



HAL
open science

Conception, synthèse et évaluation pharmacologique de nouveaux inhibiteurs de la kinésine Eg5

Julien Leclercq

► **To cite this version:**

Julien Leclercq. Conception, synthèse et évaluation pharmacologique de nouveaux inhibiteurs de la kinésine Eg5. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2014. Français. NNT : 2014LIL2S026 . tel-01088804

HAL Id: tel-01088804

<https://theses.hal.science/tel-01088804v1>

Submitted on 28 Nov 2014

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

Présenté et soutenu

Le 25 Septembre 2014

Par

Julien Leclercq

Conception, Synthèse et Evaluation Pharmacologique de Nouveaux Inhibiteurs de la Kinésine Eg5

Membres du jury

<u>Directeur de thèse :</u>	<i>LEBEGUE Nicolas</i>	Maitre de Conférences - Université Lille II
<u>Rapporteurs :</u>	<i>Franck Suzenet</i> <i>Bernard PIROTTE</i>	Professeur - Université Orléans Professeur - Université de Liège
<u>Examineurs :</u>	<i>Pascal Berthelot</i> <i>Frank Kozielski</i>	Professeur – Université Lille II Professeur - UCL School of Pharmacy London

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

Présenté et soutenu

Le 25 Septembre 2014

Par

Julien Leclercq

Conception, Synthèse et Evaluation Pharmacologique de Nouveaux Inhibiteurs de la Kinésine Eg5

Membres du jury

<u>Directeur de thèse :</u>	<i>LEBEGUE Nicolas</i>	Maitre de Conférences - Université Lille II
<u>Rapporteurs :</u>	<i>Franck Suzenet</i> <i>Bernard PIROTTE</i>	Professeur - Université Orléans Professeur - Université de Liège
<u>Examineurs :</u>	<i>Pascal Berthelot</i> <i>Frank Kozielski</i>	Professeur – Université Lille II Professeur - UCL School of Pharmacy London

Remerciements

Il sera pour moi très difficile de remercier tout le monde, car c'est grâce à l'aide de nombreuses personnes que j'ai pu mener cette thèse à son terme.

J'aimerais tout d'abord remercier particulièrement mon Directeur de Thèse, le Docteur Nicolas Lebègue, pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant d'encadrer ce travail. Vos grandes compétences et votre rigueur m'ont beaucoup apporté, je suis ravi d'avoir passé ces trois belles années à vos côtés. J'ai également apprécié vos qualités humaines, je manquerais de superlatifs pour toutes les nommer. Je vous témoigne toute ma sympathie.

Ce mémoire ne serait pas ce qu'il est, sans vous !!!

PS : Promis, juré, craché, je te tutoierai désormais.

Je tiens également à remercier le Professeur Pascal Berthelot de m'avoir accueilli au sein du laboratoire, j'ai apprécié ces années sous votre direction.

Je tiens également à remercier le Professeur Bernard Pirotte et le Professeur Franck Suzenet d'avoir accepté de juger mon travail.

Je remercie également le Professeur Frank Kozielski, de faire parti de mon jury, mais d'avoir également réalisé les tests d'inhibition sur Eg5.

Je remercie également Mme Amélie Barczyk pour tous les tests réalisés en prolifération cellulaire.

Je remercie également le Docteur et « coach » Saïd Yous, de m'avoir promulgué de nombreux conseils, et surtout de m'avoir fait découvrir la superbe équipe de Lille Droit et Santé. Bien que tu sois un fanatique du P.S.G., je te témoigne toute mon amitié.

Un grand merci à Nathalie et Véronique pour votre grande gentillesse et écoute permanente. Je ne pouvais pas vous dissocier, l'une ne va pas sans l'autre.

Merci également à Elodie, Marouan, Mohammed et Valérie, avec qui j'ai passé d'excellents moments.

Merci à tous les stagiaires, Balla, Fanny, Liam, Loïc, Marion, Peter qui ont contribué à ce travail

Merci à mes Parents, vous m'avez toujours soutenu dans les choses que j'ai entreprises. Malgré toutes les difficultés qu'ont pu représenter ces longues années d'études, vous m'avez toujours facilité ce parcours, au prix de nombreux efforts. Cette réussite est un peu la mienne, mais surtout beaucoup la vôtre.

Sans oublier, mes sœurs, Marie et Sara, qui ont montré leur soutien et encouragement au quotidien.

Un grand merci à ma tante, mon parrain et leurs enfants qui ont toujours été proches durant ces trois années.

Un très grand merci également à ma grand-mère, « Mémé Odette » très présente, qui a fait de moi, un peu ce que je suis aujourd'hui.

Merci également à ma belle-famille, pour leur soutien.

Merci à Romy, pour le bonheur que tu m'apportes. Tu as été d'un grand soutien car je n'étais pas facile tous les jours, je ne saurai peut-être comment t'en remercier.

Merci également à Dimitri et Romuald, des amis de vingt ans, qui me montrent une amitié sans faille et qui m'ont permis de décompresser durant les week-ends.

Et pour finir, une pensée pour mes grands-parents, Fénelon, Georges, Marie Thérèse, qui me manquent chaque jour. Je pense à vous quotidiennement, ce manuscrit vous est dédié également.

Sommaire

Introduction.....	1
1. Cancer : généralités.....	2
1.1. Définition.....	2
1.2. Processus de cancérisation.....	3
1.2.1. La genèse par paliers.....	3
1.2.2. L'angiogénèse.....	5
2. Prévention, dépistage et traitements.....	8
2.1. Prévention et dépistage.....	8
2.2. Traitements.....	8
2.2.1. La chirurgie.....	8
2.2.2. La radiothérapie.....	9
2.2.3. Les traitements médicaux.....	9
3. Le cycle cellulaire.....	10
3.1. L'interphase.....	10
3.2. La mitose.....	11
4. Les Kinésines.....	13
4.1. Structure des kinésines.....	14
4.1.1. Le domaine moteur et le neck linker.....	14
4.1.2. La kinésine Eg5.....	16
4.2. Eg5, cible thérapeutique pour le cancer.....	18
4.3. Inhibition de Eg5.....	19
4.4. Les inhibiteurs de la kinésine Eg5.....	22
4.4.1. Les Dihydropyrimidines (DHPM).....	22
4.4.2. S-Trityl-L-Cystéine (STLC) et dérivés.....	25
4.4.3. Les β -carbolines et carbazoles.....	27
4.4.4. Les quinazolines et dérivés.....	28
4.4.5. Hexahydro-2H-pyrano[3,2-c]quinolones (HHPQs).....	30
4.4.6. Les Thiadiazoles.....	32
4.4.7. Les 4,5-dihydropyrazoles et 2,4-diaryl-2,5-dihydropyrroles.....	33
4.4.8. Les Biphényles.....	36
4.4.9. Les Benzimidazoles.....	37
4.4.10. Les composés naturels.....	38
Conception.....	45
1. Série [1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.....	46
1.1. Sous famille de type 1-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.....	47

1.2. Sous famille de type 1-méthyltriazolo-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]quinazolin-5-one.....	47
2. Série 1,3-dihydroimidazo[5,1- <i>b</i>]quinazolin-9-one.....	49
Stratégie de synthèse et résultats pharmacologiques	51
1. Série 1 : Synthèse des dérivés de type 1-phényl-triazoloquinazolinone.....	52
1.1. Synthèse du 2-isothiocyanatobenzoate de méthyle.	53
1.2. Protection des diaminoalcanes.	53
1.3. Synthèse des dérivés 2-sulfanylquinazolinones.	54
1.4. Synthèse des dérivés hydrazinoquinazolinones.....	54
1.5. Protection des hydroxybenzaldéhydes.	55
1.6. Synthèse des dérivés d'hydrazone.	55
1.7. Cyclisation en triazoloquinazolinone.....	56
1.8. Génération des groupements donneurs et accepteurs de liaisons hydrogènes.....	57
1.8.1. Saponification des esters.....	57
1.8.2. Déprotection des groupements Boc.....	58
1.8.3. Réduction des nitrophényles et hydrogénolyse des éthers benzyliques.	59
1.9. Résultats pharmacologiques et discussion.....	60
2. Série 2 : Synthèse des dérivés de type 1-méthyltriazoloquinazolinone.....	64
2.1. Synthèse des chlorométhyl-triazoloquinazolinones.	64
2.2. Synthèse des azotures de méthyltriazoloquinazolinones.	65
2.3. Synthèse des 1-méthyltriazolo-triazoloquinazolinones : réaction de huisgen.	65
2.3.1. Mécanisme de la cycloaddition 1,3 dipolaire de Huisgen « classique ».....	66
2.3.2. Mécanisme de cycloaddition catalysée par le cuivre.	66
2.3.3. Mécanisme de cycloaddition catalysée par le ruthénium.....	68
2.3.4. Synthèse des 1-méthyltriazolo-triazoloquinazolinones.	69
2.4. Génération des groupements donneurs et accepteurs de liaisons hydrogènes.....	71
2.4.1. Réduction du nitrobenzyle.	71
2.4.2. Saponification des esters.....	71
2.4.3. Déprotection des groupements Boc.....	72
2.5. Résultats pharmacologiques et discussion.....	74
3. Série 3 : Synthèse des dérivés de type dihydroimidazoquinazolinone.	76
3.1. Synthèse des dérivés de la 2-aminométhylquinazolinone.	78
3.2. Déprotection des groupements Boc.....	79
3.3. Cyclisation en dihydroimidazoquinazolinone.....	79
3.4. Synthèse des inhibiteurs potentiels de la kinésine Eg5 en série dihydroimidazoquinazolinone.....	85
3.4.1. Protection des acides aminés.	86

3.4.2. Cyclisation en quinazolinone.....	86
3.4.3. Déprotection des groupements Boc.....	87
3.4.4. Cyclisation en dihydroimidazoquinazolinone.....	87
3.4.5. Acétylation.....	88
3.4.6. Déprotection du groupement carboxybenzyle.....	89
3.5. Résultats pharmacologiques et discussion.....	90
Conclusions et Perspectives	92
Série 1: triazoloquinazolinone (24 composés).	93
Série 2: triazolométhyltriazoloquinazolinone (14 composés).....	95
Série 3: dihydroimidazoquinazolinone.	97
1.Travail de méthodologie.....	97
2. Application à la synthèse de molécules bioactives.	97
Partie expérimentale	100

Abréviations

5-FU	<i>5-FluoroUracile</i>
A549	<i>Cellule épithéliale d'adénocarcinome</i>
ADN	<i>Acide DéoxyriboNucléique</i>
ARN	<i>Acide RiboNucléique</i>
APCI	<i>Atmosphere Pressure Chemical Ionization</i>
APTS	<i>Acipe ParaToluèneSulfonique</i>
ATP	<i>Adénosine TriPhosphate</i>
Bcl-2	<i>B-Celle Lymphoma-2</i>
bFGF	<i>basic Fibroblast Growth Factor</i>
Boc ₂ O	<i>Di-tert-butyl dicarbonate</i>
BRCA	<i>BReast Cancer</i>
CIRC	<i>Centre International de Recherche sur le Cancer</i>
DCM	<i>DiChloroMéthane</i>
DDQ	<i>2,3-Dichloro-5,6-Dicyano-1,4-benzoQuinone</i>
DHPM	<i>DiHydroPyriMidines</i>
DMSO	<i>DiMéthylSulfoxyde</i>
EGFR	<i>Epidemal Groxth Factor Receptor</i>
Eq	<i>Equivalent</i>
FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i>
GTP	<i>Guanosine TriPhosphate</i>
HER2	<i>Human Epidermal growth factor Receptor 2</i>
hERg	<i>Human Ether-àgo-go-Related gene</i>
HHPQ	<i>HexaHydro-2H-Pyrano[3,2-c]Quinolones</i>
HIF	<i>Hypoxia-Induce Factors</i>
HPLC	<i>High-Performance Liquid Chromatography</i>
HPV	<i>Human PapillomaVirus</i>
HT29	<i>Cellule du colon d'adénocarcinome</i>
HTS	<i>High Throughput Screening</i>
IC ₅₀	<i>Concentration de molécule nécessaire pour obtenir 50% d'inhibition de la prolifération cellulaire</i>
INCa	<i>Institut National du Cancer</i>
KHC	<i>Kinesin-1 Heavy Chain</i>
KLC	<i>Kinesin-1 Light Chain</i>
L5	<i>Loop 5</i>
LCMS	<i>Liquid Chromatography-mass spectrometry</i>
LDH	<i>Lactate Deshydrogénase</i>
Mcl-1	<i>Myeloid Cell Leukeumia</i>
NAD	<i>Nicotinamide Adénine Dinucléotide</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NMM	<i>N-MethylMorpholine</i>
PC-3	<i>Cellule cancéreuse de la prostate</i>
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
PDGF	<i>Plateled-Derived Growth Factor</i>
Pgp	<i>P-GlycoProtein</i>
PK	<i>Protein Kinase</i>
RSA	<i>Relation Structure Activité</i>
STLC	<i>S-Trityl-L-Cystein</i>
TA	<i>Température Ambiante</i>
TK	<i>Tyrosine Kinase</i>
TPA	<i>12-O-tétra-décanoyl-phorbol 13 acétate</i>
UV	<i>Ultra-Violet</i>

VEGF

Vascular Endothelial Growth Factor

Introduction

Selon GLOBOCAN 2012 (base de données établit par le CIRC Centre International de Recherche sur le Cancer), on estime le nombre de nouveaux cas de cancer à 14,1 millions et à 8,2 millions le nombre de décès liés au cancer survenus en 2012 (12,7 et 7,6 millions en 2008, respectivement). Des estimations de prévalence ont montré que dans le monde, 32,6 millions de personnes vivantes se sont vues diagnostiquer un cancer au cours des cinq dernières années (soit la population du Canada)¹. En raison de la croissance démographique et du vieillissement de la population mondiale, les projections de GLOBOCAN 2012 anticipent une augmentation de 19,3 millions nouveaux cas par an d'ici 2025.

En France, cette maladie touche environ 355350 personnes (200350 hommes et 155000 femmes)². Il s'agit aujourd'hui de la première cause de mortalité devant les maladies cardiovasculaires³ (30% pour le cancer et 26% pour les maladies cardiovasculaires). Le cancer de la prostate (53 465) reste, à l'heure actuelle, le cancer le plus fréquent chez l'homme précédant le cancer du poumon (28211) et le cancer colorectal (23226). Chez la femme, le cancer du sein (48763) est le plus fréquent, devant le cancer colorectal (18926) et celui du poumon (11284). La région du Nord Pas de Calais figure parmi les 5 régions les plus touchées, avec une mortalité supérieure à la moyenne nationale.

L'incidence des cancers est toujours en hausse, néanmoins le taux de mortalité recule depuis 1980 (de 11% chez l'homme et de 20,3% chez la femme). Cette baisse est attribuable aux différentes campagnes de dépistage (cancer du sein, du col de l'utérus, de la prostate, colorectal et cutané), aux vaccins contre l'HPV (moyen qui reste complémentaire) et surtout aux améliorations thérapeutiques avec l'apparition depuis une dizaine d'années des thérapies ciblées.

Les facteurs de risque sont multiples et variés, il en existe deux grandes classes. La première est représentée par les facteurs de risque exogènes, dépendant du mode de vie : tabagisme, sédentarité, obésité, expositions aux U.V, alcoolisme, etc... Il est possible de se prémunir de la plupart de ces facteurs de risque, on estime que 4 cancers sur 10 pourraient être évités. Au-delà de ceux-ci, il existe les facteurs de risque endogènes liés à des facteurs génétiques. Aujourd'hui, entre 5 à 10 % des cancers sont héréditaires, il s'agit dans la plupart des cas d'une anomalie au niveau d'un gène (anomalie génétique) qui se transmet d'une génération à une autre. Le cas du cancer du sein est souvent représentatif. La recherche a permis d'identifier de nombreuses mutations génétiques responsables de la survenue du cancer du sein, parmi celles-ci on peut citer les mutations sur les gènes BRCA1 et BRCA2. Ces mutations ne traduisent pas systématiquement la survenue d'un cancer mais augmentent considérablement les chances d'en développer un (pour le sein 40% à 85% contre 10% chez la population générale).

1. Cancer : généralités.

1.1. Définition.

Le cancer est défini comme un ensemble de cellules indifférenciées qui, échappant au contrôle de l'organisme, se multiplient indéfiniment, envahissent les tissus voisins en les détruisant, et se répandent dans l'organisme en métastases⁴.

¹ <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx/>. (2014)

² <http://www.e-cancer.fr/>. (2014)

³ <http://www.cepidc.inserm.fr/site4/>. (2014)

⁴ <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/cancer/12634>. (2014)

1.2. Processus de cancérisation.

Le cancer peut se diviser en 4 grandes étapes (Fig.1) :

- Initiation,
- Promotion,
- Progression,
- Métastase.

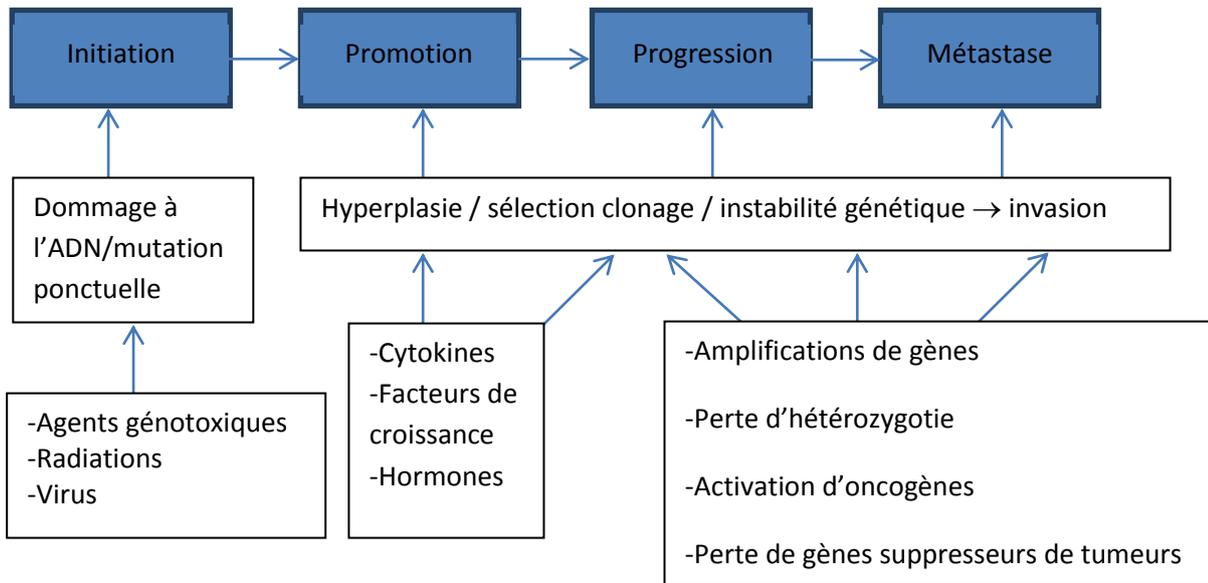


Figure 1 Processus de cancérisation.

Le processus de cancérisation comporte de multiples étapes, c'est ainsi que les lésions précancéreuses ne sont pas induites par un seul type de lésions bénignes mais par une série de lésions qui dérivent les unes des autres dans le temps, avec à chaque fois un potentiel malin plus important. Ce développement tumoral s'inscrit par paliers sous le nom de progression néoplasique.

1.2.1. La genèse par paliers.

Le premier stade de la carcinogénèse est l'initiation. Cette phase consiste en un processus rapide et irréversible dans lequel une lésion définitive de l'ADN est produite après expositions prolongées aux agents génotoxiques, radiations, virus. Ces mutations seront par la suite transmises aux cellules filles. Les premières cellules tumorales « latentes » vont apparaître sans distinction aucune avec les cellules normales du corps.

Dans la plupart des cas, la mutation est souvent le produit d'un adduit sur l'ADN entre les carcinogènes et un nucléotide de l'ADN. De nombreux sites de fixations sont aujourd'hui connus (Fig.2). Echappant alors aux différents mécanismes de réparation de l'ADN, aux points de contrôle ou à l'apoptose, la cellule entre dans le processus de cancérisation.

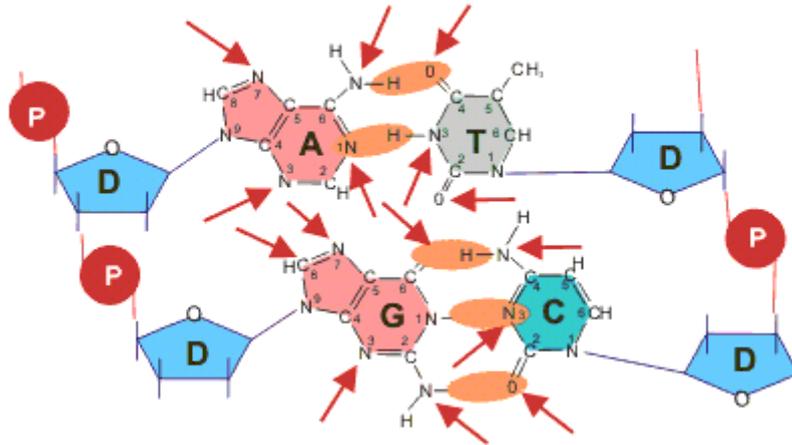


Figure 2 Sites de fixation sur l'ADN⁵.

La seconde étape est appelée promotion. Elle correspond à une exposition prolongée, répétée ou continue à une substance qui entretient et stabilise la lésion initiée. Ces substances appelées promoteurs vont permettre l'initiation du clonage des cellules. L'accroissement du taux de division cellulaire va alors augmenter le risque de mutations. L'un des promoteurs les plus étudiés est le 12-O-tétra-décanoyl-phorbol 13 acétate (ou TPA) issu de l'huile de croton.

Son action ne se situe pas au niveau de l'ADN mais au niveau de la membrane, affectant les cellules soit par une différenciation ou le plus souvent en leur prolifération. D'un point de vue clinique, la progression représente l'étape la plus importante. C'est celle qui mène à la formation de tumeur maligne, c'est pourtant l'étape la moins bien caractérisée au niveau moléculaire. A ce stade, la cellule va acquérir différentes caractéristiques (Fig.3). Cette étape débute par une augmentation brutale du taux de divisions cellulaires, on parle d'hyperplasie. Il s'en suit l'étape de dysplasie, où la cellule va acquérir la mutation qui engendra sa modification structurale et fonctionnelle.

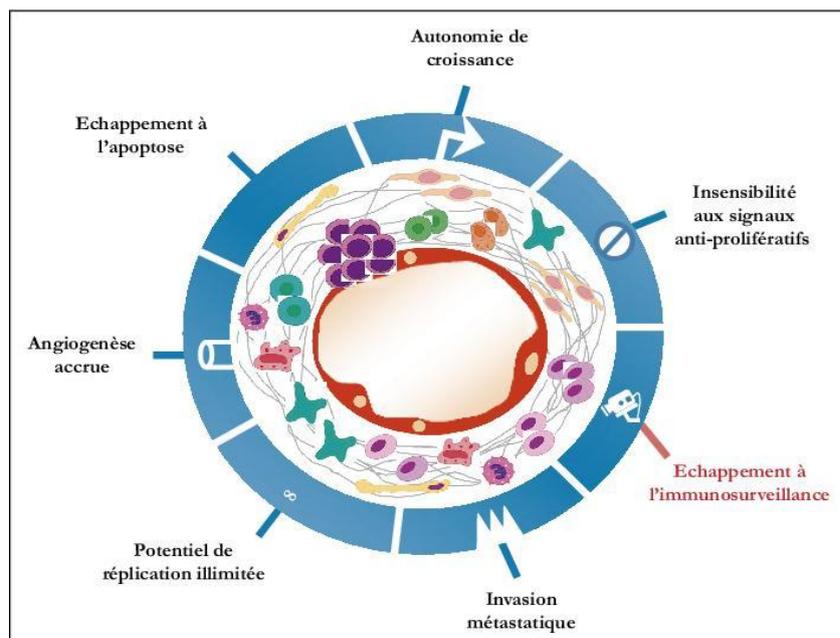


Figure 3 Caractéristiques des cellules cancéreuses⁶.

⁵ <http://www.oncoprof.net/index.php> (2014)

⁶ biologie.univ-mrs.fr/upload/p100/cours_8.pdf (2014)

Dès lors, on peut parler de cancer *in situ*, les cellules de plus en plus anormales croissent, mais n'ont pas encore franchi la membrane basale. La rupture de celle-ci et son franchissement représentent le critère formel de distinction entre les cancers invasifs et *in-situ*. Dès la rupture, plus aucune limite n'est nette entre le tissu normal et cancéreux. Les cellules vont alors pouvoir envahir la circulation lymphatique et les vaisseaux.

Ces cellules cancéreuses vont alors se différencier en taille et forme (irrégulières et bosselées) avec un noyau plus volumineux (Fig.4). Son cytoplasme quant à lui va se réduire et se caractériser par sa basophilie. Cette étape encore avasculaire peut durer plusieurs années avant que la tumeur passe dans le stade de la néovascularisation.

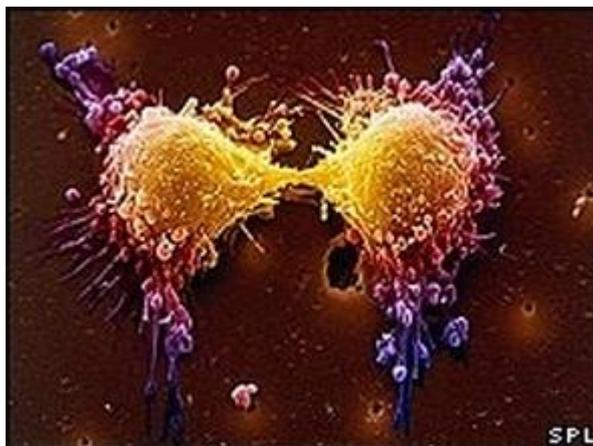


Figure 4 Cellules cancéreuses en division⁷.

1.2.2. L'angiogénèse.

A. Généralités.

Ce phénomène est déjà connu depuis l'antiquité. Le père de la médecine Hippocrate avait déjà identifié la vascularisation. Celui-ci avait noté que les vaisseaux qui entourent une tumeur ressemblés à une pince de crabe (carinos, crabe en grec). En 1508, De Vinci décrit notre système cardiovasculaire sans en connaître son fonctionnement (Fig.5). Dans les années 70, le Pr J.Folkman a étudié ce processus angiogénique, ses premières constatations ont été les suivantes : seules les masses tumorales importantes sont vascularisées. Il en conclut alors que toute croissance de population cellulaire tumorale doit être précédée par une augmentation de nouveaux capillaires.⁸ Vingt ans plus tard, il isole deux molécules antiangiogéniques naturelles endogènes : l'endostatine et l'angiostatine⁹.

⁷ http://e-sante.futura-sciences.com/_actualites/cancer-origine-cellules.html (2014)

⁸ Judah Folkman (1972). Anti-angiogenesis : new concept for therapy of solid tumors, *Ann Surg*, **175**, 3, 409-416.

⁹ Michael S O'Reilly, Thomas Boehm, Yuen Shing, Naomi Fukai, George Vasios, William S Lane, Evelyn Flynn, James R Birkhead, Bjorn R Olsen, Judah Folkman (1997). Endostatin: An endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth, *Cell*, **88**, 2, 277-285.

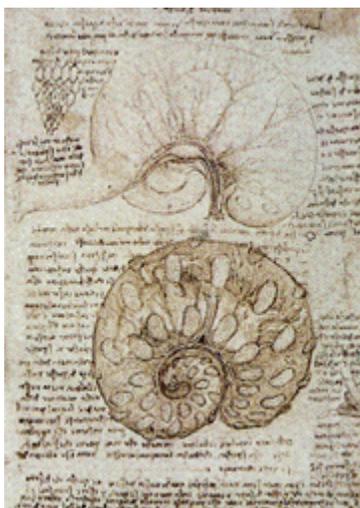


Figure 5 L'angiogénèse selon De Vinci¹⁰.

L'angiogénèse est la formation de vaisseaux sanguins par l'excroissance ou le bourgeonnement de vaisseaux préexistants. Le vaisseau d'origine est souvent un capillaire ou une veinule post capillaire. Ces capillaires sont formés d'une monocouche de cellules endothéliales avec des cellules musculaires lisses (péricytes).

Cet événement est rare dans les conditions physiologiques, on le retrouve aux cours de l'embryogénèse, ou encore lors de la formation du placenta.

Pendant la phase pré-vasculaire, la tumeur n'excède généralement pas les 2 à 3 mm³ mais contient plus d'un million de cellules. Afin d'assurer sa croissance et sa survie, la cellule tumorale va recruter un maximum de vaisseaux sanguins. Les nutriments et l'oxygène nécessaires vont alors être apportés via le sang par simple diffusion¹¹. Ce nouveau réseau très fragile peut causer des hémorragies qui sont très fréquentes. L'identification de celui-ci lors d'une angiographie constitue l'un des éléments diagnostiques le plus important.

L'angiogénèse est un processus multi-étapes complexe qui est subdivisé en cinq étapes (Fig.6) :

- Dégradation de la membrane basale par les protéases,
- Migration des cellules endothéliales à travers l'espace interstitiel,
- Prolifération de celles-ci,
- Formation du lumen et génération d'une nouvelle membrane basale par le recrutement des péricytes,
- Formation d'anastomoses et finalement apparition d'un flux sanguin.

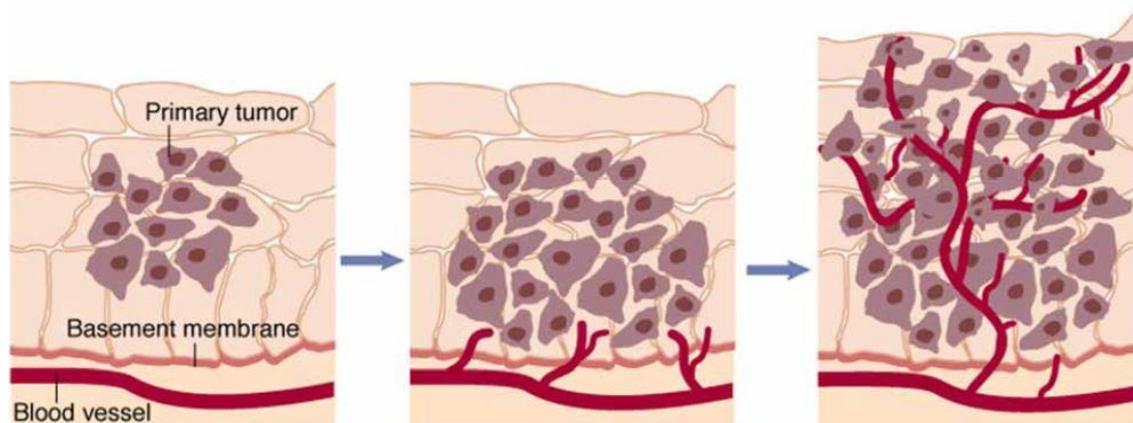


Figure 6 Etapes de l'angiogénèse¹².

¹⁰ <http://artdevinci.free.fr/leonard/dessins/homme2.htm> (2014)

¹¹ Gupta MK, Qin RY (2003). Mechanism and its regulation of tumor-induced angiogenesis, *World J Gastroenterol*, **9**, 6, 1144-1155.

¹² Bruce R. Zetter (1998). Angiogenesis and tumor metastasis, *Annual review of medicine*, **49**, 407-424.

Le développement tumoral et l'angiogénèse entretiennent une étroite relation. En effet le développement tumoral est la principale situation pathologique où l'on rencontre l'angiogénèse, il n'existe pas de tumeurs où il n'y est pas de processus angiogénique.

Quant à l'angiogénèse, elle favorise le processus tumoral de deux façons : en permettant la croissance des cellules tumorales mais également en induisant la migration des cellules dans un autre site.

L'étape la plus importante de l'angiogénèse est le switch angiogénique : c'est le passage d'une tumeur non vascularisée à une tumeur vascularisée.

Les principaux facteurs qui influencent l'angiogénèse sont les suivants : la sécrétion des facteurs de croissance au sein du micro-environnement de l'organe (comme VEGF, PDGF, ou FGF), le stress métabolique (comme l'hypoxie ou une diminution du pH), les altérations génétiques (comme l'activation d'oncogènes comme Ras, Sarc ou l'inactivation de p-53).

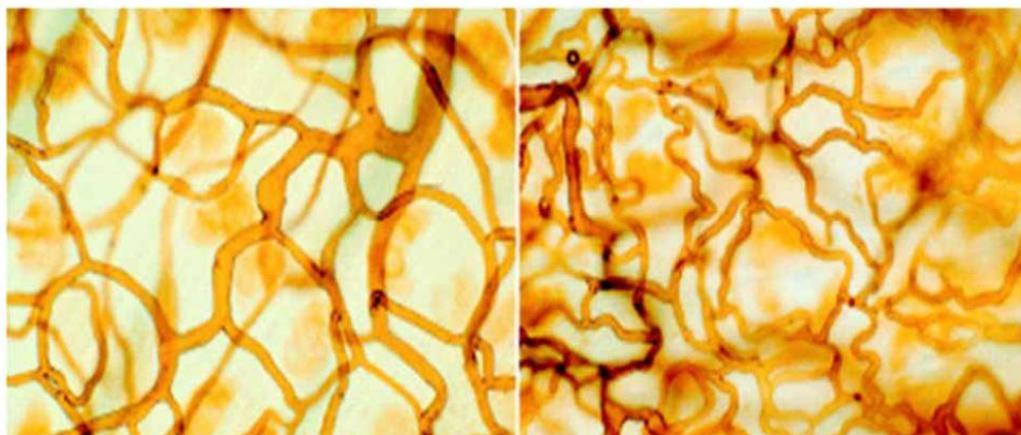
B. Hypoxie et Vasculogénèse.

L'hypoxie de la cellule est souvent l'activateur principal de l'angiogénèse. Dans l'organisme, l'oxygène est diffusé passivement dans les tissus. Les cellules proches des réseaux sanguins sont donc très bien oxygénées alors que celles plus éloignées sont en hypoxie. Afin de pallier cette hypoxie, des protéines de la famille HIF sont perpétuellement fabriquées et dégradées.

Dans les tissus correctement oxygénés, ces protéines sont fabriquées puis immédiatement hydrolysées et dégradées, leur durée de vie n'excède pas 3 à 5 minutes.

En cas d'hypoxie, HIF n'est plus dégradée et, est transloquée dans le noyau. HIF va alors se fixer sur les régions régulatrices de l'ADN et va induire l'expression de gènes tels que celui du facteur de croissance VEGF (Fig.7).

Différents échanges entre la cellule tumorale, les facteurs de croissance et la matrice extracellulaire ont lieu. En effet, la cellule tumorale parvient à se vasculariser en sécrétant des facteurs de croissance angiogéniques tels que VEGF ou bFGF (de nombreux autres existent). Ces facteurs vont se lier aux récepteurs aux tyrosines kinases (TKs) préexistants à la surface des cellules endothéliales⁷. Après fixation, ces TKs vont se dimériser, s'autophosphoryler et induire une cascade de signalisation. L'activation des TKs permet alors aux cellules de produire les enzymes protéolytiques nécessaires à la destruction de la membrane basale, puis à la prolifération dans le tissu conjonctif.¹³



A. Réseau vasculaire d'une souris sauvage

B. Réseau vasculaire d'une souris surexprimant le VEGF

Figure 7¹⁴ Impact de VEGF sur la cellule.

¹³ Carmeliet P (2000). Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis, *Nat Med*, 6, 4, 389-395

¹⁴ Thurston G, Suri C, Smith K, McClain J, Sato TN, Yancopoulos GD, McDonald DM (1999). Leakage-resistant blood vessels in mice transgenically overexpressing angiopoietin-1, *Science*, 286, 5449, 2511-2514.

2. Prévention, dépistage et traitements.

Dans le cadre de la prévention et du dépistage, lors de la cinquième édition des rencontres de l'INCa, un troisième plan anti-cancer 2014-2019 a été basé sur quatre axes :

- Diminuer la mortalité,
- Préserver la continuité et la qualité de vie,
- Investir dans la prévention et la recherche,
- Optimiser le pilotage et les organisations de la lutte contre le cancer.

2.1. Prévention et dépistage.

La prévention est un axe important de ce troisième plan. On estime aujourd'hui qu'une suppression de consommation de tabac, une réduction de consommation d'alcool, une alimentation variée et équilibrée, une protection adaptée aux rayons UV associées à de l'exercice physique, diminueraient le nombre de 50% des cancers. Mais les progrès de la prévention viennent aussi des premiers vaccins découverts, en particulier le vaccin contre le virus HPV (cancer du col de l'utérus). La prévention passe aussi, par le stade du dépistage qui a pour but de déceler des cancers à un stade très précoce. De nombreuses campagnes sont organisées pour les cancers du sein, du col de l'utérus ou colorectal.

2.2. Traitements.

De nombreuses thérapeutiques existent aujourd'hui pour traiter le cancer. Plusieurs solutions se proposent, il n'existe toujours pas de remèdes universels. Le choix de la thérapie dépend de plusieurs facteurs : du type et de l'évolution du cancer, de l'âge du patient, des antécédents médicaux. Les traitements ne peuvent donc pas être identiques d'un patient à l'autre. Le but de ces traitements est d'obtenir la guérison, mais si elle n'est pas possible, le traitement cherche soit à ralentir l'évolution de la maladie, soit à en atténuer les symptômes¹⁵. On distingue trois grandes disciplines :

- La chirurgie,
- La radiothérapie (traitement par diverses sources),
- Les traitements médicaux (chimiothérapie, hormonothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie).

Les patients ne requièrent pas forcément les trois disciplines. Parfois deux ou trois d'entre elles sont associées, on parle alors de traitement principal et de traitement adjuvant qui pour ce dernier renforce l'efficacité du premier pour éviter les rechutes. La recherche du traitement idéal est souvent à l'interface de plusieurs spécialistes : chirurgiens, oncologues, radiothérapeutes, chimiothérapeutes,

2.2.1. La chirurgie.

La chirurgie reste aujourd'hui le traitement de référence. Elle consiste à enlever non seulement la tumeur, mais aussi une marge de tissus sains autour de la tumeur et les ganglions voisins. Dans de nombreux cas, l'ablation ne peut se faire sans retirer une partie importante, voir la totalité de l'organe malade. Cette exérèse n'empêche pas toutefois, les malades de développer des métastases à distance. L'association de la chimiothérapie ou de la radiothérapie (décrit ci-après) est souvent employée pour éradiquer les micros foyers tumoraux. La chirurgie seule ne peut se pratiquer que sur des formes très précoces et très localisées de cancer. Son objectif est de guérir directement sans laisser de possibilités de propagation de tumeurs à d'autres endroits.

¹⁵ <http://www.ligue-cancer.net/shared/brochures/traitements-cancers.pdf> (2014)

2.2.2. La radiothérapie.

Appelée communément « les rayons », cette technique reste un outil classique dans le traitement du cancer. La moitié des malades en bénéficie actuellement. Cette technique consiste à détruire les cellules cancéreuses. Elle fait appel à des rayonnements de hautes énergies (électrons, photons ou protons émis par des sources accélératrices linéaires de particules) ou des rayonnements gamma délivrés par des sources radioactives. Ces ionisations permettent de créer des radicaux libres qui vont interagir avec l'ADN des cellules. Ces rayonnements sont capables de détruire les cellules. Si tel n'est pas le cas, elles vont détruire leur appareil de reproduction de sorte que ces cellules cancéreuses ne puissent plus être à l'origine de cellules filles.

Ce traitement peut être administré de deux façons :

- par voie externe : des faisceaux de rayons sont émis en direction de la tumeur par la méthode des feux croisés. Après observation par imagerie, une étude dosimétrique est menée afin d'optimiser la dose au niveau de la tumeur sans affecter les tissus sains,
- par voie interne (ou curiethérapie) : des aiguilles ou des billes radioactives sont implantées dans le tissu tumoral et vont diffuser la dose de rayon nécessaire.

En revanche, ce traitement présente comme désavantage de détruire un nombre important de cellules saines s'il est mal dosé.

2.2.3. Les traitements médicaux.

A. L'hormonothérapie.

Ce traitement concerne les cancers hormono-dépendants (sein, prostate), et vise essentiellement la prolifération des cellules tumorales.

Dans le cas du cancer du sein, le but est de rechercher sur la tumeur la présence de récepteurs aux œstrogènes et progestérones. Le tamoxifène bloque ces récepteurs de sorte qu'en inhibant la synthèse hormonale, la croissance tumorale se stoppe.

Dans le cas du cancer de la prostate, par le même principe, on bloque la sécrétion de la testostérone ce qui contraint l'évolution du cancer.

B. L'immunothérapie.

Le principe est de stimuler les défenses de l'organisme (les anticorps) contre les cellules tumorales. La technique consiste à identifier les mécanismes de défenses immunitaires et les antigènes associés à la tumeur, qui sont la cible privilégiée des anticorps. Malheureusement, un nombre trop conséquent de cellules cancéreuses bloquent les mécanismes immunitaires. L'immunothérapie est donc pratiquement toujours utilisée comme traitement adjuvant.

C. La chimiothérapie anti-tumorale.

La chirurgie et la radiothérapie sont très efficaces mais considérées comme des traitements locaux ou loco-régionaux. En revanche, la chimiothérapie permet de s'attaquer aux cellules disséminées dans l'organisme. Ce traitement est souvent employé en cas de rechutes ou d'apparition de métastases. Aujourd'hui, plus d'une cinquantaine de médicaments sont sur le marché. L'approche thérapeutique de cet arsenal est commune et a pour but de limiter la reproduction et la prolifération des cellules cancéreuses, en agissant sur des étapes clé du cycle cellulaire. Ces agents sont rassemblés sous le nom de « cytotoxiques », « cytostatiques », ou encore « antimitotiques ».

Ces agents sont repartis sous différentes classes :

- les agents alkylants agissent en se liant de façon covalente à l'ADN et dénaturent celui-ci (Cisplatine, Cisplatine®),
- les inhibiteurs de topo-isomérase sont capables de stabiliser le complexe formé entre les topo-isomérases et l'ADN, empêchant ainsi le dénouement de l'ADN lors sa réplication (Irinotécan, Campto®),
- les antimétabolites interfèrent avec la synthèse des acides nucléiques (Fluorouracile, 5-FU®),
- les poisons du fuseau mitotique agissent essentiellement sur la formation du fuseau mitotique (Paclitaxel, Taxol®),
- ou encore plus récemment (2002 au U.S.A), les inhibiteurs de kinase (Imatinib, Glivec®) qui bloquent la signalisation.

Bien que ces traitements soient efficaces, ils affectent un grand nombre de cellules saines et sont à l'origine de nombreux effets secondaires (nausées, vomissements, fatigue, alopecie, anémie ...). La recherche s'est alors tournée ces dernières années vers des agents qui ciblent exclusivement une protéine ou un mécanisme impliqués dans le développement de la tumeur. Ces traitements sont appelés thérapies ciblées. On en distingue 2 types :

- le traitement du récepteur HER2 (trastuzumab, lapatinib etc...),
- le traitement anti-angiogénique (bevacizumab etc...).

En marge de ces traitements cités, il existe également la greffe de moelle osseuse. Ces greffes allogéniques sont obtenues à partir de cellules souches. Ce type de greffes est souvent réservé en cas de leucémies. Le cycle cellulaire est l'avènement clé de la progression tumorale, il est donc important d'effectuer quelques brefs rappels.

3. Le cycle cellulaire.

Le cycle cellulaire est peut-être l'avènement biologique clé chez les humains. En effet chez l'espèce pluricellulaire, plusieurs séries de divisions cellulaires sont nécessaires pour créer un individu. Chaque être vivant s'emploie à remplacer des cellules perdues par mort cellulaire ou programmée, c'est ainsi que des millions de cellules sont fabriquées par seconde. Ce cycle cellulaire n'excède pas 24 heures et est subdivisé en deux grandes étapes : l'interphase (23 heures) et la mitose (1 heure).

3.1. L'interphase.

Trois étapes composent l'interphase : G1, S et G2(Fig.8).

-La phase G1 (Growth phase 1) : lors de cette période, le métabolisme de la cellule est très actif. La synthèse de divers protéines est intense (ARNm, ARNt, ribosomes ...). La taille de la cellule augmente. Lorsqu'elle a atteint une taille suffisante pour assumer le reste du cycle, elle bascule en phase S.

-La Phase S (DNA synthesis) : chaque cellule contient 23 paires de chromosomes, 23 chromatides coté paternel et 23 chromatides coté maternel. Cette étape consiste à dupliquer le matériel génétique pour passer à une cellule constituée de 46 chromosomes à 2 chromatides.

-La phase G2 (Growth phase 2) fournit un espace de sécurité. Elle permet à la cellule de s'assurer que la réplication de l'ADN est complète et conforme (sans erreur) avant de commencer la mitose.

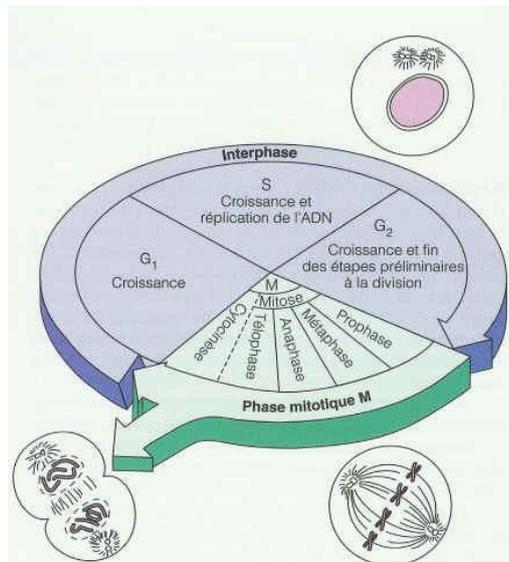


Figure 8 Interphase et la mitose¹⁶.

3.2. La mitose.

Cette étape ne dure en général qu'une heure et aboutit à la formation de deux cellules filles naissantes. Elle consiste essentiellement à la répartition du patrimoine génétique mais également, à la répartition du matériel cellulaire de manière équitable. Cinq phases composent cette étape : la prophase, la pro métaphase, la métaphase, l'anaphase, la télophase.

-**La prophase et pro métaphase** : pendant cette période, l'ADN sous forme de chromatides se condense en une structure très compacte. Lors de cette étape, les deux paires de centrioles se séparent et migrent vers des pôles opposés de la cellule. A ce niveau, les microtubules s'organisent pour former le fuseau bipolaire à partir des centrosomes (appelés aster).

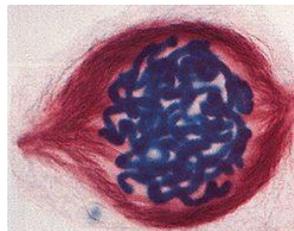


Figure 9 La prophase¹⁷.

Lors de l'étape suivante, le nucléole disparaît et laisse pénétrer les microtubules dans le noyau. Ces derniers capturent les chromosomes. Sous l'effet de l'hydrolyse du GTP, les microtubules positionnent les chromosomes vers le centre de la cellule.

¹⁶ <http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doscel/imgAr/anim/cycleCell.html> (2014)

¹⁷ <http://stl-bjb.ac-dijon.fr/bioch/bmitose.htm> (2014)

-**La métaphase** : à ce stade, les chromosomes parfaitement individualisés formés de 2 chromatides identiques sont regroupés sous l'action du fuseau mitotique au niveau du plan équatoriale de la cellule.



Figure 10 La métaphase¹⁷.

-**L'anaphase** : après une étape de contrôle, les chromatides sœurs se séparent vers les deux pôles de la cellule.

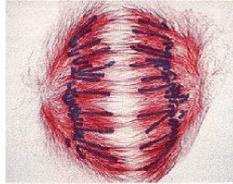


Figure 11 L'anaphase¹⁷.

-**La télophase** : inversement à la prophase, lors de cette étape les chromosomes se décondensent. Les nouvelles membranes nucléaires se forment et le fuseau mitotique disparaît. Cette phase s'achève par un événement qui s'appelle cytokinèse où la cellule s'étrangle en son centre pour ainsi former deux cellules filles identiques.

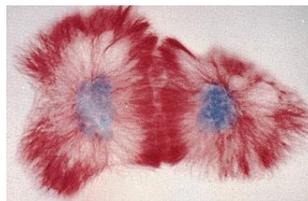


Figure 12 La télophase¹⁷.

Le fuseau mitotique joue un rôle essentiel dans la séparation des chromosomes et dans la prolifération cellulaire. Sa dynamique est générée par des protéines appelées moteurs protéiques. Aujourd'hui, ces moteurs protéiques représentent des cibles très intéressantes pour le traitement du cancer. Nous nous sommes donc intéressés à l'une d'entre elles : la kinésine Eg5.

4. Les Kinésines.

La kinésine a été découverte en 1985¹⁸. L'équipe du Pr Vale a travaillé sur le mécanisme de transport axonal chez le calamar (Fig.13). Ces travaux ont conduit à la mise au point de test sur la motilité des microtubules et la découverte d'une protéine : la kinésine.

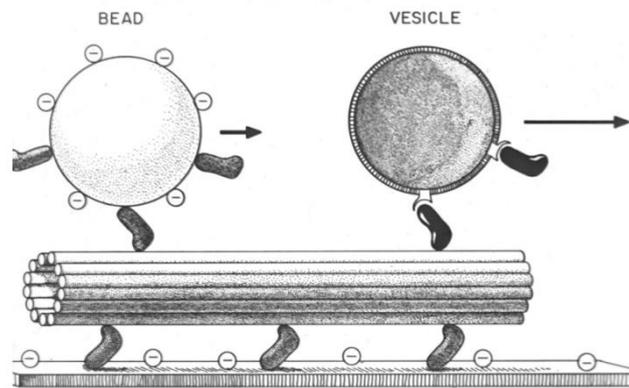


Figure 13 Modèle *in vitro* de la motilité des moteurs protéiques à travers une surface de verre chez le calamar géant¹⁹.

En 2010, on en comptait 45, humaines et murines, classifiées entre 14 familles (Fig.14). Comme leurs protéines cousines, les myosines et dynéines, cette superfamille de kinésine appelée KIF sont des protéines motrices ATP dépendantes²⁰. Leur rôle est multiple au sein de l'organisme. Parmi ces kinésines, nous nous sommes focalisés sur l'une d'entre elles qui joue un rôle essentiel dans le cycle cellulaire : la kinésine Eg5. Eg5 fait partie de la famille des Bimc, comme tous les membres de cette famille, elle adopte une structure homotétramérique bipolaire que nous décrivons dans la partie suivante.

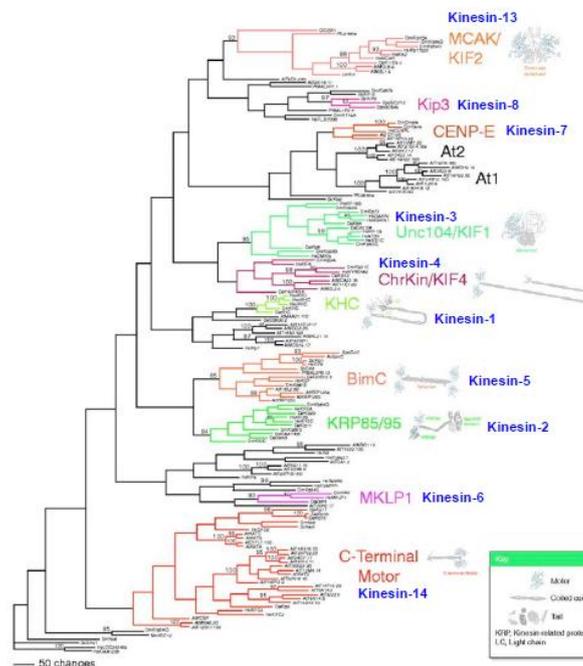


Figure 14 Arbre de la famille kinésine²¹.

¹⁸ Ronald D. Vale, Thomas S. Reese, Michael P. Sheetz (1985). Identification of a novel force-generating protein, kinesin, involved in microtubule-based motility, *Cell*, **42**, 1, 39-50

¹⁹ Vale RD, Schnapp BJ, Reese TS, Sheetz MP (1985). Organelle, bead, and microtubule translocations promoted by soluble factors from the squid giant axon, *Cell*, **40**, 3, 559-569.

²⁰ Yue Yu, MSc, Yu-Mei Feng (2010). The Role of Kinesin Family Proteins in Tumorigenesis and Progression, *Cancer*, **116**, 22, 5150-5160

²¹ Elise M. Dagenbach, Sharyn A. Endow (2004). A new kinesin tree, *Cell*, **117**, 3-7

4.1. Structure des kinésines.

Les membres de la superfamille kinésine sont caractérisés par leur domaine de liaison à l'ATP. Ce domaine familier à toutes les kinésines est appelé domaine moteur. Une classification est établie en fonction de la position de ce domaine moteur. Les kinésines sont subdivisées en trois catégories :

- « N-type kinesin » si le domaine moteur est proche de la queue N-terminal (kinesin-1),
- « M-type kinesin » avec un domaine moteur flanqué de part et d'autre (kinesin-13),
- « C-type kinesin » si le domaine moteur est proche de la queue C-terminal (kinesin-14).

La plupart des kinésines ont deux domaines moteurs globulaires qui fonctionnent en tandem. Dans leur état biologique actif, ils forment des complexes dimériques ou d'ordre supérieur avec la possibilité d'être associés à d'autres protéines. La première kinésine isolée Kinesin-1 est un tétramère constitué d'un homodimère de deux chaînes lourdes (Kinesin-1 Heavy Chain KHC) responsable de l'activité motrice et de deux chaînes légères (Kinesin-1 Light Chain KLC) point d'ancrage des organites. D'autres sont composés de deux hétérodimères (Kinesin-2), ou homotétramères (Kinesin-5). Une exception existe, la kinesin-3, qui est constituée d'un seul monomère.

La structure générale d'Eg5 est similaire à celle rencontrée dans la famille des BimC. Eg5 adopte une structure homotétramérique bipolaire unique (Fig.15).

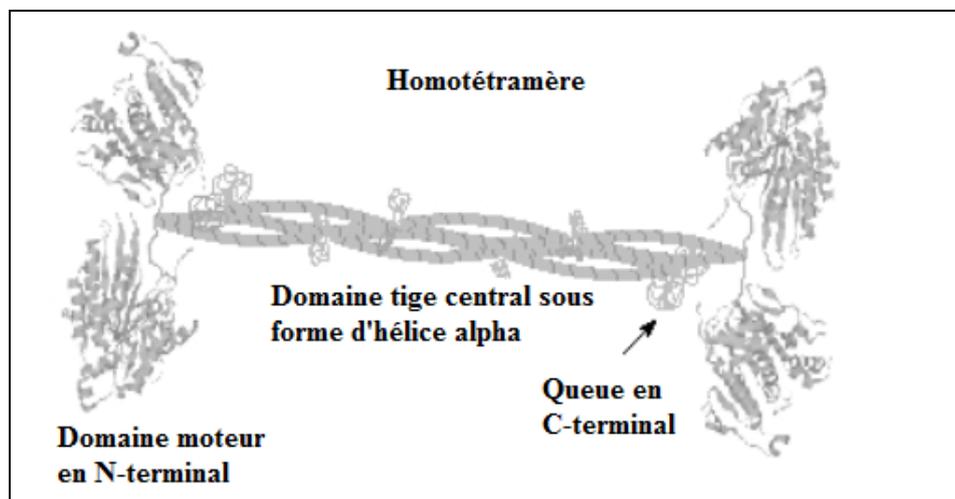


Figure 15 Organisation générale des kinésines de la sous-famille des BimC²².

4.1.1. Le domaine moteur et le neck linker.

Le domaine moteur assez bien conservé chez les kinésines est formé environ de 350 résidus. Ce site catalytique a deux fonctions : hydrolyser l'ATP en ADP et (pour Eg5) fixer les microtubules. Ce domaine est composé d'un feuillet β à huit bruns entouré de trois hélices α de chaque côté et un site de fixation.

²² Kim AJ, Endow SA (2000). A kinesin family tree, *J Cell Sci.* ,**113** ,3681-3682

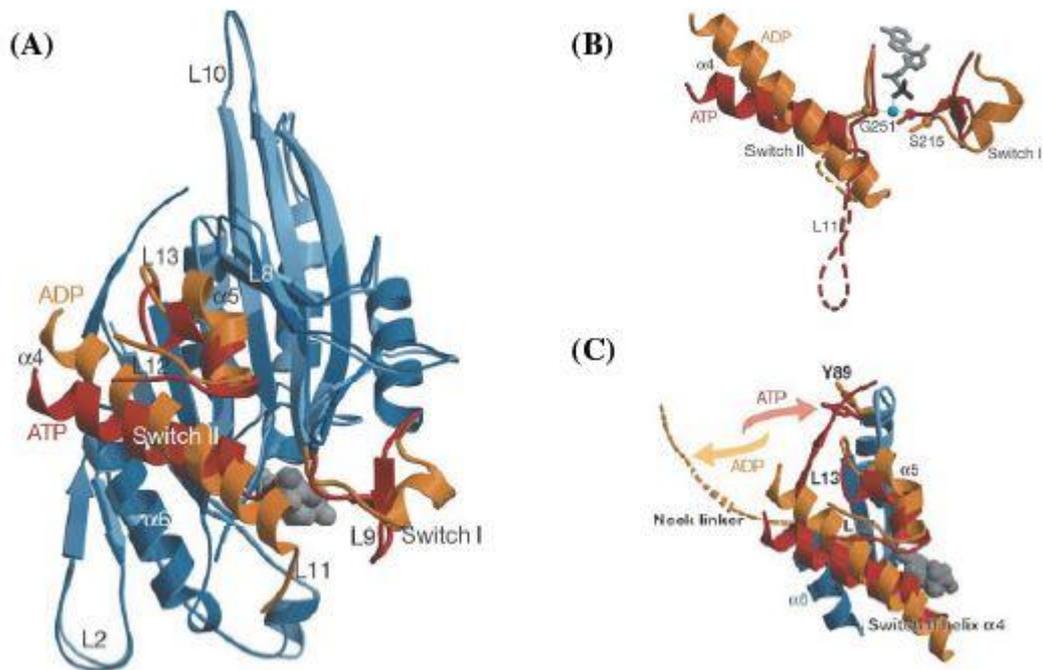


Figure 16 Analyse structurale des modifications conformationnelles induites chez la KRP Kif1.

(A) lors de la transition ATP (rouge) / ADP (jaune). A) Superposition des structures de Kif1A obtenues en présence d'ADP ou d'ATP (B) les régions « switch I » et « switch II » ; (C) sur la position de la région neck-linker²³.

Le site de liaison de l'ATP se retrouve dans le domaine moteur de la kinésine, formé de quatre motifs à partir de la P-Loop (motif commun aux myosines et protéine G). Le motif GxxxxGKT/S (ou motif Walker A) forme le site de liaison avec le phosphate. Cette boucle (P-loop) lie le phosphate β du nucléotide. Deux autres motifs, switch-1 (NxxSSR) et switch-2 (DxxGxE), changent de conformation et interagissent en fonction de la présence ou l'absence du phosphate γ (Fig.16). Ces changements locaux vont conduire à des changements de conformation au sein de la kinésine.

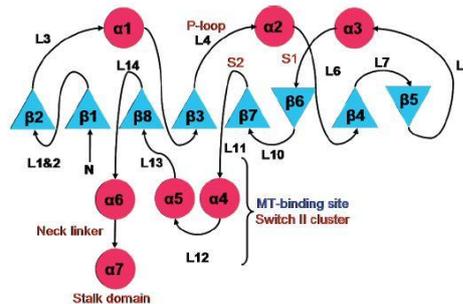


Figure 17 Topologie des éléments de structure majeur du domaine Eg5.

L'équipe du professeur Vale a combiné plusieurs méthodes la cryo-microscopie électronique et des techniques de mutagénèse afin d'identifier un élément mécanique important au sein de la kinésine : le neck linker. Le Pr Vale a montré que le neck linker adopte une conformation immobile quand le domaine moteur est lié aux microtubules en présence d'ATP²⁴. Alors qu'en présence d'ADP, ce dernier reste flexible.

D'après le « reversible docking » du neck linker, il existe un sous-domaine appelé cluster switch-2 qui constitue la surface de liaison majeure avec le microtubule. Ce cluster est formé des hélices $\alpha 4$, $\alpha 5$ et de la boucle L12, et est relié au switch-2 par la boucle L11 (Fig.17). Quand l'ATP est lié (avec le microtubule),

²³ Masahide Kikkawa, Elena P. Sablin, Yasushi Okada, Hiroaki Yajima, Robert J. Fletterick, Nobutaka Hirokawa (2001). Switch-based mechanism of kinesin motors, *Nature*, **411**, 439-445

²⁴ Sarah Rice, Abel W. Lin, Daniel Safer, Cynthia L. Hart, Nariman Naber, Bridget O. Carragher, Shane M. Cain, Elena Pechatnikova, Elizabeth M. Wilson-Kubalek, Michael Whittabek, Edward Pate, Roger Cooker, Edwin W. Taylor, Ronald A. Milligan, Ronald D. Vale (1999). A structural change in the kinesin motor protein that drives motility, *Nature*, **402**, 778-784.

le cluster switch-2 préfère adopter une position qui permet au neck linker de s'amarrer au domaine moteur. En revanche quand l'ADP est lié, le cluster entrave le site de liaison du neck linker (Fig.18) (par contre en l'absence du microtubule, le nucléotide seul ne permet pas de contraindre la kinésine à l'une de ces deux conformations²⁵). Ces changements de conformation au niveau du neck linker sont à l'origine des mouvements de la kinésine. Dès que l'ATP est hydrolysé, les interactions de la protéine vis-à-vis des microtubules sont perdues, le moteur retrouve son affinité pour les microtubules quand l'ATP est lié.

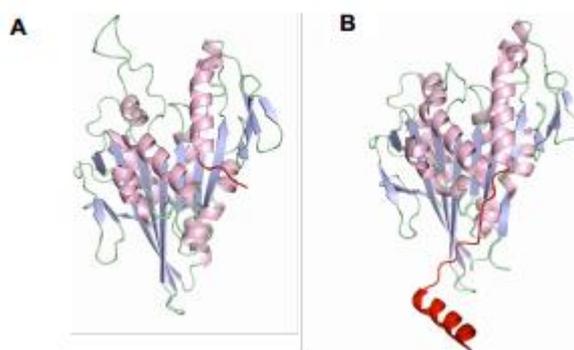


Figure 18 Structure du monomère kinésine-1 .

A) le neck linker en rouge est non amarré au domaine moteur (PDB ID:1BG2) ; B) le neck linker est amarré au domaine moteur (PDB ID: 1MKJ).

Deux domaines n'ont pas encore été mentionnés : la tige centrale et le domaine queue en C-Terminal.

La tige centrale de la kinésine joue un rôle majeur dans la coordination du mouvement. Cette tige est à l'origine de la dimérisation de la kinésine, et permet aux dimères de la kinésine de s'associer de manière antiparallèle pour former le tétramère²⁶.

Le domaine queue de la kinésine comporte le motif particulier Bim box et joue un rôle primordial dans la régulation de la kinésine. Quand la kinésine est sous sa forme compacte, ce domaine terminal interagit avec le domaine catalytique en bloquant son activité²⁷. Ce domaine queue bloque ainsi la dégradation de l'ATP quand la kinésine n'effectue pas de transport d'organelles. Le deuxième rôle du domaine queue est dans le transport des protéines, des lipides ou des acides nucléiques. Ce domaine sélectionne l'organelle à transporter et est spécifique à chaque kinésine.

4.1.2. La kinésine Eg5.

A. Structure.

Comme expliqué précédemment, Eg5 est divisée en trois parties. Sa particularité tient en sa forme homotétramérique. Chaque dimère est composé d'une paire de domaines moteurs globulaires (position N-terminal, 350 acides aminés) reliée par un « neck linker », motif central en hélice α en « coiled-coil » (460 acides aminés), à une région en position C-terminal (220 acides aminés) appelé BimC box. Ces dimères sont liés de façon antiparallèle, de manière à faire glisser les microtubules en sens opposé.

En 2001, Turner a résolu la structure cristallographique du domaine moteur. Il a montré que ce domaine conservait bien un feuillet β à huit bruns entouré de trois hélices α , la boucle P-Loop et les deux domaines switch I et II.

Une seule différence existe par rapport aux kinésines. En effet, Eg5 possède une boucle L5 plus grande. Cette boucle de 20 acides aminés joue un rôle majeur dans sa régulation. Pendant le cycle de l'ATP, L5 reste en conformation ouverte quand l'ADP est lié, et en conformation fermée quand l'ATP est lié. Ce changement de conformation affecte le neck linker et le mouvement de Eg5 le long des microtubules.

²⁵ Vale R.D, Milligan R.A (2000). The way things move: looking under the hood of molecular motor proteins, *Science*, **7**, 288, 88-95.

²⁶ Arnal I., Sassoone I., Tournebize R (2002). Dynamique fuseau, *Medecines/Science*, **18**, 1227-1235

²⁷ Hackney D.D., Stock M.F. (2000). Kinesin's IAk tail domain inhibits initial microtubule-stimulated ADP release, *Nat Cell Bio*, **2**, 5, 257-260.

B. Fonctions.

- Formation des asters mitotiques

Eg5 joue un rôle dans la formation d'asters mitotiques, en collaboration avec sa cousine, la dynéine et une protéine HSET. L'équilibre des forces de ces deux moteurs protéiques de polarités opposées permet la formation de ces asters (Fig.19.A). Des études d'immunodéplétion menées par Gaglio ont permis de valider ce concept.

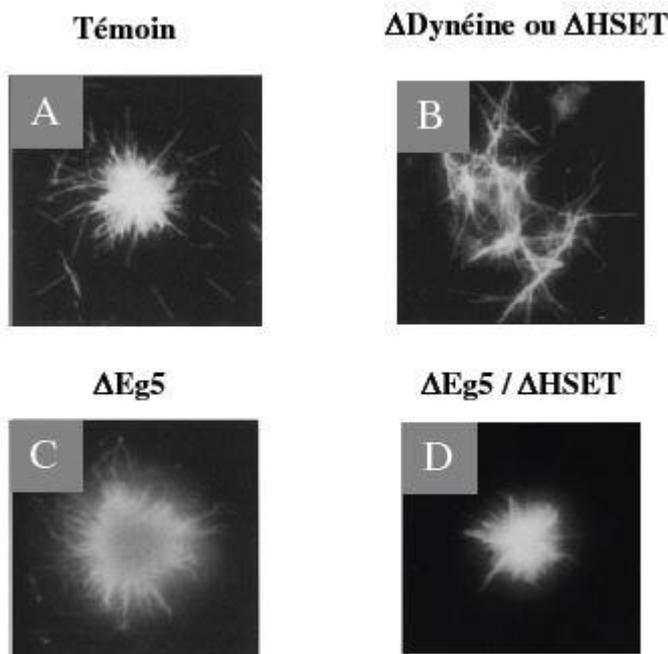


Figure 19 Etudes d'immunodéplétion menées par Gaglio²⁸.

Ces études ont montré que la déplétion de HSET et de la dynéine inhibe la formation des asters (Fig.19.4B) et que la suppression de la fonction Eg5 modifie la localisation des microtubules au centre de l'aster (Fig19.4C). Ainsi, Eg5 contrebalance les forces de la dynéine et installe l'équilibre au sein de l'aster. En revanche, l'inhibition d'Eg5 et de HSET réinstalle l'équilibre au sein de l'aster. La formation de ces asters n'est donc pas menée uniquement par Eg5 mais par un partenariat entre Eg5, la dynéine et HSET.

- Bipolarisation cellulaire

La kinésine Eg5 est indispensable au bon fonctionnement de la mitose. Elle possède un rôle essentiel dans les premières étapes du cycle cellulaire et, est requise pour la séparation des centrosomes à chaque pôle de la cellule. On appelle cette étape la bipolarisation cellulaire. Elle permet de séparer de façon correcte l'information génétique¹⁶.

La kinésine a la capacité de fixer deux microtubules interpolaires antiparallèles issus des centrosomes et de créer ainsi une zone de chevauchement. Ces microtubules en réseau antiparallèle vont accrochés à leur extrémité négative les centrosomes (Fig.20).

²⁸ Mountain, V., Simerly, C., Howard, L., Ando, A., Schatten, G., and Compton, D. A. (1999). The kinesin-related protein, HSET, opposes the activity of Eg5 and cross-links microtubules in the mammalian mitotic spindle, *J Cell Biol*, **147**, 351-366.

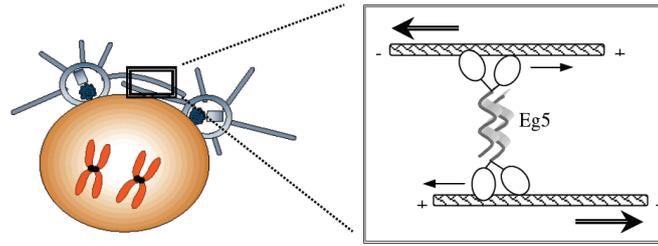


Figure 20 Orientation des microtubules médiée par la kinésine ¹³.

De par sa polarité positive, Eg5 va faire glisser les deux microtubules en sens opposé à une vitesse moyenne de 40nm par seconde. La force générée par l'hydrolyse de l'ATP va permettre de séparer les centrosomes et ainsi de délimiter les pôles de la cellule en division²⁹. Ce rôle a été validé par des études *in vitro* de mesure de mobilité par glissement de surface³⁰.

- Fonction post mitotique

Eg5 est une kinésine mitotique mais elle est retrouvée également dans les neuroblastes et continue d'être exprimée dans les neurones post mitotiques au niveau des axones et des dendrites. Eg5 ne serait pas comme les kinésines 1 impliquée dans le transport d'organelles mais dans l'organisation des microtubules et le développement des axones et des dendrites³¹.

4.2. Eg5, cible thérapeutique pour le cancer.

Nous avons vu dans les parties précédentes le rôle d'Eg5 dans l'organisation des microtubules. Afin de comprendre la validité de cette cible thérapeutique, il est important d'effectuer quelques rappels sur les microtubules.

Un microtubule est une structure cylindrique résultant d'une association de protofilament d' α et β -tubulines. Ce polymère est considéré comme l'élément de base du fuseau mitotique. La dynamique de polymérisation et de dépolymérisation (ajout ou perte de tubuline) conduit à la ségrégation des chromosomes lors de la mitose. Pour ces raisons, les microtubules sont devenus la cible de nombreux antimitotiques. Ces composés sont appelés poisons du fuseau mitotique, on peut citer le plactaxel ou encore la vincristine.

Même si ces poisons du fuseau mitotique ont une efficacité thérapeutique réelle, certains effets secondaires tels que la neurotoxicité et la cardiotoxicité subsistent et des phénomènes de résistance commencent à émerger (Sur-expression de la protéine MDR, mutation).

Afin de contrer ces phénomènes de résistances deux alternatives existent : soit découvrir ou modifier des agents déjà existants pour éliminer les mécanismes de résistances, ou alors changer tout simplement de cible thérapeutique. C'est pour ces différentes raisons qu'Eg5 nous a paru comme une cible intéressante puisqu'elle participe activement aux événements mitotiques.

²⁹ Sharp DJ., Rogers GC., Scholey JM. (2000). Microtubule motor in mitosis, *Nature*, **407**, 6800, 41-47

³⁰ Kapitein LC1, Peterman EJ, Kwok BH, Kim JH, Kapoor TM, Schmidt CF (2005). The bipolar mitotic kinesin Eg5 moves on both microtubules that it crosslinks, *Nature*, **5**, 435, 7038, 114-8

³¹ Lotfi Ferhat, Ryoko Kuriyama, Gary E. Lyons, Bruce Micales, Peter W. Baas (1998). Expression of the mitotic motor protein CHO1/MKLP1 in postmitotic neurons, *European Journal of Neuroscience*, **10**, 1383-1393.

4.3. Inhibition de Eg5.

De nombreux agents antimitotiques ont prouvé leur efficacité : taxanes, vinca-alcaloïdes. Ces composés ciblent la tubuline (sous-unité des microtubules). Depuis l'arrivée du Taxol[®] en 1971, ces composés ont eu un rôle central dans la thérapie de nombreux cancers : sein, poumon, ovaire, vessie etc...

Cependant, l'utilisation de ces agents est associée à de nombreux effets secondaires comme des neurotoxicités. En effet la tubuline est surexprimée dans les neurones (dendrites et axones), elle est indispensable dans le transport cellulaire. Afin de pallier ses effets secondaires contraignants, nous avons choisi une autre cible thérapeutique.

Eg5 est exprimée dans les organes tels que les testicules, le thymus ou encore la moelle osseuse, mais est absente du système nerveux central puisqu'elle est post-mitotique³². Cette protéine est surexprimée dans de nombreux tissus en prolifération (leucémie, tumeurs solides du sein, du poumon, de la vessie, du pancréas^{33,34,35,36,37}), alors qu'elle est peu retrouvée dans les tissus non proliférants. C'est pour ces raisons qu'Eg5 est aujourd'hui considérée comme une cible thérapeutique pour le traitement du cancer.

Selon Bakan, trois sites sont « *druggable* » au sein d'Eg5 (Fig21.A)³⁸ :

- Le site de liaison de l'ATP,
- Le site de liaison de la tubuline,
- Le site allostérique entre la boucle 5 et l'hélice α 3.

³² Ferhat L, Cook C, Chauviere M, Harper M, Kress M, Lyons GE, Baas PW (1998). Expression of the mitotic motor protein Eg5 in postmitotic neurons : implications for neuronal development, *J Neurosciences* , **18**, 19, 7822-7835.

³³ P.S. Hegde, J. Cogswell, K. Carrick, J. Jackson, K.W. Wood, W.K. Eng, M. Brawner, P.S. Huang, D. Bergsma (2003). Differential gene expression analysis of kinesin spindle protein in human solid tumors, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* **22**

³⁴ E. Koller, N.M. Dean, M. Andreeff (2006). Regulation and targeting of Eg5, a mitotic motor protein in blast crisis CML: overcoming imatinib resistance, *Cell Cycle*, **5**, 2223-2229.

³⁵ G.M. Hansen, M.J. Justice (1999). Activation of Hex and mEg5 by retroviral insertion may contribute to mouse B cell leukemia, *Oncogene*, **18**, 6531-6539.

³⁶ S. Ding, N. Xing, J. Lu, H. Zhang, K. Nishizawa, S. Liu, X. Yuan, Y. Qin, Y. Liu, O. Ogawa, H. Nishiyama (2011). Overexpression of Eg5 predicts unfavorable prognosis in non-muscle invasive bladder urothelial carcinoma, *Int. J. Urol.*, **18**, 432-438.

³⁷ M. Liu, X. Wang, Y. Yang, D. Li, H. Ren, Q. Zhu, Q. Chen, S. Han, J. Hao, J. Zhou (2010). Ectopic expression of the microtubule-dependent motor protein Eg5 promotes pancreatic tumorigenesis, *J. Pathol.* **221**, 221-228.

³⁸ Ahmet Bakan, Neysa Nevins, Ami S. Lakdawala, Ivet Bahar (2012). Druggability Assessment of Allosteric Proteins by Dynamics Simulations in the Presence of Probe Molecules, *J. Chem. Theory Comput.*, **8**, 2435-2447.

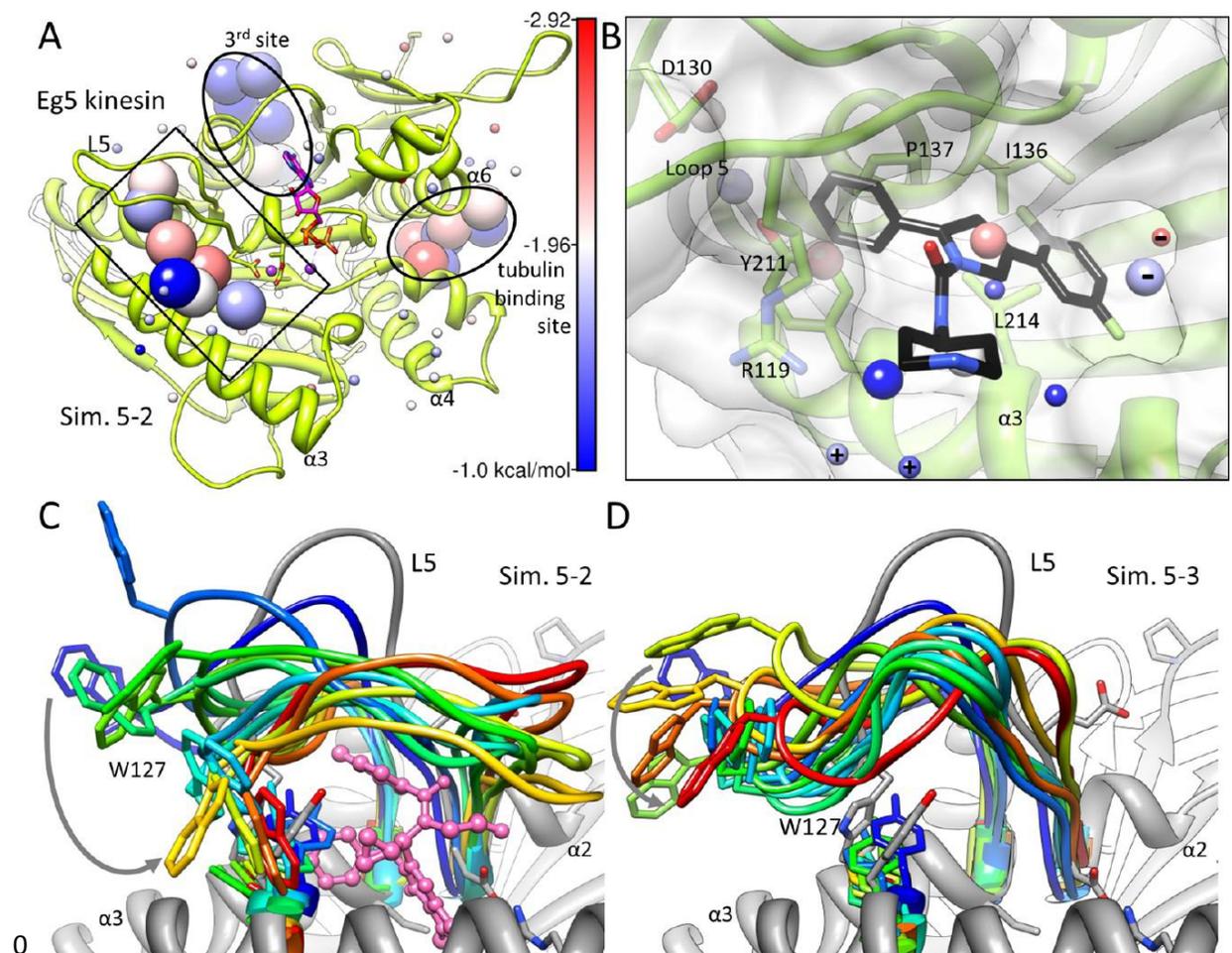


Figure 21 Site Druggable Eg5.

A) Identification des sites *druggable* chez Eg5 : site allostérique (rectangle noir), site de liaison de la tubuline, un 3^{ème} site , et le site de liaison de l'ATP (ATP représenté en stick rose) B) Zoom sur le site allostérique : liaison d'un dérivé pyrrolotriazine-4-one (représentation stick) au sein du site allostérique d'Eg5 C) Liaison d'un inhibiteur (représentation stick-and-ball rose) et simulation du mouvement de la boucle 5 (représentation arc-en-ciel du bleu au rouge). D) Simulation du réarrangement de la boucle 5 sans inhibiteur³⁸.

Le site de fixation de l'ATP est aujourd'hui très bien connu et identifié dans de nombreuses cibles thérapeutiques. Chez les enzymes ou protéines ATP dépendantes (Kinésine, Tyrosine kinase, etc...), ce site catalytique constitue le premier choix de site *druggable*.

En dépit de ces arguments, le site fixation de l'ATP ne constitue pas le meilleur choix, car il n'est pas spécifique à Eg5 et est retrouvé dans de nombreuses protéines. Ainsi en inhibant le site catalytique de l'ATP, d'autre processus biologiques seraient inhibés (différentes voies de signalisation seraient inhibés pour les tyrosines kinases par ex). L'identification d'un site allostérique proche du site catalytique a été une avancée remarquable.

Le site allostérique est situé entre la boucle 5 et l'hélice $\alpha 3$ d'Eg5, à 12Å du site catalytique, il est constitué des acides aminés Leu160, Phe139, Tyr211, Pro137, Trp127, Asp130, Arg119 et Glu116 (Fig.21 B). Ce site est spécifique à la kinésine Eg5, et n'est retrouvé dans aucune autre cible thérapeutique. Il est capable d'accueillir de petites molécules organiques, qui vont empêcher le phénomène d'hydrolyse de l'ATP.

En se liant à la boucle 5 l'inhibiteur va provoquer un changement de conformation (Basculement du Trp 127 Fig21.C/D) et inhiber le turn-over ATP/ADP.

L'inhibition d'Eg5 bloque la séparation des centrosomes et l'assemblage du fuseau mitotique. La suppression d'Eg5 bloque donc la cellule en pré-métaphase avec un fuseau monoastrial caractéristique formé de deux centrioles non séparés entourés de chromosomes et de microtubules (Fig.22). Le maintien de ce type de fuseau provoque l'activation des checkpoints du cycle cellulaire et provoque l'apoptose.

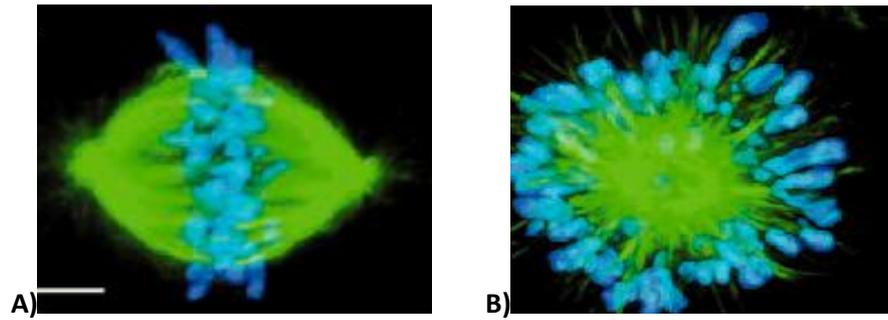


Figure 22 Image du fuseau mitotique obtenue par immunofluorescence³⁹.

(A). Organisation générale du fuseau mitotique lors de la métaphase. Les chromosomes sont en bleu et les microtubules en vert (B). Organisation du fuseau mitotique lors de l'inhibition d'Eg5.

L'inhibition d'Eg5 n'affecte que les cellules en prolifération et n'atteint pas les cellules non proliférantes. Contrairement aux agents mitotiques comme les taxanes qui ciblent les microtubules (retrouvés dans les cellules saines et proliférantes), les inhibiteurs d'Eg5 entraînent moins d'effets secondaires.

³⁹ Kapoor TM., Mayer TU., Coughlin ML., Mitchison TJ (200). Probing spindle assembly mechanism with monastrol, a small molecule inhibitor of the mitotic kinesin Eg5, *J Cell Biol*, **150**, 5, 975-988

4.4. Les inhibiteurs de la kinésine Eg5.

De nombreux inhibiteurs d'Eg5 ont été identifiés depuis 2005, nous pouvons les classer selon leurs structures.

4.4.1. Les Dihydropyrimidines (DHPM).

Le Monastrol a été découvert par Mayer et s'est révélé être un inhibiteur spécifique d'Eg5 ($IC_{50} = 30 \mu M$)⁴⁰. Cet inhibiteur a été identifié par screening phénotypique, qui à l'origine a été conçu pour découvrir de nouveaux agents antimitotiques, n'interférant pas avec les microtubules.

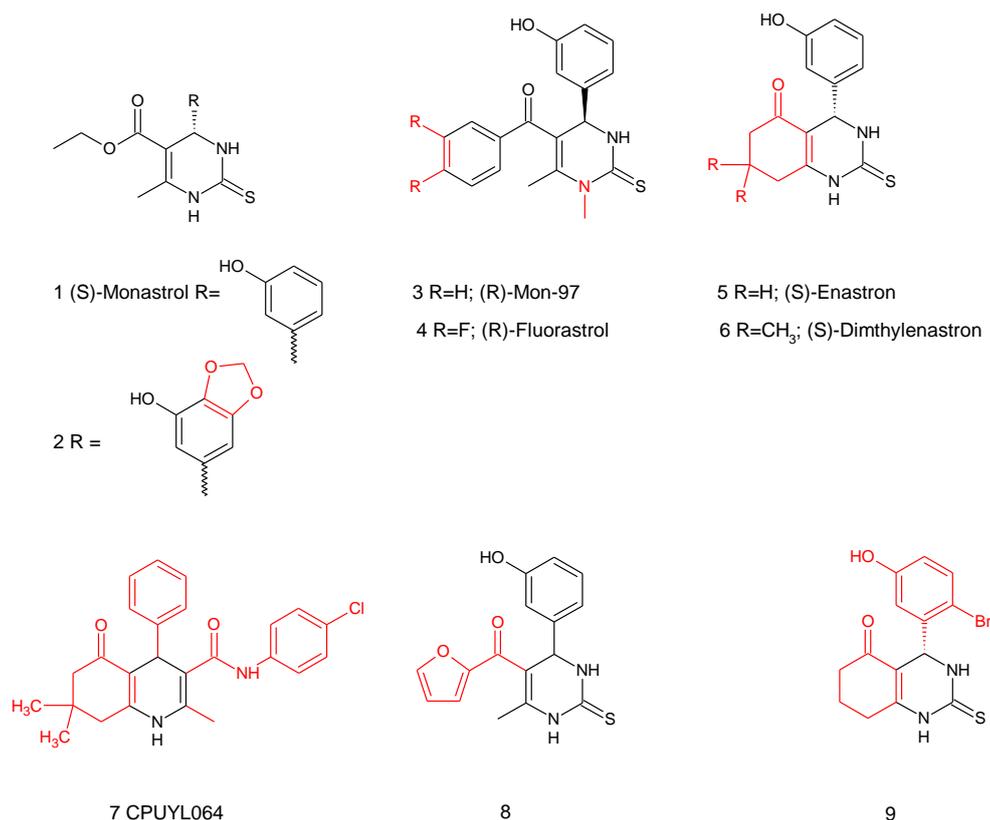


Figure 23 Inhibiteurs d'Eg5 de structure DHPM.

En rouge les pharmacomodulations.

Depuis sa découverte en 1999, de nombreuses recherches ont été effectuées, comme la synthèse énantiosélective biocatalysée menant au S-monastrol^{41,42,43,44,45} (Fig.23-1), qui a révélé un pouvoir inhibiteur 15 fois supérieur à l'énantiomère R-⁴⁶.

⁴⁰ Mayer T.U., Kapoor T.M., Haggarty S.J., King R.W., Schreiber S.L., Mitchison T.J. (1999). Small molecule inhibitor of mitotic spindle bipolarity identified in a phenotype-based screen, *Science*, **286**, 971-974

⁴¹ C.O. Kappe (2000). Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type—a literature survey, *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, 1043-1052.

⁴² D. Dallinger, C.O. Kappe (2007). Rapid preparation of the mitotic kinesin Eg5 inhibitor monastrol using controlled microwave-assisted synthesis, *Nat. Protoc.*, **2**, 317-321.

⁴³ T.N. Glasnov, H. Tye, C.O. Kappe (2008). Integration of high speed microwave chemistry and a statistical "design of experiment" approach for the synthesis of the mitotic kinesin Eg5 inhibitor monastrol, *Tetrahedron*, **64**, 2035-2041.

⁴⁴ C.O. Kappe, O.V. Shishkin, G. Uray, P. Verdino (2000). X-ray structure, conformational analysis, enantioseparation, and determination of absolute configuration of the mitotic kinesin Eg5 inhibitor monastrol, *Tetrahedron*, **56**, 1859-1862.

⁴⁵ M.A. Blasco, S. Thumann, J. Wittmann, A. Giannis, H. Groger (2010). Enantioselective biocatalytic synthesis of (S)-monastrol, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 4679-4682.

⁴⁶ Maliga Z., Kapoor T.M., Mitchison T.J. (2002). Evidence that monastrol is an allosteric inhibitor of the mitotic kinesin Eg5, *Chem. Biol.*, **9**, 989-996

Le monastrol inhibe l'activité ATPasique basal d'Eg5, en s'insérant dans le site allostérique d'Eg5 sans rentrer en compétition avec l'ATP. La cristallographie du monastrol complexé avec Eg5 (Fig.24) révèle que l'inhibiteur se fixe dans la poche hydrophobe entre la boucle 5 et l'hélice $\alpha 3$. En se liant à la boucle 5, le monastrol bloque la conformation d'Eg5 dans une conformation fermée qui ne permet plus le turnover ADP/ATP⁴⁷.

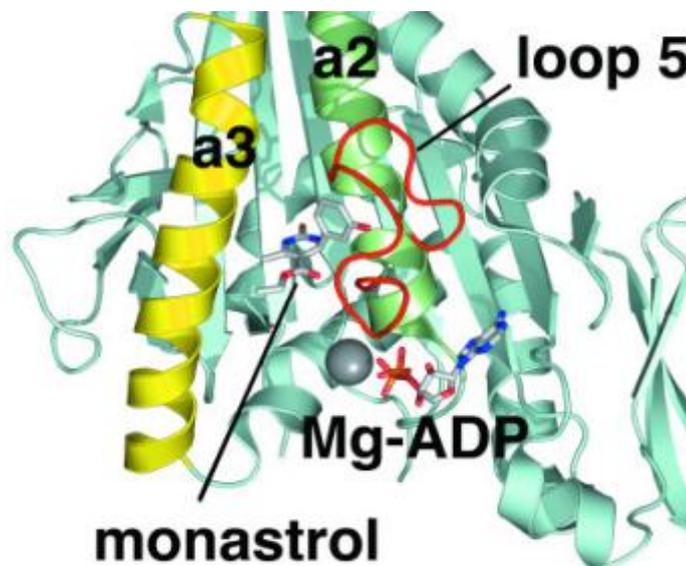


Figure 24 Complexe ternaire entre le domaine Eg5/ADP/Monastrol⁴⁷.

Des oxo-analogues du monastrol ont été synthétisés mais n'ont pas montré de meilleures activités. L'analogue dioxyméthylène (Fig.23-2) a en revanche montré une activité cytotoxique plus importante sur des lignées cellulaires du mélanome, rein, ovaire, etc ...⁴⁸

Un dérivé cétonique appelé mon-97 (Fig.23-3) se révèle également être un puissant inhibiteur. La particularité de ce composé est que seul l'énantiomère *R*- se fixe dans le site allostérique (*S*- chez le monastrol). Le groupement phényl (ester éthylique chez le monastrol) de ce composé interagit par interaction de complexe de transfert de charge avec une poche formée des résidus Glu116, Leu160, Leu124, Glu215 et Arg221⁴⁹ (Fig.25).

⁴⁷ Z. Maliga, T.J. Mitchison (2006). Small-molecule and mutational analysis of allosteric Eg5 inhibition by monastrol, *BMC Chem. Biol.*, **6**, 2-9.

⁴⁸ D. Russowsky, R.F.S. Canto, S.A.A. Sanches, M.G.M. D'Oca, A. Fatima, R.A. Pilli, L.K. Kohn, M.A. Antonio, J.E. Carvalho (2006). Synthesis and differential antiproliferative activity of Biginelli compounds against cancer cell lines: monastrol, oxo-monastrol and oxygenated analogues, *Bioorg. Chem.*, **34**, 173-182.

⁴⁹ I. Garcia-Saez, S. DeBonis, R. Lopez, F. Trucco, B. Rousseau, P. Thuery, F. Kozielsky (2007). Structure of human Eg5 in complex with a new monastrol-based inhibitor bound in the R configuration, *J. Biol. Chem.*, **282**, 9740-9747.

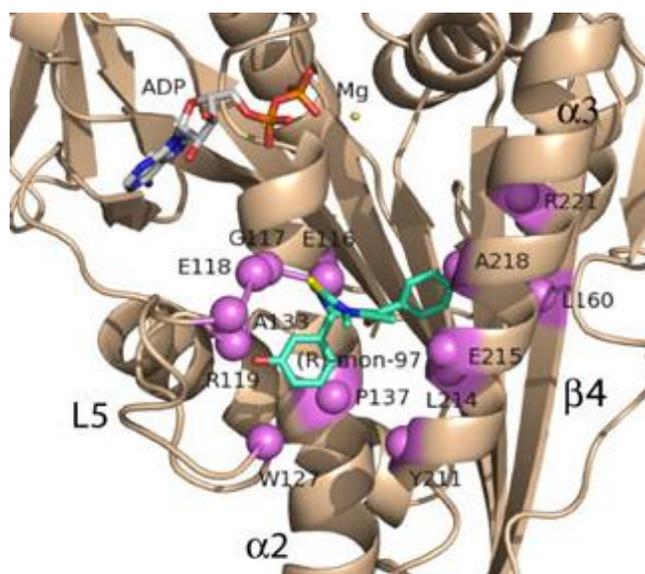


Figure 25 Structure 3D du domaine moteur d'Eg5 avec mon-97⁴¹.

D'autres composés fluorés (*R*-fluorastrol Fig.23-4) ou bicycliques (enastron et *S*-dimethylenastron Fig.23-5/6) ont été développés par Garner⁵⁰. Le composé fluoré s'est montré 5 fois plus puissant que le mon-97. En ce qui concerne les dérivés bicycliques **5** et **6**, ils se sont révélés respectivement 10 à 100 fois plus puissant que le monastrol, de 2 μ M et 200 nM (Eg5 ATPase). Le dimethylenastron (Fig.23-6) a montré également une activité antitumorale *in vitro* et *in vivo* très intéressante contre les cellules du cancer du pancréas. Du point de vue des relations structures activités, la cyclisation de l'ester du monastrol menant à une conformation plus rigide a permis l'obtention de meilleurs résultats biologiques⁵¹.

