



**HAL**  
open science

# Synthèse d'analogues de la pentamidine porteurs de plateformes hétérocycliques (rhodanine, benzimidazole, pyrazole et imidazole) et leurs évaluations biologiques

N'Ta Christelle Ambeu

## ► To cite this version:

N'Ta Christelle Ambeu. Synthèse d'analogues de la pentamidine porteurs de plateformes hétérocycliques (rhodanine, benzimidazole, pyrazole et imidazole) et leurs évaluations biologiques. Autre. Université de Rennes; Université Nangui Abrogoua (Abidjan), 2015. Français. NNT : 2015REN1S137 . tel-01665809

**HAL Id: tel-01665809**

**<https://theses.hal.science/tel-01665809>**

Submitted on 17 Dec 2017

**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.



## THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

*sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne*

En Cotutelle Internationale avec  
l'Université Nangui Abrogoua d'Abidjan-Côte d'Ivoire

pour le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1**

*Mention : Chimie*

Ecole doctorale "Sciences de la matière"

**N'ta Christelle Mélissa AMBEU**

Préparée à l'unité de recherche UMR CNRS 6226  
Ingénierie Chimique et Molécules pour le Vivant (ICMV)  
UFR Sciences et Propriétés de la Matière (SPM)

---

### Intitulé de la thèse

**Synthèse d'analogues  
de la pentamidine  
porteurs de plateformes  
hétérocycliques (rhoda-  
nine, benzimidazole,  
pyrazole et imidazole) et  
leurs évaluations  
biologiques**

Thèse soutenue à l'Université de  
Rennes 1, Campus de Beaulieu  
Le 16 Décembre 2015

**Jean-Michel ROBERT**

Professeur + Université de Nantes/ *rapporteur*

**Giang VO-THANH**

Professeur + Université de Paris-Sud 11/ *rapporteur*

**Vincent FERRIÈRES**

Professeur + Université de Rennes 1/ *examineur*

**Jean-Pierre BAZUREAU**

Professeur + Université de Rennes 1/ *directeur de thèse*

**Janat MAMYRBEKOVA-BÉKRO**

Professeur + Université Nangui Abrogoua/ *co-directrice de thèse*









*Je dédie ce mémoire:*

*À Mon **DIEU**, pour ses innombrables grâces dans ma vie*

*« Recommande ton sort à l'Éternel, mets en lui ta confiance et il agira.  
Garde le silence devant l'Éternel et espère en lui, ... »*

**Psaumes 37 : 5 – 7**

*À mon Père **Alexis AMBEU***

*« Tu as fait de moi ce que je suis aujourd'hui et je t'en saurai toujours gré et j'espère être pour toi une source de grande fierté».*

*À ma mère biologique **Angèle Adjoua YAPI Épse ASSY***

*« Tu demeures mon mentor inconditionnel dans toutes les circonstances heureuses ou malheureuses que j'ai traversées; merci infiniment du plus profond du cœur. Ce travail est aussi le tien et qu'il soit le gage d'une grande fierté ».*

*À ma mère adoptive **Septime YEDEI Épse AMBEU***

*« Merci d'avoir bercé mon enfance ».*

*À mon époux **Ghislain LOKO***

*« Tu es un mari formidable et tu m'accordes tout le soutien et l'amour dont j'ai besoin pour progresser à tous les niveaux; tu demeures inlassablement une personne spéciale. Ces quelques mots traduisent une infime partie de la gratitude et de l'amour que je te porte ».*

*À mes frères et sœurs **Laeticia, Laurette, Marlène, Dominique, Sandra, Junior et Jean Philippe***

*« je vous remercie de m'inciter à m'améliorer sur tous les plans et je vous remercie également de l'immense honneur que vous me faites en constituant pour vous un modèle à suivre ».*

*À mes amis que je considère comme mes parents adoptifs **Cécile MARTIN, Patrick SAVARY, Anne Marie LEGROS, Jean LEGROS, Édith JOUAULT et Liliane BIGNON***

*« je vous remercie de m'avoir adoptée comme votre fille en manifestant à mon égard plus qu'un amour filial. Merci encore pour votre convivialité, votre gaieté et pour votre grande générosité ».*



*Je tiens à remercier:*

*Professeur **Jean-Pierre BAZUREAU**, Directeur de ces travaux de recherche et responsable du laboratoire NoTeSO-CiT*

*« Merci pour votre humanité et votre grande disponibilité; j'ai beaucoup appris à vos côtés ».*

*Professeur **Janat Akhanovna MAMYRBEKOVA Épse BÉKRO**, Co-Directrice de ces travaux de recherche et Professeur titulaire à l'Université Nangui Abrogoua d'Abidjan-Côte d'Ivoire*

*« Merci infiniment d'avoir cru en moi et de m'avoir encadrée depuis mon année de Licence; ce projet de thèse n'aurait ni vu le jour ni abouti sans votre collaboration».*

*Professeur **Yves-Alain BÉKRO**, Directeur du Laboratoire de Chimie BioOrganique et de Substances Naturelles (LCBOSN) de l'Université Nangui Abrogoua d'Abidjan-Côte d'Ivoire*

*« Merci infiniment de m'avoir appris l'amour du travail bien fait».*

*Professeur **Jean-Michel ROBERT**, Professeur de l'Université de Nantes*

*Professeur **Giang VO-THANH**, Professeur de l'Université de Paris-Sud 11*

*Professeur **Vincent FERRIÈRES**, Professeur de l'Université de Rennes 1*

*« Merci infiniment d'avoir accepté d'évaluer mon travail».*

*Dr **Rémy Le GUÉVEL**, Dr **Anne CORLU** et **Hélène SOLHI** pour la réalisation du criblage phénotypique à la plateforme ImPACcell de Villejean et pour leur disponibilité pendant le stage de perfectionnement effectué du 01 au 05/06/15*

*Dr **Sandrine RUCHAUD** et Dr **Stéphane BACH**, ainsi que tous les ingénieurs d'étude, **Béatrice FOLL-JOSSELIN**, **Thomas LAMBERT**, **Blandine BARATTE**, **Nathalie DESBAN**, **Amandine BESCOND**, pour la réalisation du criblage enzymatique à la plateforme KISSf de la Station Biologique CNRS et pour leur grande disponibilité et amabilité lors du stage de perfectionnement effectué du 06 au 08/07/15; je remercie par la même occasion les doctorants **Sofia MOTUHI** et **Omid FEIZBAKHSH** pour leur grande amabilité.*

*Dr **Philippe JÉHAN**, M. **Fabian LAMBERT** et Dr **Nicolas LE YONDRE** pour la réalisation des analyses spectrométriques de masse au CRMPO ainsi que pour leur grande sympathie*

*Tous les membres et ex-membres de mon laboratoire, Dr **Ludovic PAQUIN**, Dr **Solène GUIHENEUF**, Dr **Camille Déliko DAGO**, M<sup>lle</sup> **Emmanuelle LIMANTON**, Dr **Jean-Martial L'HELGOUALC'H** et M. **Daniel CARRIÉ**, pour leur disponibilité*

*Les membres de l'équipe ICMV, Dr **Fabienne GAUFFRE**, Dr **Michèle BAUDY-FLOC'H**, Dr **Patrick BAUCHAT**, Dr **Huriye AKDAS-KILIG**, Dr **Jean-Luc FILLAUT** et M. **Flavien SCIORTINO** pour leur convivialité.*

*Je tiens également à remercier du plus profond du cœur:*

*Mes « tourtereaux favoris », **Gérald CASTEROU** et **Chloé Royun XIONG***

*« Merci pour les discussions inoubliables et agréables au laboratoire portant sur la conquête du monde et la possibilité d'obtention d'un futur poste ministériel de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique de Côte d'Ivoire et merci pour tous vos encouragements lors de la rédaction de thèse »*

*Mes amis « les électrons libres », ma « Ndjékom » **Victoria Dénéndji NDOYOM**, ma « Bella » **Anabella Olivia MOCANU**, **Nicolas MAUDOUX**, **Claus HIERLINGER**, **Hervé RUFFIN** et toute la « Carpent-team »*

*« Merci pour tous ces moments inoubliables et agréables que j'ai partagés avec vous »*

*Tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation du présent travail.*

## PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

1. Christelle N'ta Ambeu, Camille Déliko Dago, Wacothon Karime Coulibaly, Yves-Alain Békro, Janat A. Mamyrbekova-Békro and Jean Pierre Bazureau, Microwave Assisted Prospective Synthesis of New 5-Arylidene Rhodanine Derivatives Bearing a 3-[4-(3-Aminopropyl)piperazin-1-yl]propyl Side Chain, *Current Microwave Chemistry*, **2015**, accepté pour publication.
2. Christelle N'ta Ambeu, Camille Déliko Dago, Wacothon Karime Coulibaly, Yves-Alain Békro, Janat A. Mamyrbekova-Békro, Béatrice Foll-Josselin, Audrey Defontaine, Claire Delehouzé, Stéphane Bach, Sandrine Ruchaud, Rémy Le Guével, Anne Corlu, Philippe Jéhan, Fabian Lambert, Nicolas Le Yondre and J-P. Bazureau, One-pot Two-steps Three Components Synthesis Under Microwave Irradiation of New 3-(3-Aminopropyl)-5-arylidene-2-thioxo-1,3-thiazolidine-4-ones as Potential Sr/Thr Protein Kinase Inhibitors, *Molecular Diversity*, **2015**, soumis pour publication.

## COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES À DES CONGRÈS

1. "Rhodanine derivatives" Chemistry in the "Côte d'Ivoire-France" collaboration for the development of potential inhibitors against cancer and malaria (**Poster**).  
Christelle Ambeu, Camille Dago, Wacothon Karime Coulibaly, Ludovic Paquin, Jean-Pierre Bazureau, Yves-Alain Békro, Janat Mamyrbekova-Békro, Anoubilé Bénéié  
*Journée des Relations Internationales des Sciences Chimiques de Rennes ISCR UMR CNRS 6226*, Rennes, 28 Mars **2014**.
2. Synthesis under microwave irradiation of new 5-arylidene-2-thioxo-1,3-thiazolidine-4-ones *N*-1 functionalized (4-aminopropylpiperazin-1-yl)propyl and biological evaluations (**Poster**).  
C. Ambeu, L. Paquin, A. Bénéié, J. Mamyrbekova-Békro, J-P. Bazureau, O. Lozach, S. Ruchaud, R. Le Guével, M. Ravache, A. Corlu.  
*4<sup>ème</sup> Journée Régionale de chimie moléculaire et thérapeutique*, Cité des Congrès, Nantes, 06 Juin **2014**.
3. Microwave irradiation assisted the synthesis of new 5-arylidene-1,3-thiazolidine-4-ones bearing (4-aminopropylpiperazin-1-yl)propyl moiety in *N*-3 position and biology (**Poster+Communication orale**).  
C. Ambeu, W-K. Coulibaly, L. Paquin, A. Bénéié, J. Mamyrbekova-Békro, J-P. Bazureau, O. Lozach, S. Ruchaud, R. Le Guével, M. Ravache, A. Corlu.  
*22<sup>th</sup> European Conference of « Groupement des Pharmacochimistes de l'Arc Atlantique » (GP2A)*, Nantes, August 28-29<sup>th</sup> **2014**.
4. Microwave irradiation assisted the synthesis of new 5-arylidene-1,3-thiazolidine-4-ones and of (3E) 3-amino-2-(1*H*-benzimidazol-2-yl) ethyle acrylate functionalized with different linkers and biological evaluations (**Poster+Communication orale**).  
C. Ambeu, L. Paquin, A. Bénéié, J. Mamyrbekova-Békro, J-P. Bazureau, S. Ruchaud, R. Le Guével, A. Corlu.  
*5<sup>ème</sup> Journée Recherche*, Université de Rennes 2, Rennes, 21 Janvier **2015**
5. Microwave irradiation assisted the synthesis of new 5-arylidene-1,3-thiazolidine-4-ones and of (3E) 3-amino-2-(1*H*-benzimidazol-2-yl) ethyle acrylate functionalized with different linkers and biological evaluations (**Poster**).  
C. Ambeu, L. Paquin, A. Bénéié, J. Mamyrbekova-Békro, J-P. Bazureau, S. Ruchaud, R. Le Guével, A. Corlu.  
*Journée des Doctorants*, Université de Rennes 1, Rennes, 28 Janvier **2015**



## LISTE DES ABRÉVIATIONS

**A<sup>max</sup>**: absorbance maximale

**A<sup>min</sup>**: absorbance minimale

**ACS**: American Cancer Society

**ADAMTS5**: A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs 5

**Alk**: alkyle

**Ar**: aryle

**AVC**: accident vasculaire cérébral

**ATP**: adénosine triphosphate

**4-Bbz-put**: *N*-(4-aminobutyl){[4-(dihydroxyboryl)phényl]méthyl}amine

**BCR-ABL**: Breakpoint Cluster Region-Abelson

**BTAK**: Breast Tumor Activated Kinase

**CAPB**: cocamidopropyle de bétaine

**Caco2**: lignée tumorale humaine du colon

**CC<sub>50</sub>**: concentration cytotoxique 50

**CDK**: cyclin-dépendant protein kinases ou kinases dépendantes des cyclines ou kinases cycline-dépendantes

**CE<sub>50</sub>**: concentration efficace 50

**CI<sub>50</sub>**: concentration inhibitrice 50

**CIP2A**: Cancerous Inhibitor of Protein Phosphatase 2A

**CK1**: caséine kinase 1

**CLK1**: cdc2-like kinase 1

**CMI**: concentration minimale inhibitrice

**COX-2**: cyclo-oxygénase-2

**CSF-1R**: récepteur du facteur stimulant la formation de colonies

**CTA**: combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine ou **TCA**

**DABCO**: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

**DDQ**: 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone

**DDT**: dichlorodiphényltrichloroéthane ou *bis p*-chlorophényl-2,2 trichloro-1,1,1 éthane ou encore 1,1,1-trichloro-2,2-bis(*p*-chlorophényl)éthane pour la nomenclature chimique

**DDX3**: DEAD-box helicase 3

**DHFR**: dihydrofolate réductase

**DIPA**: diisopropylamine



**DIPEA** ou **DIEA**: *N,N*-diisopropyléthylamine

**DMAP**: 4-diméthylaminopyridine

**DME**: diméthoxyéthane ou 1,2-diméthoxyéthane

**DMSO**: diméthylsulfoxyde

**DYRK1A**: Dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1A

**EGFR**: Epidermal Growth Factor Receptor tyrosine ou récepteur du facteur de croissance

**EGTA**: Ethylene Glycol Tetraacetic Acid

**EMA**: European Medicines Agency

**ePKs**: eukaryotic protein kinases

**ESI**: electrospray ionisation (ionisation par électronébulisation)

**F**: point de fusion

**FDA**: Food and Drug Administration

**FLT3**: Fms-like tyrosine kinase-3

**FLT3-ITD**: Fms-like tyrosine kinase-3-Intern Tandem Duplication

**Fmoc**: fluorénylméthoxycarboyle

**GBA**:  $\beta$ -glucocérébrosidase ou glucosylcéramidase

**GI<sub>50</sub>**: growth inhibition 50 ou inhibition de croissance 50

**GSK**: GlaxoSmithKline

**GSK-3**: glycogen synthase kinase-3

**GST**: Gluthation-*S*-transférase

**H3T3ph**: H3 Threonine 3 phosphorylation ou phosphorylation de l'histone H3 sur la thréonine 3 (P-T3-H3)

**HaCat**: lignée de kératinocytes humains

**Hal**: halogène

**Haspin**: Haploid Germ Cell-Specific Nuclear Protein Kinase

**HCT116**: lignée tumorale humaine du colon

**HER**: facteur de croissance épidermique humain ou **EGFR**

**hERG**: human Ether-à-go-go-Related Gene ou le gène humain apparenté au gène éther-à-go-go

**HPLC**: High Performance Liquid Chromatography ou Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance (CLHP)

**Huh7 D12**: lignée d'hépatome humain

**IKK $\beta$** : I $\kappa$ B kinase  $\beta$

**IPTG**: IsoPropyl  $\beta$ -D-1-ThioGalactopyranoside

**IR**: infrarouge

**IRM:** imagerie par résonance magnétique

**IT:** index thérapeutique

**JNK:** c-Jun *N*-terminal kinase

**K<sub>i</sub>:** constante d'inhibition

**KISSf:** Kinase Inhibitory Specialized Screening facility

**KIT:** récepteur du facteur de cellule souche

**LC:** leishmaniose cutanée

**LdTik:** *Leishmania donovani* tousled like kinase

**LMC:** leishmaniose mucocutanée

**LmCK1.2:** *Leishmania major* caséine kinase 1 isoforme 2

**LmPKC:** *Leishmania major* protéine kinase C

**LRP:** Lipoprotein Receptor-related Protein

**LRRK-2:** leucine-rich repeat kinase 2

**LV:** leishmaniose viscérale

**MAO:** monoamine oxydase

**MAT1:** Ménage A Trois 1

**MCF-7:** lignée tumorale du sein

**MDA-MB-231:** lignée tumorale du sein

**MDR:** Multi Drug Resistance

**MLKL:** Mixed Lineage Kinase Domain-Like

**MMV:** Medicines for Malaria Venture ou entreprise de médicaments pour le paludisme

**MOs:** micro-onde(s)

**MTT:** bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl tétrazolium

**N<sub>1</sub>-4-Bbz- spd:** *N*-{3-[(4-aminobutyl)amino]-propyl}{(4-fluorophényl)méthyl}amine

**N<sub>1</sub>-4-Fbz-spd:** *N*-{3-[(4-aminobutyl)amino]propyl}{[4-(dihydroxyboryl)phényl)méthyl}amine

**NADH:** Nicotinamide Adénine Dinucléotide Hydrogéné

**NCI-H727:** lignée tumorale humaine pulmonaire

**ND:** non déterminé

**NS3:** protéine non structurale du virus de l'hépatite C

**NS5B:** nonstructural protein 5B

**NT:** non testé

**p21/p27:** protéines 21/27

**PBS:** Phosphate-buffered saline ou tampon phosphate salin

**PC3:** lignée tumorale humaine de prostate

**PDE4:** phosphodiesterase 4

**PDGF:** Platelet Derived Growth Factor

**PDGFR:** récepteur du facteur de croissance plaquettaire

**PEG:** Polyéthylène Glycol

**PfCRT:** *Plasmodium falciparum* chloroquine resistance

**PfENR:** *Plasmodium falciparum* Enoyl-acyl carrier reductase

**PfNHD-2:** NADH:ubiquinone oxidoreductase enzyme

**PI3K:** phosphatidylinositol 3-kinase

**PIM:** proviral integration site for moloney murine leukemia virus

**PKC:** protéine kinase C

**PKs:** protéines kinases

**PP2A:** protéine phosphatase 2 ou PP2

**PPARs:** peroxisome proliferator-activated receptors

**PPO:** oxydase protoporphyrinogène

**PRL:** protein tyrosine phosphatase

**PTK/STAT:** Protein Tyrosine Kinases/Signal Transducer and Activator of Transcription

**RADAR:** Radio Detection And Ranging

**RDC:** République Démocratique du Congo

**Rdt:** rendement

**RET:** récepteur du facteur neurotrophique de la lignée gliale

**R<sub>f</sub>:** rapport frontal

**RIP** ou **RIPK:** Receptor-Interacting Protein kinase

**RMC:** réactions multicomposants

**RMN:** résonance magnétique nucléaire

**rpm:** rotation per minute ou tour par minute (tr/min)

**RSA:** relation structure-activité

**RSP:** relation structure-propriété

**RX:** rayons X

**SAC:** Spindle Assembly Checkpoint ou point de contrôle de l'attachement au fuseau mitotique

**SCF:** Stem Cell Factor

**SIDA:** syndrome d'immunodéficience acquise

**SMAD3:** SMAD Family Member 3

**STAT**: transduction de signal et activateur de la transcription

**STKs**: sérine/thréonine kinases

*t*: *tertio* ou *tert-*

**T.A.**: température ambiante

**TbAUK1**: *Trypanosoma brucei* Aurora kinase-1

**TCA**: thérapie combinée à base d'artémisinine

**TEA**: triéthylamine ou *N,N*-diéthyléthanamine

**TFA**: acide trifluoroacétique

**TFAA**: anhydride trifluoroacétique

**TGF**: Transforming Growth Factor ou Facteur de Croissance Transformant

**TKs**: Tyrosine Kinases

**TLK**: Tyrosine Kinases Like c-Kit

**TLR** : Toll-like receptor ligands

**TNF**: facteur de nécrose tumorale

**TPX2**: Targetting Protein for Xenopus kinesine like protein 2

**TRAF2**: TNF Receptor-Associated Factor 2

**VEGFR**: récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire

**VHC**: virus de l'hépatite C

**VIH**: virus de l'immunodéficience humaine

**Zmp1**: zinc-dependant metalloprotease 1



## GLOSSAIRE

**Agranulocytose:** état anormal se caractérisant par la disparition aiguë et sélective de la lignée des granulocytes (l'un des types de globules blancs) dans le sang. Le diagnostic est réalisé sur une prise de sang : la numération de la formule sanguine (ou NFS).

**Akt:** voie de transduction de signal qui favorise la survie et la croissance dans la réponse des signaux extracellulaires. Les protéines kinases impliquées sont PI3K et Akt ou la protéine kinase B.

**Allostérie:** propriété de certaines protéines actives qui peuvent changer de structure spatiale lorsqu'elles se lient à un effecteur en un site différent du site actif, cette liaison se traduisant par une modification de l'activité.

**Athymique:** une souris athymique ou nue est une souris de laboratoire à partir d'une souche présentant une mutation génétique qui provoque une détérioration de thymus ou son absence, résultant en un système immunitaire inhibé en raison d'un nombre très réduit de cellules T.

**Axénique:** exempt de tous germes saprophytes ou pathogènes.

**Bcl-2:** prototype d'une famille de gènes qui peuvent être soit pro-apoptotiques – entre autres Bax, Bak, Bok, Bad, Bid et Bim – ou anti-apoptotiques – parmi lesquels **Bcl-2**, Bcl-xL, Bcl-w, Nr13 (ou Nrh - DIVA/BOO). À l'heure actuelle, il y a en tout 30 membres identifiés chez les eucaryotes supérieurs. La protéine **Bcl-2** est une protéine de 239 acides aminés dont le gène est situé sur le chromosome 18 humain au locus q21.33. Elle est constituée de quatre domaines d'homologie qui sont aussi présents chez d'autres protéines de la même famille. Ce sont ces domaines, ainsi que son domaine transmembranaire qui lui permettent d'avoir une action sur l'apoptose.

**Cannabinoïdes:** substances qui agissent sur le système nerveux central, le système nerveux périphérique et dans le système immunitaire, et plus particulièrement sur les récepteurs cannabinoïdes. Ils peuvent être d'origine végétale, comme le cannabis, d'origine humaine (après un effort sportif intense) ou animale, avec une action sur la fertilité, ou d'origine synthétique et sont utilisés comme psychotropes pour soulager des douleurs chroniques. Le cannabis produit naturellement les cannabinoïdes ayant des propriétés euphorisantes et anticonvulsantes.

**Centromère:** région spécialisée du chromosome eucaryote qui dirige la ségrégation équitable des chromatides sœurs entre les deux cellules filles lors de la division cellulaire.

**Dapsone:** dérivé sulfoné actif vis-à-vis des infections à bacille de Hansen; antilépreux. Dans le domaine du paludisme, on retrouve plusieurs associations de médicaments comme dapsone-pyriméthamine (MALOPRIM<sup>®</sup>).

**Déliquescent:** qui a la propriété de se liquéfier.

**Dermatofibrosarcome protubérant:** ou dermatofibrosarcome de DARIER et FERRAND; intermédiaire entre le fibrome inoffensif et le fibrome sévère ou redoutable; tumeur fibreuse particulière et rare de la peau, apparaissant à tout âge, mais surtout à l'âge adulte, sans distinction de sexe ni de race, se caractérisant par des métastases exceptionnelles, une propension élevée à la récurrence, et une possibilité de transformation en un sarcome vrai acquérant de ce fait la capacité de métastaser.

**Espace QT:** ou intervalle QT est la représentation électrocardiographique de la dépolarisation ventriculaire et de la repolarisation qui suit. Étant donné que la durée de repolarisation dépend de la fréquence cardiaque, l'intervalle QT doit être corrigé en fonction de la fréquence cardiaque (QT

corrigé = QTc). La valeur normale est la suivante: chez les femmes QTc < 450 msec, chez les hommes QTc < 440 msec.

**H3T3ph:** anticorps qui s'accumulent aux centromères pendant la prométaphase (phase qui se déroule après la prophase mais avant la métaphase au cours de la mitose dans les cellules somatiques eucaryotes)

**Hépatosplénomégalie:** augmentation simultanée du volume du foie et de la rate

**Hypoxique:** relatif à l'hypoxie qui est une diminution ou disparition du taux d'oxygène dans les tissus. L'**hypoxie** (du grec *hupo* : sous, et *oxus*: oxygène) désigne une inadéquation entre les besoins tissulaires en oxygène et les apports. Elle peut être la conséquence de l'hypoxémie (diminution de la quantité d'oxygène contenue dans le sang).

**Index thérapeutique (IT):** c'est le rapport entre la dose létale 50 (DL<sub>50</sub>), soit la quantité d'une substance créant la mort chez 50 % des individus et la dose efficace 50 (DE<sub>50</sub>), soit la dose nécessaire pour produire les effets désirés chez 50 % des individus soit  $IT = DL_{50} / DE_{50}$ . Plus un index thérapeutique est petit, moins il y a de différence entre la dose susceptible de créer un effet thérapeutique et celle qui crée possiblement la mort. Plus une substance a un index thérapeutique bas, plus elle est dangereuse.

**Isostères:** se dit de deux composés chimiques dont les molécules ont des volumes et des formes comparables. Par exemple, l'eau H<sub>2</sub>O et l'ammoniac NH<sub>3</sub> sont isostères.

