyl-2-hydrazino-quinazolin-4-one²⁰⁷ (163)**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute :	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O
Masse moléculaire :	266.31 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	244-247°C (litt. 242-245°C)
Rendement :	86 %

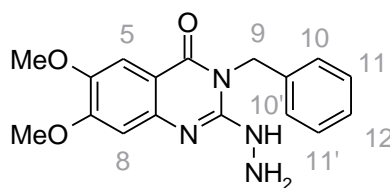
Analyses :

✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : DMSO)

$\delta = 5.24$ (s, 2H, H₉); $\delta = 7.12$ (Td, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.80 Hz); $\delta = 7.17 - 7.38$ (m, 6H, H₈, H₁₀, H_{10'}, H₁₁, H_{11'}, H₁₂); $\delta = 7.62$ (Td, 1H, H₇, ³J₇₋₆ = 7.80 Hz, ⁴J₇₋₅ = 1.60 Hz); $\delta = 7.94$ (Dd, 1H, H₅, ³J₅₋₆ = 8.08 Hz, ⁴J₅₋₇ = 1.60 Hz); $\delta = 12.98$ (s, 1H, SH)

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{NH libre})$: 3310 cm⁻¹; $\nu(\text{NH}_2)$: 3174, 3182 cm⁻¹; $\nu(\text{CH Ar})$: 3008 cm⁻¹; $\nu(\text{C=O})$: 1671 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C Ar})$: 1620, 1556 cm⁻¹.

3-benzyl-2-hydrazino-6,7-dimethoxy-quinazolin-4-one (164)**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute :	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₃
Masse moléculaire :	326.36 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide gris-clair
Point de fusion :	197-199°C
Rendement :	71 %

Analyses :

✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : DMSO)

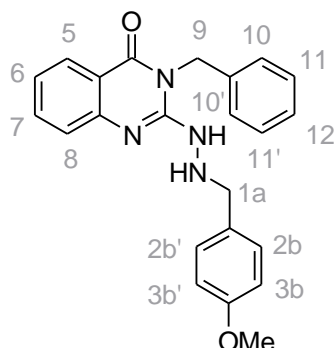
$\delta = 3.83$ (2s, 6H, OCH₃); $\delta = 4.35$ (s, 2H, NH₂); $\delta = 5.27$ (s, 2H, H₉); $\delta = 6.82$ (s, 1H, H₈); $\delta = 7.13 - 7.37$ (m, 6H, H₅, H₁₀, H_{10'}, H₁₁, H_{11'}, H₁₂); $\delta = 8.20$ (s, 1H, NH)

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{NH libre})$: 3305 cm^{-1} ; **$\nu(\text{NH}_2)$:** 3264, 3253 cm^{-1} ; **$\nu(\text{CH Ar})$:** 2966 cm^{-1} ; **$\nu(\text{C=O})$:** 1670 cm^{-1} ; **$\nu(\text{C=C Ar})$:** 1564, 1491 cm^{-1} .

Voie de synthèse 1

3-benzyl-2-[N-(4-methoxy-benzylidene)-hydrazino]-quinazolin-4-one (165)



Réactifs :

3-benzyl-2-hydrazino-3H-quinazolin-4-one 163	0.50 g (1.8 mmoles)
4-anisaldéhyde 5	0.21 g (1.8 mmoles)
Acide acétique	qq gouttes
Méthanol	10 ml

Mode opératoire :

La 3-benzyl-2-hydrazino-3H-quinazolin-4-one et le 4-anisaldéhyde sont ajoutés dans l'éthanol en présence de quelques gouttes d'acide acétique puis le mélange est agité au reflux pendant 12h. Le milieu réactionnel est alors refroidi et le précipité obtenu est essoré puis lavé à l'eau et à l'éthanol. Le composé est obtenu sous ses formes cis et trans.

Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₂
Masse moléculaire :	284.44 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide jaune
Point de fusion :	175-178°C
Rendement :	79 %

Analyses :

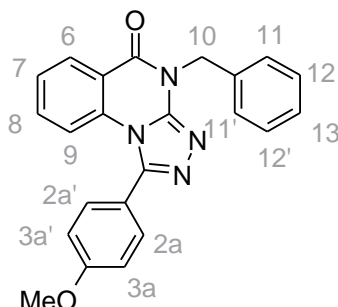
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 3.81$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 5.29$ (s, 2H, H₉); $\delta = 7.00$ (m, 2H, H_{3b}, H_{3b'}); $\delta = 7.10 - 7.42$ (m, 7H, H₆, H₈, H₁₀, H_{10'}, H₁₁, H_{11'}, H₁₂); $\delta = 7.60 - 7.70$ (m, 3H, H₅, H_{2b}, H_{2b'}); $\delta = 8.30$ (s, 1H, H_{1a}); $\delta = 10.52$ (s, 1H, NH).

✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{NH libre})$: 3358 cm⁻¹; $\nu(\text{CH Ar})$: 3002 cm⁻¹; $\nu(\text{C=O})$:1679 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C Ar})$:1617, 1511 cm⁻¹

**4-benzyl-1-(4-methoxyphenyl)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-quinazolin-5-one
(166)**



Réactifs :

3-benzyl-2-[N'-(4-methoxy-benzylidene)-hydrazino]-3H-quinazolin-4-one (**165**)

0.50 g (1.3 mmoles)

Solution aqueuse de FeCl₃ 2M

1.04 ml (2.1 mmoles)

Ethanol

80 ml

Mode opératoire :

Les réactifs sont ajoutés dans l'éthanol puis le mélange est agité 30 min au reflux jusqu'à formation d'une solution limpide jaune. Le mélange est ensuite refroidi jusqu'à précipitation de la triazolo-quinazolin-4-one qui est alors essorée puis lavée à l'éthanol.

Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₂
Masse moléculaire :	382.43 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	228-230°C
Rendement :	90 %

Analyses :

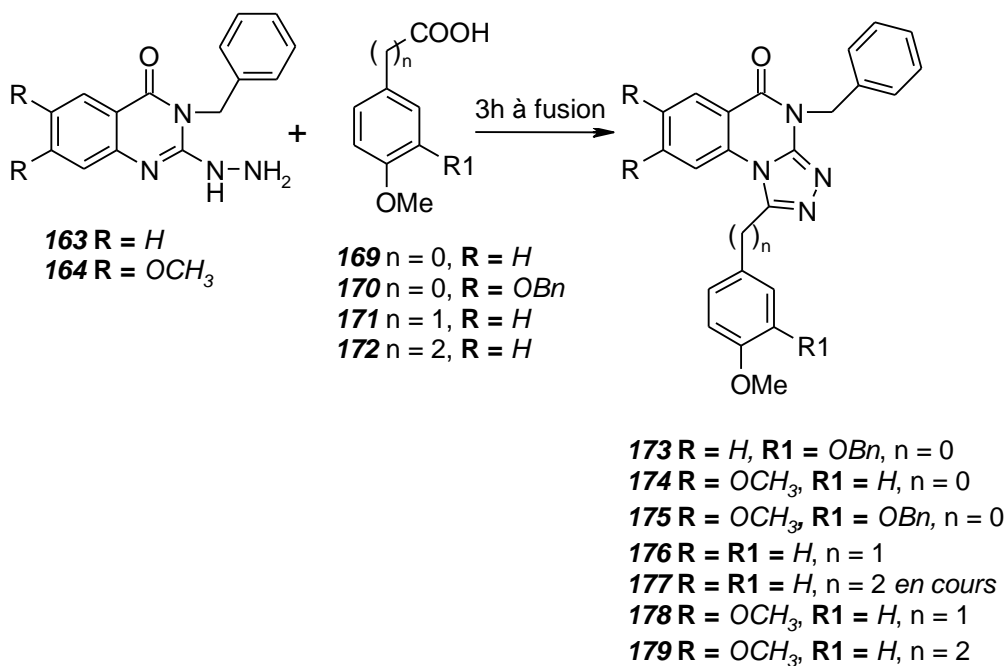
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : DMSO)

$\delta = 3.87$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 5.42$ (s, 2H, H₁₀); $\delta = 7.10 - 7.20$ (m, 3H, H_{3a}, H_{3a'}, H₉); $\delta = 7.20 - 7.40$ (m, 3H, H₇, H₁₁, H₁₂); $\delta = 7.45 - 7.56$ (m, 3H, H_{11'}, H_{12'}, H₁₃); $\delta = 7.58 - 7.71$ (m, 3H, H_{2a}, H_{2a'}, H₈); $\delta = 8.26$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.64 Hz, ⁴J₆₋₈ = 1.08 Hz).