Trois autres composés sont retrouvés dans la littérature, tous analogues du monastrol qui se sont révélés également être de plus ou moins puissants inhibiteurs :

- le CPUYL067 (Fig.23-7) avec une IC₅₀ ATPase de 100 nM, (actif sur des lignées cellulaires du cancer du foie⁵²),
- le composé **8** (Fig.23-8) obtenu par l'introduction d'un furane (IC₅₀ de 9.2 μ M)⁵³,
- le composé **9** (Fig.23-9) avec une IC₅₀ de 0.35 μ M⁵⁴.

Cependant, selon les premiers essais en phase préclinique, le monastrol a montré leurs limites en raison de sa faible activité sur Eg5 et d'un dosage élevé.

⁵⁰ M. Gartner, N. Sunder-Plassmann, J. Seiler, M. Utz, I. Vernos, T. Surrey, A. Giannis (2005). Development and biological evaluation of potent and specific inhibitors of mitotic kinesin Eg5, *ChemBioChem*, **6**, 1173-1177.

⁵¹ H.Y.K. Kaan, V. Ulaganathan, O. Rath, H. Prokopcova, D. Dallinger, C.O. Kappe, F. Kozielski (2010). Structural basis for inhibition of Eg5 by dihydropyrimidines: stereoselectivity of antimitotic inhibitors enastron, dimethylenastron and fluorastrol, *J. Med. Chem.*, **53**, 5676-5683.

⁵² L. Yang, C. Jiang, F. Liu, Q. You, W. Wu (2008). Cloning enzyme characterization of recombinant human Eg5 and the development of a new Inhibitor, *Biol. Pharm. Bull.*, **31** 1397-1402.

⁵³ E. Klein, S. DeBonis, B. Thiede, D.A. Skoufias, F. Kozielski, L. Lebeau (2007). New chemical tools for investigating human mitotic kinesin Eg5, *Bioorg. Med.Chem.*, **15**, 6474-6488.

⁵⁴ H. Prokopcov, D. Dallinger, G. Uray, H.Y.K. Kaan, V. Ulaganathan, F. Kozielski, C. Laggner, C.O. Kappe (2010) Structure-activity relationships and molecular docking of novel dihydropyrimidine-based mitotic Eg5 inhibitors, *Chem-MedChem*, **5**, 1760-1769.

4.4.2. S-Trityl-L-Cystéine (STLC) et dérivés.

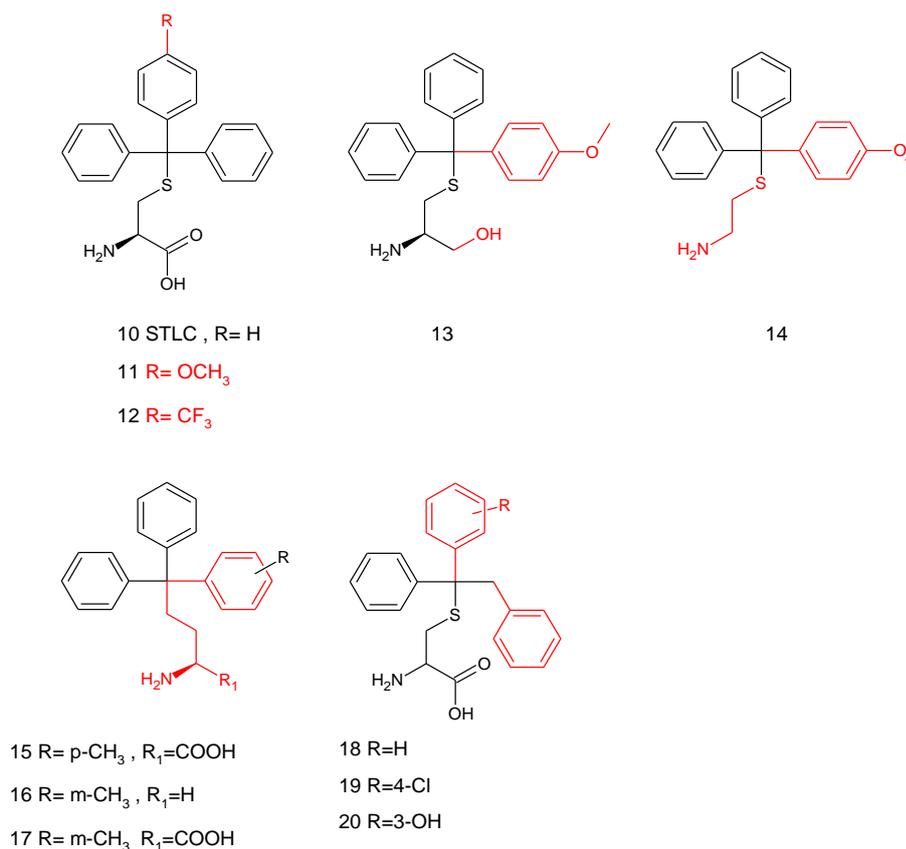


Figure 26 Inhibiteurs d'Eg5 de structure dérivée de STLC.

En rouge les pharmacomodulations.

La STLC (Fig.26-10) est un acide aminé non naturel commercial. Son pouvoir antimitotique est connu depuis les années 70, il a montré son efficacité sur des leucémies murines *in vivo*^{55,56}. Il a fallu attendre deux décennies pour connaître sa cible thérapeutique⁵⁷.

Son efficacité a été montrée sur plus de 60 lignées cellulaires (GI₅₀ de 1.3 µM). La STLC est listée aujourd'hui parmi les 171 molécules considérées comme agents anticancéreux par le NCI (National Cancer Institute)⁵⁸.

La STLC s'est avérée très intéressante, les différentes études montrent que ce composé inhibe la séparation des centrosomes, bloque le cycle cellulaire en phase M sans interférer avec les phases S et G2⁵⁹. Ce composé a la particularité d'inhiber l'activité d'Eg5 avec une IC₅₀ de 140 nM⁶⁰.

STLC se loge également dans le site allostérique d'Eg5 en créant des interactions hydrophobes avec la Glu215, Glu116 et Arg119, et des liaisons hydrogènes avec Gly 117, Glu116 et Arg221 (Fig.27). Ce composé ne

⁵⁵ K.Y. Zee-Cheng, C.C. Cheng (1970). Experimental antileukemic agents. Preparation and structure-activity study of S-tritylcysteine and related compounds, *J. Med. Chem.*, **13**, 414-418.

⁵⁶ D. Kessel, G. Smith, J. Blahnik (1976). Effects of S-(trityl)-L-cysteine and its analogs on cell surface properties of leukemia L1210 cells, *Biochem. Pharmacol*, **25**, 1893-1897.

⁵⁷ K.D. Paull, C.M. Lin, L. Malspeis, E. Hamel (1992). Identification of novel antimitotic agents acting at the tubulin level by computer-assisted evaluation of differential cytotoxicity data, *Cancer Res.*, **52**, 3892-3900.

⁵⁸ M.R. Boyd, K.D. Paull (1995). Some practical considerations and applications of the National Cancer Institute *in vitro* anticancer drug discovery screen, *Drug Dev. Res.*, **34**, 91-109.

⁵⁹ S. DeBonis, D.A. Skoufias, L. Lebeau, R. Lopez, G. Robin, R.L. Margolis, R.H. Wade, F. Kozielski (2004). *In vitro* screening for inhibitors of the human mitotic kinesin Eg5 with antimitotic and antitumor activities, *Mol. Cancer Ther.*, **3**, 1079-1090.

⁶⁰ D.A. Skoufias, S. DeBonis, Y. Saoudi, L. Lebeau, I. Crevel, R. Cross, R.H. Wade, D. Hackney, F. Kozielski (2006). S-Trityl-L-cysteine is a reversible, tight binding inhibitor of the human kinesin Eg5 that specifically blocks mitotic progression, *J. Biol. Chem.*, **281**, 17559-17569.

montre aucune stéréospécificité, les deux énantiomères étant aussi puissant l'un que l'autre. STLC a montré une bonne activité antiproliférative sur des lignées cancéreuses du cancer de la prostate⁶¹.

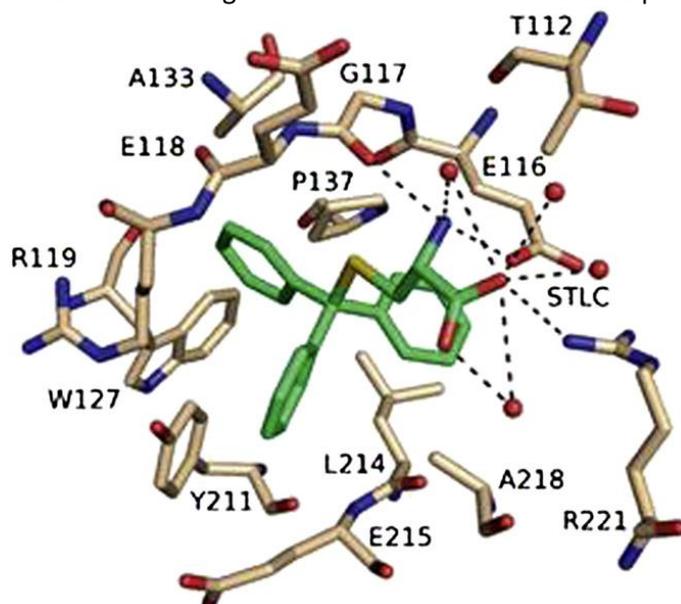


Figure 27 Site allostérique Eg5 avec la STLC⁶².

Les premiers éléments de Relation Structure Activité (RSA) montrent que le groupement triarylméthyle est indispensable pour l'activité inhibitrice d'Eg5 et cytotoxique⁶³. L'amine libre est essentielle également, puisqu'en cas d'acylation ou d'alkylation il n'y a aucune activité. En revanche, l'estérification de l'acide ou son amidification amène une meilleure cytotoxicité, sûrement dû à une plus grande pénétration cellulaire.

Par ailleurs, la substitution du phényle en position para par un p-trifluorométhyle ou un alkoxy (Fig.26-11/12) augmente de 7 à 10 fois l'activité inhibitrice sur Eg5 par rapport à STLC (IC₅₀ de 0.15 µM et 0.22 µM respectivement)⁶⁴.

D'autres modifications structurales ont été effectuées pour aboutir à des structures plus solubles dans l'eau (Fig.26-13/14), et plus flexibles appelées cysteinol et cysteamine. Ces composés sont encore plus actifs que STLC, et montrent des IC₅₀ de l'ordre du micromolaire. Ils ont également montré leur efficacité sur un large panel de lignées cellulaires cancéreuses⁶⁵. Récemment, des isostères de STLC ont été développés en remplaçant l'atome de soufre par un carbone, azote ou oxygène⁶⁶. Seul l'analogue carboné a fourni de bons résultats biologiques (Fig.26-15/16/17). Ces composés n'ont pas amélioré l'activité inhibitrice sur Eg5 mais en revanche, ils ont amélioré la stabilité de ces structures en milieu acide.

Les dernières études sur ces dérivés du STLC ont été publiées récemment. Kaan a incorporé un groupement benzyle au sein du triarylméthyle avec différentes substitutions. Cette étude a abouti à la synthèse de trois composés (Fig.26-18/19/20). Ces composés ont tous montré une activité inhibitrice d'Eg5 de

⁶¹ C. Wiltshire, B.L. Singh, J. Stockley, J. Fleming, B. Doyle, R. Barnetson, C.N. Robson, F. Kozielski, H.Y. Leung (2010). Docetaxel-resistant prostate cancer cells remain sensitive to S-trityl-L-cysteine-mediated Eg5 inhibition, *Mol. Cancer Ther.*, **9**, 1730-1739.

⁶² Kaan HY, Ulaganathan V, Hackney DD, Kozielski F (2009). An allosteric transition trapped in an intermediate state of a new kinesin-inhibitor complex, *Biochem J.*, **425**, 55-60.

⁶³ N. Ogo, S. Oishi, K. Matsuno, J. Sawada, N. Fujii, A. Asai (2007). Synthesis and biological evaluation of L-cysteine derivatives as mitotic kinesin Eg5 inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 3921-3924

⁶⁴ M. Shimizu, H. Ishii, N. Ogo, Y. Unno, K. Matsuno, J. Sawada, Y. Akiyama, A. Asai (2010). S-Trityl-L-cysteine derivative induces caspase-independent cell death in K562 human chronic myeloid leukemia cell line, *Cancer Lett.*, **298**, 99-106.

⁶⁵ D. Rodriguez, C. Ramesh, L.H. Henson, L. Wilmeth, B.K. Bryant, S. Kadavakollu, R. Hirsch, J. Montoya, P.R. Howell, J.M. George, D. Alexander, D.L. Johnson, J.B. Arterburn, C.B. Shuster (2011). Synthesis and characterization of tritylthioethanamine derivatives with potent KSP inhibitory activity, *Bioorg. Med. Chem.*, **19**, 5446-5453.

⁶⁶ F. Wang, J.A.D. Good, O. Rath, H.Y.K. Kaan, O.B. Sutcliffe, S.P. Mackay, F. Kozielski (2012). Triphenylbutanamines: kinesin spindle protein inhibitors with in vivo antitumor activity, *J. Med. Chem.*, **55**, 1511-1525.

l'ordre du nanomolaire, ce qui permet de conclure que la présence d'un groupement hydrophobe encombrant est nécessaire à la bonne activité des composés.

4.4.3. Les β -carbolines et carbazoles.

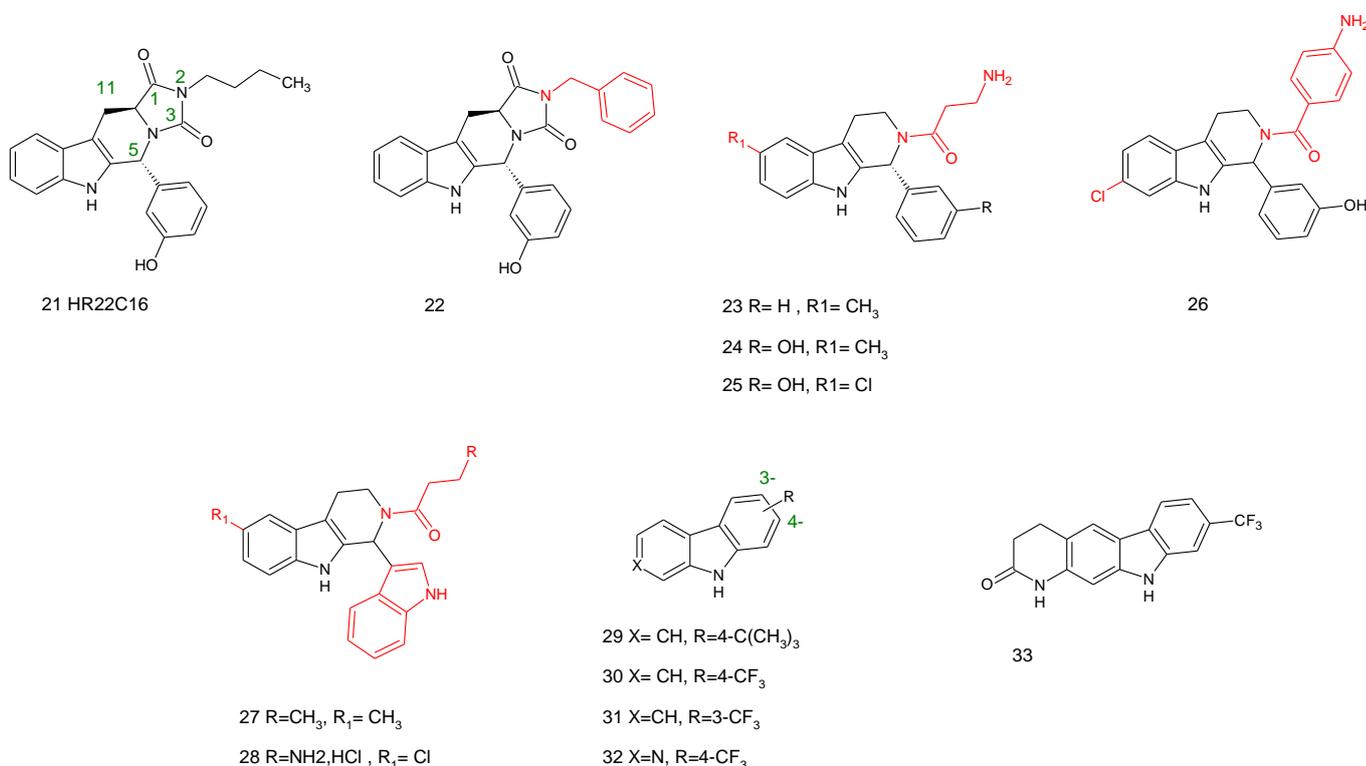


Figure 28 Inhibiteurs d'Eg5 de structure carboline et carbazole.

En rouge les pharmacomodulations.

Le composé carboline HR22C16 (Fig.28-21) a été identifié par screening parmi une chimiothèque de 16000 molécules. Il possède une IC₅₀ de 800 nM et induit la mort cellulaire sur des lignées cancéreuses résistantes au Taxol^{®67}. Cette carboline contient deux centres chiraux. Les premières études de RSA ont montré que les isomères *trans*- et les composés porteurs de la configuration *S*- sur le carbone 11 possèdent la meilleure activité. Deux autres éléments structuraux se sont révélés essentiels : l'hydroxyphényle en position 5 et l'azote 2, qui lui, tolère les groupements alkyle, benzyle, phényle ou même 0-trifluorométhoxyphényle sans perte d'activité⁶⁸.

Ces éléments de RSA ont été pris en compte et ont mené à la synthèse du composé **22** (Fig.28) qui s'est montré être un inhibiteur spécifique d'Eg5 avec une IC₅₀ de 0.65 μ M.

La firme Novartis a également travaillé sur ces dérivés. Des études de screening ont permis d'établir de nouvelles RSA. Deux dérivés ont pu être identifiés (Fig.28-23/24). Ces deux composés peuvent être considérés comme une forme ouverte de HR22C16 (ouverture du cycle hydantoïne). D'autres composés semblables ont été isolés (Fig.28-25 à 28) et ont montré des activités proche du micromolaire, mais aussi une activité sur des lignées de cellules du cancer du poumon⁶⁹.

⁶⁷ A.I. Marcus, U. Peters, S.L. Thomas, S. Garrett, A. Zelnak, T.M. Kapoor, P. Giannakakou (2005). Mitotic kinesin inhibitors induce mitotic arrest and cell death in taxol-resistant and -sensitive cancer cells, *J. Biol. Chem.*, **280**, 11569-11577.

⁶⁸ N. Sunder-Plassmann, V. Sarli, M. Gartner, M. Utz, J. Seiler, S. Huemmer, T.U. Mayer, T. Surrey, A. Giannis (2005). Synthesis and biological evaluation of new tetrahydro- β -carbolines as inhibitors of the mitotic kinesin Eg5, *Bioorg. Med.Chem.*, **13**, 6094-6111.

⁶⁹ P.A. Barsanti, W. Wang, Z. Ni, D. Duhl, N. Brammeier, E. Martin, D. Bussiere, A.O. Walter (2010). The discovery of tetrahydro- β -carbolines as inhibitors of the kinesin Eg5, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 157-160.

De nouvelles molécules très proches structurellement, basées sur le pharmacophore carbazole sont connus également pour être des inhibiteurs spécifiques d'Eg5. Ces composés (Fig.28-29 à 31) ont montré une bonne activité de l'ordre du micromolaire. Takeuchi a examiné le mode de liaison des molécules **32** - **33** reconnues comme inhibiteur d'Eg5 (IC₅₀ de 0.052 µM et 0.031 µM respectivement) et il en a donc déduit qu'ils étaient des inhibiteurs d'Eg5 compétitifs de l'ATP⁷⁰.

4.4.4. Les quinazolines et dérivés.

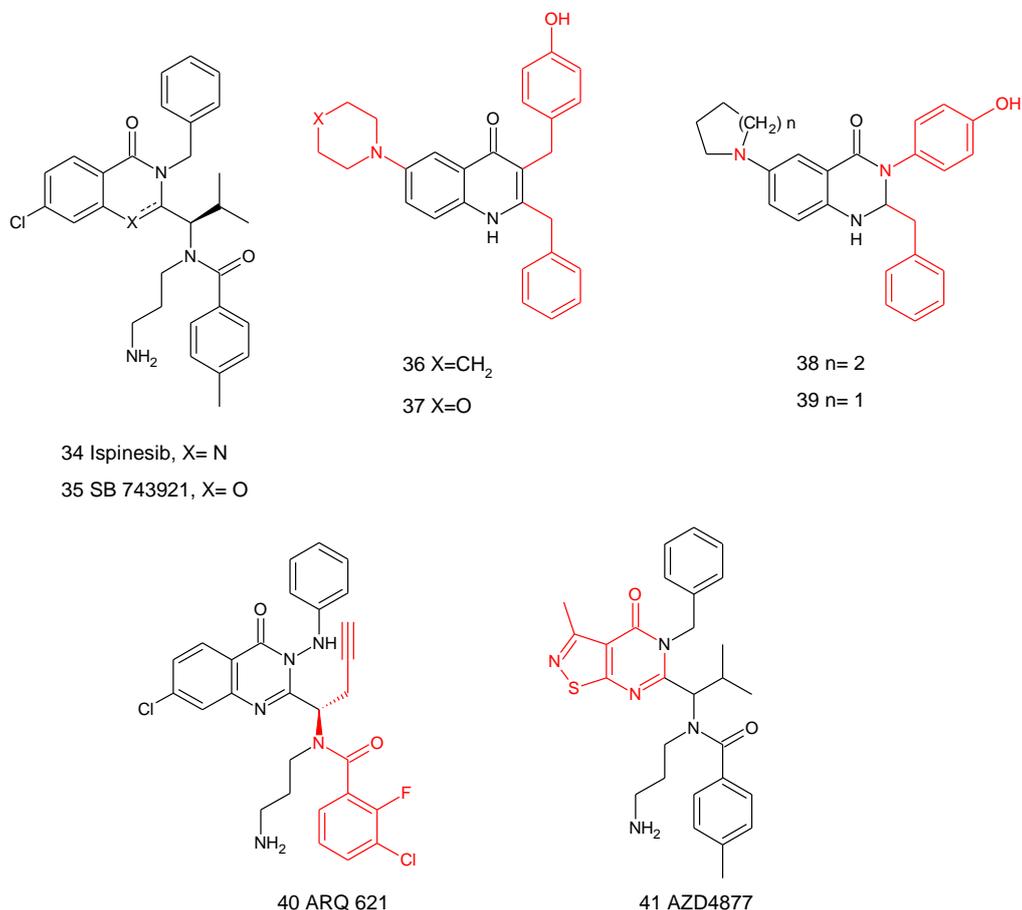


Figure 29 Inhibiteurs d'Eg5 de structure quinazoline et dérivés.

En rouge les pharmacomodulations.

L'ispinesib (Fig.29-34) a été identifié par le professeur Johnson⁷¹, et s'est révélé un inhibiteur sélectif d'Eg5 (40 000 fois plus sélectif d'Eg5 par rapport à d'autres kinésines). L'ispinesib a la capacité de se lier aux microtubules, de se loger dans le site allostérique d'Eg5 et d'empêcher le relargage de l'ADP⁷².

La structure cristalline de l'ispinesib complexé avec Eg5 a été publiée en 2008 (Fig.30)⁷³. L'étude montre que l'ispinesib se fixe dans le site allostérique d'Eg5 avec des interactions supplémentaires par rapport au monastrol (Arg 221 et Gly 217). Ces interactions supplémentaires peuvent expliquer le pouvoir inhibiteur *in*

⁷⁰ T. Takeuchi, S. Oishi, T. Watanabe, H. Ohno, J. Sawada, K. Matsuno, A. Asai, N. Asada, K. Kitaura, N. Fujii (2011). Structure activity relationships of carboline and carbazole derivatives as a novel class of ATP-competitive kinesin spindle protein inhibitors, *J. Med. Chem.*, **54**, 4839-4846.

⁷¹ R.K. Johnson, F.L. McCabe, E. Cauder, L. Inlow-Porter, M. Whitacre, J.D. Winkler, G. Bergnes, B. Feng, D. Morgans, K.W. Wood, J.R. Jackson (2002). SB-715992, a potent and selective inhibitor of KSP mitotic kinesin, demonstrates broad-spectrum activity in advanced murine tumors and human tumor xenografts, *Proc. Annu. Meet. Am. Assoc. Cancer Res.*, **43**, 269

⁷² L. Lad, L. Luo, J.D. Carson, K.W. Wood, J.J. Hartman, R.A. Copeland, R. Sakowicz (2008). Mechanism of inhibition of human KSP by ispinesib, *Biochemistry*, **47**, 3576-3585.

⁷³ B. Zhang, J. Liu, Y. Xu, S. Ng (2008). Crystal structure of HsEg5 in complex with clinical candidate CK0238273 provides insight into inhibitory mechanism, potency, and specificity, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **372**, 565-570.

in vitro très puissant de l'ispinesib ($IC_{50} = 1.2-9.5$ nM), et également son activité cytotoxique sur un grand nombre de lignées de cellules cancéreuses. En effet, l'ispinesib a montré une activité antiproliférative significative sur des lignées cancéreuses PC-3 *in vitro*^{63,74}. Son activité antitumorale permet d'induire l'apoptose en combinaison avec une isoflavone naturelle : la genistein, mais permet aussi de réduire l'expression des facteurs de croissance FGF et EGFR.

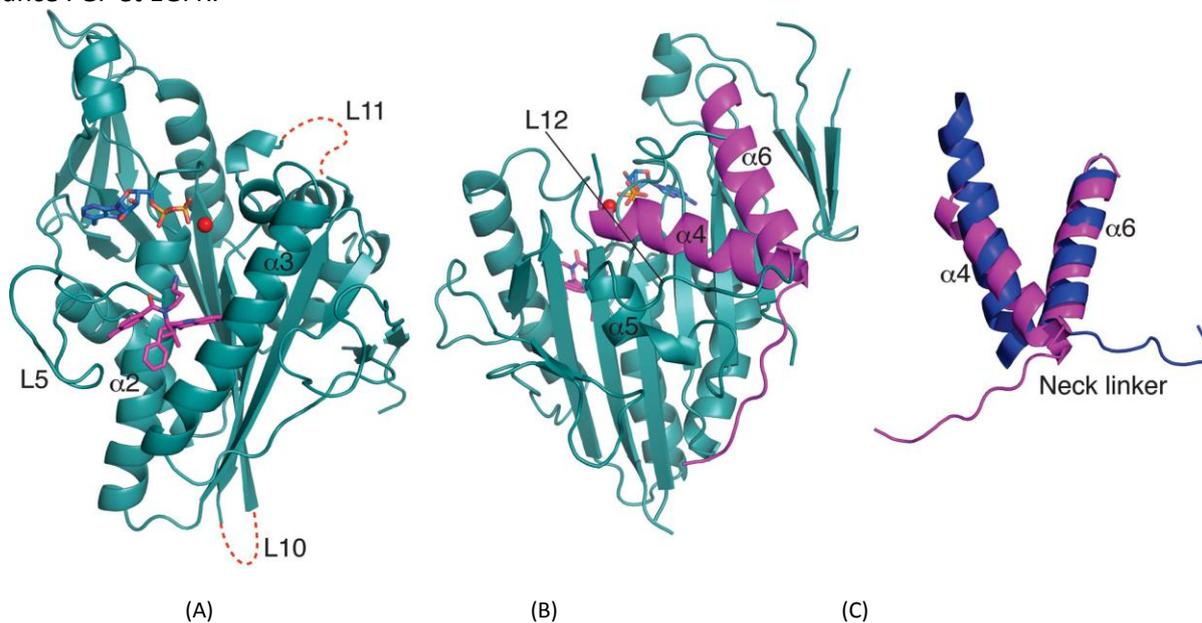


Figure 30 Structure du complexe ternaire ADP-Eg5-ispinesib.⁷⁵

- (A) Vue de Face du domaine moteur d'Eg5 , Mg²⁺ (en rouge), ADP (en bleu), ispinesib (en magenta),
- (B) Vue arrière du domaine moteur neck linker et hélice $\alpha 4$ et $\alpha 6$ en magenta,
- (C) Vue détaillé neck linker et hélice $\alpha 4$ et $\alpha 6$.

En 2008, l'ispinesib est rentré en phase I des essais cliniques en combinaison avec le docetaxel sur des tumeurs solides avancées. Les seuls effets secondaires recensés étaient des neutropénies, fatigues et diarrhées, aucune neurotoxicité n'était observée. En phase II des essais cliniques, l'ispinesib s'est révélé être très bien toléré par les patients, mais également induit l'efficacité d'agents thérapeutiques tels que le lapatinib, la doxorubicin, le trastuzumab ou la capecitabine. Son activité est comparable à celle retrouvée avec le paclitaxel^{76,77,78,79}.

La deuxième génération d'inhibiteur d'Eg5 est représentée par le composé **35**. La structure chromen-4-one représente l'isostère de la quinazoline. Le composé a permis de multiplier par cinq le pouvoir inhibiteur

⁷⁴ D.A. Davis, S. H Sarkar, M. Hussain, Y. Li, F.H. Sarkar (2006). Increased therapeutic potential of an experimental anti-mitotic inhibitor SB715992 by genistein in PC-3 human prostate cancer cell line, *BMC Cancer*, **6**, 22-30.

⁷⁵ Talapatra SK, Schüttelkopf AW, Kozielski F (2012). The structure of the ternary Eg5-ADP-ispinesib complex, *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.*, **68**, 1311-1319

⁷⁶ P.A. Tang, L.L. Siu, E.X. Chen, S.J. Hotte, S. Chia, J.K. Schwarz, G.R. Pond, C. Johnson, A.D. Colevas, T.W. Synold, L.S. Vasist, E. Winquist (2008). Phase II study of ispinesib in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck, *Invest. New Drugs*, **26**, 257-264.

⁷⁷ R.T. Lee, K.E. Beekman, M. Hussain, N.B. Davis, J.I. Clark, S.P. Thomas, K.F. Nichols, W.M. Stadler (2008). A university of chicago consortium phase II trial of SB-715992 in advanced renal cell cancer, *Clin. Genitourin. Cancer*, **6**, 21-24

⁷⁸ T.M. Beer, B. Goldman, T.W. Synold, C.W. Ryan, L.S. Vasist, P.J. Van Veldhuizen, S.R. Dakhil, P.N. Lara, A. Drelichman, M.H.A. Hussain, E.D. Crawford (2008). Southwest oncology group phase II study of ispinesib in androgenindependent prostate cancer previously treated with taxanes, *Clin. Genitourin. Cancer*, **6**, 103-109.

⁷⁹ H. Carol, R. Lock, P.J. Houghton, C.L. Morton, E.A. Kolb, R. Gorlick, C.P. Reynolds, J.M. Maris, S.T. Keir, C.A. Billups, M.A. Smith (2009). Initial testing (stage 1) of the kinesin spindle protein inhibitor ispinesib by the pediatric preclinical testing program, *Pediatr. Blood Cancer*, **53**, 1255-1263

sur Eg5. Les premiers résultats des essais cliniques en phase I ont montré également que seules des neutropénies étaient observées chez les patients⁸⁰.

Récemment, deux séries de composés, 1,4-dihydroquinolin-4-ones (Fig.29-36/37) et 1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-ones (Fig.29-38/39) ont été identifiés comme inhibiteurs de Eg5. La première série de composés a montré une bonne activité inhibitrice d'Eg5, meilleure que le monastrol, mais une faible cytotoxicité, du fait de leur faible solubilité dans l'eau. En ce qui concerne la deuxième série, l'activité sur Eg5 était de l'ordre du micromolaire, mais cette fois-ci les composés ont une meilleure solubilité dans l'eau et induisent la mort de lignées cellulaires A549 et AG5 (Cancer du poumon⁸¹).

ARQ 621 (Fig.29-40) est un inhibiteur sélectif d'Eg5, il a montré son efficacité *in vitro* sur des lignées cellulaires du colon, de l'endomètre, du poumon etc... Contrairement à l'ispinesib, ARQ 621 n'endommage pas l'ADN. Il est rentré en phase des essais cliniques en 2011, comme la plupart des inhibiteurs d'Eg5 aucune neurotoxicité n'a été décelée chez les patients, seules des nausées, et de la fatigue ont été observées.

L'AZD4877 (Fig.29) peut être considéré comme isostère de l'ispinesib. Ce composé est un inhibiteur spécifique d'Eg5 doué d'une IC₅₀ de 2 nM, et d'un excellent profil pharmacocinétique⁸².

L'AZD4877 bloque la prolifération cellulaire pendant la mitose avec la formation d'un fuseau monoastral. Les premiers essais en phase clinique (I et II) n'ont pas donné lieu à des résultats satisfaisants. Les tests cliniques ont montré que l'AZD4877 est bien toléré et possède un bon profil pharmacocinétique mais n'améliore pas la santé du patient^{83,84,85,86}. Les essais cliniques sur ce composé ont été arrêtés, à ce jour.

4.4.5. Hexahydro-2H-pyrano[3,2-c]quinolones (HHPQs).

Ce composé (Fig.31) a été développé par Merck. Cet inhibiteur est spécifique à Eg5, se lie à son site allostérique et est doué d'une IC₅₀ de 8 nM (ATPase). Les premières études ont montré qu'il possède une bonne activité antiproliférative sur des lignées cellulaires du colon et qu'aucun effet secondaire n'était encore identifié (dose maximale de 30 mg/Kg). Il a été récemment sélectionné pour rentrer en phase I des essais cliniques^{87,88}.

⁸⁰ J.R. Jackson, A. Gilmartin, D. Dhanak, A. Gilmartin, D. Dhanak, S. Knight, C. Parrish, L. Luo, D. Sutton, E. Caulder, M. Diamond, M. Giardiniere, S.Y. Zhang, P. Huang, G. Bergnes, A. McDonald, Y. Lee, R. Sakowicz, K.W. Wood (2006). A second generation KSP inhibitor, SB-743921, is a highly potent and active therapeutic in preclinical models of cancer, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **B1**.

⁸¹ C. Jiang, L. Yang, W.T. Wu, Q.L. Guo, Q.D. You (2011). De novo design, synthesis and biological evaluation of 1,4-dihydroquinolin-4-ones and 1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-ones as potent kinesin spindle protein (KSP) inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.*, **19**, 5612-5627.

⁸² M.E. Theoclitou, B. Aquila, M.H. Block, P.J. Brassil, L. Castriotta, E. Code, M.P. Collins, A.M. Davies, T. Deegan, J. Ezhuthachan, S. Filla, E. Freed, H. Hu, D. Huszar, M. Jayaraman, D. Lawson, P. M Lewis, M.V.P. Nadella, V. Oza, M. Padmanilayam, T. Pontz, L. Ronco, D. Russell, D. Whitston, X. Zheng (2011). Discovery of (p)-N-(3-aminopropyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-[1,2]thiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methylpropyl]-4-methylbenzamide (AZD4877), a kinesin spindle protein inhibitor and potential anticancer agent, *J. Med. Chem.*, **54**, 6734-6750

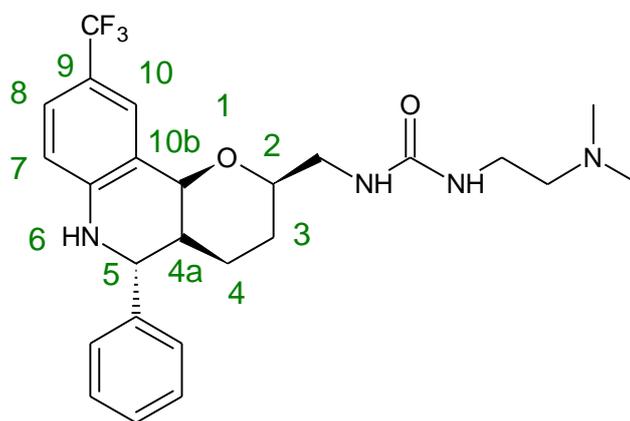
⁸³ L. Marquis, M. Tran, W. Choi, I.L. Lee, D. Huszar, A. Siefker, C. Dinney, D.J. McConkey (2012). p63 expression correlates with sensitivity to the Eg5 inhibitor ZD4877 in bladder cancer cells, *Cancer Biol. Ther.*, **13**, 477-486.

⁸⁴ J.R. Infante, J.L. Spratlin, R. Kurzrock, S.G. Eckhardt, H.A. Burris, T.A. Pulchalski, J. Li, K. Wu, J. Ochs, R.S. Herbst (2008). Clinical, pharmacokinetic (PK), pharmacodynamic findings in a phase I trial of weekly (wkly) intravenous AZD4877 in patients with refractory solid tumors, *J. Clin. Oncol.*, **26**.

⁸⁵ H.M. Kantarjian, S. Padmanabhan, W. Stock, M.S. Tallman, G.A. Curt, J. Li, A. Osmukhina, K. Wu, D. Huszar, G. Borthukar, S. Faderl, G. Garcia-Manero, T. Kadia, K. Sankhala, O. Odenike, J.K. Altman (2012). M. Minden, Phase I/II multicenter study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of AZD4877 in patients with refractory acute myeloid leukemia, *Invest. New Drugs*, **30**, 1107-1115.

⁸⁶ J.R. Infante, R. Kurzrock, J. Spratlin, H.A. Burris, S.G. Eckhardt, J. Li, K. Wu, J.M. Skolnik, L. Hylander-Gans, A. Osmukhina, D. Huszar, R.S. Herbst (2012). A phase I study to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics of AZD4877, an intravenous Eg5 inhibitor in patients with advanced solid tumors, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **69**, 165-172.

⁸⁷ K. Schiemann, D. Finsinger, F. Zenke, C. Amendt, T. Knochel, D. Bruge, H. Buchstaller, U. Emde, W. Stahle, S. Anzali (2010). The discovery and optimization of hexahydro-2H-pyrano[3,2-c]quinolones (HHPQs) as potent and selective inhibitors of mitotic kinesin-5, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 1491-1495.



42 EMD 534085

Figure 31 EMD 534085 inhibiteur Eg5.

Les premières études RSA des dérivés HHPQs sont en accord avec la structure cristalline d'EMD 534085 complexé avec Eg5 (Fig.32). Ces études montrent que :

- La position 9 du cycle aromatique est située à l'intérieur d'une poche hydrophobe formée de trois acides aminés Arg221, Leu160 et Phe239. Cette position peut accueillir des substituants non lipophiles, tels que des groupements : isopropyle, éthyle, méthyle ou chlore. Les meilleures évaluations pharmacologiques ont été retrouvées avec les substituants tert-butyl ou trifluorométhyle. Dès lors que cette position est substituée par un groupement polaire comme des nitriles, amines ou alcools, ces substitutions rendent les composés moins actifs voir même inactifs.
- La partie centrale des HHPQs semble cruciale pour l'activité de ces composés. En effet, la position 5 peut accueillir des groupements assez conséquents afin de remplir la poche formée par la Leu132, Ala133 et Glu118. Par analogie avec le monatrol, cette position a été substituée par des groupements phénoliques (3-OH-Ph, 4-OH-Ph ou 3,4-OH-Ph). Ces composés se sont révélés d'excellents inhibiteurs avec des IC_{50} de l'ordre de 50 nM (ATPase), d'autres composés porteurs du cycle thiophényle ont montré de bons résultats également ($IC_{50} = 25nM$ (ATPase)). Malgré de bonnes évaluations pharmacologiques, ces séries ont été abandonnées du fait d'une solubilité faible et de mauvaises propriétés cinétiques. Seuls les dérivés porteurs de phényles ont été conservés.

Le cycle central pipéridine s'est révélé important également, avec l'apport d'une liaison hydrogène entre l'azote intracyclique et Glu116.

- La partie Est de la molécule quant à elle, peut accueillir divers groupements sur la position 2 : amines urées, sulfonamides ou encore carbamates. Mais seul le composé EMD 534085 porteur d'une urée, s'est révélé être le seul inhibiteur d'Eg5 doué d'excellentes propriétés cinétiques.

⁸⁸ Y. Tang, J.D. Orth, T. Xie, T.J. Mitchison (2011). Rapid induction of apoptosis during kinesin-5 inhibitor-induced mitosis arrest in HL60 cells, *Cancer Lett.*, **310**, 15-24.

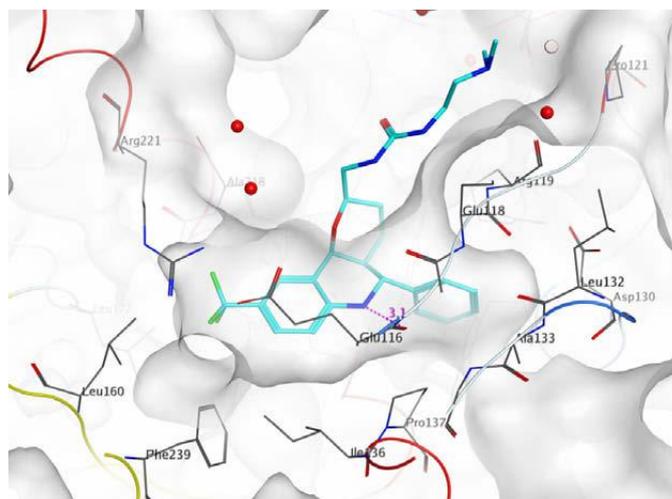


Figure 32 Structure au rayon X d'EMD 534085 dans le site allostérique d'Eg5.

4.4.6. Les Thiadiazoles.

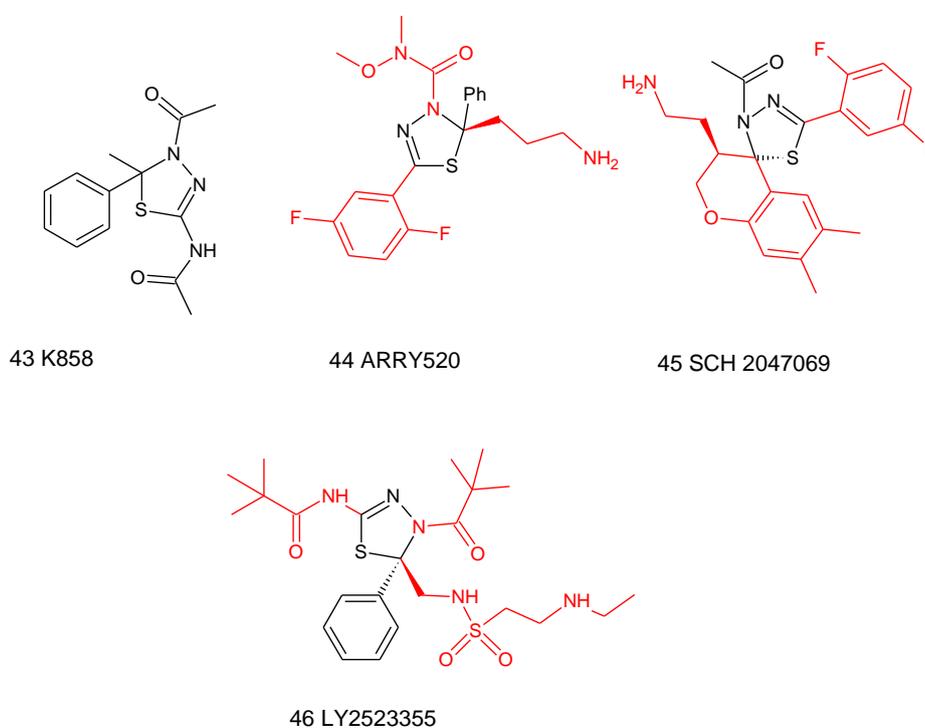


Figure 33 Inhibiteurs d'Eg5 de structure thiadiazole.

En rouge les pharmacomodulations.

Le composé K858 (Fig.33-43) a été découvert par screening. K858 inhibe Eg5 avec une IC_{50} de $1.3 \mu M$ sans compétitivité avec l'ATP. *In vivo*, il a montré de bons résultats sur des lignées cellulaires du cancer du côlon. Les différentes études sur ce composé ont montré qu'il n'affecte pas l'organisation des microtubules et n'induit aucun dommage sur l'ADN, il est donc considéré comme un bon « candidat médicament »⁸⁹.

Le thiadiazole AARY-520 (Fig.33-44) a montré son efficacité sur Eg5 (IC_{50} de $6nM$ ATPase). Son activité cellulaire est caractérisée par une inhibition prolongée de la mitose. Malheureusement AARY-520 a montré

⁸⁹ R. Nakai, S. Iida, T. Takahashi, T. Tsujita, S. Okamoto, C. Takada, K. Akasaka, S. Ichikawa, H. Ishida, H. Kusaka, S. Akinaga, C. Murakata, S. Honda, M. Nitta, H. Saya, Y. Yamashita (2009). K858, a novel inhibitor of mitotic kinesin Eg5 and antitumor agent, induces cell death in cancer cells, *Cancer Res.*, **69**, 3901-3909.

des effets limités sur des lignées cellulaires (leucémie et myélome) qui possèdent un court blocage mitotique avant leur entrée en apoptose⁹⁰. D'autre part, cette thiazole exerce aussi une activité antitumorale sur les cellules exprimant Mcl-1, une protéine anti apoptotique. Cette protéine est responsable de résistance dans certains cancers hématologiques, myélomes ou lymphomes. ARRY-520 pourrait être utilisé pour traiter ces cancers.

Le SCH 2047069 (Fig.33-45) est assez particulier car il est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique, et a montré son activité antitumorale sur des leucémies, lymphomes, cancer du côlon. Sa seconde particularité est qu'il est administrable oralement. Il a été reporté également qu'il avait un effet inducteur sur d'autres agents anticancéreux (gemcitabine, vincristine, paclitaxel)⁹¹.

LY252355 (litronesib, Fig.33-46) est un inhibiteur spécifique d'Eg5, non compétitif de l'ATP. Son activité inhibitrice sur Eg5 et antiproliférative est comparable à l'ispinesib. Tout récemment (2014), cette molécule est entrée en phase I des essais cliniques au Japon sur des patients atteints de tumeurs solides. Cette étude a montré que seules des neutropénies ou leucopénies sont observées chez les patients, aucune neurotoxicité n'est constatée. Au niveau de l'évolution de la maladie, aucune amélioration n'a pu être remarquée.

4.4.7. Les 4,5-dihydropyrazoles et 2,4-diaryl-2,5-dihydropyrroles.

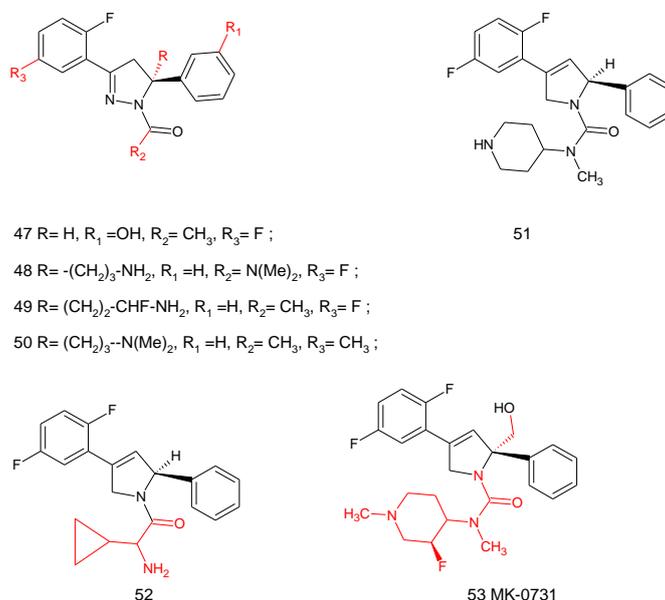


Figure 34 Inhibiteurs d'Eg5 de structure 4,5-dihydropyrazole et 2,4-diaryl-2,5-dihydropyrrole.

En rouge les pharmacomodulations.

Les 4,5-Dihydropyrazoles.

Les inhibiteurs de type 3,4-Diaryl-4,5-dihydropyrazole ont été découverts par screening HTS par la société Merck en 2005. Ils se sont révélés être de puissants inhibiteurs spécifiques d'Eg5.

Le composé **47** (Fig.34) incite l'apoptose de cellules cancéreuses de carcinomes ovariens à des concentrations très faibles (IC₅₀ = 15 nM). La cristallographie de ce composé (Fig.35) montre qu'il se loge bien dans le site allostérique d'Eg5 et est non compétitif de l'ATP. La cristallographie montre que le groupement acyle est exposé au solvant et que les interactions avec la cible sont essentiellement hydrophobes.

⁹⁰ R. Woessner, B. Tunquist, C. Lemieux, E. Chlipala, S. Jackinsky, W. Dewolf, W. Voegtli, A. Cox, S. Rana, P. Lee, D. Walker (2009). ARRY-520, a novel KSP inhibitor with potent activity in hematological and taxane-resistant tumor models, *Anticancer Res.*, **29**, 4373-4380.

⁹¹ A.D. Basso, M. Liu, C. Dai, K. Gray, L. Nale, S. Tevar, S. Lee, L. Liang, A. Ponery, B. Yaremko, E. Smith, H. Tang, P.R. Sheth, M.A. Siddiqui, D.J. Hicklin, P. Kirschmeier (2010). SCH 2047069, a novel oral kinesin spindle protein inhibitor, shows single-agent antitumor activity and enhances the efficacy of chemotherapeutics, *Mol. Cancer Ther.*, **9**, 2993-3002.

Ce composé présente le désavantage d'être très peu soluble dans l'eau, ce qui rend impossible l'injection par voie intra-veineuse⁹².

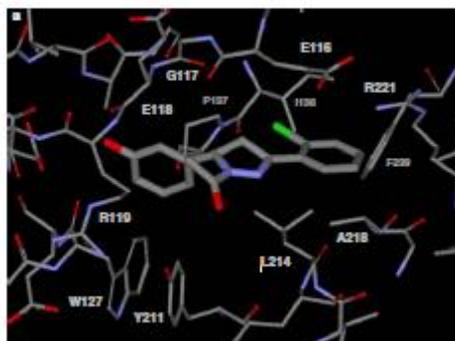


Figure 35 Structure cristallographique du composé 47 complexé avec Eg5.

La modélisation moléculaire et la cristallographie ont été utilisées pour développer de nouvelles structures en incorporant un motif alkyl-aminé sur le carbone 5 du pyrazole. Cette modification structurale permet aux différents composés d'occuper une région laissée vacante par le composé 47.

Une deuxième génération de composés a vu le jour (Fig.34-48/49). L'introduction de l'amine libre a montré une augmentation significative dans la solubilité des composés, et a permis d'améliorer le profil pharmacocinétique.

Sur la base de ces recherches, les laboratoires Merck ont synthétisé un grand nombre de composés. Deux d'entre eux peuvent être cités :

- Le composé 49 a montré une inhibition puissante envers Eg5 ($IC_{50} = 0.82$ nM), une bonne solubilité, mais une faible activité sur les cellules qui surexpriment Pgp.
- Le composé 50 possède les mêmes caractéristiques (IC_{50} de 0.2 nM), mais en revanche, possède une activité puissante sur les cellules qui surexpriment Pgp.

Ces composés sont très affins pour le canal potassique hERG, leurs utilisations entraînent des effets cardiotoxiques indésirables^{93,94}.

Les 2,4-Diaryl-2,5-dihydropyrroles.

Les 2,4-Diaryl-2,5-dihydropyrroles ont été développés par Merck comme bioisostère des pyrazoles. L'introduction dans la plupart des cas d'amines ou d'urées a permis pour ces composés d'améliorer leur solubilité dans l'eau et leur pouvoir inhibiteur envers Eg5⁹⁵.

⁹² C.D. Cox, M.J. Breslin, B.J. Mariano, P.J. Coleman, C.A. Buser, E.S. Walsh, K. Hamilton, H.E. Huber, N.E. Kohl, M. Torrent, Y. Yan, L.C. Kuo, G.D. Hartman (2005). Kinesin spindle protein (KSP) inhibitors. Part 1: the discovery of 3,5-diaryl-4,5-dihydropyrazoles as potent and selective inhibitors of the mitotic kinesin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 2041-2045

⁹³ P.J. Coleman, J.D. Schreier, C.D. Cox, M.E. Fraley, R.M. Garbaccio, C.A. Buser, E.S. Walsh, K. Hamilton, R.B. Lobell, K. Rickert, W. Tao, R.E. Diehl, V.J. South, J.P. Davide, N.E. Kohl, Y. Yan, L. Kuo, T. Prueksaritanont, C. Li, E.A. Mahan, C. Fernandez-Metzler, J.J. Salata, G.D. Hartman (2007). Kinesin spindle protein (KSP) inhibitors. Part 6: design and synthesis of 3,5-diaryl-4,5-dihydropyrazole amides as potent inhibitors of the mitotic kinesin KSP, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 5390-5395.

⁹⁴ A.J. Roecker, P.J. Coleman, S.P. Mercer, J.D. Schreier, C.A. Buser, E.S. Walsh, K. Hamilton, R.B. Lobell, W. Tao, R.E. Diehl, V.J. South, J.P. Davide, N.E. Kohl, Y. Yan, L. Kuo, C. Li, C. Fernandez-Metzler, E.A. Mahan, T. Prueksaritanont, G.D. Hartman (2007). Kinesin spindle protein (KSP) inhibitors. Part 8: design and synthesis of 1,4-diaryl-4,5-dihydropyrazoles as potent inhibitors of the mitotic kinesin KSP, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 5677-5682.

⁹⁵ M.E. Fraley, R.M. Garbaccio, K.L. Arrington, W.F. Hoffman, E.S. Tasber, P.J. Coleman, C.A. Buser, E.S. Walsh, K. Hamilton, C. Fernandes, M.D. Schaber, R.B. Lobell, W. Tao, V.J. South, Y. Yan, L.C. Kuo, T. Prueksaritanont, C. Shu, M. Torrent, D.C. Heimbrosk, N.E. Kohl, H.E. Huber, G.D. Hartman (2006). Kinesin spindle protein (KSP) inhibitors. Part 2: the design, synthesis, and characterization of 2,4-diaryl-2,5-dihydropyrrole inhibitors of the mitotic kinesin KSP, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 1775-1779.

Le dérivé pyrrol MK-0731 (Fig.34) a été synthétisé par Cox en 2008⁹⁶. Il s'est révélé comme le composé le plus intéressant dans cette série. Ce composé a montré une activité inhibitrice ATPase de 2.2 nM et une activité antiproliférative puissante sur des souris xéno-gréffées comparable au paclitaxel. Ce composé lève également les résistances au paclitaxel.

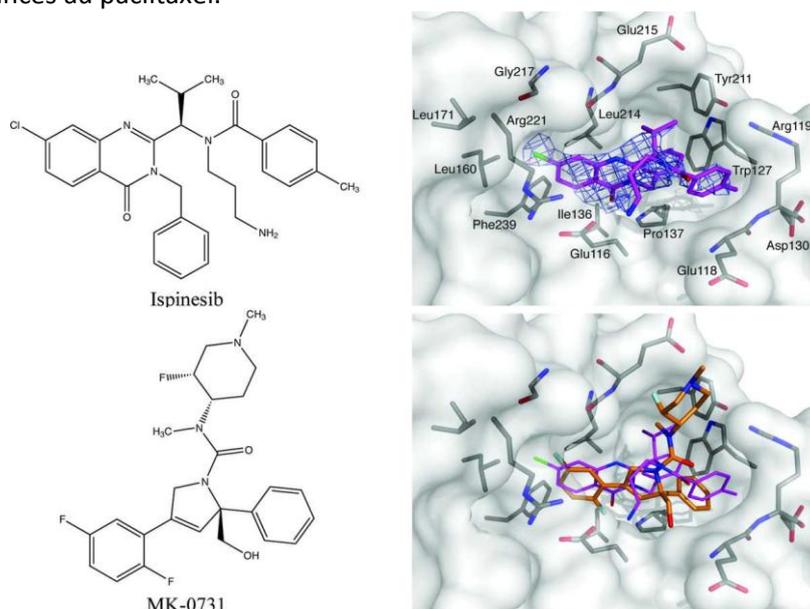


Figure 36 Etude de binding de l'ispinesib et du MK-0731 au sein du site allostérique d'Eg5 structure mauve l'ispinesib, structure orange MK-0731.⁷⁶

L'ispinesib et le MK-0731 ont des structures différentes. La superposition des deux complexes (Ispinesib/Eg5 et MK-0731/Eg5) montre bien que MK-0731 occupe la même place que l'ispinesib dans le site allostérique (Fig.36). Le cycle difluorophényle prend la place de la quinazolinone de l'ispinesib et, le cycle phényle non substitué du MK-0731 se superpose bien avec le groupement para-toluyle dans le site allostérique. En revanche, MK-0731 occupe avec son groupement fluorométhylpiperidine une poche hydrophobe formée par Leu214, Tyr211, Trp172, laissée vacante par l'ispinesib. Ces interactions supplémentaires lui confèrent une meilleure affinité et une activité puissante vis-à-vis d'Eg5.

Il est rentré pour toutes ces raisons en phases d'essais cliniques. La phase I a montré pour le moment que seules des neutropénies sont rencontrées après administration mais aucune réponse partielle ou complète n'a été observée, il a donc été retiré des essais cliniques.

Le dérivé 4-pipéridinyle (Fig.34-51) a montré une activité puissante contre Eg5 (IC_{50} 2.6nM), ainsi qu'une forte cytotoxicité contre les cellules cancéreuses au niveau de l'ovaire (EC_{50} =6.8 nM), et une solubilité aqueuse optimale (> 10 mg/mL à pH = 5). Les mêmes résultats sont retrouvés pour le composé **52** (Fig.34)⁸⁷.

⁹⁶ C.D. Cox, P.J. Coleman, M.J. Breslin, D.B. Whitman, R.M. Garbaccio, M.E. Fraley, C.A. Buser, E.S. Walsh, K. Hamilton, M.D. Schaber, R.B. Lobell, W. Tao, J.P. Davide, R.E. Diehl, M.T. Abrams, V.J. South, H.E. Huber, M. Torrent, T. Prueksaritanont, C. Li, D.E. Slaughter, E. Mahan, C. Fernandez-Metzler, Y. Yan, L.C. Kuo, N.E. Kohl, G.D. Hartman (2008). Kinesin spindle protein (KSP) inhibitors. 9. Discovery of (2S)-4-(2,5-difluorophenyl)-n-[(3R,4S)-3-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl]-2-(hydroxymethyl)-N-methyl-2-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxamide (MK-0731) for the treatment of taxane refractory cancer, *J. Med. Chem.*, **51**, 4239-4252.

4.4.8. Les Biphényles.

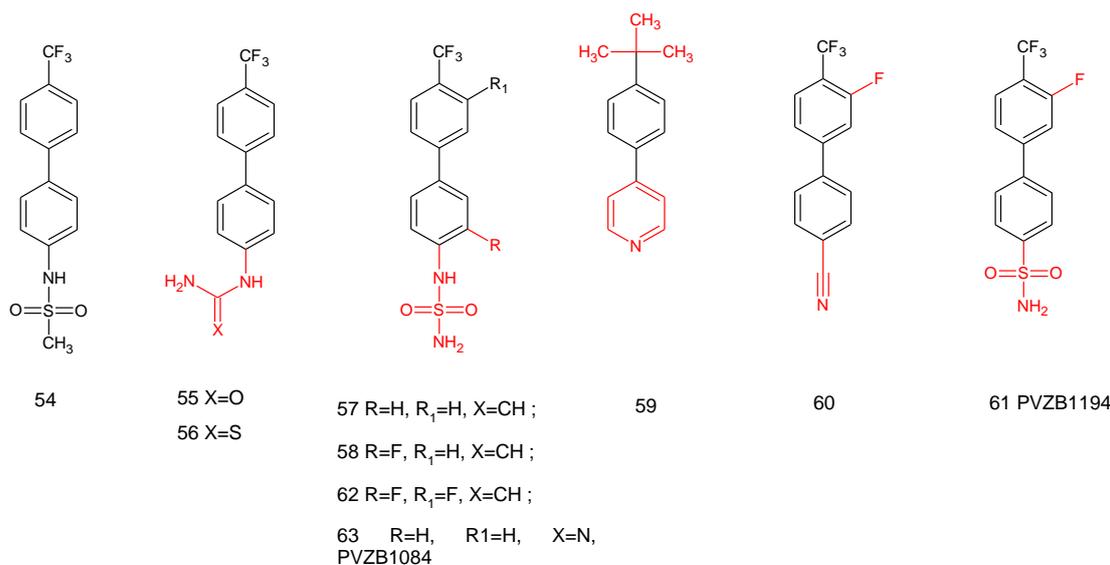


Figure 37 Inhibiteurs d'Eg5 de structure biphenyle.

En rouge les pharmacomodulations.

Les dérivés biphenyles sont les premiers inhibiteurs compétitifs Eg5-ATP. Le biphenyle méthylsulfonamide (Fig.37-54) a été découvert par GlaxoSmithKline comme inhibiteur d'Eg5 (Eg5 Ki=120 nM). Cette molécule a la particularité de lever la résistance à la boucle L5 (mutation). Le composé **54** a montré une modeste activité antiproliférative sur des cellules d'ovaire (6 µM). Ce composé a été utilisé comme lead pour cette série^{97,98}.

Les premiers éléments de RSA ont montré que :

- L'introduction d'un espaceur plus grand entre les phényles annule toute activité sur Eg5.
- Le remplacement du méthylsulfonamide par des groupements urée ou thiourée augmente l'activité inhibitrice sur Eg5 (composé 55 IC₅₀ = 32 nM ; 56 IC₅₀ = 11nM).

D'autres optimisations ont été effectuées, amenant à la synthèse des aminosulfonamides (Fig.37-57/58). Ces composés ont montré une activité inhibitrice d'Eg5 de l'ordre du nanomolaire et une activité antiproliférative sur des lignées cellulaires du côlon.

Des dérivés isostères ont été synthétisés, composés **59** et **63** (Fig.37), en remplaçant le phényle par un hétérocycle. On retrouve chez chacun d'entre eux une activité de l'ordre du micromolaire. Des modifications sur la chaîne latérale, ou l'introduction d'un nitrile ou d'un groupement 4-SO₂-NH₂ (Fig.37-60/61) ont fait également chuter l'activité inhibitrice sur Eg5⁹⁹.

⁹⁷ C.A. Parrish, N.D. Adams, K.R. Auger, J.L. Burgess, J.D. Carson, A.M. Chaudhari, R.A. Copeland, M.A. Diamond, C.A. Donatelli, K.J. Duffy, L.F. Faucette, J.T. Finer, W.F. Huffman, E.D. Hugger, J.R. Jackson, S.D. Knight, L. Luo, M.L. Moore, K.A. Newlander, L.H. Ridgers, R. Sakowicz, A.N. Shaw, C.M. Sung, D. Sutton, K.W. Wood, S. Zhang, M.N. Zimmerman, D. Dhanak (2007). Novel ATP-competitive kinesin spindle protein inhibitors, *J. Med. Chem.*, **50**, 4939-4952.

⁹⁸ L. Luo, C.A. Parrish, N. Nevins, D.E. McNulty, A.M. Chaudhari, J.D. Carson, V. Sudakin, A.N. Shaw, R. Lehr, H. Zhao, S. Sweitzer, L. Lad, K.W. . Wood, R. Sakowicz, R.S. Annan, P.S. Huang, J.R. Jackson, D. Dhanak, R.A. Copeland, K.R. Auger (2007). ATP-competitive inhibitors of the mitotic kinesin KSP that function via an allosteric mechanism, *Nat. Chem. Biol.*, **33**, 722-726.

⁹⁹ K. Matsuno, J. Sawada, M. Sugimoto, N. Ogo, A. Asai (2009). Bis(hetero)aryl derivatives as unique kinesin spindle protein inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 1058-1061.

4.4.9. Les Benzimidazoles.

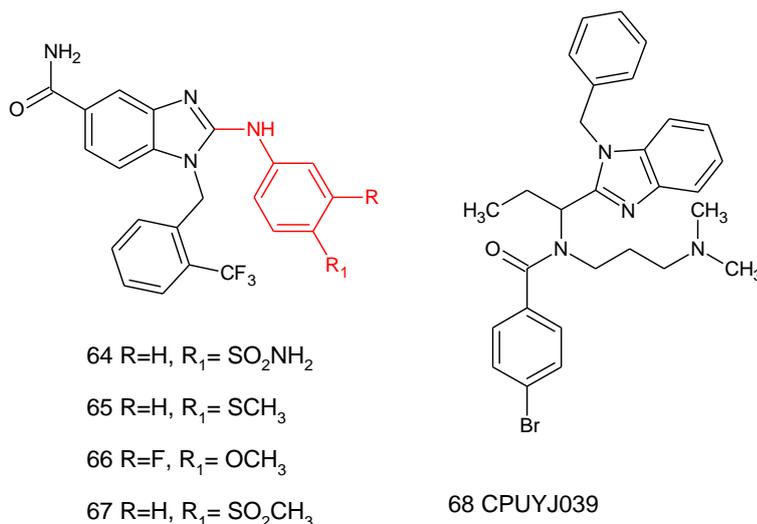


Figure 38 Inhibiteurs d'Eg5 de structure benzimidazole.

En rouge les pharmacomodulations.

Les 2-Aminobenzimidazoles (Fig.38-64/65/66) ont été développés par Lahue en 2009. Ils ont montré un pouvoir inhibiteur intéressant envers Eg5 (IC₅₀ de l'ordre du micromolaire)¹⁰⁰. Les études de RSA des dérivés benzimidazoles montrent que la présence d'un groupement benzylique et sa substitution par un groupement trifluorométhyle sont indispensables pour une bonne activité inhibitrice sur Eg5.

Des études de binding ont montré que les composés **65** et **67** se lient à Eg5 même sous concentration saturante en ADP et ispinesib. Il existerait donc un nouveau site de liaison à Eg5. En combinant les composés **65** et **67** avec l'ispinesib, l'activité antiproliférative sur des cellules de tumeurs ovariennes a été augmentée, ce qui prouve bien de l'action additive des composés¹⁰¹.

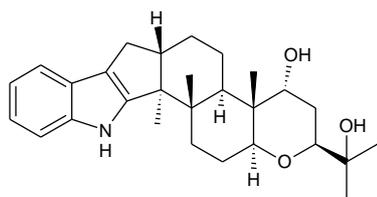
Le benzimidazole **68** représente la deuxième génération de ces composés qui a montré une activité inhibitrice d'Eg5 de l'ordre du micromolaire. Les récentes études sur des lignées cellulaires HCT116 ont été très décevantes dû certainement à une faible perméabilité cellulaire¹⁰².

¹⁰⁰ B.R. Lahue, Y. Ma, G.W. Shipp, W. Seghezzi, R. Herbst (2009) Substituted benzimidazoles: a novel chemotype for small molecule hKSP inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 3405-3409.

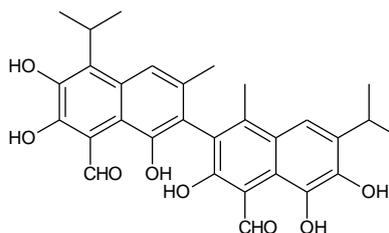
¹⁰¹ P.R. Sheth, G.W. Shipp, W. Seghezzi, C.K. Smith, C. Chuang, D. Sanden, A.D. Basso, L. Vilenchik, K. Gray, D.A. Annis, E. Nickbarg, Y. Ma, B. Lahue, R. Herbst, H.V.(2011). Novel benzimidazole inhibitors bind to a unique site in the kinesin spindle protein motor domain, *Biochemistry*, **49**, 8350-8358.

¹⁰² C. Jiang, L. Yang, W. Wu, Q. Guo, Q. You (2001). CPUYJ039, a newly synthesized benzimidazole-based compound, is proved to be a novel inducer of apoptosis in HCT116 cells with potent KSP inhibitory activity, *J. Pharm. Pharmacol.*, **63**, 1462-1469.

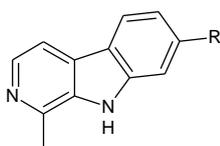
4.4.10. Les composés naturels.



69 Terpendol E

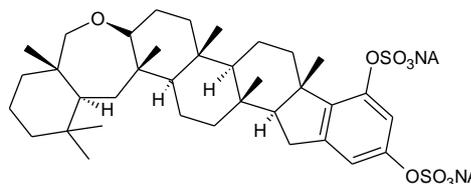


70 Gossypol



71 R=H Harman

72 R=OCH₃ Harmine



73 Adociasulfate-2

Figure 39 Composés naturels inhibiteurs d'Eg5.

Aujourd'hui, de nombreux inhibiteurs d'Eg5 existent et sont d'origine synthétique. Quelques inhibiteurs naturels sont retrouvés dans la littérature :

- Le terpendole E (Fig.39-69) est une molécule retrouvée dans un champignon *Albophoma yamanashiensis*. Il a montré une activité inhibitrice de l'ACAT (Acyl-CoA:cholesterol acyltransferase)¹⁰³, une inhibition spécifique de la phase M¹⁰⁴, mais également une activité inhibitrice ATPase de 23 μm^{105} . Récemment, Churruca a démontré que le carbone 16 était essentiel à son activité, son épimérisation ou sa conversion en carbonyle abolie toute activité¹⁰⁶.
- Le gossypol (Fig.39-70) est issu des graines de coton, au sein de la plante, il est utilisé comme agent de défense contre les prédateurs. Dans les années 70, ce composé a été considéré comme un contraceptif potentiel, mais de nombreux effets secondaires sont apparus au cours des essais cliniques (fatigue, faiblesse musculaire, paralysie, hypokaliémie). Toutes ces recherches ont été abandonnées à ce jour¹⁰⁷. Ce composé est également connu comme anti-malarien, en inhibant le *Plasmodium falciparum* lactate dehydrogenase. Au niveau de son action anti-tumoral, précliniquement il a montré son activité contre des cellules cancéreuses de la prostate et du sein. Ce composé a donné d'excellentes réponses pendant les phases des essais cliniques I/II pour le traitement du cancer de la

¹⁰³ X.H. Huang, et al. (1995). Terpendoles, novel ACAT inhibitors produced by *Albophoma yamanashiensis*. I. Production, isolation and biological properties, *J. Antibiot.* **48**, 1

¹⁰⁴ H. Osada (2003). Development and application of bioprobes for Mammalian cell cycle analyses, *Curr. Med. Chem.* **10**, 727.

¹⁰⁵ J. Nakazawa (2003). A novel action of terpendole E on the motor activity of mitotic Kinesin Eg5, *Chem. Biol.* **10**, 131.

¹⁰⁶ Fatima Churruca, Manolis Foustieris, Yuichi Ishikawa, Margarete von Wantoch Rekowski, Candide Hounsou, Thomas Surrey, and Athanassios Giannis (2010). A Novel Approach to Indoloditerpenes by Nazarov Photocyclization: Synthesis and Biological Investigations of Terpendole E Analogues, *Org. Lett.*, **12**, 2096–2099

¹⁰⁷ Maryam Mehrpour, Patrice Codogno, Quan Chen (2009). Gossypol: from contraceptive for men to antitumoral activity, *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench*, **2**, 51-55

prostate et du poumon¹⁰⁸. Cette molécule est également active sur les topoisomérases II et de nombreuses protéines anti-apoptotiques (Bcl-2...)¹⁰⁹.

- Harman et Harmine (Fig.39-71/72) sont des carbolines naturelles inhibitrices d'Eg5 (IC₅₀ de 32 µM et 38 µM)¹¹⁰. L'activité anticancéreuse de ces composés est essentiellement centrée sur les topoisomérases I/II¹¹¹.
- L'Adociasulfate-2 (Fig.39-73) est isolé d'une éponge marine. Cette molécule est connue pour inhiber plusieurs kinésines, KHC, RabK6, KIFC, Eg5... AS-2 inhibe à la fois Eg5 et la polymérisation des microtubules avec des IC₅₀ respectifs de 3.5 et 5.3 µM. Une étude menée par Sakowicz¹¹² a montré que :
 - AS-2 inhibe l'activité ATPase des microtubules, des kinésines CENP-E de *Xenopus*, des kinésines KLP de *lanuginosus*, des kinésines KHC de *Drosophila*,
 - AS-2 est un inhibiteur compétitif des MTs, mais pas de l'ATP,
 - AS-2 est cytotoxique et contraint l'arrêt de la division nucléaire des *Drosophila melanogaster* a des concentrations de 130 µM.

Comme nous l'avons vu de nombreux inhibiteurs d'Eg5 sont aujourd'hui en phase clinique, ci-dessous figure le tableau récapitulatif :

¹⁰⁸ M. Ligueros, D. Jeoung, B. Tang, D. Hochhauser, M.M. Reidenberg, M. Sonenberg (1997). Gossypol inhibition of mitosis, cyclin D1 and Rb protein in human mammary cancer cells and cyclin-D1 transfected human fibrosarcoma cells, *Br. J. Cancer*, **76**, 21-28.

¹⁰⁹ A.S. Azmi, R.M. Mohammad (2009). Non-peptidic small molecule inhibitors against Bcl-2 for cancer therapy, *J. Cell. Physiol.*, **218**, 13-21.

¹¹⁰ S. Oishi, T. Watanabe, J. Sawada, A. Asai, H. Ohno, N. Fujii (2010). Kinesin spindle protein (KSP) inhibitors with 2,3-fused indole scaffolds, *J. Med. Chem.*, **53**, 5054-5058.

¹¹¹ Y. Funayama, K. Nishio, K. Wakabayashi, M. Nagao, K. Shimoi, T. Ohira, S. Hasegawa, N. Saijo (1996). Effects of b- and g carboline derivatives of DNA topoisomerase activities, *Mutat. Res.*, **349**, 183-191.

¹¹² Christine L. Blackburn, Cordula Hopmann, Roman Sakowicz, Michael S. Berdelis, Lawrence S. B. Goldstein, and D. John Faulkner (1999). Adociasulfates 1-6, Inhibitors of Kinesin Motor Proteins from the Sponge *Haliclona* (aka *Adocia*) sp. *J. Org. Chem.*, **64**, 5565-5570

Tableau 1 Etudes des inhibiteurs de Eg5 en essais cliniques.

Etude en phase I des essais cliniques									
Inhibiteur	Firme	Phase Clinique	Statuts	Type de Cancer	Nombre de patients ; Age	Posologie	Effets Secondaires	Activité	
LY2523355	Kyowa Hakko Kirin/Eli Lilly	I	En Cours	TS, autre	51 pts ; > 16 a	2-3 doses ; cycle de 21 jours	Neutropénie, Neutropénie légère	ES > 6 cycles : 5 pts	
				TS, autre	54 pts ; > 18 a	Jours 1, 2, 3; cycle de 21 jours	Neutropénie légère	2 RP; ES > 3cycles : 13 pts	
Ispinesib	Cytokinetics	II	En Cours	TS	30 pts ; > 18 a	Jours 1, 8, 15; cycle de 28 jours	Neutropénie	ES > 6 cycles : 6/30 pts (20%)	
				Cancer du sein	16 pts ; 26-82 a	Jours 1, 15; cycle de 28 jours	Aspartate accru et alanine aminotransférases	3 RP; ES > 90 Jours: 4/15 pts (27%)	
				TS	24 pts ; 1-19 a	Jours 1, 8, 15; cycle de 28 jours	Neutropénie, Hyperbilirubinémie, Aspartate élevé et alanine aminotransférases	ES > 4 cycles: 3/24 pts (13%)	
				TS	24 pts ; 41-76 a	Tous les 21 jours + Docetaxel	Neutropénie, Neutropénie légère	ES > 18 semaines: 7 pts	
AZD4877	AstraZeneca	II	Arrêté	TS	16 pts ; 36-75 a	Tous les 21 jours + Capecitabine	Neutropénie	ES: 8/16 pts (50%)	
				TS	18 pts ; 45-75 a	Jours 1, 2; Tous les 2 semaines	Neutropénie, Neutropénie légère	ES > 8 semaines: 5/16 pts (31%)	
				TS	43 pts ; 39-83 a	Jours 1, ou Jours 1, 3, 5 par cycle	Neutropénie, Embolie pulmonaire, Inflammation muqueuse, Neutropénie légère	ES > 12 semaines: 7/41 (17%)	
				TS, lymph	62 pts ; 44-77 a	Jours 1, 4, 8, 11; cycle de 21 jours	Neutropénie	ES > 12 semaines: 2/16 pts (13%)	
ARRY-520	Array BioPharma	II	En Cours	LMA	30 pts ; 23-84 a	Jours 1, 2, 3; cycle de 2 semaines	Stomatite, Hyperbilirubinémie, Dishydrrose palmo- plantaire	Pas de remissions ou de réponses	
				Myélome Multiple	31 pts ; 43-79 a	Jours 1, 2; Tous les 2 semaines	Neutropénie, Neutropénie légère, Mucosite, Désordre néovasculaire cornéen	3 CR; 1 RM; ES > 10 mois 4/31 pts (13%)	
				LMA, SMD	36 pts ; 21-88 a	1 Jour ou Jours 1, 3, 5 par cycle	Mucosite, Dermate exfoliative, Syndrome palmoplantaire, Hyperbilirubinémie	1 RP; ES: 10/34 pts (29%)	
				Myélome Multiple	20 pts ; 43-80 a	Jours 1, 2, 15, 16; cycle de 28 jours + Carfilzomib	Pneumonie	1 proche CR, 6 RP, 5 RM	
SB-743921	Cytokinetics	I/II	En Cours	Myélome Multiple	28 pts ; 31-79 a	Jours 1, 2, 15, 16 ou 1, 15; cycle de 28 jours + Bortezomib	Rien à forte dose	>RP: 8/19 pts (42%); 2 RM	
				TS, lymph	44 pts ; 32-80 a	Tous les 21 jours	Neutropénie	ES > 4 cycles: 6/41 pts (15%)	
MK-0731	Merck & Co,	I	Arrêté	TS	43 pts ; 23-75 a	Tous les 21 jours	Neutropénie	ES > 5 mois: 4/22 pts (18%)	
ARQ 621	ATQuile	I	En Cours	TS	48 pts ; 28-82 a	1 fois par semaine	Fatigue, Hémolyse intravasculaire, Nausée, Maux de tête, Neuropathie sensorielle périphérique	ES > 4 mois: 6/29 pts (21%)	
EMD534085	Merck-KGaA	I	Arrêté	TS	44 pts ; 27-86 a	Tous les 21 jours	Neutropénie, syndrome coronarien aigu	ES > 4 mois: 10/44 pts (23%)	

TS Tumeurs Solides, Lymph Lymphome, LMA leucémie myéloïde aiguë, SMD syndrome myéloïde aiguë, pts patients, a année, mo mois, CR Complète Rémission, RP Réponse partiel, RM Réponse Minimal, ES Etat stable

¹¹³ Wakui H, Yamamoto N, Kitazono S, Mizugaki H, Nakamichi S, Fujiwara Y, Nokihara H, Yamada Y, Suzuki K, Kanda H, Akinaga S, Tamura T(2004). A phase 1 and dose-finding study of LY2523355 (Ispinesib), an Eg5 inhibitor, in Japanese patients with advanced solid tumors, *Cancer Chemother Pharmacol.*, **74**, 15-23.

Conception

Notre travail consiste en la synthèse de nouveaux composés susceptibles d'inhiber la kinésine humaine Eg5 et de bloquer ainsi le développement des cellules cancéreuses.

La recherche de nouveaux ligands potentiels de la kinésine Eg5 est effectuée selon un mode de conception rationnel fondé sur l'analyse de la structure tridimensionnelle des complexes protéines/ligands ou «*structure-based drug design*» (Fig.40). Ces travaux sont réalisés en collaboration avec la plateforme de modélisation moléculaire par le Docteur Amaury Farce. Ces travaux sont réalisés en utilisant les outils de la modélisation moléculaire par la mise en œuvre de méthodes «*de novo*». L'ensemble des informations recueilli au travers de logiciels très performants permettront l'obtention d'un modèle statistiquement significatif destiné à la conception et à la prédiction des activités biologiques de nouvelles molécules avant d'envisager leur synthèse chimique.

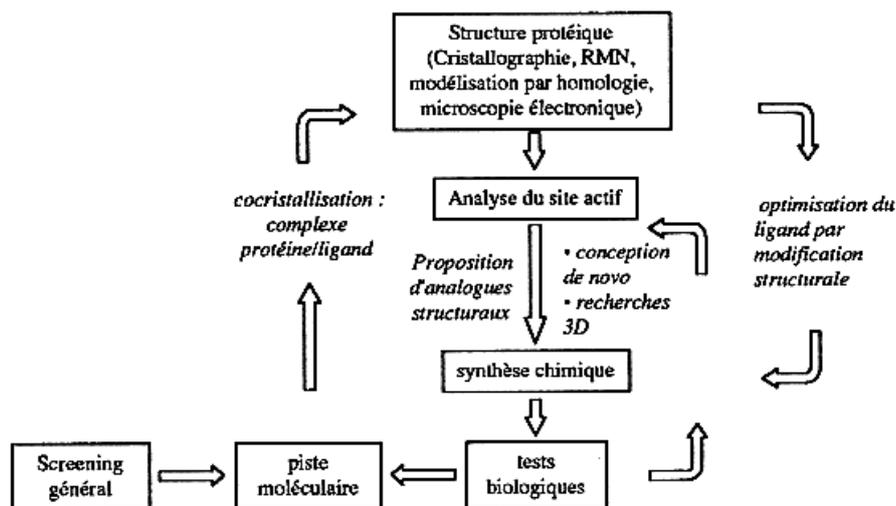


Figure 40 Structure-based drug design.

Pour l'étude de nos composés, la méthode de conception «*de novo*» a été privilégiée. Cette technique fonctionne le plus souvent par une minimisation énergétique qui permet de positionner et d'orienter les fragments moléculaires dans le site protéique de manière à optimiser leurs interactions avec la cible. Les fragments sont ensuite enchaînés les uns aux autres de manière semi-automatique pour construire des molécules entières (Fig.41). L'assemblage de ces fragments peut tenir compte de règles simples de synthèse organique et de l'expertise chimique du laboratoire pour intégrer une notion de faisabilité chimique dans l'élaboration des ligands.

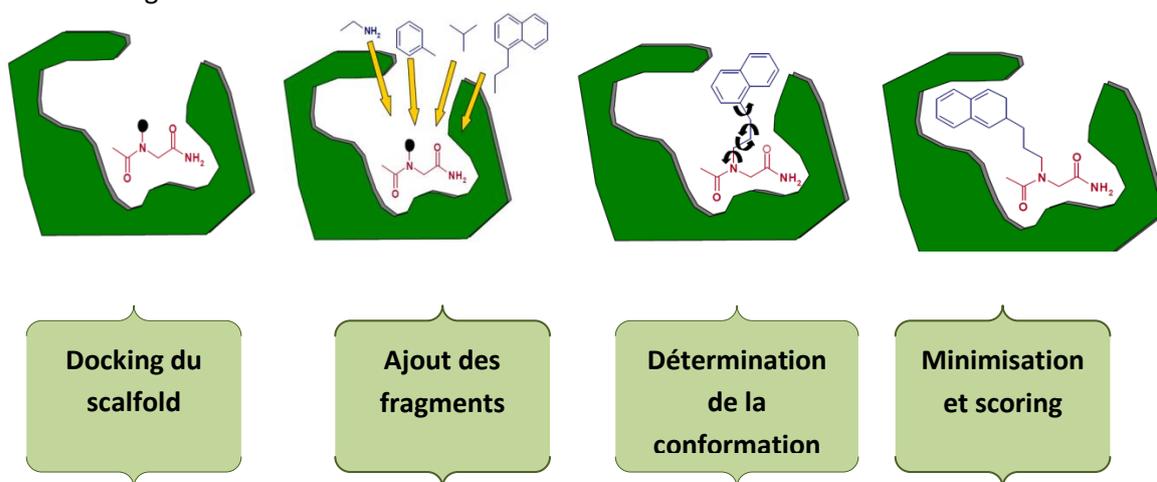


Figure 41 Approche Structurale Basée sur la méthode «*de novo*».

Le regroupement de nombreuses données extraites de la Protéin Data Bank (PDB), nous a permis d'isoler le site allostérique de la kinésine humaine Eg5 et de déterminer les acides aminés clés responsables de l'interaction protéine/ligands (Figure 42). Ces points d'ancrage peuvent être répertoriés de la façon suivante :

- une poche hydrophobe constituée par la Leu 160 et la Phe 239,
- une poche hydrophobe constituée par la Tyr 211, la Pro 137 et le Trp 127,
- deux acides aminés chargés négativement représentés par l'Asp 130 et le Glu 116,
- un acide aminé chargé positivement représenté par l'Arg 119.

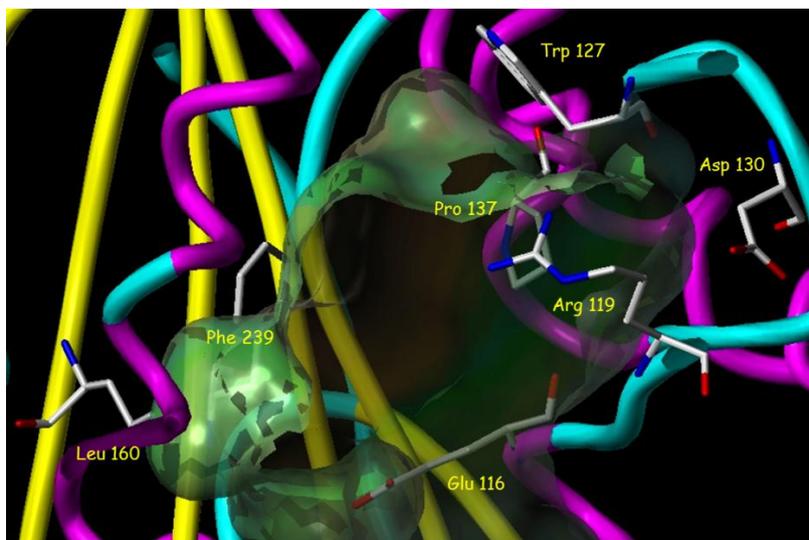


Figure 42 Acides aminés clés du site allostérique de Eg5.

Pour la réalisation de la méthode « *de novo* », nous avons envisagé d'utiliser comme « *scaffold* » de départ, un hétérocycle dont le laboratoire a une certaine expertise chimique : la quinazolin-4-one. En effet, des travaux antérieurs dans le cadre d'un projet visant l'inhibition de la polymérisation de la tubuline ont mis en évidence que plusieurs structures, basées sur le motif quinazolin-4-one (Fig.43-A,C) ou son analogue benzothiadiazine (Fig.43-B), se sont révélées très intéressantes¹¹⁴. De plus, le laboratoire a mis au point une stratégie simple et efficace menant aux imidazo[1,5-*a*]quinazolin-5-(4*H*)-ones (Fig.43-D)¹¹⁵ et aux structures très originales de type E¹¹⁶.

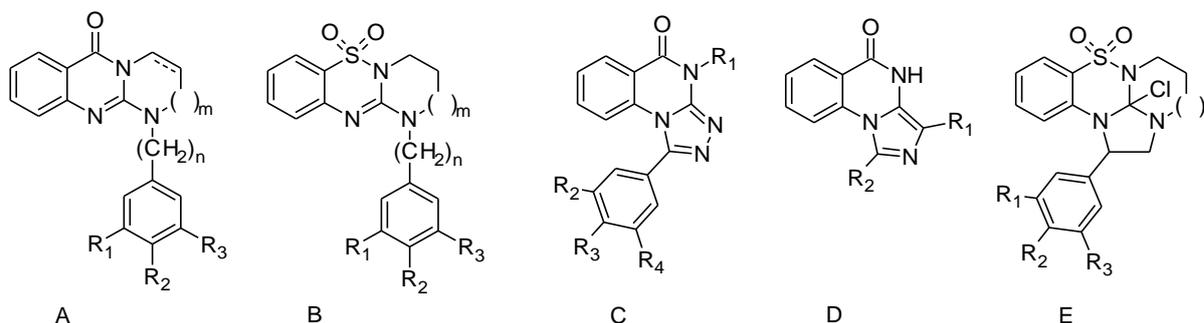


Figure 43 Inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline conçus au laboratoire.

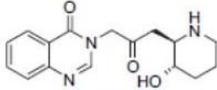
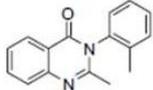
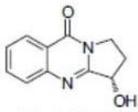
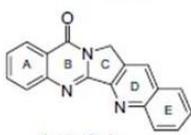
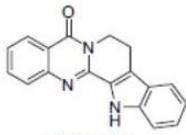
¹¹⁴ Vérones Valérie (2011). Conception, synthèse et évaluation pharmacologique de nouveaux perturbateurs du fuseau mitotique, thèse effectuée au laboratoire, en cours de publication

¹¹⁵ Flavia Jankowski, Valérie Verones, Nathalie Flouquet, Pascal Carato, Pascal Berthelot, Nicolas Lebegue (2010). Efficient microwave-assisted two-step procedure for the synthesis of 1,3-disubstituted-imidazo[1,5-*a*]quinazolin-5-(4*H*)-ones, *Tetrahedron*, **66**, 1, 128-133

¹¹⁶ Valerie Verones, Nathalie Flouquet, Amaury Farce, Pascal Berthelot, Nicolas Lebegue (2014). Unexpected Heteroannulation and Chlorination of Benzothiadiazine Derivatives Mediated by DDQ, *Synthesis*, **46**,2, 235-241.

De nombreuses structures naturelles ou synthétiques porteuses de l'hétérocycle quinazolin-4-one sont aussi décrites dans la littérature pour leurs différentes activités thérapeutiques telles décrites dans le tableau ci-dessous¹¹⁷ (Tab.2):

Tableau 2 Quinazolinones retrouvées dans la littérature avec leurs activités thérapeutiques.

Natural/synthetic quinazolinones	Activity
 <p>febrifugine</p>	Anti-malarial ingredient in a traditional Chinese herbal remedy effective against malaria
 <p>methaqualone</p>	Sedative-hypnotic
 <p>metolazone</p>	Diuretic
 <p>(-)-vasicinone</p>	Anti-tumor, bronchodilating, hypotensive, anthelmintic, anti-anaphylactic used in the Indian ayurvedic system of medicine as a remedy for cold, cough, bronchitis, rheumatism, phthisis, and asthma
 <p>luotonin A</p>	Anti-tumor cytotoxic toward the murine leukemia P-388 cell line (IC ₅₀ 1.8 µg/mL) naturally occurring human DNA topoisomerase I poison (IC ₅₀ 5.7–12.6 µmol/mL), activity like camptothecin
 <p>rutaecarpine</p>	Strong analgesic, anti-emetic, astringent, anti-hypertensive, uterotonic, TCDD-receptor, antinociceptive, anti-inflammatory, and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitory activities
 <p>tryptanthrin</p>	Antibiotic

En fonction de l'ensemble de ces observations, la quinazolin-4-one peut donc être considérée comme une structure privilégiée pour l'élaboration de molécules bioactives et c'est pourquoi notre choix s'est porté sur cet hétérocycle pour la conception de nouveaux inhibiteurs potentiels de la kinésine Eg5. Le principe de la méthode « *de novo* » consiste donc à positionner la quinazolin-4-one dans le site allostérique de Eg5 et de la substituer correctement afin d'optimiser les interactions avec les acides aminés clés du site actif selon la représentation schématique suivante (Fig.44.).

¹¹⁷ Santosh B. Mhaske, Narshinha P. Argade (2006). The chemistry of recently isolated naturally occurring quinazolinone alkaloids, 62, 9787-9826.

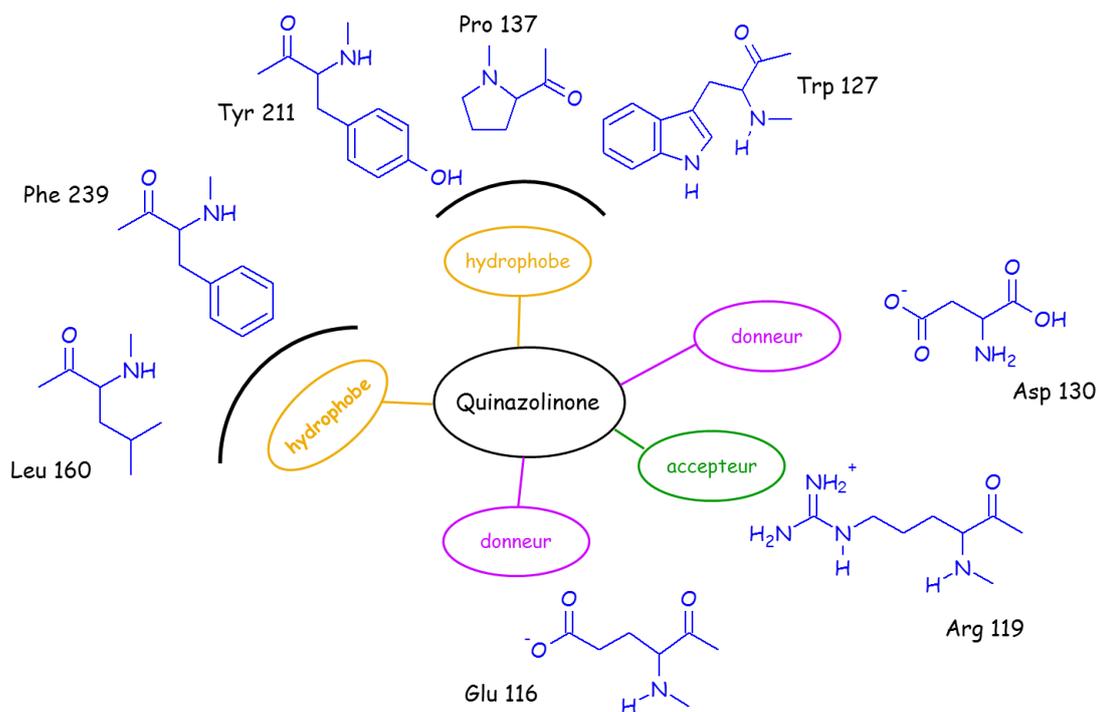
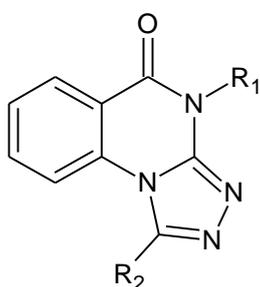
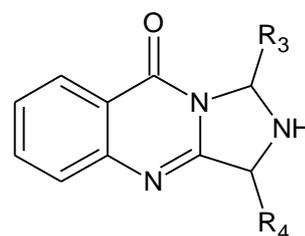


Figure 44 Orientation des fragments moléculaires dans le site allostérique de la kinésine Eg5.