**Monoclinique:** dont l'axe de symétrie est binaire. En forme de prisme oblique à quatre faces latérales parallélogrammatiques et deux bases rectangulaires.

**Myc:** ou c-myc est un proto-oncogène qui est sur-exprimé dans certains cancers humains. Quand il est soumis à des mutations ou à une sur-expression, il stimule la prolifération des cellules et se conduit comme un oncogène. Le gène MYC produit un facteur de transcription qui régule l'expression de 15 % de tous les gènes en se liant aux séquences *Enhancer Box* (les E-boxes) et en recrutant des enzymes capables d'acétyler les acides aminés Lysine des histones (*histone acetyltransferase*). Myc appartient à la famille de facteur de transcription *myc*, qui contient aussi les gènes n-myc et l-myc.

**Non-centrosymétrique:** qui ne possède pas un centre de symétrie en son centre

**Opisthobranches:** ou **Opisthobranchia** sont des animaux presque exclusivement marins, pouvant être nommés de manière générique « limaces de mer », et qui constituent une large infra-classe des gastéropodes.

**Orthorhombique:** fondé sur un réseau de rectangles dans un espace bidimensionnel (cristallographie); caractérise un prisme droit qui a pour base un losange (rhombe) ou un rectangle (minéralogie).

**Péritonéal:** qui provient du péritoine qui est une membrane séreuse continue qui tapisse l'abdomen, le pelvis et les viscères, délimitant l'espace virtuel de la cavité péritonéale.

**Pléiotropique:** relatif à la pléiotropie, faculté pour un gène de déterminer plusieurs caractères.

**Protéine NS3:** protéine non structurale du virus de l'hépatite C. Elle a de nombreuses fonctions. Elle comporte un domaine sérine protéase qui constitue un tiers du peptide (extrémité N terminale) et un domaine hélicase (hélicase du VHC) qui constitue deux tiers du peptide (extrémité C terminale). L'activité protéase est en lien avec la protéine NS4A qui joue le rôle de cofacteur au sein de la protéase NS3-4A.

**Protéine Ras:** famille de protéines, avec un rôle de proto-oncogène; les protéines Ras sont des petites GTPases qui font partie de la famille des protéines G monomériques. Elles sont activées par les récepteurs membranaires des facteurs de croissance et agissent sur plusieurs voies métaboliques par activation de kinases (cascade de phosphorylations).

**Récepteurs métabotropes:** protéines membranaires, qui en réponse à l'action d'un ligand, changent leur conformation et activent une cascade d'événements intracellulaires.

**Splicéosome:** appelé particule d'épissage (en anglais, "splicing"), est un complexe dynamique de particules ribonucléoprotéiques (composées d'ARN et de protéines) et localisé dans le noyau des cellules.

**SRC:** désigne une famille de gènes, que l'on trouve chez les animaux et des virus. Ce sont des proto-oncogènes codant pour des tyrosine kinases SRC, initialement découverts par J. Michael Bishop et Harold E. Varmus; ils ont remporté pour cette découverte, le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1989. Ces gènes codent une famille de non-récepteurs tyrosine-kinases, appelée kinases de la famille Src. La découverte des protéines de la famille Src a contribué à la compréhension moderne du cancer.

**Transporteurs ABC:** ou **transporteurs à ATP Binding Cassette** forment un vaste ensemble de protéines transmembranaires dont le rôle est le transport unidirectionnel de part et d'autre de la membrane cytoplasmique de diverses substances (ions, stéroïdes, macromolécules...) en utilisant l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP. Les transporteurs ABC sont abondamment exprimés dans les cellules du foie, des reins et des intestins.

**Thrombocytopenie:** thrombopénie ou hypoplaquettose; chute du taux de plaquettes sanguines à moins de 150.000 par millimètre cube de sang due soit à une diminution de la production des thrombocytes par la moelle osseuse, ou par une disparition plus rapide des thrombocytes déjà formés (par dégradation, perte...).

**TNM:** système international, proposé par le chirurgien français Pierre Denoix de l'Institut Gustave-Roussy entre 1943 et 1952, de classement des cancers selon leur extension anatomique. Plusieurs révisions ont été publiées, la dernière étant la septième édition en 2009. Les trois lettres symbolisent la propagation de la maladie cancéreuse sur le site de la tumeur primitive (T), dans les ganglions lymphatiques voisins (N pour node en anglais) et à distance pour d'éventuelles métastases (M).

**Wnt:** famille de glycoprotéines intervenant dans l'embryogenèse et le cancer. Le nom **Wnt** (prononcez « winnt ») est la réunion de **Wg** (en anglais: *wingless*, en français « sans aile ») et **Int** (en anglais: *integration site*, en français « site d'intégration »). Le gène *wingless* a été identifié en premier lieu en tant que gène impliqué dans la morphogenèse chez la mouche du vinaigre *Drosophila melanogaster*.





## TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION GÉNÉRALE .....	- 1 -
CHAPITRE I.....	- 7 -
GÉNÉRALITÉS SUR LA MALARIA, LA LEISHMANIOSE, .....	- 7 -
LE CANCER, LES PROTÉINES KINASES .....	- 7 -
ET LA TECHNOLOGIE MICRO-ONDE.....	- 7 -
I.1 La malaria .....	- 9 -
I.1.1 Historique .....	- 9 -
I.1.2 Mode de transmission de la maladie et cycle de vie du parasite .....	- 9 -
I.1.3 Les différentes formes de paludisme .....	- 11 -
I.1.4 Symptômes et conséquences de la malaria .....	- 12 -
I.1.5 Les zones endémiques .....	- 13 -
I.1.6 Les moyens préventifs de lutte contre la malaria .....	- 14 -
I.1.7 Les traitements.....	- 15 -
I.1.8 La recherche scientifique sur les médicaments antipaludiques .....	- 21 -
I.2 La leishmaniose .....	- 33 -
I.2.1 Historique et taxonomie.....	- 33 -
I.2.2 Cycle de vie parasitaire et mode de propagation .....	- 36 -
I.2.3 Les différentes formes de leishmaniose.....	- 37 -
I.2.4 Principaux facteurs de risque.....	- 38 -
I.2.5 Epidémiologie ou zones infectées par la leishmaniose .....	- 39 -
I.2.6 Prévention et lutte.....	- 40 -
I.2.7 Les traitements.....	- 41 -
I.2.8 La recherche scientifique sur la leishmaniose .....	- 43 -
I.3 Le cancer .....	- 46 -
I.3.1 Historique .....	- 46 -
I.3.2 Facteurs de risque .....	- 46 -
I.3.3 Typologie.....	- 46 -
I.3.4 Causes .....	- 48 -
I.3.5 Évolution .....	- 49 -
I.3.6 Diagnostic et Traitements.....	- 49 -
I.3.7 Quelques travaux scientifiques sur le cancer.....	- 50 -
I.4 Les maladies neurodégénératives.....	- 54 -

I.4.1 La maladie d'Alzheimer .....	- 54 -
I.4.2 La maladie de Parkinson.....	- 54 -
I.4.3 La trisomie 21 .....	- 55 -
I.4.4 La Chorée de Huntington .....	- 56 -
I.5 Les protéines kinases ciblées .....	- 57 -
I.5.1 Généralités sur les kinases .....	- 57 -
I.5.2 Les kinases dépendantes des cyclines CDKs .....	- 59 -
I.5.3 CLK1 .....	- 60 -
I.5.4 GSK-3.....	- 60 -
I.5.5 DYRK1A .....	- 60 -
I.5.6 CK1.....	- 60 -
I.5.7 PIM.....	- 61 -
I.5.8 <i>Ld</i> Tlk .....	- 62 -
I.5.9 Haspin.....	- 62 -
I.5.10 RIPKs ou RIPs.....	- 62 -
I.5.11 Aurora.....	- 63 -
I.5.12 Les inhibiteurs de protéines kinases .....	- 64 -
I.6 Les micro-ondes.....	- 82 -
I.6.1 Description des micro-ondes .....	- 82 -
I.6.2 Application des micro-ondes .....	- 86 -
I.7 Remarques générales pour les parties expérimentales de ces travaux .....	- 89 -
I.7.1 Spectromètre RMN.....	- 89 -
I.7.2 Spectromètre de masse .....	- 89 -
I.7.3 Spectrophotomètre UV-Visible .....	- 90 -
I.7.4 Banc Kofler.....	- 90 -
I.7.5 Diffractomètre .....	- 90 -
I.7.6 Chromatographe .....	- 90 -
CHAPITRE II .....	- 91 -
SYNTHÈSE DES 5-ARYLIDÈNES RHODANINES <i>N</i> -SUBSTITUÉES .....	- 91 -
II.1 Propriétés biologiques et quelques travaux antérieurs des rhodanines et de leurs dérivés....	- 93 -
II.2 La synthèse d'une nouvelle famille de 5-arylidènes rhodanines <i>N</i> -substituées .....	- 97 -
II.2.1 Résultats et discussion de nos travaux avec le linker [4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyle .....	- 101 -

II.2.2 Résultats et discussion de nos travaux avec le linker 3-aminopropyle .....	- 105 -
PARTIE EXPÉRIMENTALE .....	- 109 -
II.3 Synthèse des diamines monoprotégées.....	- 111 -
II.4 Synthèse « one pot » à 3 composants d'arylidènes rhodanines aminoprotégées.....	- 112 -
II.4.1 Mode opératoire général de synthèse des intermédiaires réactionnels .....	- 112 -
II.4.2 Mode opératoire général de synthèse avec la 1,4-bis(3-aminopropyl)pipérazine.....	- 113 -
II.4.3 Mode opératoire général de synthèse avec le 1,3-diaminopropane .....	- 121 -
II.5 Déprotection des arylidènes rhodanines monoprotégées.....	- 130 -
II.5.1 Déprotection des intermédiaires réactionnels .....	- 131 -
II.5.2 Déprotection des propylpipérazin-1-yl-carbamates de <i>tert</i> -butyle.....	- 132 -
II.5.3 Déprotection des propyl-carbamates de <i>tert</i> -butyle .....	- 138 -
CHAPITRE III.....	- 149 -
SYNTHÈSE DE DIAMINES <i>N,N'</i> -SUBSTITUÉES DERIVÉES DU 3-DIMÉTHYLAMINO-2-(1 <i>H</i> -BENZIMIDAZOL-2-YL)ACRYLATE D'ÉTHYLE .....	- 149 -
III.1 Historique et propriétés biologiques des dérivés de benzimidazoles.....	- 151 -
III.2 Travaux antérieurs sur les méthodes de synthèse des dérivés de benzimidazoles.....	- 155 -
III.3 Résultats et discussion de nos travaux .....	- 156 -
III.3.1 Synthèse convergente d'une nouvelle famille de benzimidazoles.....	- 156 -
III.3.2 Étude comparative des deux voies d'accès.....	- 168 -
PARTIE EXPÉRIMENTALE .....	- 169 -
III.4 Synthèse du 3-diméthylamino-2-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle <b>98</b> .....	- 171 -
III.5 Synthèse des 2-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-2-yl)-3-[propylamino]acrylates d'éthyle.....	- 173 -
III.5.1 Mode opératoire général de synthèse à partir de la 1,4-bis(3-aminopropyl)pipérazine .....	- 173 -
III.5.2 Mode opératoire général de synthèse à partir du 1,3-diaminopropane.....	- 183 -
CHAPITRE IV.....	- 209 -
SYNTHÈSE DE PYRAZOLES ET D'IMIDAZOLES SUBSTITUÉS DERIVÉS DU 3-DIMÉTHYLAMINO-2-(1 <i>H</i> -BENZIMIDAZOL-2-YL)ACRYLATE D'ÉTHYLE .....	- 209 -
IV.1 Les pyrazoles.....	- 211 -
IV.1.1 Propriétés biologiques des dérivés de pyrazoles .....	- 211 -
IV.1.2 Quelques travaux antérieurs sur les dérivés de pyrazoles .....	- 214 -
IV.1.3 Mode d'action des dérivés de pyrazoles.....	- 216 -
IV.2 Les imidazoles.....	- 216 -
IV.2.1 Propriétés biologiques et quelques travaux antérieurs des dérivés d'imidazoles.....	- 216 -
IV.2.2 Mode d'action des dérivés d'imidazoles .....	- 219 -

IV.3 Résultats et discussion de nos travaux .....	- 219 -
IV.3.1 Synthèse des aminoalcools monoprotégés.....	- 222 -
IV.3.2 Synthèse des mésylates dérivés des carbamates <i>tert</i> -butyliques .....	- 223 -
IV.3.3 Synthèse des sels de pyrazoles et d'imidazole .....	- 223 -
IV.3.4 Synthèse des dérivés <i>N</i> -substitués du pyrazole et de l'imidazole.....	- 224 -
IV.3.5 Déprotection des dérivés <i>N</i> -substitués du pyrazole et de l'imidazole .....	- 225 -
IV.3.6 Synthèse des pyrazoles et des imidazoles substitués par transamination .....	- 225 -
PARTIE EXPÉRIMENTALE .....	- 231 -
IV.4 Synthèse des dérivés de pyrazoles et d'imidazoles.....	- 233 -
IV.4.1 Synthèse des aminoalcools monoprotégés.....	- 233 -
IV.4.2 Synthèse des mésylates dérivés des carbamates <i>tert</i> -butyliques .....	- 235 -
IV.4.3 Synthèse des sels de pyrazoles et d'imidazole .....	- 237 -
IV.4.4 Synthèse des dérivés <i>N</i> -substitués du pyrazole et de l'imidazole.....	- 238 -
IV.4.5 Déprotection des dérivés <i>N</i> -substitués du pyrazole et de l'imidazole .....	- 243 -
CHAPITRE V .....	- 255 -
TESTS BIOLOGIQUES .....	- 255 -
V.1 Protocole du criblage phénotypique et enzymatique.....	- 257 -
V.1.1 Criblage phénotypique ou tests d'inhibition sur les lignées cellulaires.....	- 257 -
V.1.2 Criblage enzymatique ou tests de l'activité enzymatique des protéines kinases .....	- 261 -
V.2 Résultats et discussion du criblage phénotypique et enzymatique de nos composés.....	- 264 -
V.2.1 Criblage phénotypique ou tests d'inhibition sur les lignées cellulaires.....	- 264 -
V.2.2 Criblage enzymatique ou tests de l'activité enzymatique des protéines kinases .....	- 270 -
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	- 275 -
ANNEXES.....	- 281 -
<i>ANNEXE 1-Chapitre II</i> .....	- 283 -
<i>ANNEXE 2-Chapitre III</i> .....	- 297 -
<i>ANNEXE 3-Chapitre IV</i> .....	- 299 -
<i>ANNEXE 4-Chapitre V</i> .....	- 313 -

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> Pharmacomodulations effectuées sur la base du modèle de la pentamidine et de travaux antérieurs .....	- 5 -
<b>Figure 2:</b> Cycle de vie du Plasmodium .....	- 11 -
<b>Figure 3:</b> Espèces de Plasmodium .....	- 11 -
<b>Figure 4:</b> Symptômes cliniques de la malaria .....	- 12 -
<b>Figure 5:</b> Endémicité du paludisme .....	- 13 -
<b>Figure 6:</b> L'artémisinine et ses dérivés synthétiques .....	- 16 -
<b>Figure 7:</b> Potentialités antipaludiques de quelques rhodanines .....	- 22 -
<b>Figure 8:</b> Quelques composés antipaludiques.....	- 24 -
<b>Figure 9:</b> Structures chimiques de quelques bis-benzimidazoles à activité antiplasmodiale .....	- 25 -
<b>Figure 10:</b> Structures chimiques de molécules hybrides à activité antiplasmodiale .....	- 26 -
<b>Figure 11:</b> Structures de pyridoquinoxalines à activité antiplasmodiale sur les souches 3D7 et Dd2.....	- 27 -
<b>Figure 12:</b> Exemples de quelques quinolones à activité antiplasmodiale .....	- 31 -
<b>Figure 13:</b> Screening chimique du DDD107498, nouvel antipaludéen prometteur .....	- 32 -
<b>Figure 14:</b> Stades morphologiques de Leishmania .....	- 33 -
<b>Figure 15:</b> Cycle de vie de Leishmania .....	- 37 -
<b>Figure 16:</b> Distribution géographique de la leishmaniose.....	- 40 -
<b>Figure 17:</b> Quelques molécules utilisées dans les traitements usuels de la leishmaniose .....	- 42 -
<b>Figure 18:</b> 4-arylcoumarines à propriété antileishmanienne sur les formes amastigotes de <i>L. donovani</i> .....	- 43 -
<b>Figure 19:</b> 1,4-diarylpipérazines, agents antileishmaniens .....	- 44 -
<b>Figure 20:</b> Agents antileishmaniens dérivés de la pentamidine.....	- 44 -
<b>Figure 21:</b> Effets cytotoxiques de naphthoquinones sur les promastigotes sensibles (WT) et résistants (2700R) de <i>Leishmania</i> et sur les macrophages péritonéaux de murins .....	- 45 -
<b>Figure 22:</b> Altérations génétiques successives aboutissant au cancer .....	- 47 -
<b>Figure 23:</b> Prévalence du cancer du col de l'utérus .....	- 48 -
<b>Figure 24:</b> N-benzylpolyamines .....	- 51 -
<b>Figure 25:</b> Activité inhibitrice sur la croissance cellulaire de dérivés disubstitués de quinazolines mesurée par l'essai MTT.....	- 53 -
<b>Figure 26:</b> Structure de la minocycline.....	- 54 -
<b>Figure 27:</b> Le kinome humain .....	- 58 -
<b>Figure 28:</b> L'ATP et les sites de fixation des inhibiteurs de kinases.....	- 64 -

<b>Figure 29:</b> Représentation schématique de l'ATP (à gauche) et du noyau 5-aminoindazole (à droite) liés par la poche de liaison de l'ATP, à une protéine kinase.....	- 65 -
<b>Figure 30:</b> Les 5-aminoindazoles, agents potentiels multi-kinases.....	- 66 -
<b>Figure 31:</b> Inhibiteurs de protéines kinases commercialisés pour le traitement du cancer .....	- 69 -
<b>Figure 32:</b> Structures chimiques de quelques inhibiteurs des CDKs.....	- 70 -
<b>Figure 33:</b> Composés hétérocycliques, inhibiteurs de DYRK1A et CLK1 .....	- 74 -
<b>Figure 34:</b> Inhibiteurs usuels de GSK-3.....	- 75 -
<b>Figure 35:</b> Dérivés d'imidazopyridines actifs contre LmCK1 .....	- 77 -
<b>Figure 36:</b> Inhibiteurs de Pim-1 .....	- 78 -
<b>Figure 37:</b> Inhibiteurs de Haspin identifiés par la méthode FRET.....	- 78 -
<b>Figure 38:</b> Structure chimique du 5-ITu .....	- 79 -
<b>Figure 39:</b> Inhibiteurs de RIPK3.....	- 79 -
<b>Figure 40:</b> Inhibiteurs de RIPK1 et RIPK3 .....	- 80 -
<b>Figure 41:</b> Analogues du ponatinib.....	- 80 -
<b>Figure 42:</b> Inhibiteurs de la kinase Aurora.....	- 80 -
<b>Figure 43:</b> Autres inhibiteurs des kinases Aurora .....	- 81 -
<b>Figure 44:</b> Zone de fréquences (en Hz) des micro-ondes.....	- 82 -
<b>Figure 45:</b> Sens de propagation de l'onde électromagnétique .....	- 83 -
<b>Figure 46:</b> Comparaison du mode de propagation de l'énergie.....	- 84 -
(chauffage classique - irradiations micro-ondes).....	- 84 -
<b>Figure 47:</b> Phénomène de relaxation (polarisation-dépolarisation) .....	- 84 -
<b>Figure 48:</b> Fours Anton Paar Monowave <sup>®</sup> 300 (à gauche) et CEM Explorer <sup>®</sup> 24 (à droite) .....	- 86 -
<b>Figure 1:</b> Structures chimiques de quelques glitazones .....	- 93 -
<b>Figure 2:</b> Dérivés de rhodanines substitués biologiquement actifs .....	- 94 -
<b>Figure 3:</b> Dérivés des 5-alkylidènes et 5-arylidènes rhodanines .....	- 95 -
<b>Figure 4:</b> Structures du 3-{3-[4-(3-aminopropyl)-pipérazin-1-yl]-propyl}-5-(phénylméthylidène)-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one et du 3-(3-aminopropyl)-5-(phénylméthylidène)-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one.....	- 98 -
<b>Figure 5:</b> Le benzimidazole, un noyau multifonctionnel .....	- 151 -
<b>Figure 6:</b> Exemples de pyrido[1,2-a]benzimidazoles biologiquement actifs.....	- 152 -
<b>Figure 7:</b> Autres benzimidazoles ayant des propriétés biologiques.....	- 152 -
<b>Figure 8:</b> Synthèse des $\beta$ -D-glucopyranosyles .....	- 154 -

<b>Figure 9:</b> Structure des 6-chloro-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-ones et de leurs analogues 2-thiones.....	- 155 -
<b>Figure 10:</b> Structures chimiques du Hoechst 33258 et du Hoechst 33342 .....	- 155 -
<b>Figure 11:</b> Analogues du Célécoxib .....	- 211 -
<b>Figure 12:</b> Quelques dérivés de pyrazoles biologiquement actifs.....	- 213 -
<b>Figure 13:</b> Activité antileishmanienne de quelques 5-(1-aryl-3-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-tétrazoles.....	- 214 -
<b>Figure 14:</b> Structure RX de la molécule ( $[\text{Cu}_3(\text{OH})(\text{pz})_3(\text{Hpz})_4(\text{NO}_3)_2](\text{H}_2\text{O})$ ) <b>149</b> .....	- 216 -
<b>Figure 15:</b> Activité antileishmanienne in vitro de 2,3-diarylimidazo[1,2-a]pyridines contre les promastigotes et amastigotes intracellulaires de <i>L. major</i> et évaluation cytotoxique.....	- 217 -
<b>Figure 16:</b> Activité antileishmanienne des 3-nitroimidazo[1,2-a]pyridines.....	- 218 -
<b>Figure 17:</b> Structures de quelques composés nitroaromatiques présentant des propriétés antileishmaniennes.....	- 218 -
<b>Figure 18:</b> Exemples de composés « lead » parmi les azolidinones ayant des propriétés anticancéreuses .....	- 219 -
<b>Figure 19:</b> Structure RX du composé <b>174d</b> avec un linker butyle et une plateforme 3,5-di(trifluorométhyl)pyrazole.....	- 227 -
<b>Figure 20:</b> Structure RX du composé <b>174g</b> avec un linker hexyle et une plateforme 3,5-di(trifluorométhyl)pyrazole.....	- 228 -
<b>Figure 21:</b> Structure RX du composé <b>174f</b> avec un linker butyle et une plateforme imidazole.....	- 229 -
<b>Figure 22:</b> Numération sur le compteur des cellules .....	- 258 -
<b>Figure 23:</b> Dilutions en cascades.....	- 260 -
<b>Figure 24:</b> Cellomics pour le comptage des noyaux .....	- 261 -
<b>Figure 25:</b> Dilutions effectuées pour le criblage primaire .....	- 263 -
<b>Figure 26:</b> Dilutions effectuées pour la détermination de la $\text{CI}_{50}$ .....	- 264 -
<b>Figure 27:</b> Structures de molécules de référence utilisées pour les tests sur lignées cellulaires ...	- 265 -
<b>Figure 28:</b> Activité antipaludique et cytotoxique des analogues du fébrifuginol.....	- 269 -
<b>Figure 29:</b> Benzimidazoles/benzoxazoles synthétisés par Sondhi et al. ....	- 273 -





## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1:</b> Structure chimique des antipaludéens usuels .....	- 19 -
<b>Tableau 2:</b> CMI de dérivés de triazines à activité antipaludique .....	- 23 -
<b>Tableau 3:</b> Analogues d'un macrolactame ayant une activité antipaludique .....	- 28 -
<b>Tableau 4:</b> Espèces et sous-espèces de <i>Leishmania</i> .....	- 35 -
<b>Tableau 5:</b> Nomenclature des cancers en fonction de l'origine cellulaire .....	- 47 -
<b>Tableau 6:</b> Profil cytotoxique des phidianidines A et B sur les lignées cellulaires tumorales, $CI_{50}$ ( $\mu M$ ) .....	- 51 -
<b>Tableau 7:</b> Valeurs de $CI_{50}$ (en nM) de composés actifs contre les kinases SRC, CLK1, CDK2 et Aurora A .....	- 66 -
<b>Tableau 8:</b> Inhibition de l'activité des CDKs par <b>BS-194</b> .....	- 71 -
<b>Tableau 9:</b> Activités inhibitrices des (3S, 4S)-1-(3-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-hydroxyphényl)pyrrolidine-3,4-diols .....	- 72 -
<b>Tableau 10:</b> Leucettines, inhibitrices de DYRK1A et CLK1 .....	- 74 -
<b>Tableau 11:</b> Les 2-phénylamino-6-cyano-1H-benzimidazoles en tant qu'inhibiteurs potentiels et sélectifs de CK1 $\gamma$ .....	- 76 -
<b>Tableau 12:</b> Quelques exemples de composés testés sur les kinases PIM .....	- 77 -
<b>Tableau 13:</b> Détermination de $CI_{50}$ pour l'inhibition de Haspin .....	- 79 -
<b>Tableau 1:</b> Récapitulatif des 5-arylidènes rhodanines monoprotégées et déprotégées dérivées de la 1,4-bis(3-aminopropyl)pipérazine .....	- 104 -
<b>Tableau 2:</b> Récapitulatif des arylidènes rhodanines monoprotégées et déprotégées dérivées du 1,3-diaminopropane .....	- 108 -
<b>Tableau 3:</b> Optimisation de la condensation entre le {3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}carbamate de tert-butyle et le pipéronal .....	- 161 -
<b>Tableau 4:</b> Optimisation de la condensation entre le (3-aminopropyl)carbamate de tert-butyle et le pipéronal .....	- 161 -
<b>Tableau 5:</b> Récapitulatif des N-arylméthylamines déprotégées comportant le linker 1,4-bis(3-aminopropyl)pipérazine .....	- 163 -
<b>Tableau 6:</b> Récapitulatif des N-arylméthylamines déprotégées comportant le linker 1,3-diaminopropane .....	- 163 -
<b>Tableau 7:</b> Récapitulatif des déplacements chimiques significatifs et des rendements de synthèse des 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-(3-{4-[3-(4-benzylamino)propyl]pipérazin-1-yl}-propylamino)acrylates d'éthyle <b>99</b> .....	- 165 -
<b>Tableau 8:</b> Récapitulatif des déplacements chimiques significatifs et des rendements de synthèse des 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-[3-(benzylamino)propylamino]acrylates d'éthyle <b>100</b> .....	- 165 -