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{CH Ar}) : 2945 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=O}) : 1670 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=C Ar}) : 1609, 1494 \text{ cm}^{-1}$

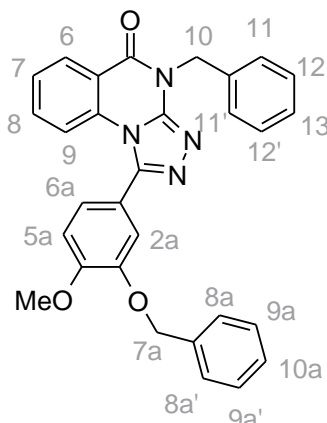
Voie de synthèse 2



Mode opératoire :

L'hydrazinoquinazolin-4-one (1.8 mmoles) et l'acide correspondant (30 mmoles) sont chauffés à fusion pendant 3h. Le résidu est alors dilué dans l'éther diéthylique puis essoré. Le solide est ensuite lavé avec une solution de bicarbonate de sodium afin d'éliminer l'acide éventuel restant. Le composé d'intérêt est recristallisé dans un solvant approprié.

4-benzyl-1-(3-benzyloxy-4-methoxyphenyl)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-quinazolin-5-one (173)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₃₀ H ₂₄ N ₄ O ₃
Masse moléculaire :	488.55 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	189-191°C (isopropanol)
Rendement :	50 %

Analyses :

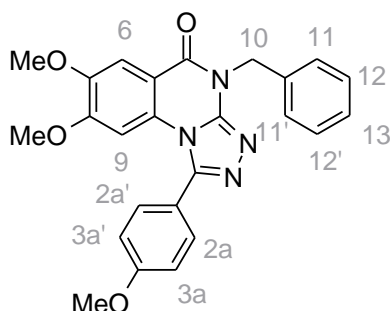
✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : DMSO)

$\delta = 3.89$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 5.06$ (s, 2H, H₁₀); $\delta = 5.44$ (s, 2H, H_{7a}); $\delta = 7.11$ (Dd, 1H, H₉, ³J₉₋₈ = 8.36 Hz, ⁴J₉₋₇ = 1.08 Hz). $\delta = 7.19 - 7.67$ (m, 15H, H₇, H₈, H₁₁, H₁₂, H₁₃, H_{5a}, H_{6a}, H_{2a}, H_{8a}, H_{9a}, H_{10a}); $\delta = 8.26$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.82 Hz, ⁴J₆₋₈ = 1.25 Hz).

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{CH Ar})$: 3023 cm⁻¹; $\nu(\text{C=O})$:1671 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C Ar})$:1613, 1502 cm⁻¹

4-benzyl-7,8-dimethoxy-1-(4-methoxyphenyl)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-quinazolin-5-one (174)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₄
Masse moléculaire :	442.48 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide brun
Point de fusion :	132-134°C (éthanol)
Rendement :	91 %

Analyses :

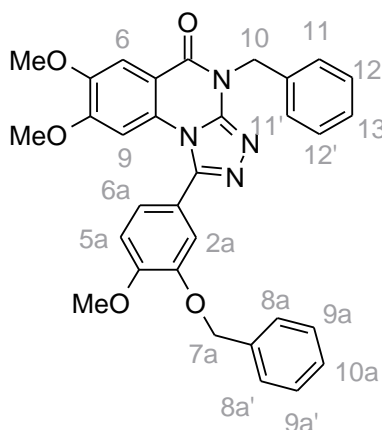
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 3.86$ (3s, 9H, OCH₃); $\delta = 5.39$ (s, 2H, H₁₀); $\delta = 6.58$ (s, 1H, H₉); $\delta = 7.07 - 7.91$ (m, 10H, H₆, H₁₁, H_{11'}, H₁₂, H_{12'}, H₁₃, H_{2a}, H_{2a'}, H_{3a}, H_{3a'}).

✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{CH Ar}) : 2953 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=O}) : 1674 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=C Ar}) : 1617, 1486 \text{ cm}^{-1}$

**4-benzyl-1-(3-benzyloxy-4-methoxyphenyl)-7,8-dimethoxy-[1,2,4]-
triazolo-[4,3-a]-quinazolin-5-one (175)**

**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute :	C ₃₂ H ₂₈ N ₄ O ₅
Masse moléculaire :	548.60 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	208-210°C (éthanol)
Rendement :	76 %

Analyses :

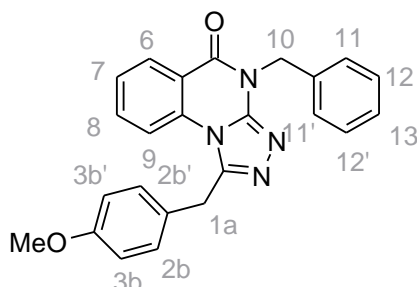
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 3.32$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 3.87$ (2s, 6H, OCH₃); $\delta = 5.11$ (s, 2H, H₁₀); $\delta = 5.42$ (s, 2H, H_{7a}); $\delta = 6.49$ (s, 1H, H₉); $\delta = 7.19 - 7.54$ (m, 13H, H₁₁, H₁₂, H₁₃, H_{2a}, H_{5a}, H_{6a}, H_{8a}, H_{9a}, H_{10a}); $\delta = 7.59$ (s, 1H, H₆).

✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{CH Ar}) : 3019 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=O}) : 1672 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=C Ar}) : 1609, 1503 \text{ cm}^{-1}$

4-benzyl-1-(4-methoxybenzyl)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-quinazolin-5-one (176)

**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute : $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$
 Masse moléculaire : $396.45 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Aspect : Solide jaune-clair
 Point de fusion : $216\text{-}218^\circ\text{C}$ (éthanol)
 Rendement : 98 %

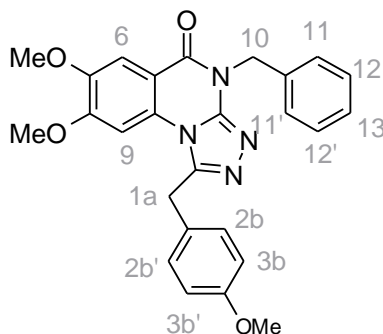
Analyses :✓ Résonance Magnétique Nucléaire ^1H : (solvant : DMSO)

$\delta = 3.70$ (s, 3H, OCH_3); $\delta = 4.62$ (s, 2H, H_{10}); $\delta = 5.42$ (s, 2H, H_{1a}); $\delta = 6.87$ (m, 2H, H_{3b} , $\text{H}_{3b'}$); $\delta = 7.18$ (m, 2H, H_{2b} , $\text{H}_{2b'}$); $\delta = 7.24 - 7.37$ (m, 3H, H_{12} , $\text{H}_{12'}$, H_{13}); $\delta = 7.46$ (m, 2H, H_{11} , $\text{H}_{11'}$); $\delta = 7.55$ (Td, 1H, H_7 , $^3\text{J}_{7-8} = 8.19 \text{ Hz}$, $^4\text{J}_{7-9} = 1.20 \text{ Hz}$); $\delta = 7.79$ (Td, 1H, H_8 , $^3\text{J}_{8-7} = 8.19 \text{ Hz}$, $^4\text{J}_{8-6} = 1.57 \text{ Hz}$); $\delta = 7.86$ (Dd, 1H, H_9 , $^3\text{J}_{9-8} = 8.56 \text{ Hz}$, $^4\text{J}_{9-7} = 1.20 \text{ Hz}$); $\delta = 8.25$ (Dd, 1H, H_6 , $^3\text{J}_{6-7} = 7.82 \text{ Hz}$, $^4\text{J}_{6-8} = 1.57 \text{ Hz}$).

✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{CH Ar}) : 3031 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=O}) : 1674 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=C Ar}) : 1609, 1486 \text{ cm}^{-1}$

4-benzyl-7,8-dimethoxy-1-(4-methoxybenzyl)-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-quinazolin-5-one (178)

**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute : $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$

Masse moléculaire :	456.51 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide rose
Point de fusion :	216-218°C
Rendement :	86 %

Analyses :

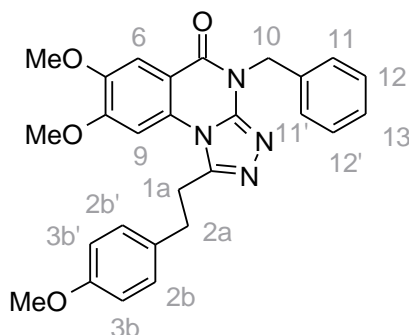
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 3.68$ (2s, 6H, OCH₃); $\delta = 3.83$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 4.70$ (s, 2H, H_{1a}); $\delta = 5.41$ (s, 2H, H₁₀); $\delta = 6.88$ (m, 2H, H_{3b}); $\delta = 7.04$ (s, 1H, H₉); $\delta = 7.12$ (m, 2H, H_{2b}); $\delta = 7.24 - 7.37$ (m, 3H, H₁₂, H_{12'}, H₁₃); $\delta = 7.45$ (m, 2H, H₁₁, H_{11'}); $\delta = 7.59$ (s, 1H, H₆)

✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{CH Ar}) : 2921 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=O}) : 1666 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=C Ar}) : 1613, 1491 \text{ cm}^{-1}$

**4-benzyl-7,8-dimethoxy-1-[2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-4H-[1,2,4]-
triazolo-[4,3-a]-quinazolin-5-one (179)**