Les deux familles identifiées par la méthode « *de novo* » sont représentées par des structures tricycliques de type [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-one et 1,3-dihydroimidazo[5,1-*b*]quinazolin-9-one différemment substituées afin de combler le site allostérique de la kinésine humaine Eg5.



[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-one



1,3-dihydroimidazo[5,1-*b*]quinazolin-9-one

1. Série [1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

Afin d'optimiser les interactions avec les acides aminés clés, cet hétérocycle doit être fonctionnalisé par des groupements donneurs ou accepteurs de liaisons hydrogènes (Fig.45):

- Une chaîne de type aminoalkyle (ou aminobenzyle) portée par l'azote de la quinazolinone.
- Un aryle ou hétéroaryle différemment fonctionnalisé (fonction hydroxyle, amine ou carboxylate), porté par le triazole.

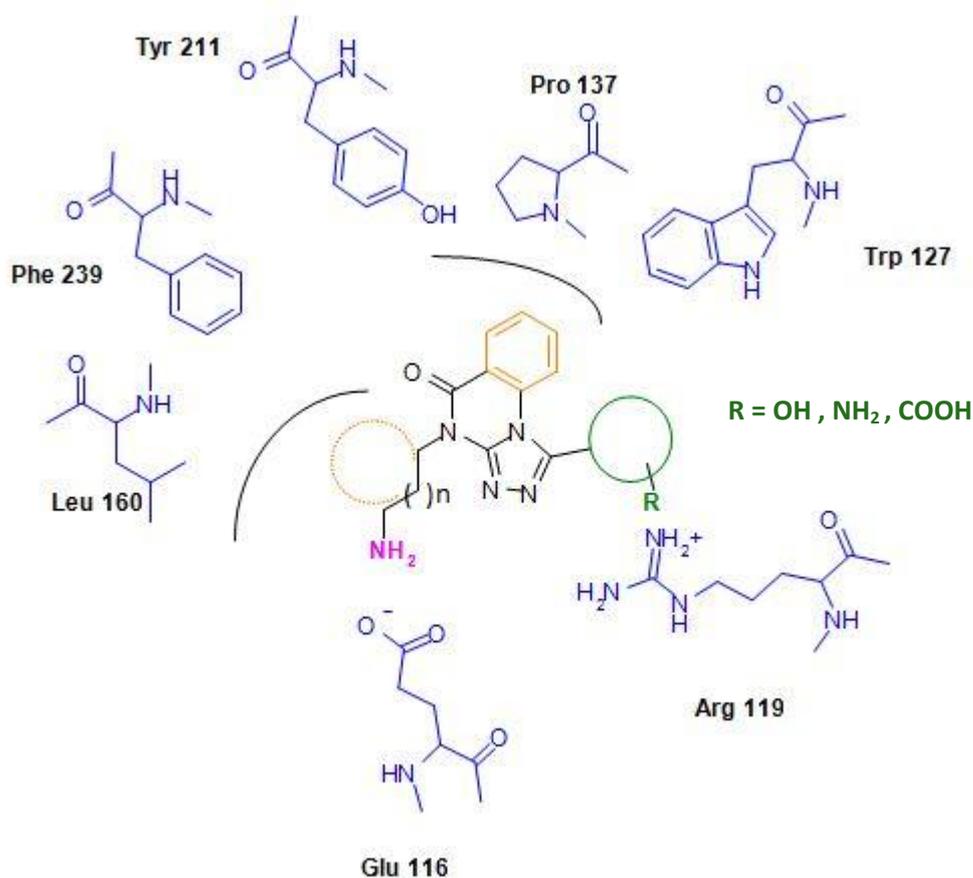


Figure 45 Structure chimique de la famille triazoloquinazolinone.

Nous avons envisagé dans cette série deux sous-familles structurales, selon le type de substitution sur le triazole du tricycle, et réalisé des études de docking afin de vérifier si ces molécules sont capables de se positionner correctement dans le site allostérique.

1.1. Sous famille de type 1-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

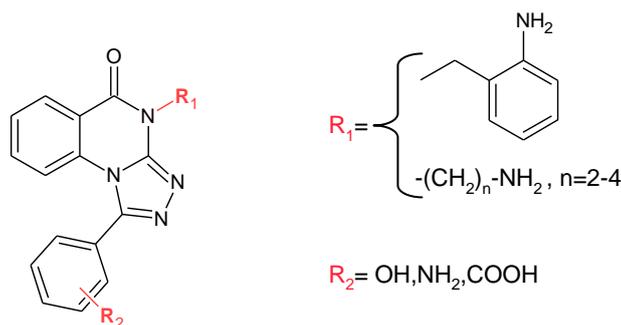


Figure 46 Structure des triazoloquinazolinones.

Les études de docking (fichier PDB : 2GM1) ont été réalisées avec les composés substitués soit par une chaîne 2-aminobenzyle (A) ou une chaîne 3-aminopropyle (B), porteurs tous les deux d'une fonction carboxylique en position 2- de l'aryle du triazole (Fig.47). Quels que soit les composés, l'amine primaire de la chaîne aminoalkyle ou aminobenzyle interagit bien avec le Glu 116 soit par une liaison hydrogène (aminobenzyle) ou par une liaison ionique (aminopropyle). De même, l'acide carboxylique, sous forme carboxylate au pH physiologique, réalise bien une liaison de type ionique avec l'arginine 119 chargée positivement. Le positionnement du pharmacophore triazoloquinazolinone diffère en fonction du type de substitution mais les noyaux aromatiques viennent combler les deux poches hydrophobes constituées par les résidus Leu 160 et Phe 239 d'un coté et Pro 137, Leu 140, Leu 214, Tyr 211, Val 210 et Trp 127 de l'autre (Fig.47).

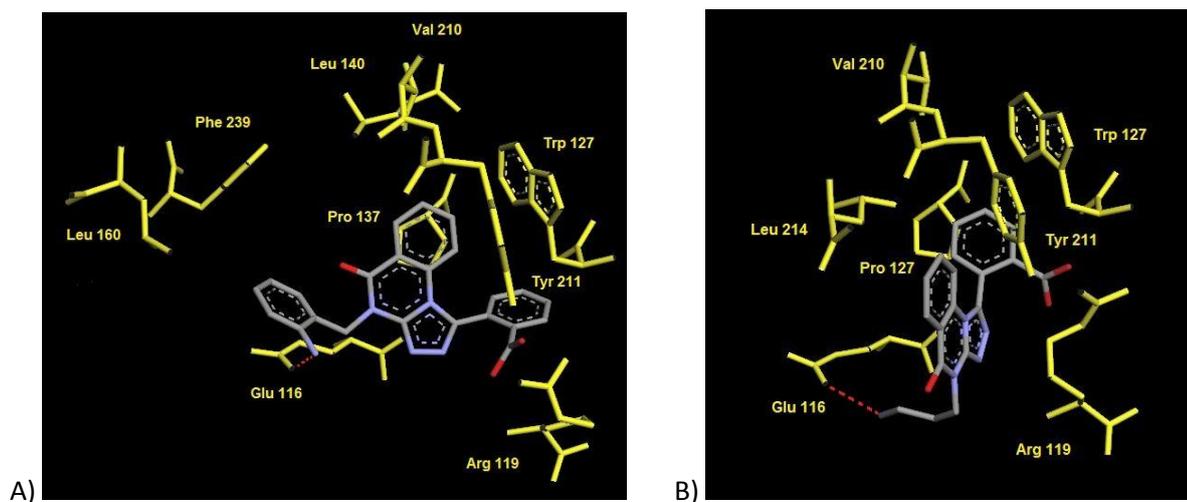


Figure 47 Etude de docking en série 1-phényl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

1.2. Sous famille de type 1-méthyltriazolo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

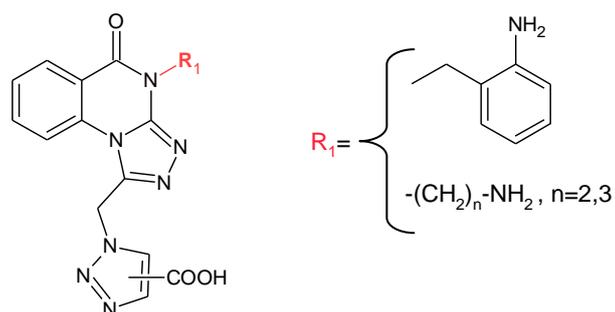


Figure 48 Structure des triazolométhyltriazoloquinazolinones.

Les études de docking sont illustrées par les molécules porteuses d'un groupement 2-aminobenzyle au niveau de l'azote de la quinazolinone et d'un méthyltriazole substitué par une fonction carboxylique en position 4- (A) ou 5- (B) (Fig.49).

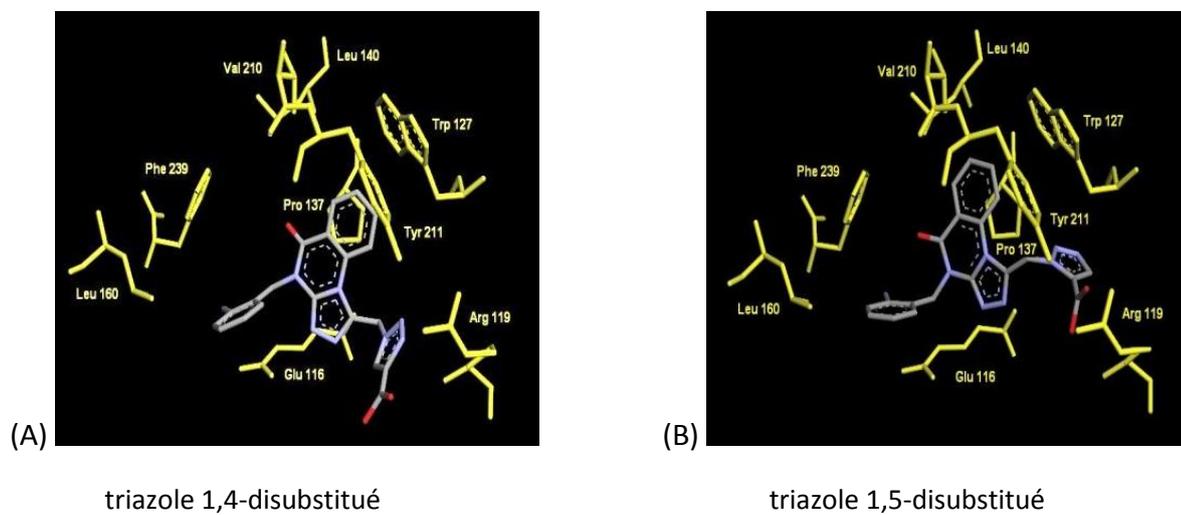


Figure 49 Etude de docking en série 1-méthyltriazolo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5one.

Quels que soit le composé, le noyau aromatique de la quinazolinone se positionne dans la poche hydrophobe constituée par la Pro 137, la Tyr 211 et le Trp 127. L'amine primaire du groupement aminobenzyle interagit bien avec le Glu 116 et son noyau aromatique effectue une interaction hydrophobe avec la Leu 160 et la Phe 239. En ce qui concerne l'interaction entre l'acide carboxylique et l'Arg 119, seul le composé dont le triazole est substitué en 1,5- permet de réaliser cette liaison (Fig.49).

2. Série 1,3-dihydroimidazo[5,1-b]quinazolin-9-one.

Une deuxième série de composés a été envisagée, afin de diversifier et d'exemplifier notre chimiothèque. Nous avons entrepris la synthèse de tricycles originaux dans lesquels la quinazolin-4-one est condensée avec un cycle dihydroimidazole, formant ainsi des structures 1,3-dihydroimidazo[5,1-b]quinazolin-9-ones.

Ces composés peuvent être considérés comme des molécules issues d'une restriction conformationnelle de l'ispinesib, leur conférant ainsi des degrés de liberté moindres.

Ces composés comportent dans leur structure deux carbones asymétriques dont il sera nécessaire d'étudier leur stéréochimie afin d'orienter correctement :

- Les groupements aryles ou aryalkyles, substituants de la position 1 du tricycle, vers l'une des poches hydrophobes du site actif.
- La chaîne aminoalkyle, portée par la position 3 du tricycle, vers le Glu 116 (Fig.50).

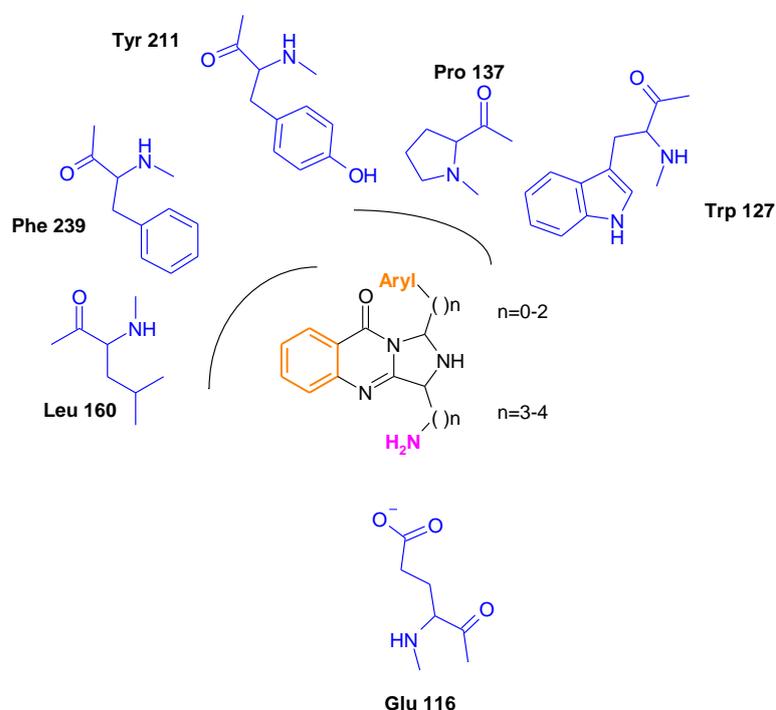
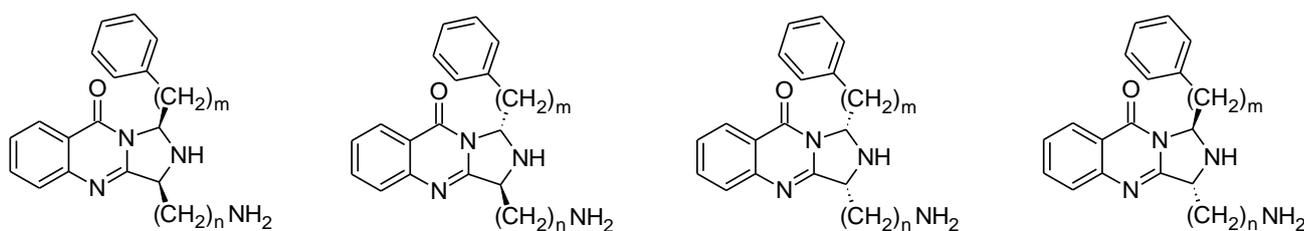


Figure 50 Structure chimique de la famille dihydroimidazoquinazolinone.

La synthèse de ce type de tricycle peut conduire à la formation de quatre stéréoisomères de configuration « *syn*- » ou « *anti*- ». La configuration absolue des carbones asymétriques dépendra de la nature de l'acide aminé de départ, porteur de la chaîne aminoalkyle (ornithine ou lysine) de configuration *D* ou *L*, représentant l'élément clé de la stratégie de synthèse qui sera développé dans le chapitre suivant.



Conformère <i>syn</i> -	Conformère <i>anti</i> -	Conformère <i>syn</i> -	Conformère <i>anti</i> -
n=3 <i>L</i> -ornithine	n=3 <i>L</i> -ornithine	n=3 <i>D</i> -ornithine	n=3 <i>D</i> -ornithine
n=4 <i>L</i> -lysine	n=4 <i>L</i> -lysine	n=4 <i>D</i> -lysine	n=4 <i>D</i> -lysine
m=0-1	m=0-1	m=0-1	m=0-1

Figure 51 Représentations des différents stéréoisomères.

Les études de docking (Fig.52) sont illustrées par les molécules de configuration « *anti* », substituées par un groupement benzyle en position 1 du tricycle et une chaîne 4-aminopropyle (ornithine) en position 3.

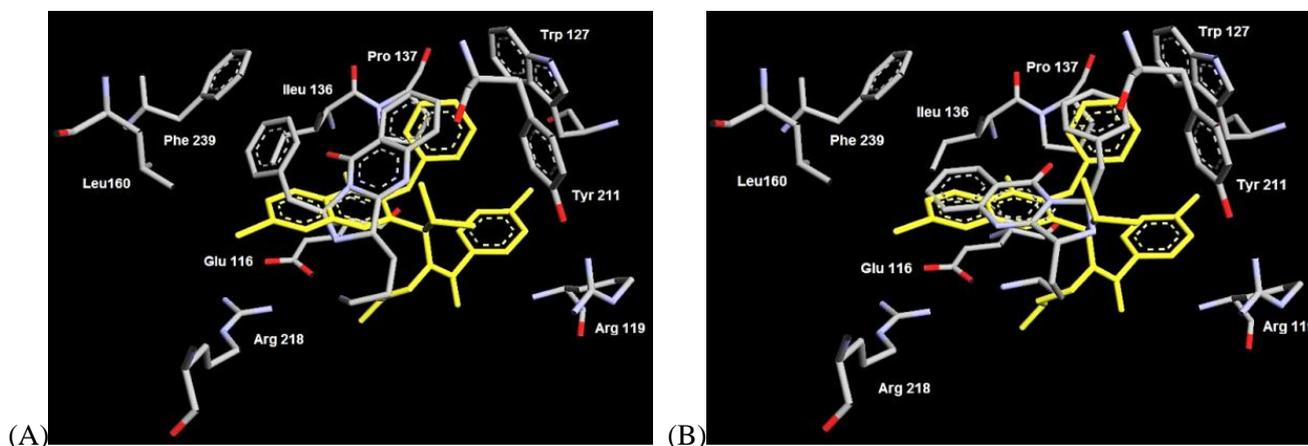


Figure 52 Etude de docking en série dihydroimidazoquinazolinone.

Le conformère « *anti* » obtenu à partir de la *L*-ornithine (A) se positionne de façon à orienter le noyau phényle de la quinazolinone dans la poche hydrophobe constituée par la Pro137, le Trp127 et la Tyr211 et la chaîne aminopropyle vers le Glu116 de manière similaire, respectivement, au groupement benzyle et à la chaîne aminopropyle de l'ispinesib représenté en jaune. Par contre, le groupement benzyle du composé se positionne plus haut dans la poche hydrophobe constituée par la Leu160, la Phe239 et l'Ileu136 que le noyau chlorophényle de l'ispinesib qui semble, en plus, effectuer une interaction de type π -cation avec l'Arg218.

L'autre conformère « *anti* », obtenu à partir de la *D*-ornithine (B), se positionne pratiquement de la même manière que l'ispinesib en respectant trois des quatre contraintes du modèle. En effet, seule l'interaction avec l'Arg119 n'est pas respectée, alors que le groupement toluyle de l'ispinesib réalise une interaction de type π -cation avec celle-ci.

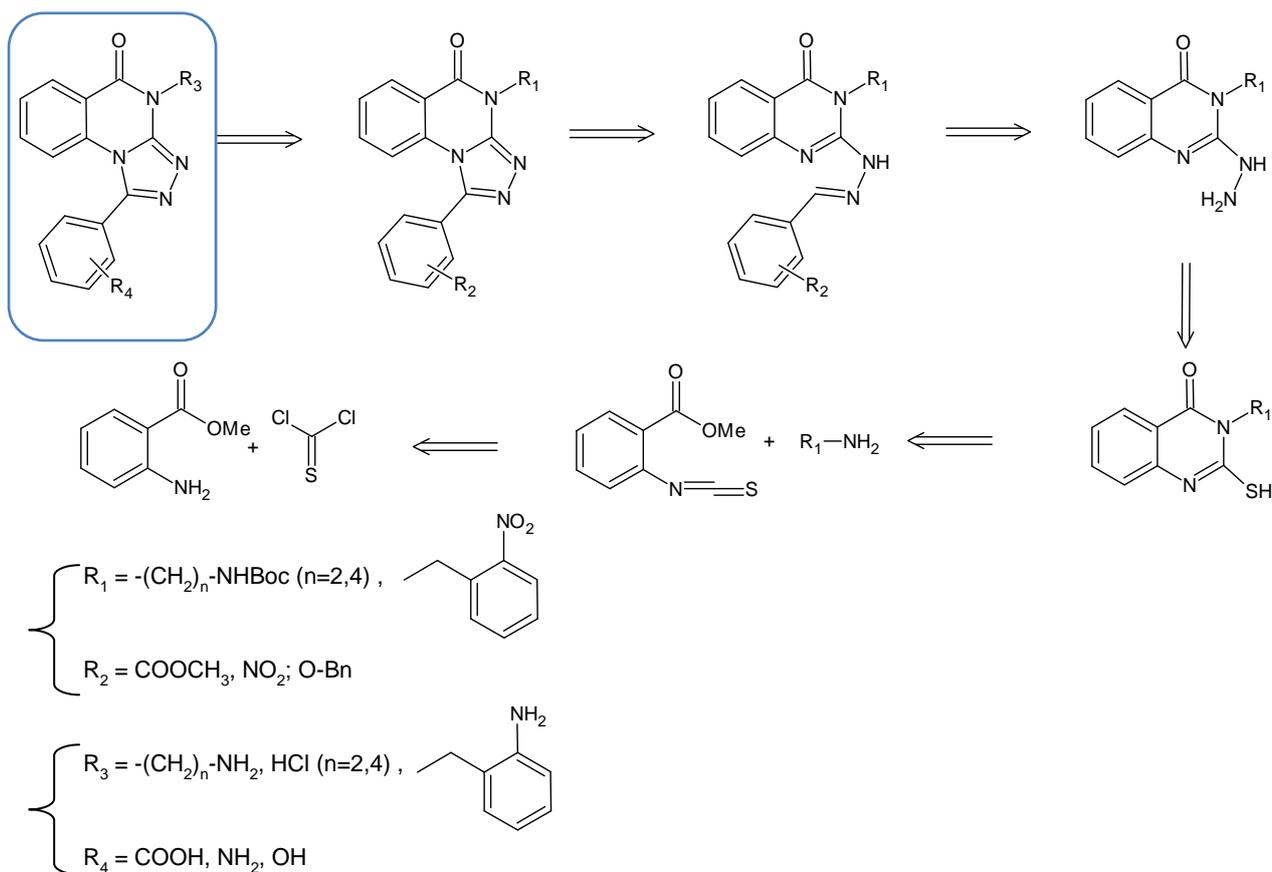
Lors de la synthèse de ces composés, il sera donc nécessaire d'isoler chacun des diastéréoisomères de configuration « *anti* », mais aussi ceux de configuration « *syn* », dont les études de docking n'ont pas été réalisées, afin de les tester séparément et de conclure sur la validité du modèle avant d'entreprendre des étapes d'optimisation.

Stratégie de synthèse
et résultats
pharmacologiques

1. Série 1 : Synthèse des dérivés de type 1-phényl-triazoloquinazolinone.

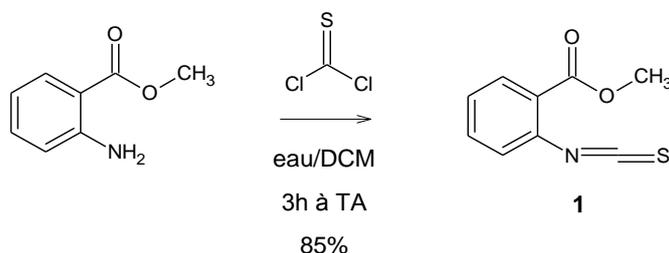
Les premiers ligands potentiels de la kinésine humaine Eg5 sont porteurs du pharmacophore de type triazoloquinazolinone dont la synthèse est décrite dans la littérature. La préparation de ce type de composé se résume en une suite de condensation, substitution et cyclisation à partir de l'antranilate de méthyle. Les premières étapes mènent à la formation d'hydrazinoquinazolinones substituées en 3 soit par une chaîne aminoalkyle protégée soit par un groupement nitrobenzyle.

Les étapes suivantes font réagir la 2-hydrazinoquinazolinone avec différents aldéhydes pour ensuite cycliser en présence d'un oxydant (FeCl_3 , $\text{Pb}(\text{OAc})_4$). Les étapes finales consistent à libérer les fonctions protectrices et conduire aux molécules désirées.



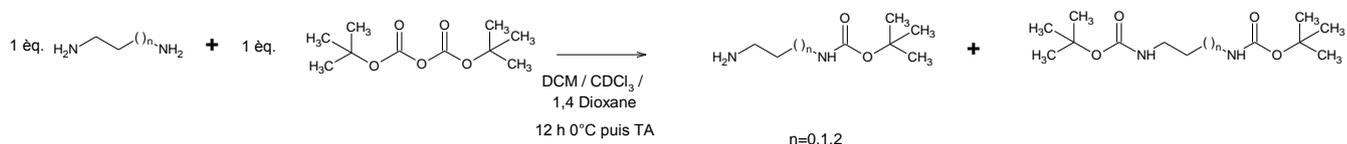
1.1. Synthèse du 2-isothiocyanatobenzoate de méthyle.

Cette première étape de substitution nucléophile consiste à activer la fonction amine de l'antranilate de méthyle avec le thiophosgène, dans un mélange eau/dichlorométhane à température ambiante, pour conduire à l'isothiocyanate. Le composé est utilisé sans purification ultérieure dans l'étape suivante¹¹⁸.

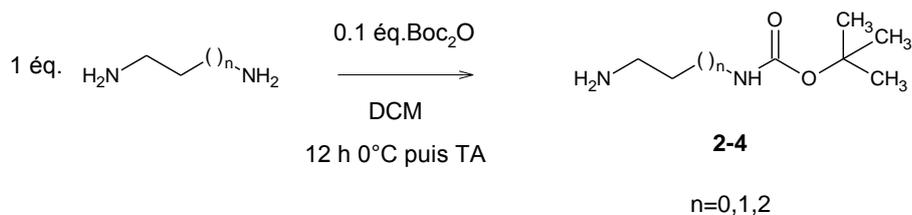


1.2. Protection des diaminoalcanes.

Cette réaction est très décrite dans la littérature. Des premiers essais de protection ont été réalisés avec des quantités équimolaires de diamines et de Boc₂O. Ces réactions effectuées dans divers solvants (dioxane, dichlorométhane ou chloroforme) ont conduit à l'obtention d'un mélange d'amines mono et di-protégées.



Selon Dan Muller, la monoprotection des diaminoalcanes par un groupement tert-butoxycarbonyle s'effectue dans un volume important de dichlorométhane à 0°C par addition d'anhydride de Boc sur un large excès de diaminoalcane¹¹⁹. Le produit d'intérêt est récupéré par extraction (Eau/DCM), tandis que l'excès de diamine reste en solution aqueuse. Nos différents rendements sont calculés à partir du réactif limitant le dicarbonate de di-tert-butyle.



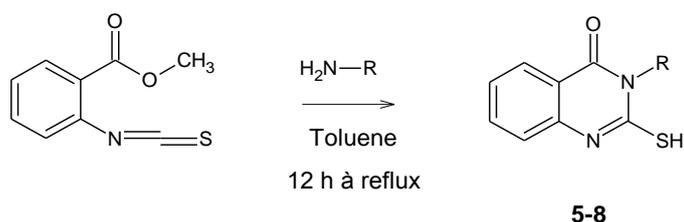
Molécules	n	Rdt
2	0	98%
3	1	88%
4	2	98%

¹¹⁸ Gianluca Calestani†, Laura Capella, Rino Leardini, Matteo Minozzi, Daniele Nanni, Romina Papa, Giuseppe Zanardi (2001). Synthesis and X-ray characterisation of a new polycondensed heterocycle obtained by a novel Mn(III)-mediated cascade reaction of 2-cyanophenyl isothiocyanate. *Tetrahedron*, **57**, 33, 7221–7233

¹¹⁹ Dan Muller, Irena Zeltser, Gal Bitan, and Chaim Gilon (1997). Building Units for N-Backbone Cyclic Peptides. Synthesis of Protected N^α-(ω-Aminoalkyl)amino Acids and N^α-(ω-Carboxyalkyl)amino Acids. *J. Org. Chem*, **62**, 411-416

1.3. Synthèse des dérivés 2-sulfanylquinazolinones.

Les diaminoalcanes protégés ou la 2-nitrobenzylamine commerciale sont portés au reflux du toluène avec l'isothiocyanatobenzoate de méthyle, et forment des intermédiaires thio-urées non isolés qui subissent une cyclisation intramoléculaire pour former les sulfanylquinazolinones correspondantes.

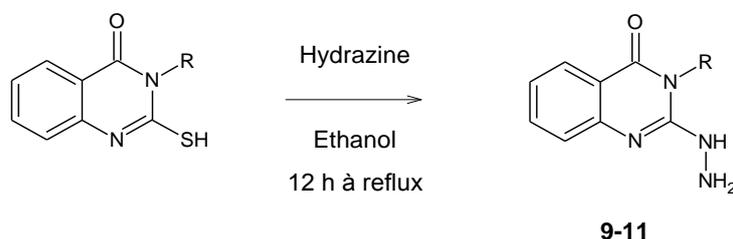


Les rendements sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Molécules	R	Rendement
5	-(CH ₂) ₂ -NH ₂ Boc	70%
6	-(CH ₂) ₃ -NH ₂ Boc	75%
7	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Boc	70%
8	2-nitrobenzyle	83%

1.4. Synthèse des dérivés hydrazinoquinazolinones.

Cette étape de substitution nucléophile s'effectue dans l'éthanol à reflux entre les sulfanylquinazolinones et un large excès d'hydrazine¹²⁰.

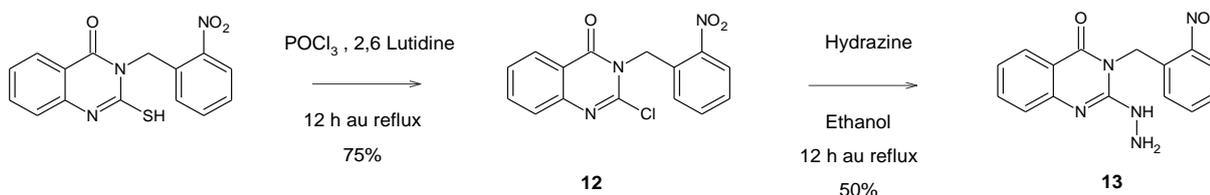


Les rendements sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Molécules	R	Rendement
9	-(CH ₂) ₂ -NH ₂ Boc	70%
10	-(CH ₂) ₃ -NH ₂ Boc	91%
11	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Boc	75%

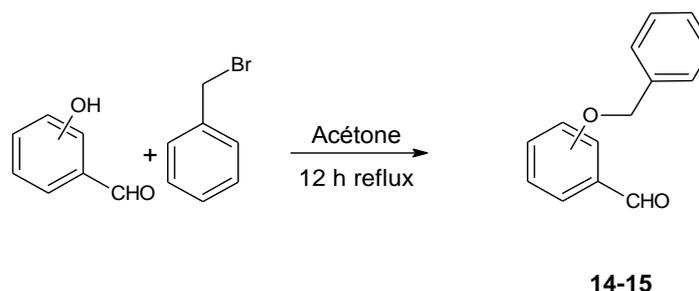
Pour le composé substitué par le groupement nitrobenzyle, le thiol ne semble pas assez nucléofuge pour effectuer la réaction de substitution avec l'hydrazine et conduit essentiellement à la formation de produits secondaires. Il a été envisagé de remplacer le thiol par un atome de chlore plus nucléofuge. La réaction s'effectue dans le POCl₃ à reflux, en présence catalytique de 2,6-Lutidine. La substitution par l'hydrazine est ensuite réalisée dans les conditions précédentes et conduit à la formation du composé **13** avec un rendement de 50 %.

¹²⁰ Kottke, Kuehmstedt (1980). Iodine-substituted 2 hydrazino-3-phenylchinazol-4-ones and their cyclization products. *Pharmazie*, **35**, 12, 800 – 801.



1.5. Protection des hydroxybenzaldéhydes.

L'étape consiste à protéger la fonction phénol sous forme d'éther benzyle par substitution d'ordre 1. La réaction s'effectue dans des conditions bien connues en présence de K_2CO_3 et de bromure de benzyle au reflux de l'acétone¹²¹.

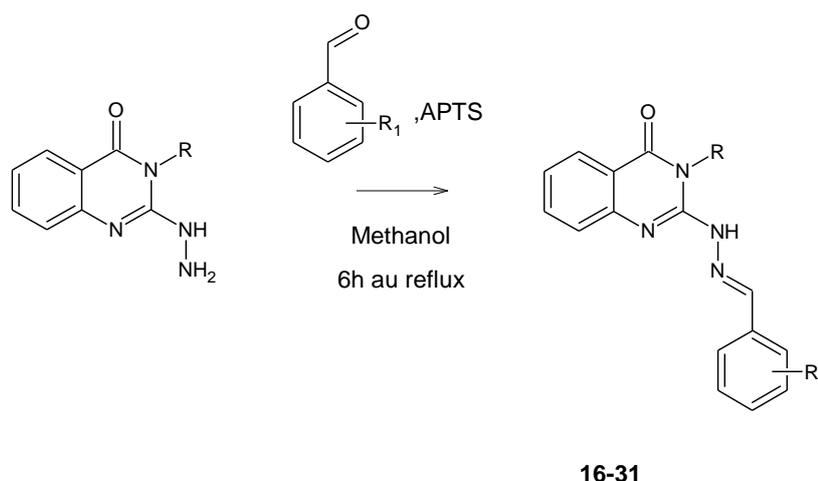


Les rendements sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Molécules	Position	Rendement
14	2	95%
15	3	80%

1.6. Synthèse des dérivés d'hydrazone.

Les hydrazines sont condensées avec différents benzaldéhydes au reflux du méthanol, en présence d'une quantité catalytique d'APTS. Les hydrazones sont isolées sous une seule forme d'isomère géométrique non déterminé après cristallisation dans le milieu réactionnel.

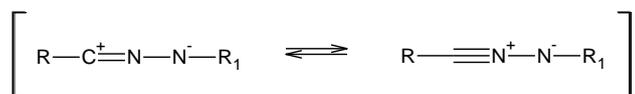


Les rendements en fonction des groupements R et R1 sont présentés avec ceux de la réaction suivante de cyclisation.

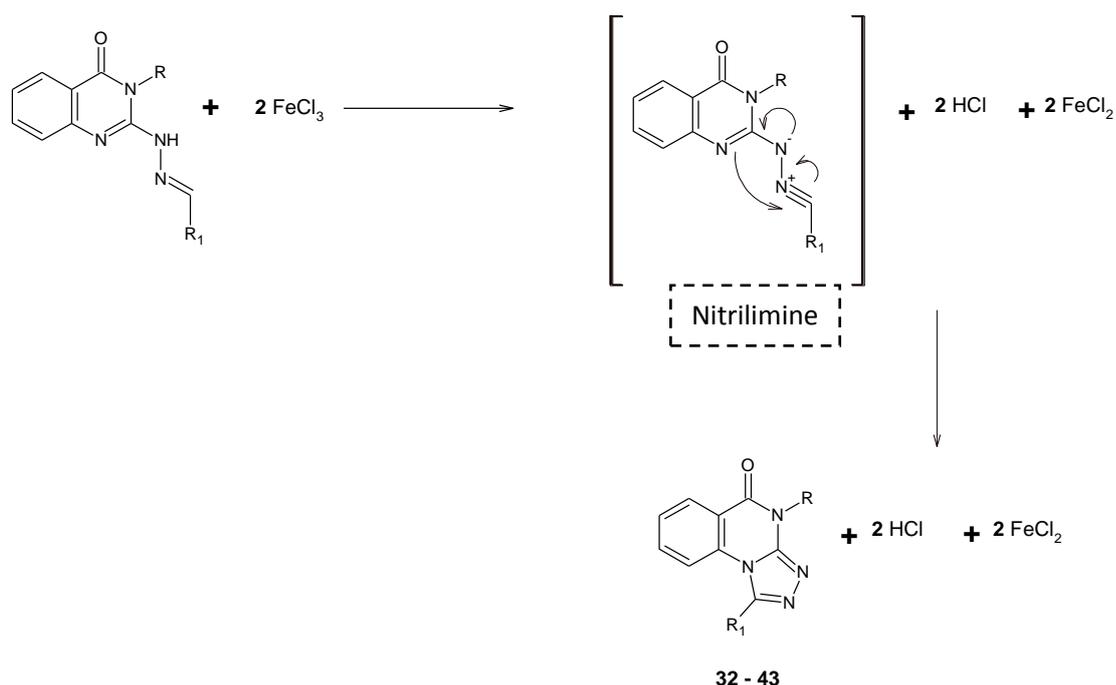
¹²¹ Sajal Kumar Das, Gautam Panda (2008). β -Hydroxy- α -tosyloxy esters as chiral building blocks for the enantioselective synthesis of benzo-annulated oxa-heterocycles: scope and limitations. *Tetrahedron*, **64**, 19, 4162–4173

1.7. Cyclisation en triazoloquinazolinone.

La cyclisation en triazoloquinazolinone à partir de l'hydrazone passe par un intermédiaire réactionnel de type nitrilimine. Cette synthèse est décrite dans la littérature depuis 1960. La nitrilimine est un système de trois atomes auxquels quatre électrons π sont distribués. Sa structure est retrouvée sous deux formes dans la littérature¹²².



De nombreux agents existent pour effectuer cette réaction (BR_2 , AcOH ; FeCl_3 ; $\text{Pb}(\text{OAc})_4$...). Les premiers essais d'électro-cyclisation ont été menés en présence de chlorure de Fer III et suivent ce schéma réactionnel¹²³.

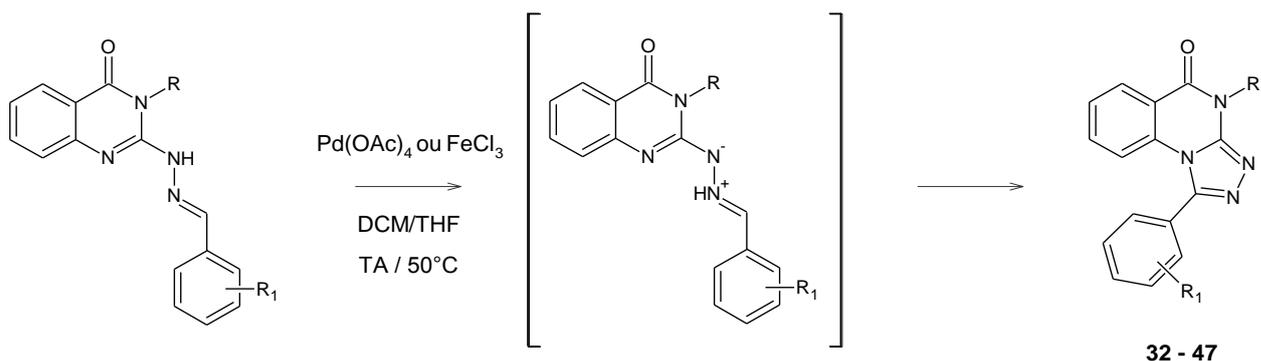


Comme précédemment dit, la cyclisation oxydative de l'hydrazone est réalisée en présence de Chlorure de Fer III, dans le tétrahydrofurane. Cependant, ce réactif ne peut être utilisé que pour les dérivés substitués par le groupement nitrobenzyle. En effet, lors de la réaction il y a libération d'HCl en quantité suffisante pour déprotéger les composés substitués par une chaîne aminoalkyle protégée par un groupement tertbutoxycarbonyle et générer les amines primaires libres dont la récupération et la purification sont difficiles. D'autres agents oxydants (Chloranil, DDQ) ont été utilisés et il s'est avéré que le tétraacétate de plomb permet l'obtention quantitative des composés d'intérêt. Malgré la toxicité du plomb, ce réactif sera utilisé systématiquement lors des réactions de cyclisation oxydative des dérivés protégés par un groupement Boc.

¹²² Shiho, D.; Tagami, S. (1960). *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 4044.

¹²³ Richard N. Butler (1984). Comparative reactions of nitrogen compounds with the isoelectronic series mercury(II), thallium(III), and lead(IV) acetates. *Principles of oxidation reactions. Chem. Rev.* **84**, 249-276

Le schéma réactionnel est présenté ci-dessous :



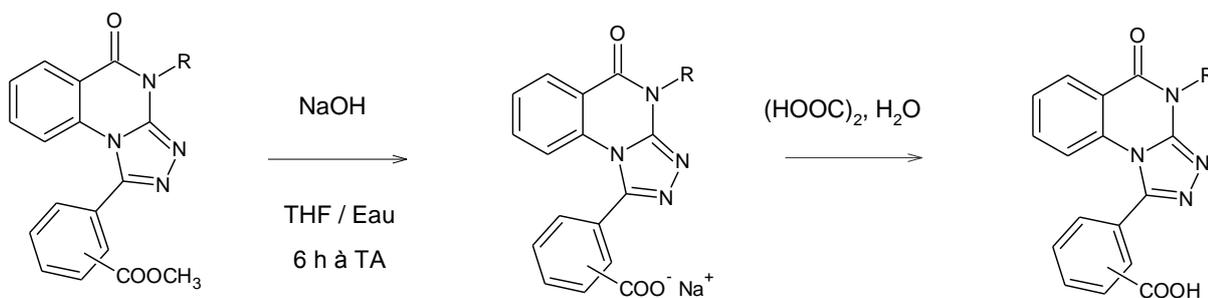
Les rendements sont présentés dans le tableau ci-dessous :

R	R ₁	Hydrazone		Cyclisation	
		N°	(Rendement)	N°	(Rendement)
-(CH ₂) ₂ -NHBoc	2-COOCH ₃	16	(69%)	32	(95%)
	3-COOCH ₃	17	(52%)	33	(84%)
	2-OBn	18	(70%)	34	(86%)
	3-OBn	19	(41%)	35	(78%)
-(CH ₂) ₃ -NHBoc	2-COOCH ₃	20	(79%)	36	(99%)
	3-COOCH ₃	21	(90%)	37	(68%)
	2-OBn	22	(70%)	38	(90%)
	3-OBn	23	(70%)	39	(90%)
-(CH ₂) ₄ -NHBoc	2-COOCH ₃	24	(84%)	40	(95%)
	3-COOCH ₃	25	(70%)	41	(80%)
	2-OBn	26	(80%)	42	(92%)
	3-OBn	27	(64%)	43	(80%)
	2-COOCH ₃	28	(82%)	44	(85%)
	3-COOCH ₃	29	(73%)	45	(84%)
	2-OBn	30	(62%)	46	(94%)
	3-OBn	31	(67%)	47	(75%)

1.8. Génération des groupements donneurs et accepteurs de liaisons hydrogènes.

1.8.1. Saponification des esters.

La saponification des esters est réalisée avec un léger excès d'hydroxyde de sodium dans un mélange eau/THF à température ambiante. Les carboxylates sont ensuite acidifiés avec une solution d'acide oxalique afin d'éviter les problèmes de déprotection des groupements Boc en milieu trop acide.



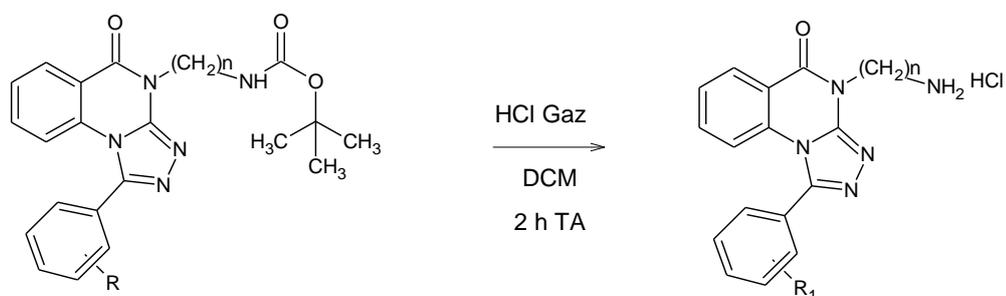
48 - 55

Les rendements sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Molécules	R	Position	Rendement
48	-(CH ₂) ₂ -NHBOc	2-COOH	80%
49		3-COOH	90%
50	-(CH ₂) ₃ -NHBOc	2-COOH	70%
51		3-COOH	54%
52	-(CH ₂) ₄ -NHBOc	2-COOH	78%
53		3-COOH	40%
54	2-nitrobenzyle	2-COOH	72%
55		3-COOH	80%

1.8.2. Déprotection des groupements Boc.

L'étape de déprotection des amines protégées par un groupement Boc est réalisée par barbotage d'un flux d'acide chlorhydrique gazeux dans le dichlorométhane. Les composés sont alors isolés et conservés sous forme de chlorures pour éviter toute dégradation.



56 - 73

Cette étape a été réalisée, sur les acides précédemment décrits, fournissant les amino-acides finaux sous forme de chlorures, mais aussi sur les esters correspondants, qui seront soumis aux différentes évaluations biologiques afin de vérifier l'importance du carboxylate vis-à-vis de la cible.

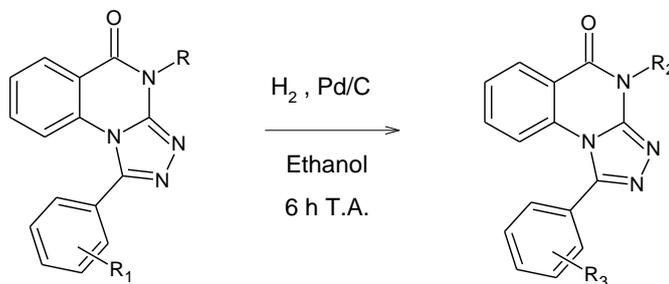
Concernant les composés protégés par une fonction éther benzyle, cette étape générant les chlorures d'amines doit précéder la déprotection par hydrogénolyse permettant d'accéder aux phénols libres.

Les rendements sont présentés dans le tableau ci-dessous :

n	R	N°	(Rendement)
2	2-COOCH ₃	56	75%
	3-COOCH ₃	57	70%
	2-COOH	58	90%
	3-COOH	59	87%
	2-OBn	60	85%
	3-OBn	61	92%
3	2-COOCH ₃	62	75%
	3-COOCH ₃	63	87%
	2-COOH	64	77%
	3-COOH	65	75%
	2-OBn	66	85%
	3-OBn	67	99%
4	2-COOCH ₃	68	57%
	3-COOCH ₃	69	76%
	2-COOH	70	62%
	3-COOH	71	87%
	2-OBn	72	91%
	3-OBn	73	91%

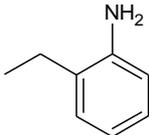
1.8.3. Réduction des nitrophényles et hydrogénolyse des éthers benzyliques.

La réduction des groupements nitrés aromatiques ainsi que l'hydrogénolyse des groupements benzyloxy sont réalisées sous atmosphère d'hydrogène dans l'éthanol en présence de Pd/C. Après filtration sur gel de celite puis évaporation du solvant, les molécules finales sont recristallisées dans le solvant approprié.



74 - 85

Les rendements sont présentés dans le tableau ci-dessous :

R2	R3	N°	(Rendement)
-(CH ₂) ₂ -NH ₂ HCl	2-OH	74	(91%)
	3-OH	75	(91%)
-(CH ₂) ₃ -NH ₂ HCl	2-OH	76	(87%)
	3-OH	77	(75%)
-(CH ₂) ₄ -NH ₂ HCl	2-OH	78	(93%)
	3-OH	79	(95%)
	2-COOCH ₃	80	(36%)
	3-COOCH ₃	81	(50%)
	2-COOH	82	(62%)
	3-COOH	83	(61%)
	2-OH	84	(82%)
	3-OH	85	(63%)

1.9. Résultats pharmacologiques et discussion.

L'évaluation pharmacologique des composés synthétisés consiste en la détermination du pouvoir inhibiteur de la kinésine Eg5 ainsi que l'activité antiproliférative sur une lignée cellulaire cancéreuse du colon HT29 dont les tests sont détaillés ci-dessous.

Etude du potentiel inhibiteur de l'activité ATPasique basal de Eg5 (Fig.53).

Nous avons pour cela établi une collaboration avec le professeur Frank Kozielski, professeur de chimie pharmaceutique et biologique à la faculté de pharmacie de l'université college of London, expert mondial dans le domaine des kinésines. Ce dosage, avec recyclage d'ATP, a été mis au point par Hackney et Jiang¹²⁴. Dans ce dosage, la kinésine dans un premier temps assure sa fonction habituelle en formant de l'ADP à partir l'ATP (perte d'un groupement phosphate). Dans un second temps, la pyruvate kinase (PK) assure le recyclage d'ATP à partir de l'ADP, en transférant le phosphate de PEP formant ainsi du pyruvate. Le phosphoénol pyruvate (PEP), transformé en pyruvate par la PK, sert de substrat à la lactate déshydrogénase (LDH). La LDH utilise le couple NADH,H⁺/NAD comme coenzyme d'oxydo réduction. Seule la forme réduite de ce coenzyme (forme NADH,H⁺) absorbe à $\lambda = 340$ nm. On enregistre ainsi la décroissance de la Do (Densité Optique) au cours du temps.

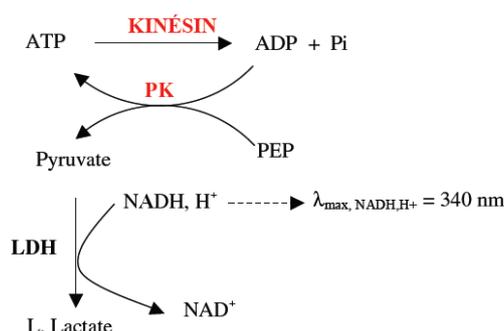
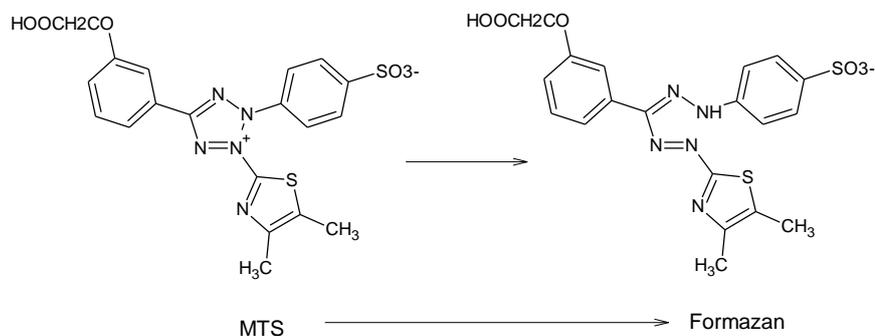


Figure 53 Principe général du dosage de l'activité ATPasique basale des kinésines par test couplé avec régénération d'ATP (Hackney et Jiang, 2001).

¹²⁴ David D. Hackney, Wei Jiang (2001). Assays for Kinesin Microtubule-Stimulated ATPase Activity, *Methods in Molecular Biology*, **164**, 65-71

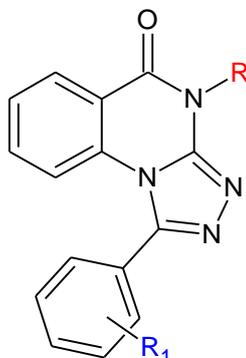
Test d'inhibition de prolifération cellulaire.

Ce test est réalisé au sein de l'Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol. 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 est directement proportionnelle au nombre de cellules vivantes.



Ce test a pour but de déterminer la cytotoxicité de nos molécules sur la prolifération des cellules cancéreuses. Le but est de déterminer le pouvoir antitumoral réel de nos molécules.

Les résultats permettront de nous interroger sur les possibles événements cellulaires agissant sur nos molécules (passage membranaire, interactions avec les constituants cellulaires etc...) avant leur arrivée au niveau de la cible. Le tableau ci-dessous représente l'ensemble des molécules synthétisées ainsi que les premiers résultats pharmacologiques disponibles :



Référence	R	R ₁	Inhibition kinesine Eg5 à 100 µM (%)	Inhibition prolifération cellulaire à 10 µM (%) HT29
Ispinesib	-	-	0.6 nM (Ki)	1.2 nM (IC ₅₀)
56	-(CH ₂) ₂ -NH ₂ HCl	2-COOCH ₃	0	0
57		3-COOCH ₃	0	2
58		2-COOH	0	0
59		3-COOH	0	0
74		2-OH	0	0
75		3-OH	0	0
62	-(CH ₂) ₃ -NH ₂ HCl	2-COOCH ₃	0	0
63		3-COOCH ₃	0	2
64		2-COOH	0	0
65		3-COOH	0	0
76		2-OH	0	0
77		3-OH	0	0
68	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ HCl	2-COOCH ₃	0	0
69		3-COOCH ₃	0	5
70		2-COOH	0	7
71		3-COOH	0	0
78		2-OH	0	0
79		3-OH	0	0
80	2-aminobenzyle	2-COOCH ₃	0	49
81		3-COOCH ₃	0	56
82		2-COOH	0	4
83		3-COOH	0	0
84		2-OH	0	39
85		3-OH	0	17

L'ensemble des vingt-quatre molécules synthétisées a pu être soumis aux différentes évaluations pharmacologiques. Malheureusement, à partir des premiers résultats, nous pouvons constater qu'aucune de ces molécules ne présentent d'inhibition vis-à-vis de la kinésine Eg5. Ces résultats pourraient s'expliquer par le manque de solubilité des composés, observés par nos collaborateurs, pour des concentrations supérieures à 10 µM.

Concernant le pouvoir antiprolifératif, aucun des composés porteurs de la chaîne aminoalcane n'est capable d'inhiber la croissance des cellules cancéreuses à une concentration de 10 μM . Cette série semble dépourvue de toute activité anticancéreuse.

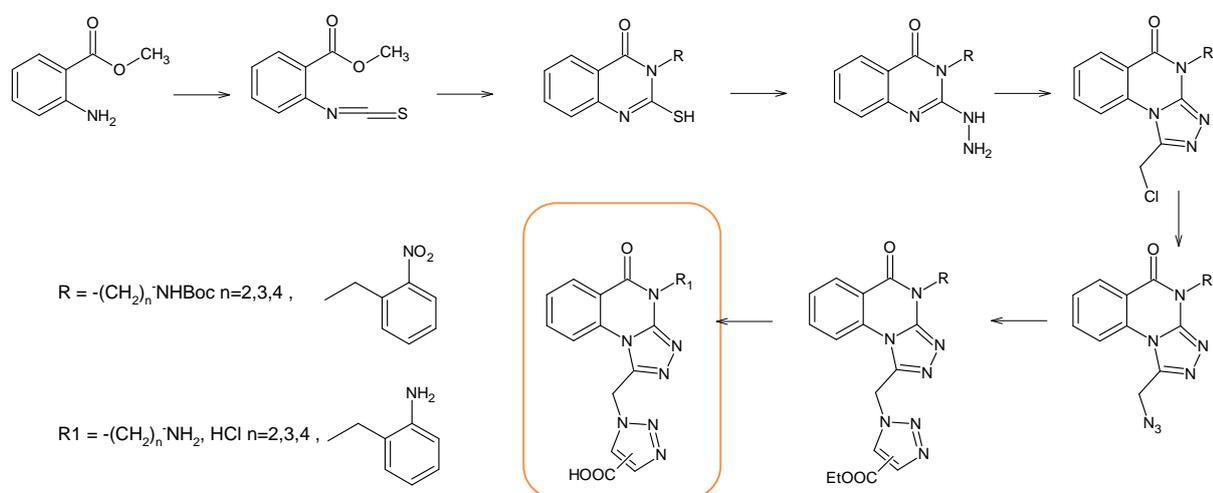
Par contre, en série 2-aminobenzyle, seuls les composés porteurs d'un ester méthylique ou d'un phénol (**80-81** et **84-85**) présente une activité proche des 10 μM sur la lignée cellulaire HT29. Bien que ces molécules ne présentent qu'une faible toxicité, nous étions dans l'espoir de résultats plus intéressants pour les molécules porteuses de la fonction carboxylique. En effet ces molécules (**82-83**) répondent en grande partie aux contraintes du site allostérique de la kinésine Eg5 et avait obtenu un bon score lors des prédictions de docking. Malheureusement, elles n'ont montré aucune activité antiproliférative.

La faible cytotoxicité des composés **80** et **81** ne provient donc pas d'une inhibition de la kinésine Eg5, mais il sera intéressant de déterminer leur mécanisme d'action par des évaluations pharmacologiques complémentaires (dénaturation de l'ADN, cytométrie en flux etc...).

2. Série 2 : Synthèse des dérivés de type 1-methyltriazoloquinazolinone.

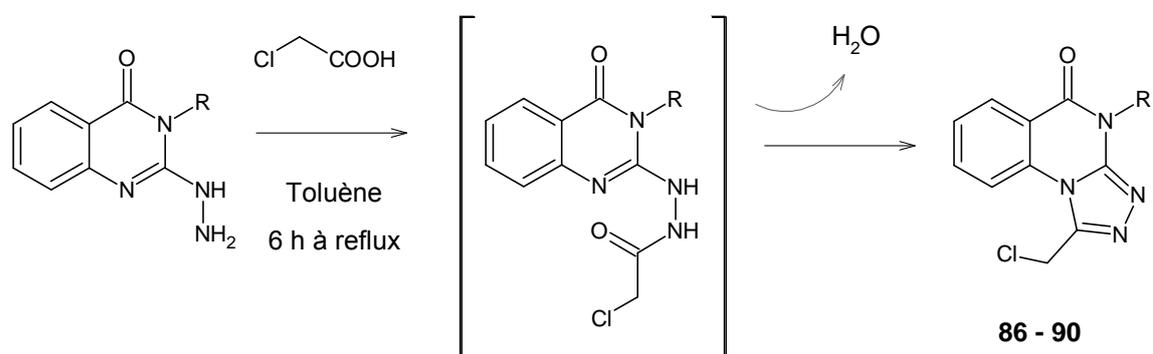
La stratégie de synthèse envisagée consiste en une suite de réactions de substitution et de cyclisation qui se déroule en 8 étapes. Les premières étapes mènent aux hydrazinoquinazolinones déjà présentées. Les étapes suivantes consistent en la formation du tricyclic triazoloquinazolinone correctement fonctionnalisé par une fonction azoture qui peut réagir ainsi sur le propynoate d'éthyle jusqu'à l'obtention des triazoles correspondants. Les dernières étapes se rapportent à la génération des amines primaires et de l'acide carboxylique.

Voici le schéma synthétique choisi :



2.1. Synthèse des chlorométhyl-triazoloquinazolinones.

Les hydrazinoquinazolinones, synthétisées précédemment, sont portées au reflux du toluène en présence de deux équivalents d'acide chloroacétique et forment les amides intermédiaires non isolés qui subissent des réactions de déshydratations intramoléculaires jusqu'à l'obtention des chlorométhyl-triazoloquinazolinones.

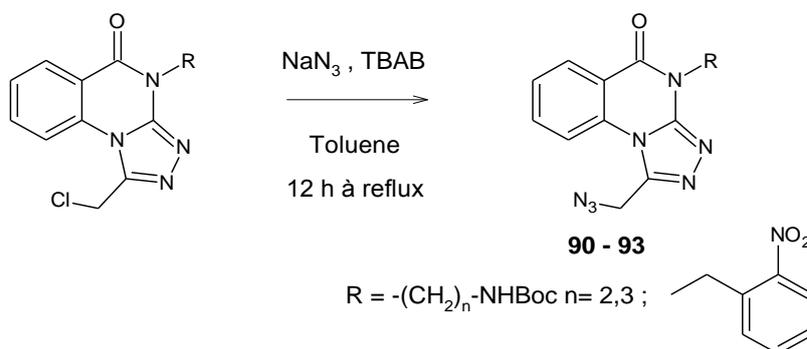


Les rendements sont précisés dans le tableau suivant :

Molécules	R	Rendement
86	$-(\text{CH}_2)_2\text{-NHBoc}$	70%
87	$-(\text{CH}_2)_3\text{-NHBoc}$	78%
88	$-(\text{CH}_2)_4\text{-NHBoc}$	70%
89	2-nitrobenzyle	90%

2.2. Synthèse des azotures de méthyltriazoloquinazolinones.

La réaction de substitution du chlore par l'azoture de sodium se fait au reflux du toluène en présence d'un agent de transfert de phase, le bromure de tétrabutylammonium, qui permet de réaliser la réaction en milieu anhydre.



Les rendements sont précisés dans le tableau ci-dessous :

Molécules	R	Rendement
90	$-(\text{CH}_2)_2\text{-NHBoc}$	79%
91	$-(\text{CH}_2)_3\text{-NHBoc}$	75%
92	$-(\text{CH}_2)_4\text{-NHBoc}$	70%
93	2-nitrobenzyle	70%

2.3. Synthèse des 1-méthyltriazolo-triazoloquinazolinones : réaction de huisgen.

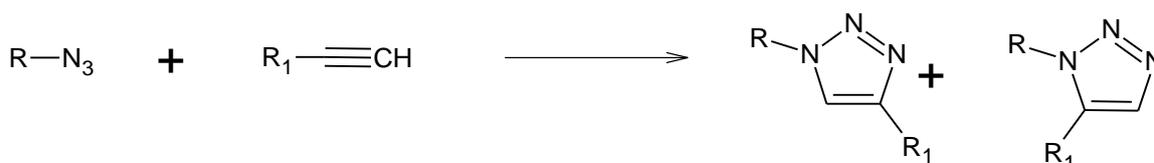
La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen consiste en la fusion de deux réactifs insaturés donnant accès rapidement à une grande variété d'hétérocycles à 5 chaînons. La cycloaddition entre dérivés azoture et alcyne pouvant fournir des cycles 1,2,3-triazoles diversement substitués appartient à cette famille de réaction. Sharpless a largement étudié cette réaction menant à la synthèse de ces dérivés triazoliques.

Cette réaction de Huisgen fait partie de la « click chemistry » (terme introduit par Sharpless en 2001). L'objectif principal de la « click chemistry » est de développer une approche originale et nouvelle pour construire des molécules via des liaisons carbone-carbone et/ou hétéroatomique

Une réaction dite « click » doit répondre à plusieurs critères, si elle :

- donne de bons rendements à partir d'un grand nombre de molécules de départ,
- est simple à mettre en œuvre et facile à purifier,
- est insensible à l'eau ou à l'oxygène, et aux conditions physiologiques,
- est stéréospécifique,
- ne génère que des sous-produits inoffensifs pouvant être éliminés par des méthodes non chromatographiques (recristallisation par ex),
- se fait sans solvant où utilise des solvants inoffensifs ou facilement éliminables.

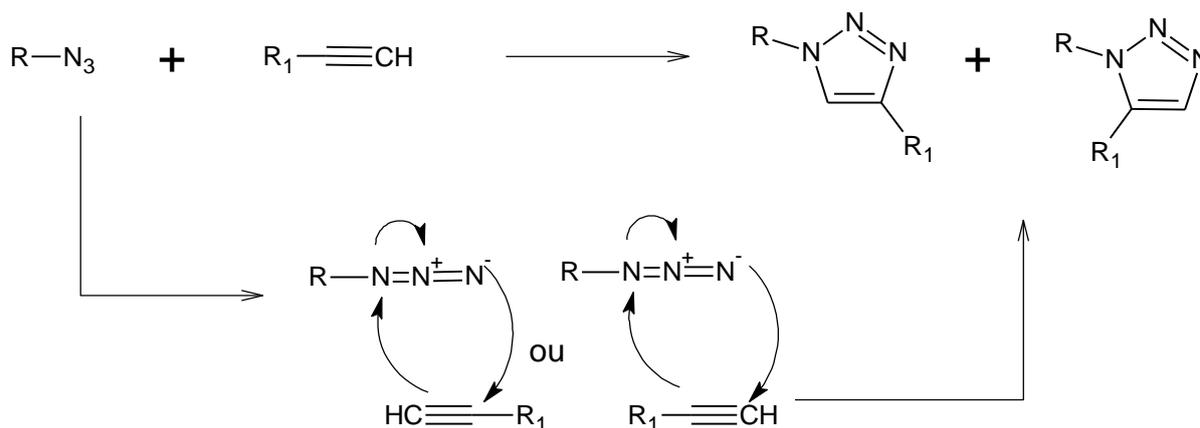
Cette cycloaddition conduit à la formation d'un mélange de régioisomères substitués en position 1,4 ou 1,5 au niveau du triazole à partir des azotures présentés précédemment.



De récentes études ont permis la mise en place de réactions régiosélectives conduisant à la synthèse presque exclusive d'un des deux régioisomères. En effet, l'utilisation d'une quantité catalytique de cuivre permet l'obtention des régioisomères 1,4- disubstitués. Quant à l'utilisation du ruthénium, il permet la formation des régioisomères 1,5- disubstitués.

2.3.1. Mécanisme de la cycloaddition 1,3 dipolaire de Huisgen « classique ».

La cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen est une réaction entre un dipolarophile (alcène, alcyne, carbonyle, nitrile) et un composé 1,3-dipolaire (azoture, oxyde de nitrile, diazo-alcane) qui conduit à la formation d'un hétérocycle à cinq sommets. La cycloaddition dipolaire [3+2] de Huisgen permet donc d'obtenir de manière rapide, reproductible et quantitative, une grande variété d'hétérocycles à cinq membres, par l'intermédiaire de liaisons hétéro-atomiques. La réaction de Huisgen proprement dite est une addition entre un alcyne vrai et un azoture pour former un cycle triazole. Les conditions classiques de cette réaction nécessitent des températures élevées, des temps de réactions longs, et conduisent à un mélange de deux triazoles isomères disubstitués 1,4- et 1,5-¹²⁵.



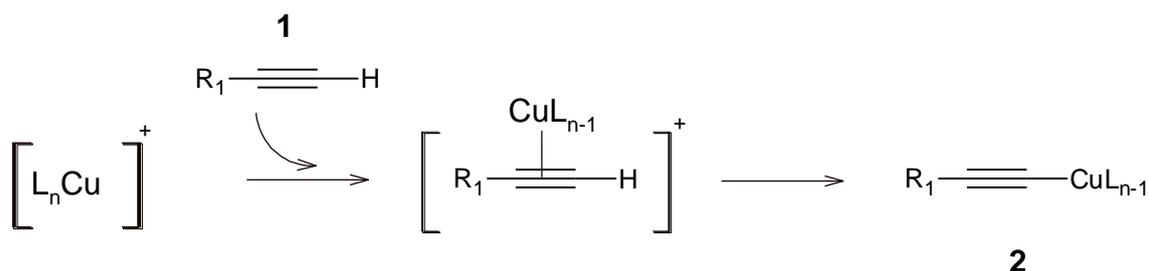
2.3.2. Mécanisme de cycloaddition catalysée par le cuivre.

La réaction catalysée par le cuivre entre l'azoture et l'alcyne permet la formation sélective du régioisomère 1,4- disubstitué. Cette réaction est généralement réalisée avec de l'iodure de cuivre et de

¹²⁵ V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless (2002). A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, 2596-2599.

l'ascorbate de sodium¹²⁶. Le mécanisme réactionnel de la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre (I) est proposé par Sharpless et coll. Il est composé de cinq étapes :

- étape A: L'alcyne (1) forme un complexe π avec le cuivre puis forme l'acétylène de cuivre par déprotonation de l'alcyne (2) de la manière suivante:



Cette étape nécessite des ligands labiles autour de l'atome de cuivre, afin de permettre une compétition avec la fixation de l'azote.

- étape B: L'atome de cuivre active la fonction azoture, qui se substitue à un ligand pour former l'intermédiaire (3).
- étape C: Les deux parties réactives peuvent alors se présenter face à face, rendant possible l'attaque du carbone 2 de l'acétylène sur l'azote 3 de l'azoture pour donner le métallocycle à 6 chaînons (4).
- étape D: La contraction du métallocycle (4) conduit au dérivé cuivre-triazole (5).
- étape E: Enfin, la protonation du dérivé cuprate du triazole permet d'isoler le composé triazole 1,4-disubstitué (6) souhaité et de régénérer le catalyseur de cuivre (Fig.54).

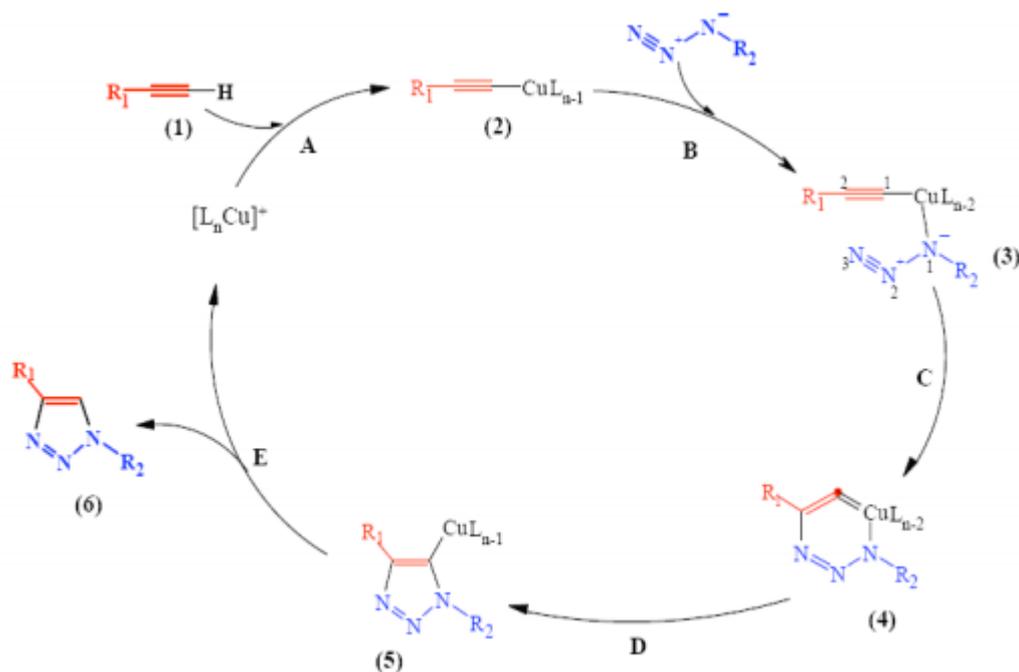


Figure 54 Mécanisme de cycloaddition catalysé par le cuivre¹²⁵.

¹²⁶ F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin (2005). Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 210-216.

Plusieurs paramètres sont à prendre en compte pour la réalisation de cette réaction¹²⁵ :

- Effets électroniques et stériques :

La réaction n'est pas affectée par les propriétés stériques et électroniques apportées par des groupements fonctionnels attachés aux centres réactionnels azotures ou alcynes. Par exemple, des azotures portant des groupements primaires, secondaires, tertiaires, des groupements riches ou pauvres en électrons, et des substituants aliphatiques, aromatiques, hétéro-aromatiques réagissent bien avec des alcynes terminaux variablement substitués.

- Influence de solvants :

Quelle que soit l'origine des sels de cuivre (I), ainsi que la nature des azotures et des alcynes employés, la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire peut fonctionner avec une grande variété de solvants, polaires ou apolaires. Le mélange tert-butanol/eau (t-BuOH/H₂O) est le plus couramment rencontré, mais on trouve également d'autres solvants (seuls ou en mélange avec de l'eau) tels que le toluène, le tétrahydrofurane, le N,N-diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, l'acétone, le chloroforme, l'acétonitrile ou encore l'eau seule. Plusieurs études montrent que l'eau joue un rôle important au cours de cette réaction. Les réactions de la chimie «click» peuvent fonctionner dans l'eau, même lorsqu'un ou plusieurs réactifs ou produits apparaissent insolubles dans ce milieu.

2.3.3. Mécanisme de cycloaddition catalysée par le ruthénium.

La réaction catalysée par le ruthénium entre l'azoture et l'alcyne permet la formation sélective du régioisomère 1,5- disubstitué. Cette réaction est généralement réalisée avec Cp*RuCl(PPh₃)₂ ou Cp*RuCl(Cod). Le mécanisme réactionnel de la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le ruthénium (II), est composé de quatre étapes¹²⁷ :

- La première étape (A) est commune à celle retrouvée pour le cuivre. L'acétylénure de ruthénium est formé, puis après des étapes de déprotonation et substitution, le complexe azoture/ruthénium/alcyne se forme à son tour.
- L'étape B consiste en la formation du ruthénocycle à six sommets, par un couplage oxydatif régiosélectif. La première liaison carbone-azote est formée entre le carbone le plus électronégatif de l'alcyne et l'azote terminal électrophile de l'azoture.
- L'étape C conduit après une élimination réductive au cycle triazole.
- L'étape D permet d'isoler le composé triazole 1,5-disubstitué souhaité et de régénérer le catalyseur de ruthénium (Fig.55).

¹²⁷ B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. V. Fokin (2008). Ruthenium-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: Scope and Mechanism J. Am. Chem. Soc., **130**, 8923-8930.

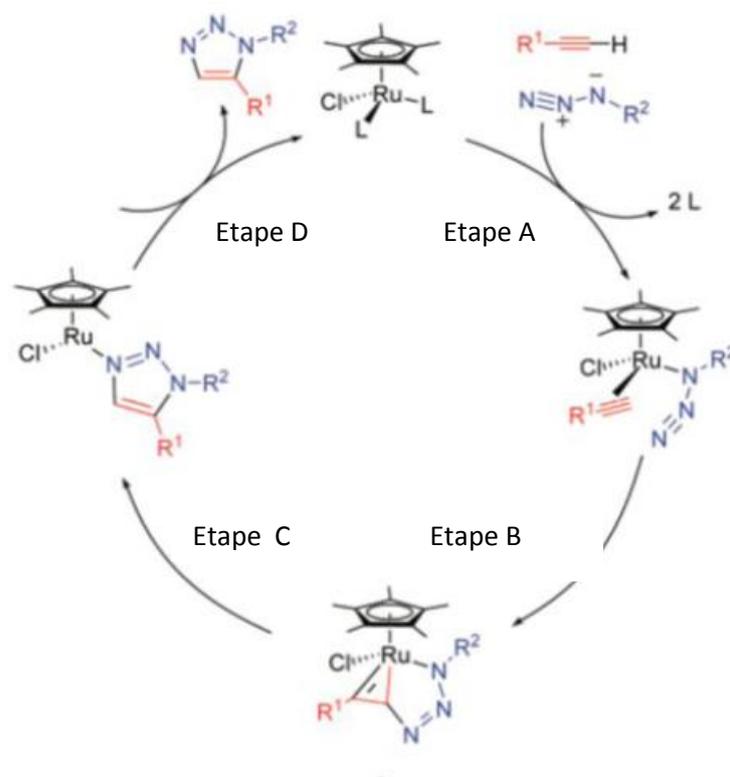


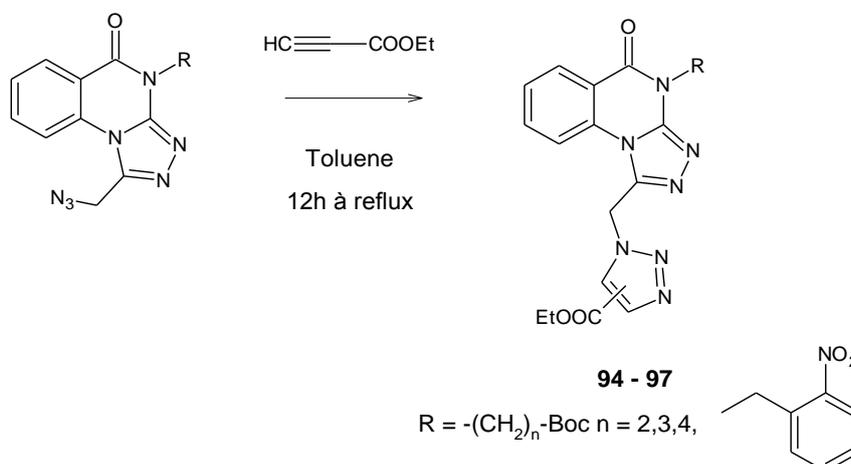
Figure 55 Mécanisme de cycloaddition catalysé par le ruthénium.

Le catalyseur $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$ est le plus efficace pour former les dérivés de type triazole 1,5-disubstitué, cette réaction est généralement effectuée dans des solvants aprotiques THF, toluène, benzène¹²⁶.

2.3.4. Synthèse des 1-methyltriazolo-triazoloquinazolines.

Même si les études de docking des dérivés 1-methyltriazoloquinazolinone (Conception), ont montré que le régioisomère 1,5- répond de la meilleure des façons aux contraintes du site allostérique, nous avons choisi de concevoir les deux régiosimères 1,4- et 1,5-, afin de vérifier si une régiospécificité existe pour notre cible. Nous avons donc choisi les conditions de réaction de Huisgen « classique », afin de former pendant la réaction un mélange de régiosomères 1,4- et 1,5-. Ce mélange sera séparé sur colonne sur gel de silice ou par HPLC préparative.

Le propynoate d'éthyle permet la formation du triazole au reflux du toluène en réagissant avec les azotures. Les produits sont obtenus sous forme d'un mélange de régiosomères dans lesquels l'ester peut être en position 1,4- ou 1,5- au niveau du triazole. Les rendements sont précisés dans le tableau ci-après :



Molécules	R	Rendement
94	-(CH ₂) ₂ -NH ₂ Boc	64%
95	-(CH ₂) ₃ -NH ₂ Boc	70%
96	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Boc	80%
97	2-nitrobenzyle	96%

Après étude du spectre RMN ¹H, on remarque que le produit 1,4- est majoritaire avec un ratio 2/1 par rapport au 1,5- (Fig.56). Pour la suite des réactions, à savoir la déprotection des amines et la saponification, il est indispensable de séparer les deux régioisomères. Pour les composés porteurs de la chaîne amino-alkyle, la séparation est effectuée par colonne sur gel de silice normale. Alors que pour les composés porteurs du 2-nitrobenzyle, la séparation est effectuée par HPLC. Les produits sont tout d'abord analysés en HPLC analytique puis séparés en HPLC préparative.

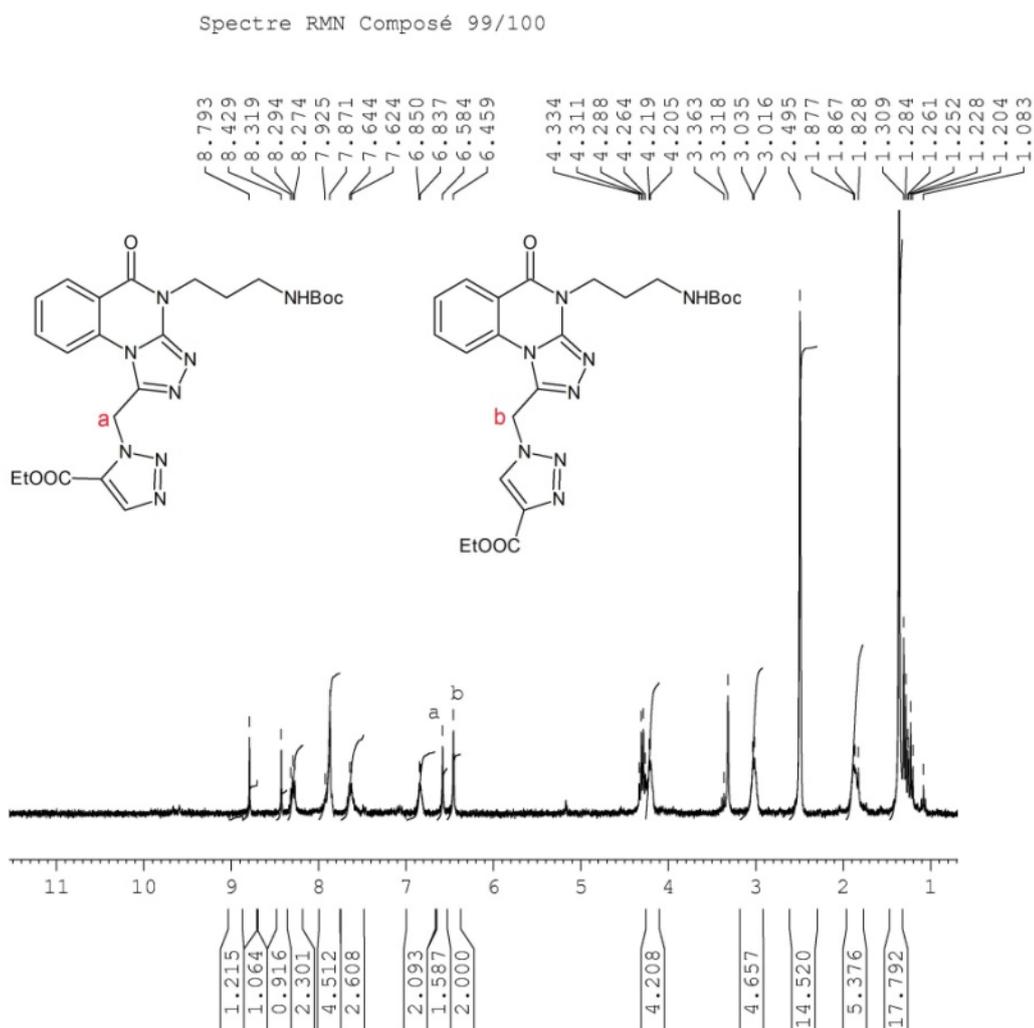


Figure 56 Spectre RMN¹H du composé brut 95 avant séparation.

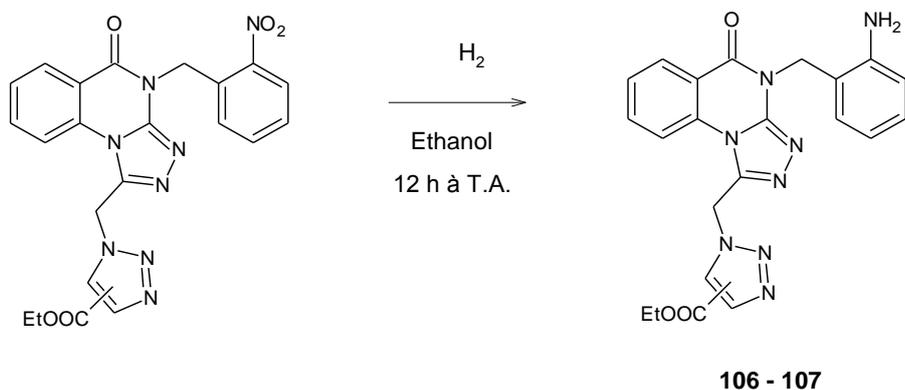
Les rendements sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Molécule	R	Ester 1, 4	Ester 1, 5
98	-(CH ₂) ₂ -NHBoc	60%	/
99	-(CH ₂) ₂ -NHBoc	/	30%
100	-(CH ₂) ₃ -NHBoc	64%	/
101	-(CH ₂) ₃ -NHBoc	/	26%
102	-(CH ₂) ₄ -NHBoc	60%	/
103	-(CH ₂) ₄ -NHBoc	/	30%
104	2-nitrobenzyle	66%	/
105	2-nitrobenzyle	/	30%

2.4. Génération des groupements donneurs et accepteurs de liaisons hydrogènes.

2.4.1. Réduction du nitrobenzyle.

La réduction des groupements nitrés aromatiques est réalisée sous pression atmosphérique d'hydrogène dans l'éthanol en présence de Pd/C. Après filtration sur gel de célite puis évaporation du solvant, les molécules finales sont recristallisées dans le solvant approprié.

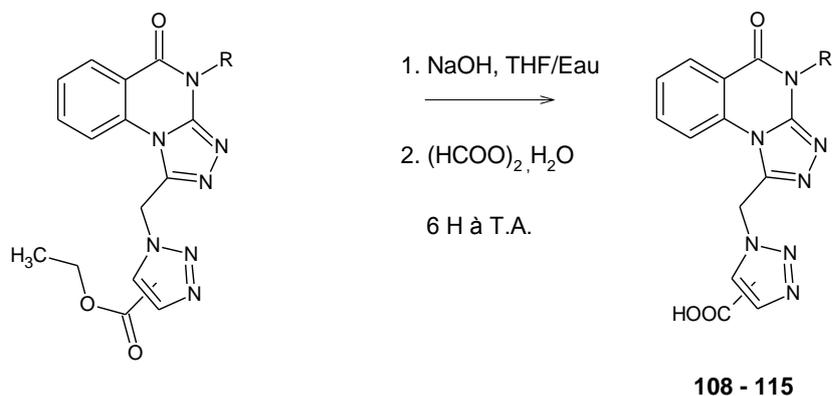


Les rendements sont précisés dans le tableau ci-dessous :

Molécules	Position acide	Rendement
106	1,4	57%
107	1,5	86%

2.4.2. Saponification des esters.

La saponification des esters est réalisée en présence d'un léger excès de soude dans un mélange tétrahydrofurane/eau. Les carboxylates de sodium sont ensuite acidifiés avec une solution d'acide oxalique.

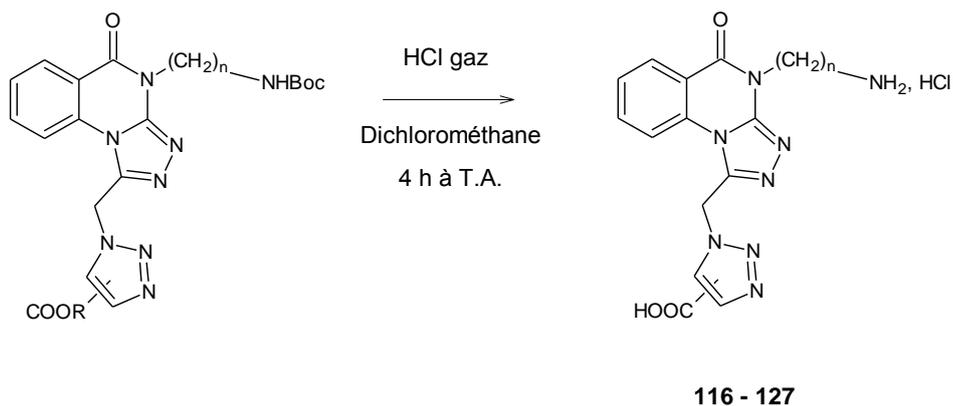


Les rendements sont précisés dans le tableau ci-dessous :

Molécules	R	Position de l'acide	Rendement
108	-(CH ₂) ₂ -NHBoc	1,4	49%
109	-(CH ₂) ₂ -NHBoc	1,5	En cours de synthèse
110	-(CH ₂) ₃ -NHBoc	1,4	50%
111	-(CH ₂) ₃ -NHBoc	1,5	53%
112	-(CH ₂) ₄ -NHBoc	1,4	En cours de synthèse
113	-(CH ₂) ₄ -NHBoc	1,5	53%
114	2-nitrobenzyle	1,4	73%
115	2-nitrobenzyle	1,5	70%

2.4.3. Déprotection des groupements Boc.

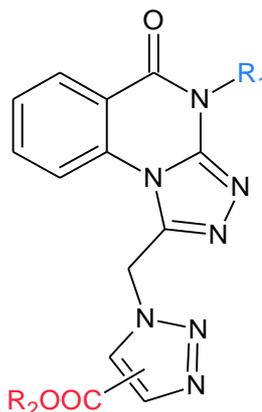
La déprotection du Boc est réalisée sur les esters ou les acides par barbotage d'un flux d'acide chlorhydrique dans le dichlorométhane. Les amines sont facilement isolées sous forme de chlorures correspondants, et purifiées par recristallisation dans l'éthanol.



Les rendements sont précisés dans le tableau suivant :

Molécules	n	Position de lester ou l'acide	R	Rendement
116	2	1,4	Et	70%
117	2	1,5	Et	85%
118	2	1,4	H	60%
119	2	1,5	H	En cours de synthèse
120	3	1,4	Et	70%
121	3	1,5	Et	80%
122	3	1,4	H	70%
123	3	1,5	H	75%
124	4	1,4	Et	70%
125	4	1,5	Et	75%
126	4	1,4	H	En cours de synthèse
127	4	1,5	H	75%

2.5. Résultats pharmacologiques et discussion.



L'ensemble des composés obtenus a fait l'objet de tests d'inhibition de la kinésine ainsi que de la prolifération cellulaire de lignées cancéreuses.

Les résultats sont présentés ci-dessous :

Molécules	R ₁	COOR ₂	Inhibition kinesine Eg5 à 100 µM	Inhibition prolifération cellulaire à 10µm(%) HT29
Ispinesib	-	-	0.6 nM (Ki)	1.2 nM (IC ₅₀)
106	2-aminobenzyle	1,4-COOEt	0%	42%
114	2-aminobenzyle	1,4-COOH	0%	1%
107	2-aminobenzyle	1,5-COOEt	0%	0%
115	2-aminobenzyle	1,5-COOH	30 µM	0%
116	-(CH ₂) ₂ -NH ₂ , HCl	1,4-COOEt	0%	2%
117	-(CH ₂) ₂ -NH ₂ , HCl	1,4-COOH	0%	5%
118	-(CH ₂) ₂ -NH ₂ , HCl	1,5-COOEt	0%	0%
119	-(CH ₂) ₂ -NH ₂ , HCl	1,5-COOH	En Cours de synthèse	En Cours de synthèse
120	-(CH ₂) ₃ -NH ₂ , HCl	1,4-COOEt	0%	0%
121	-(CH ₂) ₃ -NH ₂ , HCl	1,4-COOH	0%	6%
122	-(CH ₂) ₃ -NH ₂ , HCl	1,5-COOEt	0%	4%
123	-(CH ₂) ₃ -NH ₂ , HCl	1,5-COOH	0%	1%
124	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ , HCl	1,4-COOEt	En attente	En attente
125	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ , HCl	1,4-COOH	En Cours de synthèse	En Cours de synthèse
126	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ , HCl	1,5-COOEt	En attente	En attente
127	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ , HCl	1,5-COOH	En attente	En attente

Sur l'ensemble des molécules envisagées, 14 molécules sur 16 ont pu être isolées et 11 d'entre elles ont été soumises aux différentes évaluations pharmacologiques.

Les premiers résultats montrent qu'en terme d'inhibition de la kinésine Eg5, le composé « **115** » est le seul à présenter une activité assez faible de 30 µM. Ce résultat est en adéquation avec les études de docking, mais on pouvait s'attendre à une activité inhibitrice plus puissante. Par contre, cette molécule n'a aucune cytotoxicité à 10 µM vis-à-vis de la lignée cellulaire HT29.

Ce résultat peut s'expliquer par le fait que la concentration maximale utilisée de 10 μ M n'est pas suffisante pour induire l'inhibition de la croissance cellulaire. De façon similaire à la série 1, l'ester éthylique **106** présente une activité antiproliférative proche de 10 μ M mais sans inhiber la kinésine Eg5. Il sera intéressant de déterminer le mécanisme d'action de ce composé par des évaluations pharmacologiques complémentaires.

3. Série 3 : Synthèse des dérivés de type dihydroimidazoquinazolinone.

La quinazolin-4-one est un alcaloïde naturel retrouvé dans un grand nombre de molécules naturelles et synthétiques bioactives. Ce fragment a été largement utilisé en chimie médicinale, de nombreux agents thérapeutiques contenant ce fragment sont aujourd'hui retrouvés en phase d'essais cliniques ou sur le marché. Le laboratoire s'est intéressé à la synthèse de dérivé tricyclique basé sur le pharmacophore quinazolin-4-one, ce qui a conduit à la synthèse de dérivé 1,3-disubstitué-imidazo[1,5-*a*]quinazolin-5-(4*H*)-one (Fig.57-1) dans lesquels, la quinazolinone est fusionnée avec un cycle imidazole¹²⁸. Dans la continuité de ce travail, le laboratoire s'est intéressé à la synthèse de quinazolin-4-ones condensées en position 2,3 par des hétérocycles de types dihydroimidazoles (structure **2** et **3**), qui pourront être utilisées comme intermédiaires lors de la synthèse de molécules à activité biologique.

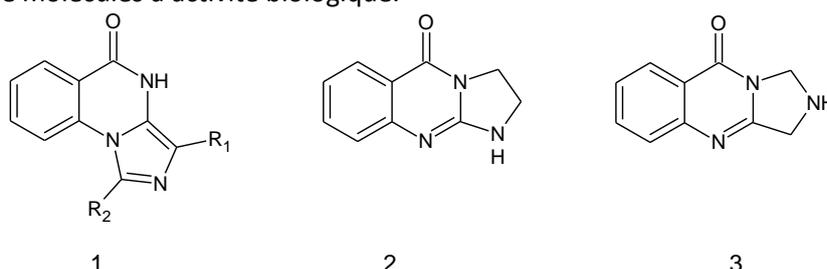


Figure 57 Molécules basées sur la structure quinazolin-4-one.