<b>Tableau 9:</b> Optimisation de la réaction de transamination entre le 3-diméthylamino-2-(1H-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle et le (3-aminopropyl)carbamate de tert-butyle .....	167 -
<b>Tableau 10:</b> Récapitulatif des traitements et des rendements des 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-(3-{4-[3-(4-benzylamino)propyl]pipérazin-1-yl}-propylamino)acrylates d'éthyle <b>99</b> .....	207 -
<b>Tableau 11:</b> Récapitulatif des traitements et des rendements des 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-[3-(benzylamino)propylamino]acrylates d'éthyle <b>100</b> .....	207 -
<b>Tableau 12:</b> Récapitulatif des aminoalcools monoprotégés .....	222 -
<b>Tableau 13:</b> Récapitulatif des mésylates synthétisés .....	223 -
<b>Tableau 14:</b> Récapitulatif des sels de pyrazoles et d'imidazole synthétisés .....	224 -
<b>Tableau 15:</b> Récapitulatif des dérivés N-substitués du pyrazole et de l'imidazole .....	225 -
<b>Tableau 16:</b> Récapitulatif des alkylamines dérivées de pyrazole et d'imidazole après déprotection .....	225 -
<b>Tableau 17:</b> Récapitulatif sur les déplacements chimiques significatifs et les rendements des 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-(pyrazol-1-yl-alkylamino)acrylates d'éthyle et 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-(imidazol-1-yl-alkylamino)acrylates d'éthyle .....	226 -
<b>Tableau 18:</b> Récapitulatif des traitements et des rendements des 2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-(pyrazol-1-yl-alkylamino)acrylates et 2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-(imidazol-1-yl-alkylamino)acrylates <b>174</b> ....	253 -
<b>Tableau 19:</b> Substrats et concentrations des protéines kinases testées .....	262 -
<b>Tableau 20:</b> Activité antiproliférative des 5-arylidènes rhodanines monoprotégées portant le fragment [4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyle .....	265 -
<b>Tableau 21:</b> Activité antiproliférative des trifluoroacétates portant le fragment [4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyle .....	266 -
<b>Tableau 22:</b> Tests d'inhibition sur lignées cellulaires cancéreuses avec les chlorhydrates portant le linker 1,3-diaminopropyle.....	267 -
<b>Tableau 23:</b> Activité antiproliférative des 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-(3-{4-[3-(4-benzylamino)propyl]-pipérazin-1-yl}-propylamino)acrylates d'éthyle.....	267 -
<b>Tableau 24:</b> Activité antiproliférative des 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-[3-(benzylamino)propylamino]acrylates d'éthyle.....	268 -
<b>Tableau 25:</b> Activité antiproliférative des 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-(pyrazol-1-yl-alkylamino)acrylates d'éthyle et 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-(imidazol-1-yl-alkylamino)acrylates d'éthyle.....	269 -
<b>Tableau 26:</b> Activité inhibitrice des 5-arylidènes rhodanines monoprotégées portant le fragment [4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyle .....	271 -
<b>Tableau 27:</b> Activité inhibitrice des trifluoroacétates portant le fragment [4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyle .....	271 -
<b>Tableau 28:</b> Activité inhibitrice des chlorhydrates portant le fragment 1,3-diaminopropyle .....	272 -

<b>Tableau 29:</b> <i>Activité inhibitrice des 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-(3-{4-[3-(4-benzylamino)propyl]-pipérazin-1-yl}propylamino)acrylates d'éthyle</i> .....	- 273 -
<b>Tableau 30:</b> <i>Activité inhibitrice des 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-[3-benzylamino]propylamino]acrylates d'éthyle</i> .....	- 273 -
<b>Tableau 31:</b> <i>Activité inhibitrice des 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-(pyrazol-1-yl-alkylamino)acrylates d'éthyle et 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-(imidazol-1-yl-alkylamino)acrylates d'éthyle</i> .....	- 274 -
<b>Tableau 32:</b> <i>Optimisation de la réaction de cyclisation entre le bis-carboxyméthyltrithiocarbonate et le {3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}carbamate de tert-butyle</i> .....	- 283 -
<b>Tableau 33:</b> <i>Optimisation de la condensation de Knoevenagel entre le (3-{4-[3-(4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl)propyl]pipérazin-1-yl}propyl)carbamate de tert-butyle <b>46</b> et les aldéhydes aromatiques <b>48</b></i> .....	- 283 -
<b>Tableau 34:</b> <i>Optimisation de la déprotection du [(4-{[(5Z)-5-(1,3-benzodioxol-5-yl)méthylidène]-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl}propyl}pipérazin-1-yl)carbamate de tert-butyle <b>49a</b></i> .....	- 285 -
<b>Tableau 35:</b> <i>Optimisation de la réaction de mésylation avec le (3-hydroxypropyl)carbamate de tert-butyle <b>167a</b></i> .....	- 303 -



## LISTE DES SCHÉMAS

<i>Schéma 1: Voie de synthèse initiale de l'artémisinine réalisée par Amyris</i> .....	- 17 -
<i>Schéma 2: Nouveau process de fabrication de l'artémisinine réalisée par SANOFI-AVENTI</i> .....	- 17 -
<i>Schéma 3: Synthèse du tétraphosphate de pyronaridine</i> .....	- 29 -
<i>Schéma 4: Voie biogénétique hypothétique</i> .....	- 51 -
<i>Schéma 5: Synthèse des 2-arylaminothiazol-4(5H)-ones et de leurs dérivés arylidènes</i> .....	- 52 -
<i>Schéma 6: Synthèse des composés 74 et 75, agents anticancéreux inhibiteurs de la DHFR</i> .....	- 53 -
<i>Schéma 7: Synthèse du BS-194, inhibiteur des CDKs</i> .....	- 70 -
<i>Schéma 8: Synthèse de purines trisubstituées actives sur CDK2 et CDK5</i> .....	- 72 -
<i>Schéma 9: Synthèse de triazoles N-fluorobenzylés comportant une purine</i> .....	- 72 -
<i>Schéma 10: Synthèse des 9-oxo-thiazolo[5,4-f]quinazoline-2-carbonitriles</i> .....	- 73 -
<i>Schéma 11: Synthèse de peptides</i> .....	- 86 -
<i>Schéma 12: Réarrangement de Claisen sous irradiations micro-ondes</i> .....	- 86 -
<i>Schéma 13: Synthèse d'énones</i> .....	- 87 -
<i>Schéma 14: Synthèse de l'urée</i> .....	- 87 -
<i>Schéma 15: Synthèse de composés antibactériens</i> .....	- 87 -
<i>Schéma 16: Synthèse du diphenylbutadiyne</i> .....	- 87 -
<i>Schéma 17: Synthèse d'alcènes trisubstitués</i> .....	- 88 -
<i>Schéma 18: Réarrangement de Beckmann aux micro-ondes</i> .....	- 88 -
<i>Schéma 19: Synthèse des dérivés d'isoflav-3-ènes</i> .....	- 88 -
<i>Schéma 20: Synthèse de cycloadduits</i> .....	- 89 -
<i>Schéma 1: Synthèse des dérivés de thiazolidones</i> .....	- 95 -
<i>Schéma 2: Synthèse des N-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyl)-2-thioxo-1,3-thiazolidine-4-ones</i> .....	- 96 -
<i>Schéma 3: Synthèse des bis(2-thioxothiazolidin-4-ones)</i> .....	- 96 -
<i>Schéma 4: Synthèse des bis(rhodanines) dans l'eau</i> .....	- 97 -
<i>Schéma 5: Pharmacomodulations sur la base du modèle de la pentamidine « déshabillée »</i> .....	- 100 -
<i>Schéma 6: Voies de synthèse du bis(carboxyméthyl)trithiocarbonate</i> .....	- 100 -
<i>Schéma 7: Synthèse des trifluoroacétates de 3-{3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]-propyl}-5-(phénylméthylidène)-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-ones 50</i> .....	- 101 -
<i>Schéma 8: Mécanisme réactionnel envisagé entre le {3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}carbamate de tert-butyle 45 et le bis(carboxyméthyl)trithiocarbonate 26 pour la formation</i>	

de l'intermédiaire (3-{4-[3-(4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl)-propyl]-pipérazin-1-yl}propyl)carbamate de tert-butyle <b>46</b> .....	- 102 -
<b>Schéma 9:</b> Synthèse des hydrochlorates de 3-(3-aminopropyl)-5-arylidène-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-ones <b>58</b> .....	- 105 -
<b>Schéma 10:</b> Cyclisation des composés <b>58e</b> , <b>58f</b> et <b>58p</b> en analyse spectrométrique de masse .....	- 107 -
<b>Schéma 11:</b> Synthèse des 2-phénylbenzimidazoles aux ultrasons.....	- 153 -
<b>Schéma 12:</b> Synthèse des 1H-benzimidazoles portant un noyau pyrimidine-trione .....	- 153 -
<b>Schéma 13:</b> Synthèse des 2-méthylaminobenzimidazoles .....	- 154 -
<b>Schéma 14:</b> Rétrosynthèse des « aza » analogues de la pentamidine porteurs d'une plateforme 2-(1H-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle.....	- 157 -
<b>Schéma 15:</b> Première voie d'accès aux « aza » analogues de la pentamidine porteurs d'une plateforme 2-(1H-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle.....	- 159 -
<b>Schéma 16:</b> Seconde voie d'accès aux « aza » analogues de la pentamidine porteurs d'une plateforme 2-(1H-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle.....	- 159 -
<b>Schéma 17:</b> Synthèse du 3-diméthylamino-2-(1H-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle.....	- 160 -
<b>Schéma 18:</b> Synthèse des N-benzènesulfonamide-1H-pyrazoles, analogues du SC-588 et du célécoxib.....	- 212 -
<b>Schéma 19:</b> Synthèse des dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles .....	- 212 -
<b>Schéma 20:</b> Oxydation des pyrazolines 1,3,5-trisubstituées en pyrazoles.....	- 214 -
<b>Schéma 21:</b> Synthèse de (bis)pyrazoles contenant un groupement -CF <sub>3</sub> .....	- 215 -
<b>Schéma 22:</b> Synthèse « one-pot » à 3 composants de pyrazoles 1,3-disubstitués.....	- 215 -
<b>Schéma 23:</b> Synthèse de pyrazoles tétrasubstitués.....	- 215 -
<b>Schéma 24:</b> Synthèse de complexes de potassium contenant des ligands η <sup>6</sup> -pyrazolato terminaux .....	- 216 -
<b>Schéma 25:</b> Synthèse de 5-aminoimidazoles .....	- 219 -
<b>Schéma 26:</b> Rétrosynthèse des 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-[(pyrazol-1-yl)-amino]acrylates d'éthyle et/ou 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-[(imidazol-1-yl)-amino]acrylates d'éthyle .....	- 221 -
<b>Schéma 27:</b> Synthèse des 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-[(pyrazol-1-yl)-amino]acrylates d'éthyle et/ou 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-[(imidazol-1-yl)-amino]acrylates d'éthyle .....	- 222 -
<b>Schéma 28:</b> Synthèse des dérivés de méridianines.....	- 270 -
<b>Schéma 29:</b> Extensions envisagées sur la fonction amine des rhodanines <b>58</b> .....	- 279 -
<b>Schéma 30:</b> Synthèse de bis aza azoles à partir d'aminoalcools ou de diols.....	- 279 -
<b>Schéma 31:</b> Extensions envisagées par variation de la nature du linker.....	- 280 -







## **INTRODUCTION GÉNÉRALE**



Les maladies les plus graves et les plus répandues pour l'espèce humaine sont le cancer, les maladies cardiovasculaires, infectieuses et neurodégénératives. Face à cette situation alarmante, il est donc impérieux d'explorer la synthèse de nouvelles substances biologiquement actives qui seront utilisées comme palliatifs à ces pathologies. Malgré la conception d'un nombre important de médicaments de nos jours, il existe encore des maladies auxquelles sont confrontées les populations. En effet, la malaria est une pandémie qui perdure depuis plusieurs décennies, en Afrique subtropicale en raison de la résistance de germes responsables de la maladie contre de nombreux médicaments conventionnels. Dans les pays en voie de développement, le paludisme atteint 300 à 500 millions de personnes avec un taux de mortalité de 2.7 millions par an; la leishmaniose, maladie parasitaire importante causée par le genre *Leishmania*, est responsable de 500 mille cas et de 50 mille décès chaque année.<sup>1</sup> Selon l'OMS, le nombre de nouveaux cas de cancer est de 14.1 millions et le nombre de décès survenus en 2012 a atteint 8.2 millions, contre respectivement, 12.7 millions et 7.6 millions en 2008.<sup>2</sup> Le dysfonctionnement de certaines protéines kinases, en milieu cellulaire, est impliqué dans la régulation de l'activité de protéines cibles (protéine, lipide, sucre ou encore kinase), le cancer et la maladie d'Alzheimer.<sup>3</sup>

La recherche de nouveaux médicaments, offrant de larges perspectives d'évolution et d'éradication, demeure donc un sujet de grand intérêt pour le monde scientifique, académique et industriel. Dans cette optique, la découverte d'inhibiteurs<sup>4</sup> sélectifs vis-à-vis des protéines kinases, est devenue le point clef pour la recherche de nouveaux agents thérapeutiques. Dans le cadre de notre laboratoire, la *N,N'*-bis-(5-arylidène-4-oxo-4,5-dihydrothiazolin-2-yl)aminopropylpipérazine (**Figure 1**), composé symétrique comportant deux plateformes 4,5-dihydrothiazolidine-4-ones (CI<sub>50</sub>=40 nM) a été identifiée comme un inhibiteur<sup>5</sup> sélectif et prometteur de DYRK1A, protéine kinase d'intérêt dans la prévention des maladies neurodégénératives<sup>6</sup> et du cancer.<sup>7</sup> Aussi, ce résultat nous a-t-il encouragés à mettre au point plusieurs voies de synthèse de nouveaux composés similaires et d'intérêt thérapeutique, comme des dérivés comportant soit une plateforme rhodanine<sup>8,9</sup> soit<sup>9</sup> une plateforme benzimidazole. Leur synthèse contribuerait à cerner le mécanisme d'action de cet inhibiteur vis-à-vis de DYRK1A et de GSK3- $\alpha/\beta$ , lorsqu'on remplace la plateforme 4,5-dihydrothiazolidin-4-one soit par une plateforme 1,3-thiazolidin-4-one (ou rhodanine) soit par une plateforme benzimidazole.

---

\* Tous les mots suivis d'un astérisque sont définis dans le glossaire.

**N.B. Pour une question pratique, la numérotation des molécules du chapitre sur les généralités ainsi que celle des figures, des tableaux et des schémas sera indépendante de celle des chapitres afférente à nos travaux de recherche.**

<sup>1</sup> Soldatenkov, A. T.; Kolyadina, N. M.; Shendrik, I. V. *Notions Base Chim. Org. Subst. Médicamenteuses 2ème Ed. En Russe M Mup* **2008**, 192.

<sup>2</sup> *Commun. Presse N°223 OMS* **2013**.

<sup>3</sup> Debdab, M.; Carreaux, F.; Renault, S.; Soundararajan, M.; Fedorov, O.; Filippakopoulos, P.; Lozach, O.; Babault, L.; Tahtouh, T.; Baratte, B.; Ogawa, Y.; Hagiwara, M.; Eisenreich, A.; Rauch, U.; Knapp, S.; Meijer, L.; Bazureau, J.-P. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (12), 4172.

<sup>4</sup> Coulibaly, W. K. *Sci. Pharm.* **2012**, *80* (4), 825.

<sup>5</sup> Coulibaly, W. K.; Paquin, L.; Béné, A.; Békro, Y.-A.; Durieu, E.; Meijer, L.; Bazureau, J. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *58*, 581.

<sup>6</sup> Tahtouh, T.; Elkins, J. M.; Filippakopoulos, P.; Soundararajan, M.; Burgy, G.; Durieu, E.; Cochet, C.; Schmid, R. S.; Lo, D. C.; Delhommel, F.; Oberholzer, A. E.; Pearl, L. H.; Carreaux, F.; Bazureau, J.-P.; Knapp, S.; Meijer, L. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (21), 9312.

<sup>7</sup> Burgy, G.; Tahtouh, T.; Durieu, E.; Foll-Josselin, B.; Limanton, E.; Meijer, L.; Carreaux, F.; Bazureau, J.-P. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 728.

<sup>8</sup> Christelle N'ta Ambeu; Camille Déliko Dago; Wacothon Karime Coulibaly; Yves-Alain Békro; Janet A. Mamyrbekova-Békro; Jean- Pierre Bazureau. *Curr. Microw. Chem.* **2015**, **Accepté pour publication**.

<sup>9</sup> Christelle N'ta Ambeu; Camille Déliko Dago; Wacothon Karime Coulibaly; Yves-Alain Békro; Janet A. Mamyrbekova-Békro; Béatrice Foll-Josselin; Audrey Defontaine; Claire Delehouzé; Stéphane Bach; Sandrine Ruchaud; Rémy Le Guével; Anne Corlu; Philippe Jéhan; Fabian Lambert; Nicolas Le Yondre; Jean-Pierre Bazureau. *Mol. Divers.* **2015**, **Soumis pour publication**.

Ce travail de recherche comporte cinq parties dont quatre sont consacrées aux développements synthétiques de nouvelles familles de composés à visée thérapeutique multiple qui n'ont pas été décrites dans la littérature. Ces différentes parties concernent:

1) un état des lieux non exhaustif sur la malaria, la leishmaniose, le cancer, les protéines kinases et l'utilisation de la technologie micro-onde en synthèse organique; à cela, s'ajoutent les remarques générales pour les parties expérimentales de nos travaux de recherche.

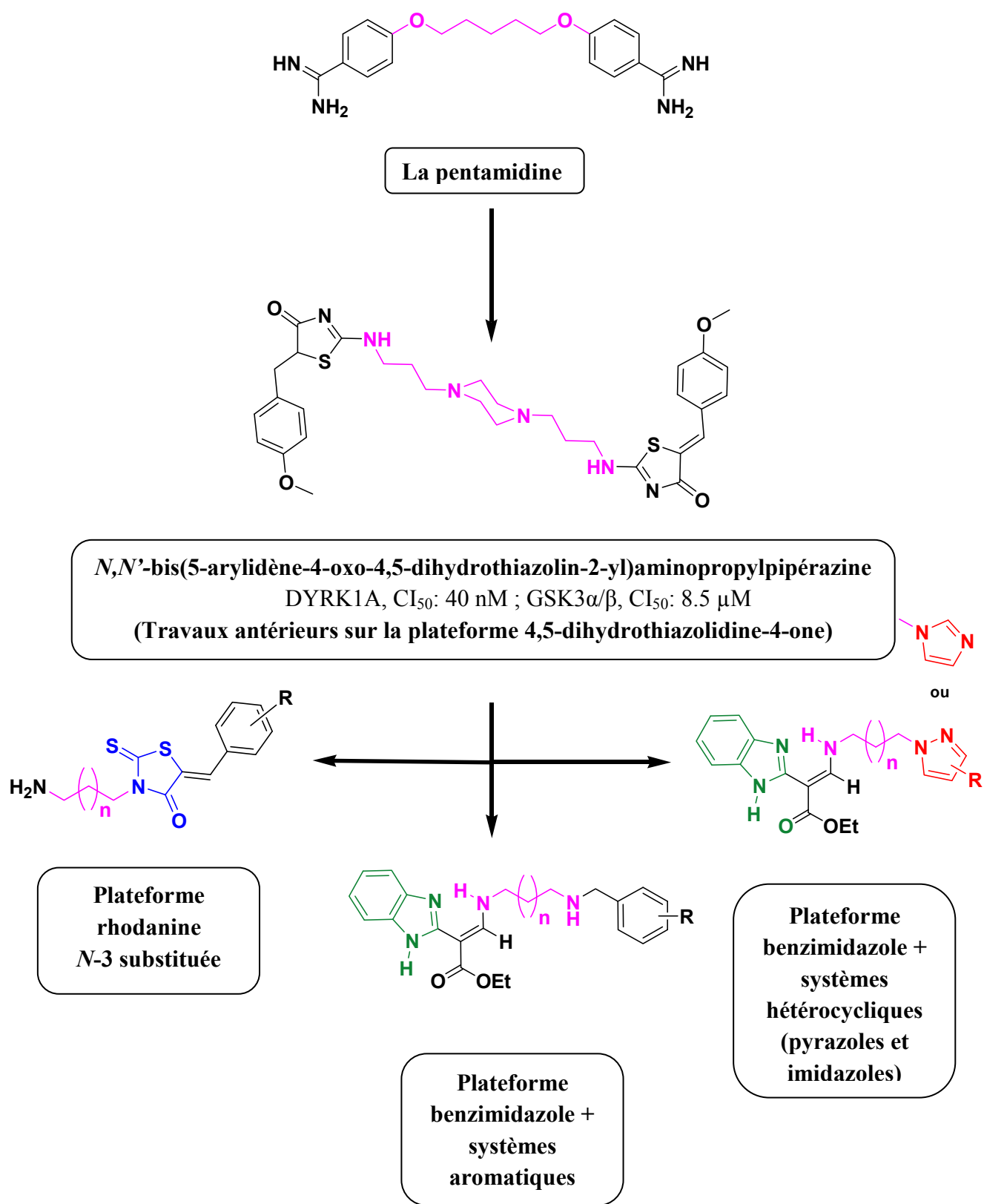
2) la synthèse de diamines dissymétriques originales comportant une plateforme 2-thioxo-1,3-thiazolidine-4-one avec différents bras espaceurs ou linkers afin d'apporter de la diversité moléculaire par rapport au modèle initial de la pentamidine;

3) la synthèse de nouveaux composés benzimidazoliques en utilisant des linkers diaminés

4) la synthèse de nouveaux composés pyrazoliques et imidazoliques en utilisant des linkers diaminés couplés à un noyau benzimidazole;

5) l'évaluation biologique de l'ensemble des composés synthétisés par le criblage phénotypique effectué sur **8 lignées cellulaires cancéreuses** (Huh7 D12, Caco2, MDA-MB-231, HCT116, PC3, NCI-H727, MCF7, HaCat) et les **fibroblastes sains** à la plateforme ImPACcell du Campus médical Villejean de notre université et par le criblage enzymatique réalisé sur **14 protéines kinases pures** (CDK2, CDK5, CDK9, CLK1, DYRK1A, GSK3, *Pf*GSK3, CK1, *Lm*CK1, PIM1, *Ld*Tlk, Haspin, RIPK3 et Aurora B) à la Station Biologique CNRS de Roscoff (plateforme KISSf).

Ce travail est un fruit de la collaboration, datant de 2009, entre l'Équipe « Nouvelles Technologies de la Synthèse Organique et Cibles Thérapeutiques, NoTeSO-CiT » (Équipe du Pr Jean-Pierre BAZUREAU, ICMV, Université de Rennes 1) et le Laboratoire de Chimie Bioorganique et des Substances Naturelles, LCBOSEN (Équipe du Pr Yves-Alain BÉKRO, UFR-SFA, Université Nangui Abrogoua d'Abidjan-Côte d'Ivoire). Il permettra ainsi de poursuivre et d'amplifier le développement de nouveaux composés dont les possibilités de pharmacomodulations sont basées sur les travaux antérieurs inspirés du modèle de la pentamidine et sont explicitées ci-après (**Figure 1**).