**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute :	C ₂₇ H ₂₆ N ₄ O ₄
Masse moléculaire :	470.53 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	165-167°C
Rendement :	69 %

Analyses :

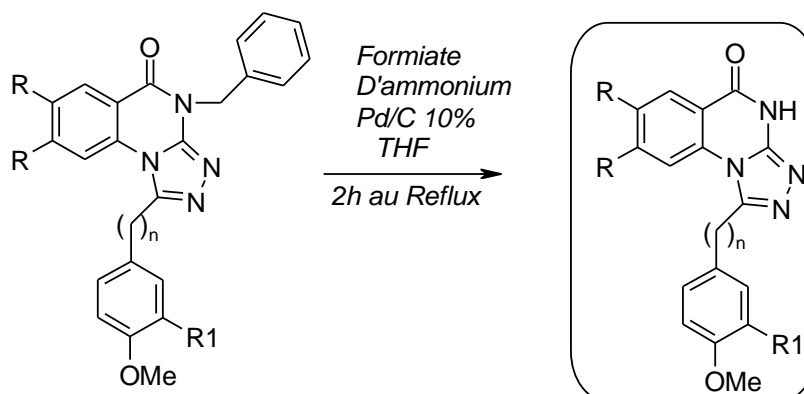
✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 3.14$ (m, 2H, H_{1a}); $\delta = 3.61$ (m, 2H, H_{2a}); $\delta = 3.71$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 3.92$ (2s, 6H, OCH₃); $\delta = 5.37$ (s, 2H, H₁₀); $\delta = 6.85$ (m, 2H, H_{3b}, H_{3b'}); $\delta = 7.21 - 7.48$ (m, 8H, H₉, H₁₁, H₁₂, H₁₃, H_{2b}, H_{2b'}); $\delta = 7.66$ (s, 1H, H₆)

✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{CH Ar}) : 3027 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=O}) : 1666 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=C Ar}) : 1613, 1486 \text{ cm}^{-1}$

Réaction de débenzylation

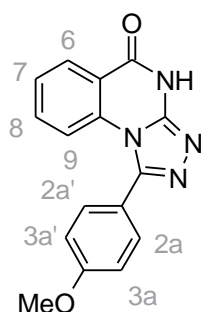


- 173** R = H, R1 = OBn, n = 0
174 R = OCH₃, R1 = H, n = 0
175 R = OCH₃, R1 = OBn, n = 0,
176 R = R1 = H, n = 1
178 R = OCH₃, R1 = H, n = 1
179 R = OCH₃, R1 = H, n = 2

- 167** R = R1 = H, n = 0
180 R = H, R1 = OH, n = 0
181 R = OCH₃, R1 = H, n = 0
182 R = OCH₃, R1 = OH, n = 0
183 R = R1 = H, n = 1
184 R = OCH₃, R1 = H, n = 1
185 R = OCH₃, R1 = H, n = 2

Mode opératoire :

Le composé benzylé (1 mmole) est ajouté dans 30 ml de tétrahydrofurane puis le formiate d'ammonium (0.016 mmoles) et le palladium sur charbon sont ajoutés. Le mélange est agité 2h au reflux. Le milieu réactionnel est alors filtré à chaud sur célite puis le filtrat obtenu est évaporé. Le résidu récupéré est recristallisé dans le solvant approprié.

1-(4-methoxyphenyl)-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-quinazolin-5-one (167)**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute :	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₂
Masse moléculaire :	292.30 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc (éthanol)
Point de fusion :	290-292°C
Rendement :	85 %

Analyses :

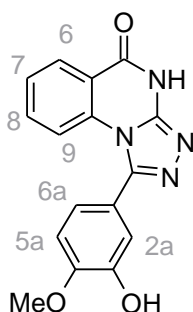
✓ LCMS (APCI⁺) : m/z = 293.1 [M+H]⁺

✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 3.89$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 7.11$ (Dd, 1H, H₉, ³J₉₋₈ = 8.79 Hz, ⁴J₉₋₇ = 1.09 Hz) ; $\delta = 7.19$ (m, 2H, H_{3a}, H_{3a'}); $\delta = 7.50$ (Td, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 8.38 Hz, ⁴J₇₋₉ = 1.09 Hz) ; $\delta = 7.59 - 7.66$ (m, 3H, H_{2a}, H_{2a'}, H₈); $\delta = 8.20$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.99 Hz, ⁴J₆₋₈ = 1.70 Hz) ; $\delta = 12.93$ (s, 1H, NH).

✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{NH})$: 3436 cm⁻¹; $\nu(\text{CH Ar})$: 3027 cm⁻¹; $\nu(\text{C=O})$:1697 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C Ar})$:1610, 1503 cm⁻¹

1-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-quinazolin-5-one (180)**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute :	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₃
Masse moléculaire :	308.31 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc (éthanol)
Point de fusion :	296-298°C

Rendement : 15 %

Analyses :

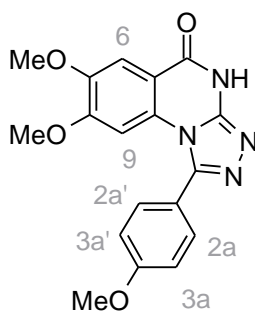
- ✓ LCMS (APCI⁺) : m/z = 309.1 [M+H]⁺
- ✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 3.91$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 7.01 - 7.22$ (m, 4H, H₉, H_{2a}, H_{5a}, H_{6a}); $\delta = 7.50$ (Td, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 8.32 Hz, ⁴J₇₋₉ = 1.18 Hz); $\delta = 7.65$ (Td, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 8.32 Hz, ⁴J₈₋₆ = 1.85 Hz); $\delta = 8.20$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 8.11 Hz, ⁴J₆₋₈ = 1.85 Hz); $\delta = 9.50$ (s, 1H, OH); $\delta = 12.90$ (s, 1H, NH).

- ✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{NH})$: 3468 cm⁻¹; $\nu(\text{CH Ar})$: 3015 cm⁻¹; $\nu(\text{C=O})$:1670 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C Ar})$:1609, 1495 cm⁻¹

1-(4-methoxyphenyl)-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-quinazolin-5-one (181)



Caractéristiques de la molécule :

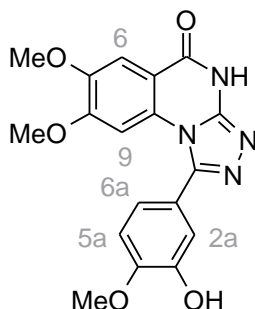
Formule brute : C₁₈H₁₆N₄O₄
Masse moléculaire : 352.35 g.mol⁻¹
Aspect : Solide blanc (*éthanol*)
Point de fusion : 307-309°C
Rendement : 38 %

Analyses :

- ✓ LCMS (APCI⁺) : m/z = 353.1 [M+H]⁺
- ✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 3.36$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 3.84$ (2s, 6H, OCH₃); $\delta = 6.59$ (s, 1H, H₉); $\delta = 7.21$ (m, 2H, H_{3a}, H_{3a'}); $\delta = 7.54$ (s, 1H, H₆); $\delta = 7.65$ (m, 2H, H_{2a}, H_{2a'}); $\delta = 12.80$ (s, 1H, NH)

1-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-7,8-dimethoxy-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-quinazolin-5-one (182)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₅
Masse moléculaire :	368.35 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc (éthanol)
Point de fusion :	300-302°C
Rendement :	15 %

Analyses :

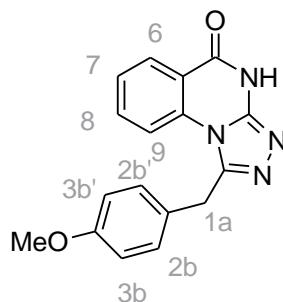
- ✓ LCMS (APCI⁺) : m/z = 369.1 [M+H]⁺
- ✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 3.42$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 3.85$ (2s, 6H, OCH₃); $\delta = 6.71$ (s, 1H, H₉); $\delta = 7.05-7.21$ (m, 3H, H_{2a}, H_{5a}, H_{6a}); $\delta = 7.54$ (s, 1H, H₆); $\delta = 9.53$ (s, 1H, OH) ; $\delta = 12.75$ (s, 1H, NH)

- ✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{NH})$: 3468 cm⁻¹; $\nu(\text{CH Ar})$: 3015 cm⁻¹; $\nu(\text{C=O})$:1670 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C Ar})$:1609, 1495 cm⁻¹

1-(4-methoxybenzyl)-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-quinazolin-5-one (183)



Caractéristiques de la molécule :

Formule brute :	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₂
Masse moléculaire :	306.33 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc
Point de fusion :	259-261°C (éthanol)
Rendement :	23 %

Analyses :

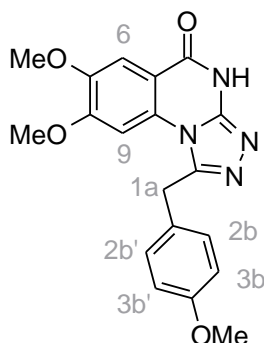
- ✓ LCMS (APCI⁺) : m/z = 307.1 [M+H]⁺
- ✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 3.70$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 4.60$ (s, 2H, H_{1a}); $\delta = 6.87$ (m, 2H, H_{3b}, H_{3b'}); $\delta = 7.18$ (m, 2H, H_{2b}, H_{2b'}); $\delta = 7.51$ (Td, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 8.11 Hz, ⁴J₇₋₉ = 1.19 Hz); $\delta = 7.75$ (Td, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 8.11 Hz, ⁴J₈₋₆ = 1.56 Hz); $\delta = 7.81$ (Dd, 1H, H₉, ³J₉₋₈ = 8.27 Hz, ⁴J₉₋₇ = 1.19 Hz); $\delta = 8.18$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 8.08 Hz, ⁴J₆₋₈ = 1.56 Hz); $\delta = 12.84$ (s, 1H, NH).

- ✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{NH})$: 3444 cm⁻¹; $\nu(\text{CH Ar})$: 3023 cm⁻¹; $\nu(\text{C=O})$:1687 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C Ar})$:1601, 1482 cm⁻¹

7,8-dimethoxy-1-(4-methoxybenzyl)-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-quinazolin-5-one (184)

**Caractéristiques de la molécule :**

Formule brute :	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₄
Masse moléculaire :	366.38 g.mol ⁻¹
Aspect :	Solide blanc (éthanol)
Point de fusion :	291-293°C
Rendement :	37 %

Analyses :

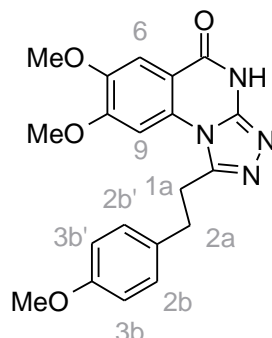
- ✓ LCMS (APCI⁺) : m/z = 367.1 [M+H]⁺
- ✓ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H : (solvant : DMSO)

$\delta = 3.68$ (2s, 6H, OCH₃); $\delta = 3.83$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 4.67$ (s, 2H, H_{1a}); $\delta = 6.89$ (m, 2H, H_{3b}, H_{3b'}); $\delta = 7.02$ (s, 1H, H₉); $\delta = 7.11$ (m, 2H, H_{2b}, H_{2b'}); $\delta = 7.54$ (s, 1H, H₆); $\delta = 12.80$ (s, 1H, NH)

- ✓ Spectrométrie Infrarouge :

$\nu(\text{NH})$: 3501 cm⁻¹; $\nu(\text{CH Ar})$: 3035 cm⁻¹; $\nu(\text{C=O})$:1666 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C Ar})$:1613, 1515 cm⁻¹

7,8-dimethoxy-1-[2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-quinazolin-5-one (185)



Caractéristiques de la molécule :

<u>Formule brute :</u>	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₄
<u>Masse moléculaire :</u>	380.41 g.mol ⁻¹
<u>Aspect :</u>	Solide blanc (<i>éthanol</i>)
<u>Point de fusion :</u>	299-301°C
<u>Rendement :</u>	25 %

Analyses :

✓ **LCMS (APCI⁺) :** m/z = 381.1 [M+H]⁺

✓ **Résonance Magnétique Nucléaire ¹H :** (solvant : DMSO)

$\delta = 3.12$ (m, 2H, H_{1a}); $\delta = 3.57$ (m, 2H, H_{2a}); $\delta = 3.72$ (s, 3H, OCH₃); $\delta = 3.91$ (2s, 6H, OCH₃); $\delta = 6.85$ (m, 2H, H_{3b}, H_{3b'}); $\delta = 7.26$ (m, 2H, H_{2b}, H_{2b'}); $\delta = 7.34$ (s, 1H, H₉); $\delta = 7.58$ (s, 1H, H₆); $\delta = 12.68$ (s, 1H, NH)

✓ **Spectrométrie Infrarouge :**

$\nu(\text{NH})$: 3436 cm⁻¹; $\nu(\text{CH Ar})$: 2900 cm⁻¹; $\nu(\text{C=O})$:1679 cm⁻¹; $\nu(\text{C=C Ar})$:1605, 1495 cm⁻¹

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

- 1 « la situation du cancer en France en 2010, INCA, novembre **2010**
- 2 **Fléjou JF.**, *Gastroenterologie Clinique and Biologique* , **2000** ,vol 24, B95-B102
- 3 **Folkman J. and Kalluri R.**, *Nature*, **2004**, vol 427, n°6977, 787
- 4 **Pasquier E., Honoré S. and Braguer D.**, *Drug Resistance Updates*, **2006**, vol 9, n°1-2, 74-86
- 5 **Folkman J., Watson K., Ingber D. and Hanahan D.**, *Nature*, **1989**, vol 339, n°6219, 58-61.
- 6 **Carmeliet P.**, *Nature Medicine*, **2003**, vol 9, n°6, 653-660
- 7 **Campbell N.E., Kellenberger L., Greenaway J., Moorehead RA., Linnerth-Petrik NM., and Petrik J.**, *Journal of Oncology*, **2010**, vol 2010, 1-13
- 8 **Bussolino F., Mantovani A., and Persico G.**, *Trends Biochemistry Sci* ,**1997**,vol 22, n° 7, 251-256
- 9 **Gupta M.K. and Qin RY.**, *World Journal Gastroenteral*, **2003**, vol 9, n° 6, 1144-1155
- 10 roche.de/pharma/indikation/onkologie/darmkrebs
- 11 **Risau W.**, *Nature*, **1997**, vol 386, n° 6626, 671-674
- 12 **Byrne A.M., Bouchier-Hayes DJ. and Harmey JH.**, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **2005**, vol 9, n°4, 777-794
- 13 **Dietmar W. Siemann and NenyinW.**, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **2004**, vol 60, n°4, 1233-1240
- 14 **Carmeliet P.**, *Nature Medicine*, **2000**,vol 6, n°4, 389-395
- 15 **Dvorak HF.**, *Journal of Clinical Oncology*, **2002**, vol 20, n°21, 4368-4380
- 16 **Azam F., Mehta S. and Harris AL.**, *European Journal of cancer*, **2010**, vol 46, n°8, 1323-1332
- 17 **Folkman J. and Klagsbrun M.**, *Science*, **1987**, vol 235, n° 4787, 442-447
- 18 **Fryer B.H. and Field J.**, *Cancer Letter*, **2005**, vol 229, n°1, 13-23
- 19 **Pepper M.S.**, *Thrombosis and Haemostasis*, **2001**, vol 86, n°1, 346-355

-
- 20 **Greenaway J., Moorehead R., Shaw P. and Petrik J.**, *Gynecologic Oncology*, **2008**, vol 108, n°2 , 385-394
- 21 **Wernet N.**, *Virchows Archiv*, **1997**, vol 430, n°6, 433-443
- 22 **Hubert P.**, *Journal de la société de biologie*, **1999**, vol 193, 181-187
- 23 **Hubert P.**, *Medecine/Sciences*, **2000**, vol 16, n° 15, 116-117
- 24 **Behrens J., Mareel MM., Van Roy FM. and Birchmeier W.**, *Journal of Cell Biology*, **1989**, vol 108, n°6, 2435-2447
- 25 **Takeichi M.**, *Current Opinion in Cell Biology*, **1993**, vol 5, n°5, 806-811
- 26 **Price L.S. and Collard JG.**, *Cancer Biology*, **2001**, vol 11, n°2, 167-173
- 27 **Hall A.**, *Science*, **1998**, vol 279, n°5350, 509-514
- 28 **Zalcman G., Dorseuil O., Garcia-Ranea JA., Gacon G. and Camonis J.**, *Progress in Molecular and Subcellar Biology*, **1999**, vol 22, 85-113
- 29 **Hall A.**, *Cancer Metastasis Review*, **2009**, vol 28, n°1-2, 5-14
- 30 **Soga N., Namba N., McAllister S., Cornelius L., Teitelbaum SL., Dowdy SF., Kawamura J., and Hruska KA.**, *Experimental Cell Research*, **2001**, vol 269, n°1, 73-87
- 31 **Wojciak-Stothard B. and Ridley AJ.**, *Vascular Pharmacology*, **2003**, vol 39, n°4-5, 187-199
- 32 **Kaibuchi K., Kuroda S., Fukata M. and Nakagawa M.**, *Current Opinion in Cell Biology*, **1999**, vol 11, n°5, 591-596
- 33 **Bishop A.L. and Hall A.**, *Biochemical Journal*, **2000**, vol 348, n°2, 241-255
- 34 **Ridley AJ.**, *Trends Cell Biology*, **2001**, vol 11, n°12, 471-477
- 35 **Yip G.W., Smollich M., and Götte M.**, *Molecular Cancer Therapeutics*, **2006**, vol 5, n°9, 2139-2148
- 36 **Rabbani SA.**, *In Vivo*, **1998**, vol 12, n°1, 135-142
- 37 **J.Folkman**, *Nature Medicine*, **1995**, vol 1, n°1, 27-31
- 38 **Devita JR.**, « Principes du traitement du cancer », chapitre 324, p 1709, (INCA)
- 39 **Alberts B. and coll.**, « Biologie moléculaire de la cellule », 3^{ème} édition, *Médecine sciences*, Flammarion, 803-815