Les structures de type 2,3-dihydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*]quinazolin-5-one (Fig.57-2) sont largement décrites dans la littérature et sont connues pour avoir des activités antihypertensives¹²⁹, bronchodilatatrices¹³⁰, inhibitrices de l'AMP cyclique phosphodiesterase¹³¹ et antagonistes des récepteurs $\alpha 1$ ¹³². Cependant, concernant les structures 1,3-dihydro-2*H*-imidazo[5,1-*b*]quinazolin-9-ones, une seule référence existe (brevet). Ce brevet¹³³ décrit 5 structures utilisées dans le traitement de cancers (inhibiteur des récepteurs PDGF). La stratégie de synthèse est décrite ci-après :

¹²⁸ Flavia Jankowski, Valérie Verones, Nathalie Flouquet, Pascal Carato, Pascal Berthelot, Nicolas Lebegue (2010). Efficient microwave-assisted two-step procedure for the synthesis of 1,3-disubstituted-imidazo[1,5-*a*]quinazolin-5-(4*H*)-ones, *Tetrahedron*, **66**, 128–133

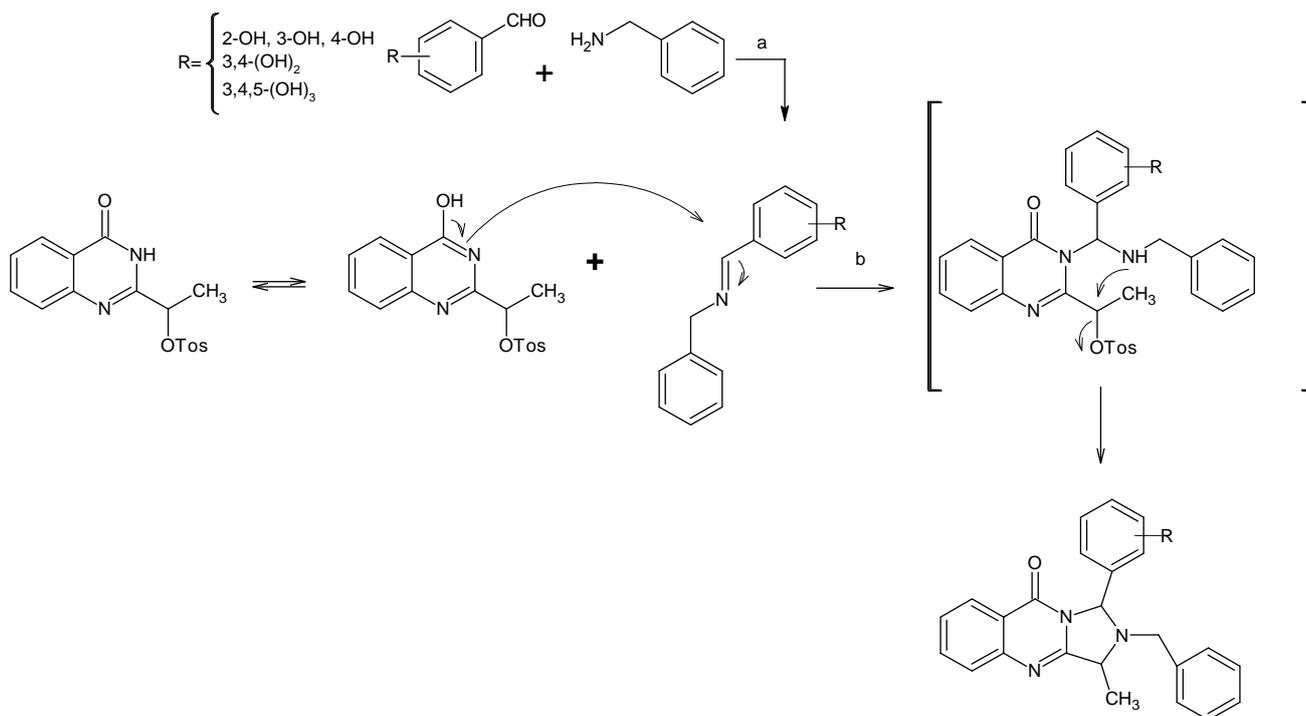
¹²⁹ Timothy Jen, Barbara Dienel, Helene Bowman, John Petta, Anna Helt, Bernard Love (1972). Amidines. 2. New class of antihypertensive agents. 1,2,3,5-Tetrahydroimidazo[2,1-*b*]quinazolines, *J. Med. Chem.*, **15**, 727–731

¹³⁰ Hardtmann, G. E.; Koletar, G.; Pfister, (1975) Synthesis and biological evaluation of some 10-substituted 2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]quinazolin-5(10*H*)-ones, a new class of bronchodilators. *J. Med. Chem.* **18**, 447-453.

¹³¹ Venuti, M. C.; Jones, G. H.; Alvarez, R.; Bruno, J. J. (1987) Inhibitors of cyclic AMP phosphodiesterase. 2. Structural variations of N-cyclohexyl-N-methyl-4-[(1,2,3,5-tetrahydro-2-oxoimidazo[2,1-*b*]quinazolin-7-yl)oxy]butyramide (RS82856) *J. Med. Chem.*, **30**, 303-318.

¹³² Chern, J. W.; Tao, P. L.; Wang, K. C.; Gutcait, A.; Liu, S. W.; Yen, M. H.; Chien, S. L.; Rong (1998), Studies on quinazolines and 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxides. 8.1, 2 synthesis and pharmacological evaluation of tricyclic fused quinazolines and 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxides as potential $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonists. *J. K. J. Med. Chem.*, **41**, 3128-3141.

¹³³ Hirth, K. P.; Mann, E.; Shawyer, L. K.; Ullrich, A.; Szekeley, I.; Bajor, T.; Haimichael, J.; Orfi, L.; Levitzki, A.; Gazit, A.; Cho Tang, P.; Lammers (2001). *R. U. S. Patent* 6 331 555



(a) EtOH, reflux, (b) EtOH, pyridine, reflux

Figure 58 Stratégie de synthèse menant aux 1,3-dihydro-2H-imidazo[5,1-*b*]quinazolin-9-ones.

La stratégie de synthèse (Fig.58) consiste en la formation d'une base de Schiff, entre un dérivé du benzaldéhyde et la benzylamine, qui réagit en tant qu'accepteur dans une réaction de type Mannich avec la forme tautomère lactime de la quinazolinone correspondante. L'amine secondaire, non isolée réagit ensuite selon une réaction de cyclisation intramoléculaire avec départ du groupement tosylé, en présence d'une quantité catalytique de pyridine, pour conduire aux 1,3-dihydroimidazo[5,1-*b*]quinazolin-9-ones attendues.

Dans le but d'explorer l'espace chimique à travers la variation des substituants sur le noyau imidazole, nous avons mis au point une stratégie de synthèse simple et novatrice pour l'obtention de ces tricycles 1,3-disubstitués (Fig.59). Notre approche consiste à former l'imine **2**, représentant la base de Schiff, par condensation entre différents aldéhydes et des dérivés de la 2-aminométhylquinazolinone **1**, déjà décrits, au reflux du méthanol. La cyclisation en 1,3-dihydro-2H-imidazo[5,1-*b*]quinazolin-9-ones résulte de la réaction intra-moléculaire de type-Mannich entre la forme lactime **3** et la base de Schiff conduisant à la formation d'un mélange de diastéréoisomères selon que l'attaque se fasse par la face supérieure (**4a**) ou inférieure (**4b**) (Fig.59).

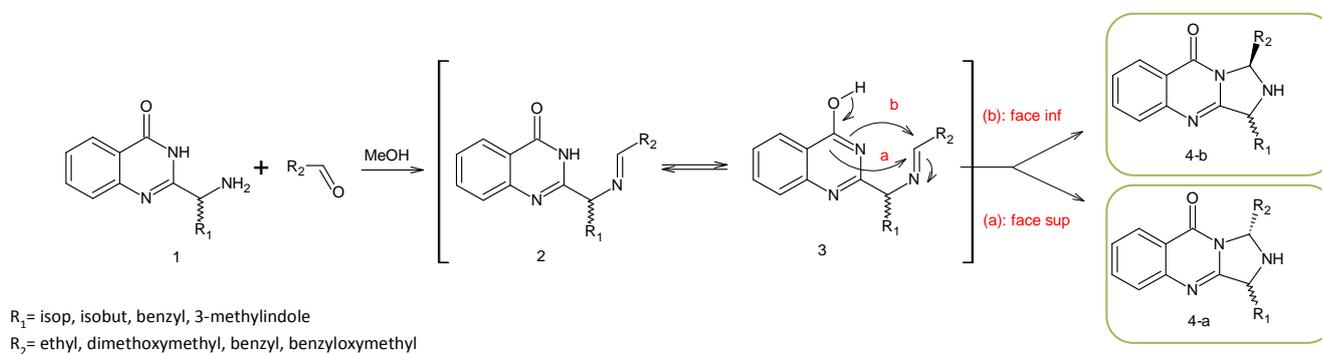
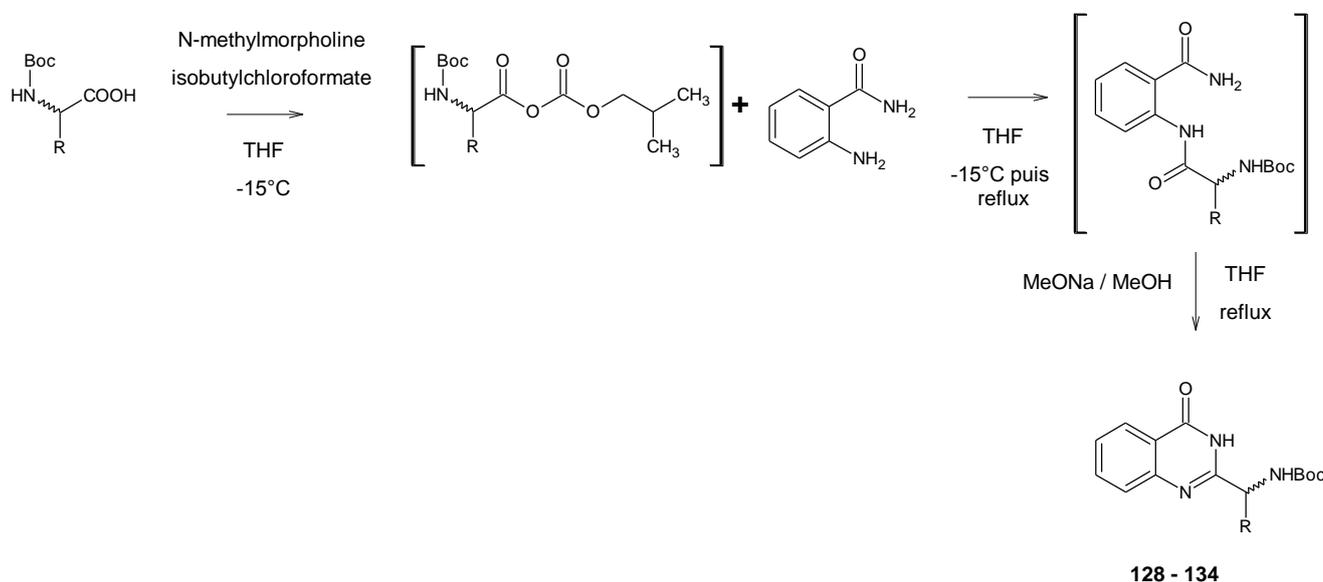


Figure 59 Stratégie de synthèse des 1,3-dihydro-2H-imidazo[5,1-*b*]quinazolin-9-ones.

Nous avons ensuite exemplifié la réaction en utilisant différents acides aminés de départ (Leu, Val, Phe, Trp, etc..) sous forme racémique ou de configuration absolue connue (*D* ou *L*) permettant d'accéder aux quinazolinones **1**. Celles-ci ont ensuite été condensées avec 4 types d'aldéhydes (propanal, diméthoxyacétaldéhyde, phénylacétaldéhyde, benzyloxyacétaldéhyde), afin d'étudier l'aspect diastéréosélectif de la réaction.

3.1. Synthèse des dérivés de la 2-aminométhylquinazolinone.



La première étape consiste à activer la fonction carboxylique des acides aminés initiaux, protégés par un groupement Boc, sous forme d'anhydride mixte par le chloroformiate d'isobutyle. Cette étape consiste en une substitution nucléophile entre le chloroformiate d'isobutyle et l'acide aminé protégé dans le THF à -15°C . La *N*-méthylmorpholine (NMM) va permettre de piéger l'HCl formé et ainsi favoriser la réaction dans le sens de la formation. L'aminobenzamide est ensuite ajouté sur l'anhydride mixte non isolé à -15°C , puis le milieu réactionnel est agité jusqu'à température ambiante et chauffé au reflux une nuit. Cette étape permet la formation de l'amide secondaire qui n'est toujours pas isolé.

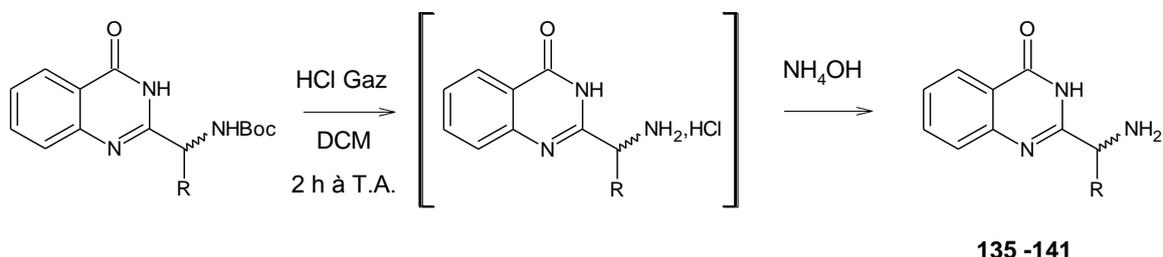
L'ajout d'une solution de méthanolate de sodium dans le méthanol au milieu réactionnel suivi du chauffage au reflux de celui-ci pendant trois heures permet la réaction de cyclisation/déshydratation. Les quinazolinones sont alors obtenues après acidification par une solution aqueuse d'acide oxalique afin de ne pas déprotéger le groupement *ter*-butoxycarboxyle. Ces trois étapes, réalisées successivement dans le même milieu réactionnel, sans traitement, permettent d'accéder aux quinazolinones attendues avec de bons rendements.

Les rendements sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Acides aminés de départ	N°	Rdt
D,L-Leucine	128	66%
L-Leucine	129	69%
D-Leucine	130	61%
L-Valine	131	68%
D-Valine	132	71%
D,L-Phénylalanine	133	97%
L-Tryptophane	134	87%

3.2. Déprotection des groupements Boc.

L'étape suivante de déprotection des amines est réalisée par barbotage d'un flux d'acide chlorhydrique gazeux dans le dichlorométhane. Les chlorures sont ensuite repris dans une solution aqueuse d'ammoniaque, les produits d'intérêt précipitent.

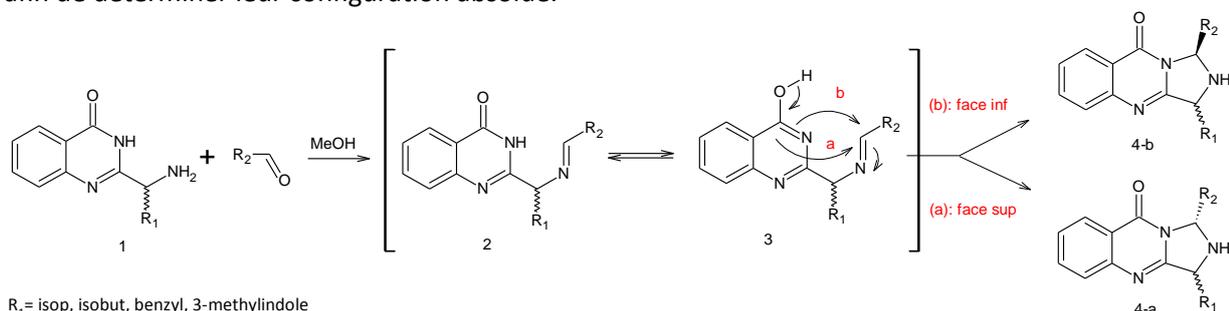


Les rendements sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Acides aminés de départ	N°	Rdt
D,L-Leucine	135	71%
L-Leucine	136	59%
D-Leucine	137	71%
L-Valine	138	78%
D-Valine	139	81%
D,L-Phénylalanine	140	91%
L-Tryptophane	141	84%

3.3. Cyclisation en dihydroimidazoquinazolinone.

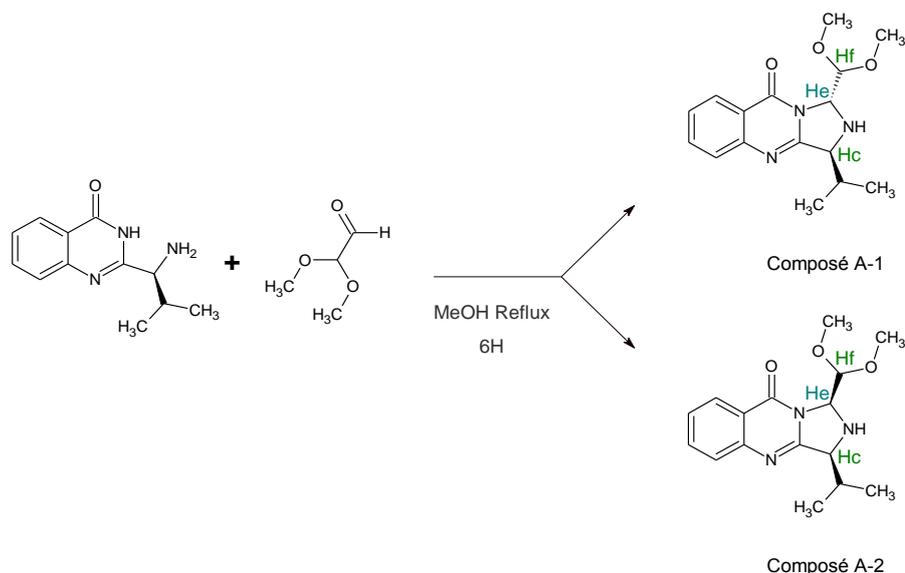
Les réactions intramoléculaires de Mannich sont très employées en chimie, notamment dans la synthèse de produits naturels¹³⁴. La synthèse de la (-)-strychine par Overmann représente l'un des exemples les plus significatifs¹³⁵. Notre approche consiste à étudier la réaction de condensation/cyclisation à partir de l'intermédiaire clé **1** et de différents aldéhydes. Les composés d'intérêt (1,3-dihydro-2*H*-imidazo[5,1-*b*]quinazolin-9-one) seront obtenus par le biais d'une réaction de type Mannich, entre la forme lactime de la quinazolin-4-one et la base de Schiff **3**. Le mode de cyclisation va fournir un mélange de diastéréoisomères **4-a** et **4-b** de configuration *cis*- et *trans*-. Les premières études consistent à isoler chacun des diastéréoisomères afin de déterminer leur configuration absolue.



Les premières dihydroimidazoquinazolinones synthétisées sont représentées par les composés A-1 et A-2, synthétisées à partir de la *L*-Valine comme acide aminé de départ et du diméthoxyacétaldéhyde.

¹³⁴ Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044-1070.

¹³⁵ Knight, S. D.; Overman, L. E.; Piraudeau, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5776-5788.



La RMN du proton du brut réactionnel contient 2 ensembles de signaux avec un ratio d'intégration de 70/30 indiquant la formation des diastéréoisomères de type *cis*- et *trans*- dont l'un est fortement dominant. Ces deux diastéréoisomères ont été séparés et isolés par chromatographie sur gel de silice, l'élucidation de leur structure est basée sur des expériences de RMN à deux dimensions : COSY, HMBC, HSQC.

La configuration *syn*- et *anti*- de chacun des diastéréoisomères a été réalisée par des expériences de NOESY 1D (Fig.60) en irradiant le proton Hc afin d'observer éventuellement des couplages dipolaires (Effet NOE).

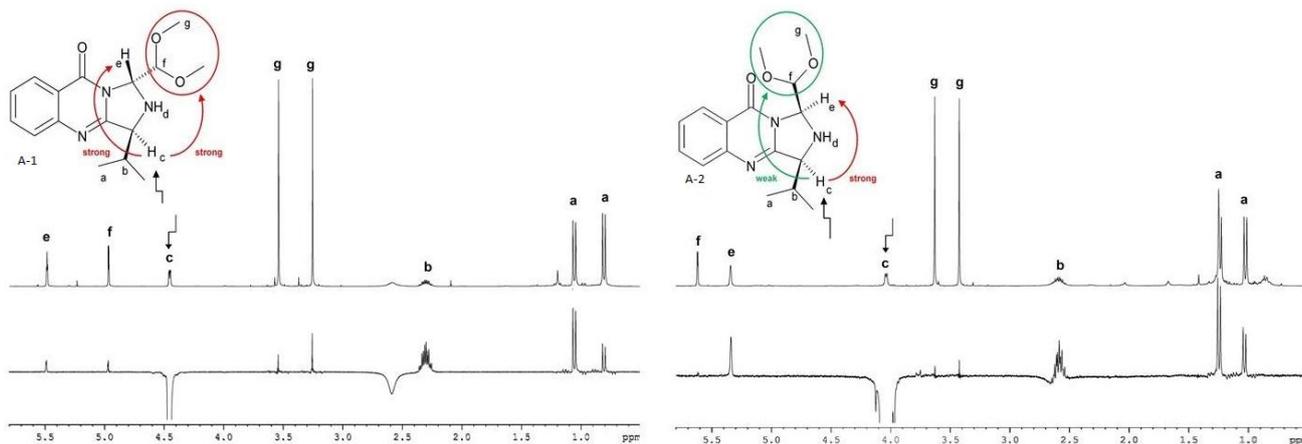


Figure 60 Expérience NOESY des diastéréoisomères.

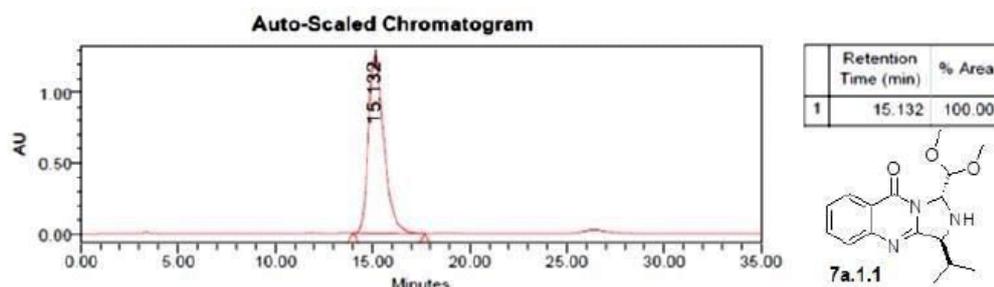
- Pour le composé A-1, le proton H_c (à l'arrière du plan) montre un couplage important avec les protons du groupement diméthyle acétal (H_f et H_g, à l'arrière du plan) mais également avec le proton H_e (devant le plan) suggérant un conformère dans lequel les substituants sont en position *trans*-.
- Pour le composé A-2, le proton H_c (à l'arrière du plan) montre un couplage important avec H_e (à l'arrière du plan) et un couplage très faible avec les protons H_f et H_g du groupement diméthylacétal (devant le plan) trop éloignés dans l'espace et suggérant un conformère *cis*-.

Ces résultats montrent que le diastéréoisomère issue de la cyclisation *trans*- se forme majoritairement (70/30), grâce à une énergie de conformation plus basse que le composé *cis*-. Aujourd'hui, afin de confirmer nos résultats, nous sommes dans l'attente de l'étude cristallographique de chaque composé.

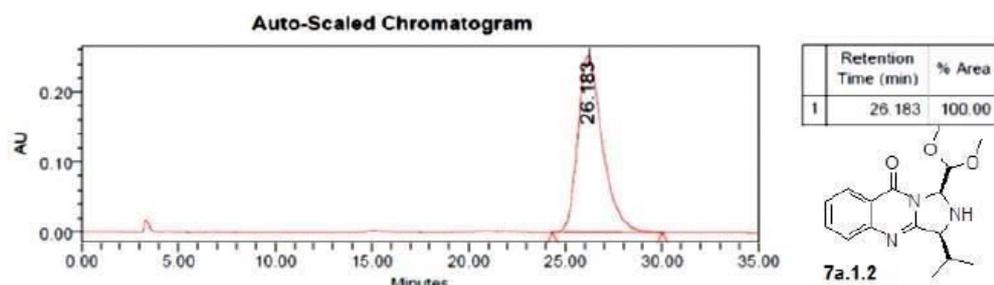
Nous avons ensuite vérifié la composition énantiomérique de chacun des diastéréoisomères, issus de la *D*- et *L*- valine et du diméthoxyacétaldéhyde, par HPLC analytique chirale.

Les résultats montrent qu'il n'y a pas de racémisation lors des différentes réactions et qu'on observe une légère diastéréosélectivité en faveur des conformères *trans*- (Fig.61).

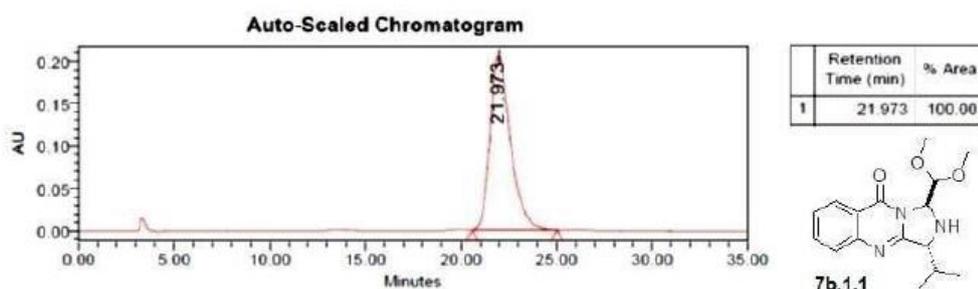
ChiralPak AD, Hexane 95%/Isopropanol 5%, 1.0 mL/mn, 225 nm



ChiralPak AD, Hexane 95%/Isopropanol 5%, 1.0 mL/mn, 225 nm



ChiralPak AD, Hexane 95%/Isopropanol 5%, 1.0 mL/mn, 225 nm



ChiralPak AD, Hexane 95%/Isopropanol 5%, 1.0 mL/mn, 225 nm

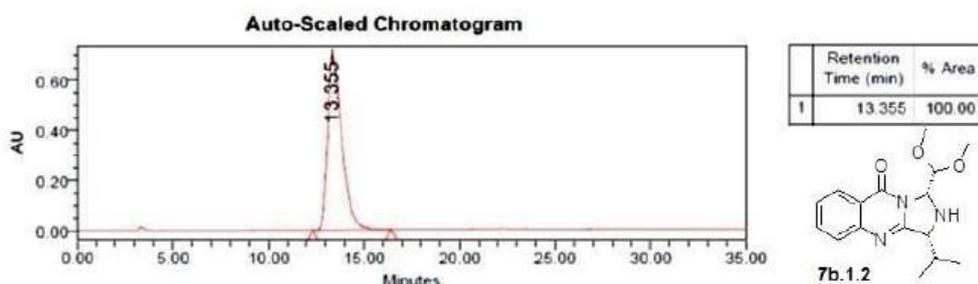
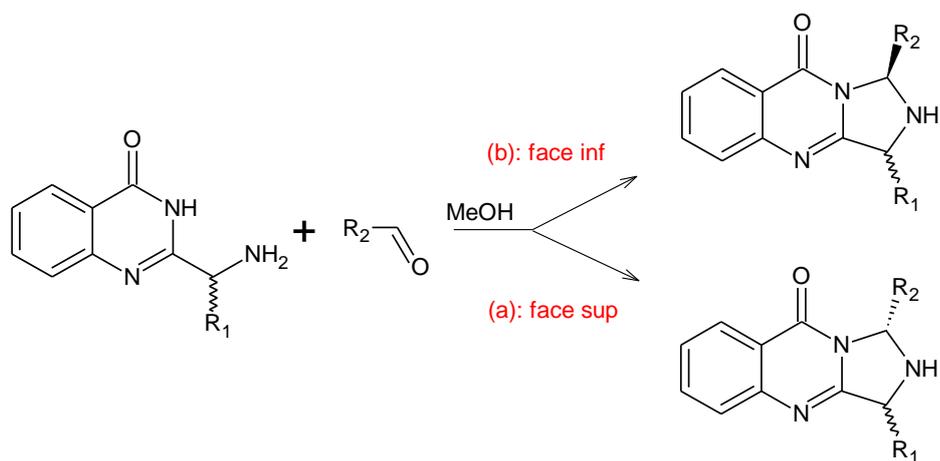


Figure 61 Chromatogramme HPLC des dérivés issus de la *L*- ou *D*- valine et du diméthoxyacétaldéhyde.

Ces conditions ont ensuite été appliquées à la synthèse d'une variété de dihydroimidazoquinazolinones qui diffèrent dans leur structure soit par l'acide aminé de départ (leucine, valine, phénylalanine, tryptophane), soit par la nature de l'aldéhyde (diméthoxyacétaldéhyde, propanal, phénylacétaldéhyde, benzyloxyacétaldéhyde).

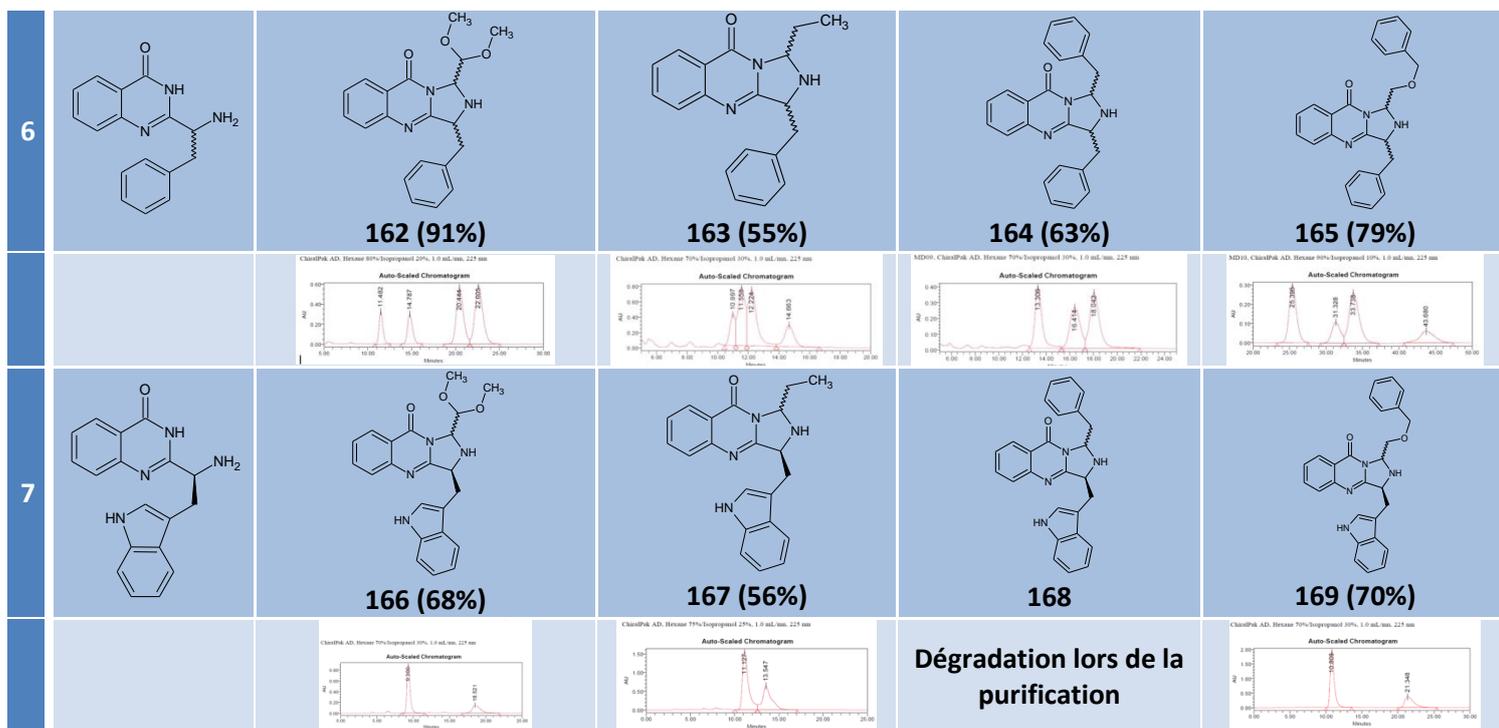


R₁ = isopropyle, isobutyle, benzyle, 3-methylindole

R₂ = éthyle, diméthoxyméthyle, benzyle, benzyloxyméthyle

Le tableau (page suivante) montre l'étude HPLC et la composition de chacun des mélanges obtenus à partir des différents acides aminés :

		CHO-CH(OMe) ₂	CHOCH ₂ .CH ₃	CHOCH ₂ Ph	CHO-CH ₂ -OCH ₂ Ph
1		 142 (87%)			
2		 146 (94%)			
3		 150 (69%)			
4		 154-a (53%) / 154-b (10%)			
5		 158-a (53%) / 154-8 (11%)			



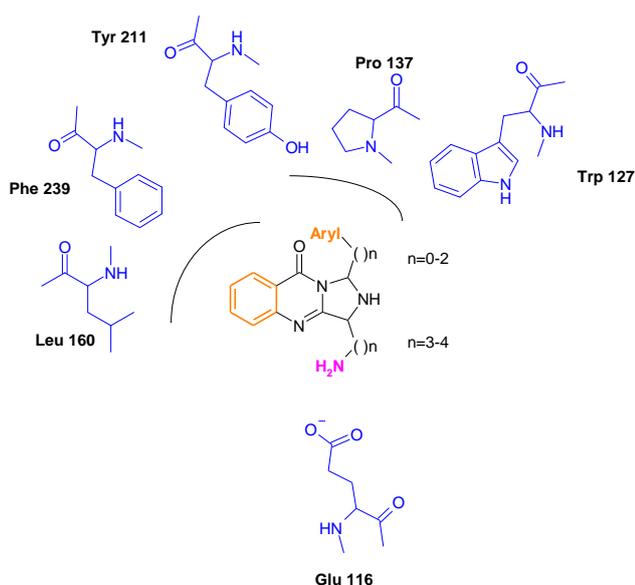
Ce travail a permis de développer et d'exemplifier une méthode simple et efficace conduisant à la synthèse de 1,3 dihydro-2H-imidazo[5,1-b]quinazolin-9-ones, très peu décrites dans la littérature.

Cette méthode peut être maintenant utilisée pour la conception et la synthèse d'inhibiteurs potentiels de la kinésine Eg5 de structure 1,3 dihydro-2H-imidazo[5,1-b]quinazolin-9-ones.

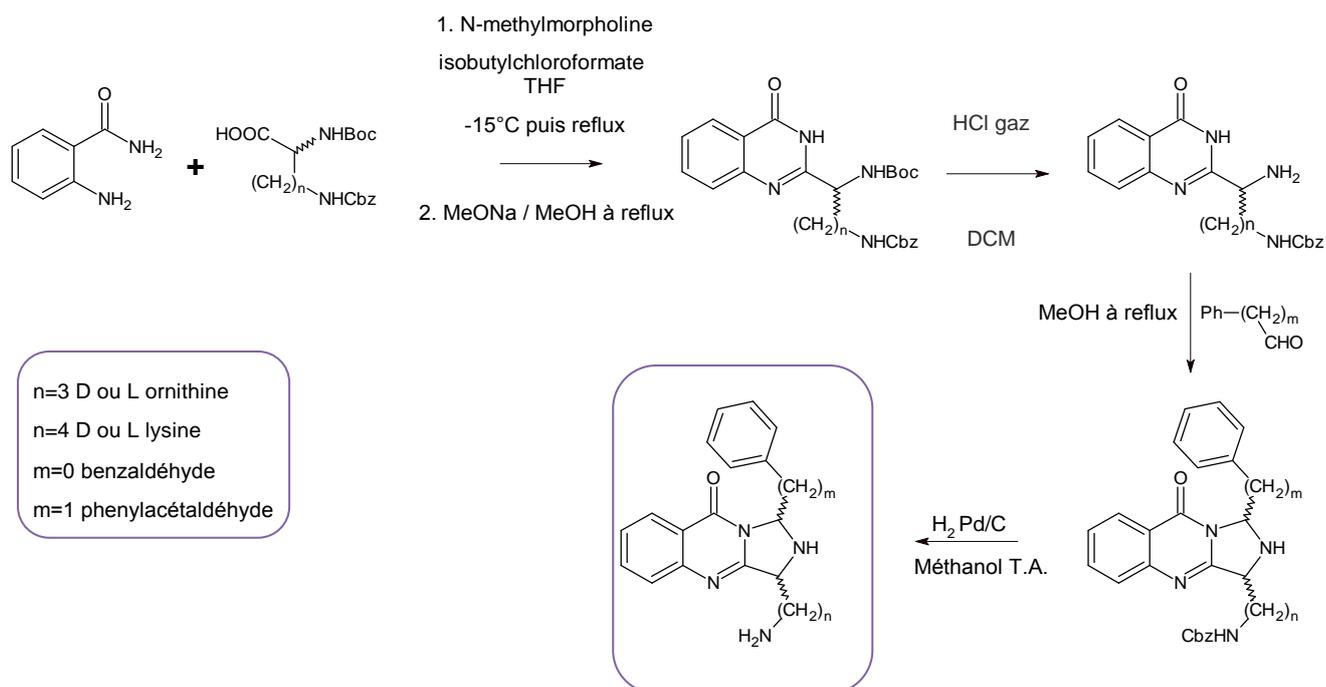
3.4. Synthèse des inhibiteurs potentiels de la kinésine Eg5 en série dihydroimidazoquinazolinone.

Nous avons vu précédemment que le site allostérique d'Eg5 pouvait accueillir des structures de type dihydroimidazoquinazolinone différemment substituées par :

- Des groupements aryles ou arylalkyles, substituants de la position 1 du tricycle, vers l'une des poches hydrophobes du site actif.
- Une chaîne aminoalkyle, portée par la position 3 du tricycle, vers le Glu 116 .



La synthèse des composés cibles utilise la stratégie précédemment décrite à partir d'acides aminés, tels que, la *D*- ou *L*- ornithine et lysine protégées par une fonction carbamate de benzyle sur l'amine terminale et d'aldéhydes aromatiques, tels que le benzaldéhyde ou le phénylacétaldéhyde selon le schéma réactionnel suivant :



3.4.1. Protection des acides aminés.

L'ornithine et la lysine, dont la fonction amine terminale du radical est protégée par un carbamate de benzyle, sont disponibles commercialement. Par contre, il est nécessaire de protéger l'amine de la chaîne principale par un groupement tert-butoxycarbonyle. Cette protection s'effectue dans un mélange eau/dioxane à température ambiante par addition d'anhydride de Boc en présence de carbonate de potassium.

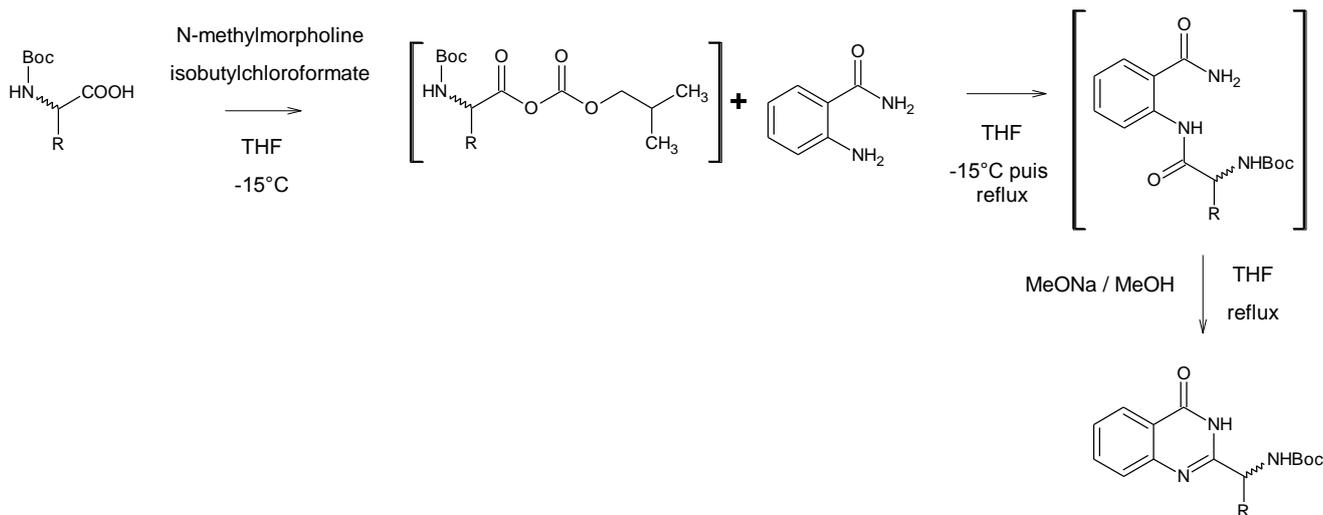


Les rendements sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Acides aminés	N°	Rdt
Nε-Z-L-ornithine	170	75%
Nε-Z-D-ornithine	171	90%
Nε-Z-L-lysine	172	80%
Nε-Z-D-lysine	173	97%

3.4.2. Cyclisation en quinazolinone.

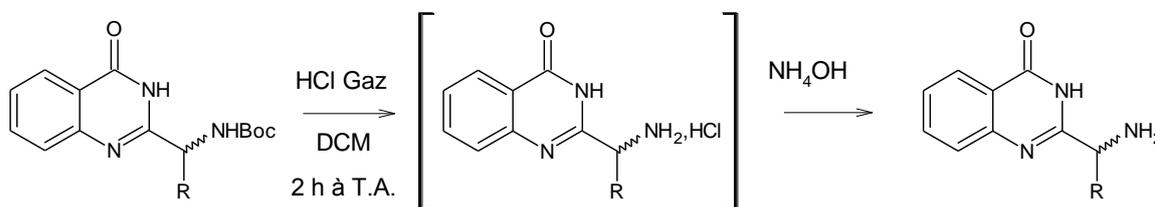
La cyclisation en quinazolinone suit le schéma réactionnel déjà présenté en 3.1.



Acides aminés de départ	N°	Rdt
Nε-Z-L-ornithine	174	83%
Nε-Z-D-ornithine	175	58%
Nε-Z-L-lysine	176	75%
Nε-Z-D-lysine	177	70%

3.4.3. Déprotection des groupements Boc.

L'étape suivante de déprotection des amines est réalisée par barbotage d'un flux d'acide chlorhydrique gazeux dans le dichlorométhane. Les chlorures sont ensuite repris dans une solution aqueuse d'ammoniaque, les produits d'intérêt précipitent.

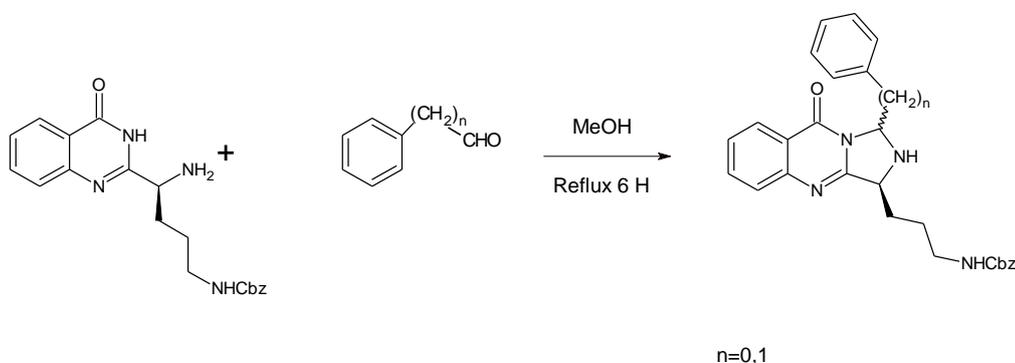


Les rendements sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Acides aminés de départ	N°	Rdt
Nε-Z-L-ornithine	178	75%
Nε-Z-D-ornithine	179	55%
Nε-Z-L-lysine	180	80%
Nε-Z-D-lysine	181	60%

3.4.4. Cyclisation en dihydroimidazoquinazolinone.

Les 2-aminométhylquinazolinones précédentes sont mises en présence de benzaldéhyde ou de phénylacétaldéhyde au reflux du méthanol selon la stratégie mise au point pour conduire aux dérivés de type dihydroimidazoquinazolinone. Dans un premier temps, cette réaction a été réalisée en utilisant le composé **178**, dérivé de la L-ornithine.

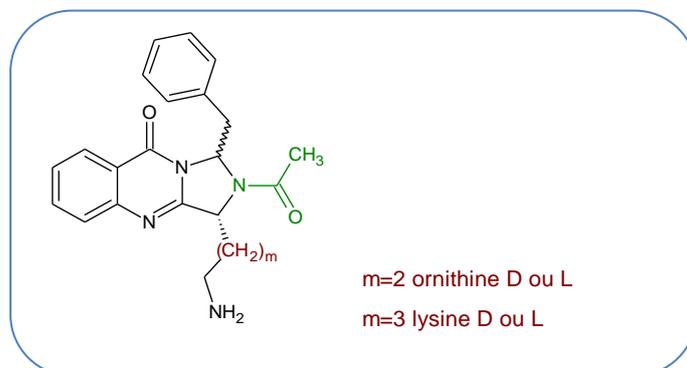


N°	N	Résultats
182	0	Dégradation au sein du milieu réactionnel
183	1	Dégradation lors de la purification

Malheureusement que ce soit avec le benzaldéhyde, ou le phénylacétaldéhyde, aucune des molécules désirées n'a pu être isolées, en effet :

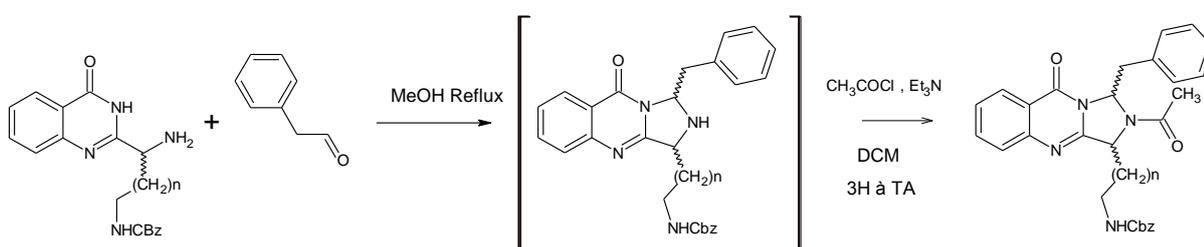
- ✓ Avec le benzaldéhyde, nous avons constaté la formation, puis la dégradation des molécules d'intérêt dans le milieu réactionnel, la synthèse de ce type de composé a donc été abandonnée.

- ✓ Avec le phénylacétaldéhyde, nous avons constaté la dégradation du produit d'intérêt lors de la purification sur gel de silice. Nous supposons que l'acidité de la silice suffit pour effectuer une réaction de rétro-Mannich et ainsi ouvrir le cycle imidazole. Afin de stabiliser nos composés nous avons choisi de bloquer le doublet non liant de l'azote secondaire du cycle imidazole sous forme d'acétamide et ainsi envisager la synthèse des structures ci-dessous :



3.4.5. Acétylation.

Suite à la réaction de type Mannich intramoléculaire, les dihydroimidazoquinazolinones ne sont pas isolées et subissent directement l'étape d'acétylation. Après évaporation du milieu réactionnel, le résidu est repris dans le dichlorométhane, puis sont ajoutés le chlorure d'acétyle et la triéthylamine à T.A. Lors de la formation des produits d'intérêt, il y a essentiellement formation de l'isomère *trans*- et de produits secondaires de structures non résolues. La purification nécessite de séparer les composés par HPLC chirale préparative.



Les rendements sont présentés dans le tableau suivant :

N°	Configuration du C*	n	Rendement
184	<i>L</i> -	2	50%
185	<i>D</i> -	2	En cours de synthèse
186	<i>L</i> -	3	45%
187	<i>D</i> -	3	En cours de synthèse

La RMN du proton indique la formation de deux isomères géométriques selon la position de l'acétyle au-dessus ou en-dessous du plan. Sur le spectre RMN du composé **184**, on observe que le signal des groupes méthyles de l'acétamide se présente sous la forme d'un pseudo doublet pour un déplacement chimique légèrement inférieur à $\delta = 2.2$ ppm (Fig.62). En effet, la rotation autour de la liaison C-N n'est pas parfaitement libre à température ambiante, c'est pour c'est raison qu'un dédoublement apparaît.

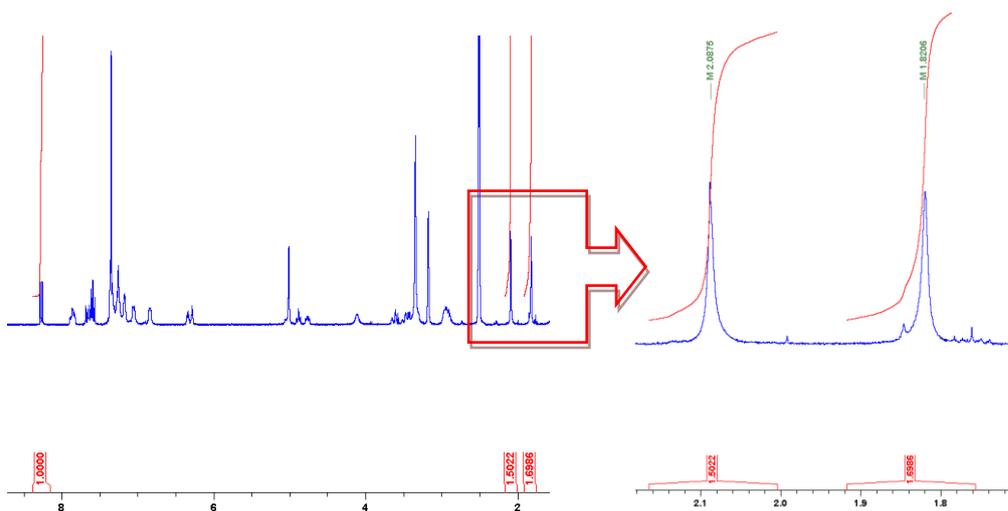


Figure 62 Spectre RMN du proton du composé 184 à température ambiante.

Lorsque la température augmente, les deux signaux se fondent en un seul à la température de coalescence de 77°C (Fig.63). Cette restriction de la rotation trouve son origine dans la délocalisation du doublet de l'azote qui confère à la liaison C-N un caractère partiel de liaison double.

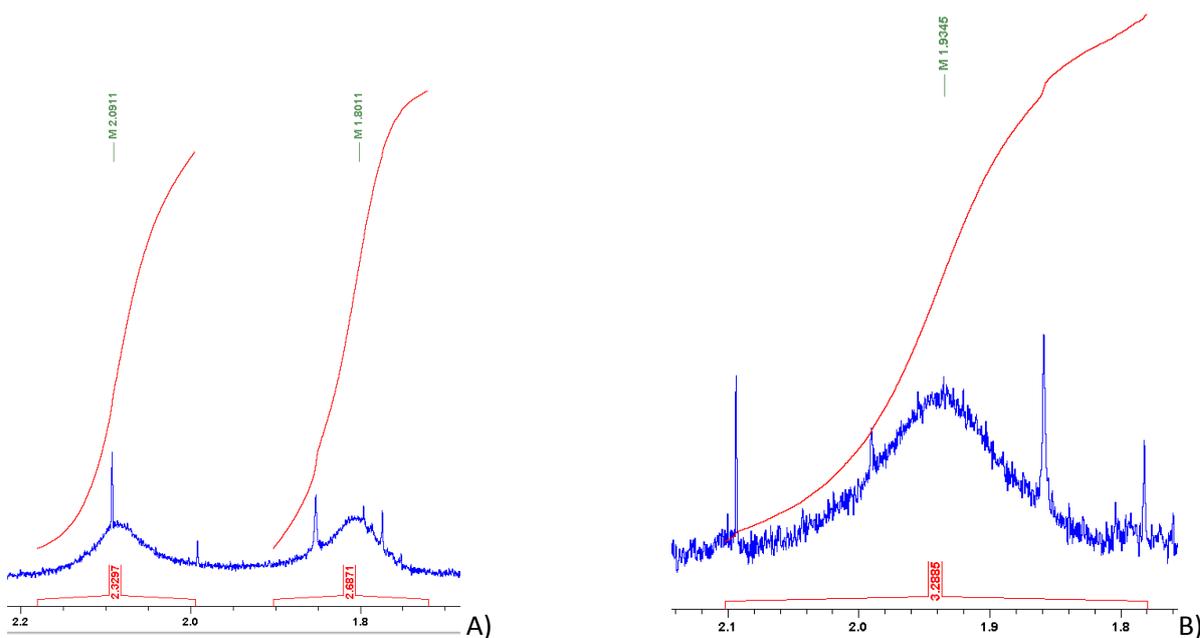
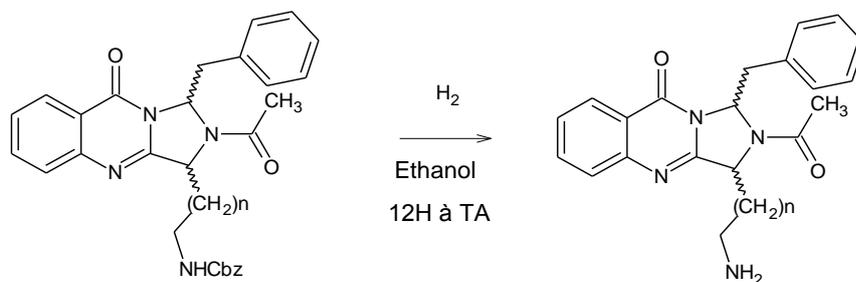


Figure 63 Spectre du proton du composé 184 A) à 53°C, à B) à 77°C.

3.4.6. Déprotection du groupement carboxybenzyle.

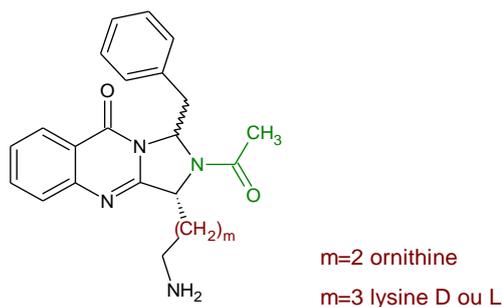
La déprotection est réalisée sous pression atmosphérique d'hydrogène dans l'éthanol en présence de Pd/C. Après filtration sur gel de celite puis évaporation du solvant, les molécules finales sont recristallisées dans le solvant approprié.



Les rendements sont présentés dans le tableau suivant :

N°	Configuration du C*	n	Rendement
188	<i>L</i> -	2	75%
189	<i>D</i> -	2	En cours de synthèse
190	<i>L</i> -	3	60%
191	<i>D</i> -	3	En cours de synthèse

3.5. Résultats pharmacologiques et discussion.



L'ensemble des composés obtenus a fait l'objet de tests d'inhibition de la kinésine ainsi que de la prolifération cellulaire de lignées cancéreuses.

Les résultats sont présentés ci-dessous :

Molécules	m	Configuration du C*	Inhibition kinesine Eg5 à 100 μ M	Inhibition prolifération cellulaire à 10 μ m(%) HT29
Ispinesib	-	-	0.6 nM (Ki)	1.2 nM (IC ₅₀)
188	2	<i>L</i> -	0%	0%
189	2	<i>D</i> -	En attente	En attente
190	3	<i>L</i> -	0%	0%
191	3	<i>D</i> -	En attente	En attente

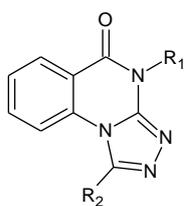
Malheureusement, à partir des premiers résultats, nous pouvons constater qu'aucune de ces molécules ne présentent d'inhibition vis-à-vis de la kinésine Eg5, ni de pouvoir antiprolifératif. Nous sommes dans l'attente des autres résultats afin de pouvoir conclure quant à l'intérêt de ce type de ce type de structure.

Conclusions et Perspectives

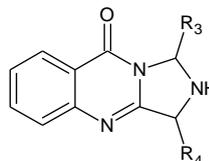
L'objectif de ce travail de recherche était de concevoir et synthétiser de nouveaux inhibiteurs potentiels de la kinésine Eg5.

Afin de concevoir ces ligands, nous avons fait appel aux outils de la modélisation moléculaire, et plus particulièrement à la méthode « *de novo* » qui nous a permis l'obtention de modèles statistiquement significatifs.

Dans un premier temps, le regroupement de données extraites de la Protéin Data Bank (PDB), nous a permis d'isoler le site allostérique de la kinésine humaine Eg5 et de déterminer les acides aminés clés responsables de l'interaction protéines/ligands. Puis, par le biais de la méthode « *de novo* », nous avons pu établir un modèle significatif basé sur le pharmacophore de la quinazolin-4-one, un hétérocycle dont le laboratoire a une certaine expertise chimique. Deux familles de composés ont pu être identifiées par cette méthode : [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-one et 1,3-dihydroimidazo[5,1-*b*]quinazolin-9-one. Ces deux familles ont ensuite subi des études de docking afin de vérifier si elles étaient capables de se positionner correctement dans le site allostérique.



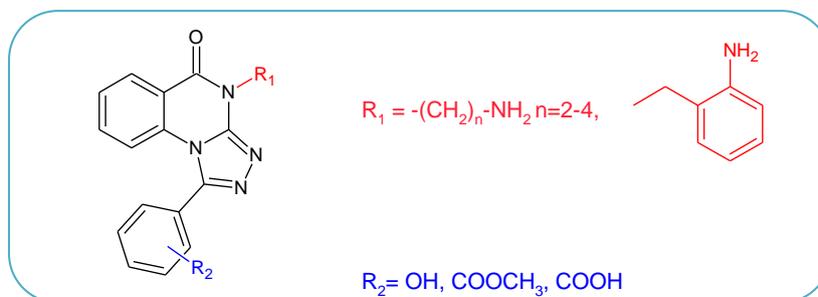
[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-one



1,3-dihydroimidazo[5,1-*b*]quinazolin-9-one

Série 1: triazoloquinazolinone (24 composés).

Concernant la première série, l'ensemble des molécules envisagées a pu être synthétisé et soumis aux différentes évaluations pharmacologiques.

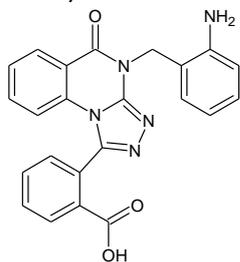


Etude du potentiel inhibiteur de l'activité ATPasique basal de Eg5.

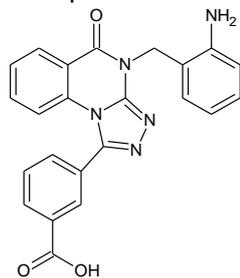
Malgré des scores encourageants et prometteurs obtenus lors des études de docking, aucune des vingt-quatre molécules ne s'est avérée substrat d'Eg5 à 100 μ M. Nous sommes donc dans l'obligation de revoir complètement le modèle.

Test d'inhibition de prolifération cellulaire.

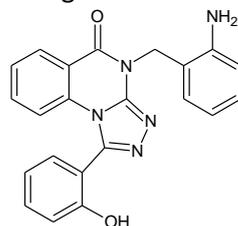
Vis-à-vis du pouvoir antiprolifératif, aucun des composés porteurs d'une chaîne aminoalkyle n'est actif, en revanche, en série 2-aminobenzyle, seuls les composés porteurs d'un ester méthylique ou d'un phénol (**80-81** et **84-85**) ont montré une activité proche des 10 μ M sur la lignée cellulaire HT29.



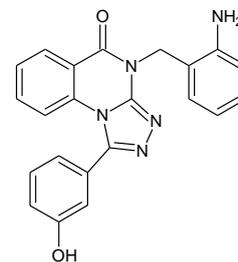
82



83



84



85

En fonction des résultats sur l'activité ATPasique basal de Eg5, la faible cytotoxicité de ces composés semblent être dû à l'inhibition d'une autre cible qu'il peut être intéressant de déterminer. Aucun des composés de structure triazoloquinazolinone décrits dans la littérature n'ont montré de pouvoir cytotoxique, mais sont plutôt connus pour leurs activités anti-inflammatoires¹³⁶, anti-microbiennes¹³⁷, anti-convulsivantes ou encore anti-anaphylactiques.

Afin d'avoir une idée quant à la cible thérapeutique de ces composés, Il sera donc intéressant de compléter les évaluations pharmacologiques par différentes méthodes :

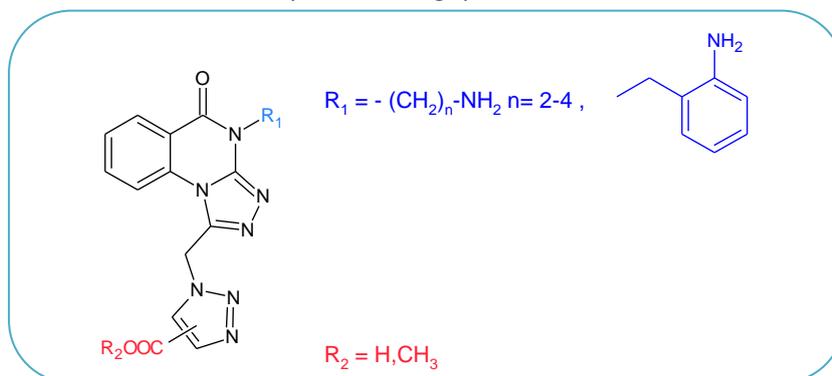
- des études de cytométrie en flux afin d'analyser le contenu en ADN des cellules et d'analyser la distribution de cellules dans chacune des phases du cycle cellulaire,
- des études de dénaturation de l'ADN,
- ou encore des études d'inhibition de topoïsomérase.

¹³⁶ Toray Industries, Inc (2002). Triazolo and derivatives as chemokine inhibitors, Patent US6492364

¹³⁷ Pandey, Sarvesh,

Série 2: triazolométhyltriazoloquinazolinone (14 composés).

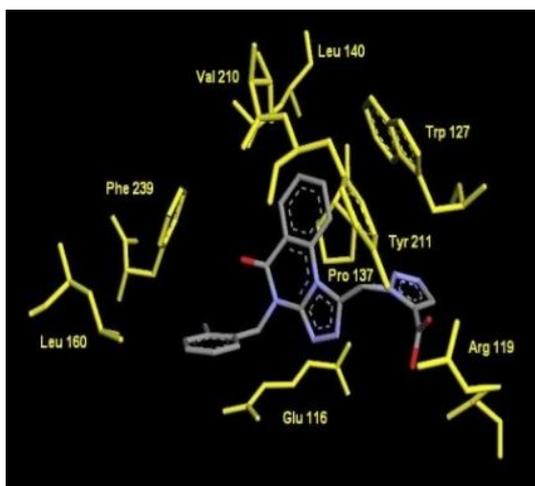
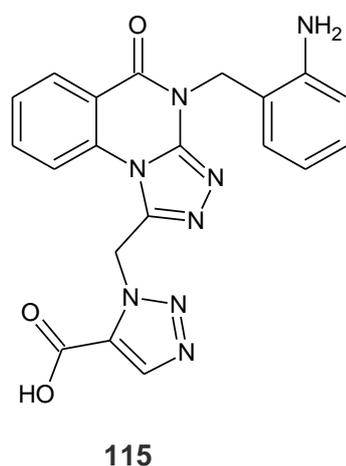
Sur l'ensemble des molécules envisagées, 14 molécules sur 16 ont pu être isolées et 11 d'entre elles ont été soumises aux différentes évaluations pharmacologiques.



Cette série apporte, en terme de structure par rapport à la série précédente, plus de flexibilité et d'hydrophilie par le remplacement du phényle par un méthyltriazole.

Etude du potentiel inhibiteur de l'activité ATPasique basal de Eg5.

De manière similaire à la série 1, les études du potentiel inhibiteur de l'activité ATPasique de nos composés se sont révélées décevantes. Seul un composé (**115**) présente une faible activité inhibitrice de 30 μM . Même si ce résultat est assez faible, il n'en est pas moins en adéquation avec les études de docking réalisées dans cette série qui avaient montrées que le triazole substitué en position 1,5- permettait le meilleur ancrage dans le site allostérique.

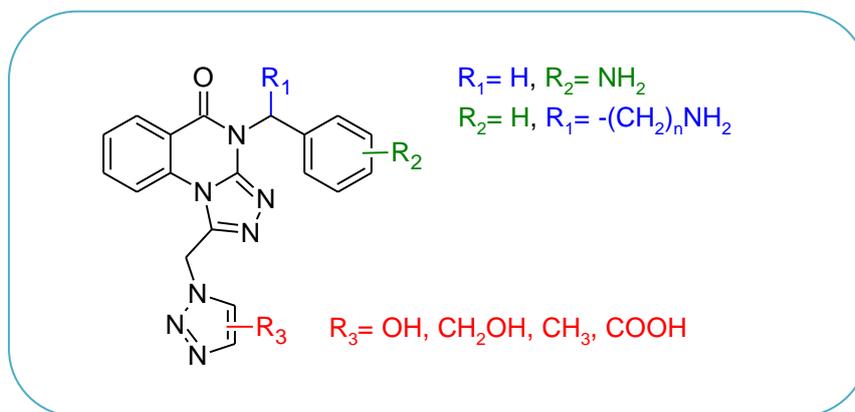


Puisque cette série a permis d'accéder à la première « touche », il pourra être intéressant d'effectuer d'autres modulations pharmacochimiques afin d'optimiser le pouvoir inhibiteur vis-à-vis de Eg5 mais aussi d'initier des activités antiprolifératives. Les différentes pharmaco-modulations envisagées peuvent être résumées selon les variations suivantes :

- au niveau du méthyltriazole : introduction de fonctions de nature différentes (OH, CH_2OH , CH_3 , etc...)
- au niveau du groupement benzyle :

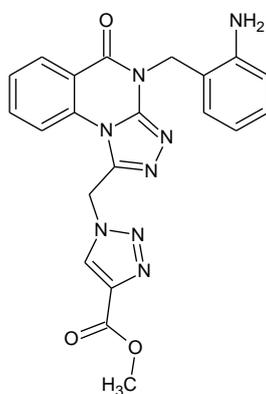
- isomères de position de la fonction amine aromatique
- introduction d'aminoalkyles de longueur de chaînes différentes en position

benzylique



Test d'inhibition de prolifération cellulaire.

Concernant les tests d'inhibition de prolifération cellulaire, seul l'ester éthylique **106** présente une activité antiproliférative proche de 10 μM mais sans inhiber la kinésine Eg5. Il sera intéressant, comme énoncé pour la série 1, de déterminer le mécanisme d'action de ce composé par des évaluations pharmacologiques complémentaires.

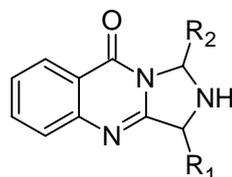


106

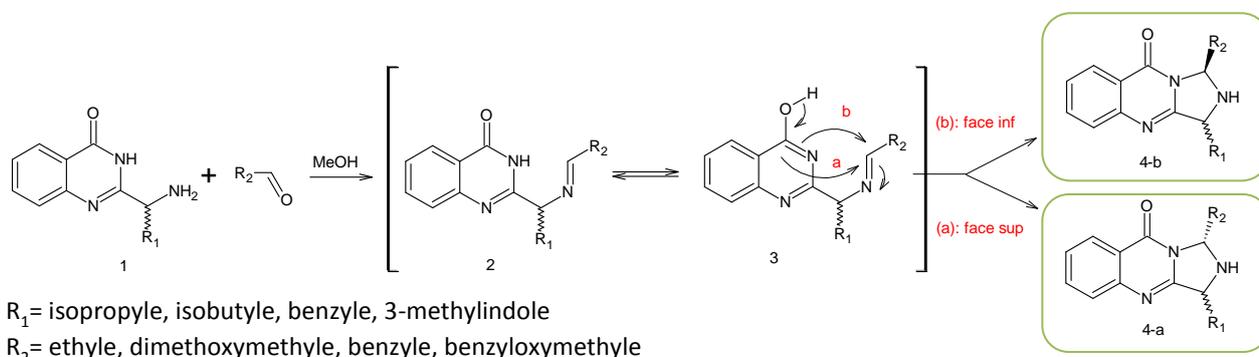
Série 3: dihydroimidazoquinazolinone.

1. Travail de méthodologie.

Dans la continuité des travaux de recherche consistant à synthétiser de nouveaux composés tricycliques originaux dans lesquels la quinazolin-4-one est condensée avec des hétérocycles azotés à cinq sommets, nous nous sommes intéressés à la synthèse de structures 1,3 dihydro-2*H*-imidazo[5,1-*b*]quinazolin-9-ones très peu décrites dans la littérature.



La première étape a donc consisté en la mise au point de la stratégie de synthèse selon une réaction de type Mannich intramoléculaire à partir de la condensation entre des dérivés 2-aminométhylquinazolin-4-ones et des aldéhydes de nature différentes selon le schéma réactionnel suivant :



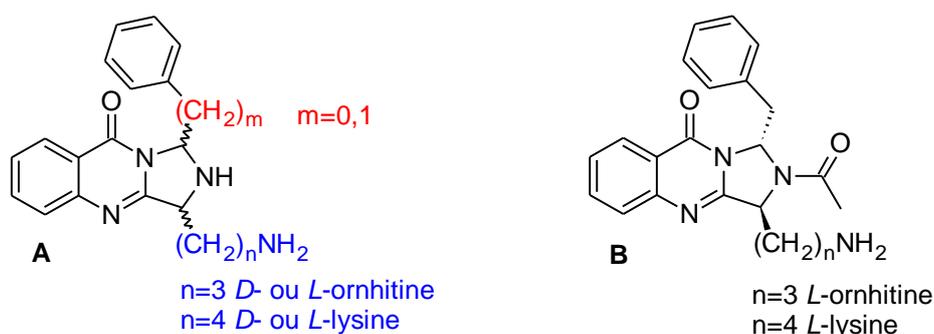
La deuxième étape a permis d'identifier la stéréochimie des différents diastéréoisomères formés **4a** et **4b** par des études de spectroscopie RMN à une et deux dimensions et de montrer l'aspect diastéréosélectif de la réaction par des études de CLHP analytique sur phase chirale.

Enfin la troisième et dernière étape a conduit à l'exemplification de la réaction en faisant varier la nature de l'acide aminé de départ, de mélange racémique ou de configuration absolue *D*- ou *L*-, et de l'aldéhyde, permettant d'isoler une trentaine de composés.

Ce travail de méthodologie a donc permis de développer une synthèse simple et efficace de structures 1,3-dihydro-2*H*-imidazo[5,1-*b*]quinazolin-9-ones très peu décrites dans la littérature et de publier également ces résultats.

2. Application à la synthèse de molécules bioactives.

Ces conditions ont été ensuite appliquées à la synthèse d'inhibiteurs potentiels de la kinésine Eg5 de structure dihydroimidazoquinazolinones. Pour rappel, les molécules envisagées selon la méthode de conception « *de novo* » avaient les structures générales suivantes (A):



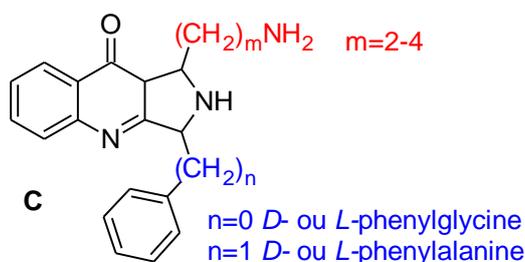
Les aléas de la synthèse ne nous ont pas permis d'aboutir aux composés substitués par un groupement phényle ($m=0$) en position 1 du tricycle, pour des raisons de dégradations du milieu réactionnel, mais seulement aux dérivés benzyliques ($m=1$). Pour des raisons de stabilité chimique du tricycle, la protection de l'amine secondaire sous forme d'acétamide a été nécessaire.

Pour l'instant, seule la synthèse de deux molécules, de conformation *trans*- (B), a été menée à terme et sont issues de l'utilisation de l'ornithine et de la lysine, les acides aminés initiaux, sous leur configuration *L*-. L'évaluation pharmacologique s'est malheureusement révélée négative que ce soit concernant l'inhibition de l'activité ATPasique de Eg5 ou de l'activité antiproliférative.

Tout espoir n'est pas perdu puisque nous sommes dans l'attente de l'obtention des stéréoisomères de conformation *trans*- synthétisés à partir des acides aminés de configuration *D*-. En effet, les études de docking avaient prédit, pour ces stéréoisomères, un positionnement équivalent à celui de l'ispinesib dans le site allostérique de Eg5, tout en espérant que la fonction acétamide n'ait pas une influence trop négative dans l'interaction.

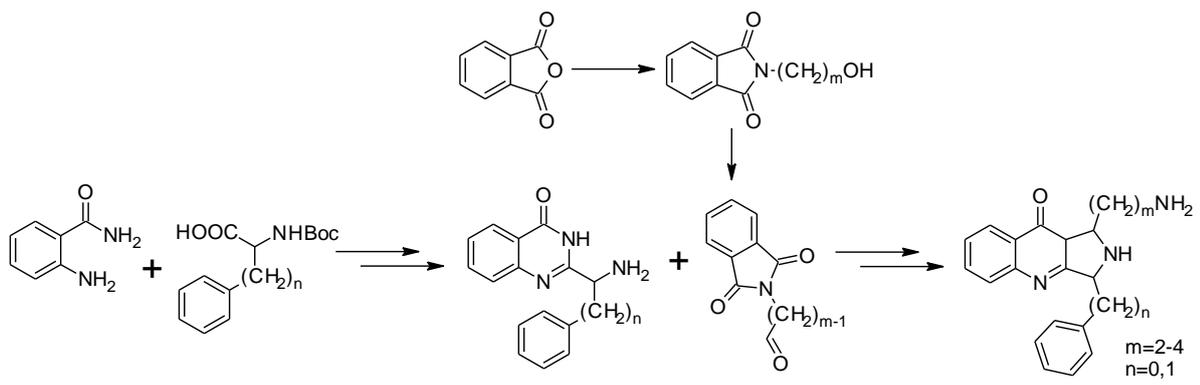
Afin d'augmenter la diversité chimique de cette série, nous envisageons la synthèse de dihydroimidazoquinazolinones dans lesquelles:

- la position 1 du tricycle sera substituée par la chaîne aminoalkyle,
- la position 3 du tricycle sera substituée par le groupement aryle ou arylalkyle,



Nous devrions rencontrer moins de problèmes lors de la synthèse de ce type de composés de structures C, puisque l'introduction des noyaux aryles et arylalkyles est réalisé à partir des acides aminés commerciaux de départ (ex : phenylglycine ou phenylalanine). De plus, la réaction de type Mannich intramoléculaire en utilisant des aldéhydes aliphatiques à toujours conduit à l'isolement de tricycles stables. Il ne sera peut-être donc pas nécessaire de bloquer l'amine secondaire sous forme d'amide.

Nous utiliserons pour cela la même stratégie de synthèse que précédemment. Il sera par contre nécessaire de varier les acides aminés de départ et les réactifs générant les aldéhydes selon le schéma réactionnel suivant.



Partie expérimentale

Remarques générales

Les différents réactifs commerciaux proviennent des sociétés Aldrich, Fluka ou Alfa Aesar. Ils sont utilisés dans les réactions sans aucun traitement préalable.

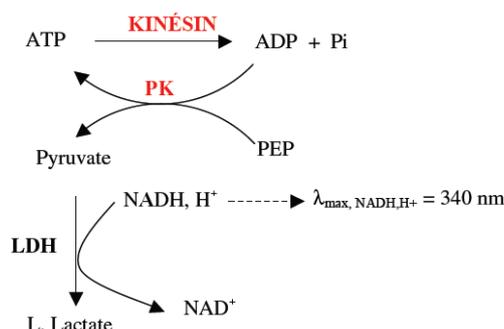
Les solvants de qualités HPLC proviennent des sociétés Merck ou Baker.

Tests pharmacologiques :

- L'étude du potentiel inhibiteur de l'activité ATPasique basal de Eg5 a été réalisée par le professeur Franck Kozielski (UCL School of Pharmacy).

Protocole

Dans ce dosage, la kinésine dans un premier temps assure sa fonction habituelle en formant de l'ADP à partir l'ATP (perte d'un groupement phosphate). Dans un second temps, la pyruvate kinase (PK) assure le recyclage d'ATP à partir de l'ADP, en transférant le phosphate de PEP formant ainsi du pyruvate. Le phosphoénol pyruvate (PEP), transformé en pyruvate par la PK, sert de substrat à la lactate déshydrogénase (LDH). La LDH utilise le couple $\text{NADH, H}^+/\text{NAD}$ comme coenzyme d'oxydo réduction. Seule la forme réduite de ce coenzyme (forme NADH, H^+) absorbe à $\lambda = 340 \text{ nm}$. On enregistre ainsi la décroissance de la Do (Densité Optique) au cours du temps.



Cette étude est généralement réalisée en plaques multi-puits de 200 μL dans le tampon suivant : Tampon réactionnel utilisé : 25 mM ACES/KOH, pH 6.9, 2 mM acétate d'ammonium, 2 mM K-EGTA, 0.1 mM K-EDTA, 1 mM β -mercaptoethanol, x mM MgATP, x mM NaCl, 2 mM PEP, 0.25 mM NADH, H^+ , entre 3 et 10 $\mu\text{g/mL}$ de PK, 3 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ de LDH.

- 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.

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 μL 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 IC_{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 :

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 Macherey-Nagel 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.

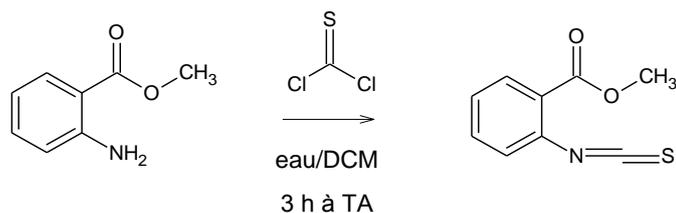
Les spectres de masse (SM) ont été réalisés au centre Universitaire de Mesures et d'Analyses (C.U.M.A) de l'université de Lille 2 et obtenus sur un spectromètre FINNIGAN MAT SSQ 710 ADVANTAGE via un couplage LC/MS avec un chromatographe. L'ensemble des produits a été ionisé par ionisation chimique (APCI+).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

Série triazoloquinazolinone.

Synthèse du 2-isothiocyanatobenzoate de méthyle (1).



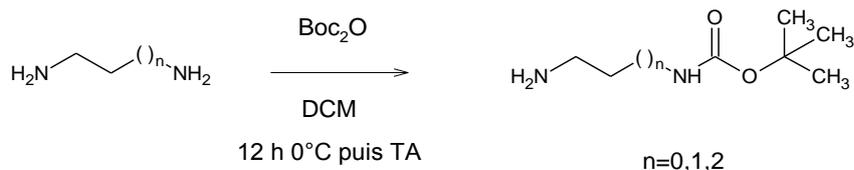
Protocole :

86 mmoles (1.3 eq) de thiophosgène sont ajoutées à un mélange eau/dichlorométhane 35/75 ml. 66.2 mmoles (1 eq) d'anthranilate de méthyle sont solubilisées dans 35 ml de dichlorométhane et ajoutées goutte à goutte au milieu réactionnel à température ambiante. La solution est agitée pendant 3 heures à température ambiante. La phase organique est extraite, séchée puis évaporée sous pression réduite. Le produit est utilisé tel quel sans caractérisation dans la réaction suivante.

Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₉ H ₇ NO ₂ S
Masse Molaire	193.22 g/mol
Aspect	Huile orange
Rendement	85%

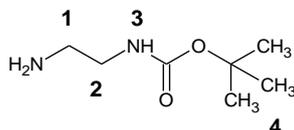
Synthèse des diaminoalcane monoprotégés.



Protocole :

674 mmoles (1 eq) de diamine sont solubilisées dans 700 ml de dichlorométhane auxquelles sont ajoutées goutte à goutte à 67.5 mmoles (0.1 eq) de di-tertbutyldicarbonate dans 300 ml de dichlorométhane. L'addition est effectuée à 0°C, la solution est agitée une nuit à T.A. La phase organique est lavée avec de l'eau (5 x 200 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées, filtrées et évaporées sous pression réduite.

N-tert-butoxycarbonyl-3-aminoéthylamine (**2**).



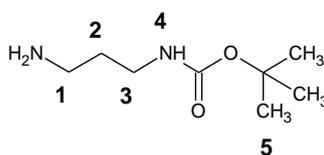
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₇ H ₁₆ N ₂ O ₂
Masse Molaire	160.21 g/mol
Aspect	Huile blanche
Rendement	98%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant CDCl₃) :

$\delta = 5.22$ (m, 1H, H₃) ; $\delta = 3.06$ (q, 2H, H₂, ³J₂₋₁ = 6,2) ; $\delta = 2.70$ (t, 2H, H₁, ³J₁₋₂ = 6.2) ; $\delta = 1.35$ (s, 9H, H₄).

N-tert-butoxycarbonyl-3-aminopropylamine (**3**).



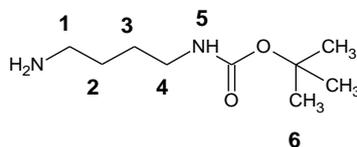
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₈ H ₁₈ N ₂ O ₂
Masse Molaire	174.24 g/mol
Aspect	Huile blanche
Rendement	88%

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant CDCl_3) :

$\delta = 5.22$ (m, 1H, H_4) ; $\delta = 3.06$ (q, 2H, H_3 , $^3J_{3-2} = 6.65$) ; $\delta = 2.64$ (t, 2H, H_1 , $^3J_{1-2} = 6.65$) ; $\delta = 1.48$ (quin, 2H, H_2 , $^3J_{2-3}=6.65$) ; $\delta = 1.32$ (s, 9H, H_5).

N-tert-butoxycarbonyl-3-aminobutylamine (**4**).



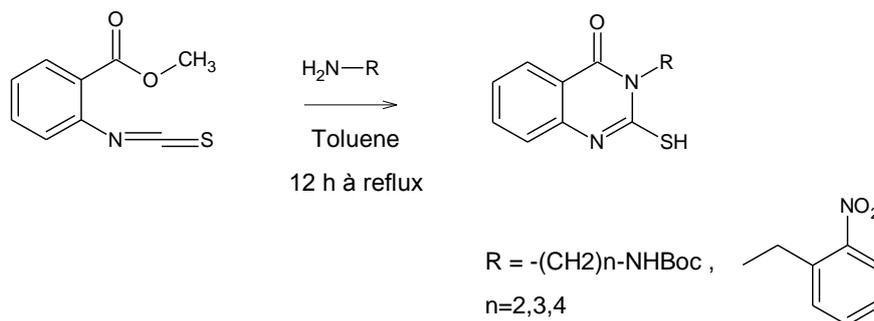
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	$\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$
Masse Molaire	188.27 g/mol
Aspect	Huile blanche
Rendement	98%

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant CDCl_3) :

$\delta = 4.68$ (m, 1H, H_5) ; $\delta = 3.10$ (q, 2H, H_4 , $^3J_{4-3} = 6.0$) ; $\delta = 2.70$ (t, 2H, H_1 , $^3J_{1-2} = 6.3$) ; $\delta = 1.60$ (m, 2H, H_2) ; $\delta = 1.47$ (m, 2H, H_3) ; $\delta = 1.42$ (s, 9H, H_6).

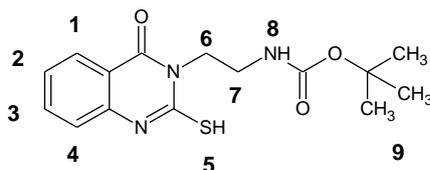
Synthèse des 2-sulfanylquinazolinones.



Protocole :

5.17 mmoles (1 eq) d'isothiocyanate sont ajoutées à 5.69 mmoles (1.1 eq) d'amine monoprotonnée dans 20 ml de toluène. Le milieu réactionnel est porté au reflux 12 h, puis refroidi à température ambiante jusqu'à précipitation du thiol désiré. Celui-ci est essoré et lavé à l'éther diéthylique, séché au dessiccateur. Dans le cas de l'addition du chlorhydrate de 2-nitrobenzylamine, le sel est d'abord déplacé avec 1.5 eq (7.755 mmoles) de triéthylamine dans le dichlorométhane. La suspension est filtrée, puis le filtrat est ajouté goutte à goutte à la solution d'isothiocyanate dans le toluène. Le mode opératoire est ensuite le même que précédemment.

3-(N-tert-butoxycarbonylaminoéthyl)-2-sulfanyl-3H-quinazolin-4-one (**5**).



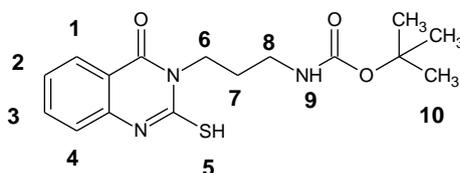
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$
Masse Molaire	321.4 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	70%
Point de Fusion	200°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant DMSO) :

$\delta = 12.86$ (s, 1H, H_5) ; $\delta = 7.92$ (Dd, 1H, H_1 , $^3\text{J}_{1-2} = 7.8$, $^4\text{J}_{1-3} = 1.0$) ; $\delta = 7.70$ (Td, 1H, H_3 , $^3\text{J}_{3-2} = 7.1$, $^4\text{J}_{3-1} = 1.0$) ; $\delta = 7.45-7.20$ (m, 2H, H_2, H_4) ; $\delta = 6.80$ (t, 1H, H_8 , $^3\text{J}_{8-7} = 5.4$) ; $\delta = 4.5$ (t, 2H, H_6 , $^3\text{J}_{6-7} = 5.8$) ; $\delta = 3.30$ (q, 2H, H_7 , $^3\text{J}_{7-6} = 6.0$) ; $\delta = 1.28$ (s, 9H, H_9).

3-(N-tert-butoxycarbonylaminopropyl)-2-sulfanyl-3H-quinazolin-4-one (**6**).



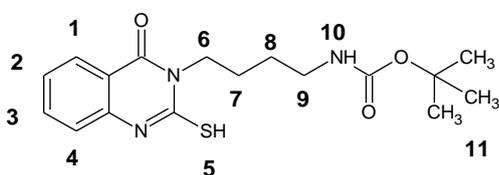
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ S
Masse Molaire	335.42 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	75%
Point de Fusion	215°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 12.90$ (s, 1H, H₅) ; $\delta = 7.95$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.6, ⁴J₁₋₃ = 1.0) ; $\delta = 7.74$ (Td, 1H, H₃, ³J₃₋₂ = 7.4, ⁴J₃₋₁ = 1.0) ; $\delta = 7.37$ (Dd, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.4, ⁴J₄₋₂ = 0.8) ; $\delta = 7.33$ (Td, 1H, H₂, ³J₂₋₁ = 7.6, ⁴J₂₋₄ = 0.8) ; $\delta = 6.84$ (t, 1H, H₉, ³J₉₋₈ = 5.7) ; $\delta = 4.39$ (t, 2H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.1) ; $\delta = 2.98$ (q, 2H, H₈, ³J₈₋₇ = 6.4) ; $\delta = 1.79$ (m, 2H, H₇) ; $\delta = 1.36$ (s, 9H, H₁₀).

3-(N-tert-butoxycarbonylamino)butyl-2-sulfanyl-3H-quinazolin-4-one (7).



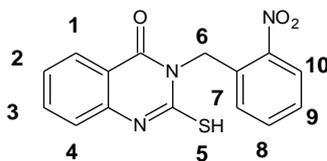
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₃ S
Masse Molaire	349.45 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	70%
Point de Fusion	164°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 12.92$ (s, 1H, H₅) ; $\delta = 7.95$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.6, ⁴J₁₋₃ = 1.0) ; $\delta = 7.73$ (Td, 1H, H₃, ³J₃₋₂ = 7.4, ⁴J₃₋₁ = 1.0) ; $\delta = 7.40-7.29$ (m, 2H, H₄, H₂) ; $\delta = 6.76$ (t, 1H, H₁₀, ³J₁₀₋₉ = 5.7) ; $\delta = 4.41$ (t, 2H, H₆, ³J₆₋₇ = 6.9) ; $\delta = 2.91$ (m, 2H, H₉, ³J₉₋₈ = 6.4) ; $\delta = 1.65$ (m, 2H, H₇) ; $\delta = 1.40$ (m, 2H, H₈) ; $\delta = 1.33$ (s, 9H, H₁₁).

3-(2-nitrobenzyl)-2-sulfanyl-3H-quinazolin-4-one (8).



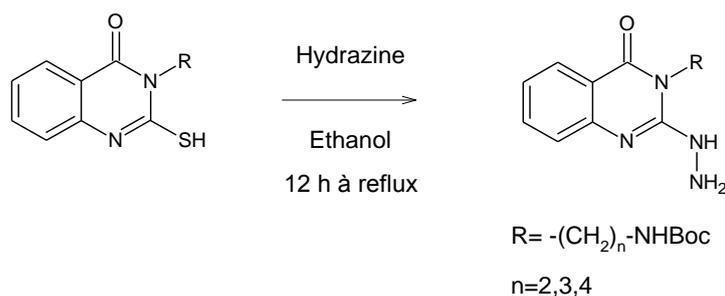
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃ S
Masse Molaire	313.33 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	83%
Point de Fusion	245°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 13.16$ (s, 1H, H₅) ; $\delta = 8.10$ (Dd, 1H, H₁₀, ³J₁₀₋₉ = 7.9, ⁴J₁₀₋₈ = 1.3) ; $\delta = 7.96$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.6, ⁴J₁₋₃ = 1.0) ;
 $\delta = 7.79$ (Td, 1H, H₃, ³J₃₋₂ = 7.7, ⁴J₃₋₁ = 1.0) ; $\delta = 7.62$ (Td, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 7.6, ⁴J₈₋₁₀ = 1.3) ; $\delta = 7.53$ (Td, 1H, H₉ ;
³J₉₋₈ = 7.9, ⁴J₉₋₇ = 1.3) ; $\delta = 7.45$ (Dd, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.7, ⁴J₄₋₂ = 1.0) ; $\delta = 7.37$ (Td, 1H, H₂, ³J₂₋₁ = 7.6, ⁴J₂₋₄ = 1.0) ;
 $\delta = 7.29$ (Dd, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 7.6, ⁴J₇₋₉ = 1.3) ; $\delta = 5.89$ (s, 2H, H₆).

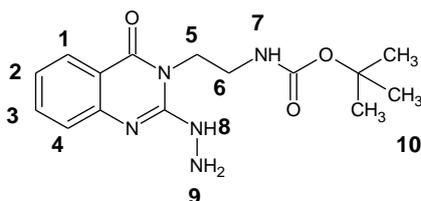
Synthèse des hydrazinoquinazolinones.



Protocole :

4.67 mmoles (1 eq) de dérivé thiol sont solubilisées dans 75 ml d'éthanol, puis 23.34 mmoles (5eq) d'hydrazine monohydrate sont ajoutées par portion au milieu. Le mélange est porté au reflux durant 12 heures. Le milieu est refroidi à température ambiante, si l'hydrazine désirée précipite, elle est essorée et lavée à l'eau. Sinon, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite, repris dans l'eau jusqu'à précipitation du produit d'intérêt. L'hydrazine est essorée, lavée à l'eau, puis séchée au dessiccateur.

3-(tert-butoxycarbonylaminoéthyl)-2-hydrazino-3H-quinazolin-4-one (**9**).



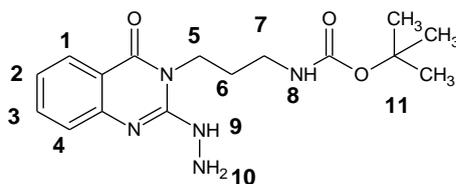
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$
Masse Molaire	319.36 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	70%
Point de Fusion	172°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant DMSO) :

$\delta = 7.89$ (Dd, 1H, $\underline{\text{H}}_1$, $^3\text{J}_{1-2} = 7.6$, $^4\text{J}_{1-3} = 1.0$) ; $\delta = 7.57$ (Td, 1H, $\underline{\text{H}}_3$, $^3\text{J}_{3-2} = 7.4$, $^4\text{J}_{3-1} = 1.0$) ; $\delta = 7.30$ (Dd, 1H, $\underline{\text{H}}_4$, $^3\text{J}_{4-3} = 7.4$, $^4\text{J}_{4-2} = 0.8$) ; $\delta = 7.09$ (Td, 1H, $\underline{\text{H}}_2$, $^3\text{J}_{2-1} = 7.6$, $^4\text{J}_{2-4} = 0.8$) ; $\delta = 6.83$ (t, 1H, $\underline{\text{H}}_7$, $^3\text{J}_{7-6} = 5.8$) ; $\delta = 4.37$ (t, 1H, $\underline{\text{H}}_8$, $^3\text{J}_{8-9} = 4.6$) ; $\delta = 4.00$ (t, 2H, $\underline{\text{H}}_5$, $^3\text{J}_{5-6} = 5.9$) ; $\delta = 3.32$ (m, 2H, $\underline{\text{H}}_9$) ; $\delta = 3.16$ (m, 2H, $\underline{\text{H}}_6$) ; $\delta = 1.31$ (s, 9H, $\underline{\text{H}}_{10}$).

3-(tert-butoxycarbonylaminopropyl)-2-hydrazino-3H-quinazolin-4-one (**10**).

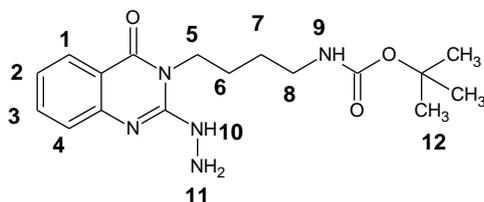


Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₆ H ₂₃ N ₅ O ₃
Masse Molaire	333.39 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	91%
Point de Fusion	211°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 7.89$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.6, ⁴J₁₋₃ = 1.0) ; $\delta = 7.57$ (Td, 1H, H₃, ³J₃₋₂ = 7.4, ⁴J₃₋₁ = 1.0) ; $\delta = 7.30$ (Dd, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.4, ⁴J₄₋₂ = 0.8) ; $\delta = 7.13$ (Td, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 7.6, ⁴J₂₋₁ = 0.8) ; $\delta = 6.83$ (t, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 5.7) ; $\delta = 3.95$ (t, 2H, H₅, ³J₅₋₆ = 7.1) ; $\delta = 2.96$ (m, 2H, H₇) ; $\delta = 1.66$ (m, 2H, H₆) ; $\delta = 1.37$ (s, 9H, H₁₁).