**Figure 1:** Pharmacomodulations effectuées sur la base du modèle de la pentamidine et de travaux antérieurs



**CHAPITRE I**  
**GÉNÉRALITÉS SUR LA MALARIA, LA LEISHMANIOSE,**  
**LE CANCER, LES PROTÉINES KINASES**  
**ET LA TECHNOLOGIE MICRO-ONDE**





## I.1 La malaria

### I.1.1 Historique

Le **paludisme** est une maladie infectieuse due à un parasite du genre *Plasmodium*.<sup>10</sup> Le mot « Paludisme » vient du latin « Palus, Palis » qui signifie « le marais ». Cette pathologie est aussi appelée **malaria** (du latin « Mala Aria », de l'italien « *mal'aria* », signifiant « mauvais air »). Le terme « malaria » est utilisé par les anglophones. Cette appellation a été donnée à la maladie car elle découle du regroupement de moustiques dans des zones marécageuses d'où émane la mauvaise odeur (« mauvais air »). Le paludisme, aussi appelé « Fièvre des Marais » depuis 1884, affecte les êtres humains.<sup>11</sup> La cause de la maladie a été découverte par Alphonse Laveran, médecin de l'armée française à l'hôpital militaire de Constantine (Algérie), le 06 Novembre 1880. En 1907, il reçut le prix Nobel de physiologie ou médecine. En 1897, le médecin anglais Ronald Ross prouva que les moustiques anophèles étaient effectivement les vecteurs de la malaria; pour ces travaux, il reçut le prix Nobel en 1902.<sup>10</sup> Un billion de personnes (1/6 de la population mondiale) souffrent d'une ou de plusieurs infections tropicales protozoaires parmi lesquelles compte la malaria avec des taux de complication et de mortalité les plus élevés.<sup>12</sup>

### I.1.2 Mode de transmission de la maladie et cycle de vie du parasite

Le paludisme est transmis aux humains par la piqûre d'un moustique femelle.<sup>13</sup> L'anophèle est classé dans le genre des *Anopheles*,<sup>14</sup> l'ordre des *Diptera*, la famille des *Culicidae* et dans la sous-famille des *Anophelinae*. 464 espèces d'anophèles sont actuellement identifiées, mais seules 68 d'entre elles transmettent le parasite *Plasmodium* à l'être humain.<sup>15</sup> Seuls les anophèles femelles sont hématophages.<sup>14</sup> Ainsi, lorsqu'un moustique pique un sujet infecté, les gamétocytes passent dans l'estomac de l'insecte. Ils s'y fécondent et produisent de nouveaux parasites.<sup>16</sup>

Le *P. falciparum* a un cycle de vie complexe qui implique différentes formes parasitaires qui sont les sporozoïtes et les mérozoïtes. Les sporozoïtes infectent les cellules hépatiques des mammifères et les glandes salivaires des moustiques vecteurs. Les mérozoïtes envahissent les globules rouges et les gamétocytes envahissent les cellules intestinales des moustiques. L'invasion des mérozoïtes commence avec une faible affinité et une interaction de liaison réversible, suivie par une réorientation pour juxtaposer l'extrémité apicale du mérozoïte sur la membrane des globules rouges, où est établie une jonction irréversible étanche. Un mérozoïte traverse une jonction étanche en utilisant l'actine-myosine pour former la vacuole parasitophore. La jonction étanche se définit comme une structure électronique dense formée entre le mérozoïte et les globules rouges et implique les protéines rho-2, 4, 5 du cou et de l'antigène-1 de la membrane apicale.<sup>17</sup>

Le cycle évolutif de *Plasmodium* comporte une phase sexuée ou sporogonique qui se déroule chez le moustique et consiste en l'introduction des gamétocytes dans les globules rouges,<sup>16</sup> et une phase asexuée ou schizogonique qui se déroule chez l'Homme et qui est ainsi responsable des manifestations de la maladie.<sup>16</sup>

<sup>10</sup> [www.wikipedia.org/i/malaria](http://www.wikipedia.org/i/malaria). August 24, 2014.

<sup>11</sup> <http://tpepaludisme.e-monsite.com/pages/i-origine-du-paludisme.html>. July 22, 2015.

<sup>12</sup> Merritt, C.; Silva, L. E.; Tanner, A. L.; Stuart, K.; Pollastri, M. P. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (22), 11280.

<sup>13</sup> Beteck, R. M.; Smit, F. J.; Haynes, R. K.; D N'Da, D. *Malar. J.* **2014**, *13* (1), 339.

<sup>14</sup> Filisetti, D.; Monassier, L. *Fac. Médecine Strasbg. Module Pharmacol. Clin. DCEM3 2011/2012 « Les antipaludéens »*, **2012**.

<sup>15</sup> <https://fr.wikipedia.org/wiki/Anophèle>. August 22, 2015.

<sup>16</sup> Le monde. *Science*. Juin **2015**, p 7.

<sup>17</sup> Curtidor, H.; Patiño, L. C.; Arévalo-Pinzón, G.; Vanegas, M.; Patarroyo, M. E.; Patarroyo, M. A. *Peptides* **2014**, *53*, 210.

Cette phase schizogonique a un stade pré-érythrocytaire (hépatique) et un stade érythrocytaire. *Plasmodium* se multiplie dans le foie et libère des mérozoïtes qui pénètrent dans les globules rouges. Le parasite utilise l'hémoglobine pour son développement, qu'il ingère dans sa vacuole (**Figure 2**).<sup>14</sup>

Le parasite a un cycle de vie qui implique un vecteur et un hôte vertébré. Le parasite *Plasmodium* connaît un cycle en plusieurs phases chez l'individu porteur.<sup>18</sup> Ce cycle se subdivise en 3 différentes phases: la phase hépatique, la phase de transfert et la phase sanguine.<sup>13</sup>

La **phase hépatique** est induite par la piqûre d'un moustique *Anopheles* infecté. Les sporozoïtes (stade infectieux) sont introduits dans la circulation sanguine de l'hôte et migrent vers le foie où chaque sporozoïte se développe dans un tissu schizonte. Pour *P. ovale* et *P. vivax*, les sporozoïtes se transforment en hypnozoïtes, la phase dormante responsable d'une rechute après plusieurs mois de l'infection initiale (**Figure 2**).<sup>13</sup>

Le moustique ingère des gamétocytes lorsqu'il se nourrit du sang d'une personne infectée. Les gamétocytes subissent une reproduction asexuée dans l'intestin du moustique et produisent ainsi des milliers de sporozoïtes quand ils migrent vers les glandes salivaires du moustique d'où ils sont injectés chez les humains pendant un repas sanguin: c'est la **phase de transfert** (**Figure 2**).<sup>13</sup>

Dans la **phase sanguine**, le tissu schizonte se rompt dans le foie. Les mérozoïtes sont libérés dans la circulation sanguine et envahissent les globules rouges dans lesquels les mérozoïtes se transforment en trophozoïtes puis en schizontes sanguins qui se multiplient de façon asexuée pour donner 16 à 32 mérozoïtes. Lorsque les globules infectés s'éclatent, les mérozoïtes sont relargués dans la circulation sanguine, envahissent ensuite un plus grand nombre de globules rouges et permettent ainsi de pérenniser la multiplication asexuée. Les manifestations cliniques de la maladie comme la fièvre et les frissons, peuvent apparaître au cours de cette phase. Certains mérozoïtes se développent dans les gamétocytes.<sup>13</sup> C'est au cours de la phase « sanguine » que la maladie se manifeste par des crises et c'est également pendant cette période que des parasites peuvent être aspirés par une femelle moustique qui pourrait infecter un autre individu (**Figure 2**).<sup>18</sup>

Un moustique porteur injecte le parasite *Plasmodium* sous forme immature qui s'installe immédiatement dans le foie lorsqu'il pique un humain. Le parasite y subit une première phase de maturation et de multiplication avant d'être libéré dans le sang et colonise les globules rouges. À ce stade, les cellules sexuelles du parasite peuvent également se développer et être prélevées par une nouvelle piqûre. Elles finissent alors dans l'estomac du moustique, pour donner de nouveaux parasites capables d'infecter un autre humain à la prochaine piqûre.<sup>19</sup>

Dans les infections causées par *P.vivax* et *P.malariae*, certains schizontes du foie demeurent comme des hypnozoïtes et peuvent causer des rechutes des mois voire des années après l'infection initiale.<sup>20</sup>

---

<sup>18</sup> Le Monde. *Sciences*. March 21, 2015.

<sup>19</sup> Lena, P. *Le Monde diplomatique*. January 2012.

<sup>20</sup> Njoroge, M.; Njuguna, N. M.; Mutai, P.; Ongarora, D. S. B.; Smith, P. W.; Chibale, K. *Chem. Rev.* 2014, 114 (22), 11138.

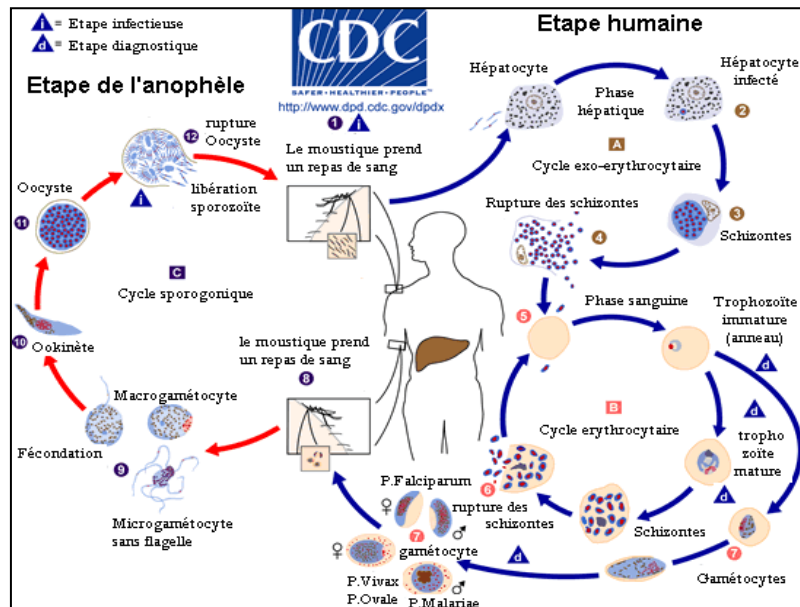


Figure 2: Cycle de vie du Plasmodium<sup>20</sup>

### I.1.3 Les différentes formes de paludisme

La malaria est l'une des maladies infectieuses les plus sévères dans le monde.<sup>21</sup> Le paludisme est dû à une infection induite par certains parasites du genre *Plasmodium*. Les espèces causant la malaria chez l'humain sont *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi* (Figure 3). Les infections à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* sont habituellement mineures; les formes les plus graves de paludisme sont dues à *Plasmodium falciparum*.<sup>14</sup> *P. vivax* est le plus répandu et les 3 autres espèces sont beaucoup moins fréquentes.<sup>22</sup>

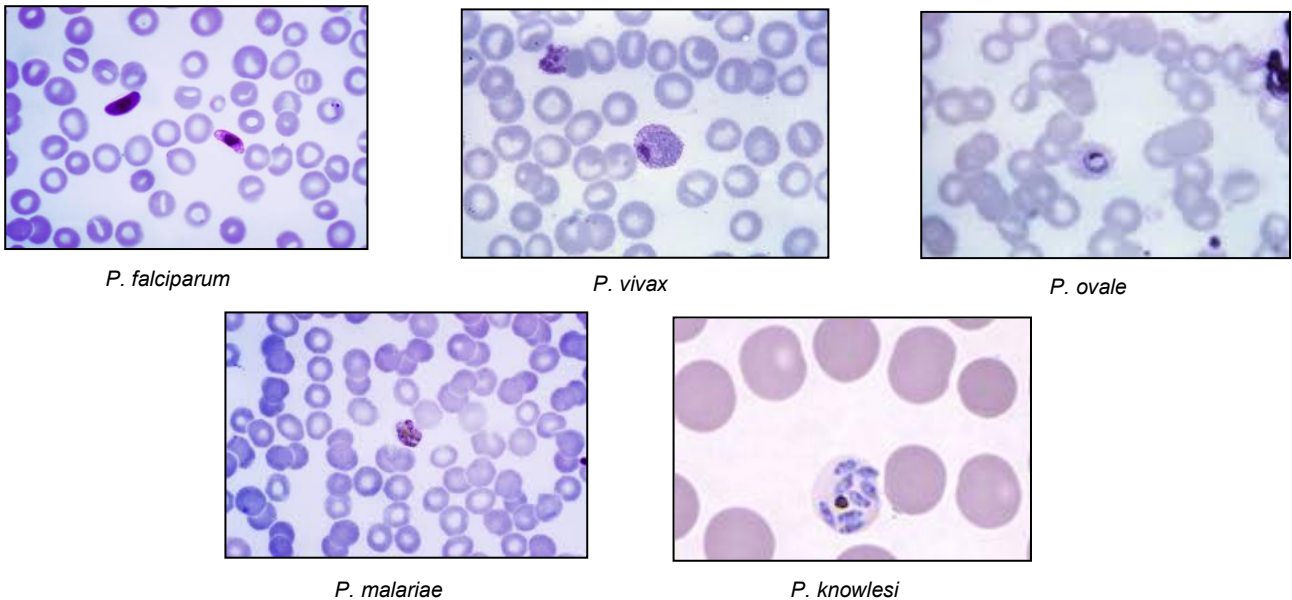


Figure 3: Espèces de Plasmodium<sup>23</sup>

<sup>21</sup> Glória, P. M. C.; Gut, J.; Gonçalves, L. M.; Rosenthal, P. J.; Moreira, R.; Santos, M. M. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19* (24), 7635.

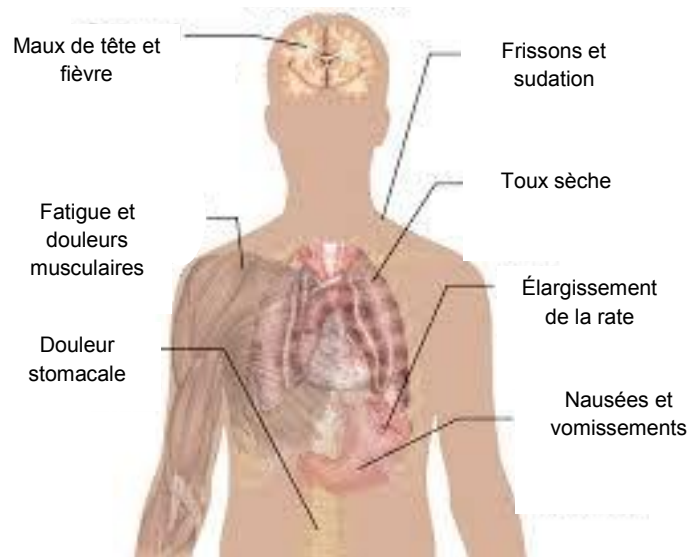
<sup>22</sup> Beatriz, A.; de Lima, D. P.; Vitor Hugo, A.; Nubia, B.; Priscila Longhin, B.; Saulo Fehelberg Pinto, B.; Chung, M.; Pires, D.; Pires, D.; Flávio da Silva, E.; others. *Recent Advances in the Synthesis of Organic Compounds to Combat Neglected Tropical Diseases*; **2014**.

<sup>23</sup> <https://fr.wikipedia.org/wiki>. August 24, **2014**.

*P.knowlesi* a été découvert en 1930 et le premier cas de transmission humaine a été constaté en 1965 en Malaisie. Des données récentes ont révélé que *P. knowlesi* est responsable de formes mortelles car il se reproduit toutes les 24 h dans le sang (beaucoup plus rapidement que les autres espèces de *Plasmodium*) et se trouve en cause dans les cas sévères de paludisme à Bornéo en Malaisie (trois fois plus souvent que *P. falciparum*, agent le plus commun). En effet, il représente 68% des cas diagnostiqués, contre seulement 5% il y a 14 ans. Mais, il infecte moins de patients que la dengue et cause moins de décès. Cette variété de parasite était jusque-là connue aux espèces simiennes. L'épidémie, circonscrite à l'Asie du Sud-Est, est véhiculée du singe à l'humain et probablement de l'humain à l'humain et s'accélère sous l'effet de la déforestation.<sup>24</sup>

#### I.1.4 Symptômes et conséquences de la malaria

Ils sont énumérés sur la **Figure 4**.



**Figure 4:** Symptômes cliniques de la malaria<sup>23</sup>

Les manifestations sévères de la malaria sont une perte de connaissance (malaria cérébrale), des difficultés respiratoires, une insuffisance rénale, un dysfonctionnement hépatique, une anémie sévère et un saignement anormal lié à la thrombocytopenie\*, à la coagulation intravasculaire et à la perte de synthèse des facteurs de coagulation. Plusieurs de ces complications sont liées à la coagulopathie et aux modifications microvasculaires.<sup>25</sup> Tous ces symptômes coïncident avec la libération des mérozoïtes provenant de la rupture des globules rouges. Certains mérozoïtes se différencient en gamètes mâles et femelles dans le sang. Ces formes sexuées du parasite sont transmises au moustique quand le vecteur prend un repas sanguin provenant d'un individu infecté. Ainsi, la progression vers la malaria sévère est caractérisée par une acidose métabolique, une hypoglycémie, une anémie sévère et la malaria cérébrale qui conduit souvent au coma puis à la mort.<sup>20</sup> Par exemple, la malaria placentaire qui est une manifestation de malaria sévère, cause des grossesses à risque à savoir les fausses couches, l'anémie ferriprive maternelle et les accouchements prématurés;<sup>26</sup> elle est ensuite accélérée par une accumulation sélective des érythrocytes affectés par *P. falciparum*, dans les micro-vaisseaux placentaires.<sup>26</sup>

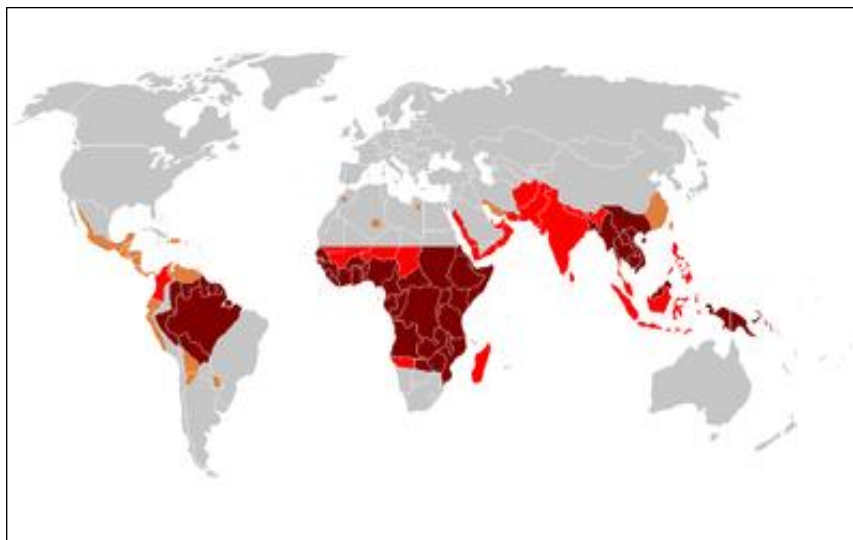
<sup>24</sup> Le Monde. *Sciences*. November 07, 2014, p 5.

<sup>25</sup> Angchaisuksiri, P. *Thromb. Res.* 2014, 133 (1), 5.

<sup>26</sup> Bordbar, B.; Tuikue Ndam, N.; Renard, E.; Jafari-Guemouri, S.; Tavul, L.; Jennison, C.; Gnidehou, S.; Tahar, R.; Gamboa, D.; Bendezu, J.; Menard, D.; Barry, A. E.; Deloron, P.; Sabbagh, A. *Infect. Genet. Evol.* 2014, 25, 81.

### I.1.5 Les zones endémiques

Les populations les plus affectées par la malaria sont localisées en Afrique, en Asie, en Océanie et en Amérique latine (*Figure 5*).<sup>26</sup>



- Prévalence élevée de la chloroquino-résistance ou multi-résistance
- Chloroquino-résistance présente
- Pas de *Plasmodium falciparum* ou de chloroquino-résistance
- Pas de paludisme

*Figure 5: Endémicité du paludisme*<sup>27</sup>

Le paludisme est la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde. Elle est au 1<sup>er</sup> rang des priorités de l'OMS tant par ses ravages directs que par ses conséquences socio-économiques.<sup>23</sup> Elle représente donc un problème de santé publique car 40% de la population encoure un risque de contraction de la maladie.<sup>13</sup>

Dans les années 1990, le paludisme était annuellement la cause de 400 à 900 millions de cas de fièvres, et entre 700 000 et 2.7 millions de morts, soit en moyenne un mort toutes les 30 secondes.<sup>23</sup> En 2008, l'OMS a évalué à 247 millions, le nombre de personnes infectées par la malaria causant ainsi un million de décès.<sup>25,28</sup> Le paludisme a causé 655 000 décès en 2010<sup>14</sup> et en particulier neuf décès sur dix surviennent en Afrique.<sup>18</sup> En 2011, l'OMS souligne le recul majeur de la maladie dans son dernier rapport sur le paludisme même si l'on note une légère baisse du nombre de cas, de 233 millions en 2000 à 216 millions en 2010, de même qu'une mortalité de 985 000 à 655 000. De plus, le nombre de cas confirmés, d'hospitalisations et de décès a diminué de moitié dans 11 pays d'Afrique ainsi que dans 32 sur 56 pays endémiques hors de l'Afrique.<sup>19</sup>

Toutefois, la pandémie concerne encore la moitié de la population mondiale avec 106 pays et territoires touchés au premier rang desquels se situe l'Afrique subsaharienne<sup>19</sup> et l'impact mondial représente 3.4 billions de personnes à risque d'infection.<sup>20</sup> Le taux de mortalité le plus important (90 %) est noté dans les régions tropicales et subtropicales de l'Afrique; 564 300 décès sont survenus sur 627 000 personnes infectées en 2012.<sup>13</sup> À l'opposé de la dengue, le paludisme est davantage présent dans les campagnes que dans les villes.

<sup>27</sup> [http://www.suds-en-ligne.ird.fr/paludisme/systemes/gen\\_plasmodium03.html](http://www.suds-en-ligne.ird.fr/paludisme/systemes/gen_plasmodium03.html). August 24, 2014.

<sup>28</sup> Mayence, A.; Vanden Eynde, J. J.; Kaiser, M.; Brun, R.; Yarett, N.; Huang, T. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19 (24), 7493.

Par exemple, les villes du Viêt Nam, du Laos et du Cambodge sont pratiquement exemptes de paludisme, mais celui-ci reste encore présent dans les campagnes. En Afrique en revanche, le paludisme est présent aussi bien dans les zones rurales qu'urbaines, même si le risque est diminué dans les grandes villes.<sup>23</sup> Les personnes les plus vulnérables sont les enfants de moins de 5 ans (77%),<sup>20</sup> les femmes enceintes<sup>13</sup> car le placenta constitue une cible où les parasites peuvent s'accumuler,<sup>23</sup> les personnes atteintes par le VIH et les voyageurs ou immigrants provenant de zones non endémiques.<sup>19</sup>

Dans une étude publiée par « *The Lancet* » en 2012, des chercheurs américains avaient comptabilisé 1.2 million de morts en 2010. Au niveau mondial, le nombre de cas de paludisme en 2012 est estimé à 207 millions.<sup>24</sup>

Toutefois, entre 2000 et 2012, le taux de mortalité dû au paludisme a chuté de 42% selon l'OMS<sup>24</sup> dont le dernier rapport mentionne qu'il existe 97 pays où la malaria est encore transmise, 11 pays sont en phase de pré-élimination et 7 sont en phase d'élimination. Sept (7) nouveaux pays sont en phase de prévention de la réintroduction de la malaria. La malaria a provoqué 200 millions de cas et 584 000 décès en 2013.<sup>23</sup>

### **I.1.6 Les moyens préventifs de lutte contre la malaria**

La malaria demeure la priorité principale du monde aussi bien pour son taux de mortalité élevé que pour ses impacts économiques et sociaux dans les pays endémiques.<sup>29</sup>

Plusieurs médicaments antipaludiques sont connus mais la résistance du germe à ceux-ci est en perpétuelle augmentation.<sup>21</sup> L'émergence et l'étendue de la résistance de *Plasmodium falciparum* à plusieurs drogues reste l'obstacle majeur pour le traitement effectif de la maladie. Bon nombre d'antipaludiques utilisés lors des essais cliniques ou en voie de développement, sont de potentiels schizonticides qui agissent rapidement contre les formes parasitaires envahissant les érythrocytes. Le but ultime de l'éradication mondiale des formes parasitaires de la malaria nécessite donc un traitement radical pour tous les cycles de vie des différentes espèces de la malaria.<sup>29</sup>

Le paludisme est une maladie qui peut être entièrement prévenue et traitée. L'objectif premier du traitement est de garantir l'élimination rapide et complète des plasmodies dans le sang du patient pour éviter qu'un paludisme non compliqué n'évolue vers une forme grave potentiellement mortelle ou vers une infection chronique provoquant une anémie.<sup>30</sup>

Pour lutter contre l'anophèle, vecteur de *Plasmodium*, des insecticides sont utilisés ou des moustiquaires imprégnées sont distribuées dans les régions endémiques.<sup>28</sup>

Par exemple, la Birmanie a connu une nette diminution du taux de mortalité malariale (333 000 cas de paludisme dont 236 décès en 2013), grâce aux efforts de prévention avec des moustiquaires imprégnées d'insecticide et en traitant le malade avec des CTA.<sup>31</sup>

Néanmoins, l'usage excessif de ces médicaments a conduit à de nombreuses mutations et à des phénomènes de résistances au *Plasmodium*, ce qui justifie la recherche perpétuelle de nouveaux agents antipaludiques.<sup>28</sup> Afin d'éviter un traitement intempestif aux antipaludéens, l'OMS a lancé en 2011, la mise au point de tests diagnostiques rapides permettant de s'assurer qu'un accès de fièvre est bien dû au paludisme.<sup>19</sup> Les technologies de détection de la malaria jouent un rôle essentiel pour son élimination et son éradication.

---

<sup>29</sup> Mata, G.; do Rosário, V. E.; Iley, J.; Constantino, L.; Moreira, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20* (2), 886.

<sup>30</sup> *Guidel. Treat. Malar. Third Ed.* **2015**, 316.

<sup>31</sup> Le monde. *Science & Médecine*. December 17, **2014**, p 2.