-
- 40 **Yue Q.X., Liu X., and Guo DA.,** *Planta Medica*, **2010**, vol 76, n°11, 1037-1043
- 41 **Chretien D., and Fuller S.D,** *Journal of Molecular Biology*, **2000**, vol 298, n°4, 663-676
- 42 **Amos L.A.,** *Organic and Biomolecular Chemistry*, **2004**, vol 2, n°15, 2153-2160
- 43 **Darnell, Lodish,** « Biologie moléculaire de la cellule » Baltimore 2^{ème} édition, De Boeck Université, 815-855
- 44 **Nogales E., Wolf SG. and Downing KH.,** *Nature*, **1998**, vol 391, n°6663, 199-203
- 45 **Bhattacharyya B., Panda D., Gupta S. and Banerjee M.,** *Medicinal Research Reviews*, **2008**, vol 28, n°1, 155-183
- 46 **Lobert S. and Correia J.J.,** *Methods in Enzymology*, **2000**, vol 323, 77-103
- 47 **Correia J.J.,** *Pharmacology and Therapeutics*, **1991**, vol 52, n°2, 127-147
- 48 **Correia J.J. and Lobert S.,** *Current Pharmaceutical Design*, **2001**, vol 7, n°13, 1213-1228
- 49 **Nogales E.,** *Annual Review of Biochemistry*, **2000**, vol 69, n°1, 277-302
- 50 **Oakley C.E and Oakley B.R.,** *Nature*, **1989**, Vol 338, n°6217, 662-664
- 51 **Wiese C and Zheng Y.,** *Journal of Cell Science*, **2006**, vol 119, n°20, 4143-4153
- 52
http://www.ulyse.ubordeaux.fr/atelier/ikramer/biocell_diffusion/gbb.cel.fa.104.b3/content/access.htm)
- 53 **Lee J.C. and Timasheff SN. ,** *Biochemistry*, **1977**, vol 16, n°8, 1754-1764
- 54 **Nogales E., Whittaker M., Milligan RA., and Downing KH.,** *Cell*, **1999**, vol 96, n°1, 79-88
- 55 **Akhmanova A. and Steinmetz MO.,** *Nature Review, Molecular Cell Biology*, **2008**, vol 9, n°4, 309-322
- 56 **Walker R., Pryer NK. and Salmon ED.,** *Journal of Cell Biology*, **1991**, vol 114, n°1, 73-81
- 57 **Howard J. and Hyman AA.,** *Nature*, **2003**, vol 422, n°6933, 753-758
- 58 **Walker R.A., O'Brien ET., Pryer NK., Soboeiro MF., Voter WA., Erickson HP. and Salmon ED.,** *Journal of Cell Biology*, **1988**, vol 107, n°4, 1437-1448
- 59 **Van der Vaart B., Akhmanova A., and Straube A.,** *Biochemical Society Transactions*, **2009**, vol 37, n°5, 1007-1013

-
- 60 **Margolis RL.**, *Cell*, **1978**, vol 13, n°1, 1-8
- 61 **Cassimeris L.**, *Current Opinion in Cell Biology*, **1999**, vol 11, n°1, 134-141
- 62 **Dehmelt L. and Halpain S.**, *Genome Biology*, **2005**, vol 6, n°1, 204-214
- 63 **Drechsel D.N., Hyman AA., Cobb MH., and Kirschner MW.**, *Molecular Biology of the Cell*, **1992**, vol 3, n°10, 1141-1154
- 64 **Desai A.**, *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, **1997**, vol 13, 83-117
- 65 **Jordan M.A and Wilson L.**, *Current Opinion in Cell Biology*, **1998**, vol 10, n°1, 123-130
- 66 **Gardner R.D and Burke D.J** , *Trends in Cell Biology*, **2000**, vol 10, n°4, 154-158
- 67 **Vandecandelaere A., Martin SR., Schilstra MJ., and Bayley PM.**, *Biochemistry*, **1994**, vol 33, n°10, 2792-2801
- 68 **Chen S.M., Meng, LH. and Ding, J.**, *Expert Opinion on Investigational drugs*, **2010**, vol 19, n°3, 329-343
- 69 **Wani MC., Taylor HL., Wall ME., Coggon P. and McPhail AT.**, *Journal of the American Chemical Society*,**1971**, vol 93, n°9, 2325-2327
- 70 **Schiff PB. Fant J. and Horwitz SB.**, *Nature*, **1979**, vol 277, n°5698, 665-667
- 71 **Denis J-N., Greene AE., Guénard D., Guéritte-Voegelein F., Mangatal L. and Potier F.**, *Journal of American Chemical Society*, **1988**, Vol 110, 5917–5919.
- 72 **Shelanski M.L. Gaskin F. and Cantor CR.**, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **1973**, vol 70, n°3, 765-768
- 73 **Parness J. and Horwitz S.B.**, *Journal of Cell Biology*,**1981**, vol 91, n°2, 470-487
- 74 **Schiff P.B. and Horwitz S.B.**, *Biochemistry*, **1981**, vol 20, n°11, 3247-3252
- 75 **Grosios K., Holwell SE., McGown AT., Pettit GR. and Bibby MC.**, *British Journal of Cancer*”, **1999**, vol 81, n°8, 1318-1327
- 76 **Edelman MJ.**, *Clinical Lung Cancer.*, **2009**, vol 10, n°1, 530-534
- 77 **Leonelli F., La Bella A., Migneco LM. and Bettolo RM.**, *Molecules*, **2008**, vol 13,n°2, 360-378
- 78 **Michaud LB.**, *The Annals of Pharmacotherapy*, **2009**, vol 43, n°7, 1294-1309
- 79 **Kowalski RJ., Giannakakou P. and Hamel E.**, *Journal of Biological Chemistry*, **1997**, vol

272, n°4, 2534-2541

80 **Bollag DM., McQueney PA., Zhu J., Hensens O., Koupal L., Liesch J., Goetz M., Lazarides E. and Woods CM.,** *Cancer Research*, **1995**, vol 55, n°11, 2325-2333

81 **Roche H., Conte P., Perez EA., Sparano JA., Xu B., Jassem J., Peck R., Kelleher T. and Hortobagyi GN.,** *Breast Cancer Research and Treatment*, **2011**, vol 125, n°3, 755-765

82 **Ter Haar E., Kowalski RJ., Hamel E., Lin CM., Longley RE., Gunasekera SP., Rosenkranz HS. and Day BW.,** *Biochemistry*, **1996**, Vol 35, n°1, 243-250

83 **Madiraju C., Edler MC., Hamel E., Raccor BS., Balachandran R., Zhu G., Giuliano KA., Vogt A., Shin Y., Fournier JH., Fukui Y., Brückner AM., Curran DP. and Day BW.,** *Biochemistry*, **2005**, vol 44, n°45, 15053-15063

84 **Edler MC., Buey RM., Gussio R., Marcus AI., Vanderwal CD., Sorensen EJ., Díaz JF., Giannakakou P. and Hamel E.,** *Biochemistry*, **2005**, vol 44, n° 34, 11525-11538

85 **Hamel E., Day BW., Miller JH., Jung MK., Northcote PT., Ghosh AK., Curran DP., Cushman M., Nicolaou KC., Paterson I. and Sorensen EJ.,** *Molecular Pharmacology*, **2006**, vol 70, n° 5, 1555-1564

86 **Risinger AL. and Mooberry SL.,** *Cancer Letter.*, **2010**, vol 291, n°1, 14-19

87 **Wang-gillam A., Arnold SM., Bukowski RM., Rothenberg ML., Cooper W., Wang KK., Gauthier E. and Lockhart AC.,** *Investigational New drugs*, **2010**

88 **Gigant B., Wang C., Ravelli RB., Roussi F., Steinmetz MO., Curmi PA., Sobel A. and Knossow M.,** *Nature*, **2005**, vol 435, n° 7041, 519-522

89 **Kingston DGI.,** *Journal of Natural Products*, **2009**, vol 72, n°3, 507-515

90 **Jonhson I.S., Armstrong JG., Gorman M. and Burnett JP Jr.,** *Cancer Research.*, **1963**, vol 23, n°8, 1390-1397

91 **Dustin P.,** « Microtubules », *Scientific American*, **1980**, vol 243, n°2, 66-76

92 **Na G.C. and Timasheff S.N.,** *Biochemistry*, **1986**, vol 25, n°20, 6214-6222

93 **Bryan J.,** *Journal of Molecular Biology*, **1972**, vol 66, n°1, 157-168

94 **Manfredi J.J. and Horwitz S.B.,** *Experimental Cell Research*, **1984**, vol 150, n°1, 205-217