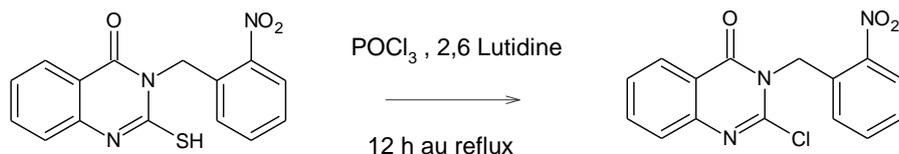
3-(tert-butoxycarbonylamino)butyl)-2-hydrazino-3H-quinazolin-4-one (11).**Caractérisation de la molécule :**

Formule Brute	C ₁₇ H ₂₅ N ₅ O ₃
Masse Molaire	347.41 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	75%
Point de Fusion	137°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 7.89$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.6, ⁴J₁₋₃ = 1.0) ; $\delta = 7.57$ (Td, 1H, H₃, ³J₃₋₂ = 7.4, ⁴J₃₋₁ = 1.0) ; $\delta = 7.29$ (Dd, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.4, ⁴J₄₋₂ = 1.0) ; $\delta = 7.11$ (Td, 1H, H₂, ³J₂₋₁ = 7.6, ⁴J₂₋₄ = 0.8) ; $\delta = 6.81$ (t, 1H, H₉, ³J₉₋₈ = 5.7) ; $\delta = 3.94$ (t, 2H, H₅, ³J₅₋₆ = 6.9) ; $\delta = 2.93$ (m, 2H, H₈) ; $\delta = 1.52$ (m, 2H, H₆) ; $\delta = 1.41$ (m, 2H, H₇) ; $\delta = 1.33$ (s, 9H, H₁₂).

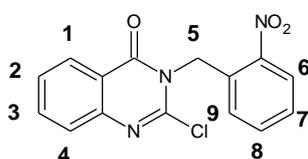
Synthèse du 2-chloro-3-(2-nitrobenzyl)-3H-quinazolin-4-one.



Protocole :

5.5 mmoles de dérivé thiol sont solubilisées dans 70 ml de trichlorure de phosphore, 5 ml de 2,6 lutidine y sont ajoutées avec précaution. Le milieu réactionnel est porté au reflux 12 heures. Il est ensuite refroidi et évaporé sous pression réduite. Le résidu est hydrolysé avec de la glace pilée, le précipité formé est essoré et lavé à l'eau, puis séché au dessiccateur.

2-chloro-3-(2-nitrobenzyl)-3H-quinazolin-4-one (**12**).



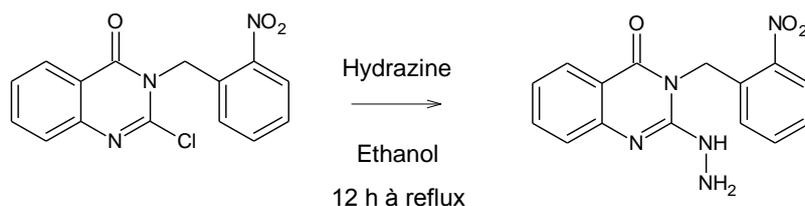
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_3$
Masse Molaire	315.71 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	75%
Point de Fusion	250°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant DMSO) :

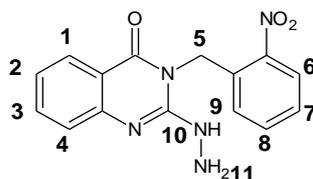
$\delta = 8.21-8.11$ (m, 2H, $\underline{\text{H}}_1, \underline{\text{H}}_6$) ; $\delta = 7.91$ (Td, 1H, $\underline{\text{H}}_8, {}^3\text{J}_{8-7} = 7.6, {}^4\text{J}_{8-6} = 1.3$) ; $\delta = 7.72-7.58$ (m, 4H, $\underline{\text{H}}_2, \underline{\text{H}}_3, \underline{\text{H}}_4, \underline{\text{H}}_7$) ; $\delta = 7.29$ (Dd, 1H, $\underline{\text{H}}_9, {}^3\text{J}_{9-8} = 7.6, {}^4\text{J}_{9-7} = 1.1$) ; $\delta = 5.76$ (s, 2H, $\underline{\text{H}}_5$).

Synthèse du 2-hydrázino-3-(2-nitrobenzyl)-3H-quinazolin-4-one (13).



Le protocole est identique aux composés **9** à **11**. Après refroidissement du milieu réactionnel, le composé d'intérêt précipite, est essoré, puis lavé à l'eau et séché au dessiccateur.

2-hydrázino-3-(2-nitrobenzyl)-3H-quinazolin-4-one.



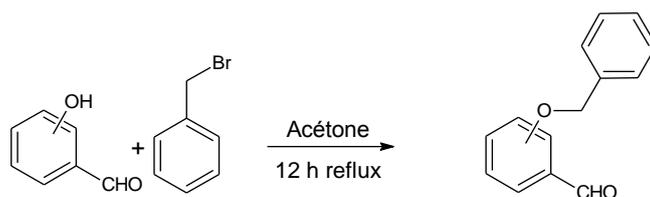
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O ₃
Masse Molaire	311.3 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	50%
Point de Fusion	210°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 8.16$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.9, ⁴J₆₋₈ = 1.3) ; $\delta = 7.93$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.6, ⁴J₁₋₃ = 1.0) ; $\delta = 7.64$ (m, 2H, H₈, H₃) ; $\delta = 7.54$ (Td, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 7.9, ⁴J₇₋₉ = 1.3) ; $\delta = 7.37$ (Dd, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.9, ⁴J₄₋₂ = 1.3) ; $\delta = 7.14$ (Td, 1H, H₂, ³J₂₋₁ = 7.6, ⁴J₂₋₄ = 1.3) ; $\delta = 6.96$ (Dd, 1H, H₉, ³J₉₋₈ = 7.9, ⁴J₉₋₇ = 1.3) ; $\delta = 5.50$ (s, 2H, H₅).

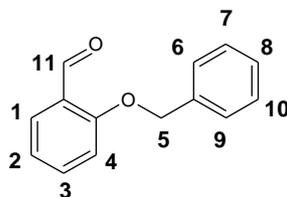
Protection des hydroxybenzaldéhydes.



Protocole :

Solubiliser 40.9 mmoles (1 eq) de salicyladéhyde et 45 mmoles (1.1 eq) de K_2CO_3 dans 125 mL d'acétone. Ajouter par portion 45 mmoles (1.1 eq) de BnBr. Chauffer la solution au reflux 5 heures. Après disparition des produits de départ, filtrer et évaporer sous pression réduite le filtrat. Pour l'hydroxybenzaldéhyde substitué en position 3, le produit d'intérêt précipite dans l'éther diéthylique.

2-benzyloxybenzaldehyde (**14**).



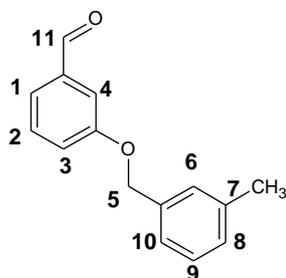
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	$C_{14}H_{12}O_2$
Masse Molaire	212.24 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	95%

Résonance magnétique nucléaire 1H (solvant DMSO) :

$\delta = 10.43$ (s, 1H, H_{11}) ; $\delta = 7.80-6.90$ (m, 9H, $H_1, H_2, H_3, H_4, H_6, H_7, H_8, H_9, H_{10}$) ; $\delta = 5.27$ (s, 1H, H_5).

3-benzyloxybenzaldehyde (**15**).



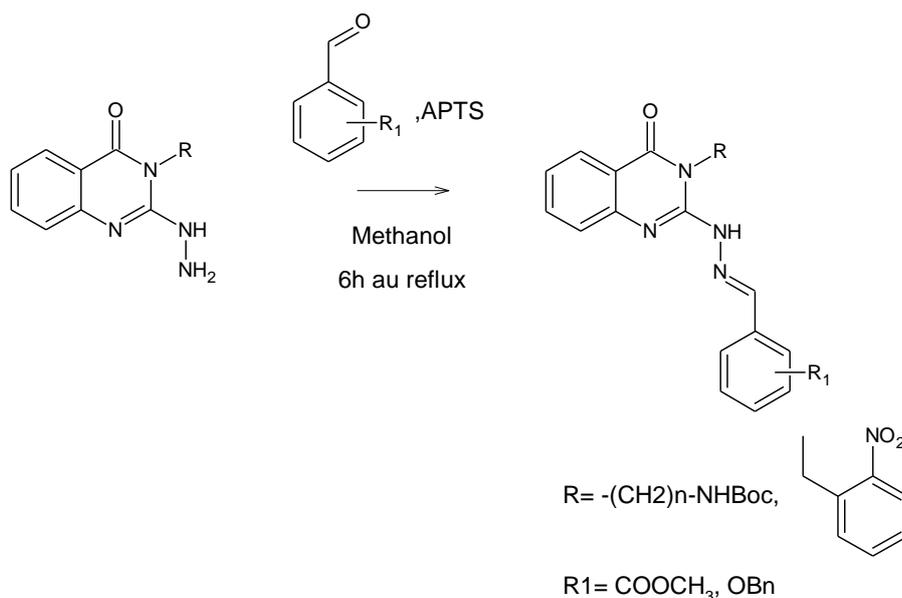
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₄ H ₁₂ O ₂
Masse Molaire	212.24 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	80%
Point de fusion	49°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (CDCl₃) :

$\delta = 9.99$ (s, 1H, H₁₁) ; $\delta = 7.60-7.20$ (m, 9H, H₁, H₂, H₃, H₄, H₆, H₇, H₈, H₉, H₁₀) ; $\delta = 5.14$ (s, 1H, H₅).

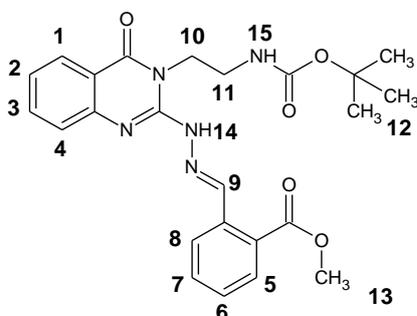
Synthèse des hydrazones.



Protocole :

1.25 mmoles (1 eq) d'hydrazinoquinazolinone sont solubilisées dans 20 ml de méthanol. 1.50 mmoles (1.2 eq) d'aldéhyde et 0.05 mmol (quant. cata.) d'APTS sont ajoutées. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 6h, puis refroidi à température ambiante. L'hydrazone d'intérêt précipite, et est ensuite filtrée et lavée avec de l'éther diéthylique, puis séchée au dessiccateur.

2-[[[3-(tert-butoxycarbonylaminoéthyl)-4-oxoquinazolin-2-yl]hydrazinylidène]méthyl]benzoate de méthyle (16).



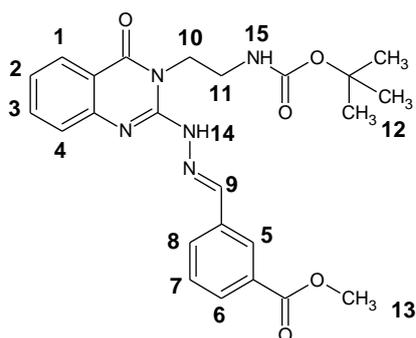
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5$
Masse Molaire	465.5 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	69%
Point de Fusion	100°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant DMSO) :

$\delta = 10.50$ (s, 1H, H_{14}) ; $\delta = 8.92$ (s, 1H, H_9) ; $\delta = 8.56$ (d, 1H, H_5 , $^3\text{J}_{5-6} = 7.8$) ; $\delta = 7.91$ (d, 1H, H_1 , $^3\text{J}_{1-2} = 7.5$) ; $\delta = 7.85$ (Dd, 1H, H_8 , $^3\text{J}_{8-7} = 7.8$, $^4\text{J}_{8-6} = 1.1$) ; $\delta = 7.43\text{-}7.76$ (m, 4H, H_3 , H_4 , H_7 , H_6) ; $\delta = 7.14$ (Td, 1H, H_2 , $^3\text{J}_{2-1} = 4.0$, $^4\text{J}_{2-4} = 1.9$) ; $\delta = 6.84$ (t, 1H, H_{15} , $^3\text{J}_{15-11} = 6.1$) ; $\delta = 4.22$ (t, 2H, H_{10} , $^3\text{J}_{10-11} = 5.6$) ; $\delta = 3.87$ (s, 3H, H_{13}) ; $\delta = 3.29$ (m, 2H, H_{11}) ; $\delta = 1.27$ (s, 9H, H_{12}).

3-[[[3-(tert-butoxycarbonylaminoéthyl)-4-oxoquinazolin-2yl]hydrazinylidène]méthyl]benzoate de méthyle (17).



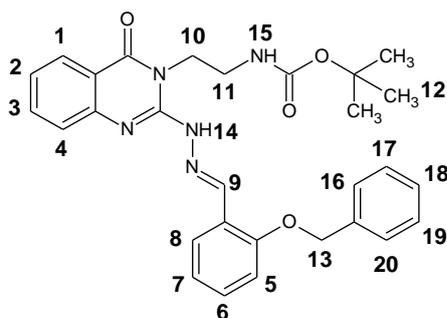
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₅
Masse Molaire	465.5 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	52%
Point de Fusion	179°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 10.59$ (s, 1H, H₁₄) ; $\delta = 8.40$ (m, 2H, H₉, H₅) ; $\delta = 8.36$ (d, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.8) ; $\delta = 7.99$ (d, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 7.8) ; $\delta = 7.92$ (d, 1H, H₄, ³J₁₋₂ = 7.9) ; $\delta = 7.5-7.7$ (m, 3H, H₃, H₄, H₇) ; $\delta = 7.17$ (Td, 1H, H₂, ³J₂₋₁ = 7.8, ⁴J₂₋₄ = 1.9) ; $\delta = 6.84$ (t, 1H, H₁₅, ³J₁₅₋₁₁ = 5.8) ; $\delta = 4.20$ (t, 2H, H₁₀, ³J₁₀₋₁₁ = 5.1) ; $\delta = 3.92$ (s, 3H, H₁₃) ; $\delta = 3.30$ (m, 2H, H₁₁) ; $\delta = 1.26$ (s, 9H, H₁₂).

2-{2-[(2-benzyloxyphényl) méthylidène]hydrazinyl}-3-(tert-butoxycarbonylaminoéthyl)quinazolin-4-one (18).



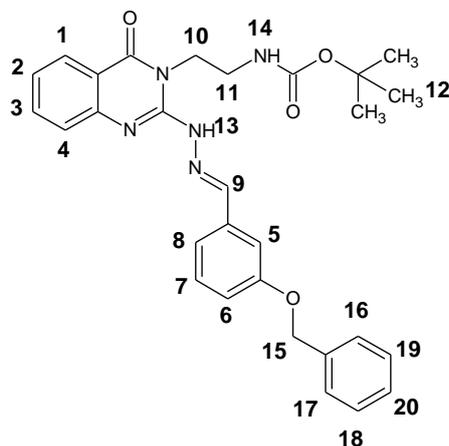
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₉ H ₃₁ N ₅ O ₄
Masse Molaire	513.59 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	70%
Point de Fusion	188°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant DMSO) :

$\delta = 10.44$ (s, 1H, H_{14}) ; $\delta = 8.68$ (s, 1H, H_9) ; $\delta = 8.40$ (d, 1H, H_8 , $^3J_{8-7} = 7.4$) ; $\delta = 7.90$ (d, 1H, H_1 , $^3J_{1-2} = 7.5$) ; $\delta = 7.67\text{-}7.53$ (m, 2H, H_3 , H_6) ; $\delta = 7.53\text{-}7.30$ (m, 6H, H_5 , H_{16} , H_{17} , H_{18}) ; $\delta = 7.22\text{-}7.00$ (m, 3H, H_2 , H_4 , H_7) ; $\delta = 6.82$ (t, 1H, H_{15} , $^3J_{15-11} = 5.0$) ; $\delta = 5.23$ (s, 2H, H_{13}) ; $\delta = 4.16$ (t, 2H, H_{10} , $^3J_{10-11} = 5.3$) ; $\delta = 3.25$ (m, 2H, H_{11}) ; $\delta = 1.26$ (s, 9H, H_{12}).

2-{2-[(3-benzyloxyphényl) méthylidène]hydrazinyl}-3-(tert-butoxycarbonylaminoéthyl)quinazolin-4-one (**19**).



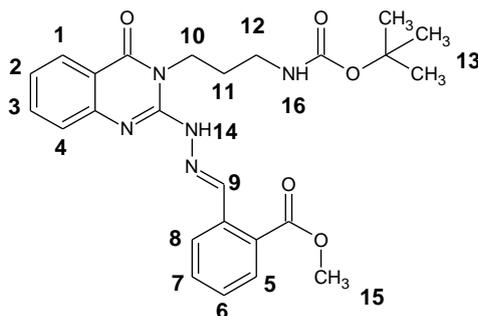
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	$\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4$
Masse Molaire	513.59 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	41%
Point de Fusion	171°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant DMSO) :

$\delta = 10.53$ (s, 1H, H_{13}) ; $\delta = 8.33$ (s, 1H, H_9) ; $\delta = 7.93$ (d, 1H, H_1 , $^3J_{1-2} = 7.6$) ; $\delta = 7.73$ (s, 1H, H_5) ; $\delta = 7.66\text{-}7.56$ (m, 2H, H_3 , H_6) ; $\delta = 7.54\text{-}7.3$ (m, 7H, H_4 , H_8 , H_{16} , H_{18} , H_{20}) ; $\delta = 7.17\text{-}7.05$ (m, 2H, H_2 , H_7) ; $\delta = 6.82$ (t, 1H, H_{14} , $^3J_{14-11} = 6,1$) ; $\delta = 5.18$ (s, 2H, H_{15}) ; $\delta = 4.19$ (t, 2H, H_{10} , $^3J_{10-11} = 6.7$) ; $\delta = 3.29$ (m, 2H, H_{11}) ; $\delta = 1.25$ (s, 9H, H_{12}).

2-[[[3-(tert-butoxycarbonylamino)propyl]-4-oxoquinazolin-2yl]hydrazinylidène]méthyl]benzoate de méthyle (**20**).



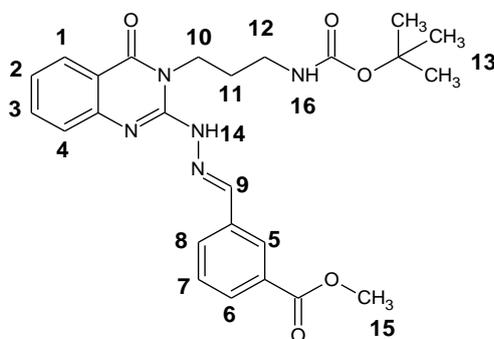
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₅
Masse Molaire	479.53 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	79%
Point de Fusion	138°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 10.54$ (s, 1H, H₁₄) ; $\delta = 8.95$ (s, 1H, H₉) ; $\delta = 8.55$ (d, 1H, H₅, ³J₅₋₆ = 7.8) ; $\delta = 7.91$ (d, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.4) ; $\delta = 7.85$ (d, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 8) ; $\delta = 7.7-7.4$ (m, 4H, H₃, H₄, H₇, H₆) ; $\delta = 7.14$ (Td, 1H, H₂, ³J₂₋₁ = 8,0 ⁴J₂₋₄ = 1.3) ; $\delta = 6.84$ (t, 1H, H₁₆, ³J₁₆₋₁₂ = 5.0) ; $\delta = 4.10$ (t, 2H, H₁₀, ³J₁₀₋₁₁ = 6.4) ; $\delta = 3.88$ (s, 3H, H₁₅) ; $\delta = 2.96$ (m, 2H, H₁₂) ; $\delta = 1.77$ (m, 2H, H₁₁) ; $\delta = 1.33$ (s, 9H, H₁₃).

3-[[[3-(tert-butoxycarbonylamino)propyl]-4-oxoquinazolin-2-yl]hydrazinylidène]méthyle]benzoate de méthyle (**21**).

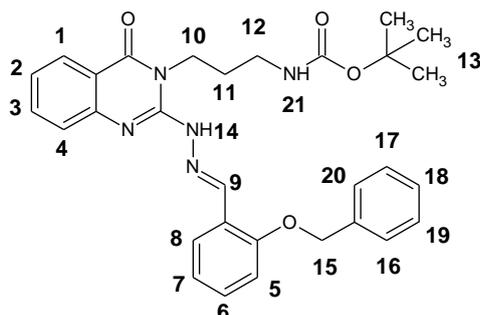
**Caractérisation de la molécule :**

Formule Brute	C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₅
Masse Molaire	479.53 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	90%
Point de Fusion	83°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 10.67$ (s, 1H, H₁₄) ; $\delta = 8.45-8.50$ (m, 2H, H₅, H₉) ; $\delta = 8.33$ (d, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.7) ; $\delta = 7.97$ (d, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 7.7) ; $\delta = 7.91$ (d, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.7) ; $\delta = 7.58-7.70$ (m, 3H, H₃, H₄, H₇) ; $\delta = 7.15$ (Td, 1H, H₂, ³J₂₋₁ = 6,1, ⁴J₂₋₄ = 1) ; $\delta = 6.82$ (t, 1H, H₁₆, ³J₁₆₋₁₂ = 5.0) ; $\delta = 4.10$ (t, 2H, H₁₀, ³J₁₀₋₁₁ = 7) ; $\delta = 3.88$ (s, 3H, H₁₅) ; $\delta = 2.97$ (m, 2H, H₁₂) ; $\delta = 1.78$ (m, 2H, H₁₁) ; $\delta = 1.36$ (s, 9H, H₁₃).

2-{2-[(2-benzyloxyphényl)méthylidène]hydrazinyl}-3-(tert-butoxycarbonylaminopropyl)quinazolin-4-one (**22**).



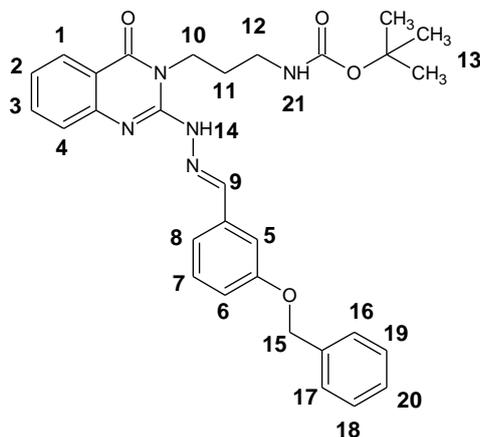
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₃₀ H ₃₃ N ₅ O ₄
Masse Molaire	527.61 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	70%
Point de Fusion	174°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 10.49$ (s, 1H, H₁₄) ; $\delta = 8.70$ (s, 1H, H₉) ; $\delta = 8.39$ (Dd, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 7.7, ⁴J₈₋₆ = 1) ; $\delta = 7.91$ (d, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.8) ; $\delta = 7.69-7.54$ (m, 2H, H₃, H₆) ; $\delta = 7.54-7.26$ (m, 6H, H₅, H₁₆, H₁₇, H₁₈) ; $\delta = 7.20-7.00$ (m, 3H, H₂, H₄, H₇) ; $\delta = 6.77$ (t, 1H, H₂₁, ³J₂₁₋₁₂ = 5.0) ; $\delta = 5.23$ (s, 2H, H₁₅) ; $\delta = 4.08$ (t, 2H, H₁₀, ³J₁₀₋₁₁ = 5.3) ; $\delta = 2.98$ (m, 2H, H₁₂) ; $\delta = 1.78$ (m, 2H, H₁₁) ; $\delta = 1.34$ (s, 9H, H₁₃).

2-{2-[(3-benzyloxyphényl)méthylidène]hydrazinyl}-3-(tert-butoxycarbonylaminopropyl)quinazolin-4-one (**23**).



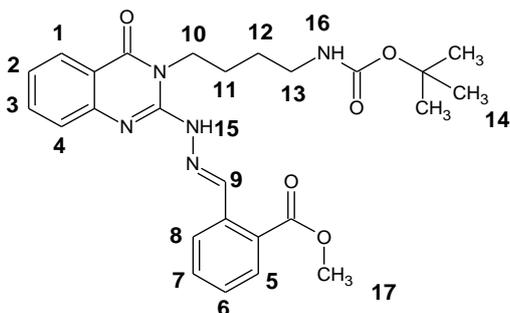
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₃₀ H ₃₃ N ₅ O ₄
Masse Molaire	527.61 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	70%
Point de Fusion	148°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant DMSO) :

$\delta = 10.56$ (s, 1H, H_{14}) ; $\delta = 8.36$ (s, 1H, H_9) ; $\delta = 7.91$ (d, 1H, H_{11} , $^3J_{1-2} = 7.6$) ; $\delta = 7.70$ (s, 1H, H_5) ; $\delta = 7.68-76$ (m, 2H, H_3, H_6) ; $\delta = 7.55-7.3$ (m, 7H, $\text{H}_4, \text{H}_8, \text{H}_{16}, \text{H}_{18}, \text{H}_{20}$) ; $\delta = 7.20-7.05$ (m, 2H, H_2, H_7) ; $\delta = 6.82$ (t, 1H, H_{21} , $^3J_{21-12} = 6,1$) ; $\delta = 5.18$ (s, 2H, H_{15}) ; $\delta = 4.08$ (t, 2H, H_{10} , $^3J_{10-11} = 6.7$) ; $\delta = 2.98$ (m, 2H, H_{12}) ; $\delta = 1.78$ (m, 2H, H_{11}) ; $\delta = 1.34$ (s, 9H, H_{13}).

2-[[[3-(tert-butoxycarbonylamino)butyl]-4-oxoquinazolin-2yl]hydrazinylidene]méthyl]benzoate de méthyle (24).



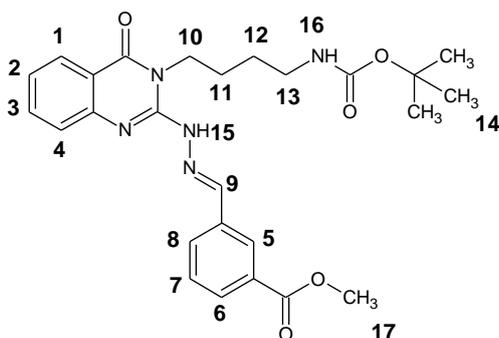
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5$
Masse Molaire	493.55 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	84%
Point de Fusion	180°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant DMSO) :

$\delta = 10.54$ (s, 1H, H_{15}) ; $\delta = 8.94$ (s, 1H, H_9) ; $\delta = 8.54$ (d, 1H, H_5 , $^3J_{5-6} = 7.8$) ; $\delta = 7.93$ (d, 1H, H_1 , $^3J_{1-2} = 7.5$) ; $\delta = 7.86$ (Dd, 1H, H_8 , $^3J_{8-7} = 7.9$, $^4J_{8-6} = 1$) ; $\delta = 7.75-7.45$ (m, 4H, $\text{H}_3, \text{H}_4, \text{H}_6, \text{H}_7$) ; $\delta = 7.15$ (Td, 1H, H_2 , $^3J_{2-1} = 8.0$, $^4J_{2-4} = 1.3$) ; $\delta = 6.78$ (t, 1H, H_{16} , $^3J_{16-13} = 5.0$) ; $\delta = 4.10$ (t, 2H, H_{10} , $^3J_{10-11} = 6.7$) ; $\delta = 3.88$ (s, 3H, H_{17}) ; $\delta = 2.97$ (q, 2H, H_{13} , $^3J_{13-12} = 6.7$) ; $\delta = 1.63$ (m, 2H, H_{12}) ; $\delta = 1.42$ (m, 2H, H_{11}) ; $\delta = 1.34$ (s, 9H, H_{14}).

3-[[[3-(tert-butoxycarbonylamino)butyl]-4-oxoquinazolin-2yl]hydrazinylidene]méthyl]benzoate de méthyle (25).

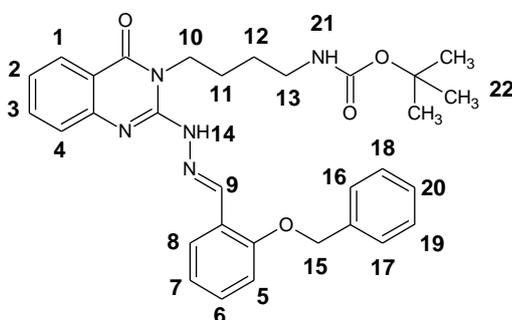


Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₅
Masse Molaire	493.55 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	70%
Point de Fusion	164°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 10.62$ (s, 1H, H₁₅) ; $\delta = 8.55-8.40$ (m, 2H, H₅, H₉) ; $\delta = 8.34$ (d, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.7) ; $\delta = 7.97$ (d, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 7.8) ; $\delta = 7.91$ (d, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.7) ; $\delta = 7.70-7.56$ (m, 3H, H₃, H₄, H₇) ; $\delta = 7.15$ (Td, 1H, H₂, ³J₂₋₁ = 6.1, ⁴J₂₋₄ = 1) ; $\delta = 6.80$ (t, 1H, H₁₆, ³J₁₆₋₁₃ = 5.0) ; $\delta = 4.08$ (t, 2H, H₁₀, ³J₁₀₋₁₁ = 6.7) ; $\delta = 3.89$ (s, 3H, H₁₇) $\delta = 2.97$ (m, 2H, H₁₃) ; $\delta = 1.65$ (m, 2H, H₁₂) ; $\delta = 1.43$ (m, 2H, H₁₁) ; $\delta = 1.35$ (s, 9H, H₁₄).

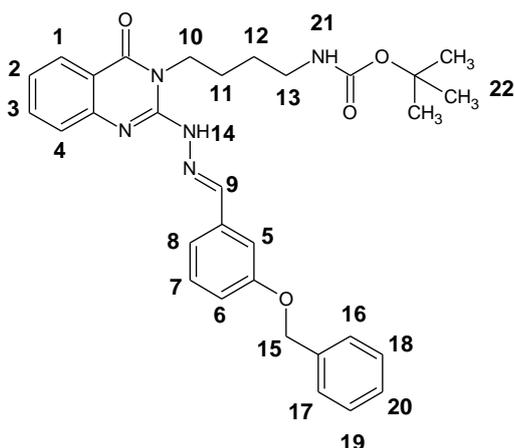
2-{2-[(2-benzyloxyphényl)méthylidène]hydrazinyl}-3-(tert-butoxycarbonylaminobutyl)quinazolin-4-one (26).**Caractérisation de la molécule :**

Formule Brute	C ₃₁ H ₃₅ N ₅ O ₄
Masse Molaire	541.64 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	80%
Point de Fusion	180°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 10.47$ (s, 1H, H₁₄) ; $\delta = 8.68$ (s, 1H, H₉) ; $\delta = 8.37$ (Dd, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 7.7, ⁴J₈₋₆ = 1) ; $\delta = 7.90$ (d, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.8) ; $\delta = 7.65-7.54$ (m, 2H, H₃, H₆) ; $\delta = 7.53-7.25$ (m, 6H, H₅, H₁₆, H₁₈, H₂₀) ; $\delta = 7.20-7.00$ (m, 3H, H₂, H₄, H₇) ; $\delta = 6.77$ (t, 1H, H₂₁, ³J₂₁₋₁₃ = 5.0) ; $\delta = 5.23$ (s, 2H, H₁₅) ; $\delta = 4.08$ (t, 2H, H₁₀, ³J₁₀₋₁₁ = 5.3) ; $\delta = 2.95$ (m, 2H, H₁₃) ; $\delta = 1.62$ (m, 2H, H₁₁) ; $\delta = 1.40$ (m, 2H, H₁₂) ; $\delta = 1.33$ (s, 9H, H₂₂).

2-{2-[(3-benzyloxyphényl)méthylidène]hydrazinyl}-3-(tert-butoxycarbonylaminobutyl)quinazolin-4-one (**27**).



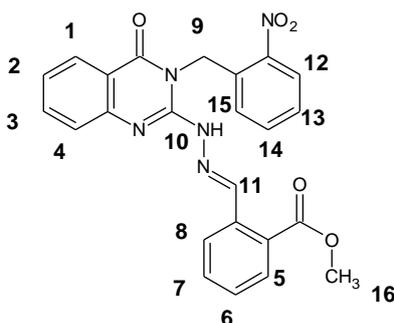
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₃₁ H ₃₅ N ₅ O ₄
Masse Molaire	541.64 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	64%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 8.46$ (s, 1H, H₉) ; $\delta = 7.95$ (d, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.6) ; $\delta = 7.74$ (s, 1H, H₅) ; $\delta = 7.71-7.63$ (m, 2H, H₃, H₆) ; $\delta = 7.57-7.04$ (m, 9H, H₂, H₄, H₈, H₇, H₁₆, H₁₈, H₂₀) ; $\delta = 5.20$ (s, 2H, H₁₅) ; $\delta = 4.10$ (t, 2H, H₁₀, ³J₁₀₋₁₁ = 6.7) ; $\delta = 2.96$ (m, 2H, H₁₃) ; $\delta = 1.65$ (m, 2H, H₁₁) ; $\delta = 1.44$ (m, 2H, H₁₂) ; $\delta = 1.35$ (s, 9H, H₁₃).

2-[[[2-nitrobenzyl)-4-oxoquinazolin-2-yl]hydrazinylidène]méthyl]benzoate de méthyle (**28**).



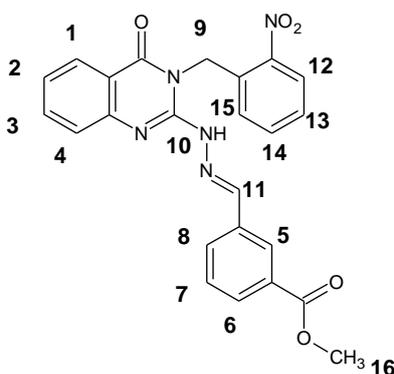
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₄ H ₁₉ N ₅ O ₅
Masse Molaire	457.44 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	82%
Point de Fusion	178°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant DMSO) :

$\delta = 10.68$ (s, 1H, H_{10}) ; $\delta = 8.71$ (s, 1H, H_{11}) ; $\delta = 8.50$ (d, 1H, H_5 , $^3J_{5-6} = 7.6$) ; $\delta = 8.03$ (d, 1H, H_{12} , $^3J_{12-11} = 8.1$) ;
 $\delta = 7.94$ (d, 1H, H_1 , $^3J_{1-2} = 7.6$) ; $\delta = 7.83$ (d, 1H, H_8 , $^3J_{8-7} = 7.8$) ; $\delta = 7.70-7.61$ (m, 4H, H_3 , H_6 , H_7 , H_{14}) ; $\delta = 7.53$
(m, 2H, H_4 , H_{13}) ; $\delta = 7.43$ (d, 1H, H_{15} , $^3J_{15-14} = 7.6$) ; $\delta = 7.21$ (m, 1H, H_2 , $^3J_{1-2} = 7.6$) ; $\delta = 5.55$ (s, 2H, H_9) ; $\delta = 3.86$
(s, 3H, H_{16}).

3-[[[2-nitrobenzyl)-4-oxoquinazolin-2-yl]hydrazinylidène]méthyl]benzoate de méthyle (**29**).



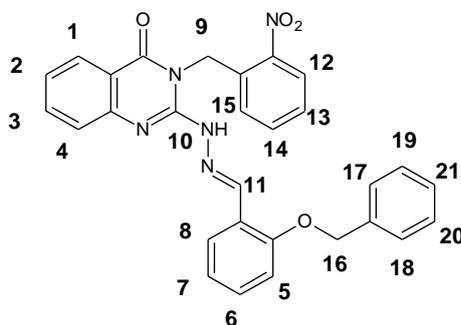
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_5$
Masse Molaire	457.44 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	73%
Point de Fusion	114°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : CDCl_3) :

$\delta = 9.14$ (s, 1H, H_{10}) ; $\delta = 8.71$ (s, 1H, H_{11}) ; $\delta = 8.26-8.57$ (m, 2H, H_5 , H_6) ; $\delta = 8.25-7.80$
(m, 5H, H_1 , H_3 , H_8 , H_{12} , H_{14}) ; $\delta = 7.77-7.00$ (m, 5H, H_2 , H_4 , H_7 , H_{13} , H_{15}) ; $\delta = 5.79$ (s, 2H, H_9) ; $\delta = 3.99$ (s, 3H, H_{16}).

2-{2-[(2-benzyloxyphényl)méthylidène]hydrazinyl}-3-(2-nitrobenzyl)quinazolin-4-one (**30**).

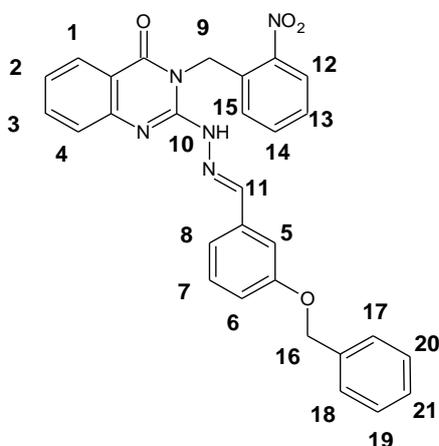


Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₉ H ₂₃ N ₅ O ₄
Masse Molaire	505.52 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	62%
Point de Fusion	207°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : CDCl₃) :

$\delta = 9.14$ (s, 1H, H₁₀) ; $\delta = 8.76$ (s, 1H, H₁₁) ; $\delta = 8.3-7.83$ (m, 3H, H₁, H₈, H₁₂) ; $\delta = 6.78-7.74$ (m, 14H, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆, H₇, H₁₃, H₁₄, H₁₅, H₁₇, H₁₈, H₁₉, H₂₀, H₂₁) ; $\delta = 5.76$ (s, 2H, H₉) ; $\delta = 5.16$ (s, 2H, H₁₆).

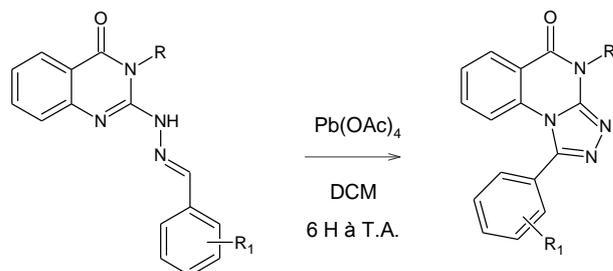
2-{2-[(3-benzyloxyphényl)méthylidène]hydrazinyl}-3-(2-nitrobenzyl)quinazolin-4-one (**31**).**Caractérisation de la molécule :**

Formule Brute	C ₂₉ H ₂₃ N ₅ O ₄
Masse Molaire	505.52 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	67%
Point de Fusion	193°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 10.68$ (s, 1H, H₁₀) ; $\delta = 8.17$ (s, 1H, H₁₁) ; $\delta = 8.07$ (d, 1H, H₁₂, ³J₁₂₋₁₁ = 7.6) ; $\delta = 7.91$ (d, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 8.1) ; $\delta = 7.25-7.85$ (m, 13H, H₂, H₃, H₄, H₅, H₇, H₈, H₁₃, H₁₄, H₁₇, H₁₈, H₁₉, H₂₀, H₂₁) ; $\delta = 7.03$ (m, 1H, H₁₅) ; $\delta = 5.56$ (s, 2H, H₉) ; $\delta = 5.16$ (s, 2H, H₁₆).

Synthèse des triazoloquinazolines.



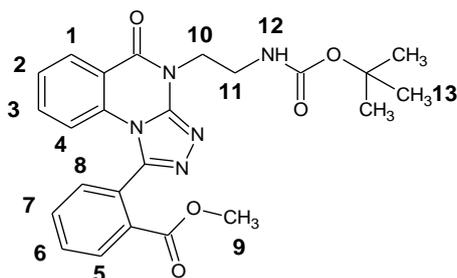
R = $-(CH_2)_n-NHBoc$ n=2,3,4

R₁ = COOCH₃, OBn

Protocole :

2 mmoles (1 eq) d'hydrazone sont solubilisées dans 80 ml de dichlorométhane. 3 mmoles (1.5 eq) de tétraacétate de plomb sont ajoutées avec précaution. Le milieu réactionnel est agité pendant 6 heures à température ambiante, puis évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans un mélange eau/méthanol (5/5), et est filtré à chaud sur papier filtre. La solution est concentrée, le composé d'intérêt précipite, est filtré, lavé à l'éther diéthylique puis séché au dessiccateur.

2-[4-(tert-butoxycarbonylaminoéthyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-onyl]benzoate de méthyle (**32**).



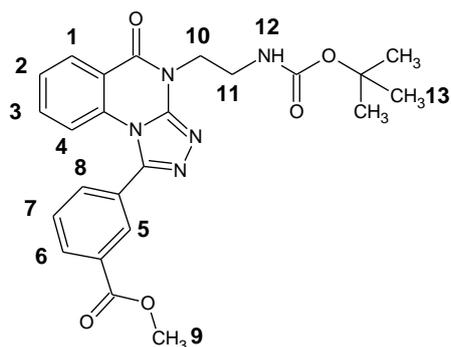
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O ₅
Masse Molaire	463.49 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	95%
Point de Fusion	92°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 8.26$ (Dd, 1H, H₅, ³J₅₋₆ = 7.7, ⁴J₅₋₇ = 1) ; $\delta = 8.20$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.7, ⁴J₁₋₃ = 1) ; $\delta = 7.97-7.83$ (m, 2H, H₃, H₇) ; $\delta = 7.68$ (Dd, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 6.7, ⁴J₈₋₆ = 1) ; $\delta = 7.60$ (t, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.6) ; $\delta = 7.51$ (t, 1H, H₂, ³J₂₋₁ = 7.5) ; $\delta = 6.98$ (t, 1H, H₁₂, ³J₁₂₋₁₁ = 5.7) ; $\delta = 6.70$ (d, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.9) ; $\delta = 4.33$ (m, 2H, H₁₀) ; $\delta = 3.58$ (s, 3H, H₉) ; $\delta = 3.43$ (m, 2H, H₁₁) ; $\delta = 1.29$ (s, 9H, H₁₃).

3-[4-(tert-butoxycarbonylaminoéthyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-onyl]benzoate de méthyle (**33**).



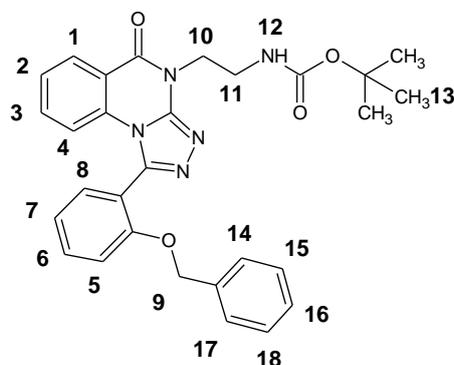
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O ₅
Masse Molaire	463.49 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	84%
Point de Fusion	182°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 8.30-8.20$ (m, 3H, H₁, H₅, H₆) ; $\delta = 7.97$ (d, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 7.8) ; $\delta = 7.83$ (t, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 7.7) ; $\delta = 7.64$ (t, 1H, H₃, ³J₃₋₂ = 7.1) ; $\delta = 7.53$ (t, 1H, H₂, ³J₂₋₁ = 7.4) ; $\delta = 7.04$ (d, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 8.4) ; $\delta = 6.93$ (t, 1H, H₁₂, ³J₁₂₋₁₁ = 6.1) ; $\delta = 4.34$ (t, 1H, H₁₀, ³J₁₀₋₁₁ = 5.8) ; $\delta = 3.88$ (s, 3H, H₉) ; $\delta = 3.46$ (q, 1H, H₁₁, ³J₁₁₋₁₀ = 6.2) ; $\delta = 1.26$ (s, 9H, H₁₃).

1-(2-benzyloxyphényl)-4-(tert-butoxycarbonylaminoéthyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (**34**).



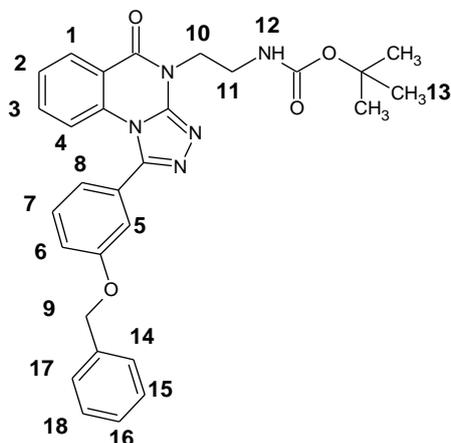
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₉ H ₂₉ N ₅ O ₄
Masse Molaire	511.57 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	86%
Point de Fusion	86°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant DMSO) :

$\delta = 8.26$ (d, 1H, H_1 , $^3J_{1-2} = 7.8$) ; $\delta = 7.72-7.61$ (m, 2H, H_3 , H_6) ; $\delta = 7.61-7.48$ (m, 2H, H_2 , H_7) ; $\delta = 7.34$ (d, 1H, H_8 , $^3J_{8-7} = 7.8$) ; $\delta = 7.28-7.00$ (m, 5H, H_{14} , H_{15} , H_{16}) ; $\delta = 6.95$ (t, 1H, H_{12} , $^3J_{12-11} = 6.0$) ; $\delta = 6.90-6.78$ (m, 2H, H_4 , H_5) ; $\delta = 5.01$ (s, 2H, H_9) ; $\delta = 4.33$ (m, 2H, H_{10}) ; $\delta = 3.40$ (m, 2H, H_{11}) ; $\delta = 1.36$ (s, 9H, H_{13}).

1-(3-benzyloxyphényl)-4-(tert-butoxycarbonylaminoéthyl)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-one (**35**).



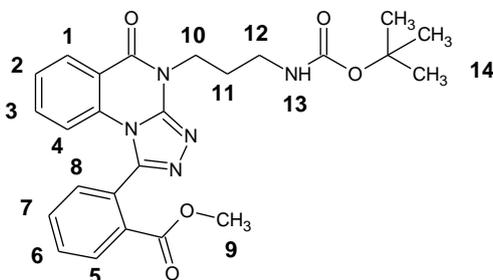
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	$\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$
Masse Molaire	511.57 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	78%
Point de Fusion	158°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant DMSO) :

$\delta = 8.25$ (d, 1H, H_1 , $^3J_{1-2} = 7.8$) ; $\delta = 7.70-7.25$ (m, 10H, H_2 , H_3 , H_5 , H_7 , H_8 , H_{14} , H_{15} , H_{16}) ; $\delta = 7.20$ (d, 1H, H_6 , $^3J_{6-7} = 7.8$) ; $\delta = 7.34$ (d, 1H, H_4 , $^3J_{4-3} = 7.6$) ; $\delta = 6.95$ (t, 1H, H_{12} , $^3J_{12-11} = 6.0$) ; $\delta = 5.16$ (s, 2H, H_9) ; $\delta = 4.31$ (m, 2H, H_{10}) ; $\delta = 3.41$ (m, 2H, H_{11}) ; $\delta = 1.25$ (s, 9H, H_{13}).

2-[4-(tert-butoxycarbonylaminoéthyl)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-onyl]benzoate de méthyle (**36**).



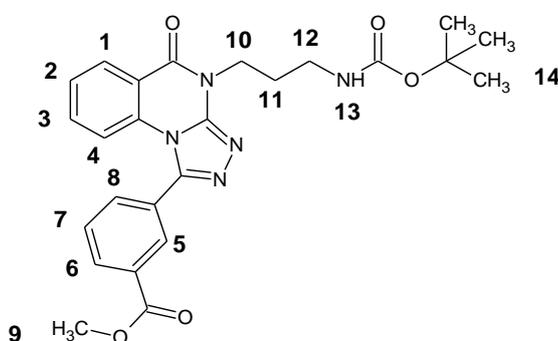
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₅
Masse Molaire	477.51 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	99%
Point de Fusion	152°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 8.26$ (Dd, 1H, H₅, ³J₅₋₆ = 8.2, ⁴J₅₋₇ = 1) ; $\delta = 8.21$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 8.1, ⁴J₁₋₃ = 1) ; $\delta = 7.95-7.83$ (m, 2H, H₃, H₇) ; $\delta = 7.75$ (Dd, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 6.7, ⁴J₈₋₆ = 1) ; $\delta = 7.60$ (t, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.8) ; $\delta = 7.51$ (t, 1H, H₂, ³J₂₋₁ = 7.5) ; $\delta = 6.90$ (t, 1H, H₁₃, ³J₁₃₋₁₂ = 5.7) ; $\delta = 6.71$ (d, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 8.2) ; $\delta = 4.29$ (m, 2H, H₁₀) ; $\delta = 3.57$ (s, 3H, H₉) ; $\delta = 3.05$ (m, 2H, H₁₂) ; $\delta = 1.90$ (m, 2H, H₁₁) ; $\delta = 1.29$ (s, 9H, H₁₄).

3-[4-(tert-butoxycarbonylamino)propyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-onyl]benzoate de méthyle (**37**).

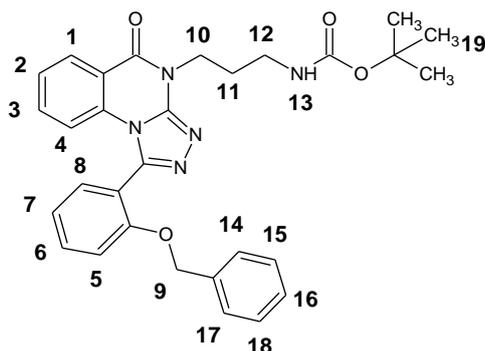
**Caractérisation de la molécule :**

Formule Brute	C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₄
Masse Molaire	477.51 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	68%
Point de Fusion	161°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 8.43$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.8, ⁴J₁₋₃ = 1) ; $\delta = 8.39-8.30$ (m, 2H, H₁, H₅) ; $\delta = 7.89$ (Dd, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 6.7, ⁴J₈₋₆ = 1) ; $\delta = 7.71$ (t, 1H, H₇, ³J₇₋₆ = 7.5) ; $\delta = 7.58-7.43$ (m, 2H, H₂, H₃) ; $\delta = 7.16$ (Dd, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 6.7, ⁴J₈₋₆ = 1) ; $\delta = 6.88$ (t, 1H, H₁₃, ³J₁₃₋₁₂ = 5.7) ; $\delta = 5.54$ (m, 1H, H₁₃) ; $\delta = 4.53$ (t, 1H, H₁₀, ³J₁₀₋₁₁ = 6.3) ; $\delta = 3.22$ (q, 1H, H₁₂, ³J₁₂₋₁₁ = 6.1) ; $\delta = 2.13$ (qu, 1H, H₁₁, ³J₁₁₋₁₂ = 6.4) ; $\delta = 1.46$ (s, 9H, H₁₄).

1-(2-benzyloxyphényl)-4-(tert-butoxycarbonylaminopropyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-one (**38**).



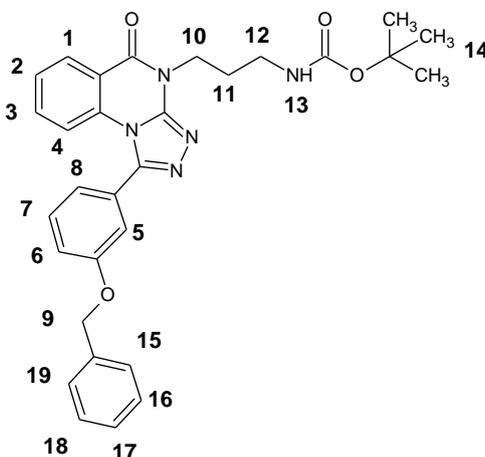
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₃₀ H ₃₁ N ₅ O ₄
Masse Molaire	525.61 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	90%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 8.25$ (d, 1H, H_1 , $^3J_{1-2} = 7.8$) ; $\delta = 7.73-7.47$ (m, 4H, H_2 , H_3 , H_6 , H_7) ; $\delta = 7.35$ (d, 1H, H_8 , $^3J_{8-7} = 7.8$) ; $\delta = 7.28-7.00$ (m, 5H, H_{14} , H_{15} , H_{16}) ; $\delta = 6.90-6.75$ (m, 3H, H_4 , H_5 , H_{13}) ; $\delta = 5.01$ (s, 2H, H_9) ; $\delta = 4.24$ (m, 2H, H_{10}) ; $\delta = 3.04$ (m, 2H, H_{12}) ; $\delta = 1.36$ (m, 11H, H_{11} , H_{20}).

1-(3-benzyloxyphényl)-4-(tert-butoxycarbonylaminopropyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-one (**39**).



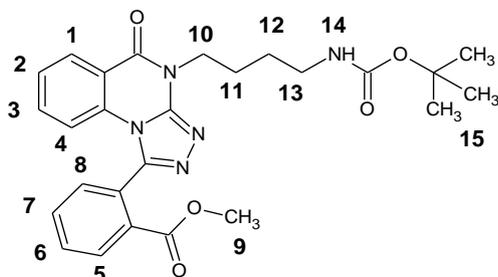
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₃₁ H ₃₂ N ₅ O ₄
Masse Molaire	524.61 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	90%
Point de Fusion	148°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant DMSO) :

$\delta = 8.25$ (d, 1H, $\underline{H_1}$, $^3J_{1-2} = 7.8$) ; $\delta = 7.70-7.18$ (m, 11H, $\underline{H_2}, \underline{H_3}, \underline{H_5}, \underline{H_6}, \underline{H_7}, \underline{H_8}, \underline{H_{14}}, \underline{H_{15}}, \underline{H_{16}}$) ; $\delta = 7.08$ (Dd, 1H, $\underline{H_4}$, $^3J_{4-3} = 7.6$, $^4J_{4-2} = 1$) ; $\delta = 6.90$ (t, 1H, $\underline{H_{13}}$, $^3J_{13-12} = 5.7$) ; $\delta = 5.17$ (s, 2H, $\underline{H_9}$) ; $\delta = 4.24$ (m, 2H, $\underline{H_{10}}$) ; $\delta = 3.04$ (m, 2H, $\underline{H_{12}}$) ; $\delta = 1.94$ (m, 2H, $\underline{H_{11}}$) ; $\delta = 1.38$ (s, 9H, $\underline{H_{14}}$).

2-[4-(tert-butoxycarbonylamino)butyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-onyl]benzoate de méthyle (**40**).



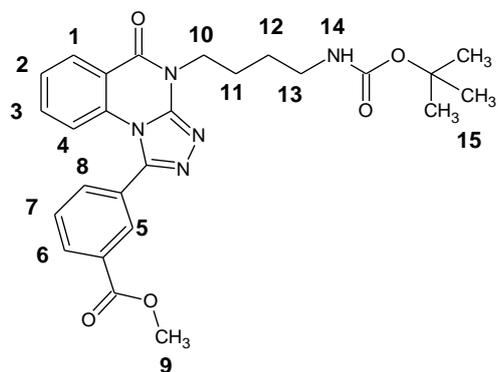
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₅
Masse Molaire	491.54 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	95%
Point de Fusion	152°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant DMSO) :

$\delta = 8.26$ (Dd, 1H, $\underline{H_5}$, $^3J_{5-6} = 7.8$, $^4J_{5-7} = 1.6$) ; $\delta = 8.20$ (Dd, 1H, $\underline{H_1}$, $^3J_{1-2} = 7.9$, $^4J_{1-3} = 1.3$) ; $\delta = 7.97-7.81$ (m, 2H, $\underline{H_3}, \underline{H_7}$) ; $\delta = 7.77$ (Dd, 1H, $\underline{H_8}$, $^3J_{8-7} = 6.5$, $^4J_{8-6} = 1.4$) ; $\delta = 7.59$ (t, 1H, $\underline{H_6}$, $^3J_{6-7} = 6.8$) ; $\delta = 7.51$ (t, 1H, $\underline{H_2}$, $^3J_{2-1} = 8.2$) ; $\delta = 6.83$ (t, 1H, $\underline{H_{14}}$, $^3J_{14-13} = 5.5$) ; $\delta = 6.71$ (d, 1H, $\underline{H_4}$, $^3J_{4-3} = 7.7$) ; $\delta = 4.29$ (m, 2H, $\underline{H_{10}}$) ; $\delta = 3.58$ (s, 3H, $\underline{H_9}$) ; $\delta = 3.01$ (m, 2H, $\underline{H_{13}}$) ; $\delta = 1.75$ (m, 2H, $\underline{H_{11}}$) ; $\delta = 1.45$ (m, 2H, $\underline{H_{12}}$) ; $\delta = 1.35$ (s, 9H, $\underline{H_{15}}$).

3-[4-(tert-butoxycarbonylamino)butyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-onyl]benzoate de méthyle (**41**).



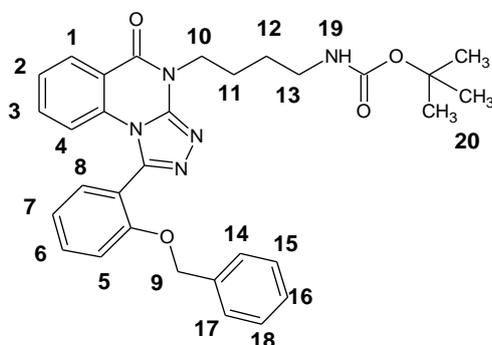
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₅
Masse Molaire	491.54 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	80%
Point de Fusion	181°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 8.30-8.20$ (m, 3H, H₁, H₅, H₆) ; $\delta = 7.99$ (d, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 7.8) ; $\delta = 7.80$ (t, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 7.7) ; $\delta = 7.63$ (t, 1H, H₃, ³J₃₋₂ = 7.1) ; $\delta = 7.52$ (t, 1H, H₂, ³J₂₋₁ = 7.4) ; $\delta = 7.00$ (d, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 8.4) ; $\delta = 6.81$ (t, 1H, H₁₄, ³J₁₄₋₁₃ = 6.1) ; $\delta = 4.26$ (t, 1H, H₁₀, ³J₁₀₋₁₁ = 5.8) ; $\delta = 3.88$ (s, 3H, H₁₅) ; $\delta = 2.97$ (q, 1H, H₁₃, ³J₁₃₋₁₂ = 6.2) ; $\delta = 1.80$ (m, 1H, H₁₁) ; $\delta = 1.48$ (q, 1H, H₁₂) ; $\delta = 1.36$ (s, 9H, H₁₃).

1-(2-benzyloxyphényl)-4-(tert-butoxycarbonylaminobutyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (**42**).

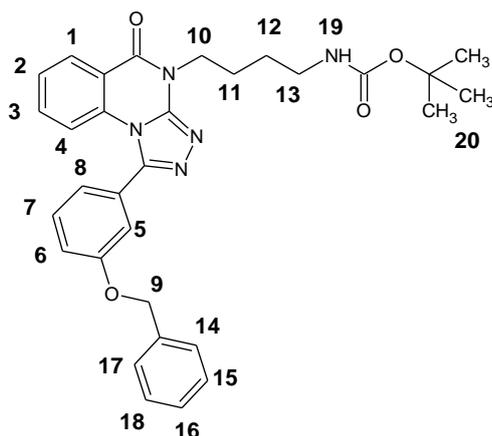
**Caractérisation de la molécule :**

Formule Brute	C ₃₁ H ₃₃ N ₅ O ₄
Masse Molaire	539.62 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	92%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 8.25$ (d, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.8) ; $\delta = 7.75-7.46$ (m, 4H, H₂, H₃, H₆, H₇) ; $\delta = 7.35$ (d, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 7.8) ; $\delta = 7.28-7.00$ (m, 5H, H₁₄, H₁₅, H₁₆) ; $\delta = 6.85-6.75$ (m, 2H, H₄, H₅) ; $\delta = 5.01$ (s, 2H, H₉) ; $\delta = 4.26$ (m, 2H, H₁₀) ; $\delta = 2.95$ (m, 2H, H₁₃) ; $\delta = 1.76$ (m, 2H, H₁₁) ; $\delta = 1.45$ (m, 2H, H₁₂) ; $\delta = 1.36$ (m, 9H, H₂₀).

1-(3-benzyloxyphényl)-4-(tert-butoxycarbonylaminobutyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (**43**).



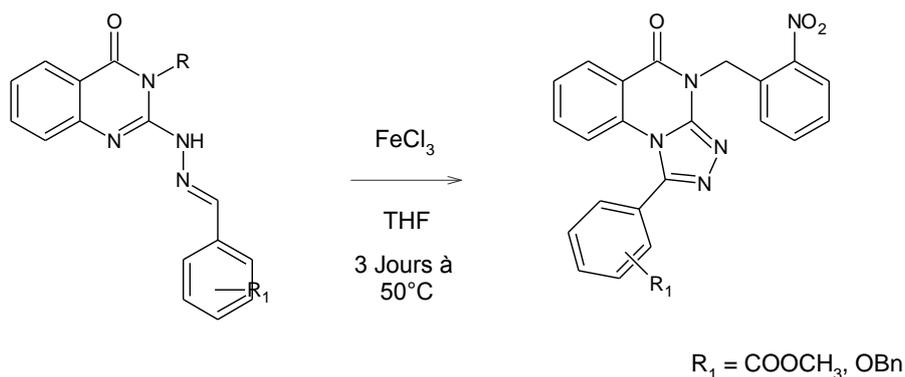
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₃₁ H ₃₃ N ₅ O ₄
Masse Molaire	539.62 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	80%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 8.25$ (d, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.8) ; $\delta = 7.70-7.18$ (m, 11H, H₂, H₃, H₅, H₆, H₇, H₈, H₁₄, H₁₅, H₁₆) ; $\delta = 7.05$ (Dd, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.6, ⁴J₄₋₂ = 1) ; $\delta = 6.81$ (t, 1H, H₁₃, ³J₁₃₋₁₂ = 5.7) ; $\delta = 5.16$ (s, 2H, H₉) ; $\delta = 4.25$ (m, 2H, H₁₀) ; $\delta = 2.96$ (m, 2H, H₁₂) ; $\delta = 1.80$ (m, 2H, H₁₁) ; $\delta = 1.48$ (m, 2H, H₁₂) ; $\delta = 1.36$ (s, 9H, H₂₀).

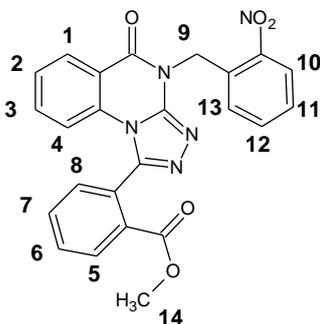
Synthèse des triazoloquinazolines en série nitrophényle.



Protocole :

A une solution de 2.50 mmoles (1 eq) d'hydrazinoquinazolinone dans le tétrahydrofurane (100 ml) est ajouté FeCl_3 (3ml solution à 2M, 6 mmoles, 2.29 eq). Le mélange est agité et porté à une température de 50°C pendant trois jours. Le milieu réactionnel est hydrolysé (300 ml), et extrait avec de l'acétate d'éthyle (3x25 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'éther diéthylique, essoré et séché au dessiccateur.

2-{4-[(2-nitrobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-onyl]benzoate de méthyle (**44**).



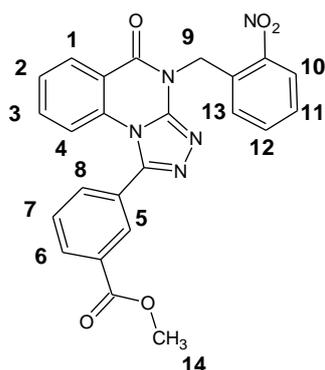
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	$\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5$
Masse Molaire	455.52 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	85%
Point de Fusion	190°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant DMSO) :

$\delta = 8.35\text{-}8.10$ (m, 3H, $\text{H}_1, \text{H}_5, \text{H}_{10}$) ; $\delta = 8.00\text{-}7.82$ (m, 2H, H_3, H_7) ; $\delta = 7.80\text{-}7.40$ (m, 6H, $\text{H}_2, \text{H}_6, \text{H}_8, \text{H}_{11}, \text{H}_{12}, \text{H}_{13}$) ; $\delta = 6.76$ (d, 1H, $\text{H}_4, {}^3J_{4-3} = 8.3$) ; $\delta = 5.78$ (s, 2H, H_9) ; $\delta = 3.58$ (s, 3H, H_{14}).

3-{4-[(2-nitrobenzyl)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-onyl]benzoate de méthyle (45).



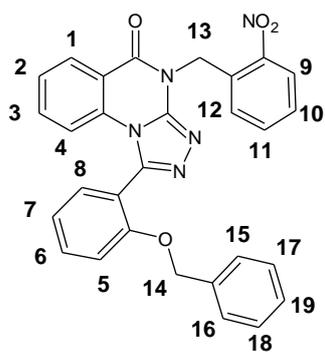
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₄ H ₁₇ N ₅ O ₅
Masse Molaire	455.52 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	84%
Point de Fusion	204°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 8.35-8.20$ (m, 3H, H₁, H₅, H₁₀) ; $\delta = 8.18$ (d, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 8.3) ; $\delta = 8.00$ (d, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 8.3) ; $\delta = 7.83$ (t, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 7.7) ; $\delta = 8.00-7.82$ (m, 5H, H₂, H₃, H₁₁, H₁₂, H₁₃) ; $\delta = 7.06$ (d, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 8.3) $\delta = 5.75$ (s, 2H, H₉) ; $\delta = 3.88$ (s, 3H, H₁₄).

1-(2-benzyloxyphényl)-4-(2-nitrobenzyl)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-one (46).



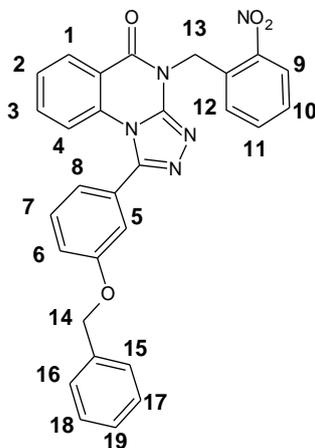
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₉ H ₂₁ N ₅ O ₄
Masse Molaire	503.51 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	94%
Point de Fusion	218°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : CDCl_3) :

$\delta = 8.42$ (d, 1H, H_9 , $^3J_{9-8} = 7.1$) ; $\delta = 8.16$ (d, 1H, H_1 , $^3J_{1-2} = 7.3$) ; $\delta = 7.65-7.17$ (m, 15H, H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , H_6 , H_7 , H_8 , H_{10} , H_{11} , H_{12} , H_{15} , H_{17} , H_{19}) ; $\delta = 6.04$ (s, 2H, H_{13}) ; $\delta = 5.14$ (s, 2H, H_{14}).

1-(3-benzyloxyphényl)-4-(2-nitrobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3- σ]quinazolin-5-one (**47**).



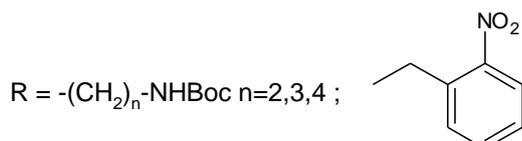
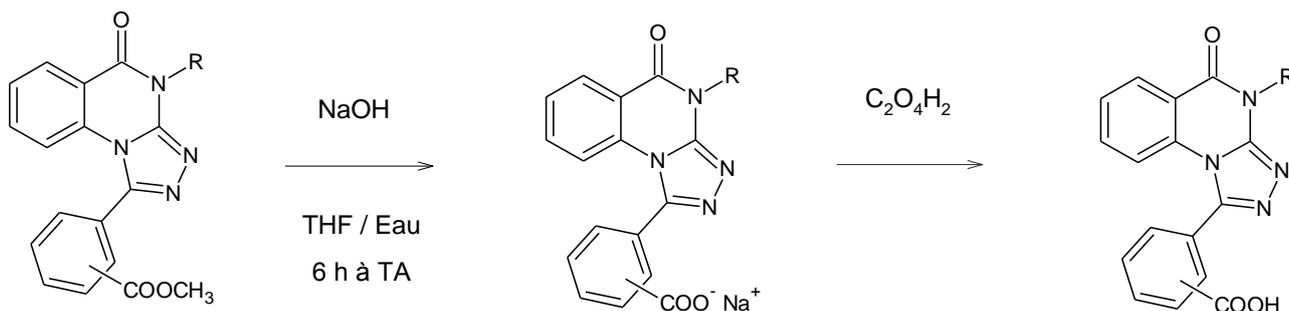
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	$\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$
Masse Molaire	503.51 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	75%
Point de Fusion	183°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant DMSO) :

$\delta = 8.40$ (d, 1H, H_9 , $^3J_{9-8} = 7.1$) ; $\delta = 8.17$ (d, 1H, H_1 , $^3J_{1-2} = 7.3$) ; $\delta = 7.80-7.05$ (m, 14H, H_2 , H_3 , H_5 , H_6 , H_7 , H_8 , H_{10} , H_{11} , H_{12} , H_{15} , H_{17} , H_{19}) ; $\delta = 6.82$ (d, 1H, H_4 , $^3J_{4-3} = 7.3$) ; $\delta = 6.02$ (s, 2H, H_{13}) ; $\delta = 4.94$ (s, 2H, H_{14}).

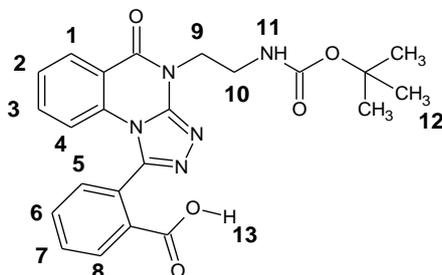
Synthèses des acides.



Protocole :

0.64 mmole (1 eq) d'ester est solubilisée dans un mélange eau /tetrahydrofurane (10/20 ml), puis 1.94 mmoles (3 eq) d'hydroxyde sodium sont ajoutées. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 6 heures. Le THF est évaporé. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle, les phases aqueuses sont rassemblées, et acidifiées avec de l'acide oxalique. Le produit d'intérêt précipite, est essoré et lavé à l'eau, puis est séché au dessiccateur.

Acide 2-[[4-(tert-butoxycarbonylamino)éthyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-onyl]benzoïque (**48**).



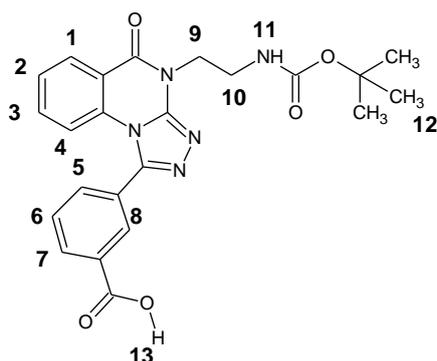
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O ₅
Masse Molaire	449.46 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	80%
Point de Fusion	155°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 13.14$ (s, 1H, H₁₃) ; $\delta = 8.24$ (Dd, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 7.5) ; $\delta = 8.19$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 8.0) ; $\delta = 7.96-7.80$ (m, 2H, H₃, H₆) ; $\delta = 7.7-7.55$ (m, 2H, H₅, H₇) ; $\delta = 7.50$ (t, 1H, H₂, ³J₂₋₁ = 7.2) ; $\delta = 6.99$ (t, 1H, H₁₁, ³J₁₁₋₁₀ = 5.7) ; $\delta = 6.74$ (d, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.9) ; $\delta = 4.33$ (m, 2H, H₉) ; $\delta = 3.42$ (m, 2H, H₁₀) ; $\delta = 1.29$ (s, 9H, H₁₂).

Acide 3-[[4-(tert-butoxycarbonylamino-éthyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-onyl]]benzoïque (**49**).



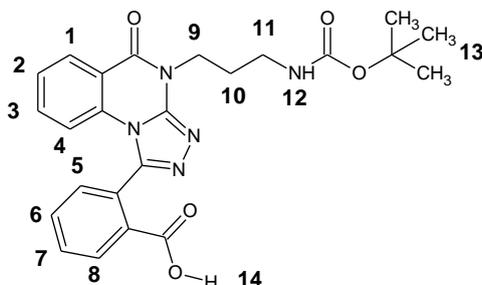
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O ₅
Masse Molaire	449.46 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	90%
Point de Fusion	155°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 8.00$ (Dd, 1H, H₇, ³J₇₋₆ = 7.5) ; $\delta = 7.87-7.77$ (m, 2H, H₁, H₈) ; $\delta = 7.74$ (t, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 6.1) ; $\delta = 7.65$ (t, 1H, H₃, ³J₃₋₂ = 6.1) ; $\delta = 7.47$ (d, 1H, H₅, ³J₅₋₆ = 7.8) ; $\delta = 7.40-7.33$ (m, 2H, H₂, H₄) ; $\delta = 6.81$ (t, 1H, H₁₁, ³J₁₁₋₁₀ = 6.1) ; $\delta = 1.35$ (s, 9H, H₁₂).

Acide 2-[[4-(tert-butoxycarbonylaminopropyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-onyl]]benzoïque (**50**).



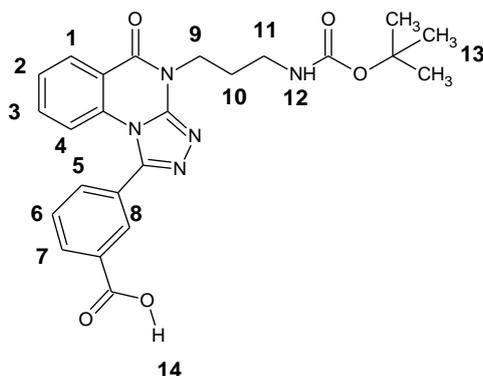
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O ₅
Masse Molaire	463.49 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	70%
Point de Fusion	221°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant DMSO) :

$\delta = 8.24$ (d, 1H, $\underline{H_8}$, $^3J_{8-7} = 7.5$) ; $\delta = 8.18$ (Dd, 1H, $\underline{H_1}$, $^3J_{1-2} = 8.1$, $^4J_{1-3} = 1$) ; $\delta = 7.91-7.77$ (m, 2H, $\underline{H_3}$, $\underline{H_6}$) ; $\delta = 7.70$ (Dd, 1H, $\underline{H_5}$, $^3J_{5-6} = 7.1$, $^4J_{5-7} = 1$) ; $\delta = 7.60$ (t, 1H, $\underline{H_7}$, $^3J_{7-8} = 6.9$) ; $\delta = 7.50$ (t, 1H, $\underline{H_2}$, $^3J_{2-1} = 8.1$) ; $\delta = 6.89$ (t, 1H, $\underline{H_{12}}$, $^3J_{12-11} = 5.7$) ; $\delta = 6.74$ (d, 1H, $\underline{H_4}$, $^3J_{4-3} = 8.2$) ; $\delta = 4.27$ (m, 2H, $\underline{H_9}$) ; $\delta = 3.07$ (m, 2H, $\underline{H_{11}}$) ; $\delta = 1.93$ (m, 2H, $\underline{H_{10}}$) ; $\delta = 1.38$ (s, 9H, $\underline{H_{13}}$).

Acide 3-[[4-(tert-butoxycarbonylamino)propyl]-4H-[1,2,4]triazolo [4,3-a]quinazolin-5-onyl]]benzoïque (**51**).



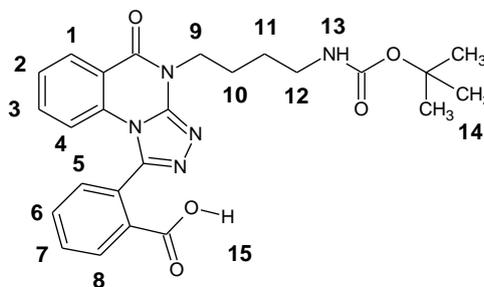
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5$
Masse Molaire	463.49 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	54%
Point de Fusion	222°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant DMSO) :

$\delta = 8.00$ (Dd, 1H, $\underline{H_7}$, $^3J_{7-6} = 7.5$) ; $\delta = 7.87-7.78$ (m, 2H, $\underline{H_1}$, $\underline{H_8}$) ; $\delta = 7.74$ (t, 1H, $\underline{H_6}$, $^3J_{6-7} = 6.1$) ; $\delta = 7.65$ (t, 1H, $\underline{H_3}$, $^3J_{3-2} = 6.1$) ; $\delta = 7.47$ (d, 1H, $\underline{H_5}$, $^3J_{5-6} = 7.8$) ; $\delta = 7.40-7.33$ (m, 2H, $\underline{H_2}$, $\underline{H_4}$) ; $\delta = 6.77$ (t, 1H, $\underline{H_{12}}$, $^3J_{12-11} = 6.1$) ; $\delta = 3.17$ (m, 2H, $\underline{H_9}$) ; $\delta = 2.93$ (m, 2H, $\underline{H_{11}}$) ; $\delta = 1.61$ (m, 2H, $\underline{H_{10}}$) ; $\delta = 1.35$ (s, 9H, $\underline{H_{13}}$).

Acide 2-[[4-(tert-butoxycarbonylamino)butyl]-4H-[1,2,4]triazolo [4,3-a]quinazolin-5-onyl]]benzoïque (**52**).



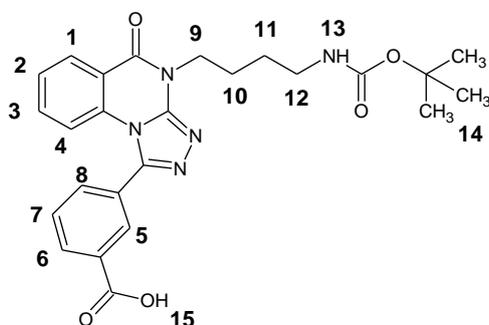
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₅
Masse Molaire	477.51 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	78%
Point de Fusion	202°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 13.14$ (s, 1H, H₁₅) ; $\delta = 8.24$ (Dd, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 8.1, ⁴J₈₋₆ = 1.6) ; $\delta = 8.19$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 8.0, ⁴J₁₋₃ = 1.3) ; $\delta = 7.95-7.78$ (m, 2H, H₃, H₆) ; $\delta = 7.69-7.55$ (m, 2H, H₅, H₇) ; $\delta = 7.50$ (t, 1H, H₂, ³J₂₋₁ = 7.2) ; $\delta = 7.00$ (t, 1H, H₁₃, ³J₁₃₋₁₂ = 5.9) ; $\delta = 6.74$ (d, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 8.0) ; $\delta = 4.34$ (m, 2H, H₉) ; $\delta = 3.42$ (m, 2H, H₁₂) ; $\delta = 1.35$ (m, 13H, H₁₀, H₁₁, H₁₄).

Acide 3-[[4-(tert-butoxycarbonylamino)butyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-onyl]benzoïque (**53**).

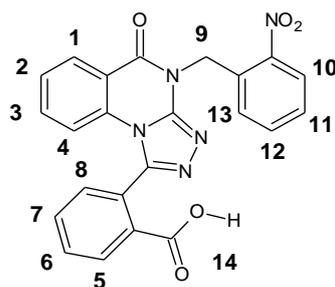
**Caractérisation de la molécule :**

Formule Brute	C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₅
Masse Molaire	477.51 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	40%
Point de Fusion	122°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 8.30-8.17$ (m, 3H, H₁, H₅, H₆) ; $\delta = 7.95$ (d, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 7.8) ; $\delta = 7.77$ (t, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 6.1) ; $\delta = 7.64$ (t, 1H, H₃, ³J₃₋₂ = 6.1) ; $\delta = 7.52$ (d, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 7.8) ; $\delta = 7.03$ (d, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.8) ; $\delta = 6.80$ (t, 1H, H₁₃, ³J₁₃₋₁₂ = 6.1) ; $\delta = 4.25$ (m, 2H, H₉) ; $\delta = 2.96$ (m, 2H, H₁₂) ; $\delta = 1.80$ (m, 2H, H₁₀) ; $\delta = 1.50$ (m, 2H, H₁₁) ; $\delta = 1.36$ (s, 9H, H₁₄).

Acide 2-{4-[(2-nitrobenzyl)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-onyl]benzoïque (54).



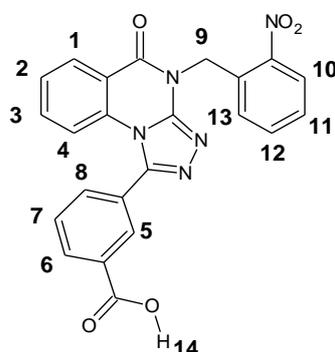
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₃ H ₁₅ N ₅ O ₅
Masse Molaire	441.4 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	72%
Point de Fusion	179°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 13.18$ (s, 1H, H₁₄) ; $\delta = 8.23-8.14$ (m, 3H, H₁, H₅, H₁₀) ; $\delta = 7.95-7.80$ (m, 2H, H₃, H₇) ; $\delta = 7.75-7.49$ (m, 6H, H₂, H₆, H₈, H₁₁, H₁₂) ; $\delta = 7.42$ (d, 1H, H₁₃, ³J₁₃₋₁₂ = 7.2) ; $\delta = 6.79$ (d, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 8.3) ; $\delta = 5.78$ (s, 2H, H₉).

Acide 3-{4-[(2-nitrobenzyl)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-onyl]benzoïque (55).



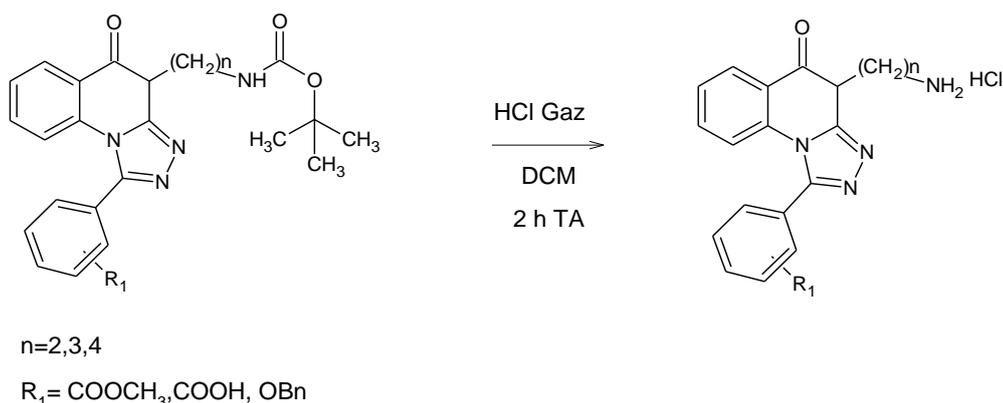
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₃ H ₁₅ N ₅ O ₅
Masse Molaire	441.4 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	80%
Point de Fusion	299°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 13.28$ (m, 1H, H₁₄) ; $\delta = 8.46-8.10$ (m, 4H, H₁, H₅, H₆, H₁₀) ; $\delta = 8.00$ (m, 1H, H₈) ; $\delta = 7.87-7.41$ (m, 6H, H₂, H₃, H₇, H₁₁, H₁₂, H₁₃) ; $\delta = 7.08$ (m, 1H, H₄) ; $\delta = 5.75$ (m, 2H, H₉).

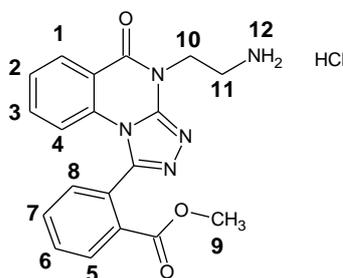
Synthèse des chlorhydrates.



Protocole :

0.22 mmoles (1 éq.) de dérivé protégé est solubilisée dans 50 ml de dichlorométhane. Un léger courant d'acide chlorhydrique gazeux est barboté dans la solution durant 15 minutes. Le milieu réactionnel est agité 2 heures à T.A., puis évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'éther diéthylique et est essoré, puis séché au dessiccateur.

Chlorhydrate de 2-[[4-(aminoéthyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-onyl]]benzoate de méthyle (**56**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_3$
Masse Molaire	399.83 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	75%
Point de Fusion	154°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant DMSO) :

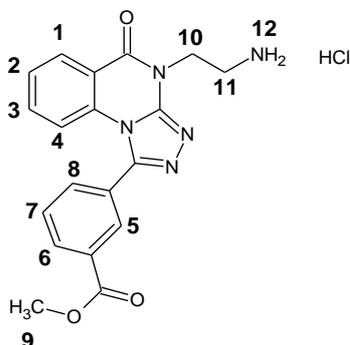
$\delta = 8.27$ (Dd, 1H, \underline{H}_5 , $^3J_{5-6} = 7.9$, $^4J_{5-7} = 1$) ; $\delta = 8.22$ (Dd, 1H, \underline{H}_1 , $^3J_{1-2} = 7.8$, $^4J_{1-3} = 1$) ; $\delta = 8.11$ (m, 3H, \underline{H}_{12}) ; $\delta = 7.97\text{-}7.83$ (m, 2H, \underline{H}_3 , \underline{H}_7) ; $\delta = 7.73\text{-}7.47$ (m, 3H, \underline{H}_2 , \underline{H}_6 , \underline{H}_8) ; $\delta = 6.73$ (d, 1H, \underline{H}_4 , $^3J_{4-3} = 7.8$) ; $\delta = 4.56$ (m, 2H, \underline{H}_{10}) ; $\delta = 3.62$ (s, 3H, \underline{H}_9) ; $\delta = 3.34$ (m, 2H, \underline{H}_{11}).

Résonance magnétique nucléaire ^{13}C (solvant DMSO) :

$\delta = 165.89$; 159.23 ; 148.53 ; 147.26 ; 135.34 ; 134.19 ; 133.94 ; 132.61 ; 132.23 ; 131.37 ; 130.86 ; 129.76 ; 129.48 ; 127.16 ; 117.67 ; 115.03 ; 53.09 ; 37.13 ; 15.64 .

LCMS (APCI⁺) : m/z = 364.1 [M+H]⁺.

Chlorhydrate de 3-[[4-(aminoéthyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-onyl]]benzoate de méthyle (**57**) (**59**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₅ O ₃
Masse Molaire	399.83 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	70%
Point de Fusion	190°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

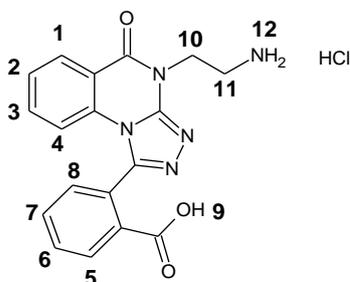
$\delta = 8.32-8.23$ (m, 2H, H₁, H₆) ; $\delta = 8.20$ (s, 1H, H₅) ; $\delta = 8.10$ (m, 3H, H₁₂) ; $\delta = 7.97$ (d, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 7.8) ; $\delta = 7.84$ (t, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 7.7) ; $\delta = 7.67$ (t, 1H, H₃, ³J₃₋₂ = 7.1) ; $\delta = 7.56$ (t, 1H, H₂, ³J₂₋₁ = 7.4) ; $\delta = 7.04$ (d, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 8.4) ; $\delta = 4.54$ (t, 1H, H₁₀, ³J₁₀₋₁₁ = 5.8) ; $\delta = 3.88$ (s, 3H, H₉) ; $\delta = 3.32$ (q, 1H, H₁₁, ³J₁₁₋₁₀ = 6.2).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 165.90$; 159.24 ; 149.39 ; 147.42 ; 135.18 ; 134.65 ; 133.97 ; 131.88 ; 131.03 ; 130.62 ; 129.81 ; 129.38 ; 127.34 ; 118.10 ; 115.86 ; 53.02 ; 37.21 ; 15.64 .

LCMS (APCI⁺) : m/z = 364.1 [M+H]⁺.

Chlorhydrate de l'acide 2-[[4-(aminoéthyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-onyl]]benzoïque (**58**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₅ O ₃
Masse Molaire	385.8 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	90%
Point de Fusion	152°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

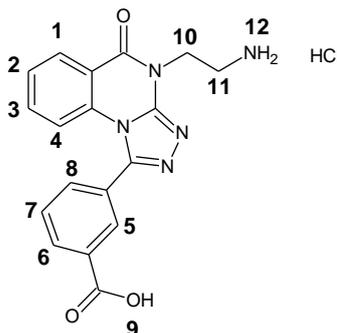
$\delta = 8.26$ (Dd, 1H, H₅, ³J₅₋₆ = 7.9, ⁴J₅₋₇ = 1) ; $\delta = 8.20$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.7, ⁴J₁₋₃ = 1) ; $\delta = 8.10$ (m, 3H, H₁₂) ; $\delta = 7.92-7.80$ (m, 2H, H₃, H₇) ; $\delta = 7.70-7.57$ (m, 2H, H₆, H₈) ; $\delta = 7.53$ (t, 1H, H₂, ³J₂₋₁ = 7.3) ; $\delta = 6.76$ (d, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.8) ; $\delta = 4.56$ (m, 2H, H₁₀) ; $\delta = 3.34$ (m, 2H, H₁₁).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 166.84$; 159.18 ; 148.41 ; 147.73 ; 135.33 ; 134.03 ; 133.64 ; 132.41 ; 132.27 ; 132.07 ; 131.47 ; 129.72 ; 129.28 ; 127.14 ; 117.60 ; 115.14 ; 65.38 ; 37.09 ; 15.64 .

LCMS (APCI⁺) : m/z = 350.2 [M+H]⁺.

Chlorhydrate de l'acide 3-[[4-(aminoéthyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-onyl]]benzoïque (59).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₅ O ₃
Masse Molaire	385.8 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	87%
Point de Fusion	121°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

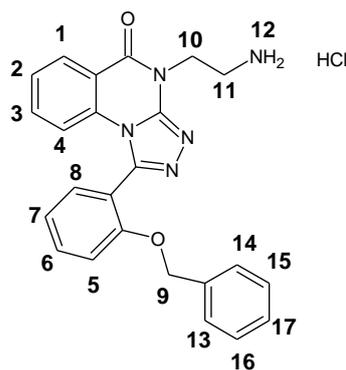
$\delta = 8.00$ (Dd, 1H, H₇, ³J₇₋₆ = 7.5) ; $\delta = 7.87-7.77$ (m, 2H, H₁, H₈) ; $\delta = 7.74$ (t, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 6.1) ; $\delta = 7.65$ (t, 1H, H₃, ³J₃₋₂ = 6.1) ; $\delta = 7.47$ (d, 1H, H₅, ³J₅₋₆ = 7.8) ; $\delta = 7.40-7.33$ (m, 2H, H₂, H₄) ; $\delta = 6.81$ (t, 1H, H₁₁, ³J₁₁₋₁₀ = 6.1) ; $\delta = 1.35$ (s, 9H, H₁₂).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 166.94$; 159.21 ; 148.35 ; 147.45 ; 135.33 ; 134.03 ; 133.94 ; 132.41 ; 132.57 ; 132.27 ; 131.38 ; 129.79 ; 129.28 ; 127.56 ; 117.60 ; 115.14 ; 65.38 ; 37.09 ; 15.64 .

LCMS (APCI⁺) : m/z = 350.1 [M+H]⁺.

Chlorhydrate de 1-(2-benzyloxyphényl)-4-(2-aminoéthyl)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-one (**60**).



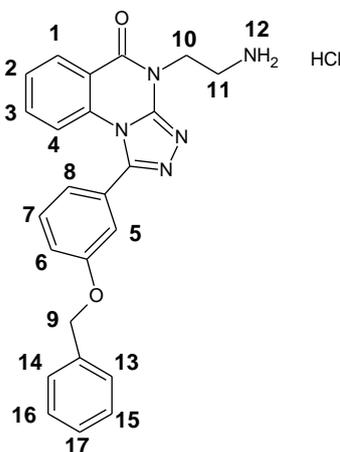
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₄ H ₂₂ ClN ₅ O ₂
Masse Molaire	447.82 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	85%
Point de Fusion	100°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.27$ (d, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.8) ; $\delta = 8.14$ (m, 3H, H₁₂) ; $\delta = 7.75-7.63$ (m, 2H, H₃, H₆) ; $\delta = 7.63-7.52$ (m, 2H, H₂, H₇) ; $\delta = 7.35$ (d, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 7.8) ; $\delta = 7.28-7.00$ (m, 5H, H₁₄, H₁₆, H₁₇) ; $\delta = 6.95-6.85$ (m, 2H, H₄, H₅) ; $\delta = 5.10$ (s, 2H, H₉) ; $\delta = 4.53$ (m, 2H, H₁₀) ; $\delta = 3.31$ (m, 2H, H₁₁).

Chlorhydrate de 1-(3-benzyloxyphényl)-4-(2-aminoéthyl)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-one (**61**).



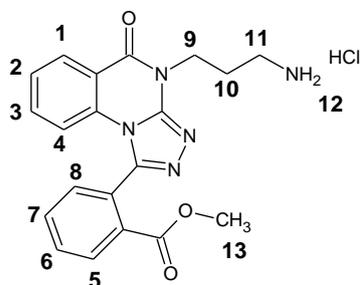
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₄ H ₂₂ ClN ₅ O ₂
Masse Molaire	447.92 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	92%
Point de Fusion	228°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.35\text{-}8.01$ (m, 4H, $\underline{H_1}, \underline{H_{12}}$) ; $\delta = 7.72\text{-}7.25$ (m, 10H, $\underline{H_2}, \underline{H_3}, \underline{H_6}, \underline{H_7}, \underline{H_8}, \underline{H_{13}}, \underline{H_{15}}, \underline{H_{17}}$) ; $\delta = 7.22$ (d, 1H, $\underline{H_6}$, $^3J_{6-5} = 7.8$) ; $\delta = 7.06$ (d, 1H, $\underline{H_4}$, $^3J_{4-3} = 7.2$) ; $\delta = 5.18$ (s, 2H, $\underline{H_9}$) ; $\delta = 4.53$ (m, 2H, $\underline{H_{10}}$) ; $\delta = 3.30$ (m, 2H, $\underline{H_{11}}$).