L'OMS recommande un diagnostic de la malaria par microscopie et un test de diagnostic rapide utilisant des antigènes cibles (HRP2, LDH et aldolase), chez les personnes suspectées d'être atteintes de la malaria avant le début d'un traitement.<sup>32</sup>

En 2013, le bureau des Nations Unies pour les services d'appui aux projets en Birmanie (UNOPS), a été avec l'organisation non gouvernementale américaine « Save the children », récipiendaire d'une subvention de 72 millions de dollars pour combattre le paludisme. Dans ce même cadre, l'ONG américaine « Populations Services International (PSI) » a proposé aux pharmacies de la région du Mékong (Thaïlande, Birmanie, Vietnam et Laos), un échange de leurs monothérapies contre des CTA.<sup>20</sup>

Pour éliminer *Plasmodium*, il faut donc identifier les personnes porteuses du parasite qui ne présentent pas de symptômes et les traiter massivement. Mais, il n'est pas toujours simple d'expliquer cette approche, ni le concept de résistance.<sup>31</sup>

En l'absence de vaccin, la chimiothérapie est un moyen de contrôler la malaria. Par ailleurs, certains antibiotiques tels que la tétracycline, la rifampine, la clindamycine, l'érythromycine et le chloramphénicol sont connus pour leur activité antipaludique *in vivo*, lorsqu'ils sont utilisés seuls ou en association avec d'autres antipaludéens.<sup>33</sup>

## I.1.7 Les traitements

### I.1.7.1 Classification des antipaludéens

Selon le mode d'action et la structure chimique, les antipaludéens se divisent en:

- **schizonticides érythrocytaires** qui comprennent:

- les 4-amino-quinoléines (Chloroquine, Amodiaquine)
- les arylamino-alcools (quinoléine méthanol : quinine, méfloquine; quinghaosu et les dérivés de l'artémisinine (artéméter, artésunate, dihydroartémisinine))<sup>14</sup>

- **schizonticides érythrocytaires et tissulaires** qui comprennent:

- les antifoliques tels que les sulfamides (sulfadoxine)
- Antifoliques : pyriméthamine, proguanil
- Antibiotiques : doxycycline<sup>14</sup>

### I.1.7.2 Traitements usuels

#### I.1.7.2.1 Historique des traitements

Différents traitements existent pour éliminer les parasites de la malaria chez l'homme, mais aucun n'est parfait ni complètement satisfaisant.<sup>34</sup>

Jusqu'en 2004, la chimiothérapie est demeurée le seul traitement de choix de la malaria. La **quinine** (*Tableau 1*), alcaloïde présent dans les écorces des arbres de Cinchona, était le traitement de première intention.<sup>13</sup> Les analogues de la quinine ont débouché sur la découverte de la **chloroquine** et d'autres composés y afférant tels que l'**amodiaquine** et la **pipéraquline** (*Tableau 1*). La chloroquine a été très efficace pendant plus de 40 à 50 ans, mais de nombreuses souches de parasites sont maintenant résistantes à ce médicament.<sup>34</sup>

<sup>32</sup> Tietje, K.; Hawkins, K.; Clerk, C.; Ebels, K.; McGray, S.; Crudder, C.; Okell, L.; LaBarre, P. *Trends Parasitol.* **2014**, *30* (5), 259.

<sup>33</sup> Chandra Shekhar, A.; Shanthan Rao, P.; Narsaiah, B.; Allanki, A. D.; Sijwali, P. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 280.

<sup>34</sup> Rojas Ruiz, F. A.; García-Sánchez, R. N.; Estupiñan, S. V.; Gómez-Barrio, A.; Torres Amado, D. F.; Pérez-Solórzano, B. M.; Nogal-Ruiz, J. J.; Martínez-Fernández, A. R.; Kouznetsov, V. V. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19* (15), 4562.

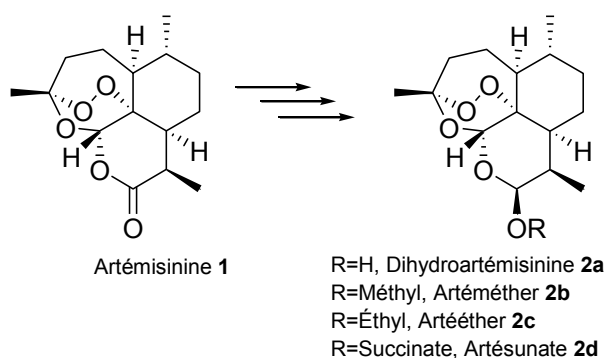


En dépit de sa toxicité, la chloroquine a été une molécule à succès, facile à synthétiser et ce, de façon peu onéreuse. Du fait de la résistance de *P. falciparum*, cette molécule a été remplacée par l'amodiaquine dont la structure est basée sur le noyau 7-chloro-4-aminoquinoléine. L'amodiaquine a été efficace contre de nombreuses souches de *P. falciparum*, résistantes à la chloroquine. Cependant, son usage clinique a été limité car elle est hépatotoxique et provoque l'agranulocytose\* due au métabolite toxique quinone-imine. Son analogue isomérique, l'isoquine, a montré *in vivo*, une excellente activité et une absence de bioactivation. Des molécules efficaces sur les souches chloroquinorésistantes sont disponibles, mais leur toxicité relative rend leur utilisation délicate. Couplée à cela, la propagation de la malaria a mis une énorme pression sur les systèmes de santé publique quant à l'acquisition de nouveaux traitements.<sup>34</sup>

Plusieurs autres quinoléines portant un groupement hydroxylbenzylrique ont été synthétisées à l'instar de la **méfloquine** (*Tableau 1*). D'autres médicaments de structures différentes, comme le **Fansidar**<sup>®</sup> (une combinaison de **sulfadoxine** et de **pyriméthamine**), ont été développés. Malheureusement, leur efficacité s'est vue limiter par la résistance de *Plasmodium*. L'**artémisinine et ses dérivés** (ou les **artémisinines**) (*Figure 6*) sont une classe d'antipaludéens qui ont été actifs contre toutes les souches résistantes des parasites de la malaria (*Tableau 1*).<sup>13</sup>

Afin de prévenir l'échec aux traitements du fait de l'émergence de la résistance parasitaire, la monothérapie pour le traitement de la malaria non compliquée n'a pas été longtemps recommandée par l'OMS.<sup>22</sup> À contrario, celle-ci a préconisé l'usage des artémisinines en combinaison avec d'autres médicaments,<sup>13</sup> depuis 2006.<sup>20</sup> Aussi, les CTA ou TCA ont-elles été adoptées pour le traitement de la malaria non compliquée dans les zones endémiques.<sup>13</sup>

L'artémisinine est la substance active médicamenteuse isolée de la plante *Artemisia annua* (en chinois « pinyin ou qing hao ») et dont la vertu médicinale est connue en Chine depuis plus de 2 000 ans. Il s'agit d'une lactone sesquiterpénique portant un groupe peroxyde qui semble être le socle de son efficacité thérapeutique. Elle est la base de tous les médicaments antipaludiques utilisés. Les essais cliniques de phase III démontrent aussi sa bonne potentialité comme médicament pour traiter la bilharziose et la distomatose. Des essais de phase pré-clinique sont également en cours, notamment pour la dihydroartémisinine, métabolite secondaire de tous les dérivés d'artémisinine, dans le but de traiter certains cancers, dont celui du sein, avec moins d'effets secondaires que la chimiothérapie classique.<sup>35</sup>



*Figure 6: L'artémisinine et ses dérivés synthétiques*<sup>36</sup>

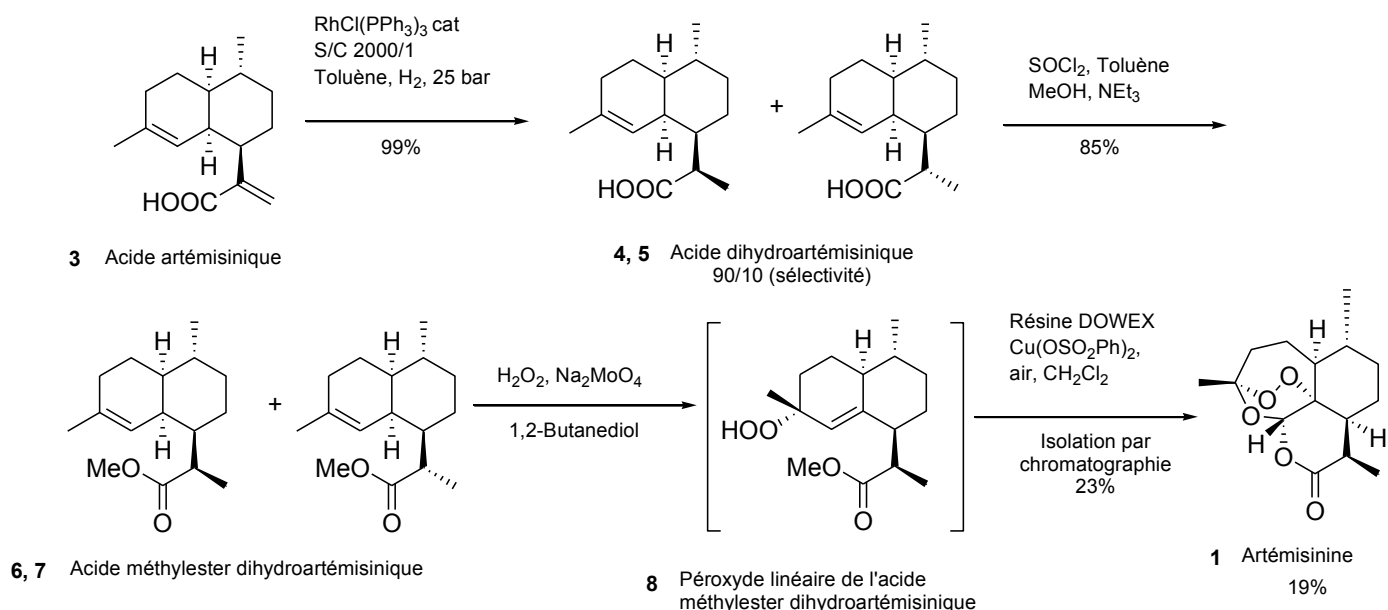
Cet antipaludéen a été isolé par une chercheuse en pharmacie du nom de Tu Youyou, issue de l'Académie de médecine chinoise traditionnelle et dont les travaux ont valu en 2011, le prix Albert-Lasker pour la recherche clinique.<sup>19</sup>

<sup>35</sup> <http://www.wikiwand.com/fr/Artémisinine>. August 31, 2015.

<sup>36</sup> Turconi, J.; Griolet, F.; Guevel, R.; Odon, G.; Villa, R.; Geatti, A.; Hvala, M.; Rossen, K.; Göller, R.; Burgard, A. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18* (3), 417.

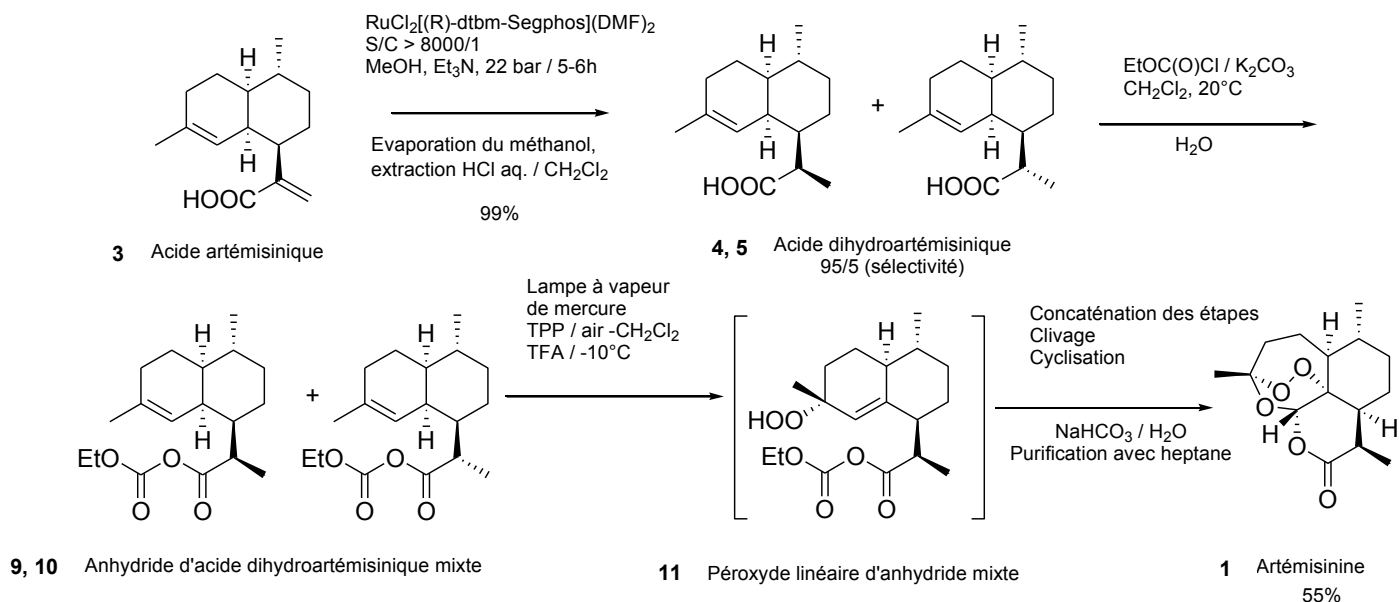
Elle a également obtenu le prix Nobel de Médecine le 05 Octobre 2015, pour ses travaux sur le paludisme.<sup>37</sup>

Le développement d'un nouveau procédé de fabrication industrielle pour produire une source complémentaire d'artémisinine a débuté en 2004, piloté par « One World Health » et financé par la Fondation « Bill et Melinda Gates » (*Schéma 1*).<sup>36,38</sup>



*Schéma 1: Voie de synthèse initiale de l'artémisinine réalisée par Amyris<sup>36</sup>*

En 2013, la société SANOFI-AVENTIS en partenariat avec PATH, s'est engagé à produire de l'artémisinine semi-synthétique (sur le site industriel de Garessio en Italie) dans le cadre d'un modèle à prix coûtant pour les pays en voie de développement. Par ce fait, SANOFI-AVENTIS a non seulement garanti la production respective de 35 et 60 tonnes d'artémisinine en 2013 et en 2014, mais aussi la production de 150 millions de traitements TCA (*Schéma 2*).<sup>36,38</sup>



*Schéma 2: Nouveau process de fabrication de l'artémisinine réalisée par SANOFI-AVENTIS<sup>36</sup>*

<sup>37</sup> Le monde. *Science & Médecine*. October 07, 2015, p 2.

<sup>38</sup> *Commun. Presse* 2013, 1.

Les molécules hybrides, combinées à un dérivé d'artémisinine, ont une plus longue demi-vie et celles qui sont recommandées par l'OMS sont les combinaisons **artéméther-luméfantrine**, **artésunate-amodiaquine**, **artésunate-méfloquine**, **artésunate-(sulfadoxine-pyriméthamine)** et **dihydroartémisinine-pipéraquine**.<sup>22</sup> Cette théorie est étayée par le fait que l'artémisinine a une large activité parasitaire et une courte demi-vie pharmacologique contrairement à ses médicaments associés qui ont une plus longue demi-vie.<sup>13</sup> Des tests *in vivo* et *in vitro* ont montré l'efficacité des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (**sulfadoxine-pyriméthamine** et **sulfadoxine-artésunate**) à Hodeidah, une ville côtière de l'Ouest du Yémen la plus touchée par la malaria.<sup>39</sup> Toutefois, l'identification des marqueurs génétiques du phénotype résistant en croissance rapide, a nécessité un besoin crucial pour le développement de nouveaux antipaludiques.<sup>13,40</sup> Tous ces antipaludéens décrits précédemment sont essentiellement actifs sur la phase sanguine du parasite plasmodial.

La **primaquine** (*Tableau 1*) est le seul médicament qui a eu des résultats cliniques positifs sur les hypnozoïtes (phase sanguine de *P. vivax*) et sur les gamétocytes (phase de transmission du parasite). L'hémolyse fatale qu'elle cause chez les patients atteints de déficience de la glucose-6-phosphate déshydrogénase, a limité son utilisation.<sup>13</sup>

Par ailleurs, des données récentes stipulent que la **primaquine** et la **chloroquine** (*Tableau 1*) sont impliquées dans l'inhibition des canaux calciques. En effet, ces antipaludéens bloquent l'ouverture des canaux calciques induits par les réserves dans les mégacaryocytes du rat. La primaquine inhibe de façon réversible, les canaux calciques, dans les oocystes de grenouilles. Les études mécanistiques dans les oocystes allèguent que les processus de fusion membranaire sont moindres comparativement aux voies de signalisation impliquées dans les canaux calciques.<sup>41</sup>

---

<sup>39</sup> Abdul-Ghani, R.; Farag, H. F.; Allam, A. F.; Shawky, S. M. *Acta Trop.* **2014**, *132*, 39.

<sup>40</sup> Al-Mekhlafi, A. M.; Mahdy, M. A.; Al-Mekhlafi, H. M.; Azazy, A. A.; Fong, M. Y. *Parasit Vectors* **2011**, *4*, 94.

<sup>41</sup> Sweeney, Z. K.; Minatti, A.; Button, D. C.; Patrick, S. *ChemMedChem* **2009**, *4* (5), 706.

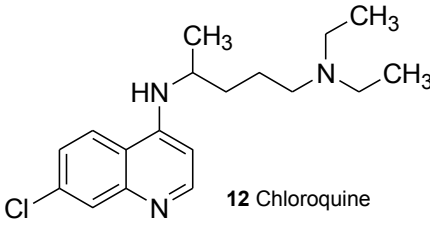
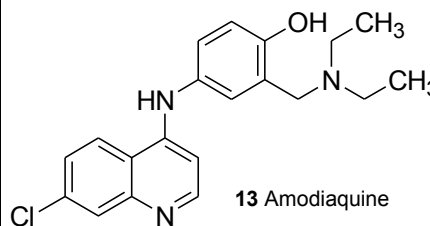
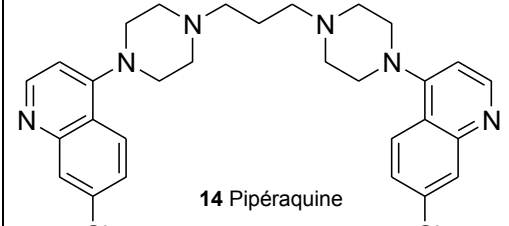
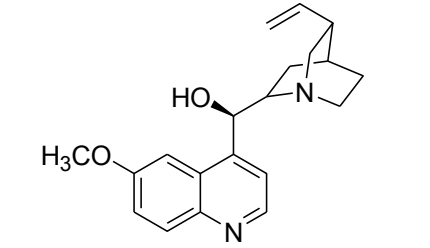
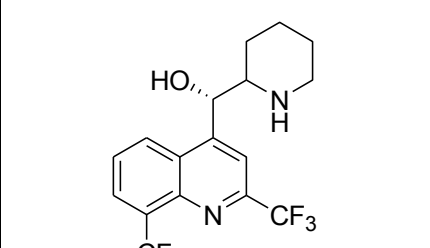
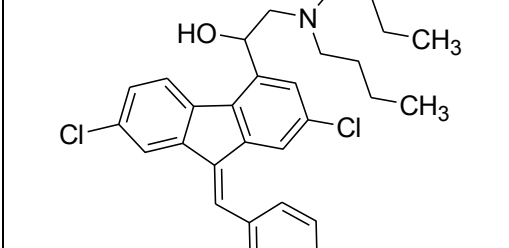
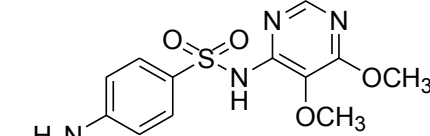
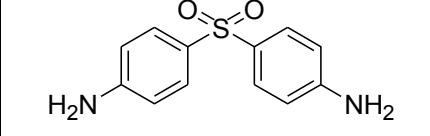
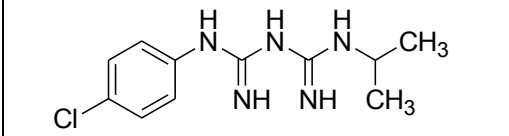
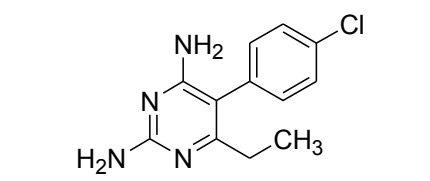
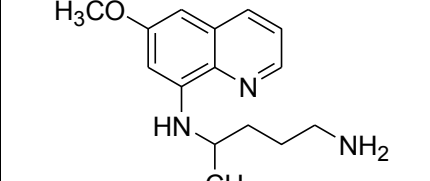
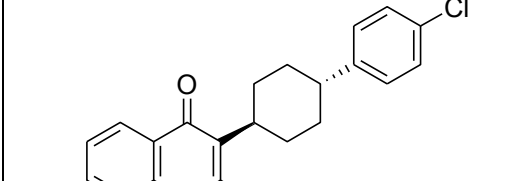
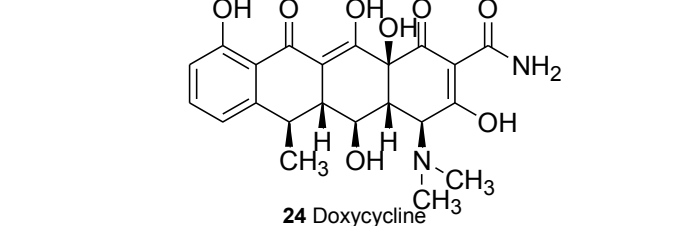
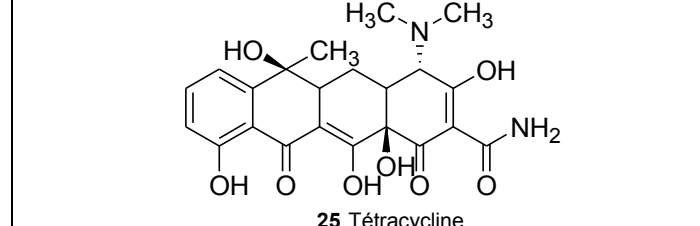
4-aminoquinoléines		
 12 Chloroquine	 13 Amodiaquine	 14 Pipéraquine
Aminoalcools		
 15 Quinine	 16 Méfloquine	 17 Luméfántrine
Sulfonamides et sulfones		Bisguanidines
 18 Sulfadoxine	 19 Dapsone*	 20 Proguanil
Diaminopyrimidines	8-aminoquinoléines	Naphtoquinones
 21 Pyriméthamine	 22 Primaquine	 23 Atovaquone
Antibiotiques		
 24 Doxycycline		 25 Tétracycline

Tableau 1: Structure chimique des antipaludéens usuels<sup>22</sup>

### 1.1.7.2.2 Mécanisme d'action des antipaludéens

Il dépend du médicament, du parasite mais aussi de la capacité des différentes espèces de moustiques à transmettre les souches résistantes.<sup>19</sup>

Les antipaludéens à effet intra-érythrocytaire traversent la membrane des globules rouges puis celle du parasite et, pénètrent dans sa vacuole digestive où ils s'accumulent. La résistance aux antipaludéens intra-érythrocytaires serait due à des expulsions des antipaludéens par les parasites. La **chloroquine** (Nivaquine<sup>®</sup>) et d'autres médicaments antipaludiques exercent leur effet en inhibant le processus de détoxification réalisé par *Plasmodium*. En effet, l'hème, un poison toxique pour le parasite, est transformé par celui-ci en hémozoïne, le pigment non-toxique de la malaria.<sup>28,42,43</sup> La chloroquine traverse la membrane de l'érythrocyte parasité et se concentre fortement dans la vacuole digestive du parasite. La chloroquine entraîne ainsi une accumulation, toxique pour le *Plasmodium*, de molécules d'hématine, produit de dégradation de l'hémoglobine, qui entraîne la lyse du parasite.<sup>14</sup>

La **quinine**, tout comme la chloroquine, se concentre dans la vacuole digestive de *Plasmodium* mais à des concentrations moindres que la chloroquine. Comme pour la méfloquine, une fixation sur des sites protéiques du parasite pourrait être favorisée par la lipophilie du médicament.

Commun avec celui de la chloroquine, la **méfloquine (Lariam<sup>®</sup>)** a une activité schizonticide sur *Plasmodium falciparum* chloroquino-résistant.<sup>14</sup> Les dérivés de l'**artémisinine** sont des schizonticides actifs sur les souches de *Plasmodium* résistants aux autres antipaludéens. L'artémisinine et ses dérivés sont 100 fois plus actifs contre le parasite que les autres antipaludéens. Leur pont peroxyde intramoléculaire, en présence de fer, donne des radicaux libres qui détruisent le parasite intra-érythrocytaire. Les chélateurs de fer qui pénètrent dans les cellules inhibent l'effet de l'artémisinine et ses dérivés. L'artéméter et la dihydroartémisinine sont solubles dans l'huile. L'artésunate est soluble dans l'eau.<sup>14</sup> La luméfantine interfère avec la polymérisation intraparasitaire. Elle bloque la synthèse des acides nucléiques et des protéines intraparasitaires. L'activité antipaludique de l'association (artéméter + luméfantine) est supérieure à celle de la luméfantine et de l'artéméter administré seul.

Le **proguanil** est une prodrogue métabolisée en cycloguanil qui est un métabolite actif. La pyriméthamine et le cycloguanil inhibent la DHFR. Les inhibiteurs de la DHFR doivent avoir une spécificité d'action suffisante vis-à-vis de la DHFR de *Plasmodium*.

L'**atovaquone** est un dérivé hydroxynaphtoquinone et est également un analogue de l'ubiquinone. Il inhibe le transfert des électrons au niveau du complexe III de certains parasites comme *Pneumocystis jirovecii*, *Toxoplasma gondii* et *Plasmodium falciparum*. Ce médicament peut être utilisé dans le traitement des infections correspondantes.

La **doxycycline** (Doxypalu<sup>®</sup>) est une tétracycline. Le mécanisme d'action de la doxycycline en tant qu'antipaludéen n'est pas connu.<sup>14</sup>

Les antibiotiques de la famille des **cyclines** sont des inhibiteurs de la traduction des protéines. Ils se lient à la sous-unité 30S du ribosome où se situe le centre de décodage de l'ARN messager. Cette liaison empêche la fixation des ARN de transfert sur le ribosome et donc la formation de l'interaction entre le codon et l'anticodon. Ceci empêche la lecture du message génétique.<sup>44</sup>

<sup>42</sup> Ziegler, J.; Pasierb, L.; Cole, K. A.; Wright, D. W. *J. Inorg. Biochem.* **2003**, *96* (4), 478.

<sup>43</sup> Slater, A. F.; Swiggard, W. J.; Orton, B. R.; Flitter, W. D.; Goldberg, D. E.; Cerami, A.; Henderson, G. B. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1991**, *88* (2), 325.