95 **Rowinski EK. and Donehower RC.,** *Pharmacology and Therapeutics*, **1991**, vol 52, n°1, 35-84

96 **Borisy G.G. and Taylor EW.,** *Journal of Cell Biology*, **1967**, vol 34, n°2, 525-533

-
- 97 **Shi Q., Chen K., Morris-Natschke SL. and Lee KH.**, *Current Pharmaceutical Design*, **1998**, vol 4, n°3, 219-248
- 98 **Ravelli R.B., Gigant B., Curmi PA., Jourdain I., Lachkar S., Sobel A. and Knossow M.**, *Nature*, **2004**, vol 428, n°6979, 198-202
- 99 **Detrich HW., Williams RC. Jr, Macdonald TL., Wilson L. and Puett D.**, *Biochemistry*, **1981**, vol 20, n°21, 5999-6005
- 100 **Garland DL.**, *Biochemistry*, **1978**, vol 17, n°20, 4266-4272
- 101 **Melki R., Carlier MF., Pantaloni D. and Timasheff SN.**, *Biochemistry*, **1989**, vol 28, n°23, 9143-9152
- 102 **Frankhauser G.**, *Proceedings of the National Academy Sciences*, **1952**, vol 38, n°12, 1073-1082
- 103 **Weiner JL., Buhler AV., Whatley VJ., Harris RA. and Dunwiddie TV.**, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **1998**, vol 284, n°1, 95-102
- 104 **Ludford RJ.**, *British Journal of Cancer*, **1948**, vol 2, n°1, 75-86
- 105 **Chaplin D.J. and Hill SA.**, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **2002**, vol 54, n°5, 1491-1496
- 106 **Wallace SL.**, *Seminar in Arthritis and Rheumatism*, **1974**, vol 3, n°4, 369-381
- 107 **Bergemann S., Brecht R., Büttner F., Guénard D., Gust R., Seitz G., Stubbs MT. and Thoret S.**, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2003**, vol 11, n°7, 1269-1281
- 108 **Buttner F., Bergemann S., Guénard D., Gust R., Seitz G. and Thoret S.**, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2005**, vol 13, n° 10, 3497-3511
- 109 **Edwards D.J., Hadfield JA., Wallace TW. and Ducki S.**, *Organic and Biomolecular Chemistry*, **2011**, vol 9, n°1, 219-231
- 110 **Chen SM., Meng LH. and Ding**, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **2010**, vol 19, n°3, 329-343
- 111 **Rice L., Pampo C., Lepler S., Rojjani AM. and Siemann DW.**, *Microvascular research*, **2011**, vol 81, n°1, 44-51
- 112 **Meng F., Cai X., Duan J., Matteucci MG. and Hart CP.**, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **2008**, vol 61, n°6, 953-963
- 113 **Arora S., Wang XI., Keenan SM., Andaya C., Zhang Q., Peng Y. and Welsh WJ.**, *Cancer Research*, **2009**, vol 69, n°5, 1910-1915

-
- 114 Fox E., Maris JM., Cohn SL., Goodspeed W., Goodwin A., Kromplewski M., Medina D., Xiong H., Krivoschik A., Widemann B., Adamson PC. and Balis FM., *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2010, vol 66, n°4, 737-743
- 115 Morton CL., Favours EG., Mercer KS., Boltz CR., Crumpton JC., Tucker C., Billups CA. and Houghton PJ., *Investigational New Drugs*, 2007, vol 25, n°4, 285-295
- 116 Wang YM., Hu LX., Liu ZM., You XF., Zhang SH., Qu JR., Li ZR., Li Y., Kong WJ., He HW., Shao RG., Zhang LR., Peng ZG., Boykin DW. and Jiang JD., *Clinical Cancer Research*, 2008, vol 14, n°19, 6218-6227
- 117 Liberatore AM., Coulomb H., Pons D., Dutruel O., Kasprzyk PG., Carlson M., Nelson AS., Newman SP., Stengel C., Auvray P., Hesry V., Foll B., Narboux N., Morlais D., Le Moing M., Bernetiére S., Dellile R., Camara J., Ferrandis E., Bigg DC. and Prévost GP., *Molecular Cancer Therapeutics*, 2008, vol 7, n°8, 2426-2434
- 118 Miller K.D., Sweeney CJ. and Sledge GW Jr., *Journal of Clinical Oncology*, 2001, vol 19, n°4, 1195-1206
- 119 Ettenson D.S. and Gotlieb A.I., *Laboratory Investigation*, 1992, vol 66, n°6, 722-733
- 120 Belotti D., Vergani V., Drudis T., Borsotti P., Pitelli MR., Viale G., Giavazzi R. and Taraboletti G., *Clinical Cancer Research*, 1996, vol 2, n°11, 1843-1849
- 121 klauber N., Parangi S., Flynn E., Hamel E. and D'Amato RJ., *Cancer Research*, 1997, vol 57, n°1, 81-86
- 122 Broxterman H.J. and Georgopapadakou N.H., *Drug Resistance Updates*, 2005, vol 8, n°4, 111-127
- 123 Hotchkiss K.A., Ashton AW., Mahmood R., Russell RG., Sparano JA. and Schwartz EL., *Molecular Cancer Therapeutics*, 2002, vol 1, n°13, 1191-1200
- 124 Pasquier E., Honore S., Pourroy B., Jordan MA., Lehmann M., Briand C. and Braguer D., *Cancer Research*, 2005, vol 65, n°6, 2433-2440
- 125 Pourroy B., Honoré S., Pasquier E., Bourgarel-Rey V., Kruczynski A., Briand C. and Braguer D., *Cancer Research*, 2006, vol 66, n°6, 3256-3263
- 126 Farinelle S., Malonne H., Chaboteaux C., Decaestecker C., Dedecker R., Gras T., Darro F., Fontaine J., Atassi G. and Kiss R., *Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2000, vol 43, n°1, 15-24
- 127 Lin CM., Singh SB., Chu PS., Dempcy RO., Schmidt JM., Pettit GR. and Hamel E., *Molecular Pharmacology*, 1988, vol 45, n°2, 200-208
- 128 Siemann DW., Bibby MC., Dark GG., Dicker AP., Eskens FA., Horsman MR., Marmé

-
- D. and Lorusso PM.**, *Clinical Cancer Research*, **2005**, vol 11, n°2, 416-420
- 129 **Pettit GR., Singh SB., Hamel E., Lin CM., Alberts DS. and Garcia-Kendall D.**, *Experientia*, **1989**, vol 45, n°7, 209-211
- 130 **Siemann D.W., Chaplin DJ. and Walicke PA.**, *Expert Opinion on investigational Drugs*, **2009**, vol 18, n°2, 189-197
- 131 **Woods JA., Hadfield JA., Pettit GR., Fox BW. and McGown AT.**, *British Journal of Cancer*, **1995**, vol 71, n°4, 705-711
- 132 **Dark GG., Hill SA., Prise VE., Tozer GM., Pettit GR. and Chaplin DJ.**, *Cancer Research*, **1997**, vol 57, n°10, 1829-1834
- 133 **Vincent L., Kermani P., Young LM., Cheng J., Zhang F., Shido K., Lam G., Bompais-Vincent H., Zhu Z., Hicklin DJ., Bohlen P., Chaplin DJ., May C. and Rafii S.**, *The Journal of Clinical Investigation*, **2005**, vol 115, n°11, 2992-3006
- 134 **Grosios K., Holwell SE., McGown AT., Pettit GR. and Bibby MC.**, *British Journal of Cancer*, **1999**, vol 81, n°8, 1318-1327
- 135 **Galbraith SM., Chaplin DJ., Lee F., Stratford MR., Locke RJ., Vojnovic B. and Tozer GM.**, *Anticancer Research*, **2001**, vol 21, n°1A, 93-102
- 136 **Tron G.C., Pirali T., Sorba G., Pagliai F., Busacca S. and Genazzani AA.**, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2006**, vol 49, n°11, 3033-3044
- 137 **Dowlati A., Robertson K., Cooney M., Petros WP., Stratford M., Jesberger J., Rafie N., Overmoyer B., Makkar V., Stambler B., Taylor A., Waas J., Lewin JS., McCrae KR. and Remick SC.**, *Cancer Research*, **2002**, vol 62, n°12, 3408-3416
- 138 **Cooney M., Radivoyevitch T., Dowlati A., Overmoyer B., Levitan N., Robertson K., Levine SL., DeCaro K., Buchter C., Taylor A., Stambler BS. and Remick SC.**, *Clinical Cancer Research*, **2004**, vol 10, n°1, 96-100
- 139 **Nguyen TL., McGrath C., Hermone AR., Burnett JC., Zaharevitz DW., Day BW., Wipf P., Hamel E. and Gussio R.**, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2005**, vol 48, n°19, 6107-6116
- 140 **Dorleans A., Gigant B., Ravellib RBG., Mailliet P., Mikol V., and Knossow M.**, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **2009**, vol 106, n°33, 13775-13779
- 141 **Rudin C.M., Mauer A., Smakal M., Juergens R., Spelda S., Wertheim M., Coates A., McKeegan E., Ansell P., Zhou X., Qian J., Pradhan R., Dowell B., Krivoshik A., Gordon G.**, *Journal of clinical oncology*, **2011**, vol 29, n° 8, 1075-82
- 142 **Koyanagi N., Nagasu T., Fujita F., Watanabe T., Tsukahara K., Funahashi Y., Fujita M., Taguchi T., Yoshino H. and Kitoh K.**, *Cancer research*, **1994**, Vol 54, n°7, 1702-1706