Chlorhydrate de 2-[[4-(aminopropyl)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-onyl]]benzoate de méthyle (**62**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₀ H ₂₀ ClN ₅ O ₃
Masse Molaire	413.86 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	75%
Point de Fusion	98°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

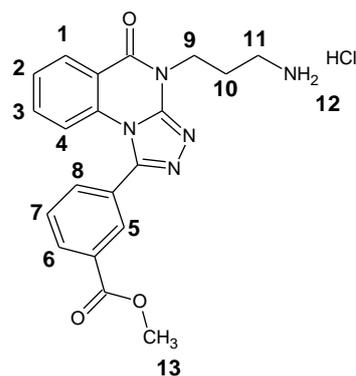
$\delta = 8.26$ (Dd, 1H, $\underline{H_5}$, $^3J_{5-6} = 8.0$, $^4J_{5-7} = 1$) ; $\delta = 8.22$ (Dd, 1H, $\underline{H_1}$, $^3J_{1-2} = 7.9$, $^4J_{1-3} = 1$) ; $\delta = 8.00\text{-}7.80$ (m, 2H, $\underline{H_3}, \underline{H_7}$) ; $\delta = 7.72$ (Dd, 1H, $\underline{H_8}$, $^3J_{8-7} = 7.1$, $^4J_{8-6} = 1$) ; $\delta = 7.62$ (t, 1H, $\underline{H_6}$, $^3J_{6-7} = 7.8$) ; $\delta = 7.53$ (t, 1H, $\underline{H_2}$, $^3J_{2-1} = 7.3$) ; $\delta = 6.72$ (d, 1H, $\underline{H_4}$, $^3J_{4-3} = 8.0$) ; $\delta = 4.73$ (m, 3H, $\underline{H_{12}}$) ; $\delta = 4.36$ (m, 2H, $\underline{H_9}$) ; $\delta = 3.60$ (s, 3H, $\underline{H_{13}}$) ; $\delta = 2.95$ (m, 2H, $\underline{H_{11}}$) ; $\delta = 2.15$ (m, 2H, $\underline{H_{10}}$).

Résonance magnétique nucléaire ^{13}C (solvant DMSO) :

$\delta = 165.88$; 158.70 ; 148.44 ; 147.22 ; 135.37 ; 134.15 ; 133.97 ; 132.65 ; 132.64 ; 132.18 ; 131.35 ; 130.85 ; 129.72 ; 129.52 ; 127.20 ; 117.30 ; 115.12 ; 53.04 ; 37.22 ; 25.83 .

LCMS (APCI⁺) : m/z = 378.2 [M+H]⁺.

Chlorhydrate de 3-[[4-(aminopropyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-onyl]]benzoate de méthyle (**63**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₀ H ₂₀ ClN ₅ O ₃
Masse Molaire	413.86 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	87%
Point de Fusion	191°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

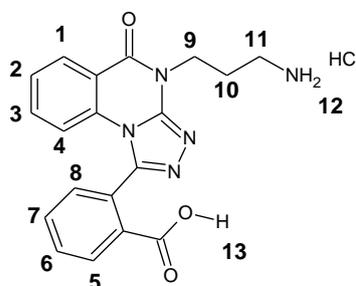
$\delta = 8.30-8.20$ (m, 3H, H₁, H₅, H₆) ; $\delta = 8.0-7.95$ (m, 4H, H₈, H₁₂) ; $\delta = 7.83$ (t, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 7.7) ; $\delta = 7.65$ (t, 1H, H₃, ³J₃₋₂ = 7.1) ; $\delta = 7.54$ (t, 1H, H₂, ³J₂₋₁ = 7.4) ; $\delta = 7.02$ (d, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 8.4) ; $\delta = 4.36$ (t, 1H, H₉, ³J₉₋₁₀ = 5.8) ; $\delta = 3.89$ (s, 3H, H₁₃) ; $\delta = 2.94$ (q, 1H, H₁₁, ³J₁₁₋₁₀ = 6.2) ; $\delta = 2.15$ (m, 2H, H₁₀).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 165.93$; 158.88 ; 149.18 ; 147.37 ; 135.37 ; 134.15 ; 133.97 ; 132.65 ; 132.64 ; 132.18 ; 131.35 ; 130.85 ; 129.72 ; 129.52 ; 127.20 ; 117.30 ; 115.12 ; 53.04 ; 37.22 ; 25.83 .

LCMS (APCI⁺) : m/z = 378.2 [M+H]⁺.

Chlorhydrate de l'acide 2-[[4-(aminopropyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-onyl]]benzoïque (**64**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₅ O ₃
Masse Molaire	399.83 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	77%
Point de Fusion	240°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

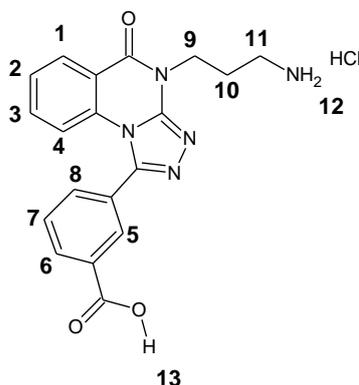
$\delta = 8.26$ (Dd, 1H, H₅, ³J₅₋₆ = 7.9, ⁴J₅₋₇ = 1) ; $\delta = 8.20$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.7, ⁴J₁₋₃ = 1) ; $\delta = 8.00$ (m, 3H, H₁₂) ; $\delta = 7.92-7.80$ (m, 2H, H₃, H₇) ; $\delta = 7.73-7.57$ (m, 2H, H₆, H₈) ; $\delta = 7.52$ (t, 1H, H₂, ³J₂₋₁ = 7.) ; $\delta = 6.75$ (d, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 8.0) ; $\delta = 4.36$ (m, 2H, H₉) ; $\delta = 2.94$ (m, 2H, H₁₁) ; $\delta = 2.15$ (m, 2H, H₁₀).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 166.83$; 158.67 ; 148.28 ; 147.69 ; 135.36 ; 134.08 ; 133.62 ; 132.47 ; 132.24 ; 132.03 ; 131.44 ; 129.68 ; 129.42 ; 127.18 ; 117.21 ; 115.22 ; 37.19 ; 25.81 .

LCMS (APCI⁺) : m/z = 364.1 [M+H]⁺.

Chlorhydrate de l'acide 3-[[4-(aminopropyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-onyl]]benzoïque (**65**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₅ O ₃
Masse Molaire	399.83 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	75%
Point de Fusion	158°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

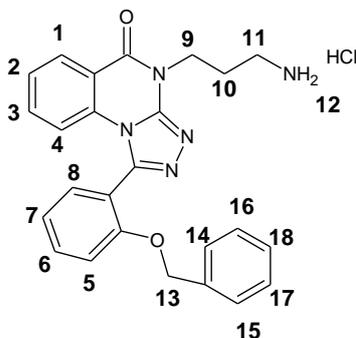
$\delta = 8.24$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.5) ; $\delta = 7.68$ (t, 1H, H₇, ³J₇₋₆ = 6.1) ; $\delta = 7.53$ (t, 1H, H₃, ³J₃₋₂ = 6.1) ; $\delta = 7.43$ (t, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 7.8) ; $\delta = 7.16-7.00$ (m, 4H, H₁, H₄, H₅, H₈) ; $\delta = 4.31$ (m, 2H, H₉) ; $\delta = 2.93$ (m, 2H, H₁₁) ; $\delta = 2.15$ (m, 2H, H₁₀).

Résonance magnétique nucléaire ^{13}C (solvant DMSO) :

$\delta = 163.69 ; 163.21 ; 153.66 ; 152.97 ; 139.58 ; 138.90 ; 135.62 ; 134.65 ; 134.34 ; 131.83 ; 125.28 ; 123.14 ; 122.64 ; 121.65 ; 120.68 ; 41.90 ; 30.49$.

LCMS (APCI⁺) : $m/z = 364.1$ [M+H]⁺.

Chlorhydrate de 1-(2-benzyloxyphényl)-4-(3-aminopropyl)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-one (**66**).



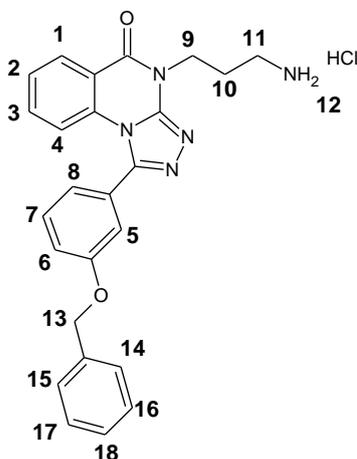
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_2$
Masse Molaire	461.94 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	85%
Point de Fusion	155°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.25$ (d, 1H, H_1 , $^3J_{1-2} = 7.8$) ; $\delta = 7.99$ (m, 3H, H_{12}) ; $\delta = 7.75-7.63$ (m, 2H, H_3 , H_6) ; $\delta = 7.63-7.50$ (m, 2H, H_2 , H_7) ; $\delta = 7.35$ (d, 1H, H_8 , $^3J_{8-7} = 7.8$) ; $\delta = 7.28-7.00$ (m, 5H, H_{14} , H_{16} , H_{18}) ; $\delta = 6.87-6.77$ (m, 2H, H_4 , H_5) ; $\delta = 5.05$ (s, 2H, H_{13}) ; $\delta = 4.32$ (m, 2H, H_9) ; $\delta = 2.92$ (m, 2H, H_{11}) ; $\delta = 2.05$ (m, 2H, H_{10}).

Chlorhydrate de 1-(3-benzyloxyphényl)-4-(3-aminopropyl)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-one (**67**).



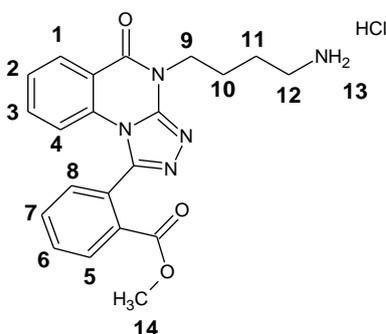
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₅ H ₂₄ ClN ₅ O ₂
Masse Molaire	461.94 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	99%
Point de Fusion	144°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.26$ (d, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.8) ; $\delta = 8.07$ (m, 3H, H₁₂) ; $\delta = 7.70-7.28$ (m, 10H, H₂, H₃, H₆, H₇, H₈, H₁₃, H₁₅, H₁₇) ; $\delta = 7.25$ (d, 1H, H₆, ³J₆₋₅ = 7.8) ; $\delta = 7.07$ (d, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.2) ; $\delta = 5.18$ (s, 2H, H₉) ; $\delta = 4.33$ (m, 2H, H₉) ; $\delta = 2.94$ (m, 2H, H₁₁) ; $\delta = 2.15$ (m, 2H, H₁₀).

Chlorhydrate de 2-[[4-(aminobutyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-onyl]]benzoate de méthyle (**68**).

**Caractérisation de la molécule :**

Formule Brute	C ₂₁ H ₂₂ ClN ₅ O ₃
Masse Molaire	427.88 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	57%
Point de Fusion	173°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

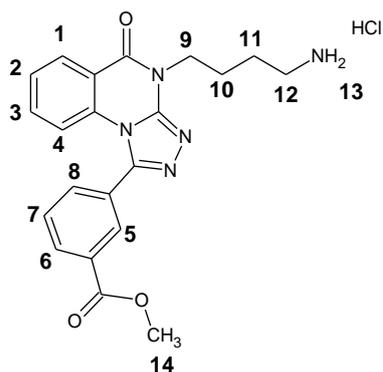
$\delta = 8.26$ (Dd, 1H, H₅, ³J₅₋₆ = 7.8, ⁴J₅₋₇ = 1.6) ; $\delta = 8.21$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.9, ⁴J₁₋₃ = 1.3) ; $\delta = 8.00-7.80$ (m, 2H, H₃, H₇) ; $\delta = 7.74$ (Dd, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 7.0, ⁴J₈₋₆ = 1.4) ; $\delta = 7.61$ (t, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.8) ; $\delta = 7.52$ (t, 1H, H₂, ³J₂₋₁ = 7.6) ; $\delta = 6.72$ (d, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.7) ; $\delta = 4.31$ (t, 2H, H₉, ³J₉₋₁₀ = 7.0) ; $\delta = 3.59$ (s, 3H, H₁₄) ; $\delta = 2.87$ (m, 2H, H₁₂) ; $\delta = 1.91$ (m, 2H, H₁₀) ; $\delta = 1.67$ (m, 2H, H₁₁).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 165.87$; 158.51 ; 148.33 ; 147.16 ; 135.37 ; 134.14 ; 133.91 ; 132.71 ; 132.16 ; 131.33 ; 130.85 ; 129.75 ; 129.55 ; 127.22 ; 127.18 ; 115.15 ; 53.02 ; 42.62 ; 24.93 ; 24.53 .

LCMS (APCI⁺) : m/z = 392.2 [M+H]⁺.

Chlorhydrate de 3-[[4-(aminobutyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-onyl]]benzoate de méthyle (**69**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₁ H ₂₂ ClN ₅ O ₃
Masse Molaire	427.88 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	76%
Point de Fusion	165°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

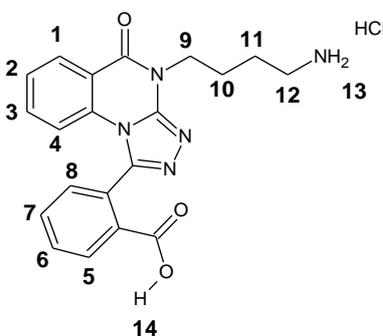
$\delta = 8.30-8.20$ (m, 3H, H₁, H₅, H₆) ; $\delta = 8.00$ (d, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 8.4) ; $\delta = 7.90$ (m, 3H, H₁₃) ; $\delta = 7.82$ (t, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 7.7) ; $\delta = 7.65$ (t, 1H, H₃, ³J₃₋₂ = 7.1) ; $\delta = 7.54$ (t, 1H, H₂, ³J₂₋₁ = 7.4) ; $\delta = 7.02$ (d, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 8.4) ; $\delta = 4.30$ (t, 1H, H₉, ³J₉₋₁₀ = 5.8) ; $\delta = 3.89$ (s, 3H, H₉) ; $\delta = 2.85$ (m, 2H, H₁₂) ; $\delta = 1.89$ (m, 2H, H₁₀) ; $\delta = 1.70$ (m, 2H, H₁₁).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 165.96$; 158.70 ; 149.10 ; 147.36 ; 135.00 ; 134.83 ; 134.03 ; 131.78 ; 130.95 ; 130.83 ; 130.43 ; 129.75 ; 129.64 ; 127.25 ; 117.79 ; 116.00 ; 52.98 ; 42.50 ; 24.86 ; 24.45 .

LCMS (APCI⁺) : m/z = 392.1 [M+H]⁺

Chlorhydrate de l'acide 2-[[4-(aminobutyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-onyl]]benzoïque (**70**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₀ H ₂₀ ClN ₅ O ₃
Masse Molaire	413.86 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	62%
Point de Fusion	198°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

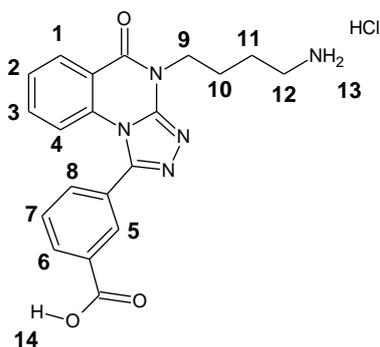
$\delta = 8.25$ (Dd, 1H, H₅, ³J₅₋₆ = 7.7, ⁴J₅₋₇ = 1) ; $\delta = 8.20$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.9, ⁴J₁₋₃ = 1) ; $\delta = 8.00-7.88$ (m, 5H, H₃, H₇, H₃) ; $\delta = 7.70$ (Dd, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 7.5, ⁴J₈₋₆ = 1) ; $\delta = 7.62$ (t, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.6) ; $\delta = 7.51$ (t, 1H, H₂, ³J₂₋₁ = 7.5) ; $\delta = 6.74$ (d, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 8.2) ; $\delta = 4.30$ (t, 2H, H₉, ³J₉₋₁₀ = 7.0) ; $\delta = 2.86$ (m, 2H, H₁₂) ; $\delta = 1.89$ (m, 2H, H₁₀) ; $\delta = 1.69$ (m, 2H, H₁₁).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 166.82$; 158.49 ; 148.20 ; 147.62 ; 135.34 ; 134.02 ; 133.62 ; 132.52 ; 132.22 ; 132.22 ; 132.00 ; 131.43 ; 129.71 ; 129.42 ; 127.17 ; 117.10 ; 115.23 ; 42.59 ; 24.90 ; 24.52 .

LCMS (APCI⁺) : m/z = 378.2 [M+H]⁺.

Chlorhydrate de l'acide 3-{[4-(aminobutyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-onyl]}benzoïque (**71**).

**Caractérisation de la molécule :**

Formule Brute	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₅ O ₃
Masse Molaire	427.88 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	87%
Point de Fusion	166°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

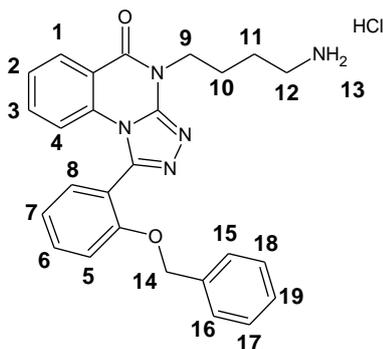
$\delta = 8.32-8.19$ (m, 3H, H₁, H₅, H₆) ; $\delta = 7.95$ (d, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 7.8) ; $\delta = 7.79$ (t, 1H, H₇, ³J₇₋₆ = 6.1) ; $\delta = 7.65$ (t, 1H, H₃, ³J₃₋₂ = 6.1) ; $\delta = 7.53$ (t, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 7.8) ; $\delta = 7.03$ (d, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.8) ; $\delta = 4.29$ (m, 2H, H₉) ; $\delta = 2.86$ (m, 2H, H₁₂) ; $\delta = 1.90$ (m, 2H, H₁₀) ; $\delta = 1.68$ (m, 2H, H₁₁).

Résonance magnétique nucléaire ^{13}C (solvant DMSO) :

$\delta = 166.96 ; 158.70 ; 149.09 ; 147.53 ; 134.95 ; 134.36 ; 134.05 ; 132.17 ; 130.94 ; 130.19 ; 129.74 ; 129.39 ; 127.21 ; 117.80 ; 115.99 ; 42.48 ; 24.88 ; 24.46$.

LCMS (APCI⁺) : $m/z = 378.21$ [M+H]⁺.

Chlorhydrate de 1-(2-benzyloxyphényl)-4-(4-aminobutyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (**72**).



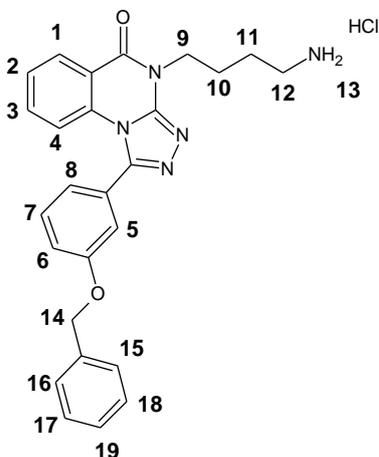
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_2$
Masse Molaire	475.97 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	91%
Point de Fusion	226°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.25$ (d, 1H, H_1 , $^3J_{1-2} = 7.8$) ; $\delta = 7.93$ (m, 3H, H_{12}) ; $\delta = 7.75-7.46$ (m, 4H, $\text{H}_2, \text{H}_3, \text{H}_6, \text{H}_7$) ; $\delta = 7.35$ (d, 1H, H_8 , $^3J_{8-7} = 7.8$) ; $\delta = 7.28-7.00$ (m, 5H, $\text{H}_{15}, \text{H}_{18}, \text{H}_{19}$) ; $\delta = 6.85-6.75$ (m, 2H, H_4, H_5) ; $\delta = 5.01$ (s, 2H, H_{14}) ; $\delta = 4.26$ (m, 2H, H_9) ; $\delta = 2.85$ (m, 2H, H_{12}) ; $\delta = 1.86$ (m, 2H, H_{10}) ; $\delta = 1.66$ (m, 2H, H_{11}).

Chlorhydrate de 1-(3-benzyloxyphényl)-4-(4-aminobutyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (**73**).



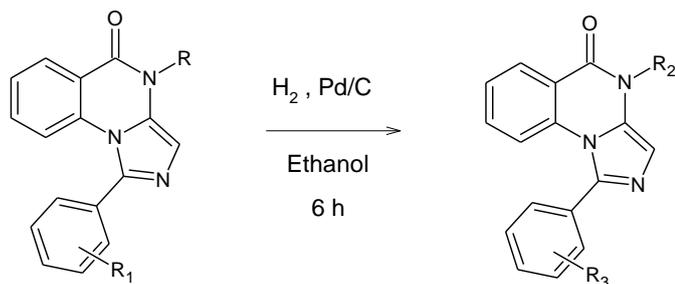
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₀ H ₂₀ ClN ₅ O ₃
Masse Molaire	431.86 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	91%
Point de Fusion	195°C

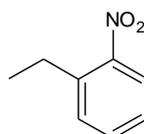
Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant DMSO) :

$\delta = 8.26$ (d, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.8) ; $\delta = 7.70-7.18$ (m, 11H, H₂, H₃, H₅, H₆, H₇, H₈, H₁₄, H₁₅, H₁₆) ; $\delta = 7.01$ (Dd, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.6, ⁴J₄₋₂ = 1) ; $\delta = 5.02$ (s, 2H, H₁₄) ; $\delta = 4.25$ (m, 2H, H₉) ; $\delta = 2.86$ (m, 2H, H₁₀) ; $\delta = 1.80$ (m, 2H, H₁₁) ; $\delta = 1.68$ (m, 2H, H₁₂).

Réduction des groupements nitro et hydrogènyse.

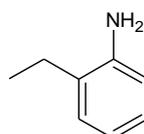


$R = -(CH_2)_n-NH_2 \text{ HCl } n=2-4$



$R_1 = OBn, COOCH_3, COOH,$

$R_2 = -(CH_2)_n-NH_2 \text{ HCl } n=2-4$

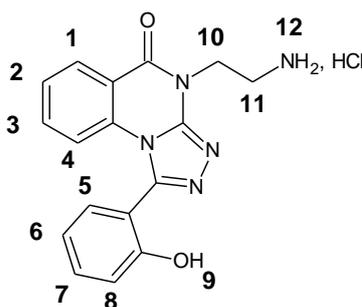


$R_4 = OH, COOCH_3, COOH$

Protocole :

1.12 mmoles de dérivés nitrés ou d'éthers de benzyle sont solubilisées dans l'éthanol. Le milieu réactionnel est placé sous atmosphère d'hydrogène durant 6 heures en présence de Pd/C comme catalyseur, puis filtré sur célite et évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par l'éther diéthylique et est essoré, puis séché au dessiccateur.

Chlorhydrate de 4-(2-aminoéthyl)-1-(2-hydroxyphényl)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-one (**74**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	$C_{17}H_{16}ClN_5O_2$
Masse Molaire	357.79 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	91%
Point de Fusion	212°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

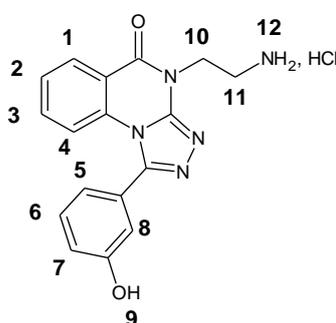
$\delta = 10.38$ (m, 1H, $\underline{\text{H}}_9$) ; $\delta = 8.30\text{-}8.21$ (m, 2H, $\underline{\text{H}}_1, \underline{\text{H}}_5$) ; $\delta = 8.14$ (m, 3H, $\underline{\text{H}}_{12}$) ; $\delta = 7.71$ (t, 1H, $\underline{\text{H}}_3, {}^3\text{J}_{3-4} = 7.6$) ; $\delta = 7.60\text{-}7.47$ (m, 2H, $\underline{\text{H}}_2, \underline{\text{H}}_7$) ; $\delta = 7.44$ (d, 1H, $\underline{\text{H}}_5, {}^3\text{J}_{5-4} = 7.8$) ; $\delta = 7.19$ (d, 1H, $\underline{\text{H}}_8, {}^3\text{J}_{8-7} = 7.7$) ; $\delta = 7.11$ (d, 1H, $\underline{\text{H}}_4, {}^3\text{J}_{4-3} = 7.8$) ; $\delta = 7.05$ (t, 1H, $\underline{\text{H}}_6, {}^3\text{J}_{6-7} = 7.6$) ; $\delta = 4.53$ (m, 2H, $\underline{\text{H}}_{10}$) ; $\delta = 3.33$ (m, 2H, $\underline{\text{H}}_{11}$).

Résonance magnétique nucléaire ^{13}C (solvant DMSO) :

$\delta = 159.30$; 156.98 ; 148.85 ; 146.35 ; 135.22 ; 134.23 ; 133.14 ; 131.90 ; 129.32 ; 127.12 ; 119.98 ; 117.72 ; 116.58 ; 116.10 ; 115.52 ; 37.18 .

LCMS (APCI⁺) : m/z = 322.1 [M+H]⁺.

Chlorhydrate de 4-(2-aminoéthyl)-1-(3-hydroxyphényl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (**75**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₇ H ₁₆ ClN ₅ O ₂
Masse Molaire	357.79 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	91%
Point de Fusion	142°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

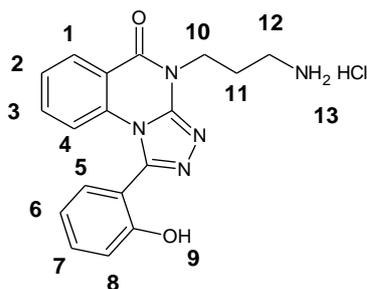
$\delta = 10.20$ (s, 1H, $\underline{\text{H}}_9$) ; $\delta = 8.30\text{-}8.00$ (m, 4H, $\underline{\text{H}}_1, \underline{\text{H}}_{12}$) ; $\delta = 7.40$ (t, 1H, $\underline{\text{H}}_3, {}^3\text{J}_{3-4} = 6.1$) ; $\delta = 7.55$ (t, 1H, $\underline{\text{H}}_2, {}^3\text{J}_{2-3} = 7.3$) ; $\delta = 7.45$ (t, 1H, $\underline{\text{H}}_6, {}^3\text{J}_{6-5} = 7.1$) ; $\delta = 7.16\text{-}7.00$ (m, 4H, $\underline{\text{H}}_4, \underline{\text{H}}_5, \underline{\text{H}}_7, \underline{\text{H}}_8$) ; $\delta = 4.52$ (m, 2H, $\underline{\text{H}}_{10}$) ; $\delta = 3.13$ (m, 2H, $\underline{\text{H}}_{11}$).

Résonance magnétique nucléaire ^{13}C (solvant DMSO) :

$\delta = 159.58$; 156.76 ; 148.45 ; 146.87 ; 135.69 ; 134.13 ; 133.00 ; 131.55 ; 129.78 ; 127.56 ; 119.47 ; 117.21 ; 116.78 ; 116.21 ; 115.10 ; 37.18 .

LCMS (APCI⁺) : m/z = 322.1 [M+H]⁺.

Chlorhydrate de 4-(2-aminopropyl)-1-(2-hydroxyphenyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-one (**76**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₈ H ₁₈ ClN ₅ O ₂
Masse Molaire	371.82 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	87%
Point de Fusion	143°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

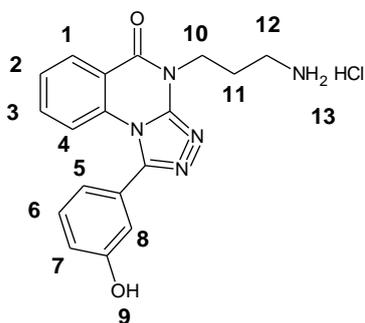
$\delta = 10.29$ (s, 1H, H₉) ; $\delta = 8.24$ (d, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.8) ; $\delta = 7.96$ (m, 3H, H₁₃) ; $\delta = 7.70$ (t, 1H, H₃, ³J₃₋₄ = 8.1) ; $\delta = 7.60-7.47$ (m, 2H, H₂, H₆) ; $\delta = 7.44$ (d, 1H, H₅, ³J₅₋₄ = 7.8) ; $\delta = 7.18$ (d, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 7.7) ; $\delta = 7.11$ (d, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.8) ; $\delta = 7.05$ (t, 1H, H₇, ³J₇₋₆ = 7.6) ; $\delta = 4.33$ (m, 2H, H₁₀) ; $\delta = 2.94$ (m, 2H, H₁₂) ; $\delta = 2.14$ (m, 2H, H₁₁).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 158.80$; 156.97 ; 148.72 ; 146.27 ; 135.12 ; 134.22 ; 133.14 ; 131.95 ; 129.32 ; 127.18 ; 119.97 ; 117.42 ; 116.61 ; 116.07 ; 115.62 ; 37.20 ; 25.80 .

LCMS (APCI⁺) : m/z = 336.19 [M+H]⁺.

Chlorhydrate de 4-(2-aminopropyl)-1-(3-hydroxyphenyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-one (**77**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₈ H ₁₈ ClN ₅ O ₂
Masse Molaire	371.82 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	75%
Point de Fusion	215°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

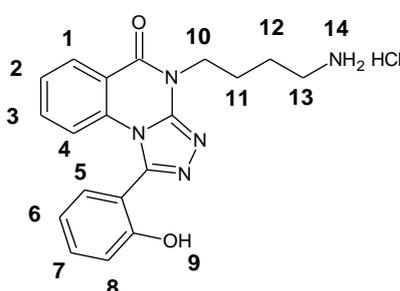
$\delta = 10.20$ (s, 1H, H_9) ; $\delta = 8.24$ (d, 1H, H_1 , $^3J_{1-2} = 7.8$) ; $\delta = 7.86$ (m, 3H, H_{13}) ; $\delta = 7.68$ (t, 1H, H_3 , $^3J_{3-4} = 6.1$) ;
 $\delta = 7.53$ (t, 1H, H_2 , $^3J_{2-3} = 7.3$) ; $\delta = 7.44$ (t, 1H, H_6 , $^3J_{6-5} = 7.1$) ; $\delta = 7.86\text{-}7.00$ (m, 4H, H_4 , H_5 , H_7 , H_8) ; $\delta = 4.32$ (m, 2H, H_{10}) ; $\delta = 2.96$ (m, 2H, H_{12}) ; $\delta = 2.14$ (m, 2H, H_{12}).

Résonance magnétique nucléaire ^{13}C (solvant DMSO) :

$\delta = 158.91$; 158.47 ; 148.87 ; 148.19 ; 134.85 ; 134.10 ; 130.89 ; 129.72 ; 129.59 ; 127.15 ; 120.52 ; 118.45 ;
 117.89 ; 116.88 ; 115.94 ; 56.46 ; 37.15 ; 25.72 ; 19.02 .

LCMS (APCI⁺) : $m/z = 336.1$ [M+H]⁺.

Chlorhydrate de 4-(2-aminobutyl)-1-(2-hydroxyphenyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (**78**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₉ H ₂₀ ClN ₅ O ₂
Masse Molaire	385.85 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	93%
Point de Fusion	79°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

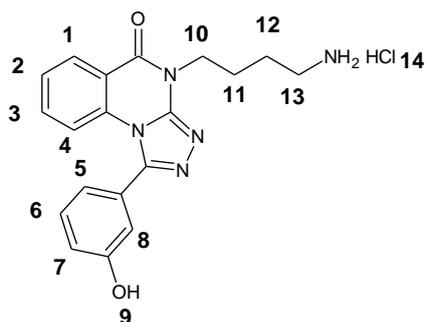
$\delta = 10.30$ (s, 1H, H_9) ; $\delta = 8.24$ (d, 1H, H_1 , $^3J_{1-2} = 7.8$) ; $\delta = 7.90$ (m, 3H, H_{14}) ; $\delta = 7.70$ (t, 1H, H_3 , $^3J_{3-4} = 8.1$) ;
 $\delta = 7.60\text{-}7.34$ (m, 3H, H_2 , H_5 , H_6) ; $\delta = 7.44$ (d, 1H, H_5 , $^3J_{5-4} = 7.8$) ; $\delta = 7.17$ (d, 1H, H_8 , $^3J_{8-7} = 7.7$) ; $\delta = 7.11$ (d, 1H, H_4 , $^3J_{4-3} = 7.8$) ; $\delta = 7.05$ (t, 1H, H_7 , $^3J_{7-6} = 7.6$) ; $\delta = 4.29$ (m, 2H, H_{10}) ; $\delta = 2.86$ (m, 2H, H_{13}) ; $\delta = 1.89$ (m, 2H, H_{11}) ;
 $\delta = 1.68$ (m, 2H, H_{12}).

Résonance magnétique nucléaire ^{13}C (solvant DMSO) :

$\delta = 158.46$; 157.13 ; 148.62 ; 145.76 ; 136.56 ; 135.24 ; 134.09 ; 133.42 ; 132.13 ; 129.48 ; 128.23 ; 127.34 ;
 118.13 ; 117.18 ; 115.53 ; 113.65 ; 70.03 ; 42.52 ; 24.86 ; 24.47 .

LCMS (APCI⁺) : $m/z = 350.1$ [M+H]⁺.

Chlorhydrate de 4-(3-aminobutyl)-1-(3-hydroxyphenyl)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-one (**79**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₉ H ₂₀ ClN ₅ O ₂
Masse Molaire	385.85 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	95%
Point de Fusion	75°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

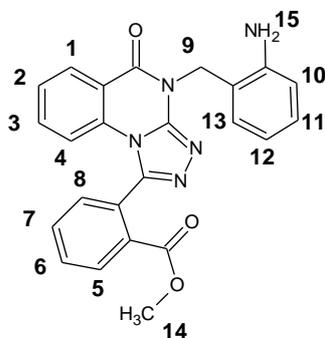
$\delta = 8.26$ (d, 1H, H_1 , $^3J_{1-2} = 7.8$) ; $\delta = 7.86$ (m, 3H, H_{12}) ; $\delta = 7.68$ (t, 1H, H_3 , $^3J_{3-4} = 6.1$) ; $\delta = 7.64-7.51$ (m, 2H, H_2 , H_6) ; $\delta = 7.16-6.96$ (m, 3H, H_5 , H_7 , H_8) ; $\delta = 6.81$ (d, 1H, H_4 , $^3J_{4-3} = 7.8$) ; $\delta = 4.32$ (m, 2H, H_{10}) ; $\delta = 2.85$ (m, 2H, H_{13}) ; $\delta = 1.87$ (m, 2H, H_{11}) ; $\delta = 1.67$ (m, 2H, H_{12}).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 158.58$; 156.94 ; 148.63 ; 146.25 ; 135.13 ; 134.18 ; 133.04 ; 131.98 ; 129.37 ; 127.17 ; 119.98 ; 117.24 ; 116.57 ; 116.33 ; 115.62 ; 63.67 ; 52.71 ; 24.93 ; 24.54 .

LCMS (APCI⁺) : $m/z = 350.1$ [M+H]⁺.

2-[4-[2-aminobenzyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-yl]benzoate de méthyle (**80**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₄ H ₁₉ N ₅ O ₃
Masse Molaire	425.44 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	36%
Point de Fusion	197°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

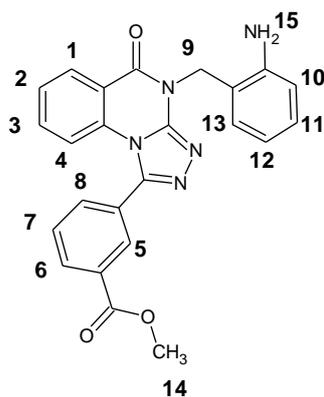
$\delta = 8.29$ (Dd, 1H, H₅, ³J₅₋₆ = 7.8, ⁴J₅₋₇ = 1) ; $\delta = 8.21$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.7, ⁴J₁₋₃ = 1) ; $\delta = 7.97-7.83$ (m, 2H, H₃, H₇) ; $\delta = 7.78$ (Dd, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 7.5, ⁴J₈₋₆ = 1) ; $\delta = 7.62$ (t, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.9) ; $\delta = 7.53$ (t, 1H, H₂, ³J₂₋₁ = 7.5) ; $\delta = 7.21$ (d, 1H, H₁₃, ³J₁₃₋₁₂ = 8.0) ; $\delta = 7.00$ (t, 1H, H₁₁, ³J₁₁₋₁₀ = 7.5) ; $\delta = 6.71$ (m, 2H, H₄, H₁₀) ; $\delta = 6.50$ (t, 1H, H₁₂, ³J₁₂₋₁₃ = 7.5) ; $\delta = 5.52$ (s, 2H, H₁₅) ; $\delta = 5.33$ (s, 2H, H₉) ; $\delta = 3.58$ (s, 3H, H₁₄).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 165.88$; 159.01 ; 148.64 ; 147.34 ; 147.27 ; 135.54 ; 134.10 ; 133.95 ; 132.74 ; 132.15 ; 131.30 ; 130.86 ; 130.23 ; 129.90 ; 129.51 ; 128.98 ; 127.29 ; 119.08 ; 117.08 ; 116.49 ; 115.76 ; 115.20 ; 53.00 .

LCMS (APCI⁺) : m/z = 426.20 [M+H]⁺.

3-{4-[2-aminobenzyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-yl}benzoate de méthyle (**81**).

**Caractérisation de la molécule :**

Formule Brute	C ₂₄ H ₁₉ N ₅ O ₃
Masse Molaire	425.44 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	50%
Point de Fusion	221°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

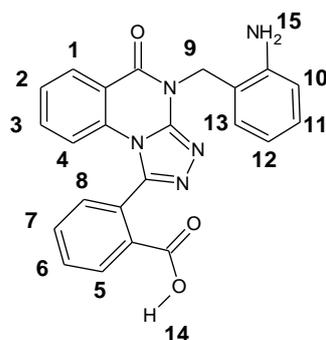
$\delta = 8.43$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.8, ⁴J₁₋₃ = 1) ; $\delta = 8.37-8.27$ (m, 2H, H₅, H₆) ; $\delta = 7.90-7.76$ (m, 2H, H₈, H₁₃) ; $\delta = 7.69$ (t, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 7.9) ; $\delta = 7.54-7.41$ (m, 2H, H₂, H₃) ; $\delta = 7.16-7.04$ (m, 2H, H₄, H₁₁) ; $\delta = 6.78-6.62$ (m, 2H, H₁₀, H₁₂) ; $\delta = 5.55$ (s, 2H, H₉) ; $\delta = 3.94$ (s, 3H, H₁₄).

Résonance magnétique nucléaire ^{13}C (solvant DMSO) :

$\delta = 165.88 ; 159.10 ; 149.35 ; 147.66 ; 146.73 ; 134.46 ; 133.95 ; 133.66 ; 133.35 ; 131.98 ; 131.36 ; 130.93 ; 130.53 ; 129.77 ; 129.54 ; 128.69 ; 127.12 ; 119.96 ; 118.10 ; 117.83 ; 116.61 ; 115.49 ; 52.53 ; 43.34.$

LCMS (APCI⁺) : $m/z = 426.20$ [M+H]⁺.

Acide de 2-[4-[2-aminobenzyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3- α]quinazolin-5-yl]benzoïque (**82**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₃ H ₁₇ N ₅ O ₃
Masse Molaire	411.41 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	62%
Point de Fusion	215°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

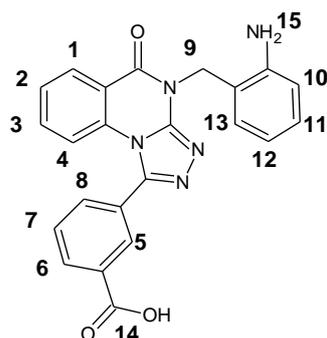
$\delta = 8.29$ (Dd, 1H, H_5 , $^3J_{5-6} = 8.0$, $^4J_{5-7} = 1$) ; $\delta = 8.19$ (Dd, 1H, H_1 , $^3J_{1-2} = 7.8$, $^4J_{1-3} = 1$) ; $\delta = 7.96-7.78$ (m, 2H, H_3 , H_7) ; $\delta = 7.73$ (Dd, 1H, H_8 , $^3J_{8-7} = 7.7$, $^4J_{8-6} = 1$) ; $\delta = 7.63$ (t, 1H, H_6 , $^3J_{6-7} = 7.9$) ; $\delta = 7.52$ (t, 1H, H_2 , $^3J_{2-1} = 7.5$) ; $\delta = 7.19$ (d, 1H, H_{13} , $^3J_{13-12} = 7.8$) ; $\delta = 7.00$ (t, 1H, H_{11} , $^3J_{11-10} = 7.5$) ; $\delta = 6.83-6.60$ (m, 2H, H_4 , H_{10}) ; $\delta = 6.50$ (t, 1H, H_{12} , $^3J_{12-13} = 7.2$) ; $\delta = 5.33$ (s, 2H, H_9).

Résonance magnétique nucléaire ^{13}C (solvant DMSO) :

$\delta = 166.91 ; 158.97 ; 148.53 ; 147.82 ; 147.13 ; 135.52 ; 134.08 ; 133.60 ; 132.55 ; 132.21 ; 131.98 ; 131.42 ; 129.96 ; 129.84 ; 129.42 ; 128.93 ; 127.23 ; 119.15 ; 117.01 ; 116.58 ; 115.80 ; 115.28 ; 49.06 ; 43.41.$

LCMS (APCI⁺) : $m/z = 412.19$ [M+H]⁺.

Acide de 3-{4-[2-aminobenzyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-yl}benzoïque (**83**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₃ H ₁₇ N ₅ O ₃
Masse Molaire	411.41 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	61%
Point de Fusion	247°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

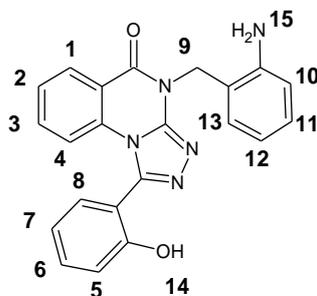
$\delta = 8.40-8.10$ (m, 3H, H₁, H₅, H₆) ; $\delta = 7.97$ (d, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 7.5) ; $\delta = 7.78$ (t, 1H, H₃, ³J₃₋₁ = 7.9) ; $\delta = 7.67$ (t, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 7.5) ; $\delta = 7.52$ (t, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 7.5) ; $\delta = 7.32$ (d, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.5) ; $\delta = 7.12$ (t, 1H, H₁₁, ³J₁₁₋₁₂ = 7.3) ; $\delta = 7.04$ (d, 1H, H₁₃, ³J₁₃₋₁₂ = 7.5) ; $\delta = 6.93$ (d, 1H, H₁₀, ³J₁₀₋₁₁ = 7.6) ; $\delta = 6.75$ (t, 1H, H₁₂, ³J₁₂₋₁₁ = 7.9) ; $\delta = 5.38$ (s, H₉).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 167.01$; 159.16 ; 149.33 ; 147.78 ; 135.10 ; 134.47 ; 134.19 ; 132.10 ; 131.93 ; 131.06 ; 130.14 ; 130.00 ; 129.82 ; 129.40 ; 128.88 ; 127.25 ; 117.71 ; 116.11 ; 49.06 ; 43.33 .

LCMS (APCI⁺) : m/z = 412.19 [M+H]⁺.

4-[(2-aminobenzyl)-1-(2-hydroxyphenyl)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-one (**84**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₂ H ₁₇ N ₅ O ₂
Masse Molaire	383.4 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	82%
Point de Fusion	278°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

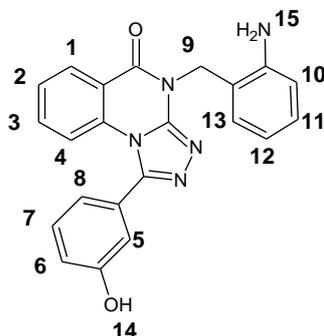
$\delta = 10.19$ (s, 1H, H₁₄) ; $\delta = 8.28$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.7, ⁴J₁₋₃ = 1) ; $\delta = 7.70$ (t, 1H, H₃, ³J₃₋₂ = 7.5) ; $\delta = 7.60-7.40$ (m, 3H, H₂, H₆, H₈) ; $\delta = 7.26$ (d, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.5) ; $\delta = 7.17$ (d, 1H, H₅, ³J₅₋₆ = 7.5) ; $\delta = 7.12-6.91$ (m, 3H, H₇, H₁₁, H₁₃) ; $\delta = 6.68$ (d, 1H, H₁₀, ³J₁₀₋₁₁ = 8.0) ; $\delta = 6.50$ (t, 1H, H₁₂, ³J₁₂₋₁₃ = 7.5) ; $\delta = 5.50$ (s, 2H, H₁₅) ; $\delta = 5.30$ (s, 2H, H₉).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 159.09$; 156.79 ; 148.94 ; 147.30 ; 135.30 ; 134.20 ; 133.14 ; 132.09 ; 130.56 ; 129.52 ; 120.08 ; 119.17 ; 117.18 ; 116.52 ; 116.48 ; 116.30 ; 115.75 ; 115.64 ; 43.43 .

LCMS (APCI⁺) : m/z = 384.17 [M+H]⁺.

4-[(2-aminobenzyl)-1-(3-hydroxyphenyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (**85**).

**Caractérisation de la molécule :**

Formule Brute	C ₂₂ H ₁₇ N ₅ O ₂
Masse Molaire	383.4 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	63%
Point de Fusion	228°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

$\delta = 9.96$ (s, 1H, H₁₄) ; $\delta = 8.28$ (d, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.7) ; $\delta = 7.66$ (t, 1H, H₃, ³J₃₋₂ = 7.5) ; $\delta = 7.53$ (t, 1H, H₂, ³J₂₋₁ = 7.5) ; $\delta = 7.43$ (t, 1H, H₇, ³J₇₋₆ = 7.5) ; $\delta = 7.24$ (d, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.6) ; $\delta = 7.20-6.90$ (m, 5H, H₅, H₆, H₈, H₁₁, H₁₃) ; $\delta = 6.68$ (d, 1H, H₁₀, ³J₁₀₋₁₁ = 8.0) ; $\delta = 6.49$ (t, 1H, H₁₂, ³J₁₂₋₁₃ = 7.5) ; $\delta = 5.48$ (s, 2H, H₁₅) ; $\delta = 5.28$ (s, 2H, H₉).

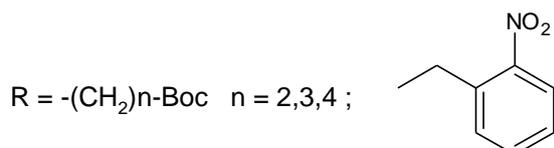
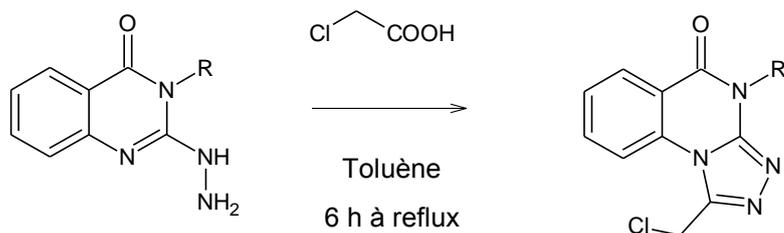
Résonance magnétique nucléaire ^{13}C (solvant DMSO) :

$\delta = 159.19 ; 158.24 ; 149.08 ; 148.40 ; 147.21 ; 134.98 ; 134.15 ; 130.87 ; 130.33 ; 130.00 ; 129.74 ; 128.89 ; 127.15 ; 120.75 ; 119.18 ; 118.31 ; 117.67 ; 116.91 ; 116.45 ; 116.10 ; 115.68 ; 43.41.$

LCMS (APCI⁺) : $m/z = 384.17$ [M+H]⁺.

Série Triazolo méthyl triazoloquinazolinone.

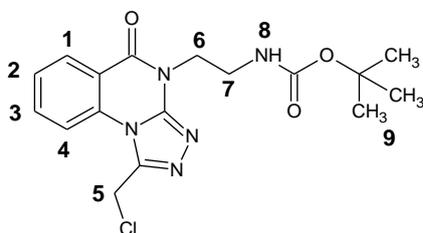
Synthèse des chlorométhyltriazoloquinazolinones.



Protocole :

7.5 mmoles (1 éq.) d'hydrazinoquinazolinones sont solubilisées dans 150 ml de toluène auxquelles sont ajoutées 15 mmoles (2 éq.) d'acide chloroacétique. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux jusqu'à disparition de l'hydrazine de départ. Le milieu est hydrolysé, et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées, filtrées et évaporées. Le résidu est repris par de l'éther diéthylique. Le produit d'intérêt précipite, est filtré, puis séché au dessiccateur.

4-(tert-butoxycarbonylaminoéthyl)-1-chlorométhyl-4H-[1,2,3]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (**86**).



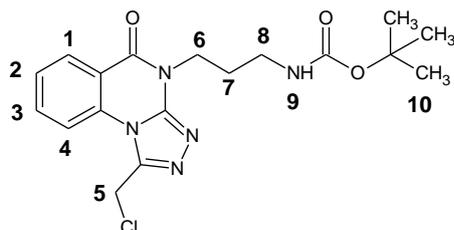
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₇ H ₂₀ ClN ₅ O ₃
Masse Molaire	377.83 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	70%
Point de Fusion	140°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.29$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.6, ⁴J₁₋₃ = 1.0) ; $\delta = 8.09$ (Dd, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.3, ⁴J₃₋₂ = 1.0) ; $\delta = 7.99$ (Td, 1H, H₃, ³J₃₋₄ = 7.6, ⁴J₃₋₂ = 1.0) ; $\delta = 7.66$ (Td, 1H, H₂, ³J₂₋₁ = 7.3, ⁴J₂₋₃ = 1.0) ; $\delta = 6.88$ (t, 1H, H₈, ⁴J₈₋₇ = 5.7) ; $\delta = 5.47$ (s, 2H, H₅) ; $\delta = 4.30$ (t, 2H, H₆, ⁴J₆₋₇ = 5.9) ; $\delta = 3.37$ (m, 2H, H₇) ; $\delta = 1.23$ (s, 9H, H₉).

4-(tert-butoxycarbonylaminopropyl)-1-chlorométhyl-4*H*-[1,2,3]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-one (**87**).



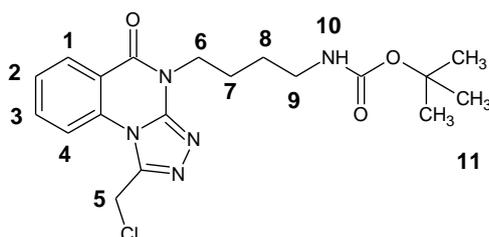
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₈ H ₂₂ ClN ₅ O ₃
Masse Molaire	391.86 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	78%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.29$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.6, ⁴J₁₋₃ = 1.0) ; $\delta = 8.08$ (Dd, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.3, ⁴J₄₋₂ = 1.0) ; $\delta = 7.99$ (Td, 1H, H₃, ³J₃₋₂ = 7.6, ⁴J₃₋₁ = 1.0) ; $\delta = 7.66$ (Td, 1H, H₂, ³J₂₋₁ = 7.3, ⁴J₂₋₃ = 1.0) ; $\delta = 6.83$ (t, 1H, H₉, ⁴J₉₋₈ = 5.7) ; $\delta = 5.45$ (s, 2H, H₅) ; $\delta = 4.20$ (t, 2H, H₆, ⁴J₆₋₇ = 7.1) ; $\delta = 3.01$ (m, 2H, H₈) ; $\delta = 1.88$ (m, 2H, H₇) ; $\delta = 1.36$ (s, 9H, H₁₀).

4-(tert-butoxycarbonylaminobutyl)-1-chlorométhyl-4*H*-[1,2,3]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-one (**88**).



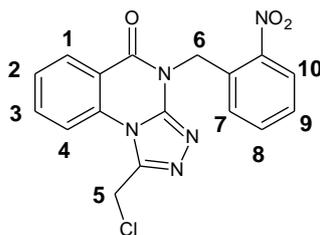
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₉ H ₂₄ ClN ₅ O ₃
Masse Molaire	405.88 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	70%
Point de Fusion	120°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.29$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.6, ⁴J₁₋₃ = 1.0) ; $\delta = 8.09$ (Dd, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.3, ⁴J₃₋₂ = 1.0) ; $\delta = 7.99$ (Td, 1H, H₃, ³J₃₋₄ = 7.6, ⁴J₃₋₂ = 1.0) ; $\delta = 7.66$ (Td, 1H, H₂, ³J₂₋₁ = 7.3, ⁴J₂₋₃ = 1.0) ; $\delta = 6.77$ (t, 1H, H₁₀, ⁴J₁₀₋₉ = 5.7) ; $\delta = 5.45$ (s, 2H, H₅) ; $\delta = 4.20$ (t, 2H, H₆, ⁴J₆₋₇ = 5.9) ; $\delta = 2.94$ (m, 2H, H₉) ; $\delta = 1.74$ (m, 2H, H₇) ; $\delta = 1.44$ (m, 2H, H₈) ; $\delta = 1.34$ (s, 9H, H₁₁).

1-chlorométhyl-4-(2-nitrobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-one (**89**).



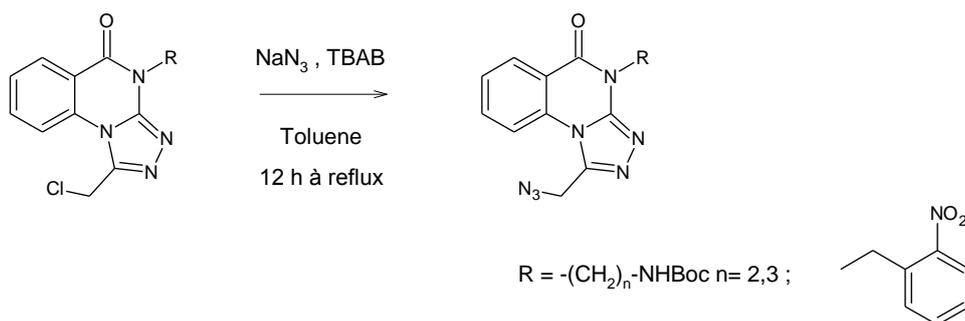
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₇ H ₁₂ ClN ₅ O ₃
Masse Molaire	369.77 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	90%
Point de Fusion	218°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.31$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.6, ⁴J₁₋₃ = 1.0) ; $\delta = 8.15$ (m, 2H, H₄, H₁₀) ; $\delta = 8.04$ (Td, 1H, H₃, ³J₃₋₂ = 7.9, ⁴J₃₋₄ = 1.0) ;
 $\delta = 7.68$ (Td, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 7.6, ⁴J₂₋₄ = 1.3) ; $\delta = 7.59$ (m, 1H, H₈, H₉) ; $\delta = 7.48$ (Dd, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 7.9, ⁴J₇₋₉ = 1.3) ;
 $\delta = 5.71$ (s, 2H, H₆) ; $\delta = 5.49$ (s, 2H, H₅).

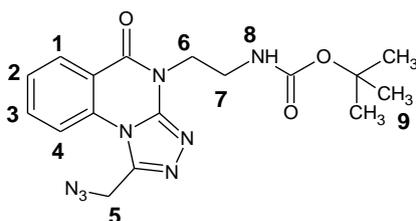
Synthèse des azotures de méthyl-triazoloquinazolinones.



Protocole :

5 mmoles (1 éq.) du dérivé chloré sont solubilisées dans 100 ml de toluène auxquelles sont ajoutées 25 mmoles (5 éq.) d'azoture de sodium et une quantité catalytique de bromure de tétrabutylammonium. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux 12 heures, refroidi puis évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'eau, et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées, filtrées, et évaporées sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'éther diéthylique, le produit d'intérêt précipite, est filtré, puis séché au dessiccateur.

1-(azoture de méthyl)-4-(tert-butoxycarbonylaminoéthyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (**90**).



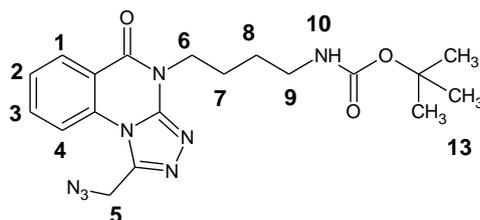
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_3$
Masse Molaire	384.39 g/mol
Aspect	Poudre Jaune
Rendement	79%
Point de Fusion	176°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.27$ (Dd, 1H, $\underline{\text{H}}_1$, $^3J_{1-2} = 7.6$, $^4J_{1-3} = 1.0$) ; $\delta = 8.00-7.85$ (m, 2H, $\underline{\text{H}}_3$, $\underline{\text{H}}_4$) ; $\delta = 7.63$ (Td, 1H, $\underline{\text{H}}_2$, $^3J_{2-3} = 7.6$, $^4J_{2-3} = 1.0$) ; $\delta = 6.89$ (T, 1H, $\underline{\text{H}}_8$, $^3J_{8-7} = 5.6$) ; $\delta = 5.20$ (s, 2H, $\underline{\text{H}}_5$) ; $\delta = 4.29$ (t, 2H, $\underline{\text{H}}_6$, $^4J_{6-7} = 5.9$) ; $\delta = 3.37$ (m, 2H, $\underline{\text{H}}_7$) ; $\delta = 1.23$ (s, 9H, $\underline{\text{H}}_9$).

1-(azoture de méthyle)-4-(tert-butoxycarbonylamino propyle)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (91).



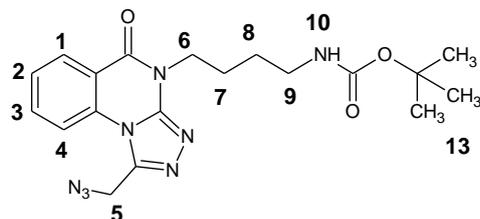
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₈ H ₂₂ N ₈ O ₃
Masse Molaire	398.43 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	75%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.27$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.6, ⁴J₁₋₃ = 1.0) ; $\delta = 8.00-7.87$ (m, 2H, H₃, H₄) ; $\delta = 7.64$ (Td, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 7.3, ⁴J₂₋₄ = 0.8) ; $\delta = 6.83$ (t, 1H, H₉, ⁴J₉₋₈ = 5.7) ; $\delta = 5.20$ (s, 2H, H₅) ; $\delta = 4.20$ (t, 2H, H₆, ⁴J₆₋₇ = 7.1) ; $\delta = 3.02$ (m, 2H, H₈) ; $\delta = 1.87$ (m, 2H, H₇) ; $\delta = 1.37$ (s, 9H, H₁₀).

1-(azoture de méthyle)-4-(tert-butoxycarbonylamino butyle)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (92).



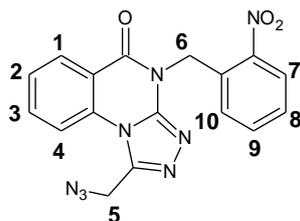
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₉ H ₂₄ N ₈ O ₃
Masse Molaire	412.45 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	75%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.27$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.6, ⁴J₁₋₃ = 1.0) ; $\delta = 8.00-7.87$ (m, 2H, H₃, H₄) ; $\delta = 7.64$ (Td, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 7.3, ⁴J₂₋₄ = 0.8) ; $\delta = 6.79$ (t, 1H, H₁₀, ⁴J₁₀₋₉ = 5.7) ; $\delta = 5.16$ (s, 2H, H₅) ; $\delta = 4.20$ (t, 2H, H₆, ⁴J₆₋₇ = 7.1) ; $\delta = 2.92$ (m, 2H, H₉) ; $\delta = 1.72$ (m, 2H, H₇) ; $\delta = 1.43$ (m, 2H, H₈) ; $\delta = 1.37$ (s, 9H, H₁₁).

1-azoture de méthyl-4-(2-nitrobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3-*a*]quinazolin-5-one (**93**).



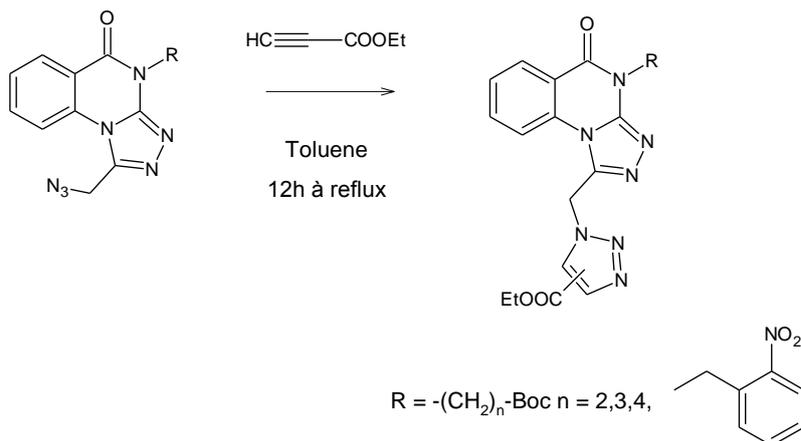
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₇ H ₁₂ N ₈ O ₃
Masse Molaire	376.34 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	70%
Point de fusion	170°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.29$ (d, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.6) ; $\delta = 8.16$ (d, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 7.6) ; $\delta = 8.00-7.90$ (m, 2H, H₃, H₄) ; $\delta = 7.76-7.51$ (m, 3H, H₂, H₈, H₉) ; $\delta = 7.47$ (d, 1H, H₁₀, ³J₁₀₋₉ = 7.9) ; $\delta = 5.69$ (s, 2H, H₆) ; $\delta = 5.20$ (s, 2H, H₅).

Synthèse des triazoloquinazolines triazoles carboxylates d'éthyle.

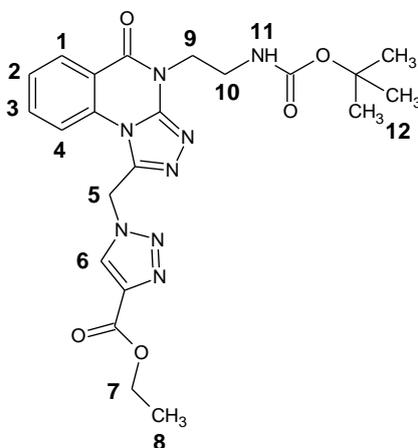


Protocole :

3.8 mmoles (1 éq.) de l'azoture désiré sont ajoutées à 1 équivalent (3.8 mmoles) de propynoate d'éthyle dans 100 ml de toluène. Le mélange est chauffé au reflux durant 12 heures, refroidi puis évaporé sous vide. Le résidu est repris par l'éther diéthylique jusqu'à la précipitation, puis essoré et séché au dessiccateur.

La purification afin de séparer les différents régioisomères est précisée pour chacun des produits.

1-{[4-(tertbutoxycarbonylaminoéthyl)-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]quinazolin-5-onyl]méthyl}-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle (**98**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_5$
Masse Molaire	482.49 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	60%
Point de fusion	220°C

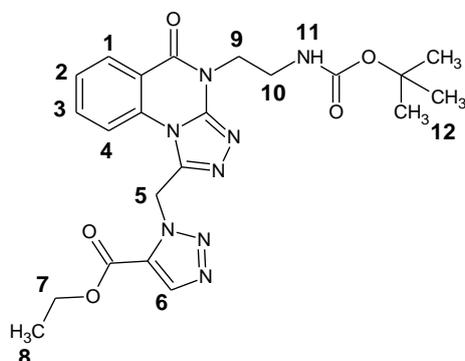
Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.77$ (s, 1H, H_6) ; $\delta = 8.28$ (Dd, 1H, H_1 , $^3J_{1-2} = 7.6$, $^4J_{1-3} = 1.0$) ; $\delta = 7.97-7.82$ (m, 2H, H_3 , H_4) ; $\delta = 7.63$ (Td, 1H, H_2 , $^3J_{2-3} = 7.3$, $^4J_{2-3} = 0.8$) ; $\delta = 6.90$ (t, 1H, H_{11} , $^4J_{11-10} = 5.7$) ; $\delta = 6.49$ (s, 2H, H_5) ; $\delta = 4.40-4.20$ (m, 4H, H_7 , H_9) ; $\delta = 3.35$ (q, 2H, H_{10} , $^4J_{10-9} = 7.4$) ; $\delta = 1.36-1.14$ (m, 12H, H_8 , H_{12}).

Purification sur gel de silice :

Le régioisomère 1,4- est purifié sur colonne de gel de silice avec pour éluant un mélange acétate d'éthyle/ cyclohexane (5/5) (Rf = 0.4).

1-[[4-(tertbutoxycarbonylaminoéthyl)-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3-*a*]quinazolin-5-onyl]méthyl]-1H-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle (**99**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₂ H ₂₆ N ₈ O ₅
Masse Molaire	482.49 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	30%
Point de fusion	250°C

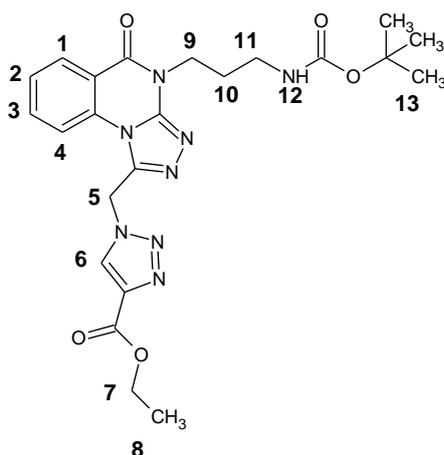
Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.42$ (s, 1H, H₆) ; $\delta = 8.33$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.6, ⁴J₁₋₃ = 1.0) ; $\delta = 7.97-7.80$ (m, 2H, H₃, H₄) ; $\delta = 7.63$ (Td, 1H, H₂, ³J₂₋₁ = 7.3, ⁴J₂₋₃ = 0.8) ; $\delta = 6.91$ (t, 1H, H₁₁, ⁴J₁₁₋₁₀ = 5.7) ; $\delta = 6.61$ (s, 2H, H₅) ; $\delta = 4.40-4.20$ (m, 4H, H₇, H₉) ; $\delta = 3.35$ (q, 2H, H₁₀, ⁴J₁₀₋₉ = 7.4) ; $\delta = 1.40-1.15$ (m, 12H, H₈, H₁₂).

Purification sur gel de silice :

Le régioisomère 1,5- est purifié sur colonne de gel de silice avec pour éluant un mélange acétate d'éthyle/ cyclohexane (5/5) (Rf = 0.2).

1-[[4-(tert-butoxycarbonylamino)propyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo-[4,3-*a*]quinazolin-5-onyl]méthyl]-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle (**100**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₃ H ₂₈ N ₈ O ₅
Masse Molaire	496.52
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	64%
Point de fusion	191°C

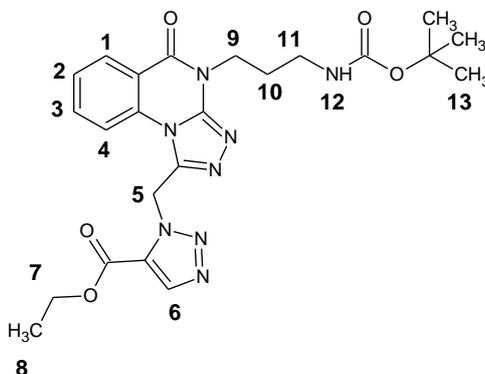
Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.79$ (s, 1H, H₆) ; $\delta = 8.30$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.6, ⁴J₁₋₃ = 1.0) ; $\delta = 7.93-7.83$ (m, 2H, H₃, H₄) ; $\delta = 7.64$ (Td, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 7.3, ⁴J₂₋₃ = 0.8) ; $\delta = 6.85$ (t, 1H, H₁₂, ⁴J₁₂₋₁₁ = 5.7) ; $\delta = 6.46$ (s, 2H, H₅) ; $\delta = 4.35-4.15$ (m, 4H, H₇, H₉) ; $\delta = 3.04$ (q, 2H, H₁₁, ⁴J₁₁₋₁₀ = 7.4) ; $\delta = 1.89$ (m, 2H, H₁₀) ; $\delta = 1.40-1.22$ (m, 12H, H₈, H₁₃).

Purification sur gel de silice :

Le régioisomère 1,4- est purifié sur colonne de gel de silice avec pour éluant un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane (5/5) (R_f = 0.42).

1-[[4-(tert-butoxycarbonylamino)propyl]-4*H*-[1,2,4]triazolo-[4,3-*a*]quinazolin-5-onyl]méthyl]-1*H*-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle (**101**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₃ H ₂₈ N ₈ O ₅
Masse Molaire	496.52
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	26%
Point de fusion	172°C

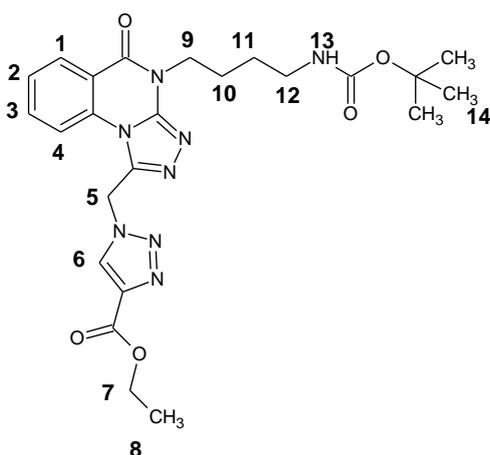
Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.43$ (s, 1H, H₆) ; $\delta = 8.31$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.6, ⁴J₁₋₃ = 1.0) ; $\delta = 7.93-7.82$ (m, 2H, H₃, H₄) ; $\delta = 7.65$ (Td, 1H, H₂, ³J₂₋₁ = 7.3, ⁴J₂₋₃ = 0.8) ; $\delta = 6.83$ (t, 1H, H₁₂, ⁴J₁₂₋₁₁ = 5.7) ; $\delta = 6.58$ (s, 2H, H₅) ; $\delta = 4.30$ (q, 2H, H₇, ⁴J₇₋₈ = 7.1) ; $\delta = 4.20$ (t, 1H, H₉, ⁴J₉₋₁₀ = 7.8) ; $\delta = 3.00$ (q, 2H, H₁₁, ⁴J₁₁₋₁₀ = 7.4) ; $\delta = 1.86$ (m, 2H, H₁₀) ; $\delta = 1.36$ (s, 9H, H₁₄) ; $\delta = 1.23$ (t, 1H, H₈, ⁴J₈₋₇ = 7.2).

Purification sur gel de silice :

Le régioisomère 1,5- est purifié sur colonne de gel de silice avec pour éluant un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane (5/5) (R_f = 0.20).

1-{[4-(tertbutoxycarbonylamino)butyl]-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]quinazolin-5-onyl]méthyl}-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle (**102**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₄ H ₃₀ N ₈ O ₅
Masse Molaire	510.55
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	60%
Point de fusion	240°C

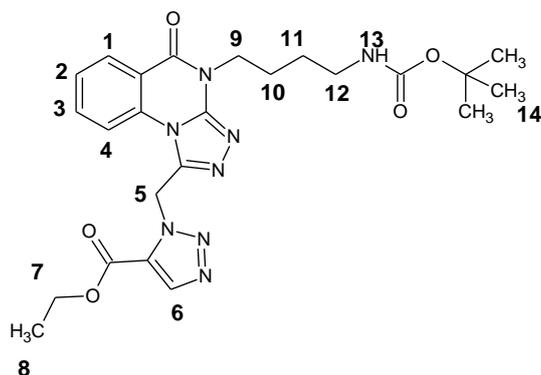
Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.80$ (s, 1H, $\underline{H_6}$) ; $\delta = 8.29$ (Dd, 1H, $\underline{H_1}$, $^3J_{1-2} = 7.6$, $^4J_{1-3} = 1.0$) ; $\delta = 7.94-7.81$ (m, 2H, $\underline{H_3}$, $\underline{H_4}$) ; $\delta = 7.62$ (Td, 1H, $\underline{H_2}$, $^3J_{2-1} = 7.3$, $^4J_{2-3} = 0.8$) ; $\delta = 6.79$ (t, 1H, $\underline{H_{13}}$, $^4J_{13-12} = 5.7$) ; $\delta = 6.45$ (s, 2H, $\underline{H_5}$) ; $\delta = 4.38-4.12$ (m, 4H, $\underline{H_7}$, $\underline{H_9}$) ; $\delta = 2.94$ (q, 2H, $\underline{H_{12}}$, $^4J_{12-11} = 7.4$) ; $\delta = 1.75$ (m, 2H, $\underline{H_{10}}$) ; $\delta = 1.45$ (m, 2H, $\underline{H_{11}}$) ; $\delta = 1.40-1.23$ (m, 11H, $\underline{H_8}$, $\underline{H_{14}}$).

Purification sur gel de silice :

Le régioisomère 1,4- est purifié sur colonne de gel de silice avec pour éluant un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane (5/5) (Rf = 0.37).

1-[[4-(tertbutoxycarbonylamino)butyl]-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]quinazolin-5-onyl]méthyl]-1H-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle (**103**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₄ H ₃₀ N ₈ O ₅
Masse Molaire	510.55
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	30%
Point de fusion	191°C

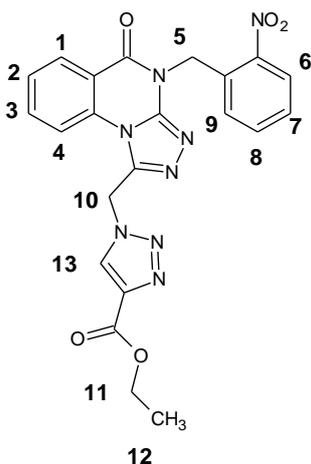
Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.43$ (s, 1H, $\underline{H_6}$) ; $\delta = 8.31$ (Dd, 1H, $\underline{H_1}$, $^3J_{1-2} = 7.6$, $^4J_{1-3} = 1.0$) ; $\delta = 7.93-7.82$ (m, 2H, $\underline{H_3}$, $\underline{H_4}$) ; $\delta = 7.65$ (Td, 1H, $\underline{H_2}$, $^3J_{2-1} = 7.3$, $^4J_{2-3} = 0.8$) ; $\delta = 6.80$ (t, 1H, $\underline{H_{13}}$, $^4J_{13-12} = 5.7$) ; $\delta = 6.58$ (s, 2H, $\underline{H_5}$) ; $\delta = 4.29$ (q, 2H, $\underline{H_7}$, $^4J_{7-8} = 7.1$) ; $\delta = 4.20$ (t, 1H, $\underline{H_9}$, $^4J_{9-10} = 7.8$) ; $\delta = 2.93$ (q, 2H, $\underline{H_{12}}$, $^4J_{12-11} = 7.4$) ; $\delta = 1.73$ (m, 2H, $\underline{H_{10}}$) ; $\delta = 1.43$ (m, 2H, $\underline{H_{11}}$) ; $\delta = 1.33$ (s, 9H, $\underline{H_{14}}$) ; $\delta = 1.22$ (t, 1H, $\underline{H_8}$, $^4J_{8-7} = 7.2$).

Purification sur gel de silice :

Le régioisomère 1,5- est purifié sur colonne de gel de silice avec pour éluant un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane (5/5) (Rf = 0.25).

1-[[4-(2-nitrobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-onyl]méthyl]-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle (**104**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₂ H ₁₈ N ₈ O ₅
Masse Molaire	474.44 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	66%
Point de fusion	252°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.79$ (s, 1H, H₁₃) ; $\delta = 8.31$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.4, ⁴J₁₋₃ = 1.0) ; $\delta = 8.14$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.6, ⁴J₆₋₈ = 1.0) ;
 $\delta = 8.00-7.90$ (m, 2H, H₃, H₄) ; $\delta = 7.75-7.50$ (m, 3H, H₂, H₇, H₈) ; $\delta = 7.47$ (Dd, 1H, H₉, ³J₉₋₈ = 7.9, ⁴J₉₋₇ = 1.3) ;
 $\delta = 6.48$ (s, 2H, H₁₀) ; $\delta = 5.7$ (s, 2H, H₅) ; $\delta = 4.30$ (q, 2H, H₁₁, ⁴J₁₁₋₁₂ = 7.4) ; $\delta = 1.29$ (t, 3H, H₁₂, ⁴J₁₂₋₁₁ = 7.4).

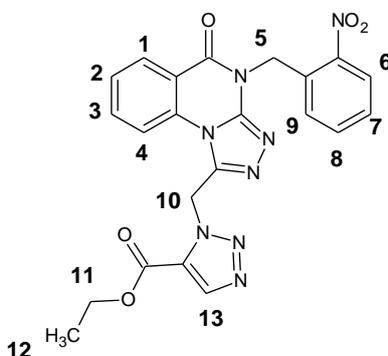
Purification HPLC préparative :

Eluant : Acétate d'éthyle/dichlorométhane (EtOH) 15/85

Débit : 140 ml/mn

Tr : 22 mn

1-[[4-(2-nitrobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-onyl]méthyl]-1H-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle (**105**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₂ H ₁₈ N ₈ O ₅
Masse Molaire	474.44 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	30%
Point de fusion	252°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.42$ (s, 1H, H₁₃) ; $\delta = 8.33$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.4, ⁴J₁₋₄ = 1.0) ; $\delta = 8.13$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.6, ⁴J₆₋₈ = 1.0) ;
 $\delta = 8.00-7.90$ (m, 2H, H₃, H₄) ; $\delta = 7.75-7.48$ (m, 3H, H₂, H₇, H₈) ; $\delta = 7.45$ (Dd, 1H, H₉, ³J₉₋₈ = 7.9, ⁴J₉₋₇ = 1.3) ;
 $\delta = 6.60$ (s, 2H, H₁₀) ; $\delta = 5.69$ (s, 2H, H₅) ; $\delta = 4.29$ (q, 2H, H₁₁, ⁴J₁₁₋₁₂ = 7.4) ; $\delta = 1.23$ (t, 3H, H₁₂, ⁴J₁₂₋₁₁ = 7.4).

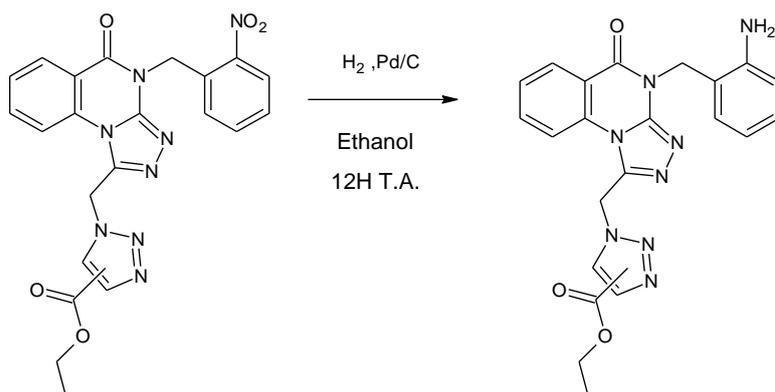
Purification HPLC préparative :

Eluant : Acétate d'éthyle/dichlorométhane (EtOH) 15/85

Débit : 140 ml/mn

Tr : 12 mn

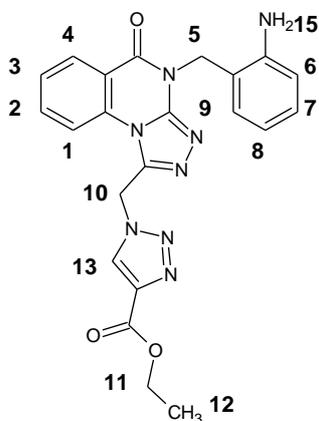
Réduction du nitrobenzyle.



Protocole :

0.2 mmoles (1 éq.) de dérivés nitrés est solubilisée dans l'éthanol. Le milieu réactionnel est placé sous atmosphère d'hydrogène durant 12 heures en présence de Pd/C comme catalyseur, puis filtré sur célite et évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par l'éther diéthylique et est essoré, puis séché au dessiccateur.

1-[[4-(2-aminobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-onyl]méthyl]-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle (**106**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₂ H ₂₀ N ₈ O ₃
Masse Molaire	444.46 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	57%
Point de fusion	242°C

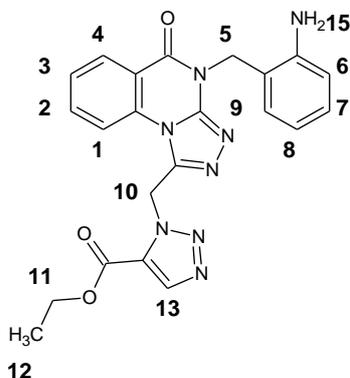
Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.82$ (s, 1H, H_{13}) ; $\delta = 8.32$ (Dd, 1H, H_4 , ${}^3\text{J}_{4-3} = 7.6$, ${}^4\text{J}_{4-2} = 1.0$) ; $\delta = 8.00-7.80$ (m, 2H, H_1 , H_2) ; $\delta = 7.65$ (Td, 1H, H_3 , ${}^3\text{J}_{3-4} = 7.6$, ${}^4\text{J}_{3-1} = 0.8$) ; $\delta = 7.11$ (Dd, 1H, H_9 , ${}^3\text{J}_{9-8} = 7.9$, ${}^4\text{J}_{9-7} = 1.3$) ; $\delta = 6.96$ (Td, 1H, H_7 , ${}^3\text{J}_{7-8} = 7.9$, ${}^4\text{J}_{7-9} = 1.3$) ;

$\delta = 6.65$ (Dd, 1H, H_6 , $^3J_{6-7} = 7.6$, $^4J_{6-8} = 1.0$) ; $\delta = 6.45$ (m, 3H, H_8 , H_{15}) ; $\delta = 5.40$ (s, 2H, H_{10}) ; $\delta = 5.22$ (s, 2H, H_5) ;
 $\delta = 4.27$ (q, 2H, H_{11} , $^4J_{11-12} = 7.4$) ; $\delta = 1.30$ (t, 3H, H_{12} , $^4J_{12-11} = 7.4$).

LCMS (APCI⁺) : m/z = 445.01 [M+H]⁺.

1-[[4-(2-aminobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-onyl]méthyl]-1H-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle (**107**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₂ H ₂₀ N ₈ O ₃
Masse Molaire	444.46 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	86%
Point de fusion	230°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

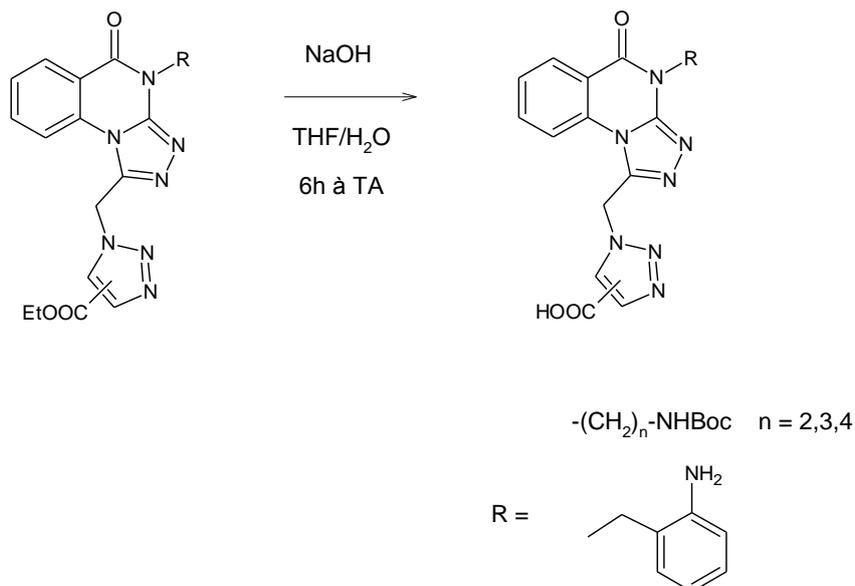
$\delta = 8.43$ (s, 1H, H_{13}) ; $\delta = 8.34$ (Dd, 1H, H_4 , $^3J_{4-3} = 7.6$, $^4J_{4-2} = 1.0$) ; $\delta = 8.00-7.80$ (m, 2H, H_1 , H_2) ; $\delta = 7.68$ (m, 2H, H_3 , $^3J_{3-4} = 7.6$, $^4J_{3-1} = 0.8$) ; $\delta = 7.10$ (Dd, 1H, H_9 , $^3J_{9-8} = 7.9$, $^4J_{9-7} = 1.3$) ; $\delta = 6.96$ (Td, 1H, H_7 , $^3J_{7-8} = 7.9$, $^4J_{7-9} = 1.3$) ;
 $\delta = 6.65$ (Dd, 1H, H_6 , $^3J_{6-7} = 7.6$, $^4J_{6-8} = 1.0$) ; $\delta = 6.45$ (Td, 1H, H_8 , $^3J_{8-7} = 7.9$, $^4J_{8-6} = 1.0$) ; $\delta = 5.39$ (s, 2H, H_{10}) ;
 $\delta = 5.26$ (s, 2H, H_5) ; $\delta = 4.28$ (q, 2H, H_{11} , $^4J_{11-12} = 7.4$) ; $\delta = 1.20$ (t, 3H, H_{12} , $^4J_{12-11} = 7.4$).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 158.86$; 158.31 ; 149.58 ; 147.11 ; 144.60 ; 138.02 ; 135.81 ; 133.41 ; 129.82 ; 129.43 ; 128.86 ; 127.69 ;
 118.91 ; 117.35 ; 117.16 ; 116.39 ; 115.68 ; 62.20 ; 48.03 ; 43.46 ; 14.29 .

LCMS (APCI⁺) : m/z = 445.01 [M+H]⁺.

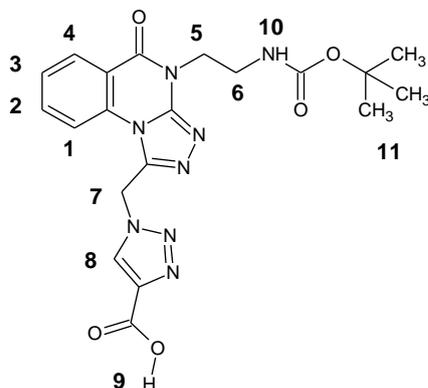
Saponification des esters.



Protocole :

0.3 mmole (1 éq.) d'ester est solubilisée dans un mélange de 20 ml de tétrahydrofurane et 20 ml d'eau auxquelles sont ajoutées 1.5 équivalents (0.45 mmole) d'hydroxyde de sodium. La solution est alors laissée sous agitation à température ambiante pendant 6 heures. Le THF est évaporé et la phase aqueuse lavée deux fois à l'acétate d'éthyle. Celle-ci est ensuite acidifiée par ajout goutte à goutte d'une solution saturée d'acide oxalique dans l'eau jusqu'à précipitation. Le solide formé est essoré, lavé à l'eau et séché au dessiccateur.

Acide de 1-[[4-(tertbutoxycarbonylaminoéthyl)-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]quinazolin-5-onyl]méthyl]-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylique (**108**)



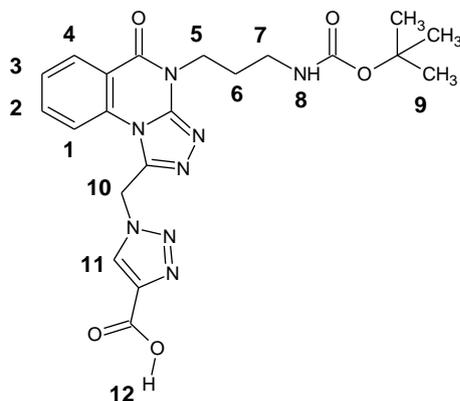
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₀ H ₂₂ N ₈ O ₃
Masse Molaire	454.45 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	49%
Point de fusion	210°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.65$ (s, 1H, H_8) ; $\delta = 8.26$ (Dd, 1H, H_4 , $^3\text{J}_{4-3} = 7.6$, $^4\text{J}_{4-2} = 1.0$) ; $\delta = 8.00\text{-}7.80$ (m, 2H, H_1 , H_2) ; $\delta = 7.87$ (Td, 1H, H_3 , $^3\text{J}_{3-2} = 7.3$, $^4\text{J}_{3-1} = 0.8$) ; $\delta = 6.88$ (t, 1H, H_{10} , $^4\text{J}_{10-6} = 5.7$) ; $\delta = 6.43$ (s, 2H, H_7) ; $\delta = 4.33$ (t, 2H, H_5 , $^4\text{J}_{5-6} = 5.9$) ; $\delta = 2.51$ (m, 2H, H_6) ; $\delta = 1.16$ (s, 9H, H_{11}).

Acide de 1-{{4-(tertbutoxycarbonylamino)propyl}-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3- α]quinazolin-5-onyl)méthyl}-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylique. (**110**).



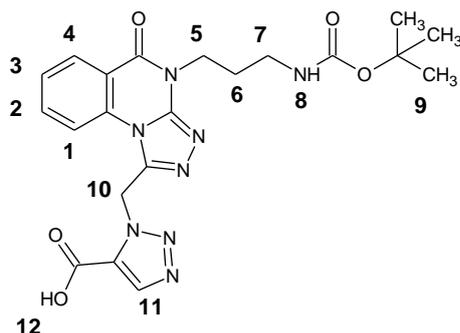
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_5$
Masse Molaire	468 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	50%
Point de fusion	280°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.70$ (s, 1H, H_{10}) ; $\delta = 8.28$ (Dd, 1H, H_4 , $^3\text{J}_{4-3} = 7.6$, $^4\text{J}_{4-2} = 1.0$) ; $\delta = 8.00\text{-}7.80$ (m, 2H, H_1 , H_2) ; $\delta = 7.63$ (Td, 1H, H_3 , $^3\text{J}_{3-2} = 7.3$, $^4\text{J}_{3-1} = 0.8$) ; $\delta = 6.84$ (t, 1H, H_8 , $^4\text{J}_{8-7} = 5.7$) ; $\delta = 6.43$ (s, 2H, H_{10}) ; $\delta = 4.22$ (t, 2H, H_5 , $^4\text{J}_{5-6} = 5.9$) ; $\delta = 3.03$ (m, 2H, H_7) ; $\delta = 1.87$ (m, 2H, H_6) ; $\delta = 1.36$ (s, 9H, H_9).

Acide de 1-[[4-(tertbutoxycarbonylamino)propyl]-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3-*a*]quinazolin-5-onyl]méthyl]-1H-1,2,3-triazole-5-carboxylique (**111**).



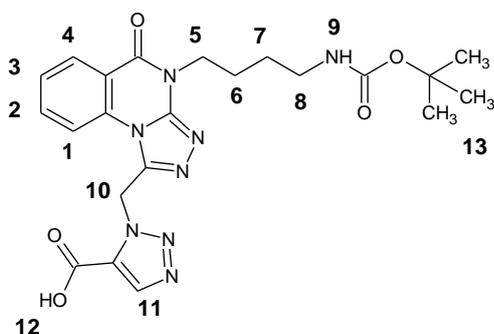
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₁ H ₂₄ N ₈ O ₅
Masse Molaire	468 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	53 %
Point de fusion	169°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.37-8.24$ (m, 2H, H₁₁, H₄) ; $\delta = 7.92-7.82$ (m, 2H, H₁, H₂) ; $\delta = 7.64$ (Td, 1H, H₃, ³J₃₋₂ = 7.3, ⁴J₃₋₁ = 0.8) ; $\delta = 6.84$ (t, 1H, H₈, ⁴J₈₋₇ = 5.7) ; $\delta = 6.56$ (s, 2H, H₁₀) ; $\delta = 4.20$ (t, 2H, H₅, ⁴J₅₋₆ = 5.9) ; $\delta = 3.00$ (m, 2H, H₇) ; $\delta = 1.87$ (m, 2H, H₆) ; $\delta = 1.36$ (s, 9H, H₉).

Acide de 1-[[4-(tertbutoxycarbonylamino)butyl]-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3-*a*]quinazolin-5-onyl]méthyl]-1H-1,2,3-triazole-5-carboxylique (**113**).



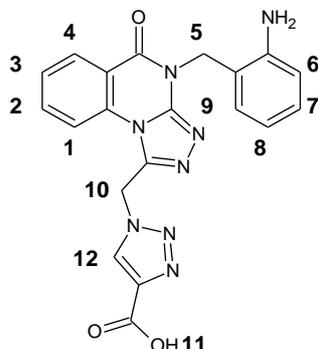
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₁ H ₂₄ N ₈ O ₅
Masse Molaire	468 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	53 %
Point de fusion	213°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.36\text{-}8.26$ (m, 2H, H_{11} , H_4) ; $\delta = 7.91\text{-}7.82$ (m, 2H, H_1 , H_2) ; $\delta = 7.64$ (Td, 1H, H_3 , $^3\text{J}_{3-2} = 7.3$, $^4\text{J}_{3-1} = 0.8$) ; $\delta = 6.80$ (t, 1H, H_9 , $^4\text{J}_{9-8} = 5.7$) ; $\delta = 6.57$ (s, 2H, H_{10}) ; $\delta = 4.20$ (t, 2H, H_5 , $^4\text{J}_{5-6} = 5.9$) ; $\delta = 3.00$ (m, 2H, H_8) ; $\delta = 1.74$ (m, 2H, H_6) ; $\delta = 1.44$ (m, 2H, H_7) ; $\delta = 1.35$ (s, 9H, H_{13}).

Acide de 1-[[4-(2-aminobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-onyl]méthyl]-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylique (**114**).



Caractérisation de la molécule :

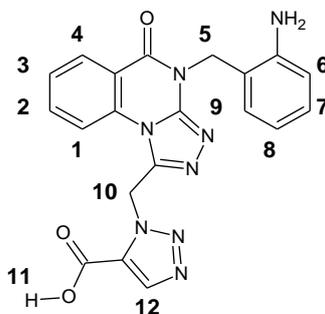
Formule Brute	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_3$
Masse Molaire	416.40 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	73%
Point de fusion	196°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.71$ (s, 1H, H_{12}) ; $\delta = 8.33$ (Dd, 1H, H_4 , $^3\text{J}_{4-3} = 7.6$, $^4\text{J}_{4-2} = 1.0$) ; $\delta = 8.00\text{-}7.80$ (m, 2H, H_1 , H_2) ; $\delta = 7.65$ (Td, 1H, H_3 , $^3\text{J}_{3-4} = 7.6$, $^4\text{J}_{3-1} = 0.8$) ; $\delta = 7.11$ (Dd, 1H, H_9 , $^3\text{J}_{9-8} = 7.9$, $^4\text{J}_{9-7} = 1.3$) ; $\delta = 6.96$ (Td, 1H, H_7 , $^3\text{J}_{7-8} = 7.9$, $^4\text{J}_{7-9} = 1.3$) ; $\delta = 6.65$ (Dd, 1H, H_6 , $^3\text{J}_{6-7} = 7.6$, $^4\text{J}_{6-8} = 1.0$) ; $\delta = 6.52\text{-}7.38$ (m, 3H, H_8 , H_{13}) ; $\delta = 5.74$ (s, 2H, H_{10}) ; $\delta = 5.22$ (s, 2H, H_5).