<sup>44</sup> [https://fr.wikipedia.org/wiki/Cyclines\\_\(antibiotiques\)](https://fr.wikipedia.org/wiki/Cyclines_(antibiotiques)). August 31, **2015**.

### **I.1.7.2.3 Résistances de *Plasmodium* aux antipaludéens**

En 1955, la première tentative d'éradication du paludisme à l'échelle mondiale, s'est soldée par un échec avec l'apparition de résistances au DDT et à la chloroquine, antipaludéen de référence mis au point dans les années 1950.<sup>19</sup>

En dépit de toutes les mesures préventives prises par l'OMS, la tolérance aux TCA par les parasites a été reportée dans certaines régions comme en Asie du Sud-Est en indiquant ainsi l'émergence de la résistance aux artémisinines.<sup>13,45,46</sup> Par exemple, les premiers signes de résistance à l'artémisinine sont confirmés en 2009 à la frontière du Cambodge et de la Thaïlande.<sup>19</sup>

La résistance parasitaire est liée à une incapacité à accumuler la chloroquine dans la vacuole digestive du parasite; phénomène lié à un efflux de chloroquine de la vacuole (mutation du gène *PfCRT*).<sup>14</sup>

En 2013, les équipes de l'Institut Pasteur de Paris, de Phnom Penh (Cambodge), du CNRS (Toulouse) et de l'Institut National de l'allergie et des maladies infectieuses à Bethesda (Maryland) ont découvert un gène qui est un marqueur moléculaire de la résistance à l'artémisinine. Situé sur le chromosome 13 du parasite, K13 code une protéine en hélices impliquée notamment dans des interactions protéine-protéine.<sup>31</sup> Ainsi, la communauté scientifique pourra développer des systèmes rapides de détection des souches résistantes et améliorer leur suivi épidémiologique. Cette découverte est aussi un premier pas indispensable vers l'élucidation moléculaire du mécanisme de résistance du parasite, donc vers de nouvelles solutions thérapeutiques.<sup>47</sup>

### **I.1.7.3 Vaccins**

L'élaboration d'un vaccin potentiel permettrait d'envisager l'éradication du parasite en bloquant sa transmission par l'un de ses deux hôtes (l'humain) et pourrait être administré aux nourrissons aux fins d'éviter la majorité des cas mortels. Le RTS,S (*Mosquirix*<sup>®</sup>) est un vaccin qui a été développé par le partenariat du laboratoire « GSK » avec la fondation « Bill et Melinda Gates »<sup>48</sup> et dont les essais cliniques ont été effectués sur 16 000 enfants dans plusieurs pays d'Afrique.<sup>19</sup> C'est l'un des vaccins qui cible la phase pré-érythrocytaire de la malaria. En Juillet 2014, la société GSK a soumis son autorisation de mise sur le marché (AAM) auprès de l'EMA (European Medicinal Agency). Au niveau mondial, il est le premier vaccin qui a été approuvé en Juillet 2015 contre la malaria et contre les maladies parasitaires de tous genres.<sup>48</sup> Un autre vaccin, le MSP3, a montré lors d'essais cliniques que les résultats préliminaires étaient particulièrement encourageants en apportant une protection de 64 à 77%.<sup>19</sup>

### **I.1.8 La recherche scientifique sur les médicaments antipaludiques**

En 2002, la recherche de nouveaux traitements, longtemps ralentie par le manque de perspectives commerciales, a été relancée par le programme d'achat de médicaments du fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme.<sup>19</sup> Un fonds pour la conception de médicaments antipaludéens à des prix abordables, a été créé en 2007.

---

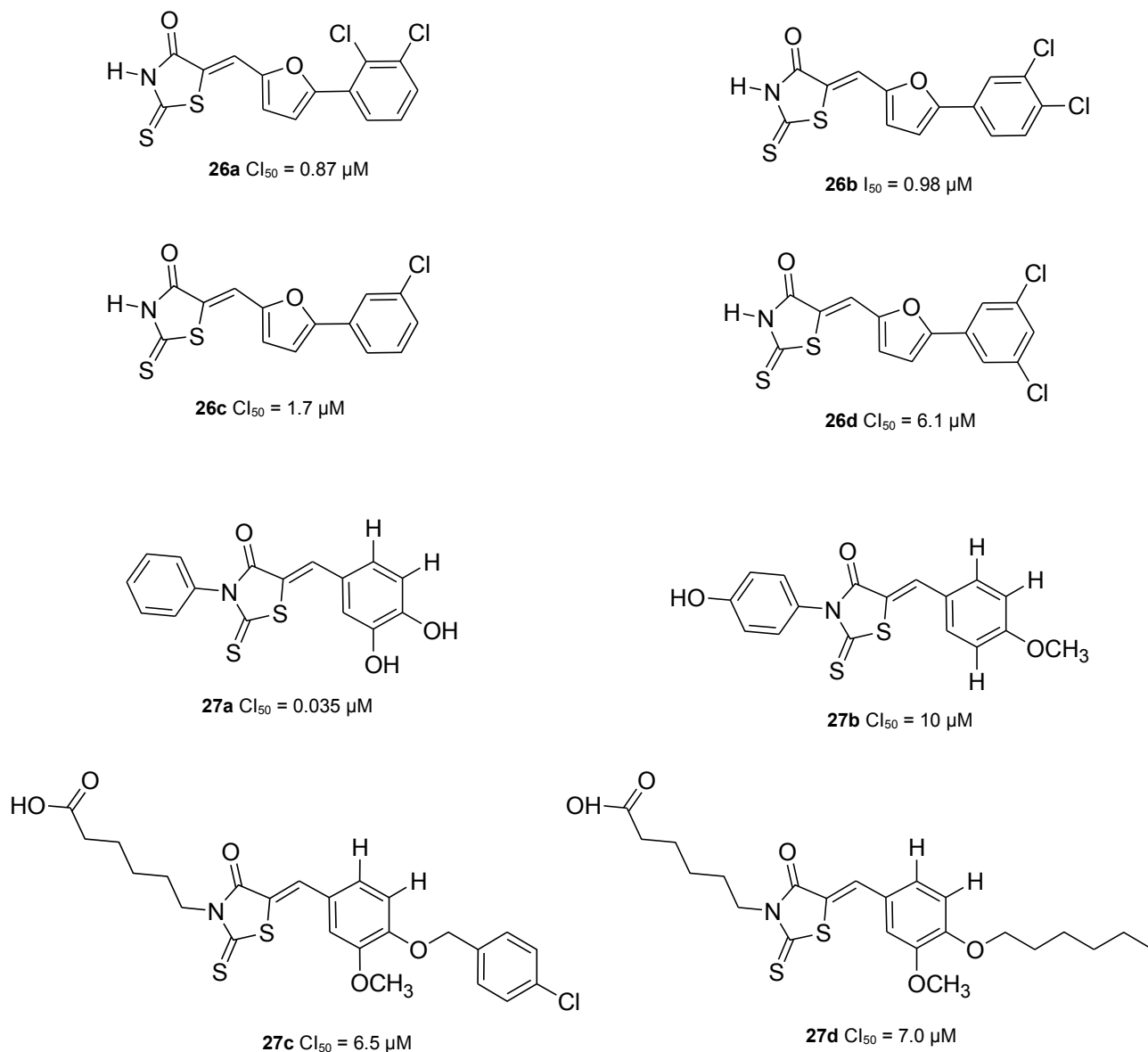
<sup>45</sup> O'Neill, P. M.; Posner, G. H. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (12), 2945.

<sup>46</sup> Makam, P.; Thakur, P. K.; Kannan, T. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2014**, *52*, 138.

<sup>47</sup> <http://www.biofutur.com/Un-marqueur-de-la-resistance-a-l-artemisinine>. July 24, **2015**.

<sup>48</sup> <https://en.wikipedia.org/wiki/RTS,S>. July 24, **2015**.

LA protéine réductase de transport d'énoyle acyle, l'une des enzymes de la voie de biosynthèse des acides gras, a été établie comme une cible prometteuse pour le développement de nouveaux médicaments antipaludiques. Une nouvelle classe de rhodanines (**Figure 7**) a été découverte comme étant des inhibiteurs de cette enzyme avec des  $CI_{50}$  de l'ordre du micromolaire voire du nanomolaire; le meilleur agent potentiel **27a** a présenté une activité de 35 nM contre cette protéine de *Plasmodium falciparum* et a inhibé la croissance de *Plasmodium falciparum* dans les cultures cellulaires des hématies avec une  $CI_{50}$  de 750 nM. Le triclosan a été utilisé comme contrôle positif avec une  $CI_{50}$  de 66 nM.<sup>49</sup>



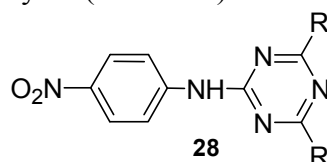
**Figure 7:** Potentialités antipaludiques de quelques rhodanines<sup>49</sup>

<sup>49</sup> Kumar, G.; Parasuraman, P.; Sharma, S. K.; Banerjee, T.; Karmodiya, K.; Surolia, N.; Surolia, A. *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (11), 2665.

Bien que la recherche sur les antipaludéens dure depuis des siècles, aucune nouvelle classe de ces composés n'a été introduite pour un usage clinique depuis 1996 d'où le besoin crucial de la découverte de nouveaux composés antipaludiques.<sup>50</sup> Dans cette optique, des dérivés de pyrimidines et de quinoléines ont été synthétisés et criblés pour leur activité antimalariale.<sup>51</sup> Il est donc nécessaire de disposer de nouvelles molécules qui puissent agir à différentes étapes du cycle du parasite. Empêcher l'acquisition du parasite par le moustique vecteur de la maladie, au cours de la phase sanguine, présente un double intérêt en plus de bloquer l'infection chez le malade: aider à réduire la transmission de la maladie et lutter contre la dissémination des formes résistantes aux traitements.<sup>18</sup>

D'un point de vue scientifique, l'année 2011 aura été l'une des plus riches avec des essais de vaccins encourageants et la découverte de cibles thérapeutiques.<sup>19</sup>

La DHFR est une enzyme de *P. falciparum* qui catalyse la réduction de la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate-dépendante en tétrahydrofolate. Cette étape étant vitale pour la prolifération du parasite, les inhibiteurs de la DHFR ont été les piliers dans le traitement du paludisme. Cette enzyme est une cible de la pyriméthamine et d'autres antifolates utilisés dans la prophylaxie et le traitement de l'infection parasitaire. A titre d'exemple, l'on peut citer les 1,3,5-triazines trisubstituées en position 2,4 et 6 qui sont des inhibiteurs de cette enzyme (**Tableau 2**).<sup>51</sup>



Composés	R	CMI (μM)
<b>28a</b>		2.16
<b>28b</b>		4.22
<b>28c</b>		3.98
<b>28d</b>		2.43
<b>28e</b>		4.13
<b>28f</b>		5.56

**Tableau 2:** CMI de dérivés de triazines à activité antipaludique<sup>51</sup>

<sup>50</sup> Comer, E.; Beaudoin, J. A.; Kato, N.; Fitzgerald, M. E.; Heidebrecht, R. W.; Lee, M. duPont; Masi, D.; Mercier, M.; Mulrooney, C.; Muncipinto, G.; Rowley, A.; Crespo-Llado, K.; Serrano, A. E.; Lukens, A. K.; Wiegand, R. C.; Wirth, D. F.; Palmer, M. A.; Foley, M. A.; Munoz, B.; Scherer, C. A.; Duvall, J. R.; Schreiber, S. L. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (20), 8496.

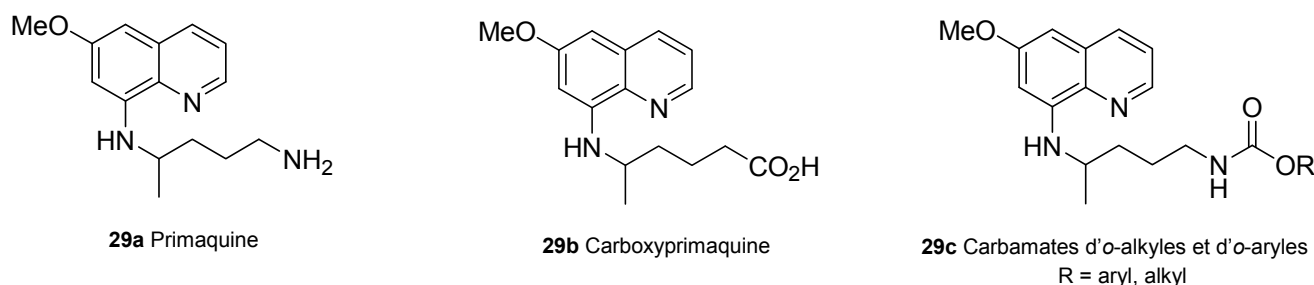
<sup>51</sup> Ojha, H.; Gahlot, P.; Tiwari, A. K.; Pathak, M.; Kakkar, R. *Chem. Biol. Drug Des.* **2011**, *77* (1), 57.



La résistance et la tolérance parasitaire aux antipaludéens d'usage courante ont joué un rôle moteur dans la recherche de nouvelles molécules antipaludiques ayant de nouveaux modes d'action et en accord avec les critères de la fondation MMV (Medecines for Malaria Venture). Selon celle-ci, une drogue appropriée pour l'éradication de la malaria doit être létale pour les gamétocytes, les hypnozoïtes et pour le stade hépatique de la maladie, tout en limitant la transmission, la rechute et en aidant au processus prophylactique contre la maladie. De même, cette drogue potentielle doit avoir une demi-vie minimale de 3 jours même si, en réalité, cette propriété est difficile à atteindre.<sup>13,52</sup>

Il existe deux approches dans la recherche de nouveaux antipaludéens qui sont ciblées sur les moustiques vecteurs et sur le parasite lui-même.<sup>19</sup>

Une cible prometteuse pour la conception des médicaments antipaludiques est falcipain-2, une protéase à cystéine dérivant de *P. falciparum*, qui joue un rôle clé dans le cycle de vie du parasite.<sup>21,53</sup> Plusieurs sulfones peptidylvinyles étant des inhibiteurs des protéases à cystéine, ont été décrites comme des inhibiteurs potentiels irréversibles de falcipain-2.<sup>54,55,56</sup> Ce fait justifie la synthèse des sulfones azavinyles et l'évaluation de leur activité antipaludique par Glória *et al.*<sup>21</sup> Des dérivés carbamates d'*o*-alkyles et d'*o*-aryles sont des pro-médicaments de la primaquine qui préviennent la désamination oxydative menant au métabolite inactif de la carboxyprimaquine (**Figure 8**).<sup>29</sup>



**Figure 8:** Quelques composés antipaludiques<sup>29</sup>

Les travaux d'Egan *et al.*<sup>43</sup> ont montré qu'en condition acide (pH 5) similaire de celle de la vacuole lysosomale de *P. falciparum*, le chlorure de ferriprotoporphyrine IX (hémine) entraîne la précipitation de la  $\beta$ -hématine, la forme synthétique de l'hémozoïne. Cependant, cette réaction peut être inhibée en présence de certains antipaludéens tels que la quinine, la chloroquine et l'amodiaquine.<sup>28</sup> Toutefois, l'observation de cette inhibition est une approche pour la recherche de nouveaux agents anti-plasmodiaux. Ainsi, des bis-benzimidazoles (**Figure 9**) synthétisés par Mayence *et al.* ont été testés sur des lignées cellulaires et ont montré une capacité effective à inhiber la précipitation de la  $\beta$ -hématine provenant de l'hémine, dans un tampon aqueux acétate. Ces résultats suggèrent que ces composés contribueraient à l'accumulation de l'hème dans la vacuole de *Plasmodium* qui entraîne ainsi la mort du parasite. Des hypothèses identiques ont été faites pour expliquer l'activité antiplasmodiale de la pentamidine.<sup>28</sup>

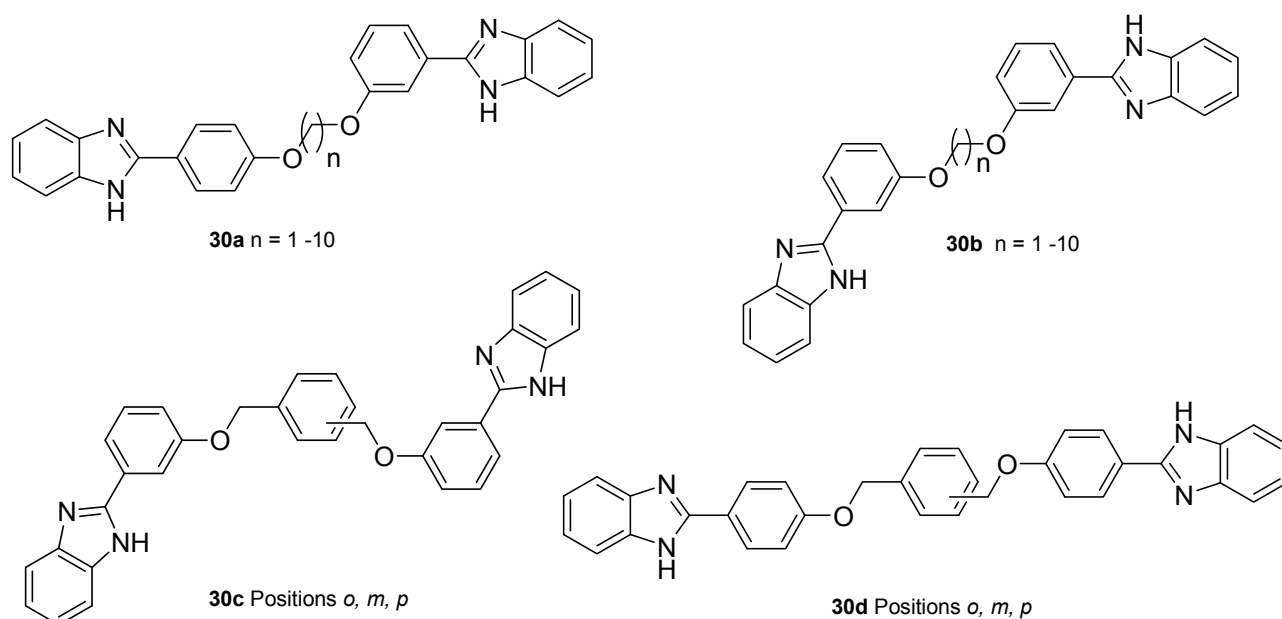
<sup>52</sup> Burrows, J. N.; van Huijsduijnen, R. H.; Möhrle, J. J.; Oeuvray, C.; Wells, T. N. *Malar J* **2013**, *12* (187), 10.

<sup>53</sup> Ettari, R.; Bova, F.; Zappalà, M.; Grasso, S.; Micale, N. *Med. Res. Rev.* **2009**, n/a.

<sup>54</sup> Rosenthal, P. J.; Olson, J. E.; Lee, G. K.; Palmer, J. T.; Klaus, J. L.; Rasnick, D. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40* (7), 1600.

<sup>55</sup> Shenai, B. R.; Lee, B. J.; Alvarez-Hernandez, A.; Chong, P. Y.; Emal, C. D.; Neitz, R. J.; Roush, W. R.; Rosenthal, P. J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47* (1), 154.

<sup>56</sup> Ettari, R.; Nizi, E.; Di Francesco, M. E.; Micale, N.; Grasso, S.; Zappalà, M.; Vičik, R.; Schirmeister, T. *ChemMedChem* **2008**, *3* (7), 1030.



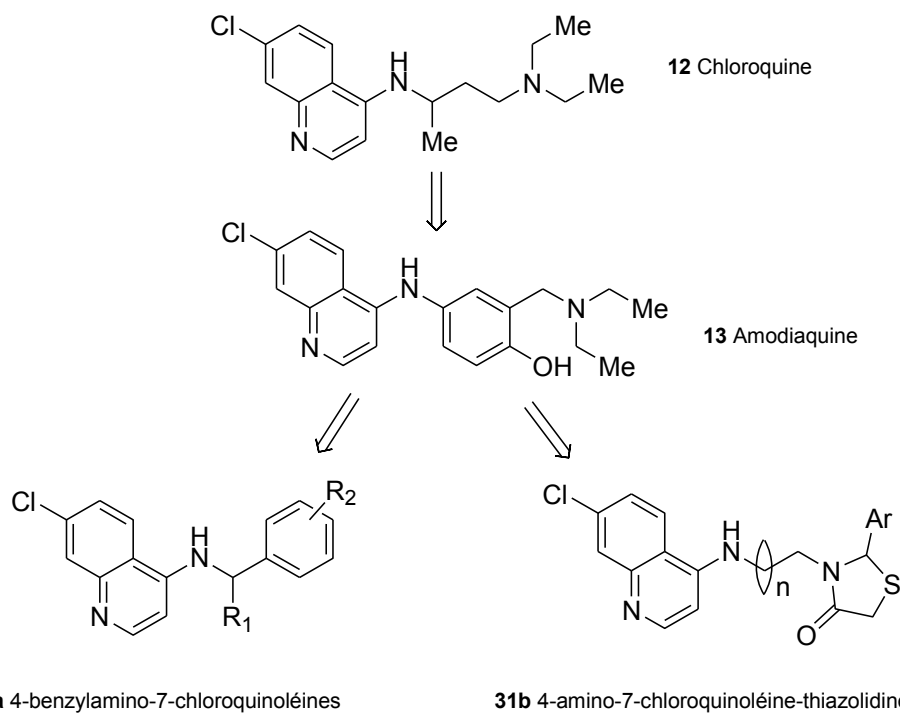
**Figure 9.** Structures chimiques de quelques bis-benzimidazoles à activité antiplasmodiale<sup>57</sup>

Pour le traitement de la malaria, les composés comportant un noyau quinoléine ont toujours eu un intérêt auprès des scientifiques. Les études de RSA sur les 4-aminoquinoléines stipulent que le fragment 7-chloro-4-aminoquinoléine est nécessaire pour avoir une activité antipaludéenne et plus spécifiquement, pour l'inhibition de la  $\beta$ -hématine et l'accumulation de la drogue dans le site ciblé.<sup>34,58</sup> Dans cette optique, des analogues de la chloroquine et de l'amodiaquine peu cytotoxiques, contenant un fragment *N*-(aminoalkyl)thiazolidin-4-one et un fragment benzylamino, ont été synthétisés et évalués en tant que des composés potentiellement actifs contre le parasite responsable de la malaria. La conception de ces composés est basée sur l'approche de molécules hybrides comportant 2 ou 3 noyaux *N*-hétérocycliques (**Figure 10**) qui annihilent la résistance du parasite.<sup>34,59</sup>

<sup>57</sup> Mayence, A.; Vanden Eynde, J. J.; Kaiser, M.; Brun, R.; Yarlett, N.; Huang, T. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19* (24), 7493.

<sup>58</sup> *Nature* **1995**, 374.

<sup>59</sup> Kouznetsov, V. V.; Gómez-Barrio, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44* (8), 3091.



**Figure 10:** Structures chimiques de molécules hybrides à activité antiplasmodiale<sup>34</sup>

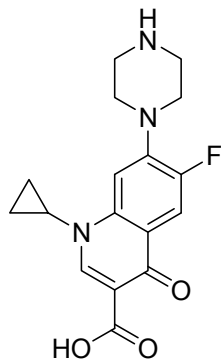
La fondation MMV, créée en 1999, a soutenu plusieurs projets de recherche dont entre autres, la participation à la mise au point du Pyramax (TCA à prise unique) et l'identification d'un groupe de molécules nouvelles ayant un potentiel antipaludéen.<sup>19</sup> Les travaux de recherche du groupe d'Aaron Nilsen *et al.*, également financée par la MMV a permis de tester des quinolones dont un composé porte le nom de code ELQ-300, sur des souris servant de modèle de l'infection paludique. Cette molécule s'est montrée capable de cibler *Plasmodium falciparum* lors de la phase hépatique et pendant la phase sanguine du cycle parasitaire. Par voie orale, une dose unique de 0.03 mg/kg prévient les infections et quatre doses quotidiennes de 1 mg/kg induisent une guérison complète des infections avérées. Selon ses concepteurs, cette molécule pourrait être intégrée à des combinaisons thérapeutiques si les différentes étapes d'essais cliniques afin d'assurer son innocuité et son efficacité chez l'homme, rencontrent un succès.<sup>18</sup>

Les quinolones ont non seulement des propriétés antibactériennes mais aussi antiplasmodiales. Ainsi, les médicaments comme l'énoxacine, la ciprofloxacine, la grépafloracine et la clinafloxacine tuent les parasites de la malaria avec des valeurs de  $CI_{50}$  de l'ordre de 20 à 40  $\mu$ M.<sup>33,60,61,62</sup> Une série de nouveaux dérivés dihydropyridoquinoxalines *N*-alkyles (**Figure 11**) ont été synthétisés *via* la réaction de Gould-Jacobs et ont été évalués sur les souches sensibles (3D7) et résistantes (Dd2) de *Plasmodium falciparum*, à la chloroquine. Parmi les composés testés, dix d'entre eux présentent une activité meilleure comparativement à celle de la ciprofloxacine (avec 2 dérivés étant 3.3 à 7.4 fois plus actifs contre les souches du parasite).<sup>33</sup>

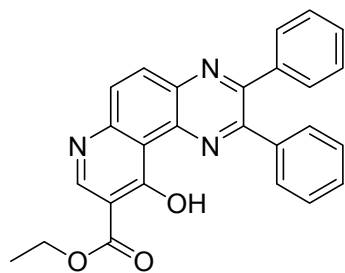
<sup>60</sup> Mahmoudi, N.; Ciceron, L.; Franetich, J.-F.; Farhati, K.; Silvie, O.; Eling, W.; Sauerwein, R.; Danis, M.; Mazier, D.; Derouin, F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47* (8), 2636.

<sup>61</sup> Divo, A. A.; Sartorelli, A. C.; Patton, C. L.; Bia, F. J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1988**, *32* (8), 1182.