-
- 143 Yamamoto K., Noda K., Yoshimura A., Fukuoka M., Furuse K. and Niitani H., *Cancer chemotherapy pharmacology*, 1998, vol 42, n°2, 127-134
- 144 Siemann D.W., *Cancer treatment reviews*, 2011, vol 37, n°1, 63-74
- 145 Lebegue N., Gallet S., Flouquet N., Carato P., Pfeiffer B., Renard P., Léonce S., Pierré A., Chavatte P. and Berthelot P., *Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, vol 48, n°23, 7363-7373
- 146 Gallet S., Flouquet N., Carato P., Pfeiffer B., Renard P., Léonce S., Pierré A., Berthelot P. and Lebegue N., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2009, vol 17, n°3, 1132-1138
- 147 Prinz H., Chamasmani B., Vogel K., Böhm K.J., Aicher B., Gerlach M., Günther E.G., Amon P., Ivanov I., and Müller K., *Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, vol 54, n°12, 4247-4263
- 148 Gao C., Jiang Y., Tan C., Zu X., Liu H. and Cao D. and al, *Bioorganic and Medicinal chemistry*, 2008, vol 16, n°18, 8670-8675
- 149 Harrison R.J, Reszka A.P., Haider S.M., Romagnoli B., Morrell J., Read M.A., Gowan S.M., Incles C.M., Kelland L.R. and Neidle S., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letter*, 2004, vol 14, n°23, 5845-49
- 150 Boumendjel A., Macalou S., Ahmed-Belkacem A., Blanc M. and Di Pietro A., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2007, vol 15, n°8, 2892-2897
- 151 Mazerska Z., *Acta biochimica polonica*, 2003, vol 50, n°2, 515-525
- 152 Potega A., Dabrowska E., Niemira M., Kot-Wasik A., Ronseaux S., Henderson C.J., Wolf R.C. and Mazerska Z., *Drug Metabolism and Disposition*, 2011, Vol 39, n°8, 1423-1432
- 153 Kawai S., Tomono Y., Katase E., Ogawa K., Yano M., Takemura Y., Ju-ichi M., Ito C., and Furukawa H., *Journal of Natural Product*, 1999, vol 62, n°4, 587-589
- 154 Gao C., Liu F., Luan X., Tan C., Liu H., Xie Y., Jin Y. and Jiang Y., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2010, vol 18, n°21, 7507-7514
- 155 Raffa D., Daidone G., Maggio B. Merickeh M., Plescia S., Schillaci D., Bai R. and Hamel E. , *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2004, vol 39, n°4, 299-304
- 156 Liu J.F, Kaselj M., Isome Y., Ye P., Sargent K., Sprague K., Cherrak D., Wilson C.J., Si Y., Yohannes D. and Ng S.C., *Journal Combinatorial Chemistry*, 2006, vol 8, n°1, 7-1
- 157 Pomarnacka E, Maruszak M., Langowska K., Reszka P. and Bednarski P.J. and al, *Archiv Pharmazie Chemistry in life sciences*, 2008, vol 341, n°8, 485-490
- 158 Hwang S.H., Rait A., Pirollo K.F., Zhou Q., Yenugonda V.M., Chinigo G.M., Brown M.L. and Chang E.H., *Molecular Cancer Therapeutics*, 2008, vol 7, n°3, 559-568

-
- 159 **Duan J.X., Cai X., Meng F., Lan L., Hart C. and Matteucci M.**, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2007**, vol 50, n°5, 1001-1006
- 160 **Bhandari P., Crombie L., Daniels P., Holden I, Van Bruggen N. and Whiting DA.**, *Journal of the Chemical Society*, **1992**, vol 7, 839-850
- 161 **Orsini F., Pelizzoni F., Bellini B. and Miglierini G.**, *Carbohydrate Research*, **1997**, vol 301, n°3-4, 95-109
- 162 **Kikumato R., Hara H., Ninomiya K., Osakabe M., Sugano M., Fukami H. and Tamao Y.**, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1990**, vol 33, n°6, 1818-1823
- 163 **Wolfe J.P. and Buchwald S.L.**, *Journal of Organic Chemistry*, **2000**, vol 65, n°4, 1144-1157
- 164 **Lindley J.**, *Tetrahedron*, **1984**, vol 40, n°9, 1433-1456
- 165 **Goldberg I.**, *Berichte des deutschen Chemischen Gesellschaft*, **1906**, vol 39, 1619
- 166 **Buchwald S.L.**, *Journal of Organometallic Chemistry*, **1999**, vol 64, 125 ; Hartwig J.F., *Angew. Chem.Int.Ed.*, **1998**, vol 37, n°15, 2046
- 167 **Hedge R., Thimmaiah P., Yerigeri MC., Krishnegowda G., Thimmaiah KN. and Houghton P.J.**, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2004**, vol 39, n°2, 161-177
- 168 **Nadaraj V., Kalaivani S. and Thamarai S.S.**, *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry including Medicinal Chemistry*, **2006**, vol 45, n°8, 1958-1960
- 169 **Nazariy TP., Matiychuk, Vasyl SM. and Mykola DO.**, *Synthesis*, **2009**, vol 2009, n°14, 2321-2323
- 170 **Martin A., Pellón, R F.; Mesa M.; Docampo, ML. and Gómez V**, *Journal of Chemistry Research*, **2005**, vol 9, 561-563
- 171 **Paul A. and Ladame S.**, *Organic Letter*, **2009**, vol 11, n°21, 4894-4897
- 172 **Kamal A., Srinivas O., Ramulu P., Ramesh G. and Kumar PP.**, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letter*, **2004**, vol 14, n°15, 4107-4112
- 173 **Boekelheide V., and Hollins RA.**, *Journal of Organic Chemistry*, **1971**, vol 36, n°17, 2437-2440
- 174 **Silva G.A., Costa LM., Brito FC., Miranda AL., Barreiro EJ. and Fraga CA.**, *Bioorganic Medicinal Chemistry*, **2004**, vol 12, n°12, 3149-3158
- 175 **Reichardt C., Erfurt HP., Harms K. and Schäfer G.**, *European Journal of Organic Chemistry*, **2002**, vol 2002, n°3, 439-452

-
- 176 **Brown H.C., Cha JS., Yoon NM. and Nazer B.**, *Journal of Organic Chemistry*, **1987**, vol 52, n°24, 5400-5406
- 177 **Blake M.E., Bartlett KL. and Jones M Jr.**, *Journal of the American Society*, **2003**, vol 125, n°21, 6485-6490
- 178 **Four P. and Guibe F.**, *Journal of Organic Chemistry*, **1981**, vol 46, n°22, 4439-4445
- 179 **Kikumoto R., Hara H., Ninomiya K., Osakabe M., Sugano M., Fukami H. and Tamao Y.**, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1990**, vol 33, n°6, 1818-1823
- 180 **Katritzky AR.**, *Journal of Chemical Society*, **2002**, 2581-2586
- 181 **Rodrigues ARJ., Abramovitch RA., De Sousa JDF. and Leiva GC.**, *Journal of Organic Chemistry*, **2004**, vol 69, n° 9, 2920-2928
- 182 **Smith K., Musson A. and DeBoos GA.**, *Journal of Organic Chemistry*, **1998**, vol 63, n°23, 8448-8454
- 183 **Meltzer PC., Bickford PH. and Lambert G.**, *Journal of Organic Chemistry*, **1985**, vol 50, n° 17, 3121-3124
- 184 **Brown H., Kanth JVB., Dalvi PV. and Zaidlewicz M.**, *Journal of Organic Chemistry*, **1999**, vol 64, n°17, 6263-6274
- 185 **Gupton J.T., Clough Sc., Miller RB., Lukens JR., Henry CA., Kanters RPF. and Sikorski JA.**, *Tetrahedron*, **2003**, vol 59, n° 2, 207-216
- 186 **Ife RJ., Brown TH., Blurton P., Keeling DJ., Leach CA., Meeson ML., Parsons ME. and Theobald CJ.**, *Journal of medicinal chemistry*, **1995**, vol 38, n° 14, 2763-2773
- 187 **Murdoch R., W. Roger Tully WR. and Westwood R.**, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1986**, vol 23, n°3, 833-841
- 188 **Pereira M.D.F, Alexandre FR., Thiéry V. and Besson T.**, *Tetrahedron Letters*, **2004**, vol 45, n°15, 3097-3100
- 189 **Peet Norton P., Malecha J., Letourneau ME. and Sunder S.**, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1989**, vol 26, n°1, 257-264
- 190 **Dean W. and Papadopoulos EP.**, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1982**, vol 19, n°5, 1117-1124
- 191 **Rao KV. and Chattopadyay SK.**, *Journal of Organic Chemistry*, **1990**, vol 55, n°5, 1427-1429
- 192 **Gawinecki R., Kolehmainen E., Loghmani-Khouzani H., Ośmiałowski B., Lovász T. and**