LCMS (APCI⁺) : m/z = 417.00 [M+H]⁺.

Acide de 1-[[4-(2-aminobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-onyl]méthyl]-1H-1,2,3-triazole-5-carboxylique (**115**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₀ H ₁₆ N ₈ O ₃
Masse Molaire	416.40 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	70%
Point de fusion	210°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

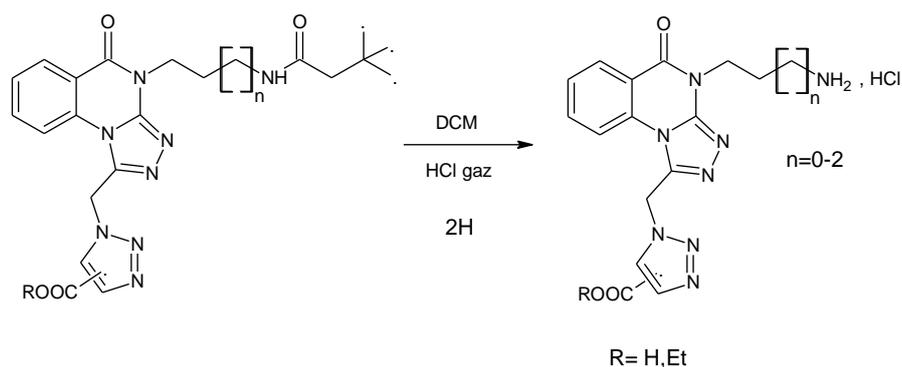
$\delta = 8.40-8.25$ (m, 2H, H₄, H₁₂) ; $\delta = 8.00-7.80$ (m, 2H, H₁, H₂) ; $\delta = 7.65$ (Td, 1H, H₃, ³J₃₋₄ = 7.6, ⁴J₃₋₁ = 0.8) ; $\delta = 7.13$ (Dd, 1H, H₉, ³J₉₋₈ = 7.9, ⁴J₉₋₇ = 1.3) ; $\delta = 6.96$ (Td, 1H, H₇, ³J₇₋₈ = 7.9, ⁴J₇₋₉ = 1.3) ; $\delta = 6.66$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.6, ⁴J₆₋₈ = 1.0) ; $\delta = 6.57$ (s, 2H, H₁₀) ; $\delta = 6.47$ (Td, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 7.9, ⁴J₈₋₆ = 1.0) ; $\delta = 5.25$ (s, 2H, H₅).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 159.79$; 158.88 ; 149.57 ; 146.86 ; 144.72 ; 137.93 ; 135.78 ; 133.43 ; 130.33 ; 130.02 ; 129.81 ; 128.92 ; 127.65 ; 119.14 ; 117.36 ; 117.14 ; 116.66 ; 115.86 ; 47.73 ; 43.44 .

LCMS (APCI⁺) : m/z = 417.00 [M+H]⁺.

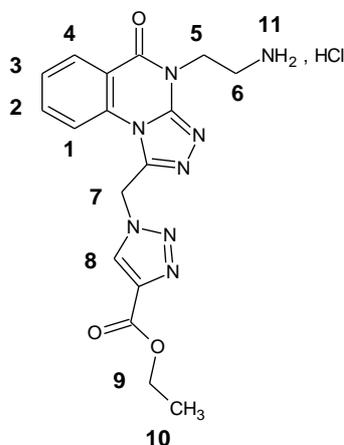
Déprotection du groupement Boc.



Protocole :

0.2 mmole (1 éq.) de l'amine protégée, sous forme d'acide ou d'ester est solubilisée dans 50 ml de dichlorométhane, puis un léger courant d'acide chlorhydrique gazeux est barboté dans la solution pendant 5 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite placé sous atmosphère inerte d'azote et agité 2 heures à température ambiante. Le dichlorométhane est évaporé et le résidu est recristallisé dans l'éthanol, filtré puis séché au dessiccateur.

Chlorhydrate de 1-[[4-(2-aminoéthyl)-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3-*a*]quinazolin-5-onyl]méthyl]-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle (**116**).



Caractérisation de la molécule :

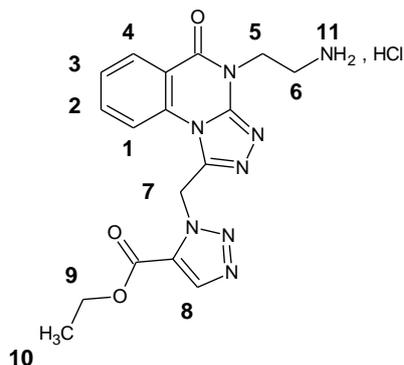
Formule Brute	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₈ O ₃
Masse Molaire	418.84 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	70%
Point de fusion	190°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.83$ (s, 1H, $\underline{\text{H}}_8$) ; $\delta = 8.30$ (Dd, 1H, $\underline{\text{H}}_4$, $^3J_{4-3} = 7.6$, $^4J_{4-2} = 1.0$) ; $\delta = 8.00-7.75$ (m, 2H, $\underline{\text{H}}_1$, $\underline{\text{H}}_2$) ; $\delta = 7.65$ (Td, 1H, $\underline{\text{H}}_3$, $^3J_{3-2} = 7.3$, $^4J_{3-1} = 0.8$) ; $\delta = 6.48$ (s, 2H, $\underline{\text{H}}_7$) ; $\delta = 4.48$ (t, 2H, $\underline{\text{H}}_5$, $^4J_{5-6} = 7.4$) ; $\delta = 4.29$ (q, 2H, $\underline{\text{H}}_9$, $^4J_{9-10} = 7.4$) ; $\delta = 3.27$ (m, 2H, $\underline{\text{H}}_6$) $\delta = 1.27$ (t, 2H, $\underline{\text{H}}_{10}$, $^4J_{10-9} = 7.4$).

LCMS (APCI⁺) : m/z = 383.7 [M+H]⁺.

Chlorhydrate de 1-[[4-(2-aminoéthyl)-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]quinazolin-5-onyl]méthyl]-1H-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle (**117**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₈ O ₃
Masse Molaire	418.84 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	85%
Point de fusion	283°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

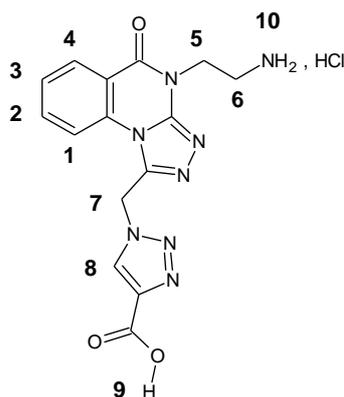
$\delta = 8.86$ (s, 1H, $\underline{\text{H}}_8$) ; $\delta = 8.31$ (Dd, 1H, $\underline{\text{H}}_4$, $^3J_{4-3} = 7.6$, $^4J_{4-2} = 1.0$) ; $\delta = 8.16-7.79$ (m, 5H, $\underline{\text{H}}_1$, $\underline{\text{H}}_2$, H_{11}) ; $\delta = 7.66$ (Td, 1H, $\underline{\text{H}}_3$, $^3J_{3-2} = 7.3$, $^4J_{3-1} = 0.8$) ; $\delta = 6.51$ (s, 2H, $\underline{\text{H}}_7$) ; $\delta = 4.48$ (t, 2H, $\underline{\text{H}}_5$, $^4J_{5-6} = 7.4$) ; $\delta = 4.29$ (q, 2H, $\underline{\text{H}}_9$, $^4J_{9-10} = 7.4$) ; $\delta = 3.27$ (m, 2H, $\underline{\text{H}}_6$) $\delta = 1.27$ (t, 2H, $\underline{\text{H}}_{10}$, $^4J_{10-9} = 7.4$).

Résonance magnétique nucléaire ^{13}C (solvant DMSO) :

$\delta = 160.51$; 159.15 ; 149.93 ; 143.76 ; 139.58 ; 135.58 ; 133.33 ; 130.26 ; 129.62 ; 127.67 ; 117.93 ; 116.76 ; 61.20 ; 47.18 ; 37.19 ; 14.62 .

LCMS (APCI⁺) : m/z = 383.7 [M+H]⁺.

Chlorhydrate de l'acide 1-[[4-(2-aminoéthyl)-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3-*a*]quinazolin-5-onyl]méthyl]-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylique (**118**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₈ O ₅
Masse Molaire	390.79 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	60%
Point de fusion	200°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

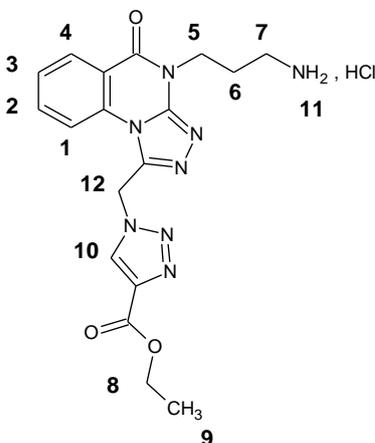
$\delta = 8.74$ (s, 1H, H₁₄) ; $\delta = 8.30$ (Dd, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.6, ⁴J₄₋₂ = 1.0) ; $\delta = 8.02$ (m, 3H, H₁₀) ; $\delta = 7.95-7.86$ (m, 2H, H₁, H₂) ; $\delta = 7.65$ (Td, 1H, H₃, ³J₃₋₂ = 7.3, ⁴J₃₋₁ = 0.8) ; $\delta = 6.50$ (s, 2H, H₁₁) ; $\delta = 4.49$ (t, 2H, H₅, ⁴J₅₋₆ = 5.9) ; $\delta = 3.27$ (m, 2H, H₆).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 161.89$; 159.16 ; 149.93 ; 143.83 ; 140.45 ; 135.58 ; 133.35 ; 130.03 ; 129.62 ; 1117.92 ; 116.79 ; 47.06 ; 37.26 .

LCMS (APCI⁺) : m/z = 355.4 [M+H]⁺.

Chlorhydrate de 1-[[4-(3-aminopropyl)-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3-*a*]quinazolin-5-onyl]méthyl]-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle (**120**).



Caractérisation de la molécule :

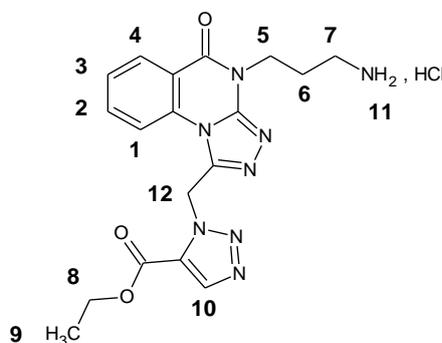
Formule Brute	C ₁₈ H ₂₀ N ₈ O ₃
Masse Molaire	396.4 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	70%
Point de fusion	162°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.80$ (s, 1H, H₁₀) ; $\delta = 8.30$ (Dd, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.6, ⁴J₄₋₂ = 1.0) ; $\delta = 8.00-7.75$ (m, 5H, H₁, H₂, H₁₁) ; $\delta = 7.65$ (Td, 1H, H₃, ³J₃₋₂ = 7.3, ⁴J₃₋₄ = 0.8) ; $\delta = 6.48$ (s, 2H, H₇) ; $\delta = 4.41-4.18$ (m, 5H, H₅, H₈) ; $\delta = 2.91$ (m, 2H, H₇) ; $\delta = 2.09$ (m, 2H, H₆) ; $\delta = 1.29$ (t, 2H, H₉, ⁴J₉₋₈ = 7.4).

LCMS (APCI⁺) : m/z = 397.02 [M+H]⁺.

Chlorhydrate de 1-[[4-(3-aminopropyl)-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]quinazolin-5-onyl]méthyl]-1H-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle (**121**).

**Caractérisation de la molécule :**

Formule Brute	C ₁₈ H ₂₀ N ₈ O ₃
Masse Molaire	396.4 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	80%
Point de fusion	140°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

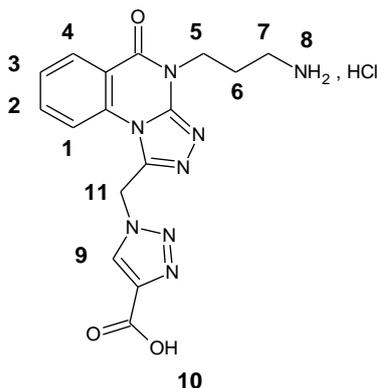
$\delta = 8.43$ (s, 1H, H₁₀) ; $\delta = 8.31$ (Dd, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.6, ⁴J₄₋₂ = 1.0) ; $\delta = 8.00-7.75$ (m, 2H, H₁, H₂) ; $\delta = 7.65$ (Td, 1H, H₃, ³J₃₋₂ = 7.3, ⁴J₃₋₄ = 0.8) ; $\delta = 6.59$ (s, 2H, H₇) ; $\delta = 4.50-4.20$ (m, 8H, H₅, H₈, H₁₁) ; $\delta = 2.90$ (m, 2H, H₇) ; $\delta = 2.10$ (m, 2H, H₆) ; $\delta = 1.25$ (t, 2H, H₉, ⁴J₉₋₈ = 7.4).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 158.65$; 158.34 ; 149.54 ; 144.22 ; 138.01 ; 135.62 ; 133.42 ; 129.63 ; 129.43 ; 127.59 ; 117.61 ; 117.00 ; 62.23 ; 47.92 ; 37.18 ; 25.71 ; 14.34 .

LCMS (APCI⁺) : m/z = 397.02 [M+H]⁺.

Chlorhydrate de l'acide 1-[[4-(3-aminopropyl)-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3-*a*]quinazolin-5-onyl]méthyl]-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylique (**122**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₈ O ₅
Masse Molaire	404.82 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	70%
Point de fusion	205°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

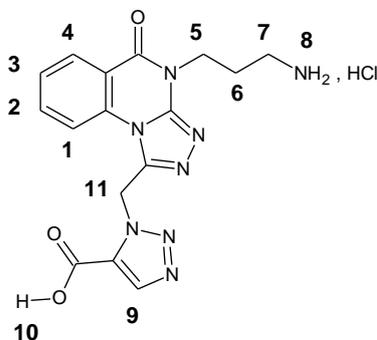
$\delta = 8.68$ (s, 1H, H₁₄) ; $\delta = 8.28$ (Dd, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.6, ⁴J₄₋₂ = 1.0) ; $\delta = 8.00-7.70$ (m, 5H, H₁, H₂, H₈) ; $\delta = 7.65$ (Td, 1H, H₃, ³J₃₋₂ = 7.3, ⁴J₃₋₁ = 0.8) ; $\delta = 6.46$ (s, 2H, H₁₁) ; $\delta = 4.30$ (t, 2H, H₅, ⁴J₅₋₆ = 5.9) ; $\delta = 2.91$ (m, 2H, H₇) ; $\delta = 2.07$ (m, 2H, H₆).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 161.94$; 158.82 ; 149.84 ; 143.85 ; 140.46 ; 135.62 ; 133.37 ; 130.08 ; 129.60 ; 127.71 ; 117.61 ; 116.71 ; 42.20 ; 37.24 ; 25.65 .

LCMS (APCI⁺) : m/z = 367.6 [M+H]⁺.

Chlorhydrate de l'acide 1-[[4-(3-aminopropyl)-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3-*a*]quinazolin-5-onyl]méthyl]-1H-1,2,3-triazole-5-carboxylique (**123**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₈ O ₅
Masse Molaire	404.82 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	75%
Point de fusion	190°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

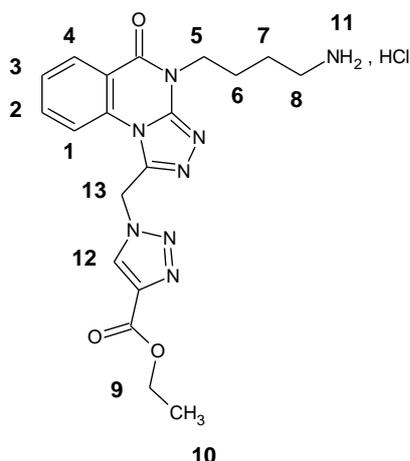
$\delta = 8.34$ (s, 1H, H₁₄) ; $\delta = 8.30$ (Dd, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.6, ⁴J₄₋₂ = 1.0) ; $\delta = 8.00-7.70$ (m, 5H, H₁, H₂, H₈) ; $\delta = 7.66$ (Td, 1H, H₃, ³J₃₋₂ = 7.3, ⁴J₃₋₁ = 0.8) ; $\delta = 6.58$ (s, 2H, H₁₁) ; $\delta = 4.28$ (t, 2H, H₅, ⁴J₅₋₆ = 5.9) ; $\delta = 2.91$ (m, 2H, H₇) ; $\delta = 2.07$ (m, 2H, H₆).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 160.51$; 159.14 ; 149.93 ; 143.75 ; 139.58 ; 135.58 ; 133.33 ; 130.26 ; 129.62 ; 127.67 ; 117.93 ; 116.76 ; 61.19 ; 47.18 ; 37.19 ; 14.62 .

LCMS (APCI⁺) : m/z = 367.6 [M+H]⁺.

Chlorhydrate de 1-[[4-(3-aminobutyl)-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]quinazolin-5-onyl]méthyl]-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle (**124**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₉ H ₂₃ ClN ₈ O ₃
Masse Molaire	446.89
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	70%
Point de fusion	251°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

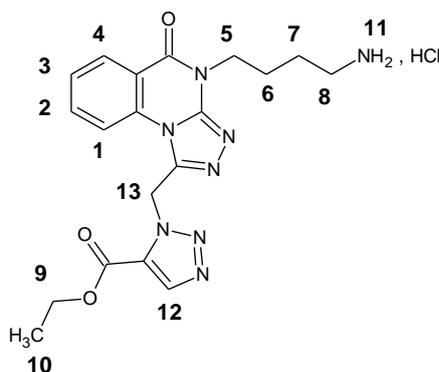
$\delta = 8.84$ (s, 1H, H₁₂) ; $\delta = 8.29$ (Dd, 1H, H₄, ³J₄₋₃ = 7.6, ⁴J₄₋₂ = 1.0) ; $\delta = 8.10-7.81$ (m, 5H, H₁, H₂, H₁₁) ; $\delta = 7.64$ (Td, 1H, H₃, ³J₃₋₄ = 7.3, ⁴J₃₋₂ = 0.8) ; $\delta = 6.48$ (s, 2H, H₁₃) ; $\delta = 4.40-4.15$ (m, 4H, H₅, H₉) ; $\delta = 2.82$ (m, 2H, H₈) ; $\delta = 1.84$ (m, 2H, H₇) ; $\delta = 1.63$ (m, 2H, H₆) ; $\delta = 1.28$ (m, 3H, H₁₀).

Résonance magnétique nucléaire ^{13}C (solvant DMSO) :

$\delta = 160.56 ; 160.54 ; 158.45 ; 149.67 ; 143.82 ; 139.55 ; 135.54 ; 133.34 ; 130.34 ; 129.63 ; 127.62 ; 117.51 ; 116.89 ; 61.17 ; 45.38 ; 42.58 ; 24.85 ; 14.61.$

LCMS (APCI⁺) : $m/z = 411.4$ [M+H]⁺.

Chlorhydrate de 1-[[4-(4-aminobutyl)-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3-*a*]quinazolin-5-onyl]méthyl]-1H-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle (**125**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₉ H ₂₃ ClN ₈ O ₃
Masse Molaire	446.89
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	75%
Point de fusion	126°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

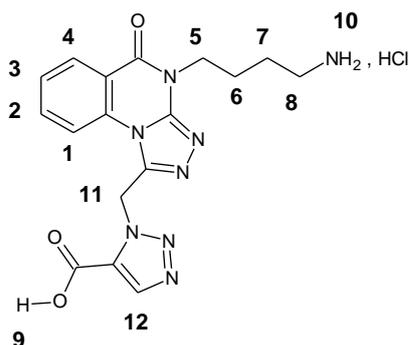
$\delta = 8.43$ (s, 1H, H₁₂) ; $\delta = 8.31$ (Dd, 1H, H₄, $^3J_{4-3} = 7.6$, $^4J_{4-2} = 1.0$) ; $\delta = 8.00-7.80$ (m, 5H, H₁, H₂, H₁₁) ; $\delta = 7.65$ (Td, 1H, H₃, $^3J_{3-4} = 7.3$, $^4J_{3-2} = 0.8$) ; $\delta = 6.59$ (s, 2H, H₁₃) ; $\delta = 4.36-4.13$ (m, 5H, H₅, H₉) ; $\delta = 2.80$ (m, 2H, H₈) ; $\delta = 1.81$ (m, 2H, H₆) ; $\delta = 1.63$ (m, 2H, H₇) ; 1.23 (m, 3H, H₁₀).

Résonance magnétique nucléaire ^{13}C (solvant DMSO) :

$\delta = 158.40 ; 158.33 ; 149.37 ; 144.21 ; 138.02 ; 135.65 ; 133.33 ; 129.68 ; 129.43 ; 127.63 ; 117.43 ; 117.07 ; 62.22 ; 47.95 ; 42.60 ; 42.58 ; 24.87 ; 14.32.$

LCMS (APCI⁺) : $m/z = 411.4$ [M+H]⁺.

Chlorhydrate de l'acide 1-{[4-(4-aminobutyl)-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3- σ]quinazolin-5-onyl]méthyl}-1H-1,2,3-triazole-5- carboxylique (**127**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₈ O ₃
Masse Molaire	418.84 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	75%
Point de fusion	142°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.43-8.23$ (m, 2H, H₁₂, H₄) ; $\delta = 8.00-7.80$ (m, 5H, H₁, H₂, H₁₁) ; $\delta = 7.65$ (Td, 1H, H₃, ³J₃₋₄ = 7.3, ⁴J₃₋₂ = 0.8) ; $\delta = 6.58$ (s, 2H, H₁₃) ; $\delta = 4.23$ (m, 2H, H₅) ; $\delta = 2.80$ (m, 2H, H₈) ; $\delta = 1.81$ (m, 2H, H₆) ; $\delta = 1.63$ (m, 2H, H₇).

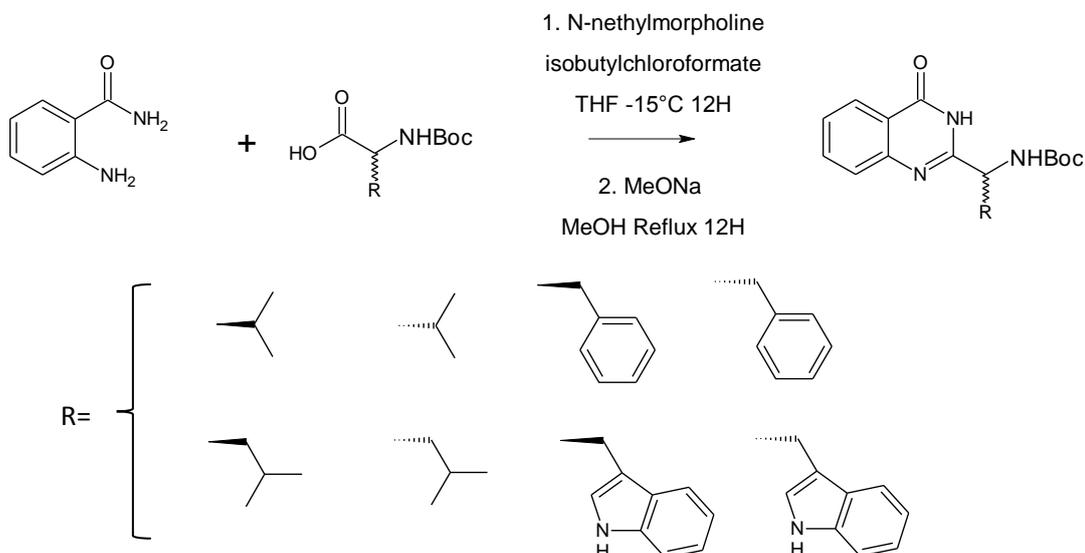
Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 161.33$; 159.68 ; 158.34 ; 149.29 ; 144.28 ; 137.90 ; 135.56 ; 133.29 ; 130.19 ; 129.60 ; 127.53 ; 116.99 ; 47.62 ; 42.54 ; 24.81 ; 44.35 .

LCMS (APCI⁺) : m/z = 383.4 [M+H]⁺.

Série Dihydroimidazo quinazolinone.

Cyclisation en quinazolinone.

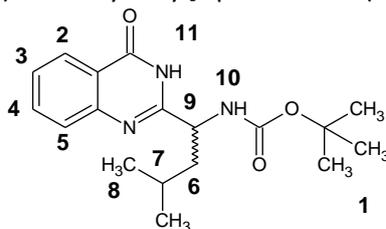


Protocole :

16.7 mmoles (1 eq) d'acide aminé protégé et 18.4 mmoles (1.1eq) de N-methylmorpholine sont solubilisées dans 20 mL de THF. A ce mélange, est ajoutée goutte à goutte une solution de 18.4 mmoles (1.1eq) d'isobutylchloroformate dans 10 mL de THF à -15°C sous atmosphère inerte. La solution est agitée une heure. 16.7 mmoles (1eq) d'antranilate dans 20 mL de THF sont ajoutées goutte à goutte à la solution. Le mélange est porté à reflux pendant 12 heures.

Après disparition des produits de départ, 33.4 mmoles de MeONa dans 20 mL de méthanol sont ajoutées à la solution, le milieu est porté au reflux 4 heures, puis évaporé, repris dans l'eau et acidifié avec une solution saturé d'acide oxalique. Le produit d'intérêt précipite, est filtré et lavé avec de l'eau.

2-[(1S,1R)-(N-Terbutoxycarbonylamino)-3-methylbutyl]-quinazolin-4-(3H)-one (**128**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₃
Masse Molaire	331.4 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	66%
Point de fusion	179°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

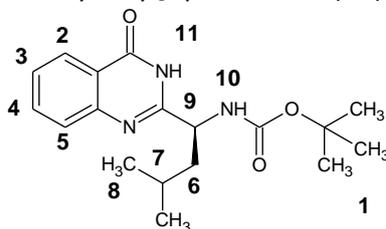
$\delta = 8.08$ (d, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 8.1) ; $\delta = 7.78$ (t, 1H, H₄, ³J₄₋₅ = 7.6) ; $\delta = 7.60$ (d, 1H, H₅, ³J₅₋₄ = 8.1) ; $\delta = 7.47$ (t, 1H, H₃, ³J₃₋₄ = 7.6) ; $\delta = 7.13$ (d, 1H, H₁₀, ³J₁₀₋₉ = 8.2) ; $\delta = 4.48$ (m, 1H, H₉) ; $\delta = 1.58$ (m, 3H, H₆, H₇) ; $\delta = 1.35$ (s, 9H, H₁), $\delta = 1.35$ (m, 6H, H₈).

Résonance magnétique nucléaire ^{13}C (solvant DMSO) :

$\delta = 162.2, 159.0, 155.7, 134.9, 127.5, 126.7, 126.2, 121.5, 87.7, 52.8, 42.4, 28.6, 24.9, 23.3, 21.9.$

LCMS (APCI⁺) : $m/z = 332.4$ [M+H]⁺.

2-[(1S)-(N-Terbutoxycarbonylamino)-3-methylbutyl]-quinazolin-4-(3H)-one (**129**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$
Masse Molaire	331.4 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	69%
Point de fusion	179°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

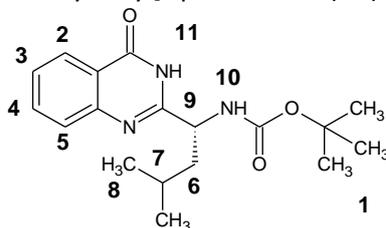
$\delta = 8.08$ (d, 1H, H_2 , $^3J_{2-3} = 8.1$) ; $\delta = 7.78$ (t, 1H, H_4 , $^3J_{4-5} = 7.6$) ; $\delta = 7.60$ (d, 1H, H_5 , $^3J_{5-4} = 8.1$) ; $\delta = 7.47$ (t, 1H, H_3 , $^3J_{3-4} = 7.6$) ; $\delta = 7.13$ (d, 1H, H_{10} , $^3J_{10-9} = 8.2$) ; $\delta = 4.48$ (m, 1H, H_9) ; $\delta = 1.58$ (m, 3H, H_6, H_7) ; $\delta = 1.35$ (s, 9H, H_1), $\delta = 1.35$ (m, 6H, H_8).

Résonance magnétique nucléaire ^{13}C (solvant DMSO) :

$\delta = 162.2, 159.0, 155.7, 134.9, 127.5, 126.7, 126.2, 121.5, 87.7, 52.8, 42.4, 28.6, 24.9, 23.3, 21.9.$

LCMS (APCI⁺) : $m/z = 332.4$ [M+H]⁺.

2-[(1R)-(N-Terbutoxycarbonylamino)-3-methylbutyl]-quinazolin-4-(3H)-one (**130**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ N ₃
Masse Molaire	331.4 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	61%
Point de fusion	179°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

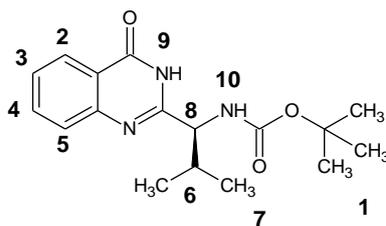
$\delta = 8.08$ (d, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 8.1) ; $\delta = 7.78$ (t, 1H, H₄, ³J₄₋₅ = 7.6) ; $\delta = 7.60$ (d, 1H, H₅, ³J₅₋₄ = 8.1) ; $\delta = 7.47$ (t, 1H, H₃, ³J₃₋₄ = 7.6) ; $\delta = 7.13$ (d, 1H, H₁₀, ³J₁₀₋₉ = 8.2) ; $\delta = 4.48$ (m, 1H, H₉) ; $\delta = 1.58$ (m, 3H, H₆, H₇) ; $\delta = 1.35$ (s, 9H, H₁), $\delta = 1.35$ (m, 6H, H₈).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 162.2, 159.0, 155.7, 134.9, 127.5, 126.7, 126.2, 121.5, 87.7, 52.8, 42.4, 28.6, 24.9, 23.3, 21.9.$

LCMS (APCI⁺) : m/z = 332.4 [M+H]⁺.

2-[(1S)-(N-Terbutoxycarbonylamino)-2-methylpropyl]-quinazolin-4-(3H)-one (**131**).

**Caractérisation de la molécule :**

Formule Brute	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₃
Masse Molaire	317.38 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	68 %
Point de fusion	136°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

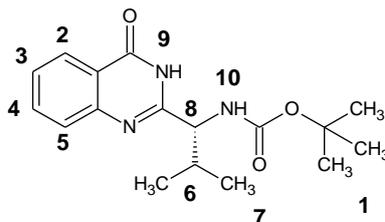
$\delta = 8.09$ (Dd, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 7.6, ⁴J₂₋₄ = 1.0) ; $\delta = 7.78$ (Td, 1H, H₄, ³J₄₋₅ = 7.9, ⁴J₄₋₂ = 1.0) ; $\delta = 7.62$ (Dd, 1H, H₅, ³J₅₋₄ = 7.6, ⁴J₅₋₃ = 1.0) ; $\delta = 7.47$ (Td, 1H, H₃, ³J₃₋₄ = 7.6, ⁴J₃₋₅ = 1.3) ; $\delta = 7.00$ (d, 1H, H₁₀, ³J₁₀₋₈ = 8.7) ; $\delta = 4.22$ (t, 1H, H₈) ; $\delta = 2.05$ (m, 1H, H₆) ; $\delta = 1.34$ (s, 9H, H₁) ; $\delta = 1.00-0.70$ (m, 6H, H₇).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 162.0, 157.9, 155.8, 148.9, 134.9, 127.4, 126.8, 126.2, 121.5, 78.8, 59.9, 31.9, 28.6, 19.7, 19.1.$

LCMS (APCI⁺) : m/z = 318.1 [M+H]⁺.

2-(1*R*)-(N-Terbutoxycarbonylamino)-2-methylpropyl]-quinazolin-4-(3*H*)-one (**132**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₃
Masse Molaire	317.38 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	71 %
Point de fusion	136°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

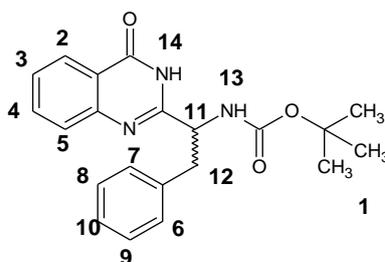
$\delta = 8.09$ (Dd, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 7.6, ⁴J₂₋₄ = 1.0) ; $\delta = 7.78$ (Td, 1H, H₄, ³J₄₋₅ = 7.9, ⁴J₄₋₂ = 1.0) ; $\delta = 7.62$ (Dd, 1H, H₅, ³J₅₋₄ = 7.6, ⁴J₅₋₃ = 1.0) ; $\delta = 7.47$ (Td, 1H, H₃, ³J₃₋₄ = 7.6, ⁴J₃₋₅ = 1.3) ; $\delta = 7.00$ (d, 1H, H₁₀, ³J₁₀₋₈ = 8.7) ; $\delta = 4.22$ (t, 1H, H₈) ; $\delta = 2.05$ (m, 1H, H₆) ; $\delta = 1.34$ (s, 9H, H₁) ; $\delta = 1.00-0.70$ (m, 6H, H₇).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 162.0, 157.9, 155.8, 148.9, 134.9, 127.4, 126.8, 126.2, 121.5, 78.8, 59.9, 31.9, 28.6, 19.7, 19.1$.

LCMS (APCI⁺) : m/z = 318.1 [M+H]⁺.

2-[(1*S*,1*R*)-(N-Terbutoxycarbonylamino)-2-phenylethyl]-quinazolin-4-(3*H*)-one (**133**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₃
Masse Molaire	365.43 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	97%
Point de fusion	211°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

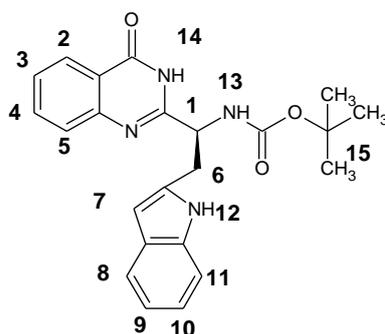
$\delta = 8.10$ (d, 1H, H_2 , $^3J_{2-3} = 7.6$) ; $\delta = 7.80$ (t, 1H, H_4 , $^3J_{4-5} = 7.9$) ; $\delta = 7.62$ (d, 1H, H_5 , $^3J_{5-4} = 7.6$) ; $\delta = 7.49$ (t, 1H, H_3 , $^3J_{3-4} = 7.6$) ; $\delta = 7.40\text{-}7.10$ (m, 6H, H_6 , H_8 , H_{10} , H_{13}) ; $\delta = 4.63$ (m, 1H, H_{11}) ; $\delta = 3.00$ (m, 1H, H_{12}) ; $\delta = 1.28$ (s, 9H, H_1).

Résonance magnétique nucléaire ^{13}C (solvant DMSO) :

$\delta = 162.2, 155.8, 138.2, 134.9, 129.8, 128.5, 127.3, 126.8, 126.3, 121.6, 78.7, 55.9, 28.6$.

LCMS (APCI⁺) : m/z = 366.4 [M+H]⁺.

2-[1S-(N-Terbutoxycarbonylamino)-2-(indol-3-yl) ethyl]-quinazolin-4-(3H)-one (**134**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₃
Masse Molaire	404.46 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	87%
Point de fusion	202°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

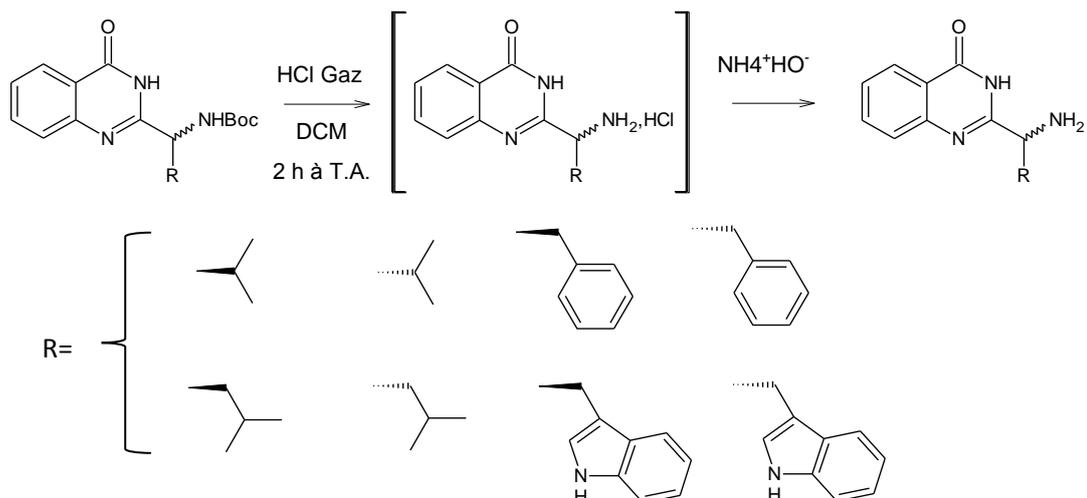
$\delta = 10.88$ (s, 1H, H_{12}) ; $\delta = 8.08$ (d, 1H, H_2 , $^3J_{2-3} = 6.9$) ; $\delta = 7.79$ (t, 1H, H_4 , $^3J_{4-5} = 8.2$) ; $\delta = 7.63$ (m, 2H, H_5 , H_8) ; $\delta = 7.48$ (t, 1H, H_3 , $^3J_{3-4} = 8.0$) ; $\delta = 7.30$ (d, 1H, H_{11} , $^3J_{11-10} = 8.0$) ; $\delta = 7.14\text{-}7.00$ (m, 3H, H_3 , H_7 , H_{10}) ; $\delta = 6.92$ (t, 1H, H_9 , $^3J_{9-8} = 8.0$) ; $\delta = 4.68$ (m, 1H, H_1) ; $\delta = 3.25\text{-}3.11$ (m, 2H, H_6) , $\delta = 1.29$ (s, 9H, H_{15}).

Résonance magnétique nucléaire ^{13}C (solvant DMSO) :

$\delta = 162.2, 158.4, 155.6, 149.1, 136.4, 134.9, 127.7, 126.7, 126.2, 124.5, 121.5, 121.5, 121.3, 119.0, 118.6, 111.7, 110.0, 78.7, 55.2, 29.5, 28.5$.

LCMS (APCI⁺) : m/z = 405.1 [M+H]⁺.

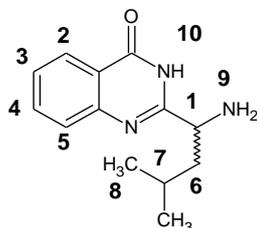
Déprotection du groupement Boc.



Protocole :

30 mmoles (1 éq.) de composé protégé par le groupement Boc sont solubilisées dans 100 mL de dichlorométhane puis un léger courant d'acide chlorhydrique gazeux est barboté dans la solution pendant 5 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite placé sous atmosphère inerte d'azote et agité 2 heures à température ambiante. Le dichlorométhane est évaporé et le résidu est recristallisé dans l'éthanol, filtré et séché au dessiccateur.

2-[(1S)-Amino-3-méthylbutyl]-quinazolin-4-(3H)-one (**135**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$
Masse Molaire	231.30 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	71%
Point de fusion	145°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

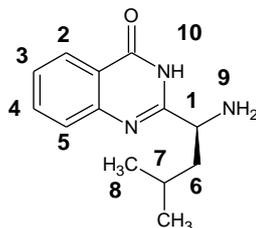
$\delta = 8.09$ (d, 1H, H_2 , $^3\text{J}_{2-3} = 7.9$) ; $\delta = 7.77$ (t, 1H, H_4 , $^3\text{J}_{4-5} = 8.25$) ; $\delta = 7.61$ (d, 1H, H_5 , $^3\text{J}_{5-4} = 8.0$) ; $\delta = 7.45$ (t, 1H, H_3 , $^3\text{J}_{3-4} = 7.05$) ; $\delta = 3.69$ (dd, 1H, H_1 , $^3\text{J}_{1-6} = 6.35$) ; $\delta = 1.69$ (m, 1H, H_7) ; $\delta = 1.55$ (m, 2H, H_6) ; $\delta = 0.90-0.86$ (m, 6H, H_8)

Résonance magnétique nucléaire ^{13}C (solvant DMSO) :

$\delta = 162.3, 161.5, 149.1, 134.8, 127.3, 126.5, 126.2, 121.5, 53.5 ; 44.9, 24.7, 23.4, 22.4.$

LCMS (APCI⁺) : m/z = 232.1 [M+H]⁺.

2-[(1S)-Amino-3-methylbutyl]-quinazolin-4-(3H)-one (**136**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O
Masse Molaire	231.30 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	59%
Point de fusion	145°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

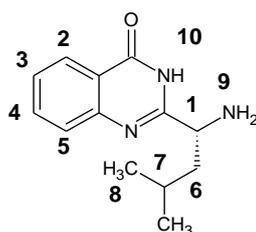
$\delta = 8.09$ (d, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 7.9) ; $\delta = 7.77$ (t, 1H, H₄, ³J₄₋₅ = 8.25) ; $\delta = 7.61$ (d, 1H, H₅, ³J₅₋₄ = 8.0) ; $\delta = 7.45$ (t, 1H, H₃, ³J₃₋₄ = 7.05) ; $\delta = 3.69$ (dd, 1H, H₁, ³J₁₋₆ = 6.35) ; $\delta = 1.69$ (m, 1H, H₇) ; $\delta = 1.55$ (m, 2H, H₆) $\delta = 0.90-0.86$ (m, 6H, H₈).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 162.3, 161.5, 149.1, 134.8, 127.3, 126.5, 126.2, 121.5, 53.5 ; 44.9, 24.7, 23.4, 22.4.$

LCMS (APCI⁺) : m/z = 232.1 [M+H]⁺.

2-[(1R)-Amino-3-methylbutyl]-quinazolin-4-(3H)-one (**137**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O
Masse Molaire	231.30 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	71%
Point de fusion	145°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

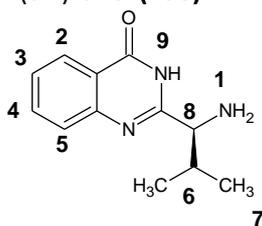
$\delta = 8.09$ (d, 1H, $\underline{\text{H}}_2$, $^3\text{J}_{2-3} = 7.9$) ; $\delta = 7.77$ (t, 1H, $\underline{\text{H}}_4$, $^3\text{J}_{4-5} = 8.25$) ; $\delta = 7.61$ (d, 1H, $\underline{\text{H}}_5$, $^3\text{J}_{5-4} = 8.0$) ; $\delta = 7.45$ (t, 1H, $\underline{\text{H}}_3$, $^3\text{J}_{3-4} = 7.05$) ; $\delta = 3.69$ (dd, 1H, $\underline{\text{H}}_1$, $^3\text{J}_{1-6} = 6.35$) ; $\delta = 1.69$ (m, 1H, $\underline{\text{H}}_7$) ; $\delta = 1.55$ (m, 2H, $\underline{\text{H}}_6$) $\delta = 0.90-0.86$ (m, 6H, $\underline{\text{H}}_8$).

Résonance magnétique nucléaire ^{13}C (solvant DMSO) :

$\delta = 162.3, 161.5, 149.1, 134.8, 127.3, 126.5, 126.2, 121.5, 53.5, 44.9, 24.7, 23.4, 22.4$.

LCMS (APCI⁺) : $m/z = 232.1$ [M+H]⁺.

2-[(1S)-Amino-2-methylpropyl]-quinazolin-4-(3H)-one (**138**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O
Masse Molaire	217.27 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	78 %
Point de fusion	109°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

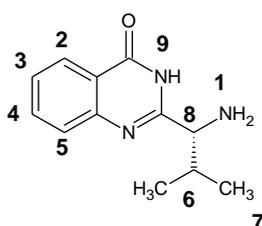
$\delta = 8.08$ (Dd, 1H, $\underline{\text{H}}_2$, $^3\text{J}_{2-3} = 7.6$, $^4\text{J}_{2-4} = 1.0$) ; $\delta = 7.78$ (Td, 1H, $\underline{\text{H}}_4$, $^3\text{J}_{4-5} = 7.9$, $^4\text{J}_{4-2} = 1.0$) ; $\delta = 7.62$ (Dd, 1H, $\underline{\text{H}}_5$, $^3\text{J}_{5-4} = 7.6$, $^4\text{J}_{5-3} = 1.0$) ; $\delta = 7.47$ (Td, 1H, $\underline{\text{H}}_3$, $^3\text{J}_{3-4} = 7.6$, $^4\text{J}_{3-5} = 1.3$) ; $\delta = 3.40$ (d, 1H, $\underline{\text{H}}_8$, $^3\text{J}_{8-6} = 6.5$) ; $\delta = 1.97$ (m, 1H, $\underline{\text{H}}_6$) ; $\delta = 0.96-0.78$ (m, 6H, $\underline{\text{H}}_7$).

Résonance magnétique nucléaire ^{13}C (solvant DMSO) :

$\delta = 162.3, 161.2, 149.0, 134.8, 127.3, 126.5, 126.2, 126.7, 121.4, 60.8, 33.2, 20.3, 18.4$.

LCMS (APCI⁺) : $m/z = 218.1$ [M+H]⁺.

2-[(1R)-Amino-2-methylpropyl]-quinazolin-4-(3H)-one (**139**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O
Masse Molaire	217.27 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	81 %
Point de fusion	109

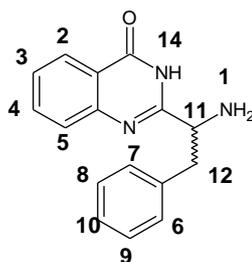
Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.08$ (Dd, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 7.6, ⁴J₂₋₄ = 1.0) ; $\delta = 7.78$ (Td, 1H, H₄, ³J₄₋₅ = 7.9, ⁴J₄₋₂ = 1.0) ; $\delta = 7.62$ (Dd, 1H, H₅, ³J₅₋₄ = 7.6, ⁴J₅₋₃ = 1.0) ; $\delta = 7.47$ (Td, 1H, H₃, ³J₃₋₄ = 7.6, ⁴J₃₋₅ = 1.3) ; $\delta = 3.40$ (d, 1H, H₈, ³J₈₋₆ = 6.5) ; $\delta = 1.97$ (m, 1H, H₆) ; $\delta = 0.96-0.78$ (m, 6H, H₇).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 162.3, 161.2, 149.0, 134.8, 127.3, 126.5, 126.2, 126.7, 121.4, 60.8, 33.2, 20.3, 18.4.$

LCMS (APCI⁺) : m/z = 218.1 [M+H]⁺.

2-[(1S,1R)-Amino-2-phenylethyl]-quinazolin-4-(3H)-one (**140**).**Caractérisation de la molécule :**

Formule Brute	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O
Masse Molaire	265.31 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	91%
Point de fusion	198°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

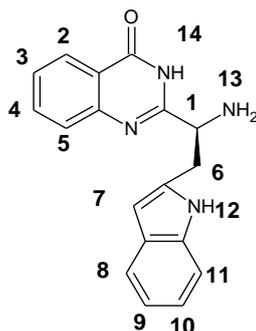
$\delta = 8.09$ (d, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 7.6) ; $\delta = 7.76$ (t, 1H, H₄, ³J₄₋₅ = 7.9) ; $\delta = 7.62$ (d, 1H, H₅, ³J₅₋₄ = 7.6) ; $\delta = 7.49$ (t, 1H, H₃, ³J₃₋₄ = 7.6) ; $\delta = 7.37-7.02$ (m, 6H, H₆, H₈, H₁₀, H₁₃) ; $\delta = 4.63$ (m, 1H, H₁₁) ; $\delta = 3.00$ (m, 1H, H₁₂) ; $\delta = 1.28$ (s, 9H, H₁).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 162.1, 159.9, 148.9, 138.4, 134.9, 129.8, 128.6, 127.3, 126.7, 126.2, 121.5, 56.3, 41.8.$

LCMS (APCI⁺) : m/z = 266.1 [M+H]⁺.

2-[1S-Amino-2-(indol-3-yl)ethyl]-quinazolin-4-(3H)-one (**141**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O
Masse Molaire	304.35 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	84%
Point de fusion	187°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

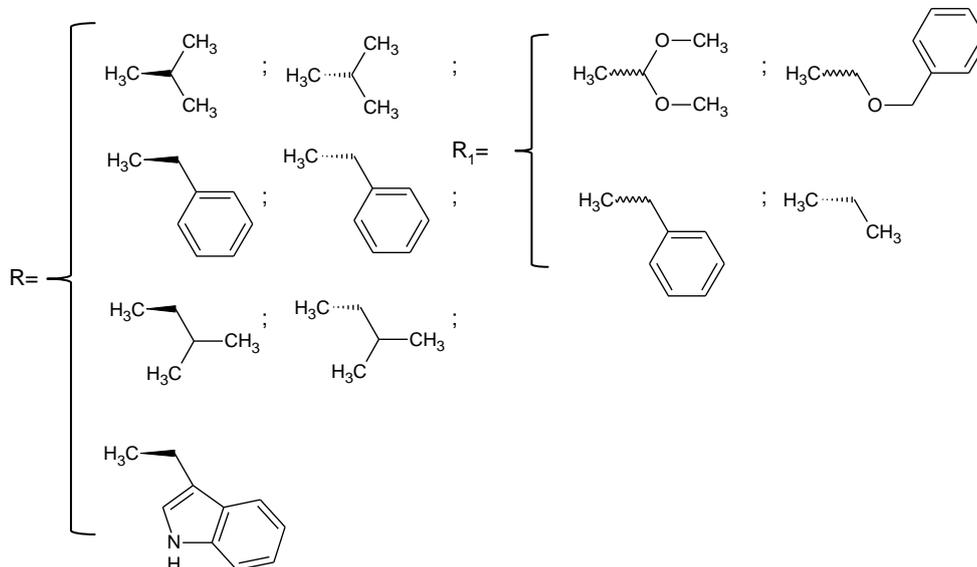
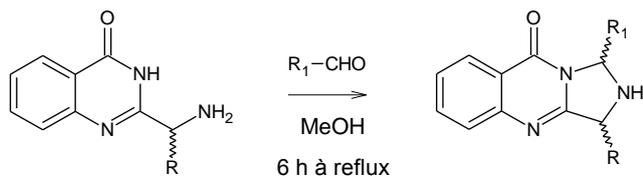
$\delta = 8.07$ (d, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 8.0) ; $\delta = 7.76$ (t, 1H, H₄, ³J₄₋₅ = 8.5) ; $\delta = 7.61$ (d, 1H, H₅, ³J₅₋₄ = 7.6) ; $\delta = 7.52$ (t, 1H, H₈, ³J₈₋₉ = 7.9) ; $\delta = 7.45$ (t, 1H, H₃, ³J₃₋₄ = 7.05) ; $\delta = 7.28$ (d, 1H, H₁₁, ³J₁₁₋₁₀ = 7.8) ; $\delta = 7.08$ (d, 1H, H₁₀, ³J₁₀₋₉ = 8.0) ; $\delta = 7.01$ (d, 1H, H₉, ³J₉₋₁₀ = 8.05) ; $\delta = 6.89$ (m, 1H, H₇) ; $\delta = 5.37$ (s, 2H, H₁₃) ; $\delta = 4.00$ (t, 1H, H₁, ³J₁₋₆ = 7.4) ; $\delta = 3.24-3.01$ (m, 2H, H₆).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 162.3, 161.5, 149.1, 134.8, 127.3, 126.5, 126.2, 121.5, 53.5, 44.9, 24.7, 23.4, 22.4.$

LCMS (APCI⁺) : m/z = 232.1 [M+H]⁺.

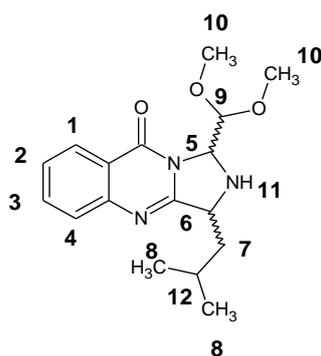
Synthèse des dihydroimidazoquinazolinones.



Protocole :

2.3 mmoles (1 eq.) d'amine sont solubilisées dans 20 ml le méthanol. 3.45 mmoles (1.5 eq) d'aldéhyde sont ajoutées à la solution. Le milieu réactionnel est porté à reflux 6 heures. Le méthanol est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne sur gel de silice avec pour éluant un mélange acétate d'éthyle/ éther de pétrole (5/5).

1-(Diméthoxyméthyl)-3-(2-méthylpropyl)-1,3-dihydroimidazo[5,1-*b*]quinazolin-9-one (**142**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₃
Masse Molaire	473.4 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	87%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : CDCl₃) :

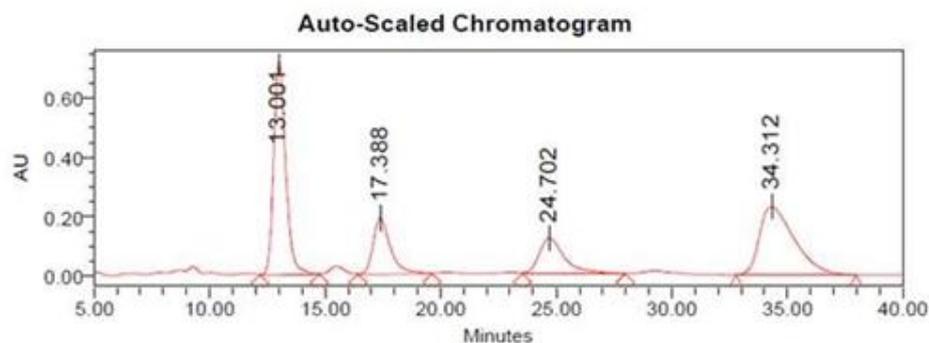
$\delta = 8.18$ (d, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.8) ; $\delta = 7.80-7.60$ (m, 2H, H₃, H₄) ; $\delta = 7.46$ (t, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 8.2) ; $\delta = 5.45$ (m, 0.75H, H₅) ; $\delta = 5.39$ (d, 0.25H, H₆, ³J₆₋₇ = 1.75) ; $\delta = 5.33$ (m, 0.25H, H₅) ; $\delta = 4.87$ (d, 0.75H, H₆, ³J₆₋₇ = 1.5) ; $\delta = 4.49$ (Dd, 0.75H, H₉, ³J₉₋₅ = 10.4, ⁴J₉₋₁₁ = 3.0) ; $\delta = 4.09$ (d, 0.25H, H₉, ³J₉₋₅ = 10.4) ; $\delta = 3.53$ (s, 0.6H, H₁₀) ; $\delta = 3.51$ (s, 2.4H, H₁₀) ; $\delta = 3.32$ (s, 0.8H, H₁₀) ; $\delta = 3.23$ (s, 2.2H, H₁₀) ; $\delta = 2.00-1.80$ (m, 2.2H, H₇, H₁₂) ; $\delta = 1.50-1.30$ (m, 0.8H, H₁₂) ; $\delta = 1.10-0.90$ (m, 6H, H₈).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant CDCl₃):

$\delta = 160.6, 160.1, 149.5, 134.4, 134.1, 127.3, 127.1, 126.5, 126.4, 126.3, 120.5, 101.0, 74.4, 59.8, 59.1, 58.0, 57.8, 57.3, 57.1, 43.4, 42.1, 25.1, 25.0, 23.6, 23.5, 21.5, 21.3$.

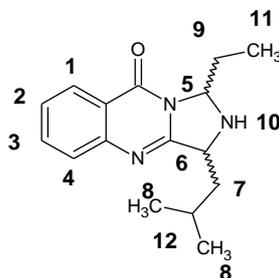
HPLC préparative chirale colonne AD :

ChiralPak AD. Hexane 90%/Isopropanol 10%. 1.0 mL/min. 225 nm



	Retention Time (min)	% Area
1	13.001	37.38
2	17.388	14.45
3	24.702	13.56
4	34.312	34.61

1-Ethyl-3-(2-methylpropyl)-1,3-dihydro-imidazo[5,1-b]quinazolin-9-one (**143**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O
Masse Molaire	322.6 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	60%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : CDCl₃) :

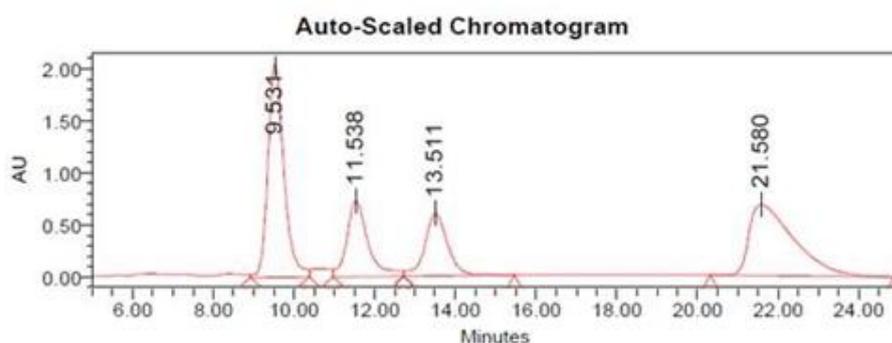
$\delta = 8.29$ (m, 1H, H₁) ; $\delta = 7.80-7.60$ (m, 2H, H₃, H₄) ; $\delta = 7.46$ (t, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 8.15) ; $\delta = 5.44$ (Dd, 0.7H, H₅, ³J₅₋₉ = 8.5, ⁴J₅₋₁₀ = 3.0) ; $\delta = 5.33$ (Dd, 0.3H, H₅, ³J₅₋₉ = 8.25, ⁴J₅₋₁₀ = 2.5) ; $\delta = 4.30$ (Dd, 0.7H, H₆, ³J₆₋₇ = 8.5, ⁴J₆₋₁₀ = 3.3) ; $\delta = 4.22$ (Dd, 0.3H, H₆, ³J₆₋₇ = 10.55, ⁴J₆₋₁₀ = 2.9) ; $\delta = 2.5-1.90$ (m, 2H, H₇) ; $\delta = 1.85-1.75$ (m, 1H, H₁₂) ; $\delta = 1.20-1.00$ (m, 9H, H₈, H₁₁).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant CDCl₃) :

$\delta = 160.2, 159.9, 149.6, 134.2, 127.1, 127.0, 126.4, 126.3, 121.0, 77.2, 76.2, 59.1, 58.8, 43.4, 41.9, 26.9, 26.0, 25.3, 23.5, 23.4, 22.6, 21.5, 21.4, 9.3, 8.4$.

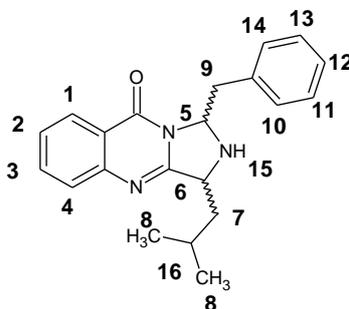
HPLC préparative chirale colonne AD :

ChiralPak AD, Hexane 80%/Isopropanol 20%, 1.0 mL/mn, 225 nm



	Retention Time (min)	% Area
1	9.531	35.47
2	11.538	16.66
3	13.511	14.90
4	21.580	32.98

1-Benzyl-3-(2-methylpropyl)-1,3-dihydroimidazo [5,1-*b*]quinazolin-9-one (**144**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₁ H ₂₂ N ₃ O
Masse Molaire	410.8 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	46%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : CDCl₃) :

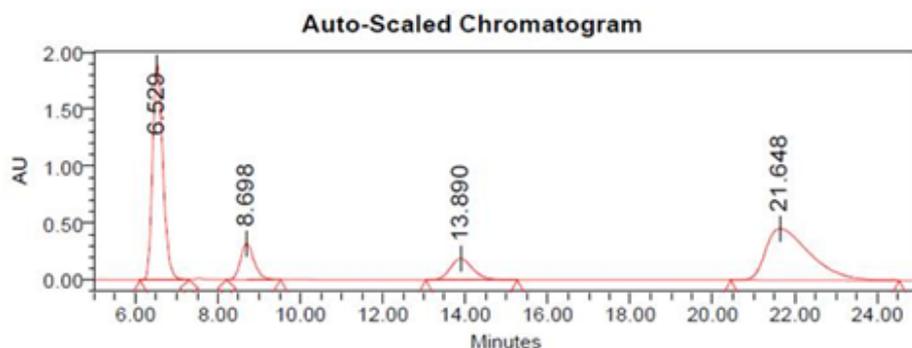
$\delta = 8.37$ (d, 1H, H_{1-2} , $^3J_{1-2} = 8.0$) ; $\delta = 7.78-7.69$ (m, 2H, H_3, H_4) ; $\delta = 7.46$ (t, 1H, H_2 , $^3J_{2-3} = 7.05$) ; $\delta = 7.40-7.10$ (m, 5H, H_{10}, H_{11}, H_{12}) ; $\delta = 5.73$ (Dd, 0.8H, H_5 , $^3J_{5-9} = 6.4$, $^4J_{5-56} = 3.0$) ; $\delta = 5.62$ (Dd, 0.2H, H_5 , $^3J_{5-9} = 6.4$, $^4J_{5-15} = 3.0$) ; $\delta = 4.19$ (Dd, 0.2H, H_6 , $^3J_{6-5} = 10.9$, $^4J_{6-15} = 3.65$) ; $\delta = 3.73$ (Dd, 0.8H, H_6 , $^3J_{6-7} = 10.15$, $^4J_{6-15} = 2.85$) ; $\delta = 3.49$ (m, 0.4H, H_9) ; $\delta = 3.29$ (m, 1.6H, H_9) ; $\delta = 2.00-1.90$ (m, 2H, H_7) ; $\delta = 1.5-1.20$ (m, 1H, H_{16}) ; $\delta = 1.10-0.90$ (m, 6H, H_8).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant CDCl₃) :

$\delta = 160.3, 160.1, 149.6, 135.7, 134.8, 134.3, 130.0, 128.8, 128.5, 127.2, 127.1, 126.5, 126.4, 120.8, 75.2, 58.6, 44.7, 41.7, 38.7, 29.7, 25.3, 23.4, 22.6, 21.2$.

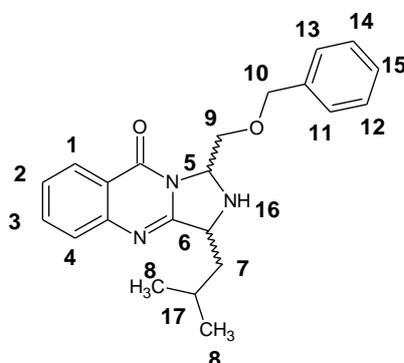
HPLC préparative chirale colonne AD :

ChiralPak AD, Hexane 70%/Isopropanol 30%, 1.0 mL/mn, 225 nm



	Retention Time (min)	% Area
1	6.529	40.98
2	8.698	8.89
3	13.890	8.83
4	21.648	41.30

1-(Benzyloxymethyl)-3-(2-methylpropyl)-1,3-dihydroimidazo [5,1-*b*]quinazolin-9-one (**145**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₂
Masse Molaire	479.3 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	55%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : CDCl₃) :

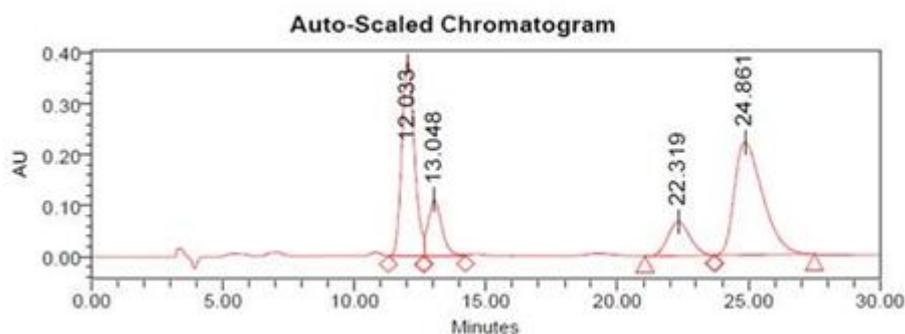
$\delta = 8.26$ (m, 1H, H₁) ; $\delta = 7.78-7.69$ (m, 2H, H₃, H₄) ; $\delta = 7.46$ (t, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 7.05) ; $\delta = 7.40-7.10$ (m, 5H, H₁₁, H₁₂, H₁₅) ; $\delta = 5.57$ (m, 0.8H, H₅) ; $\delta = 5.35$ (m, 0.2H, H₅) ; $\delta = 4.60-4.40$ (m, 3H, H₉, H₁₀) ; $\delta = 4.19$ (m, 1H, H₆, H₉) ; $\delta = 3.87$ (m, 0.8H, H₆) ; $2.00-1.90$ (m, 2H, H₇) ; $\delta = 1.6-1.5$ (m, 1H, H₁₇) ; ; $\delta = 1.10-0.90$ (m, 6H, H₈).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant CDCl₃) :

$\delta = 160.8, 160.1, 149.6, 137.6, 134.3, 128.4, 127.7, 127.5, 127.2, 126.4, 126.3, 120.8, 74.0, 73.4, 68.9, 59.6, 42.4, 25.3, 23.5, 21.4$.

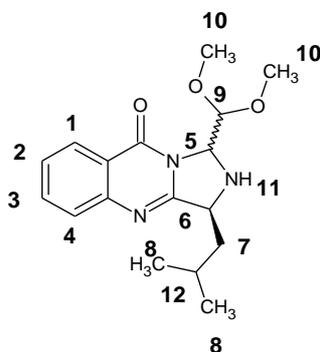
HPLC préparative chirale colonne AD :

ChiralPak AD. Hexane 85%/Isopropanol 15%. 1.0 mL/min. 225 nm



	Retention Time (min)	% Area
1	12.033	33.85
2	13.048	10.88
3	22.319	10.57
4	24.861	44.69

(3S)-1-(Dimethoxymethyl)-3-(2-methylpropyl)-1,3-dihydroimidazo[5,1-b]quinazolin-9-one (**146**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₃
Masse Molaire	473.4 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	94%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : CDCl₃) :

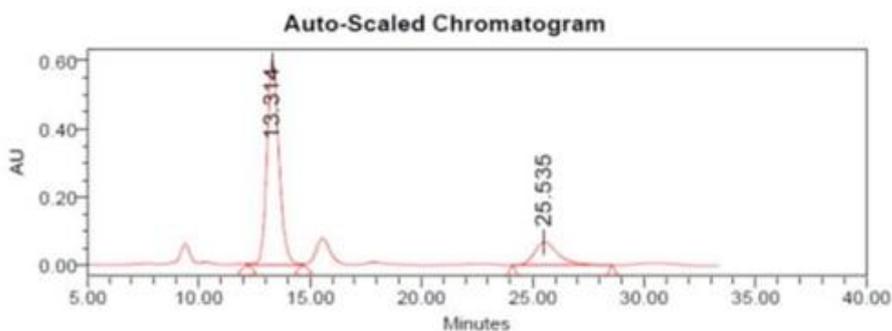
$\delta = 8.18$ (d, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.8) ; $\delta = 7.80-7.60$ (m, 2H, H₃, H₄) ; $\delta = 7.46$ (t, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 8.2) ; $\delta = 5.45$ (m, 0.75H, H₅) ; $\delta = 5.39$ (d, 0.25H, H₆, ³J₆₋₇ = 1.75) ; $\delta = 5.33$ (m, 0.25H, H₅) ; $\delta = 4.87$ (d, 0.75H, H₆, ³J₆₋₇ = 1.5) ; $\delta = 4.49$ (Dd, 0.75H, H₆, ³J₆₋₇ = 10.4, ⁴J₆₋₁₁ = 3.0) ; $\delta = 4.09$ (d, 0.25H, H₆, ³J₆₋₇ = 10.4) ; $\delta = 3.53$ (s, 0.6H, H₁₀) ; $\delta = 3.51$ (s, 2.4H, H₁₀) ; $\delta = 3.32$ (s, 0.8H, H₁₀) ; $\delta = 3.23$ (s, 2.2H, H₁₀) ; $\delta = 2.00-1.80$ (m, 2.2H, H₇, H₁₂) ; $\delta = 1.50-1.30$ (m, 0.8H, H₁₂) ; $\delta = 1.10-0.90$ (m, 6H, H₈).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant CDCl₃):

$\delta = 160.6, 160.1, 149.5, 134.4, 134.1, 127.3, 127.1, 126.5, 126.4, 126.3, 120.5, 101.0, 74.4, 59.8, 59.1, 58.0, 57.8, 57.3, 57.1, 43.4, 42.1, 25.1, 25.0, 23.6, 23.5, 21.5, 21.3$.

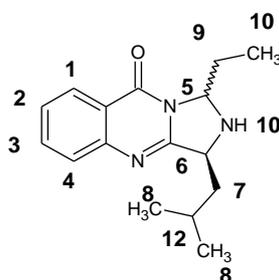
HPLC préparative chirale colonne AD :

ChiralPak AD, Hexane 90%/Isopropanol 10%, 1.0 mL/mn, 225 nm



	Retention Time (min)	% Area
1	13.314	81.13
2	25.535	18.87

(3S)-1-Ethyl-3-(2-methylpropyl)-1,3-dihydro-imidazo[5,1-b]quinazolin-9-one (**147**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O
Masse Molaire	322.6 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	90%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : CDCl₃) :

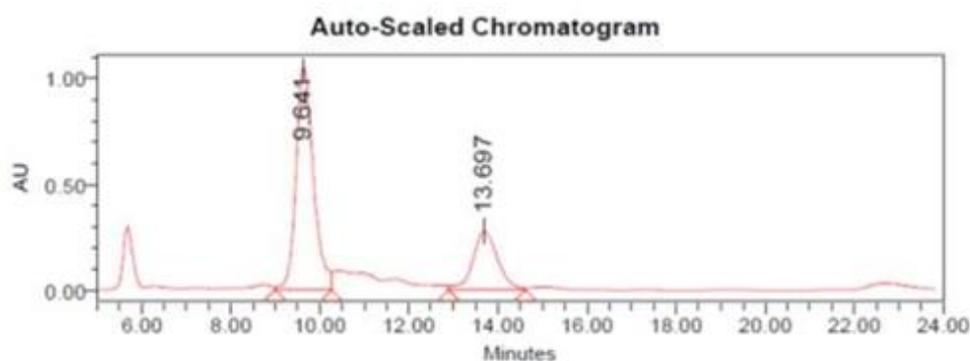
$\delta = 8.29$ (m, 1H, H₁) ; $\delta = 7.80-7.60$ (m, 2H, H₃, H₄) ; $\delta = 7.46$ (t, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 8.15) ; $\delta = 5.44$ (Dd, 0.7H, H₅, ³J₅₋₉ = 8.5, ⁴J₅₋₁₀ = 3.0) ; $\delta = 5.33$ (Dd, 0.3H, H₅, ³J₅₋₉ = 8.25, ⁴J₅₋₁₀ = 2.5) ; $\delta = 4.30$ (Dd, 0.7H, H₆, ³J₆₋₇ = 8.5, ⁴J₆₋₁₀ = 3.3) ; $\delta = 4.22$ (Dd, 0.3H, H₆, ³J₆₋₇ = 10.55, ⁴J₆₋₁₀ = 2.9) ; $\delta = 2.5-1.90$ (m, 2H, H₇) ; $\delta = 1.85-1.75$ (m, 1H, H₁₂) ; $\delta = 1.20-1.00$ (m, 9H, H₈, H₁₁).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant CDCl₃) :

$\delta = 160.2, 159.9, 149.6, 134.2, 127.1, 127.0, 126.4, 126.3, 121.0, 77.2, 76.2, 59.1, 58.8, 43.4, 41.9, 26.9, 26.0, 25.3, 23.5, 23.4, 22.6, 21.5, 21.4, 9.3, 8.4$.

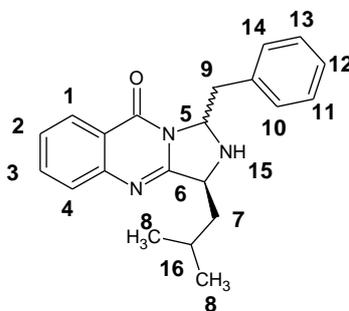
HPLC préparative chirale colonne AD :

ChiralPak AD, Hexane 80%/Isopropanol 20%, 1.0 mL/mn, 225 nm



	Retention Time (min)	% Area
1	9.641	72.50
2	13.697	27.50

(3S)-1-Benzyl-3-(2-methylpropyl)-1,3-dihydroimidazo [5,1-b]quinazolin-9-one (**148**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₁ H ₂₂ N ₃ O
Masse Molaire	410.8 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	58%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : CDCl₃) :

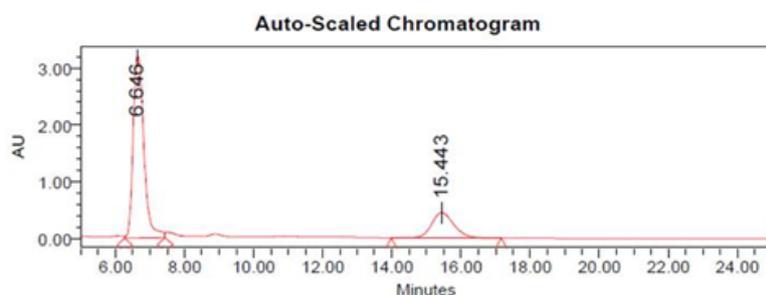
$\delta = 8.37$ (d, 1H, H_1 , $^3J_{1-2} = 8.0$) ; $\delta = 7.78-7.69$ (m, 2H, H_3, H_4) ; $\delta = 7.46$ (t, 1H, H_2 , $^3J_{2-3} = 7.05$) ; $\delta = 7.40-7.10$ (m, 5H, H_{10}, H_{11}, H_{12}) ; $\delta = 5.73$ (Dd, 0.8H, H_5 , $^3J_{5-9} = 6.4$, $^4J_{5-15} = 3.0$) ; $\delta = 5.62$ (Dd, 0.2H, H_5 , $^3J_{5-9} = 6.4$, $^4J_{5-15} = 3.0$) ; $\delta = 4.19$ (Dd, 0.2H, H_6 , $^3J_{6-5} = 10.9$, $^4J_{6-15} = 3.65$) ; $\delta = 3.73$ (Dd, 0.8H, H_6 , $^3J_{6-9} = 10.15$, $^4J_{6-15} = 2.85$) ; $\delta = 3.49$ (m, 0.4H, H_9) ; $\delta = 3.29$ (m, 1.6H, H_9) ; $\delta = 2.00-1.90$ (m, 2H, H_7) ; $\delta = 1.5-1.20$ (m, 1H, H_{16}) ; $\delta = 1.10-0.90$ (m, 6H, H_8).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant CDCl₃) :

$\delta = 160.3, 160.1, 149.6, 135.7, 134.8, 134.3, 130.0, 128.8, 128.5, 127.2, 127.1, 126.5, 126.4, 120.8, 75.2, 58.6, 44.7, 41.7, 38.7, 29.7, 25.3, 23.4, 22.6, 21.2$.

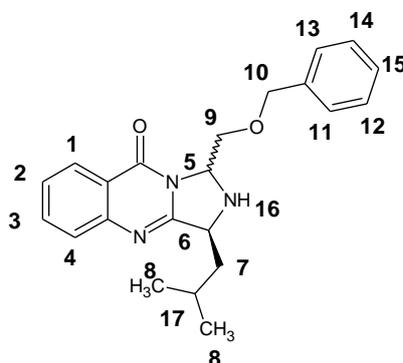
HPLC préparative chirale colonne AD :

ChiralPak AD, Hexane 70%/Isopropanol 30%, 1.0 mL/mn, 225 nm



	Retention Time (min)	% Area
1	6.646	77.57
2	15.443	22.43

(3S)-1-(Benzyloxymethyl)-3-(2-methylpropyl)-1,3-dihydroimidazo [5,1-b]quinazolin-9-one (**149**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₂
Masse Molaire	479.3 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	38%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : CDCl₃) :

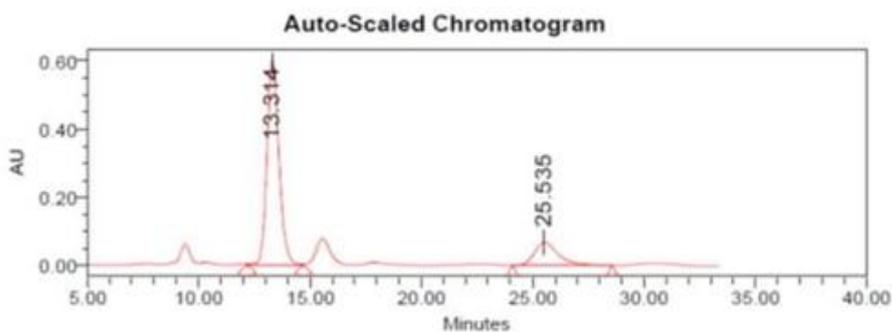
$\delta = 8.26$ (m, 1H, H₁) ; $\delta = 7.78-7.69$ (m, 2H, H₃, H₄) ; $\delta = 7.46$ (t, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 7.05) ; $\delta = 7.40-7.10$ (m, 5H, H₁₁, H₁₂, H₁₅) ; $\delta = 5.57$ (m, 0.8H, H₅) ; $\delta = 5.35$ (m, 0.2H, H₅) ; $\delta = 4.60-4.40$ (m, 3H, H₉, H₁₀) ; $\delta = 4.19$ (m, 1H, H₆, H₉) ; $\delta = 3.87$ (m, 0.8H, H₆) ; $\delta = 2.00-1.90$ (m, 2H, H₇) ; $\delta = 1.6-1.5$ (m, 1H, H₁₇) ; $\delta = 1.10-0.90$ (m, 6H, H₈).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant CDCl₃) :

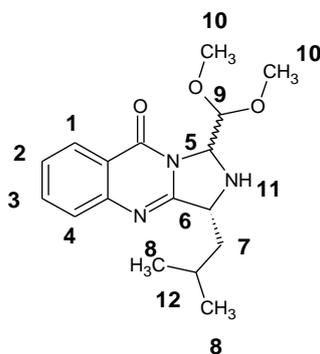
$\delta = 160.8, 160.1, 149.6, 137.6, 134.3, 128.4, 127.7, 127.5, 127.2, 126.4, 126.3, 120.8, 74.0, 73.4, 68.9, 59.6, 42.4, 25.3, 23.5, 21.4$.

HPLC préparative chirale colonne AD :

ChiralPak AD, Hexane 90%/Isopropanol 10%, 1.0 mL/mn, 225 nm



(3R)-1-(Diméthoxyméthyl)-3-(2-méthylpropyl)-1,3-dihydroimidazo[5,1-b]quinazolin-9-one (**150**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₃
Masse Molaire	473.4 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	69%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : CDCl₃) :

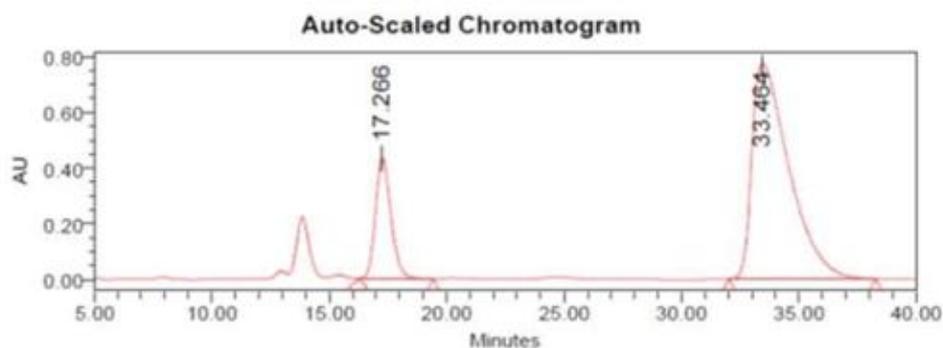
$\delta = 8.18$ (d, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.8) ; $\delta = 7.80-7.60$ (m, 2H, H₃, H₄) ; $\delta = 7.46$ (t, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 8.2) ; $\delta = 5.45$ (m, 0.75H, H₅) ; $\delta = 5.39$ (d, 0.25H, H₆, ³J₆₋₇ = 1.75) ; $\delta = 5.33$ (m, 0.25H, H₅) ; $\delta = 4.87$ (d, 0.75H, H₆, ³J₆₋₇ = 1.5) ; $\delta = 4.49$ (Dd, 0.75H, H₉, ³J₉₋₅ = 10.4, ⁴J₉₋₁₁ = 3.0) ; $\delta = 4.09$ (d, 0.25H, H₉, ³J₉₋₅ = 10.4) ; $\delta = 3.53$ (s, 0.6H, H₁₀) ; $\delta = 3.51$ (s, 2.4H, H₁₀) ; $\delta = 3.32$ (s, 0.8H, H₁₀) ; $\delta = 3.23$ (s, 2.2H, H₁₀) ; $\delta = 2.00-1.80$ (m, 2.2H, H₇, H₁₂) ; $\delta = 1.50-1.30$ (m, 0.8H, H₁₂) ; $\delta = 1.10-0.90$ (m, 6H, H₈).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant CDCl₃):

$\delta = 160.6, 160.1, 149.5, 134.4, 134.1, 127.3, 127.1, 126.5, 126.4, 126.3, 120.5, 101.0, 74.4, 59.8, 59.1, 58.0, 57.8, 57.3, 57.1, 43.4, 42.1, 25.1, 25.0, 23.6, 23.5, 21.5, 21.3.$

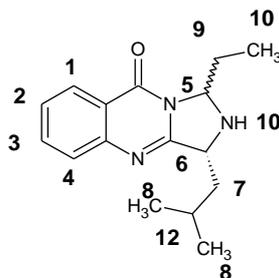
HPLC préparative chirale colonne AD :

ChiralPak AD. Hexane 90%/Isopropanol 10%. 1.0 mL/mn. 225 nm



Retention Time (min)	% Area
17.266	19.20
33.464	80.80

(3S)-1-Ethyl-3-(2-methylpropyl)-1,3-dihydro-imidazo[5,1-b]quinazolin-9-one (**151**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O
Masse Molaire	322.6 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	55%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : CDCl₃) :

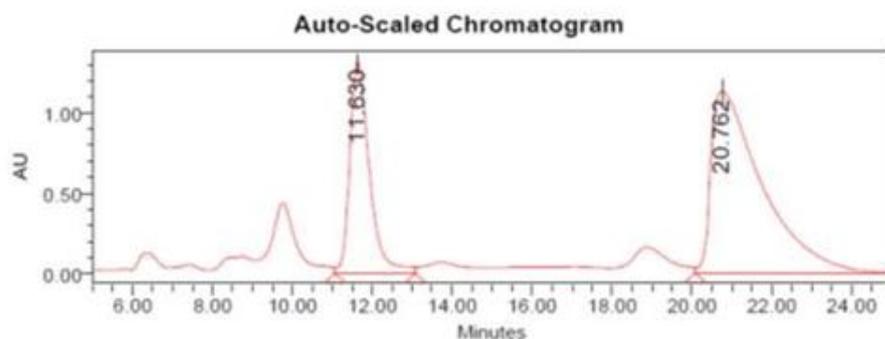
$\delta = 8.29$ (m, 1H, H₁) ; $\delta = 7.80-7.60$ (m, 2H, H₃, H₄) ; $\delta = 7.46$ (t, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 8.15) ; $\delta = 5.44$ (Dd, 0.7H, H₅, ³J₅₋₉ = 8.5, ⁴J₅₋₁₀ = 3.0) ; $\delta = 5.33$ (Dd, 0.3H, H₅, ³J₅₋₉ = 8.25, ⁴J₅₋₁₀ = 2.5) ; $\delta = 4.30$ (Dd, 0.7H, H₆, ³J₆₋₇ = 8.5, ⁴J₆₋₁₀ = 3.3) ; $\delta = 4.22$ (Dd, 0.3H, H₆, ³J₆₋₇ = 10.55, ⁴J₆₋₁₀ = 2.9) ; $\delta = 2.5-1.90$ (m, 2H, H₇) ; $\delta = 1.85-1.75$ (m, 1H, H₁₂) ; $\delta = 1.20-1.00$ (m, 9H, H₈, H₁₁).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant CDCl₃) :

$\delta = 160.2, 159.9, 149.6, 134.2, 127.1, 127.0, 126.4, 126.3, 121.0, 77.2, 76.2, 59.1, 58.8, 43.4, 41.9, 26.9, 26.0, 25.3, 23.5, 23.4, 22.6, 21.5, 21.4, 9.3, 8.4$.

HPLC préparative chirale colonne AD :

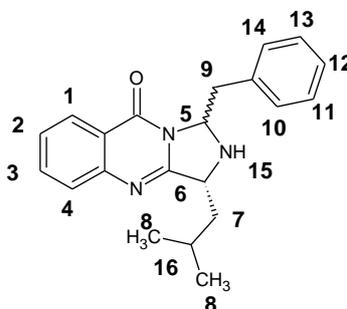
ChiralPak AD, Hexane 80%/Isopropanol 20%, 1.0 mL/min, 225 nm



	Retention Time (min)	% Area
1	11.630	30.96
2	20.762	69.04

LCMS (APCI⁺) : m/z = [M+H]⁺.

(3R)-1-Benzyl-3-(2-methylpropyl)-1,3-dihydroimidazo [5,1-b]quinazolin-9-one (**152**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₁ H ₂₂ N ₃ O
Masse Molaire	410.8 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	57%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : CDCl₃) :

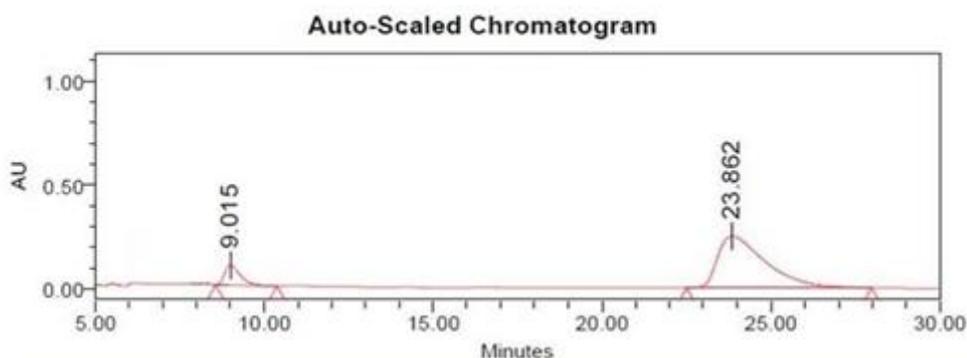
$\delta = 8.37$ (d, 1H, H_{1-2} , $^3J_{1-2} = 8.0$) ; $\delta = 7.78-7.69$ (m, 2H, H_3, H_4) ; $\delta = 7.46$ (t, 1H, H_2 , $^3J_{2-3} = 7.05$) ; $\delta = 7.40-7.10$ (m, 5H, H_{10}, H_{11}, H_{12}) ; $\delta = 5.73$ (Dd, 0.8H, H_5 , $^3J_{5-9} = 6.4$, $^4J_{5-15} = 3.0$) ; $\delta = 5.62$ (Dd, 0.2H, H_5 , $^3J_{5-9} = 6.4$, $^4J_{5-15} = 3.0$) ; $\delta = 4.19$ (Dd, 0.2H, H_6 , $^3J_{6-5} = 10.9$, $^4J_{6-15} = 3.65$) ; $\delta = 3.73$ (Dd, 0.8H, H_6 , $^3J_{6-9} = 10.15$, $^4J_{6-15} = 2.85$) ; $\delta = 3.49$ (m, 0.4H, H_9) ; $\delta = 3.29$ (m, 1.6H, H_9) ; $\delta = 2.00-1.90$ (m, 2H, H_7) ; $\delta = 1.5-1.20$ (m, 1H, H_{16}) ; $\delta = 1.10-0.90$ (m, 6H, H_8).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant CDCl₃) :

$\delta = 160.3, 160.1, 149.6, 135.7, 134.8, 134.3, 130.0, 128.8, 128.5, 127.2, 127.1, 126.5, 126.4, 120.8, 75.2, 58.6, 44.7, 41.7, 38.7, 29.7, 25.3, 23.4, 22.6, 21.2$.

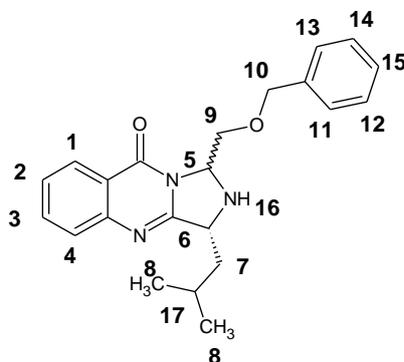
HPLC préparative chirale colonne AD :

ChiralPak AD, Hexane 70%/Isopropanol 30%, 1.0 mL/mn, 225 nm



Retention Time (min)	% Area
9.015	11.03
23.862	88.97

(3S)-1-(Benzyloxymethyl)-3-(2-methylpropyl)-1,3-dihydroimidazo [5,1-b]quinazolin-9-one (**153**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₂
Masse Molaire	479.3 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	61%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : CDCl₃) :

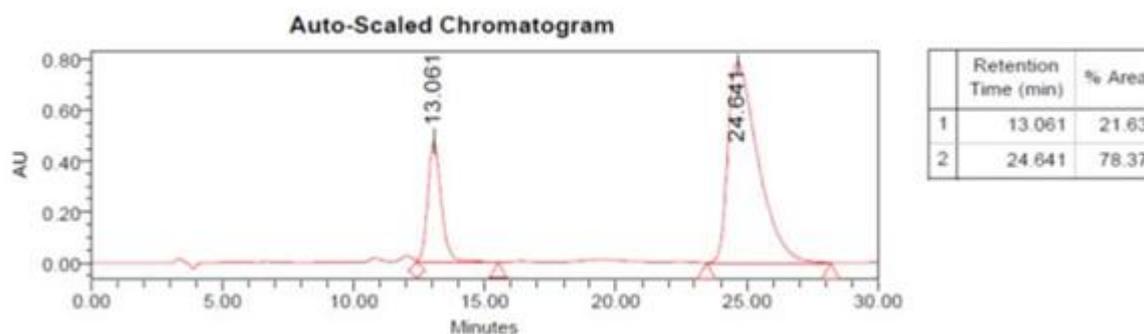
$\delta = 8.26$ (m, 1H, H₁) ; $\delta = 7.78-7.69$ (m, 2H, H₃, H₄) ; $\delta = 7.46$ (t, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 7.05) ; $\delta = 7.40-7.10$ (m, 5H, H₁₁, H₁₂, H₁₅) ; $\delta = 5.57$ (m, 0.8H, H₅) ; $\delta = 5.35$ (m, 0.2H, H₅) ; $\delta = 4.60-4.40$ (m, 3H, H₉, H₁₀) ; $\delta = 4.19$ (m, 1H, H₆, H₉) ; $\delta = 3.87$ (m, 0.8H, H₆) ; $\delta = 2.00-1.90$ (m, 2H, H₇) ; $\delta = 1.6-1.5$ (m, 1H, H₁₇) ; $\delta = 1.10-0.90$ (m, 6H, H₈).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant CDCl₃) :

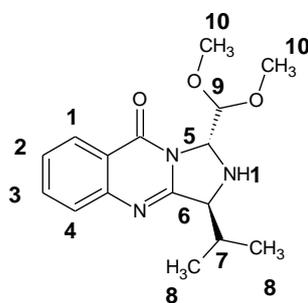
$\delta = 160.8, 160.1, 149.6, 137.6, 134.3, 128.4, 127.7, 127.5, 127.2, 126.4, 126.3, 120.8, 74.0, 73.4, 68.9, 59.6, 42.4, 25.3, 23.5, 21.4$.

HPLC préparative chirale colonne AD :

ChiralPak AD, Hexane 85%/Isopropanol 15%, 1.0 mL/mn, 225 nm



(1R, 3S)-1-(Diméthoxyméthyl)-3-(propan-2-yl)-1,3-dihydroimidazo[5,1-b]quinazolin-9-one (**154-a**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₃
Masse Molaire	303.36 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	53%

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : CDCl_3) :

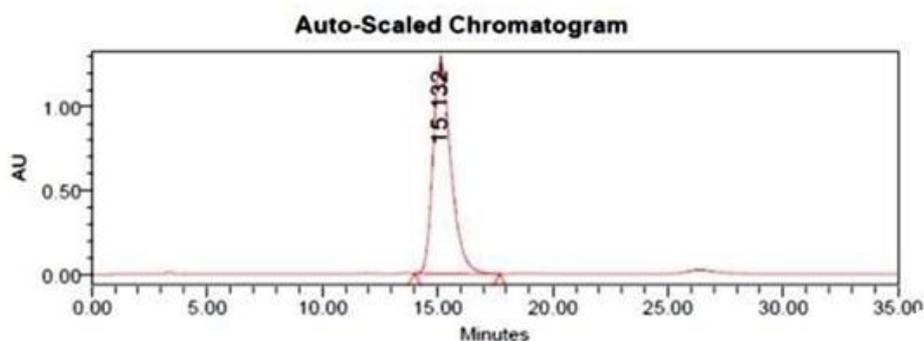
$\delta = 8.22$ (Dd, 1H, H_1 , $^3J_{1-2} = 8.7$, $^4J_{1-3} = 1.5$) ; $\delta = 7.80-7.65$ (m, 2H, H_3 , H_4) ; $\delta = 7.40$ (Td, 1H, H_2 , $^3J_{2-3} = 8.15$, $^4J_{2-4} = 1.95$) ; $\delta = 5.48$ (d, 1H, H_5 , $^3J_{5-9} = 1.5$) ; $\delta = 4.96$ (d, 1H, H_9 , $^3J_{9-5} = 1.45$) ; $\delta = 4.45$ (Dd, 1H, H_6 , $^3J_{6-7} = 3.4$, $^4J_{6-1} = 1.35$) ; $\delta = 3.53$ (s, 3H, H_{10}) ; $\delta = 3.25$ (s, 3H, H_{10}) ; $\delta = 2.26$ (m, 1H, H_7) ; $\delta = 1.05$ (d, 1H, H_8 , $^3J_{8-7} = 1.7$) ; $\delta = 0.8$ (d, 1H, H_8 , $^3J_{8-7} = 1.7$).