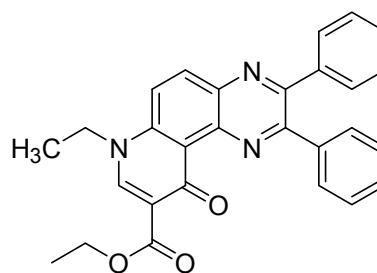
<sup>62</sup> Dixit, S. K.; Mishra, N.; Sharma, M.; Singh, S.; Agarwal, A.; Awasthi, S. K.; Bhasin, V. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *51*, 52.



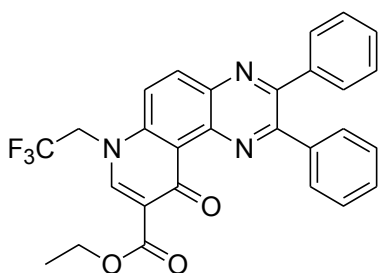
**32** Ciprofloxacin  
3D7 (CI<sub>50</sub> = 23.1 μM)  
Dd2 (CI<sub>50</sub> = 33.9 μM)



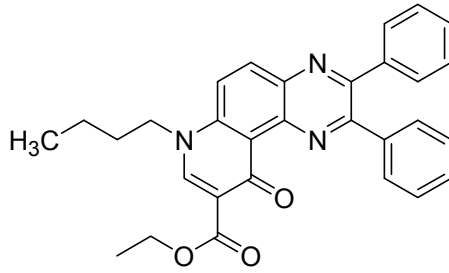
**33**  
3D7 (CI<sub>50</sub> = 15.7 μM)  
Dd2 (CI<sub>50</sub> = 26.9 μM)



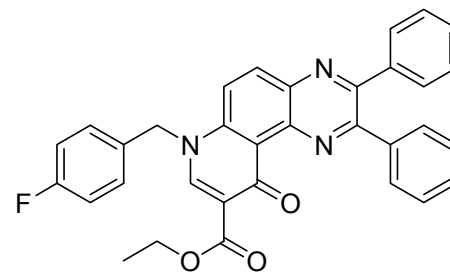
**34a**  
3D7 (CI<sub>50</sub> = 15.4 μM)  
Dd2 (CI<sub>50</sub> = 11.33 μM)



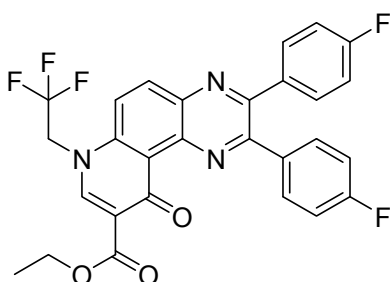
**34b**  
3D7 (CI<sub>50</sub> = 13.1 μM)



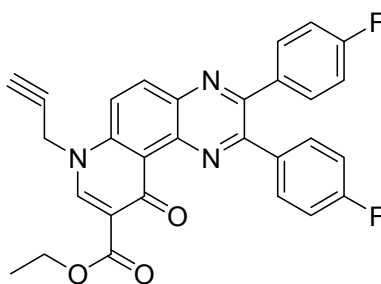
**34c**  
3D7 (CI<sub>50</sub> = 9.17 μM)



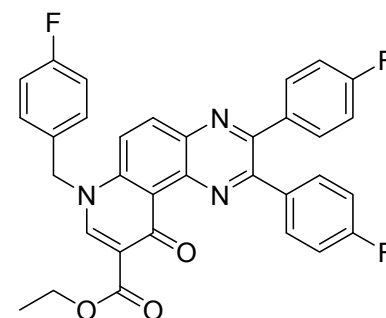
**34d**  
3D7 (CI<sub>50</sub> = 6.94 μM)  
Dd2 (CI<sub>50</sub> = 6.27 μM)



**34e**  
3D7 (CI<sub>50</sub> = 3.92 μM)  
Dd2 (CI<sub>50</sub> = 4.60 μM)



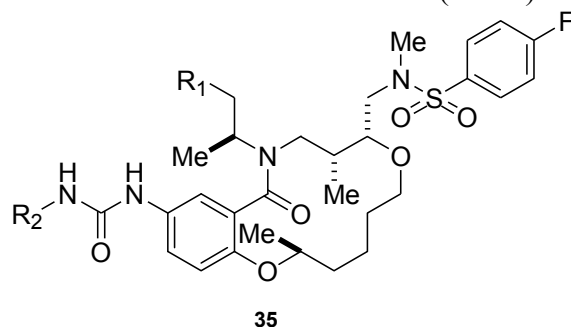
**34f**  
3D7 (CI<sub>50</sub> = 18.7 μM)



**34g**  
3D7 (CI<sub>50</sub> = 7.59 μM)  
Dd2 (CI<sub>50</sub> = 7.11 μM)

**Figure 11:** Structures de pyridoquinolines à activité antiplasmodiale sur les souches 3D7 et Dd2<sup>33</sup>

Comer *et al.* ont décrit des analogues d'un macrolactame dont l'analogue **35a** ayant une activité antipaludique sur les souches multi-drogues résistantes Dd2 et 3D7 de *P. falciparum* et ayant aussi un impact sur hERG, une faible stabilité microsomale murienne (souris) et une solubilité élevée dans le PBS (**Tableau 3**).<sup>50</sup>



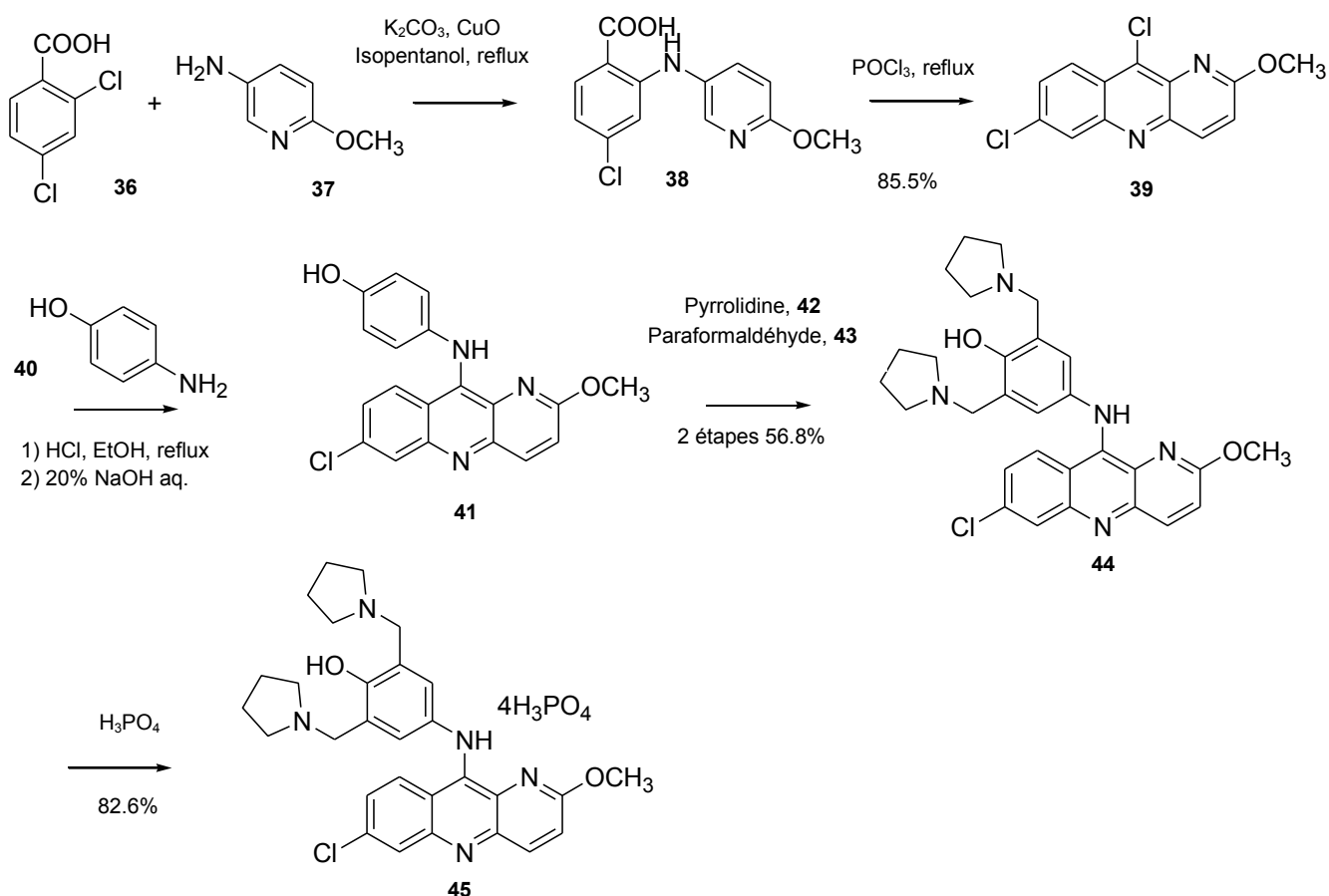
Composés	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Dd2 GI <sub>50</sub> (nM)	Solubilité (PBS, μM)	hERG <sup>a</sup>	logD (HPLC)	Stabilité microsomale <sup>b</sup>
<b>35a</b>	NMe <sub>2</sub>		0.54	<5	95	4.1	<5
<b>35b</b>	NMe <sub>2</sub>		1.4	<5	-	3.5	<5
<b>35c</b>	NMe <sub>2</sub>		4.2	>100	13	2.9	8
<b>35d</b>	NEt <sub>2</sub>		5	8	5	3.1	5

<sup>a</sup> % Déplacement du contrôle à 10 μM; <sup>b</sup> Pour la souris, % restant après 1 h de test

**Tableau 3:** Analogues d'un macrolactame ayant une activité antipaludique<sup>50</sup>

Le tétraphosphate de pyronaridine a été synthétisé pour la première fois dans les années 1970 et a été largement utilisé en Chine en monothérapie. Du fait de son activité antimalariale élevée, son innocuité, sa stabilité et de son excellente solubilité dans l'eau, l'OMS prévoit d'élargir ses tests cliniques et précliniques en vue de substituer la chloroquine par celui-ci comme médicament de première intention et en particulier, en Afrique. De ce fait, des scientifiques chinois ont élaboré un nouveau process pour la fabrication de ce composé (**Schéma 3**).<sup>63</sup>

<sup>63</sup> Liu, Y.; Zhang, Z.; Wu, A.; Yang, X.; Zhu, Y.; Zhao, N. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18* (2), 349.



**Schéma 3:** Synthèse du tétraphosphate de pyronaridine<sup>63</sup>

Plusieurs théories basées sur la compréhension du mécanisme d'action des antipaludéens et l'augmentation de la résistance de *Plasmodium* ont suggéré que les molécules « lead » antérieurement abandonnées, pourraient effectivement être des antipaludéens viables. Ces réflexions ont incité à ré-examiner plusieurs molécules abandonnées comportant un noyau quinolone à l'instar des endochines, des acridinones et des carboxyquinolones.<sup>13</sup>

Les quinolones sont des composés synthétiques comportant un squelette 4-oxo-1,4-dihydroquinoléine aussi appelé noyau tautomère 4-hydroxyquinoléine. En plus de ses propriétés bactéricides, le noyau quinolone est présent dans les structures de certains composés anti-cancéreux,<sup>64</sup> antiviraux<sup>65</sup> et antioxydants.<sup>13,66</sup> De plus, les quinolones ont montré un potentiel antipaludéen prometteur dans la phase sanguine, hépatique et dans la phase de transmission du parasite ou stade des gamétocytes (**Figure 12**).<sup>13</sup>

Les propriétés antimalariales de l'endochine **46a** (**Figure 12**) sont connues depuis 1948 du fait de son activité contre la malaria aviaire. Des recherches antérieures ont établi que cette molécule était active contre la phase hépatique et sanguine des parasites. En effet, l'endochine cible le complexe cytochrome *bc<sub>1</sub>* du parasite animal.<sup>67</sup> Bien que l'endochine se soit révélée inactive *in vivo* contre la malaria humaine car facilement métabolisée en métabolites inactifs en présence du cytochrome P450, plusieurs de ses analogues **46b** et **46c** (**Figure 12**) ont été synthétisés et ont montré de meilleures propriétés thérapeutiques.<sup>13</sup>

<sup>64</sup> Rajabalian, S.; Foroumadi, A.; Shafiee, A.; Emami, S. *J Pharm Pharm Sci* **2007**, *10* (2), 153.

<sup>65</sup> Tabarrini, O.; Massari, S.; Daelemans, D.; Stevens, M.; Manfroni, G.; Sabatini, S.; Balzarini, J.; Cecchetti, V.; Pannecouque, C.; Fravolini, A. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (17), 5454.

<sup>66</sup> Greeff, J.; Joubert, J.; Malan, S. F.; van Dyk, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20* (2), 809.

<sup>67</sup> Winter, R. W.; Kelly, J. X.; Smilkstein, M. J.; Dodean, R.; Hinrichs, D.; Riscoe, M. K. *Exp. Parasitol.* **2008**, *118* (4), 487.

Le hydroxy-2-dodécyl-4-(1*H*)-quinolone (HDQ) **46d** est le seul composé connu pour inhiber l'enzyme NADH: ubiquinone oxydoréductase (*Pf*NHD-2) et le complexe *bc<sub>1</sub>*, dans la voie respiratoire de *P. falciparum*. Grâce à cette inhibition spécifique, le hydroxy-2-dodécyl-4-(1*H*)-quinolone a été utilisé comme point de départ de la synthèse de nouveaux analogues de quinolones ayant une activité antipaludique potentielle.<sup>13</sup>

Les acridinones **46e** et **46f** (*Figure 12*) sont des composés tricycliques incorporant le squelette 1,4-dihydroquinoléine. L'activité antipaludique du noyau acridinone a été rapportée en 1947.<sup>68</sup> Ce composé a recueilli très peu d'intérêt jusqu'à 1970 où la propriété antipaludique prophylactique de la floxacrine, un analogue de l'acridinone, a été découverte.<sup>69</sup> Les tests sur les acridinones n'ont pas été poursuivis du fait de leur faible solubilité et de leur instabilité métabolique. Mais, des études récentes ont été menées pour évaluer la RSA et la RSP des analogues de l'acridinone, et ont abouti à la découverte de composés antipaludiques prometteurs.<sup>13</sup> Les haloalkoxyacridinones sont une nouvelle classe d'acridinones dans laquelle les analogues les plus actifs sont ceux portant un groupement alkoxy avec un ou plusieurs fragments trifluorométhyles en position C-3 du noyau acridone, à l'instar de l'acridinone. Ce type d'analogues de l'acridinone a un index thérapeutique\* supérieur à 100 000 et a été breveté aux Etats-Unis comme un antipaludéen.<sup>70</sup> Le noyau acridinone a montré une excellente activité antipaludique *in vitro*, avec une CI<sub>50</sub> de 1 pM, sur les souches résistantes D6 et Dd2 de *P. falciparum*. Même si son mode d'action n'est pas connu, il est avéré qu'il se lie au complexe *bc<sub>1</sub>* du fait de sa similarité structurale avec des antipaludéens connus ciblant ce complexe.<sup>13</sup>

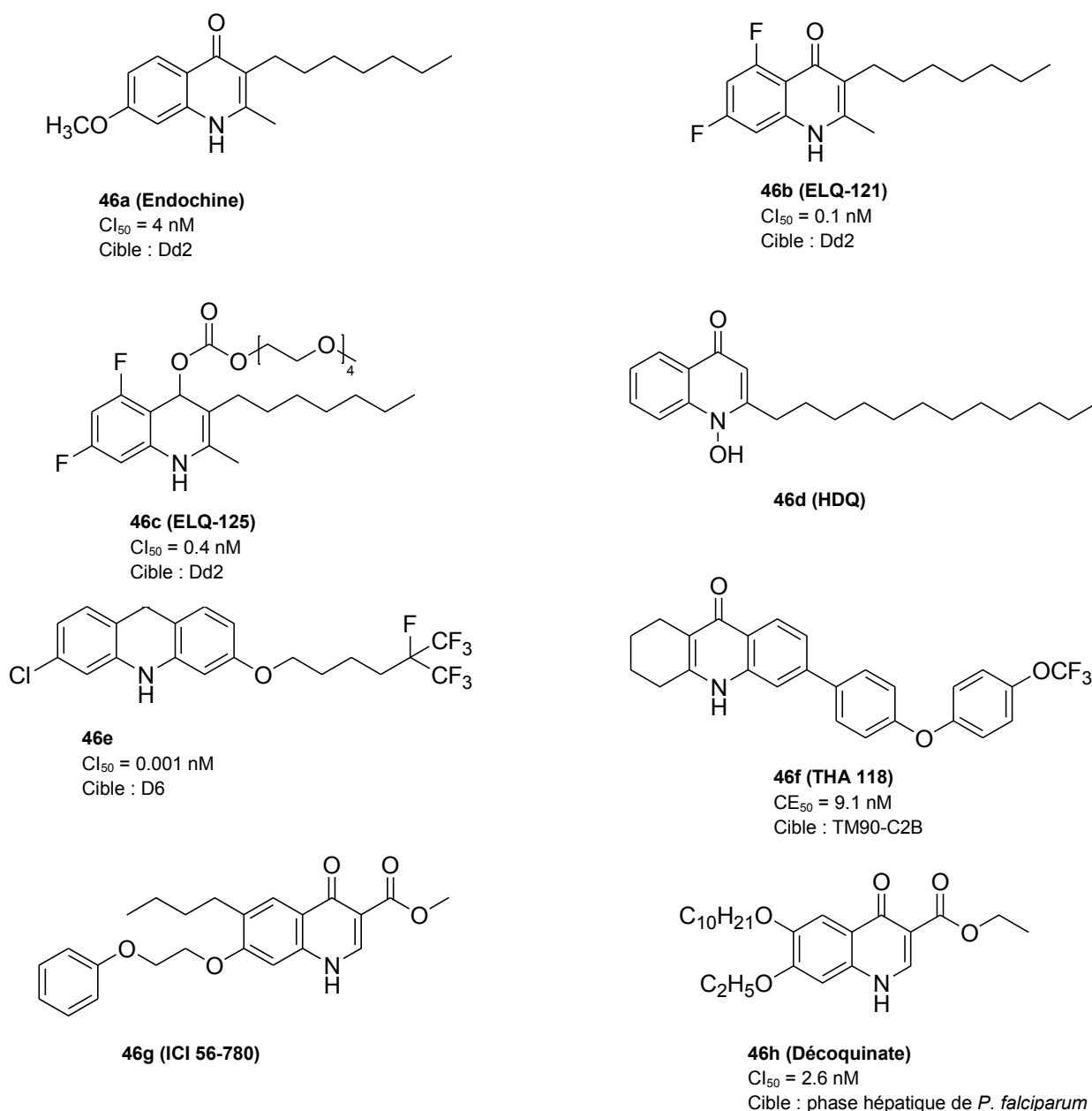
Depuis la découverte de l'activité antipaludique de la molécule ICI 56-780 **46g** (*Figure 12*), la recherche sur les quinolones antipaludiques a été accentuée sur les dérivés carboxy des quinolones. La nécessité de médicaments antipaludiques à moindre coût ayant de nouveaux mécanismes d'action, a stimulé le criblage de l'activité antipaludique des composés antiparasitaires. Ce screening a favorisé la découverte de divers composés 3-carboxylquinolones tels que le composé **46h** (*Figure 12*) en tant qu'agents antipaludiques.<sup>13</sup>

---

<sup>68</sup> Stephen, J. M. L.; Tonkin, I. M.; Walker, J. J. *Chem. Soc. Resumed* **1947**, 1034.

<sup>69</sup> Diirckheimer, W.; Raether, W.; Seliger, H. G. *US3947449-publi 35.pdf*; United States Patent, **1976**.

<sup>70</sup> Riscoe, M. K.; Winter, R. W.; Kelly, J. X.; Smilkstein, M. J.; Hinrichs, D. J. *Aromatic ketones and uses thereof*; Google Patents, **2010**.



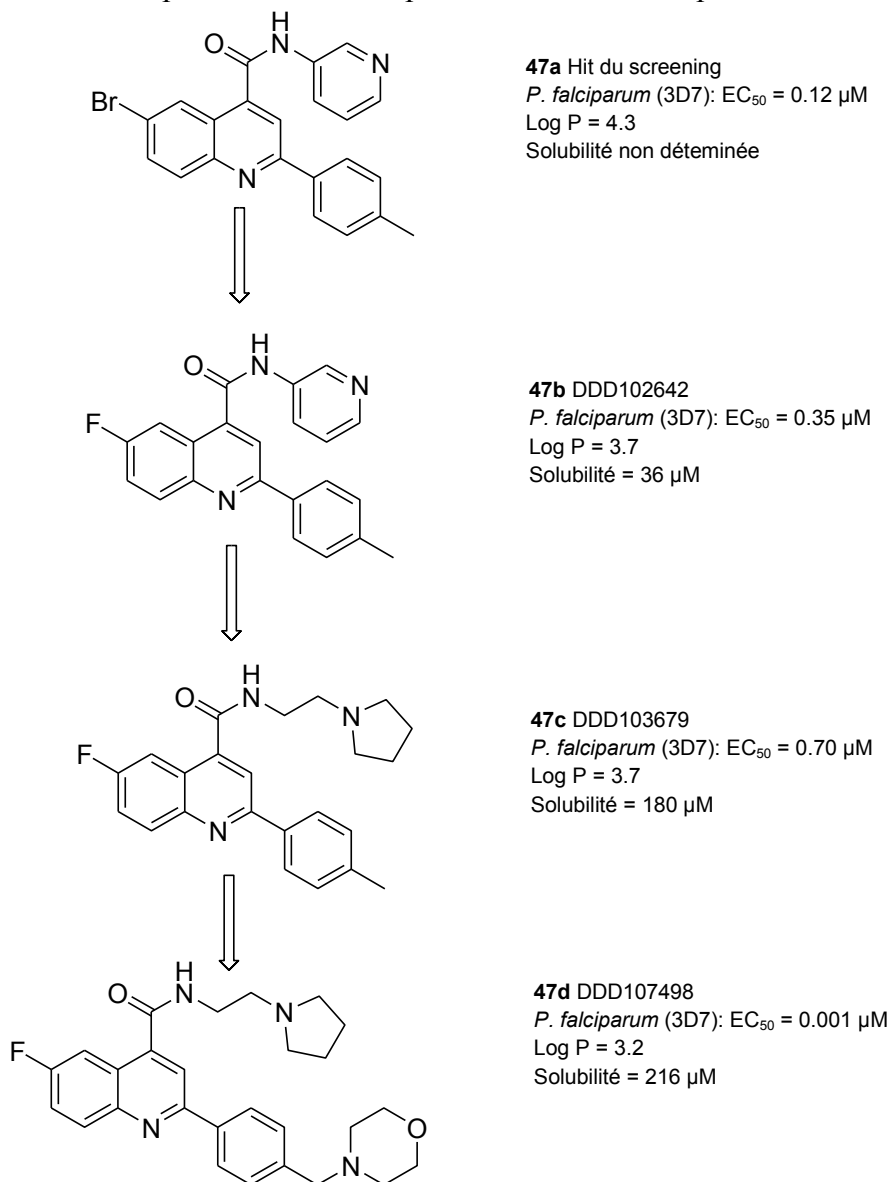
**Figure 12:** Exemples de quelques quinolones à activité antiplasmodiale<sup>13</sup>

Ian Gilbert de l'Université de Dundee (Royaume-Uni) et ses collaborateurs européens, australiens et américains auraient identifié une nouvelle molécule contre *P. falciparum* baptisée «DDD107498» et qui s'est révélée active *in vitro* sur des souris servant de modèles contre la parasitose. Le DDD107498 (**Figure 13**) possède un nouveau mécanisme d'action qui consiste à bloquer la synthèse des protéines chez *P. falciparum*, en inhibant l'un de ses gènes régulant la fabrication des protéines. De ce fait, les coûts de fabrication et les projections sur la dose vraisemblable pour un humain laissent entrevoir un faible coût (environ 1 dollar par traitement). Le composé remplit énormément de critères requis pour en faire un candidat sérieux à une nouvelle génération d'antiplasmodiens, en association avec d'autres molécules. Il lui reste à franchir les étapes indispensables



de l'expérimentation chez l'homme pour tenir ses promesses. Cette molécule a été découverte après le criblage de 4 700 molécules.<sup>16</sup>

Ce composé, de la classe des 2,6-quinoline-4-carboxamides disubstitués, a des propriétés médicamenteuses et pharmacocinétiques incluant une stabilité métabolique, une biodisponibilité orale, une longue demi-vie plasmatique qui est importante pour les traitements dose unique. En plus, cette molécule a une efficacité plus ou moins comparable à celle des antipaludéens usuels.<sup>71</sup>



**Figure 13:** Screening chimique du DDD107498, nouvel antipaludéen prometteur<sup>71</sup>

Le challenge de nos travaux est donc de contribuer à la recherche scientifique en trouvant de nouveaux composés actifs, structurellement différents des molécules antiplasmodiales usuelles pour lesquelles les résistances augmentent.