-
- Rosa P., *European Journal of Organic Chemistry*, **2006**, vol 2006, n°12, 2817-2824
- 193 Chern J-W., Liaw YC., Chen CS., Rong JG., Huang CL., Chan CH. and Wang AHJ., *Heterocycles*, **1993**, vol 36, n°5, 1091-1103
- 194 Zhai L., Shukla R., Wadumethrige SH. and Rathore R., *Journal of Organic Chemistry*, **2010**, vol 75, n°14, 4748-4760
- 195 Pragnacharyulu PVP. and Abushanab E., *Tetrahedron Letters*, **1997**, vol 38, n°21, 3683-3686
- 196 Berg KE., Tran A., Raymond MK., Abrahamsson M., Wolny J., Redon S., Andersson M., Sun L., Styring S., Hammarstrom L., Toftlund H. and Akermark B., *European Journal of inorganic chemistry*, **2001**, vol 2001, n°4, 1019-1029
- 197 Varnavas A., Lassiani L., Valenta V., Berti F., Mennuni L. and Makovec F., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2003**, vol 11, n°5, 741-752
- 198 Freed J.D., Hart DJ. and Magomedov NA., *Journal of Organic Chemistry*, **2001**, vol 66, n°3, 839-852
- 199 Parikh J.R. and Doering W., *Journal of American Chemical Society*, **1967**, vol 89, n°21, 5505-5507
- 200 Corey E.J., *Journal of American Chemical Society*, **1972**, vol 94, n°21, 7586-7587
- 201 Pfitzner K.E and Moffatt J.G., *Journal of American Chemical Society*, **1963**, vol 85, n°19, 3027
- 202 Dess D.B. and Martin J.C., *Journal of Organic Chemistry*, **1983**, vol 48, n°22, 4155-4156
- 203 Coogan MP., Ooi LL. and Pertusati F., *Organic Biomolecular Chemistry*, **2005**, vol 3, n°6, 1134-1139
- 204 Murdoch R., Tully WR. and Westwood R., *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1986**, vol 23, n°3, 833-841
- 205 Shawali A.S., Hassaneen HM. and Shurrab NK., *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2008**, vol 45, n°6, 1825-1829
- 206 Alagarsamy V., Solomon VR, and Murugan M., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2007**, vol 15, n°12, 4009-4015
- 207 Rousseau J., *Chemical Monthly-an International Journal of Chemistry-2008*, vol 40, n°3, 339-348
- 208 Takuya F., Yasuhiro I., Noriko K., Katsuhiko H., Masaki K., Keiji K., Garret PT. and

- Kathleen**, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2010**, vol 53, n°9, 3517-3531
- 209 **Chern W., Tao PL., Wang KC., Gutcait A., Liu SW., Yen MH., Chien SL. and Rong JK.**, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1998**, vol 41, n°17, 3128-3141
- 210 **Lisowski V., Leonce S., Kraus-Berthier L., Santos J.S.DPV., Pierre A., Atassi G., Caignard DH., Renard P. and Rault S.**, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2004**, vol 47, n°6, 1448-1464
- 211 **McElhanon JR., Wu MJ., Escobar M., Chaudhry U., Hu CL. and Dominic V.**, *Journal of Organic Chemistry*, **1997**, vol 62, n°4, 908-915
- 212 **Percec V., Peterca M., Sienkowska M.J., Iliés Ma., Aqad E., Smidrkal J. and Heiney P.A.**, *Journal of American Chemical Society*, **2006**, vol 128, n°10, 3324-3334
- 213 **Zhang L., Wang S., Zhou S., Yang G. and Sheng E.**, *Journal of Organic Chemistry*, **2006**, vol 71, n°8, 3149-3153
- 214 **Figadere B., Chaboche C., Franck X., Peyrat JF. and Cave A.**, *Journal of Organic Chemistry*, **1994**, vol 59, n°23, 7138-7141
- 215 **Atsuro N., Kohmei O., Yoshinori S., Shigeru O. and Shigeyuki C.** *Journal of Medicinal Chemistry*, **1999**, vol 42, n° 6, 1076-1087
- 216 **Lisowski V., Enguehard C., Lancelot J-C., Caignard D-H., Lambel S., Leonce S., Pierre A., Atassi G., Renard P. et Rault S.**, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2001**, vol 11, n°16, 2205-2208
- 217 **Howell S.J., Spencer N. and Philp D.**, *Tetrahedron*, **2001**, vol 57, n°23, 4945-4954
- 218 **Zasshi Y.**, *Chemical Abstract*, **1973**, vol 93, 1639-1642
- 219 **Erhardt P.W.**, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1979**, vol 22, 907-911
- 220 **Motoshima K., Noguchi-Yachide T., Sugita K., Hashimoto Y. and Ishikawa M.**, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2009**, vol 17, n°14, 5001-5014
- 221 **Olszewski J. D., Marshalla M., Sabat M. and Sundberg R. J.**, *Journal of Organic Chemistry*, **1994**, vol 59, n°15, 4285-4296
- 222 **Noriichi O., Yukio Y., Shin-ichi N., Taisei U. and Jinsaku S.**, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **1987**, vol. 35, n°5, 1796-1802
- 223 **Bowden B.F.**, *Australian Journal of Chemistry*, **1975**, vol 28, 65-80
- 224 **Goodell J.R., Puig-Basagoiti F., Forshey B.M., Shi, P-Y. and Ferguson D.M.**, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2006**, vol 49, n°6, 2127-2137
- 225 **Goodell J.R., Madhok A.A., Hiasa H. and Ferguson D.M.**, *Bioorganic and Medicinal*

Chemistry, **2006**, vol 14, n°16, 5467-5480

226 **Szymanska A., Wiczak W. and Lankiewicz L.**, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2000**, vol 36, n°7, 801-808

227 **Dauzonne D., Folleas B., Martinez L. and Chabot G. G.**, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **1997**, vol 32, n°1, 71-82

228 **Batsomboon P., Ruchirawat S., Ploypradith P. and Phakhodee W.**, *Journal of Organic Chemistry*, **2009**, vol 74, n°10, 4009-4012

229 **Erhardt, P.W., Gorczynski R.J. and William G.A.**, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1979**, vol 22, n°8, 907-911

230 **Iida H., Watanabe Y., Tanaka M. and Kibayashi C.**, *Journal of Organic Chemistry*, **1984**, vol 49, n°13, 2412-2418

231 **Simoni D., Grisolia G., Giannini G., Roberti M., Rondanin R., Piccagli L., Baruchello R., Rossi M., Romagnoli R., Invidiata F.P. and Grimaudo S.**, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2005**, vol 48, n°3, 723-736

232 **Tozo F., Masashi O. and Jun S.**, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **1987**, vol 35, n°9, 3628-3640

233 **Akihiko H., Emily L., Horng, J. S., Ruffolo, Robert R., Popat N. and Duane D.**, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1985**, vol 28, n°9, 1269-1273

234 **Handy S.T., Zhang Y. and Bregman H.**, *Journal of Organic Chemistry*, **2004**, vol 69, n°7, 2362-2366

235 **Yoichiro H., Satoru I., Akihiko O., Hideto F., Kiyoshi I., Tatsuya M., Kyoko F., Yuzuru M., Akinori A., Tatsuhiro H., Hiroshi T. and Tsutomu N.**, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2005**, vol 15, n°1, 217-220

236 **Biswanath D., Chandra U., Basudev A., Shiho A., Nariko S. and Yoshihiro H.**, *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, **2003**, vol 42, n°6, 1514-1518

237 **McDonald S.**, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999)*, **1978**, 440-445

238 **Gupton J.T., Clough S.C., Miller R.B., Lukens J.R., Henry C.A., Kanters R.P. F. and Sikorski, J.A.**, *Tetrahedron*, **2003**, vol 59, n°2, 207-216

239 **Carpenter RD., Lam, KS. and Kurth, MJ.**, *Journal of Organic Chemistry*, **2007**, vol 72, n°1, 284-287

- 240 **Pereira MdF., Thiery V. and Besson T.,** *Tetrahedron*, **2007**, vol 63, n°4, 847-854
- 241 **Kruse LI., Kaiser C. DeWolf WE., Frazee JS.and Garvey E.,** *Journal of Medicinal Chemistry*, **1986** , vol 29, n°12, 2465-2472
- 242 **Belmessieri D., Morrill L.C., Simal C., Slawin A.M.Z. and Smith A.D.,** *Journal of American Chemical Society*, **2011**, vol 133, n°8, 2714-2720