Résonance magnétique nucléaire ^{13}C (solvant CDCl_3) :

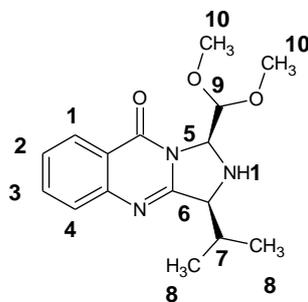
$\delta = 160.1, 159.4, 149.5, 134.4, 127.3, 126.4, 126.3, 120.4, 103.4, 74.8, 66.2, 58.1, 57.1, 31.6, 19.4, 15.9$

HPLC préparative chirale colonne AD :

ChiralPak AD, Hexane 95%/Isopropanol 5%, 1.0 mL/mn, 225 nm



(1S, 3S)-1-(Diméthoxyméthyl)-3-(propan-2-yl)-1,3-dihydroimidazo[5,1-b]quinazolin-9-one (**154-b**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$
Masse Molaire	303.36 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	10%

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : CDCl_3) :

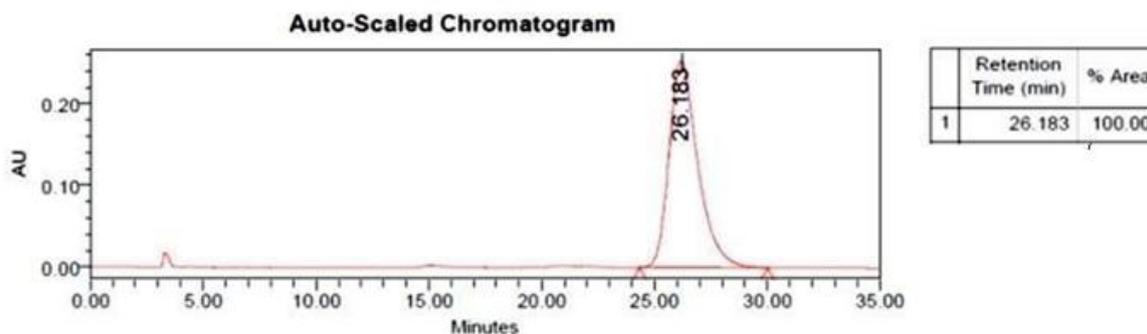
$\delta = 8.24$ (Dd, 1H, H_1 , $^3J_{1-2} = 8.4$, $^4J_{1-3} = 1.35$) ; $\delta = 7.80-7.65$ (m, 2H, H_3 , H_4) ; $\delta = 7.43$ (Td, 1H, H_2 , $^3J_{2-3} = 8.1$, $^4J_{2-4} = 1.9$) ; $\delta = 5.59$ (d, 1H, H_9 , $^3J_{9-5} = 1.7$) ; $\delta = 5.32$ (m, 1H, H_5) ; $\delta = 4.01$ (d, 1H, H_6 , $^3J_{6-7} = 4.0$) ; $\delta = 3.60$ (s, 3H, H_{10}) ; $\delta = 3.40$ (s, 3H, H_{10}) ; $\delta = 2.57$ (m, 1H, H_7) ; $\delta = 1.22$ (d, 1H, H_8 , $^3J_{8-7} = 1.7$) ; $\delta = 1.01$ (d, 1H, H_8 , $^3J_{8-7} = 1.7$).

Résonance magnétique nucléaire ^{13}C (solvant CDCl_3) :

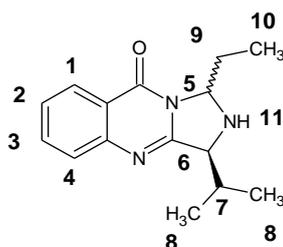
$\delta = 160.9, 159.3, 149.4, 134.4, 127.2, 126.3, 120.7, 101.3, 76.2, 65.6, 57.7, 57.3, 29.7, 29.6, 19.5, 16.6$

HPLC préparative chirale colonne AD :

ChiralPak AD. Hexane 95%/Isopropanol 5%. 1.0 mL/mn. 225 nm



(3S)-1-Ethyl-3-(propan-2-yl)-1,3-dihydroimidazo [5,1-*b*]quinazolin-9-one (**155**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$
Masse Molaire	257.33 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	68%

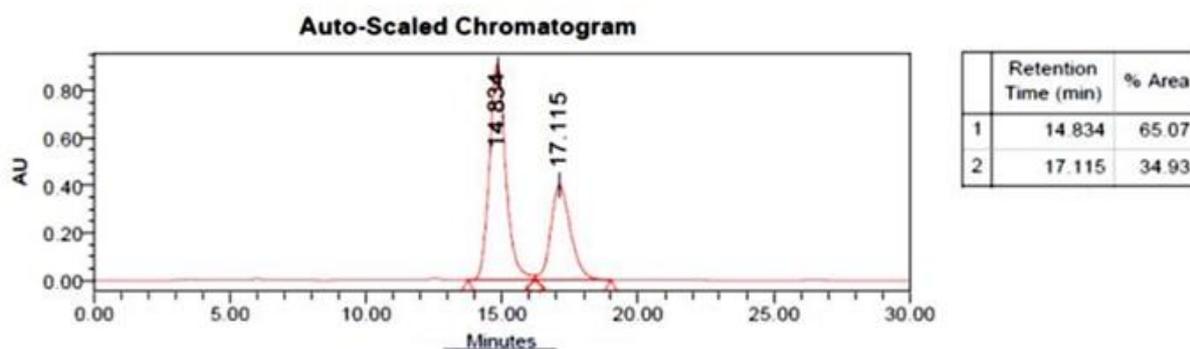
Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : CDCl_3) :

$\delta = 8.29$ (m, 1H, H_1) ; $\delta = 7.80\text{-}7.60$ (m, 2H, H_3, H_4) ; $\delta = 7.44$ (m, 1H, H_2) ; $\delta = 5.44$ (Dd, 0.65H, H_5 , $^3J_{5-9} = 8.2$, $^4J_{5-11} = 2.6$) ; $\delta = 5.30$ (Dd, 1H, H_5 , $^3J_{5-9} = 8.2$, $^4J_{5-11} = 2.4$) ; $\delta = 4.26$ (d, 0.65H, H_6 , $^3J_{6-7} = 3.65$) ; $\delta = 4.07$ (d, 1H, H_6 , $^3J_{6-7} = 4.95$) ; $\delta = 2.44\text{-}1.88$ (m, 3H, H_7, H_9) ; $\delta = 1.30\text{-}0.99$ (m, 6.8H, $\text{H}_8, \text{H}_{10}$) ; $\delta = 0.90$ (d, 2.2H, H_8 , $^3J_{8-7} = 7.0$).

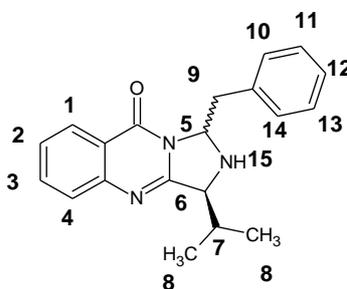
Résonance magnétique nucléaire ^{13}C (solvant CDCl_3) :

$\delta = 160.5, 160.0, 159.1, 149.6, 134.2, 134.1, 127.2, 127.1, 126.5, 126.4, 126.3, 126.2, 121.1, 120.9, 65.7, 65.4, 30.9, 29.7, 26.9, 26.7, 26.3, 19.8, 19.5, 17.3, 16.3, 8.6, 8.3$.

HPLC préparative chirale colonne AD :



(3S)-1-Benzyl-3-(propan-2-yl)-1,3-dihydroimidazo [5,1-b]quinazolin-9-one (**156**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O
Masse Molaire	319.4 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	45%

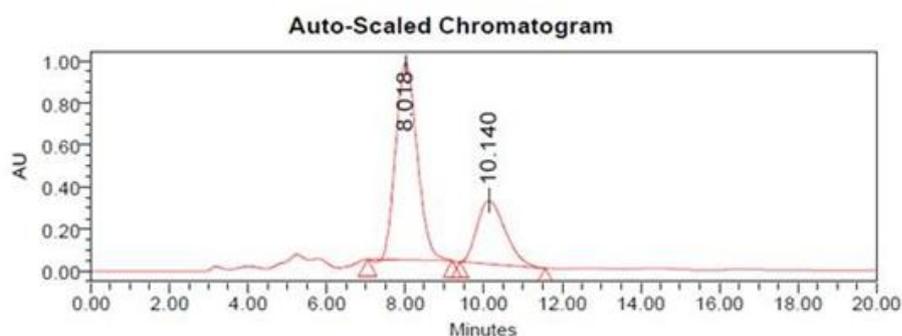
Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : CDCl₃) :

$\delta = 8.36$ (m, 1H, H₁) ; $\delta = 7.80-7.60$ (m, 2H, H₃, H₄) ; $\delta = 7.50$ (m, 1H, H₂) ; $\delta = 7.30-7.10$ (m, 5H, H₁₀, H₁₁, H₁₂) ; $\delta = 5.74$ (Dd, 0.7H, H₅, ³J₅₋₉ = 5.9, ⁴J₅₋₁₅ = 3.1) ; $\delta = 5.55$ (Dd, 0.3H, H₅, ³J₅₋₉ = 6.7, ⁴J₅₋₁₅ = 3.1) ; $\delta = 4.04$ (d, 0.3H, H₆, ³J₆₋₇ = 4.4) ; $\delta = 3.88$ (d, 0.7H, H₆, ³J₆₋₇ = 3.7) ; $\delta = 3.71-3.21$ (m, 2H, H₉) ; $\delta = 2.35$ (m, 1H, H₇) ; $\delta = 1.08$ (d, 3H, H₈, ³J₈₋₇ = 6.9) ; $\delta = 0.86$ (d, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 6.7).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant CDCl₃) :

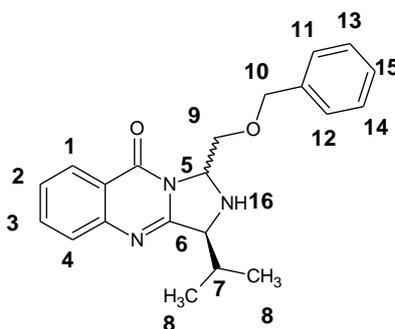
$\delta = 161.0, 160.2, 159.0, 158.9, 149.5, 149.4, 135.4, 135.2, 134.3, 130.1, 130.0, 128.7, 128.6, 128.5, 127.3, 127.2, 127.1, 126.9, 126.5, 126.4, 121.1, 120.9, 75.6, 75.6, 65.5, 38.8, 38.7, 30.8, 30.4, 29.7, 19.6, 19.5, 16.6, 16.2$.

HPLC préparative chirale colonne AD :



	Retention Time (min)	% Area
1	8.018	70.38
2	10.140	29.62

(3S)-1-(Benzyloxymethyl)-3-(propan-2-yl)-1,3-dihydroimidazo [5,1-b]quinazolin-9-one (**157**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂
Masse Molaire	349.43 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	45%
Point de fusion	88°C

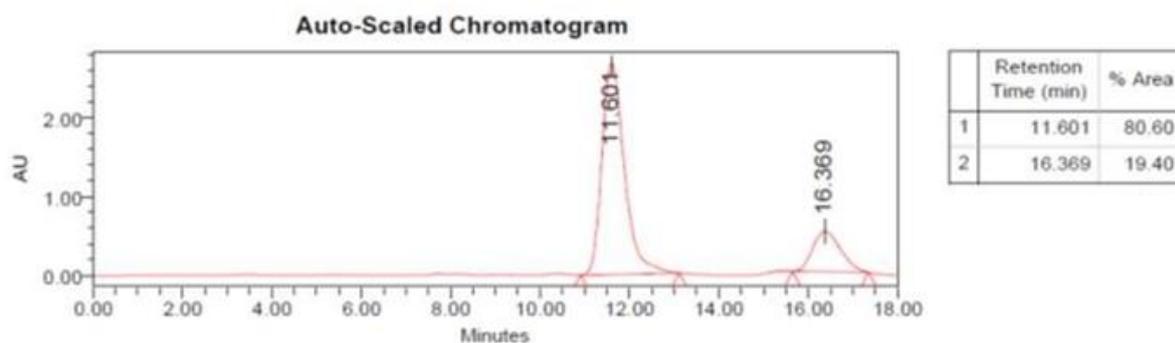
Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : CDCl₃):

$\delta = 8.26$ (m, 1H, H₁) ; $\delta = 7.80-7.65$ (m, 2H, H₃, H₄) ; $\delta = 7.46$ (m, 1H, H₂) ; $\delta = 7.30-7.10$ (m, 5H, H₁₁, H₁₃, H₁₅) ; $\delta = 5.54$ (m, 1H, H₅) ; $\delta = 5.32$ (m, 1H, H₅) ; $\delta = 4.64$ (Dd, 0.2H, H₉, ³J₉₋₅ = 10.5, ⁴J₉₋₁₆ = 3.2) ; $\delta = 4.55-4.45$ (m, 2H, H₁₀) ; $\delta = 4.39$ (d, 0.8H, H₆, ³J₆₋₇ = 3.3) ; $\delta = 4.26$ (Dd, 0.8H, H₉, ³J₉₋₅ = 10.4, ⁴J₉₋₁₆ = 3.3) ; $\delta = 4.05$ (d, 0.2H, H₆, ³J₆₋₇ = 3.85) ; $\delta = 3.98$ (Dd, 0.2H, H₉, ³J₉₋₅ = 10.5, ⁴J₉₋₁₆ = 2.0) ; $\delta = 3.87$ (Dd, 0.8H, H₉, ³J₉₋₅ = 10.4, ⁴J₉₋₁₆ = 2.15) ; $\delta = 2.39$ (m, 1H, H₇) ; $\delta = 1.23$ (d, 0.5H, H₈, ³J₈₋₇ = 6.7) ; $\delta = 1.14$ (d, 2.5H, H₈, ³J₈₋₇ = 6.8) ; $\delta = 1.00$ (d, 0.5H, H₈, ³J₈₋₇ = 6.8) ; $\delta = 0.89$ (d, 2.5H, H₈, ³J₈₋₇ = 6.8).

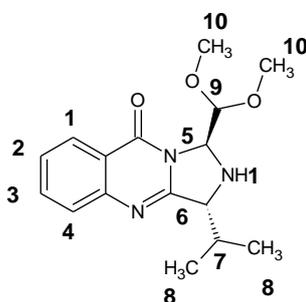
Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant CDCl₃) :

$\delta = 161.0, 160.2, 159.6, 159.3, 149.6, 149.5, 137.6, 137.5, 134.3, 134.2, 128.4, 127.8, 127.6, 127.5, 127.2, 127.1, 126.4, 126.3, 126.2, 121.0, 120.8, 75.2, 74.9, 73.5, 73.4, 68.3, 66.9, 65.5, 31.5, 29.7, 29.5, 19.7, 19.6, 16.6, 16.3.$

HPLC préparative chirale colonne AD :



(1*S*, 3*R*)-1-(Diméthoxyméthyl)-3-(propan-2-yl)-1,3-dihydroimidazo[5,1-*b*]quinazolin-9-one (**158-a**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₃
Masse Molaire	303.36 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	53%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : CDCl₃) :

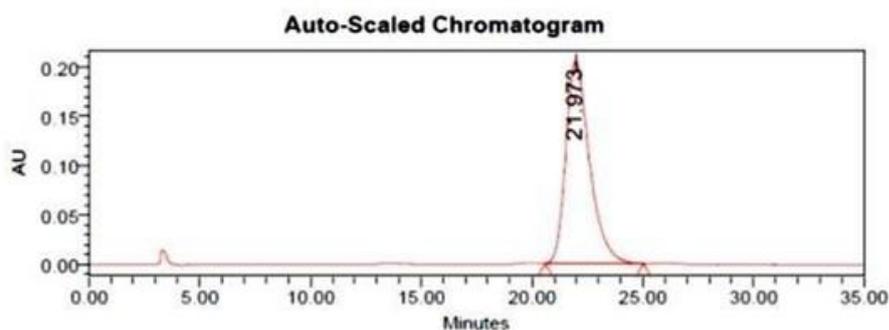
$\delta = 8.22$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 8.7, ⁴J₁₋₃ = 1.5) ; $\delta = 7.80-7.65$ (m, 2H, H₃, H₄) ; $\delta = 7.40$ (Td, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 8.15, ⁴J₂₋₄ = 1.95) ; $\delta = 5.48$ (d, 1H, H₅, ³J₅₋₉ = 1.5) ; $\delta = 4.96$ (d, 1H, H₉, ³J₉₋₅ = 1.45) ; $\delta = 4.45$ (Dd, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 3.4, ⁴J₆₋₁ = 1.35) ; $\delta = 3.53$ (s, 3H, H₁₀) ; $\delta = 3.25$ (s, 3H, H₁₀) ; $\delta = 2.26$ (m, 1H, H₇) ; $\delta = 1.05$ (d, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 1.7) ; $\delta = 0.8$ (d, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 1.7).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant CDCl₃) :

$\delta = 160.1, 159.4, 149.5, 134.4, 127.3, 126.4, 126.3, 120.4, 103.4, 74.8, 66.2, 58.1, 57.1, 31.6, 19.4, 15.9$

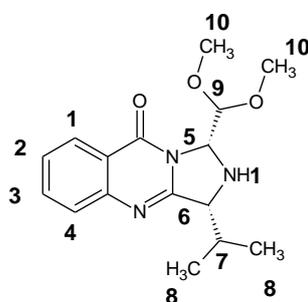
HPLC préparative chirale colonne AD :

ChiralPak AD, Hexane 95%/Isopropanol 5%, 1.0 mL/mn, 225 nm



Retention Time (min)	% Area
21.973	100.00

(1*R*, 3*R*)-1-(Dimethoxymethyl)-3-(propan-2-yl)-1,3-dihydroimidazo[5,1-b]quinazolin-9-one (**158-b**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₃
Masse Molaire	303.36 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	11%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : CDCl₃) :

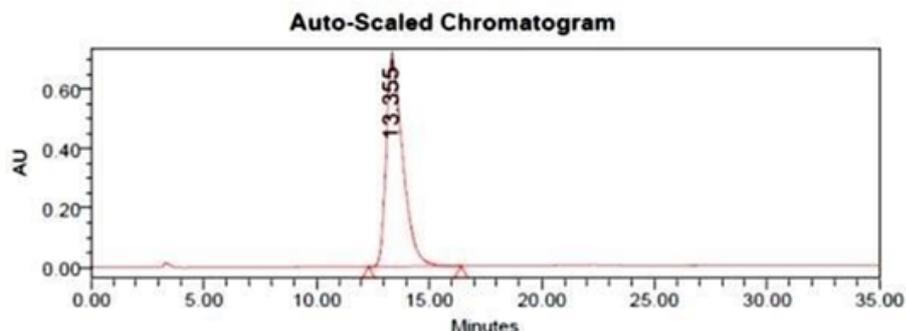
$\delta = 8.24$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 8.4, ⁴J₁₋₃ = 1.35) ; $\delta = 7.80-7.65$ (m, 2H, H₃, H₄) ; $\delta = 7.43$ (Td, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 8.1, ⁴J₂₋₄ = 1.9) ; $\delta = 5.59$ (d, 1H, H₉, ³J₉₋₅ = 1.7) ; $\delta = 5.32$ (m, 1H, H₅) ; $\delta = 4.01$ (d, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 4.0) ; $\delta = 3.60$ (s, 3H, H₁₀) ; $\delta = 3.40$ (s, 3H, H₁₀) ; $\delta = 2.57$ (m, 1H, H₇) ; $\delta = 1.22$ (d, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 1.7) ; $\delta = 1.01$ (d, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 1.7).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant CDCl₃) :

$\delta = 160.9, 159.3, 149.4, 134.4, 127.2, 126.3, 120.7, 101.3, 76.2, 65.6, 57.7, 57.3, 29.7, 29.6, 19.5, 16.6.$

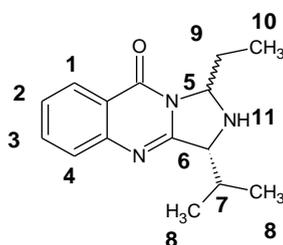
HPLC préparative chirale colonne AD :

ChiralPak AD, Hexane 95%/Isopropanol 5%, 1.0 mL/mn, 225 nm



Retention Time (min)	% Area
13.355	100.00

(3*R*)-1-Ethyl-3-(propan-2-yl)-1,3-dihydroimidazo [5,1-*b*]quinazolin-9-one (**159**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O
Masse Molaire	257.33 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	76%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : CDCl₃) :

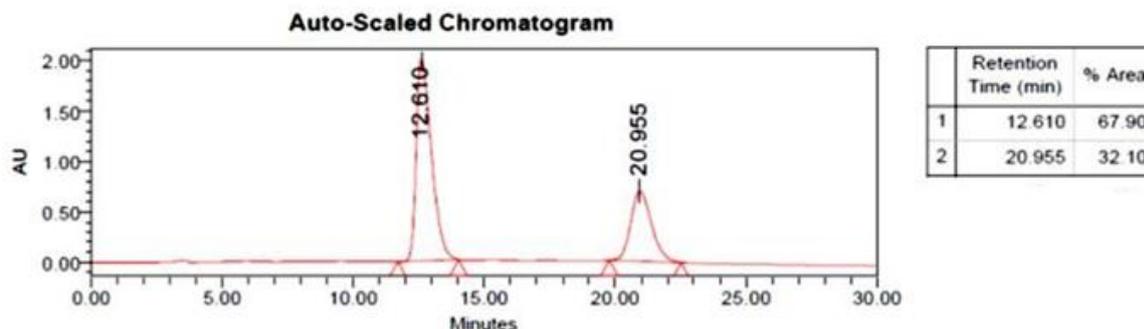
$\delta = 8.28$ (m, 1H, H₁) ; $\delta = 7.80-7.60$ (m, 2H, H₃, H₄) ; $\delta = 7.44$ (m, 1H, H₂) ; $\delta = 5.44$ (Dd, 0.65H, H₅, ³J₅₋₉ = 8.2, ⁴J₅₋₁₁ = 2.6) ; $\delta = 5.30$ (Dd, 1H, H₅, ³J₅₋₉ = 8.2, ⁴J₅₋₁₁ = 2.4) ; $\delta = 4.26$ (d, 0.65H, H₆, ³J₆₋₇ = 3.65) ; $\delta = 4.07$ (d, 1H, H₆, ³J₆₋₇ = 4.95) ; $\delta = 2.44-1.88$ (m, 3H, H₇, H₉) ; $\delta = 1.30-0.99$ (m, 6.8H, H₈, H₁₀) ; $\delta = 0.90$ (d, 2.2H, H₈, ³J₈₋₇ = 7.0).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant CDCl₃) :

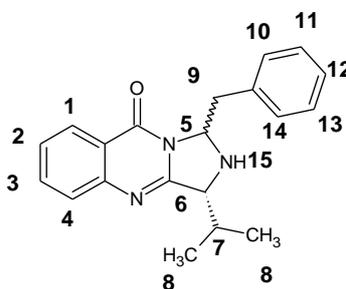
$\delta = 160.5, 160.0, 159.1, 149.6, 134.2, 134.1, 127.2, 127.1, 126.5, 126.4, 126.3, 126.2, 121.1, 20.9, 65.7, 65.4, 30.9, 29.7, 26.9, 26.7, 26.3, 19.8, 19.5, 17.3, 16.3, 8.6, 8.3$.

HPLC préparative chirale colonne AD :

ChiralPak AD, Hexane 90%/Isopropanol 10%, 1.0 mL/mn, 225 nm



(3*R*)-1-Benzyl-3-(propan-2-yl)-1,3-dihydroimidazo [5,1-*b*]quinazolin-9-one (**160**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O
Masse Molaire	319.4 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	59%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : CDCl₃) :

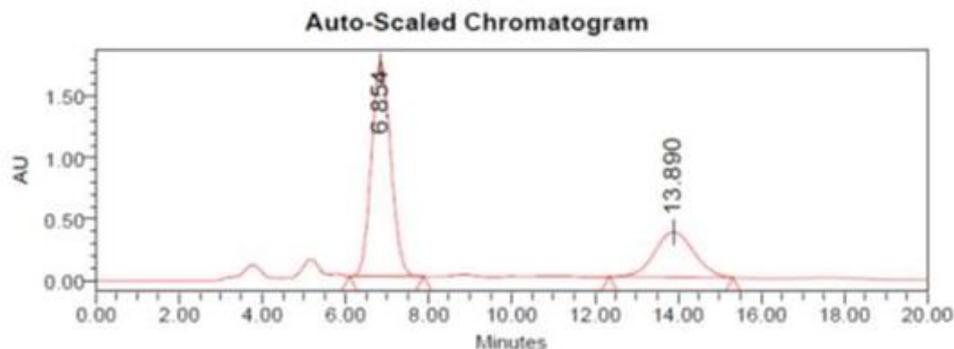
$\delta = 8.36$ (m, 1H, H₁) ; $\delta = 7.80-7.60$ (m, 2H, H₃, H₄) ; $\delta = 7.50$ (m, 1H, H₂) ; $\delta = 7.30-7.10$ (m, 5H, H₁₀, H₁₁, H₁₂) ; $\delta = 5.74$ (Dd, 0.7H, H₅, ³J₅₋₉ = 5.9, ⁴J₅₋₁₅ = 3.1) ; $\delta = 5.55$ (Dd, 0.3H, H₅, ³J₅₋₉ = 6.7, ⁴J₅₋₁₅ = 3.1) ; $\delta = 4.04$ (d, 0.3H, H₆, ³J₆₋₇ = 4.4) ; $\delta = 3.88$ (d, 0.7H, H₆, ³J₆₋₇ = 3.7) ; $\delta = 3.71-3.21$ (m, 2H, H₉) ; $\delta = 2.35$ (m, 1H, H₇) ; $\delta = 1.08$ (d, 3H, H₈, ³J₈₋₇ = 6.9) ; $\delta = 0.86$ (d, 1H, H₈, ³J₈₋₇ = 6.7).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant CDCl₃) :

$\delta = 161.0, 160.2, 159.0, 158.9, 149.5, 149.4, 135.4, 135.2, 134.3, 130.1, 130.0, 128.7, 128.6, 128.5, 127.3, 127.2, 127.1, 126.9, 126.5, 126.4, 121.1, 120.9, 75.6, 75.6, 65.5, 38.8, 38.7, 30.8, 30.4, 29.7, 19.6, 19.5, 16.6, 16.2.$

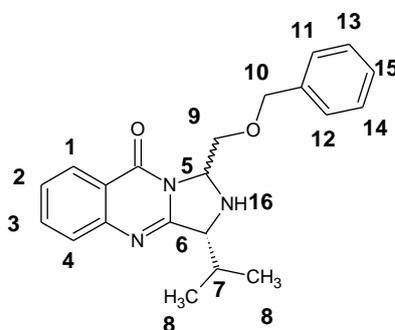
HPLC préparative chirale colonne AD :

ChiralPak ODI, Hexane 95%/Isopropanol 5%, 1.0 mL/mn, 225 nm



	Retention Time (min)	% Area
1	6.854	70.16
2	13.890	29.84

(3R)-1-(Benzyloxymethyl)-3-(propan-2-yl)-1,3-dihydroimidazo [5,1-b]quinazolin-9-one (**161**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂
Masse Molaire	349.43 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	52%
Point de fusion	88°C

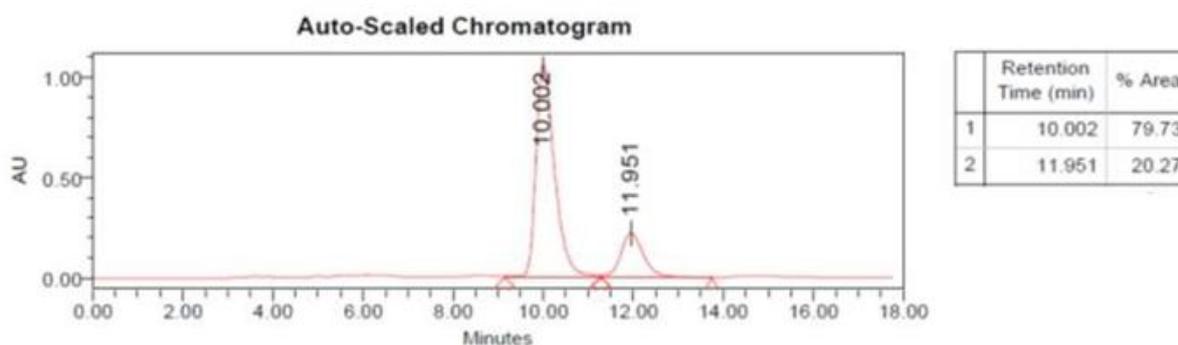
Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : CDCl₃):

$\delta = 8.26$ (m, 1H, H₁) ; $\delta = 7.80-7.65$ (m, 2H, H₃, H₄) ; $\delta = 7.46$ (m, 1H, H₂) ; $\delta = 7.30-7.10$ (m, 5H, H₁₁, H₁₃, H₁₅) ; $\delta = 5.54$ (m, 1H, H₅) ; $\delta = 5.32$ (m, 1H, H₅) ; $\delta = 4.64$ (Dd, 0.2H, H₉, ³J₉₋₅ = 10.5, ⁴J₉₋₁₆ = 3.2) ; $\delta = 4.55-4.45$ (m, 2H, H₁₀) ; $\delta = 4.39$ (d, 0.8H, H₆, ³J₆₋₇ = 3.3) ; $\delta = 4.26$ (Dd, 0.8H, H₉, ³J₉₋₅ = 10.4, ⁴J₉₋₁₆ = 3.3) ; $\delta = 4.05$ (d, 0.2H, H₆, ³J₆₋₇ = 3.85) ; $\delta = 3.98$ (Dd, 0.2H, H₉, ³J₉₋₅ = 10.5, ⁴J₉₋₁₆ = 2.0) ; $\delta = 3.87$ (Dd, 0.8H, H₉, ³J₉₋₅ = 10.4, ⁴J₉₋₁₆ = 2.15) ; $\delta = 2.39$ (m, 1H, H₇) ; $\delta = 1.23$ (d, 0.5H, H₈, ³J₈₋₇ = 6.7) ; $\delta = 1.14$ (d, 2.5H, H₈, ³J₈₋₇ = 6.8) ; $\delta = 1.00$ (d, 0.5H, H₈, ³J₈₋₇ = 6.8) ; $\delta = 0.89$ (d, 2.5H, H₈, ³J₈₋₇ = 6.8).

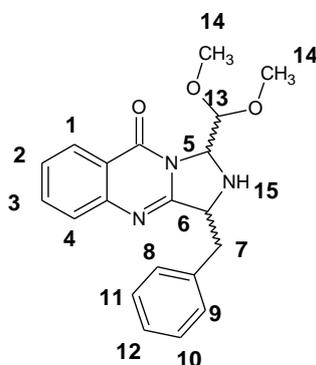
Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant CDCl₃) :

$\delta = 161.0, 160.2, 159.6, 159.3, 149.6, 149.5, 137.6, 137.5, 134.3, 134.2, 128.4, 127.8, 127.6, 127.5, 127.2, 127.1, 126.4, 126.3, 126.2, 121.0, 120.8, 75.2, 74.9, 73.5, 73.4, 68.3, 66.9, 65.5, 31.5, 29.7, 29.5, 19.7, 19.6, 16.6, 16.3.$

HPLC préparative chirale colonne AD :



3-Benzyl-1-(dimethoxymethyl)-1,3-dihydroimidazo [5,1-*b*]quinazolin-9-one (**162**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃
Masse Molaire	351.4 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	91%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : CDCl₃) :

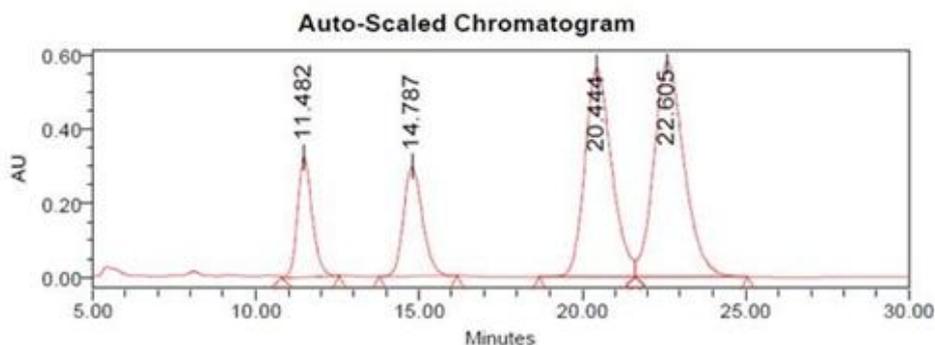
$\delta = 8.29$ (d, 1H, H_1 , $^3J_{1-2} = 8.6$) ; $\delta = 7.85-7.72$ (m, 2H, H_3, H_4) ; $\delta = 7.49$ (Td, 1H, H_2 , $^3J_{2-3} = 8.15$, $^4J_{2-4} = 2.15$) ; $\delta = 7.40-7.20$ (m, 5H, H_8, H_{10}, H_{12}) ; $\delta = 5.45$ (m, 0.8H, H_5) ; $\delta = 5.38$ (m, 0.2H, H_5) ; $\delta = 5.29$ (d, 0.8H, H_{13} , $^3J_{13-5} = 1.7$) ; $\delta = 4.89$ (d, 0.2H, H_{13} , $^3J_{13-5} = 1.7$) ; $\delta = 4.85$ (Dd, 0.2H, H_6 , $^3J_{6-7} = 6.9$, $^4J_{6-15} = 4.5$) ; $\delta = 4.48$ (Dd, 0.8H, H_6 , $^3J_{6-7} = 9.2$, $^4J_{6-15} = 3.7$) ; $\delta = 3.65-3.20$ (m, 8H, H_7, H_{14}).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant CDCl₃) :

$\delta = 160.5, 159.1, 149.4, 137.1, 136.7, 134.5, 129.7, 129.4, 128.7, 127.3, 127.1, 126.8, 126.5, 120.7, 120.5, 103.7, 101.1, 75.9, 74.2, 62.3, 62.0, 58.0, 57.5, 57.1, 57.0, 39.1, 38.9$.

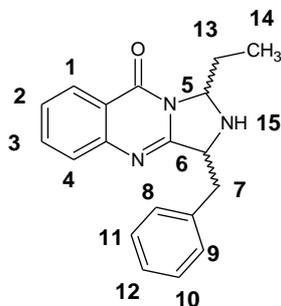
HPLC préparative chirale colonne AD :

ChiralPak AD, Hexane 80%/Isopropanol 20%, 1.0 mL/mn, 225 nm



	Retention Time (min)	% Area
1	11.482	11.06
2	14.787	12.97
3	20.444	35.00
4	22.605	40.97

3-Benzyl-1-ethyl-1,3-dihydroimidazo[5,1-*b*]quinazolin-9-one (**163**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O
Masse Molaire	305.37 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	55%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : CDCl₃) :

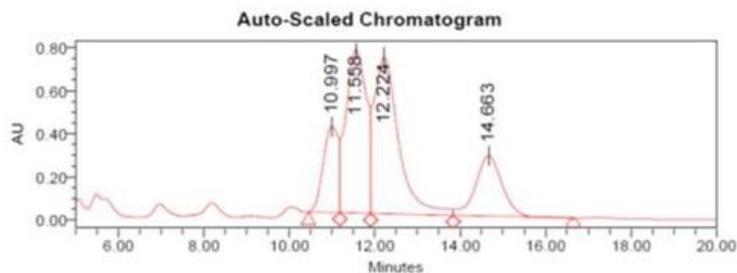
$\delta = 8.30$ (d, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.9) ; $\delta = 7.80-7.65$ (m, 2H, H₃, H₄) ; $\delta = 7.44$ (m, 1H, H₂) ; $\delta = 7.30-7.10$ (m, 5H, H₈, H₁₀, H₁₂) ; $\delta = 5.25$ (m, 1H, H₅) ; $\delta = 4.58$ (Dd, 0.7H, H₆, ³J₆₋₇ = 6.75, ⁴J₆₋₁₅ = 4.45) ; $\delta = 4.43$ (Dd, 0.2H, H₆, ³J₆₋₇ = 7.85, ⁴J₆₋₁₅ = 4.05) ; $\delta = 3.50-3.20$ (m, 2H, H₇) ; $\delta = 2.20-1.70$ (m, 2H, H₁₃) ; $\delta = 0.96$ (t, 2H, H₁₄, ³J₆₋₇ = 7.6) ; $\delta = 0.78$ (t, 1H, H₁₄, ³J₆₋₇ = 7.6).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant CDCl₃):

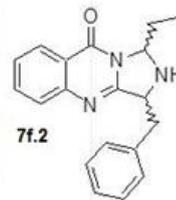
$\delta = 160.3, 159.8, 159.0, 158.8, 149.4, 149.3, 137.1, 136.3, 134.2, 129.7, 129.6, 129.5, 128.7, 128.6, 127.2, 127.1, 127.0, 126.9, 126.5, 126.4, 121.0, 120.9, 76.2, 61.7, 60.9, 39.3, 37.6, 26.4, 26.1, 9.1, 7.7$.

HPLC préparative chirale colonne AD :

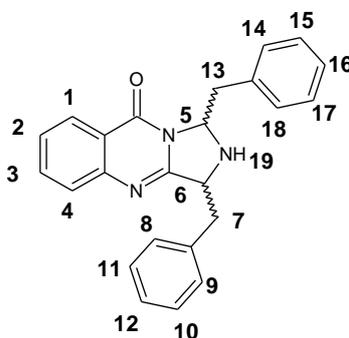
ChiralPak AD, Hexane 70%/Isopropanol 30%, 1.0 mL/mn, 225 nm



Retention Time (min)	% Area	
1	10.997	12.75
2	11.558	32.89
3	12.224	38.48
4	14.663	15.88



1,3-Dibenzyl-1,3-dihydroimidazo[5,1-*b*]quinazolin-9-one (**164**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O
Masse Molaire	367.44 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	63%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : CDCl₃) :

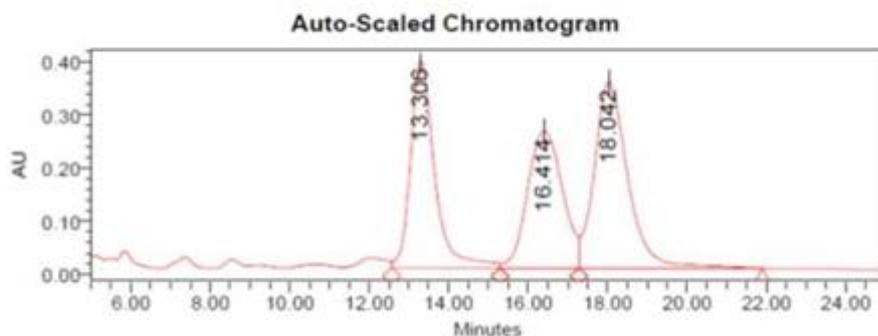
$\delta = 8.37$ (d, 1H, H_1 , $^3J_{1-2} = 7.95$) ; $\delta = 7.80-7.65$ (m, 2H, H_3 , H_4) ; $\delta = 7.53$ (m, 1H, H_2) ; $\delta = 7.40-7.10$ (m, 10H, H_8 , H_{10} , H_{12} , H_{14} , H_{15} , H_{16}) ; $\delta = 5.56$ (m, 1H, H_5) ; $\delta = 4.43$ (Dd, 0.3H, H_6 , $^3J_{6-7} = 8.45$, $^4J_{6-19} = 4.05$) ; $\delta = 4.12$ (Dd, 0.7H, H_6 , $^3J_{6-7} = 6.95$, $^4J_{5-15} = 5.1$) ; $\delta = 3.56$ (d, 0.3H, H_7 , $^3J_{7-6} = 13.8$) ; $\delta = 3.60-3.00$ (m, 3.7H, H_7 , H_{13}).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant CDCl₃) :

$\delta = 160.7, 160.0, 158.9, 158.8, 149.4, 149.4, 149.3, 136.4, 136.3, 135.6, 134.4, 130.1, 130.0, 129.5, 129.4, 128.7, 128.6, 128.5, 127.3, 127.1, 127.05, 127.0, 126.6, 121.1, 120.9, 76.1, 75.3, 61.7, 60.7, 39.3, 39.2, 38.8, 37.7$.

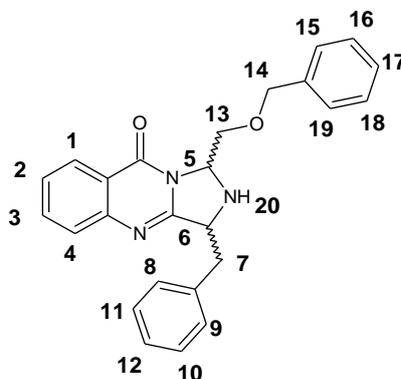
HPLC préparative chirale colonne AD :

MD09, ChiralPak AD, Hexane 70%/Isopropanol 30%, 1.0 mL/min, 225 nm



	Retention Time (min)	% Area
1	13.306	31.24
2	16.414	29.86
3	18.042	38.90

3-Benzyl-1-(benzyloxymethyl)-1,3-dihydroimidazo [5,1-*b*]quinazolin-9-one (**165**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₂
Masse Molaire	397.47 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	79%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : CDCl₃) :

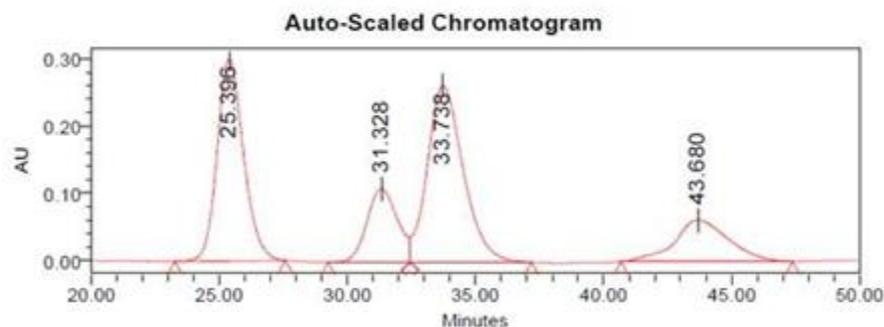
$\delta = 8.26$ (Dd, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.6, ⁴J₁₋₃ = 1.0) ; $\delta = 7.80-7.65$ (m, 2H, H₃, H₄) ; $\delta = 7.50$ (Td, 1H, H₂, ³J₂₋₃ = 7.6, ⁴J₂₋₄ = 1.3) ; $\delta = 7.40-7.10$ (m, 10H, H₈, H₁₀, H₁₂, H₁₅, H₁₆, H₁₇) ; $\delta = 5.37$ (m, 1H, H₅) ; $\delta = 4.81$ (Dd, 0.7H, H₆, ³J₆₋₇ = 6.9, ⁴J₆₋₂₀ = 4.45) ; $\delta = 4.81$ (Dd, 0.7H, H₆, ³J₆₋₇ = 6.9, ⁴J₆₋₂₀ = 4.45) ; $\delta = 4.60-4.40$ (m, 2.6H, H₆, H₁₃, H₁₄) ; $\delta = 4.20-3.80$ (m, 1.7H, H₁₄) ; $\delta = 3.50-3.10$ (m, 2H, H₇).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant CDCl₃) :

$\delta = 160.0, 159.3, 149.5, 137.4, 136.9, 136.5, 134.3, 129.6, 129.4, 128.7, 128.3, 128.0, 127.7, 127.5, 127.2, 127.0, 126.5, 121.0, 120.8, 75.3, 74.0, 73.4, 68.8, 66.9, 61.9, 61.6, 38.4, 38.3, 29.7$.

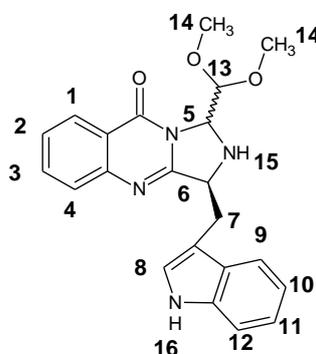
HPLC préparative chirale colonne AD :

MD10, ChiralPak AD, Hexane 90%/Isopropanol 10%, 1.0 mL/min, 225 nm



	Retention Time (min)	% Area
1	25.396	32.87
2	31.328	13.94
3	33.738	39.31
4	43.680	13.88

(3S)-1-(Dimethoxymethyl)-3-[(1H-indol-3-yl) methyl]-1,3-dihydroimidazo [5,1-b]quinazolin-9-one (**166**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₃
Masse Molaire	390.44 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	56%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant CDCl₃) :

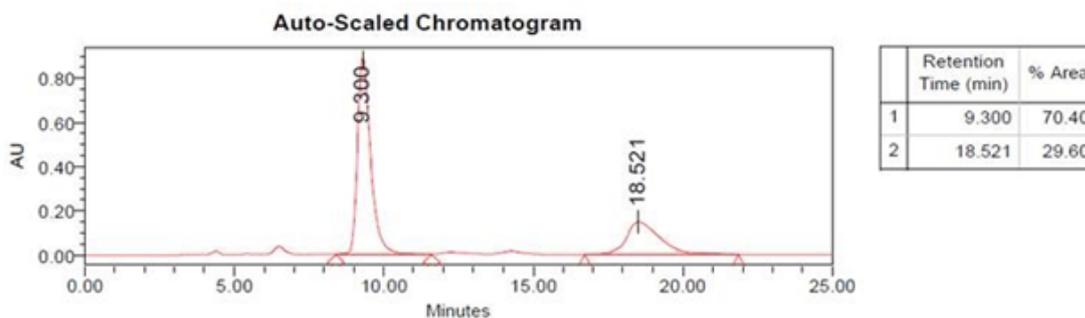
$\delta = 8.29$ (m, 1H, H₁) $\delta = 7.90-7.80$ (m, 2H, H₃, H₄) ; $\delta = 7.69$ (d, 1H, H₁₂, ³J₁₂₋₁₁ = 7.65) ; $\delta = 7.50$ (m, 1H, H₂) ; $\delta = 7.40-7.00$ (m, 4H, H₈, H₉, H₁₀, H₁₁) ; $\delta = 5.45$ (m, 0.3H, H₅) ; $\delta = 5.30$ (m, 1H, H₅, H₁₃) ; $\delta = 4.89$ (m, 0.7H, H₆) ; $\delta = 4.83$ (m, 0.7H, H₁₃) ; $\delta = 4.57$ (m, 0.3H, H₆) ; $\delta = 3.46-3.61$ (m, 5H, H₁₄, H₁₃, H₇) ; $\delta = 3.30$ (s, 2.1H, H₁₄) ; $\delta = 3.24$ (s, 0.9H, H₁₄) ; $\delta = 2.72$ (s, 0.3H, H₁₄) ; $\delta = 2.59$ (s, 0.7H, H₁₄).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant CDCl₃) :

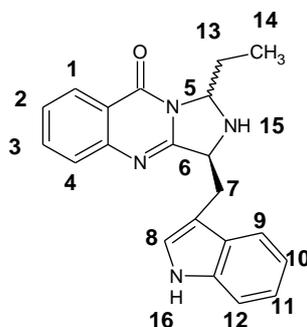
$\delta = 160.0, 159.9, 149.5, 136.0, 134.4, 127.9, 127.6, 127.3, 127.1, 126.5, 123.5, 123.3, 122.1, 120.7, 120.5, 119.7, 119.5, 119.1, 119.0, 111.1, 109.9, 103.9, 101.1, 76.0, 74.4, 62.3, 61.2, 58.0, 57.4, 57.1, 56.8, 28.9, 27.5$.

HPLC préparative chirale colonne AD :

ChiralPak AD, Hexane 70%/Isopropanol 30%, 1.0 mL/mn, 225 nm



(3S)-1-Ethyl-3-[(1*H*-indol-3-yl) methyl]-1,3-dihydroimidazo [5,1-*b*]quinazolin-9-one (**167**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O
Masse Molaire	344.41 g/mol
Aspect	Solide jaune
Rendement	56%
Point de fusion	56°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant CDCl₃) :

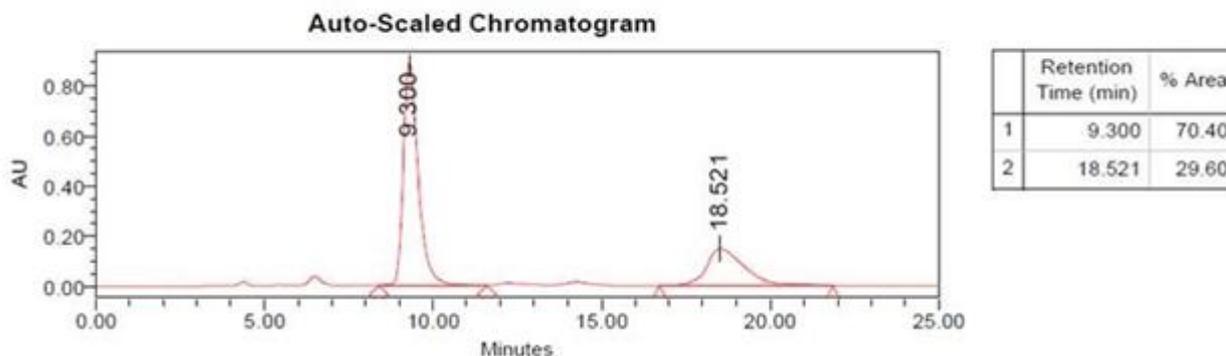
$\delta = 8.28$ (m, 1H, H₁) ; $\delta = 7.79-7.85$ (m, 2H, H₃, H₄) ; $\delta = 7.71$ (m, 1H, H₁₂) ; $\delta = 7.48$ (m, 1H, H₂) ; $\delta = 7.40-7.00$ (m, 4H, H₈, H₉, H₁₀, H₁₁) ; $\delta = 5.25$ (m, 0.3H, H₅) ; $\delta = 5.18$ (m, 0.7H, H₅) ; $\delta = 4.67$ (t, 0.7H, H₆, ³J₆₋₇ = 4.75) ; $\delta = 4.49$ (t, 0.3H, H₆, ³J₆₋₇ = 6.05) ; $\delta = 3.58$ (m, 2H, H₇) ; $\delta = 2.20$ (m, 1H, H₁₃) ; $\delta = 1.26-1.85$ (m, 2H, H₁₃) ; $\delta = 0.99$ (t, 2.1H, H₁₄, ³J₆₋₇ = 7.45) ; $\delta = 0.55$ (m, 2H, H₇, ³J₆₋₇ = 7.45).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant CDCl₃) :

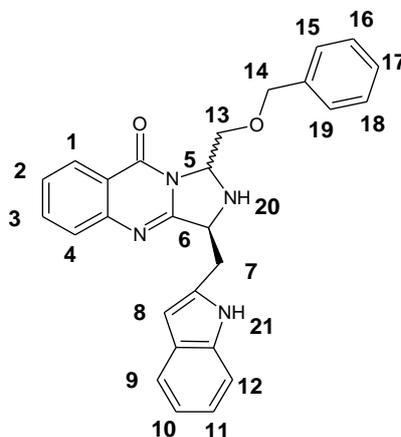
$\delta = 160.6, 159.9, 159.7, 159.3, 149.5, 149.4, 136.1, 136.0, 134.3, 128.0, 127.1, 127.0, 126.5, 126.4, 123.7, 123.5, 122.2, 120.9, 119.7, 118.7, 111.3, 109.3, 76.9, 76.2, 61.2, 60.9, 27.9, 26.3, 9.4, 7.1.$

HPLC préparative chirale colonne AD :

ChiralPak AD, Hexane 70%/Isopropanol 30%, 1.0 mL/mn. 225 nm



(3S)-1-(Benzyloxymethyl)-3-[(1*H*-indol-3-yl) methyl]-1,3-dihydroimidazo [5,1-*b*]quinazolin-9-one (**169**) .



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O ₂
Masse Molaire	436.51 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	70%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant CDCl₃) :

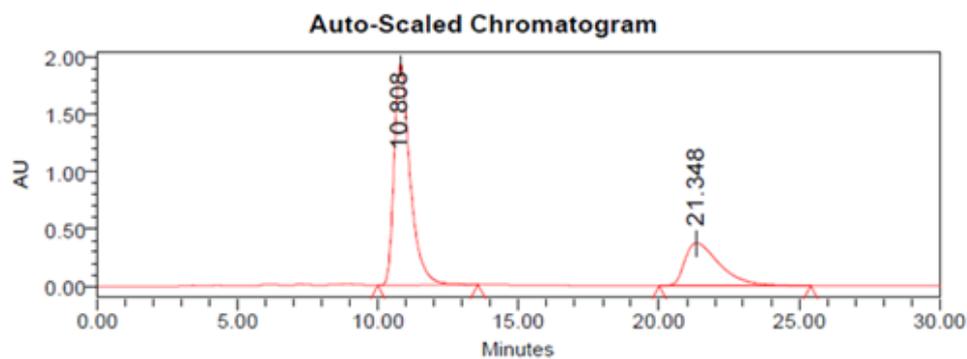
$\delta = 8.28$ (m, 1H, H₁) ; $\delta = 7.85-7.79$ (m, 2H, H₃,H₄) ; $\delta = 7.73$ (m, 1H, H₁₂) ; $\delta = 7.48$ (m, 1H, H₂) ; $\delta = 7.40-7.00$ (m, 9H, H₈, H₉,H₁₀,H₁₁,H₁₅,H₁₆,H₁₇) ; $\delta = 5.32$ (m, 1H, H₅) ; $\delta = 4.87$ (m, 1H, H₆) ; $\delta = 4.50-4.40$ (m, 2H, H₁₄) ; $\delta = 4.25$ (d, 0.3H, H₁₂, ³J₁₃₋₅ = 4.7) ; $\delta = 4.04$ (d, 0.7H, H₁₂, ³J₁₃₋₅ = 4.7) ; $\delta = 3.77$ (m, 1H, H₁₃) ; $\delta = 3.65-3.45$ (m, 2H, H₇).

Résonance magnétique nucléaire ^{13}C (solvant CDCl_3) :

$\delta = 159.9, 149.6, 137.5, 136.0, 134.3, 128.3, 127.9, 127.8, 127.4, 127.2, 127.1, 126.5, 126.3, 123.5, 123.3, 122.3, 122.2, 120.8, 119.8, 119.6, 118.8, 111.2, 109.7, 75.5, 73.9, 73.4, 73.2, 69.4, 66.5, 61.9, 61.1, 29.7, 27.0.$

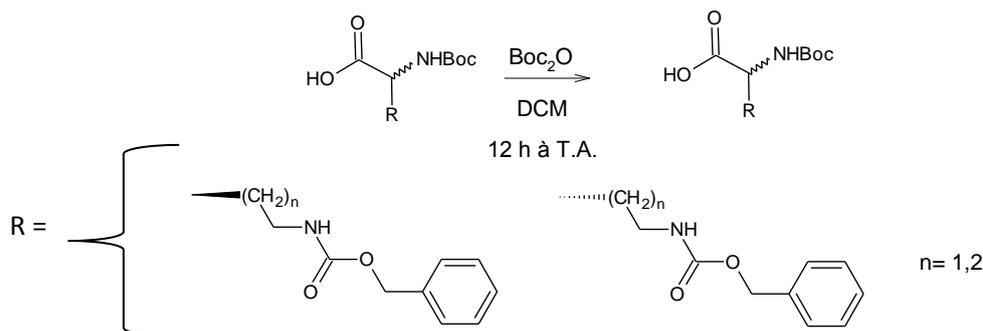
HPLC préparative chirale colonne AD :

ChiralPak AD, Hexane 70%/Isopropanol 30%, 1.0 mL/mn, 225 nm



	Retention Time (min)	% Area
1	10.808	70.18
2	21.348	29.82

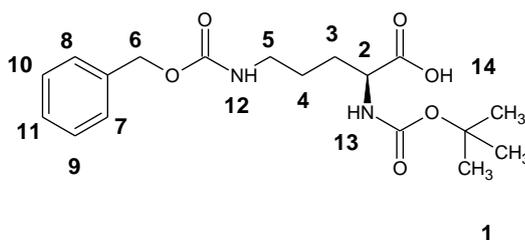
Protection des acides aminés.



Protocole :

3.76 mmoles (1 éq.) d'acide aminé et 1.1 équivalent (4.14 mmoles) de K_2CO_3 sont solubilisés dans un mélange de 10 ml de dioxane et de 10 ml d'eau. A cette solution, est ajouté goutte à goutte 1.1 équivalents (4.14 mmoles) du di-tertbutyldicarbonate solubilisés dans 10 ml de dioxane. L'addition est effectuée à température ambiante sur durée d'une heure. Le mélange est laissé sous agitation une nuit. Le dioxane est évaporé et la phase aqueuse est acidifiée par ajout goutte à goutte d'une solution d'HCl 1N. Le précipité est extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les différentes phases organiques sont réunies, séchées, filtrées et évaporées.

Boc-L-Orn(Z)-OH pentanoïque (170).



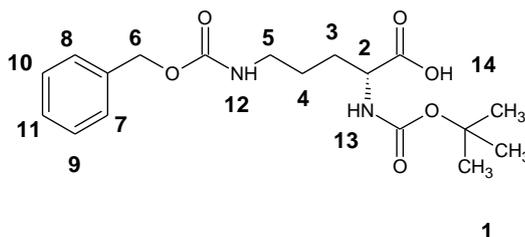
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$
Masse Molaire	366.41 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	75%

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : CDCl_3) :

$\delta = 7.40\text{-}7.25$ (m, 5H, $\text{H}_7, \text{H}_9, \text{H}_{10}$) ; $\delta = 5.01$ (s, 2H, H_6) ; $\delta = 3.72$ (m, 1H, H_2) ; $\delta = 3.20$ (m, 1H, H_5) ; $\delta = 1.97\text{-}1.50$ (m, 4H, H_3, H_4) ; $\delta = 1.44$ (s, 9H, H_1) .

Boc-D-Orn(Z)-OH (**171**).



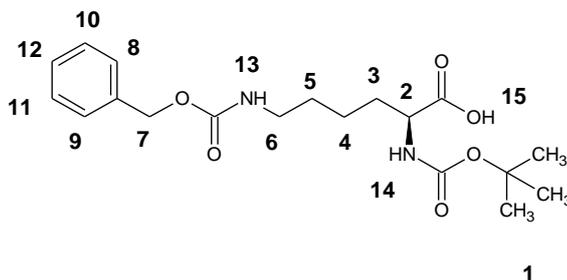
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₆
Masse Molaire	366.41 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	90%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : CDCl₃) :

$\delta = 7.45-7.25$ (m, 5H, H₇, H₉, H₁₀) ; $\delta = 5.00$ (s, 2H, H₆) ; $\delta = 3.83$ (m, 1H, H₂) ; $\delta = 2.97$ (m, 1H, H₅) ; $\delta = 1.77-1.40$ (m, 4H, H₃, H₄) ; $\delta = 1.38$ (s, 9H, H₁)

Boc-L-Lys(Z)-OH (**172**).



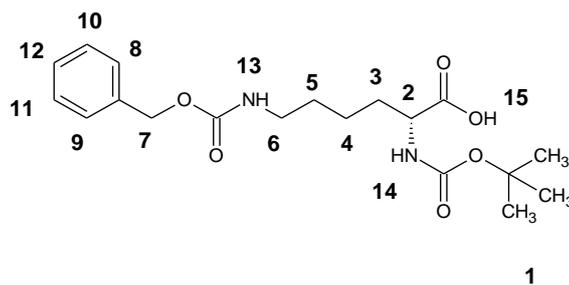
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₆
Masse Molaire	380.44 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	80%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : CDCl₃) :

$\delta = 7.43-7.26$ (m, 5H, H₈, H₁₀, H₁₂) ; $\delta = 5.11$ (s, 2H, H₇) ; $\delta = 4.30$ (m, 1H, H₂) ; $\delta = 3.20$ (m, 1H, H₆) ; $\delta = 1.97-1.28$ (m, 15H, H₁, H₃, H₄, H₅)

Boc-D-Lys(Z)-OH (**173**).



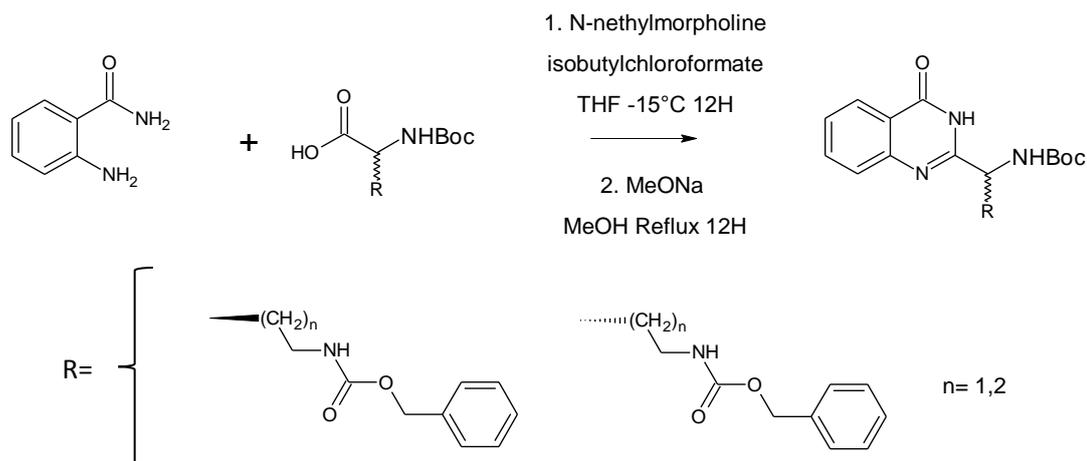
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₆
Masse Molaire	380.44 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	97%

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : CDCl₃) :

$\delta = 7.42-7.26$ (m, 5H, H₈, H₁₀, H₁₂) ; $\delta = 5.01$ (s, 2H, H₇) ; $\delta = 4.50$ (m, 1H, H₂) ; $\delta = 3.00$ (m, 1H, H₆) ; $\delta = 1.97-1.28$ (m, 15H, H₁, H₃, H₄, H₅).

Cyclisation en quinazolinone.

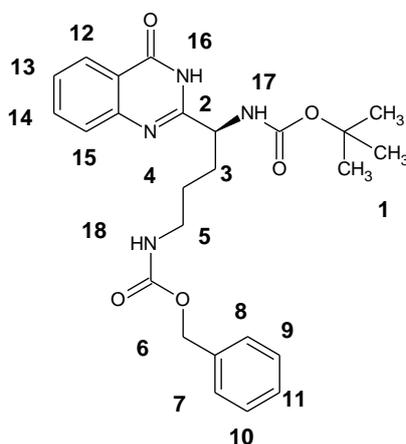


Protocole :

16.7 mmoles (1 eq) d'acide aminé protégé et 18.4 mmoles (1.1eq) de N-methylmorpholine sont solubilisées dans 20 mL de THF. A ce mélange, est ajoutée goutte à goutte une solution de 18.4 mmoles (1.1eq) d'isobutylchloroformate dans 10 mL de THF à -15°C sous atmosphère inerte. La solution est agitée une heure. 16.7 mmoles (1eq) d'antranilate dans 20 mL de THF sont ajoutées goutte à goutte à la solution. Le mélange est porté à reflux 12 heures.

Après disparition des produits de départ, 33.4 mmoles de MeONa dans 20 mL de méthanol sont ajoutées à la solution, le milieu est porté au reflux 4 heures, puis évaporé, repris dans l'eau et acidifié avec une solution saturée d'acide oxalique. Le produit d'intérêt précipite, et est filtré, lavé avec de l'eau et séché au dessiccateur.

2-[(1S)-(N-terbutoxycarbonylamino)-2-benzoxycarbonylaminoethyl]-quinazolin-4-(3H)-one (**174**).



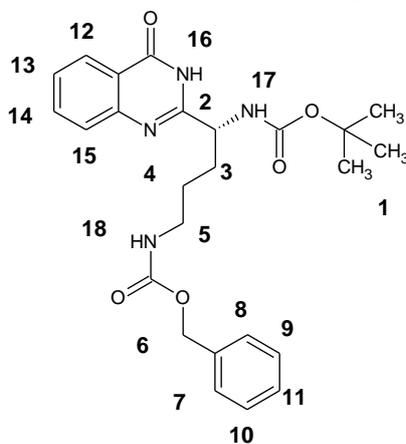
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₅
Masse Molaire	466.53 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	75%
Point de fusion	134°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.10$ (d, 1H, H_{12} , $^3J_{12-13} = 7.6$) ; $\delta = 7.78$ (t, 1H, H_{14} , $^3J_{14-13} = 7.3$) ; $\delta = 7.60$ (d, 1H, H_{15} , $^3J_{15-14} = 7.6$) ; $\delta = 7.49$ (t, 1H, H_{13} , $^3J_{13-14} = 7.4$) ; $\delta = 7.40-7.10$ (m, 7H, H_7 , H_9 , H_{11} , H_{17} , H_{18}) ; $\delta = 4.98$ (s, 2H, H_6) ; $\delta = 4.38$ (m, 2H, H_2) ; $\delta = 2.99$ (m, 2H, H_5) ; $\delta = 1.8-1.1$ (m, 13H, H_1 , H_3 , H_4)

2-[(1R)-(N-terbutoxycarbonylamino)-2-benzoxycarbonylamino]butyl]-quinazolin-4-(3H)-one (**175**).



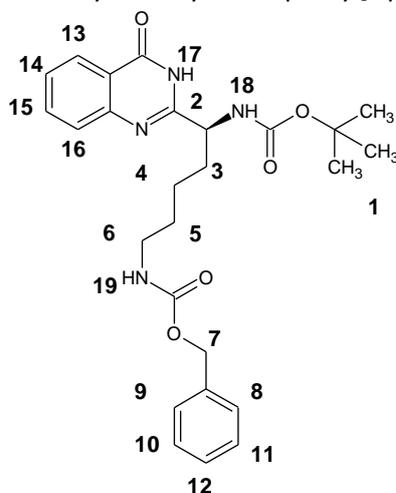
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$
Masse Molaire	466.53 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	78%
Point de fusion	160°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.09$ (d, 1H, H_{12} , $^3J_{12-13} = 7.6$) ; $\delta = 7.79$ (t, 1H, H_{14} , $^3J_{14-13} = 7.3$) ; $\delta = 7.60$ (d, 1H, H_{15} , $^3J_{15-14} = 7.6$) ; $\delta = 7.49$ (t, 1H, H_{13} , $^3J_{13-14} = 7.4$) ; $\delta = 7.40-7.10$ (m, 7H, H_7 , H_9 , H_{11} , H_{17} , H_{18}) ; $\delta = 4.98$ (s, 2H, H_6) ; $\delta = 4.38$ (m, 2H, H_2) ; $\delta = 2.99$ (m, 2H, H_5) ; $\delta = 1.8-1.1$ (m, 13H, H_1 , H_3 , H_4)

2-[(1S)-(N-terbutoxycarbonylamino)-2-benzoxycarbonylamino]pentyl]-quinazolin-4-(3H)-one (**176**).

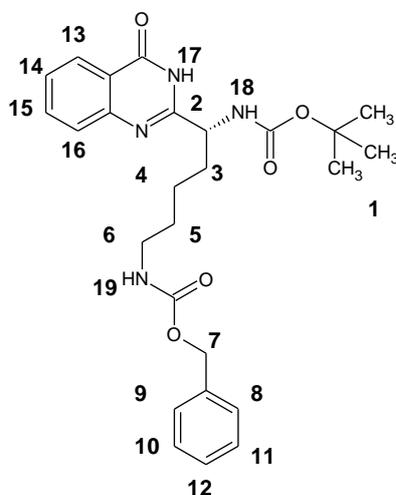


Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₅
Masse Molaire	480.56 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	75%
Point de fusion	143°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.09$ (d, 1H, H₁₃, ³J₁₃₋₁₄ = 7.6) ; $\delta = 7.78$ (t, 1H, H₁₅, ³J₁₅₋₁₄ = 7.3) ; $\delta = 7.60$ (d, 1H, H₁₄, ³J₁₄₋₁₃ = 7.6) ; $\delta = 7.47$ (t, 1H, H₁₆, ³J₁₆₋₁₅ = 7.4) ; $\delta = 7.40-7.10$ (m, 7H, H₈, H₁₀, H₁₂, H₁₈, H₁₉) ; $\delta = 4.97$ (s, 2H, H₇) ; $\delta = 4.38$ (m, 2H, H₂) ; $\delta = 2.97$ (m, 2H, H₆) ; $\delta = 1.70$ (m, 2H, H₃) ; $\delta = 1.5-1.1$ (m, 13H, H₁, H₄, H₅).

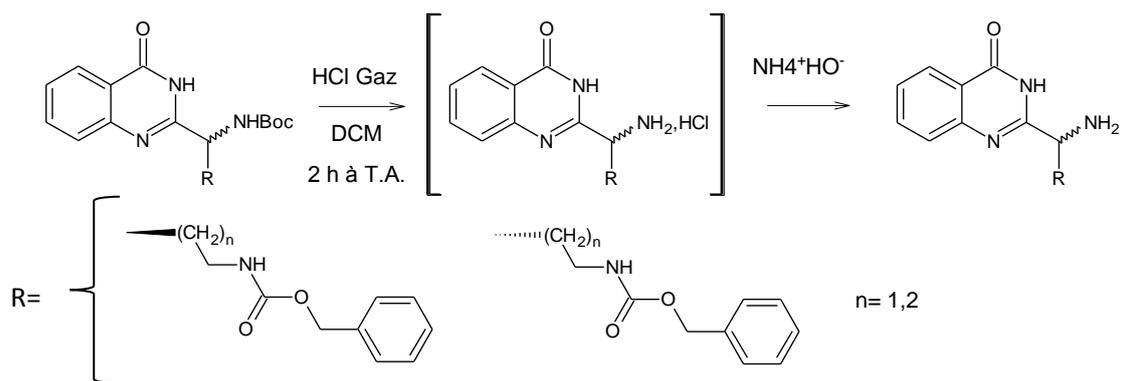
2-[(1*R*)-(N-terbutoxycarbonylamino)-2-benzoxycarbonylamino]pentyl]-quinazolin-4-(3*H*)-one (**177**).**Caractérisation de la molécule :**

Formule Brute	C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₅
Masse Molaire	480.56 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	75%
Point de fusion	145°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.10$ (d, 1H, H₁₃, ³J₁₃₋₁₄ = 7.6) ; $\delta = 7.78$ (t, 1H, H₁₅, ³J₁₅₋₁₄ = 7.3) ; $\delta = 7.60$ (d, 1H, H₁₄, ³J₁₄₋₁₃ = 7.6) ; $\delta = 7.47$ (t, 1H, H₁₆, ³J₁₆₋₁₅ = 7.4) ; $\delta = 7.40-7.10$ (m, 7H, H₈, H₁₀, H₁₂, H₁₈, H₁₉) ; $\delta = 4.97$ (s, 2H, H₇) ; $\delta = 4.38$ (m, 2H, H₂) ; $\delta = 2.97$ (m, 2H, H₆) ; $\delta = 1.70$ (m, 2H, H₃) ; $\delta = 1.5-1.1$ (m, 13H, H₁, H₄, H₅)

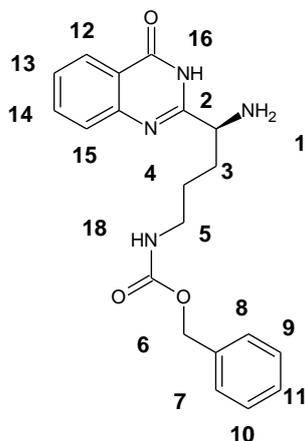
Déprotection du groupement Boc.



Protocole :

30 mmoles (1 éq.) de composé protégé par le groupement Boc sont solubilisées dans 100 mL de dichlorométhane puis un léger courant d'acide chlorhydrique gazeux est barboté dans la solution pendant 5 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite placé sous atmosphère inerte d'azote et agité 12 heures à température ambiante. Le dichlorométhane est évaporé et le résidu est recristallisé dans l'éthanol, filtré et séché au dessiccateur.

2-[1S-amino-2-(benzyloxycarbonyl-3-aminobutyl)]-quinazolin-4-(3H)-one (**178**).



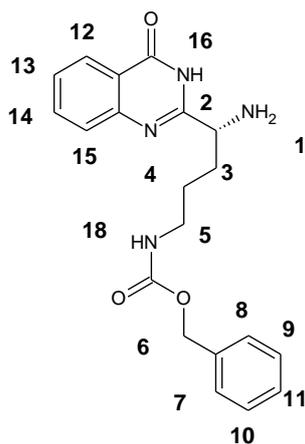
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₃
Masse Molaire	366.41 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	80%
Point de fusion	128°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.11$ (d, 1H, H_{12} , $^3J_{12-13} = 7.6$) ; $\delta = 7.82$ (t, 1H, H_{14} , $^3J_{14-13} = 7.3$) ; $\delta = 7.65$ (d, 1H, H_{15} , $^3J_{15-14} = 7.6$) ; $\delta = 7.52$ (t, 1H, H_{13} , $^3J_{13-14} = 7.4$) ; $\delta = 7.35-7.20$ (m, 5H, H_7 , H_9 , H_{11}) ; $\delta = 4.98$ (s, 2H, H_6) ; $\delta = 3.95$ (t, 2H, H_2 , $^3J_{2-3} = 6.4$) ; $\delta = 2.99$ (q, 2H, H_5 , $^3J_{5-4} = 6.3$) ; $\delta = 1.77$ (m, 2H, H_3) ; $\delta = 1.47$ (m, 2H, H_4).

2-[1*R*-amino-2-(benzyloxycarbonyl-3-aminobutyl)]-quinazolin-4-(3*H*)-one (**179**).



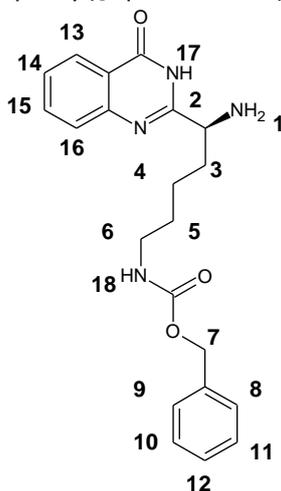
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₃
Masse Molaire	366.41 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	19%
Point de fusion	205°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.11$ (d, 1H, H₁₂, ³J₁₂₋₁₃ = 7.6) ; $\delta = 7.82$ (t, 1H, H₁₄, ³J₁₄₋₁₃ = 7.3) ; $\delta = 7.65$ (d, 1H, H₁₅, ³J₁₅₋₁₄ = 7.6) ; $\delta = 7.52$ (t, 1H, H₁₃, ³J₁₃₋₁₄ = 7.4) ; $\delta = 7.35-7.20$ (m, 5H, H₇, H₉, H₁₁) ; $\delta = 4.98$ (s, 2H, H₆) ; $\delta = 3.95$ (t, 2H, H₂, ³J₂₋₃ = 6.4) ; $\delta = 2.99$ (q, 2H, H₅, ³J₅₋₄ = 6.3) ; $\delta = 1.77$ (m, 2H, H₃) ; $\delta = 1.47$ (m, 2H, H₄).

2-[1*S*-amino-2-(benzyloxycarbonyl-3-aminopentyl)]-quinazolin-4-(3*H*)-one (**180**).



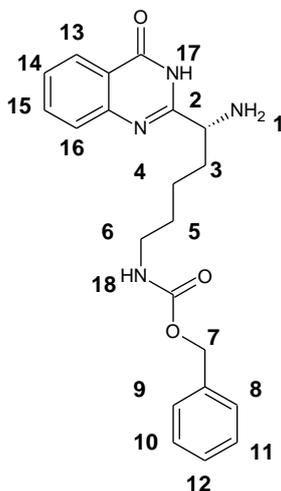
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₃
Masse Molaire	380.44 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	80%
Point de fusion	84°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.08$ (d, 1H, H_{13} , $^3J_{13-14} = 7.6$) ; $\delta = 7.78$ (t, 1H, H_{15} , $^3J_{15-14} = 7.3$) ; $\delta = 7.60$ (d, 1H, H_{14} , $^3J_{14-13} = 7.6$) ; $\delta = 7.47$ (t, 1H, H_{16} , $^3J_{16-15} = 7.4$) ; $\delta = 7.35-7.15$ (m, 6H, H_8 , H_{10} , H_{12} , H_{18}) ; $\delta = 4.97$ (s, 2H, H_7) ; $\delta = 3.64$ (t, 2H, H_2 , $^3J_{2-3} = 6.4$) ; $\delta = 2.96$ (q, 2H, H_6 , $^3J_{6-5} = 6.3$) ; $\delta = 1.80-1.20$ (m, 6H, H_3 , H_4 , H_5).

2-[1*R*-amino-2-(benzyloxycarbonyl-3-aminopentyl)]-quinazolin-4-(3*H*)-one (**181**).



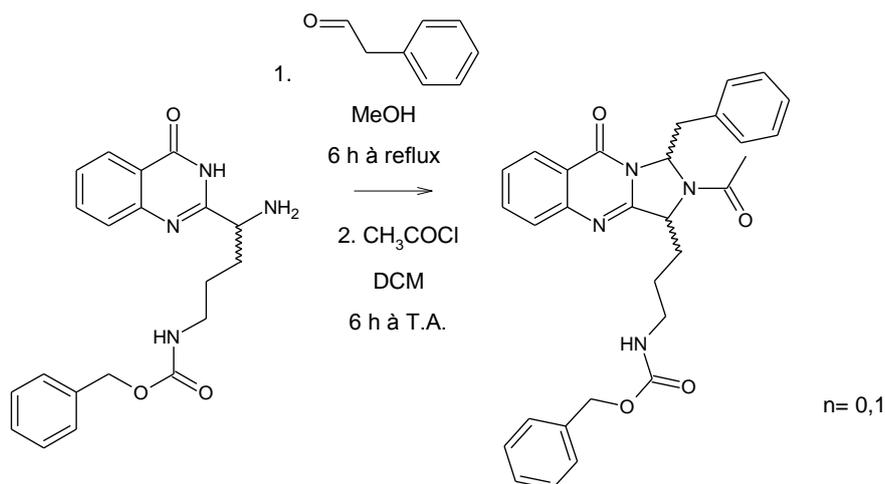
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$
Masse Molaire	380.44 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	54%
Point de fusion	132°C

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.10$ (d, 1H, H_{13} , $^3J_{13-14} = 7.6$) ; $\delta = 7.78$ (t, 1H, H_{15} , $^3J_{15-14} = 7.3$) ; $\delta = 7.60$ (d, 1H, H_{14} , $^3J_{14-13} = 7.6$) ; $\delta = 7.47$ (t, 1H, H_{16} , $^3J_{16-15} = 7.4$) ; $\delta = 7.35-7.15$ (m, 6H, H_8 , H_{10} , H_{18}) ; $\delta = 4.95$ (s, 2H, H_7) ; $\delta = 3.80$ (t, 2H, H_2 , $^3J_{2-3} = 6.4$) ; $\delta = 2.96$ (q, 2H, H_6 , $^3J_{6-5} = 6.3$) ; $\delta = 1.80-1.20$ (m, 6H, H_3 , H_4 , H_5).

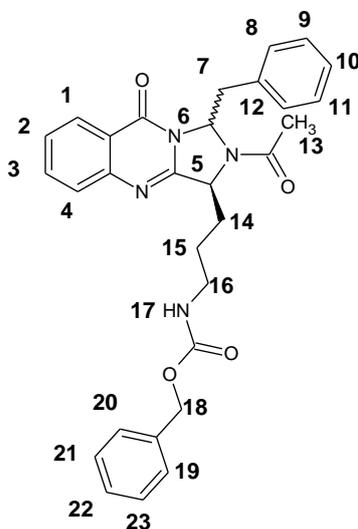
Synthèse des dihydroimidazoquinazolinones.



Protocole :

2.3 mmoles (1 éq.) d'amine sont solubilisées dans 20 ml de méthanol. 3.45 mmoles (1.5 éq.) d'aldéhyde sont ajoutées à la solution. Le milieu réactionnel est porté à reflux 6 heures. Le méthanol est évaporé sous pression réduit. Le résidu est repris dans le dichlorométhane, le chlorure d'acide (1 éq., 2.3mmoles) et la triéthylamine (1 éq. 2.3mmoles) sont ajoutés à la solution. Le milieu est agité à T.A. pendant 12 heures. Le dichlorométhane est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne sur gel de silice avec pour éluant un mélange acétate d'éthyle/ éther de pétrole (5/5), puis sur colonne HPLC chirale préparative.

(3S)-1-Benzyl-3-(benzyloxycarbonyl-3-aminopropyl)-2-acetyl-1,3-dihydroimidazo [5,1-*b*]quinazolin-9-one (**184**).



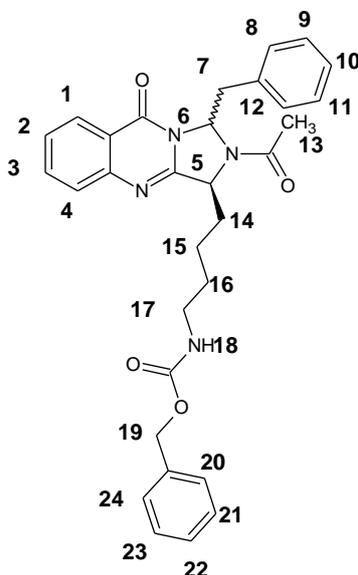
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₄
Masse Molaire	510.58 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	50%

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.26$ (d, 1H, \underline{H}_1 , $^3J_{1-2} = 7.0$) ; $\delta = 7.86$ (t, 1H, \underline{H}_3 , $^3J_{3-4} = 7.8$) ; $\delta = 7.70-7.55$ (m, 2H, \underline{H}_2 , \underline{H}_3) ; $\delta = 7.30-6.8$ (m, 10H, \underline{H}_8 , \underline{H}_9 , \underline{H}_{10} , \underline{H}_{20} , \underline{H}_{21} , \underline{H}_{22}) ; $\delta = 6.30-6.20$ (m, 1H, \underline{H}_5) ; $\delta = 5.00$ (s, 2H, \underline{H}_{19}) $\delta = 4.90-4.80$ (m, 1H, \underline{H}_6) ; $\delta = 2.92$ (m, 1H, \underline{H}_7) ; $\delta = 2.1$ (s, 1.5H, \underline{H}_{13}) ; $\delta = 1.80$ (s, 1.5H, \underline{H}_{13}) ; $\delta = 1.5$ (m, 2H, \underline{H}_{17}) ; $\delta = 1.4-1.2$ (m, 4H, \underline{H}_{14} , \underline{H}_{15}).

(3S)-1-Benzyl-3-(benzyloxycarbonyl-4-aminobutyl)-2-acetyl-1,3-dihydroimidazo [5,1-b]quinazolin-9-one (**186**).



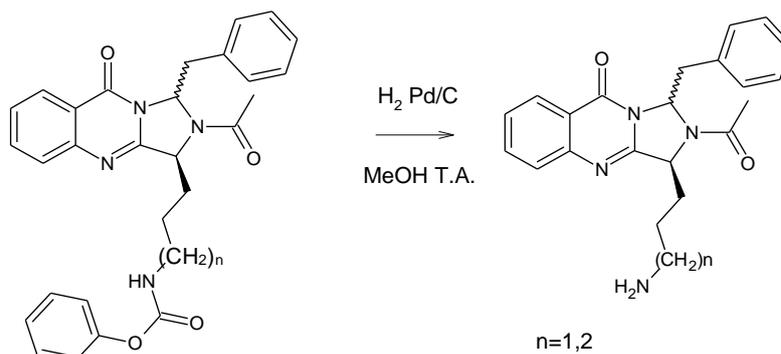
Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	$\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$
Masse Molaire	524.61 g/mol
Aspect	Huile
Rendement	45%

Résonance magnétique nucléaire ^1H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.26$ (d, 1H, \underline{H}_1 , $^3J_{1-2} = 7.0$) ; $\delta = 7.85$ (m, 1H, \underline{H}_3) ; $\delta = 7.70-7.55$ (m, 2H, \underline{H}_2 , \underline{H}_3) ; $\delta = 7.30-6.8$ (m, 10H, \underline{H}_8 , \underline{H}_9 , \underline{H}_{10} , \underline{H}_{20} , \underline{H}_{21} , \underline{H}_{22}) ; $\delta = 6.30-6.20$ (m, 1H, \underline{H}_5) ; $\delta = 5.00$ (s, 2H, \underline{H}_{19}) $\delta = 4.90-4.80$ (m, 1H, \underline{H}_6) ; $\delta = 2.92$ (m, 1H, \underline{H}_7) ; $\delta = 2.1$ (s, 1.5H, \underline{H}_{13}) ; $\delta = 1.80$ (s, 1.5H, \underline{H}_{13}) ; $\delta = 1.5$ (m, 2H, \underline{H}_{17}) ; $\delta = 1.4-1.2$ (m, 6H, \underline{H}_{14} , \underline{H}_{15} , \underline{H}_{16}).

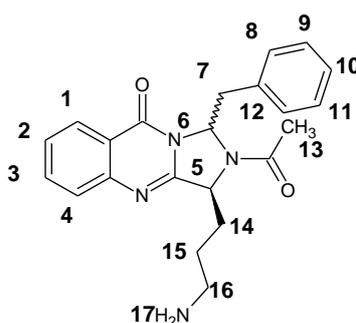
Synthèse des dihydroimidazoquinazolinones.



Protocole :

1.12 mmoles (1 éq.) de dérivé dihydroimidazole sont solubilisées dans le méthanol. Le milieu réactionnel est placé sous atmosphère d'hydrogène durant 6 heures en présence de Pd/C comme catalyseur, puis filtré sur célite et évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par l'éther diéthylique et est essoré, puis séché au dessiccateur.

(3S)-1-Benzyl-3-(aminopropyl)-2-acetyl-1,3-dihydroimidazo [5,1-*b*]quinazolin-9-one (**188**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂
Masse Molaire	376.45 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	75%
Point de fusion	90°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

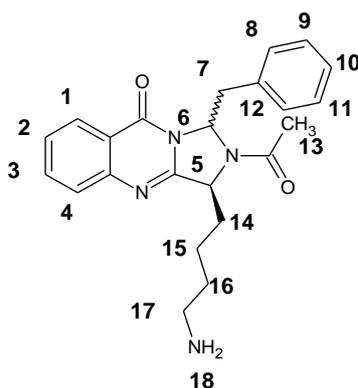
$\delta = 8.26$ (d, 1H, H_1 , $^3J_{1-2} = 7.0$) ; $\delta = 7.87$ (t, 1H, H_3 , $^3J_{3-4} = 7.8$) ; $\delta = 7.70-7.50$ (m, 2H, H_2 , H_3) ; $\delta = 7.40-6.8$ (m, 5H, H_8 , H_9 , H_{10}) ; $\delta = 6.40-6.30$ (m, 1H, H_5) ; $\delta = 4.90-4.80$ (m, 1H, H_6) ; $\delta = 2.60$ (m, 1H, H_7) ; $\delta = 1.8-1.7$ (m, 3H, H_{13}) ; $\delta = 1.6$ (m, 2H, H_{17}) ; $\delta = 1.35$ (m, 2H, H_{14}) ; $\delta = 1.0-0.9$ (m, 4H, H_{14} , H_{15}).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 170.46$; 170.16 ; 157.24 ; 157.04 ; 156.96 ; 149.09 ; 148.97 ; 135.33 ; 135.18 ; 130.82 ; 130.67 ; 129.15 ; 128.87 ; 128.19 ; 127.80 ; 127.52 ; 127.27 ; 126.49 ; 120.83 ; 120.74 ; 75.47 ; 74.63 ; 60.50 ; 59.86 ; 59.70 ; 36.30 ; 32.39 ; 31.72 ; 27.32 ; 22.24 ; 21.82 .

LCMS (APCI⁺) : $m/z = 377.23$ [M+H]⁺.

(3S)-1-Benzyl-3-(aminobutyl)-2-acetyl-1,3-dihydroimidazo [5,1-*b*]quinazolin-9-one (**190**).



Caractérisation de la molécule :

Formule Brute	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₂
Masse Molaire	390.49 g/mol
Aspect	Poudre Blanche
Rendement	60%
Point de fusion	125°C

Résonance magnétique nucléaire ¹H (solvant : DMSO) :

$\delta = 8.24$ (d, 1H, H₁, ³J₁₋₂ = 7.0) ; $\delta = 7.86$ (t, 1H, H₃, ³J₃₋₄ = 7.5) ; $\delta = 7.70-7.50$ (m, 2H, H₂, H₃) ; $\delta = 7.30-6.8$ (m, 5H, H₈, H₉, H₁₀) ; $\delta = 6.30-6.20$ (m, 1H, H₅) ; $\delta = 4.90-4.80$ (m, 1H, H₆) ; $\delta = 2.60$ (m, 1H, H₇) ; $\delta = 1.9-1.8$ (m, 3H, H₁₃) ; $\delta = 1.5$ (m, 2H, H₁₇) ; $\delta = 1.35$ (m, 2H, H₁₄) ; $\delta = 1.1-0.9$ (m, 4H, H₁₅, H₁₆).

Résonance magnétique nucléaire ¹³C (solvant DMSO) :

$\delta = 170.50$; 170.25 ; 159.38 ; 159.05 ; 157.34 ; 157.07 ; 149.11 ; 135.33 ; 135.07 ; 130.82 ; 129.11 ; 128.86 ; 127.81 ; 127.57 ; 127.24 ; 126.49 ; 120.81 ; 73.37 ; 74.69 ; 65.38 ; 60.71 ; 59.89 ; 38.55 ; 36.09 ; 29.78 ; 23.57 ; 23.09 ; 22.28 ; 21.95 .

LCMS (APCI⁺) : m/z = 391.27 [M+H]⁺.

Conception, Synthèse et Evaluation Pharmacologique de Nouveaux Inhibiteurs de la Kinésine Eg5

Résumé

Le cancer est un problème très présent dans nos sociétés modernes. En effet en 2010 il touchait plus de 10 millions de personnes dans le monde. Aujourd'hui cette maladie est la première cause de mortalité dans les pays industrialisés. Malheureusement, les thérapies envisagées restent fréquemment insuffisantes et possèdent de nombreux effets secondaires qui ternissent les bienfaits du traitement.

Pour éviter justement cette toxicité auprès des cellules saines, la recherche développe depuis quelques années des traitements ciblés. La plupart des médicaments antimitotiques actuellement sur le marché présentent de forts effets secondaires notamment cardiologiques, hématologiques et neurotoxiques. Nous nous sommes donc intéressés à une autre cible thérapeutique intervenant toujours au niveau de la mitose mais provoquant moins d'effets néfastes et pouvant être surexprimée dans les cellules cancéreuses: la kinésine humaine Eg5.

La kinésine humaine Eg5 est indispensable au bon fonctionnement de la mitose. Elle possède un rôle essentiel dans les premières étapes du cycle cellulaire et est requise pour la séparation des centrosomes à chaque pôle de la cellule. La suppression ou l'inhibition d'Eg5 bloque la cellule en pré-métaphase avec un fuseau monoaxial caractéristique formé de deux centrioles non séparés entourés des chromosomes et des microtubules.

Le maintien de ce type de fuseau provoque l'activation des checkpoints du cycle cellulaire et provoque l'apoptose. Notre travail consiste en la synthèse de composés susceptibles d'inhiber la kinésine humaine Eg5 et de bloquer ainsi le développement des cellules cancéreuses.

Le recherche de nouveaux ligands potentiels de la kinésine Eg5 est effectué selon un mode de conception rationnel fondé sur l'analyse de la structure tridimensionnelle des complexes protéines/ligands ou "structure-based drug design". Ces travaux sont réalisés en utilisant les outils de modélisation moléculaire par la mise en oeuvre de méthode "de novo".

L'ensemble des informations recueilli au travers de logiciels très performants permet l'obtention d'un modèle statistiquement significatif destiné à la conception et à la prédiction des activités biologiques. Ces travaux associés à l'expertise chimique du laboratoire, ont permis la conception de trois nouvelles familles, potentielles ligand d'Eg5, de structure: triazoloquinazolinone, triazolométhylquinazolinone, dihydroimidazoquinazolinone.

Abstract

Cancer is a real problem in our civilization. Indeed, in 2010, it affected more than 10 million people in the world. Today, this disease is the first cause of death in industrialized countries. Unfortunately, the proposed therapies remain frequently insufficient and lead to side effects which remove the benefits of the medical treatment. In order to avoid the toxicity to safe cells, since a few years, researches have been done to develop targeted therapies. Most of the anti-mitotic drugs actually available on the market lead to important side effects such as cardiological, hematological and neurotoxic problems. Thus, we interested to another therapeutic target which still acts at the level of the mitosis but causing fewer side effects and can be overexpressed into the cancer cells: the mitotic kinesin Eg5. The mitotic kinesin Eg5 plays an important role in the early stages of mitosis and is one of the most attractive target enzymes in antimitotic drug development. The modulation of the Eg5 activity has been shown to cause aberrant mitotic spindle formation, cell cycle arrest during mitosis and the inhibition of proliferation of tumor cells in culture. With regard to the potential of Eg5 modulators in the treatment of human cancers, we report the design, synthesis and biological studies of quinazolinone derivatives as mitotic kinesin Eg5 inhibitors. We developed three series of molecules derived from quinazolin-4-one scaffold following a "de novo drug design" strategy.