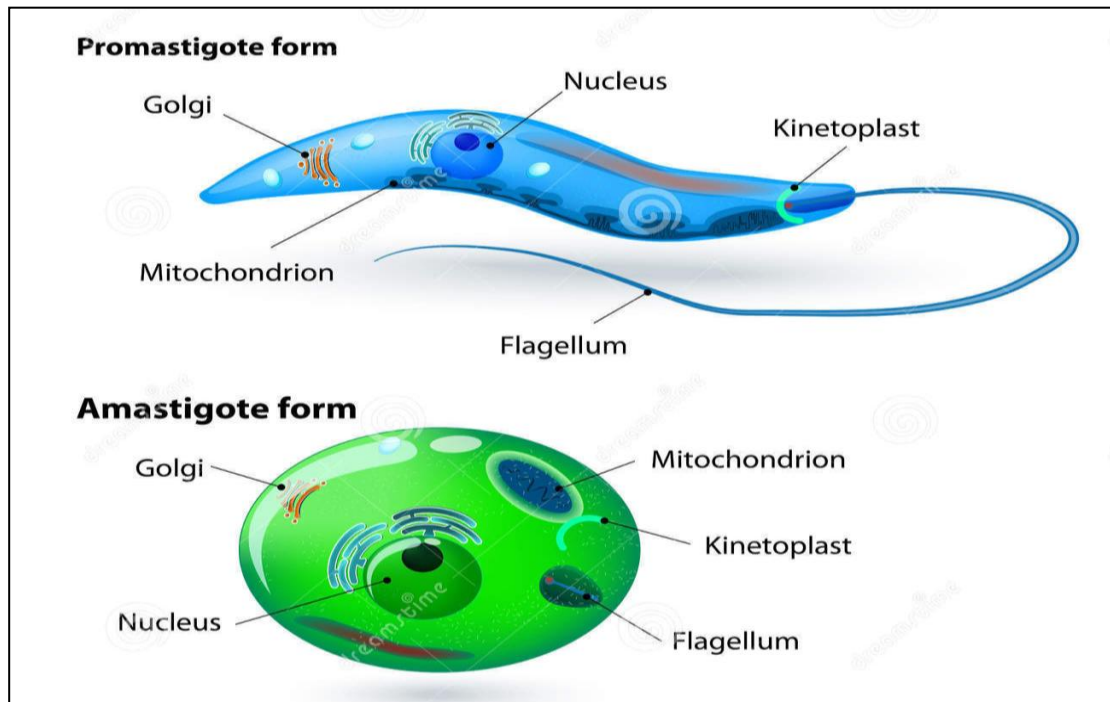
En plus de la malaria, subsiste une autre maladie parasitaire mondiale qui est la leishmaniose.

<sup>71</sup> Urquhart, J. *Chemistryworld* 2015, Royal society of Chemistry.

## I.2 La leishmaniose

### I.2.1 Historique et taxonomie

La leishmaniose est une parasitose dont l'agent pathogène est un protozoaire flagellé de petite taille (1-3  $\mu$ ) du genre *Leishmania* appartenant à la famille des *Trypanosomatidae*. La *Leishmania* est un parasite intracellulaire obligatoire qui ne se développe que dans un organisme vivant. Il se multiplie par scissiparité en deux stades: le stade amastigote, vivant dans les macrophages des mammifères puis le stade promastigote flagellé, vivant dans l'insecte vecteur qui est le phlébotome femelle (**Figure 14**).<sup>72</sup> Le genre *Leishmania* compte plus de 20 espèces différentes qui sont transmises par 90 espèces de phlébotomes.<sup>73</sup>



**Figure 14:** Stades morphologiques de *Leishmania*<sup>74</sup>

La *Leishmania* fut découverte par Sir William Leishman en 1900 dans des frottis de la rate d'un soldat mort de fièvre à Dum-Dum en Inde. En 1903, Charles Donovan identifia le même parasite dans une biopsie de rate. Le parasite fut nommé *Leishmania donovani* en leur honneur et la forme amastigote du parasite est communément appelée corps de Leishman-Donovan. Ce protozoaire flagellé est transmis par un vecteur arthropode, la mouche des sables ou phlébotome et infecte les vertébrés, principalement les mammifères, dont l'homme. Il se répartit en phylum *Euglenozoa*, sous-phylum *Kinetoplasta* de la classe des *Trypanosomatidea* qui est de l'ordre des *Trypanosomatida* et de la famille des *Trypanosomatidae*.

<sup>72</sup> <http://slideplayer.fr/slide/1819291/>, August 2, 2015.

<sup>73</sup> <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/fr/>, August 2, 2015.

<sup>74</sup> <http://www.dreamstime.com/royalty-free-stock-image-leishmania-life-cycle-parasite-image39558776>. August 2, 2015.

Le genre *Leishmania*, selon son développement dans la partie centrale ou postérieure de l'intestin du vecteur, se différencie en deux sous-genres qui sont *Leishmania* et *Viannia*. Le genre *Leishmania* est composé de plusieurs espèces qui, bien qu'elles soient toutes de morphologies similaires, causent une panoplie de manifestations cliniques allant d'affections cutanées qui se résorbent d'elles-mêmes à des infections viscérales fatales en passant par des exacerbations inflammatoires causant de graves défigurations. On regroupe habituellement les espèces de *Leishmania* en complexes selon la similarité biochimique de leurs isozymes (**Tableau 4**).<sup>75</sup> Ces espèces sont morphologiquement impossibles à distinguer, mais elles peuvent être différenciées par analyse des isoenzymes ou analyse des séquences ADN.

Au plan épidémiologique, il est à noter que l'homme n'est réservoir prouvé et majeur que pour seulement deux espèces : *Leishmania donovani* et *Leishmania tropica*. Toutes les autres espèces, dont la pathogénicité et la fréquence sont variables, sont des agents de zoonoses. Les formes cliniques classiques sont viscérales et tégumentaires.<sup>76</sup>

Il existe approximativement 21 espèces de *Leishmania* qui sont capables d'infecter les hôtes vertébrés ou mammifères. Chez l'homme, le syndrome est associé à 7 espèces: *Leishmania donovani*, *Leishmania infantum*, *Leishmania major*, *Leishmania tropica*, *Leishmania aethiopica*, *Leishmania braziliensis* et *Leishmania mexicana*.<sup>77</sup>

Certaines leishmanioses touchent d'autres mammifères que l'homme, et en particulier les canidés. Par exemple, la leishmaniose canine est observée chez le chien en Europe, autour de la Méditerranée.<sup>76</sup>

---

<sup>75</sup> <http://theses.ulaval.ca/archimedefichiers/21419/ch01.html>. August 2, 2015.

<sup>76</sup> <http://fr.wikipedia.org/wiki/Leishmaniose>. August 24, 2014.

<sup>77</sup> Guimarães, T. T.; Pinto, M. do C. F. R.; Lanza, J. S.; Melo, M. N.; do Monte-Neto, R. L.; de Melo, I. M. M.; Diogo, E. B. T.; Ferreira, V. F.; Camara, C. A.; Valença, W. O.; de Oliveira, R. N.; Frézard, F.; da Silva Júnior, E. N. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 63, 523.

Parasite	Localité	Parasite	Localité
<b>Sous-genre <i>Leishmania</i></b>			
Complexe <i>L. donovani</i>		Complexe <i>L. arabica</i>	
<i>L. donovani</i> * <i>L. archibaldi</i>	Inde, Chine, Bangladesh, Soudan, Éthiopie	<i>L. arabica</i>	Arabie Saoudite
Complexe <i>L. infantum</i>		Complexe <i>L. aethiopica</i>	
<i>L. infantum</i> * <i>L. chagasi</i> *	Centre Nord de L'Asie, Nord-Ouest de la Chine, Moyen-Orient, Sud de l'Europe, Nord-Ouest de l'Afrique, Amérique du Sud et Centrale	<i>L. aethiopica</i> *	Éthiopie, Kenya
Complexe <i>L. tropica</i>		Complexe <i>L. mexicana</i>	
<i>L. tropica</i> * <i>L. killicki</i>	Milieus urbains du Moyen-Orient et de l'Inde Tunisie	<i>L. mexicana</i> *  <i>L. amazonensis</i> *  <i>L. venezuelensis</i> *	Mexique, Belize, Guatemala, Centre-Sud des États-Unis Bassin amazonien, Brésil Venezuela
Complexe <i>L. major</i>		Complexe <i>L. enrietti</i>	
<i>L. major</i> *	Afrique, Moyen-Orient, Asie soviétique	<i>L. enrietti</i>	Brésil
Complexe <i>L. gerbilli</i>		Complexe <i>L. hertigi</i>	
<i>L. gerbilli</i>	Chine, Mongolie	<i>L. hertigi</i>  <i>L. deanei</i>	Panama, Costa Rica Brésil
<b>Sous-genre <i>Viannia</i></b>			
Complexe <i>L. braziliensis</i>		Complexe <i>L. guyanensis</i>	
<i>L. braziliensis</i> * <i>L. peruviana</i> *	Brésil Ouest des Andes	<i>L. guyanensis</i> *  <i>L. panamensis</i> *	Guyane, Surinam Panama, Costa Rica

\* Espèces leishmaniennes qui infectent les mammifères

**Tableau 4:** Espèces et sous-espèces de *Leishmania*<sup>75</sup>

## I.2.2 Cycle de vie parasitaire et mode de propagation

La leishmaniose a deux formes évolutives: des promastigotes flagellés extracellulaires avec des phlébotomes vecteurs et des amastigotes intracellulaires avec des phagocytes mononucléaires chez les mammifères.<sup>78</sup> Le cycle de vie de *Leishmania* implique la transmission des promastigotes flagellés par les piqûres des phlébotomes qui envahissent les macrophages et se transforment rapidement en des formes infectieuses du parasite (stade amastigote). Celles-ci se divisent avec les phagocytes mononucléaires.<sup>79</sup>

Lors de la piqûre d'un hôte mammifère, la mouche des sables femelle infectée régurgite le parasite sous sa forme promastigote allongée et très motile grâce à un flagelle situé en position antérieure. Ensuite, la *Leishmania* infecte un phagocyte du système réticulo-endothélial et se transforme en amastigote ovoïde ou sphérique de 2.5 à 5 µm de diamètre avec un très court flagelle et qui n'est plus motile. Le parasite se multiplie par fission binaire dans le phagolysosome du phagocyte qui est finalement détruit. Les parasites ainsi libérés sont phagocytés par des cellules avoisinantes où le processus se poursuit. Le cycle est complété lorsqu'une mouche prend un repas sanguin au site d'infection et aspire des phagocytes contenant la *Leishmania*. De retour dans le tube digestif de l'arthropode, les parasites se différencient à nouveau en promastigotes après 12 à 18 h. Ils sont d'abord au stade procyclique où ils se divisent activement mais ne sont pas infectieux. Des promastigotes plus allongés et motiles, appelés nectomonades commencent à apparaître après 4 jours et s'attachent aux microvillosités des cellules épithéliales de l'intestin médian par leur flagelle. À partir du 7<sup>ème</sup> jour, les parasites migrent vers la partie antérieure de l'intestin médian jusqu'à la valve du stomodaeum, la partie qui sépare l'intestin médian de l'avant du système digestif. Les nectomonades se transforment alors en haptomonades qui sont plus petits et plus arrondis et en promastigotes métacycliques encore plus minces avec un long flagelle, hautement motiles et non divisibles. Ce sont des promastigotes métacycliques qui sont infectieux pour les mammifères. La valve du stomodaeum se dégrade et permet leur migration vers l'œsophage, le pharynx et le proboscis (**Figure 15**).<sup>75</sup>

---

<sup>78</sup> Faria, J. V.; dos Santos, M. S.; Bernardino, A. M. R.; Becker, K. M.; Machado, G. M. C.; Rodrigues, R. F.; Canto-Cavaleiro, M. M.; Leon, L. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23 (23), 6310.

<sup>79</sup> Marhadour, S.; Marchand, P.; Pagniez, F.; Bazin, M.-A.; Picot, C.; Lozach, O.; Ruchaud, S.; Antoine, M.; Meijer, L.; Rachidi, N.; Le Pape, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 58, 543.

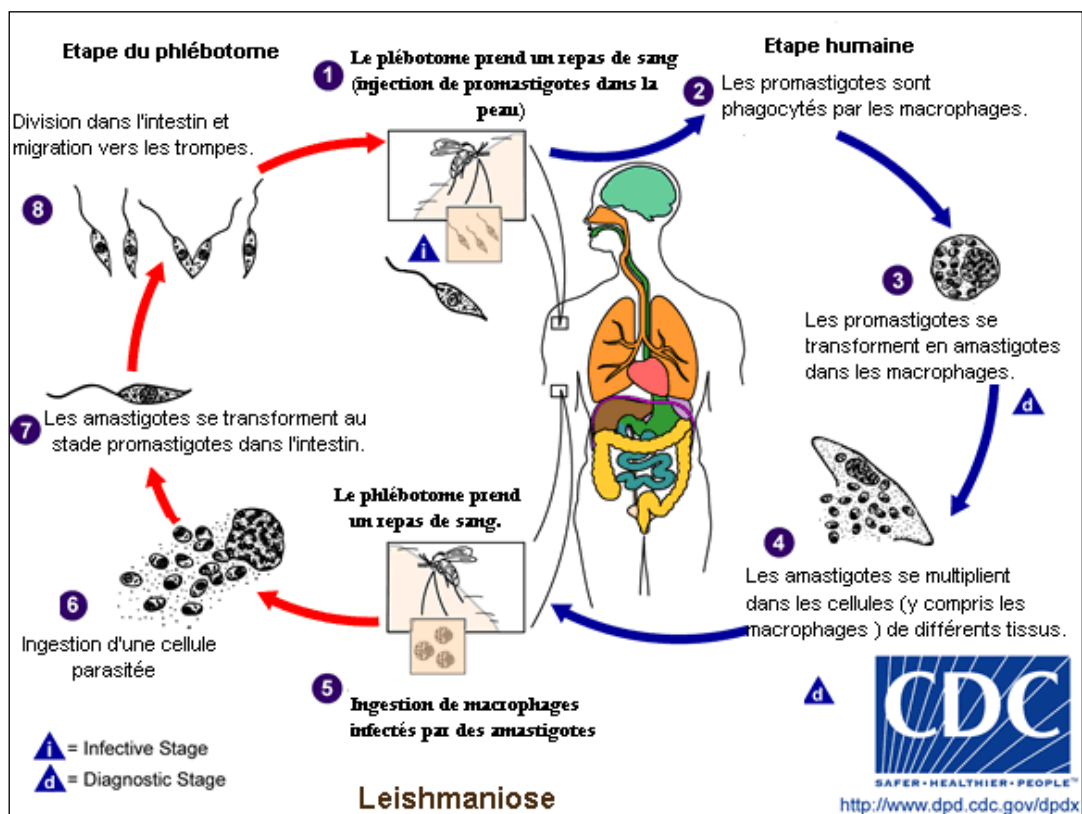


Figure 15: Cycle de vie de *Leishmania*<sup>80</sup>

### I.2.3 Les différentes formes de leishmaniose

Les leishmanioses sont des maladies parasitaires chroniques de l'Homme et de nombreux mammifères et sont aussi des maladies à transmission vectorielle caractérisées par une manifestation cutanée et/ou viscérale.

Elles sont transmises par la piqûre de certains diptères appelés phlébotomes spécifiques des espèces comprenant les insectes du genre *Phlebotomus* présents en Europe, en Asie et en Afrique<sup>81,82</sup> et du genre *Lutzomyia* que l'on trouve en Amérique.<sup>77</sup> La répartition géographique des leishmanioses dépend de celle des phlébotomes vecteurs et des mammifères réservoirs.<sup>76</sup> En dépit de son impact crucial sur les populations, la leishmaniose est l'une des maladies les plus négligées.<sup>79,83,84</sup>

Chez l'humain, la maladie apparaît au moins sous 3 formes en fonction des espèces parasitaires et de la réponse immunitaire du patient. Ce sont la leishmaniose cutanée, la leishmaniose mucocutanée et la leishmaniose viscérale<sup>85</sup> qui émanent de la réplication du parasite dans le derme, dans la muqueuse naso-oropharyngéale et dans le système mononucléaire phagocyte.<sup>77</sup>

#### I.2.3.1 La leishmaniose cutanée

La forme cutanée de la maladie, autrefois appelée bouton d'Orient, furoncle de Jéricho, d'Alep et de Delhi, est principalement due aux complexes *L. tropica* et *L. major* et se retrouve en

<sup>80</sup> Silva, J. da; Moser, M. <http://www.toulouse7.com/2013/05/21/toulouse-decouverte-majeure-sur-les-maladies-infectieuses/>. CNRS Toulouse Leishmania/Cycle parasitaire des Leishmanioses Photo DP/CDC/Alexander. August 19, 2015.

<sup>81</sup> Guerin, P. J.; Olliaro, P.; Sundar, S.; Boelaert, M.; Croft, S. L.; Desjeux, P.; Wasunna, M. K.; Bryceson, A. D. M. *THE LANCET* 2002, 2 (Infectious Diseases).

<sup>82</sup> Mayence, A.; Vanden Eynde, J. J.; LeCour, L.; Walker, L. A.; Tekwani, B. L.; Huang, T. L. *Eur. J. Med. Chem.* 2004, 39 (6), 547.

<sup>83</sup> Santos, A. O. dos; Izumi, E.; Ueda-Nakamura, T.; Dias-Filho, B. P.; Veiga-Júnior, V. F. da; Nakamura, C. V. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2013, 108 (1), 59.

<sup>84</sup> Richard, J. V.; Werbovetz, K. A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2010, 14 (4), 447.

<sup>85</sup> Le Pape, P. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2008, 23 (5), 708.

Afrique de l'Ouest, au Moyen-Orient et en Asie. Le complexe *L. mexicana* et *L. peruviana* (complexe *L. braziliensis*) causent la leishmaniose cutanée dans le sud de l'Amérique du Nord (Texas et Mexique), en Amérique centrale, au Venezuela, au Pérou, dans le bassin amazonien et au Brésil.<sup>75</sup>

C'est la forme la plus fréquente qui provoque des lésions cutanées, principalement des ulcères, sur les parties exposées du corps laissant des cicatrices définitives et des handicaps sévères. Environ 95% des cas de la forme cutanée surviennent en Amérique, dans le bassin méditerranéen, au Moyen-Orient et en Asie centrale. Plus des deux tiers des cas apparaissent dans les six pays suivants: l'Afghanistan, l'Algérie, le Brésil, la Colombie, la République arabe syrienne et la République islamique d'Iran. On estime qu'il y a 0.7 million à 1.3 million de nouveaux cas chaque année dans le monde.<sup>73</sup>

### **I.2.3.2 La leishmaniose mucocutanée ou cutanéomuqueuse**

La leishmaniose mucocutanée, appelée espundia ou pian bois, est principalement causée par le complexe *L. braziliensis* et se retrouve entre le centre du Mexique et le nord de l'Argentine en excluant les régions montagneuses. Des cas causés par *L. donovani* ont également été rapportés dans le nord-ouest de l'Afrique. Les manifestations cliniques peuvent varier d'une région à l'autre mais de façon générale, une petite papule rouge apparaît au site de piqûre et se transforme en ulcère comme pour la leishmaniose cutanée ou alors, comme au Venezuela et au Paraguay, les lésions sont plutôt plates, ulcérées et suintantes. Cette première lésion finit par se résorber mais l'infection se propage dans des zones mucocutanées telles que la région nasopharyngée.<sup>75</sup>

Elle détruit partiellement ou totalement les muqueuses du nez, de la bouche et de la gorge. Près de 90% des cas de leishmaniose mucocutanée surviennent au Brésil, en Bolivie et au Pérou.<sup>73</sup>

### **I.2.3.3 La leishmaniose viscérale**

La leishmaniose viscérale est également appelée kala-azar qui signifie « fièvre noire » en langue indienne. Elle est causée par différents complexes dont *L. donovani* dans le sub-continent indien et en Afrique de l'Est et *L. infantum* dans le bassin méditerranéen et *L. chagasi* en Europe, en Asie et en Afrique.<sup>75,81</sup>

Cette forme de maladie est caractérisée par des poussées irrégulières de fièvre, une perte de poids, une hépatosplénomégalie\* et une anémie; elle est fortement endémique dans le sous-continent indien et en Afrique de l'Est. La leishmaniose viscérale est mortelle en l'absence de traitement. Selon les estimations, 200 000 à 400 000 nouveaux cas surviennent chaque année. Plus de 90% d'entre eux se produisent dans six pays: Inde, Népal, Bangladesh, Soudan, Éthiopie et Brésil.<sup>73</sup> L'OMS l'a déclarée comme étant une maladie négligée et émergente.<sup>86</sup>

## **I.2.4 Principaux facteurs de risque**

### **I.2.4.1 Conditions socioéconomiques**

La pauvreté accroît le risque des leishmanioses. Les mauvaises conditions de logement et les insuffisances de l'assainissement domestique (par exemple, absence de système de gestion des déchets, égouts à ciel ouvert) peuvent favoriser le développement des sites de reproduction et de repos des phlébotomes et augmenter les contacts avec l'homme. Les comportements humains (par exemple, dormir dehors ou à même le sol) sont également susceptibles d'accroître le risque, que modère l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides.

<sup>86</sup> Porwal, S.; Chauhan, S. S.; Chauhan, P. M. S.; Shakya, N.; Verma, A.; Gupta, S. *J. Med. Chem.* **2009**, 52 (19), 5793.

#### **I.2.4.2 Malnutrition**

Les régimes alimentaires pauvres en protéines, en fer, en vitamine A et en zinc augmentent la probabilité de voir l'infection évoluer en kala-azar.

#### **I.2.4.3 Mobilité de la population**

Les épidémies des deux principales formes de leishmaniose sont souvent associées aux migrations et à l'arrivée de personnes non immunisées dans des zones où il existe déjà des cycles de transmission. L'exposition professionnelle et l'intensification de la déforestation restent des facteurs importants. Par exemple, les personnes qui s'installent dans des terres autrefois boisées se rapprochent de l'habitat du phlébotome, ce qui peut augmenter rapidement le nombre de cas.

#### **I.2.4.4 Changements environnementaux**

Plusieurs changements environnementaux peuvent influencer l'incidence de la leishmaniose, dont l'urbanisation, l'intégration du cycle de transmission dans l'habitat humain et l'empiètement des exploitations agricoles et des zones de peuplement sur les forêts.

#### **I.2.4.5 Changement climatique**

Les conditions climatiques comme l'évolution des précipitations, des températures et de l'humidité sont favorables à l'apparition des leishmanioses et influent sur les vecteurs et les réservoirs en modifiant la distribution et en influant sur les taux de survie et la taille des populations des phlébotomes. Même les plus faibles variations de températures peuvent avoir une profonde incidence sur le cycle de développement des promastigotes de *Leishmania* dans les phlébotomes, et permettre ainsi au parasite de se transmettre là où la maladie n'était pas endémique auparavant. Il est possible que les sécheresses, les famines et les inondations imputables au changement climatique entraînent des déplacements et migrations massives vers les zones de transmission de la leishmaniose et que la malnutrition affaiblisse l'immunité des populations concernées. Le réchauffement planétaire et la dégradation des terres modifient de plusieurs manières l'épidémiologie de la leishmaniose.<sup>73</sup>

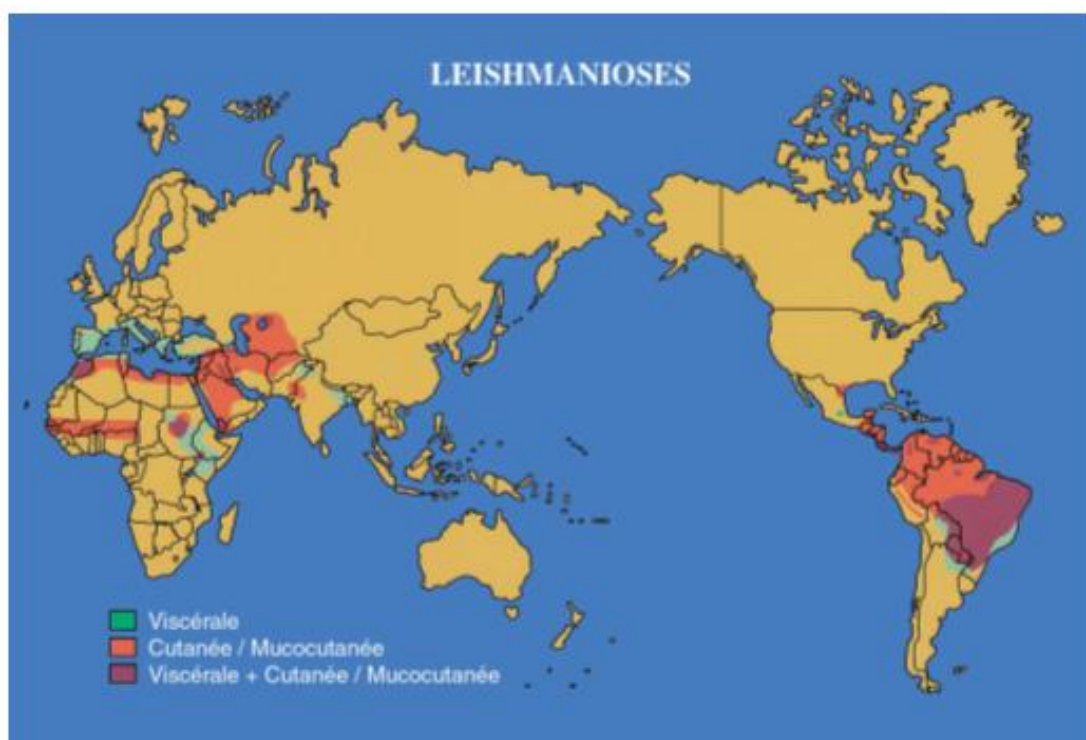
### **I.2.5 Epidémiologie ou zones infectées par la leishmaniose**

Parmi les infections parasitaires, la leishmaniose occupe la deuxième place après la malaria en termes de mortalité.<sup>87</sup> Les *Leishmanioses* sont réparties dans 88 pays,<sup>75</sup> sur 4 continents (Afrique, Asie, sud de l'Europe et Amérique)<sup>78</sup> et surtout dans les régions tropicales et subtropicales (**Figure 16**).<sup>87</sup> Leur incidence est actuellement de 2 millions de nouveaux cas humains par an: 400 000 cas viscéraux et 1.2 million de cas cutanés.<sup>78</sup> En 2000, on estimait à 12 millions le nombre de personnes infectées.<sup>75, 83,84</sup> La leishmaniose viscérale causée par *Leishmania donovani* conduit à 500 000 nouveaux cas déclarés et 50 000 décès chaque année.<sup>83,84,87,88</sup> Cette situation est susceptible de devenir plus dangereuse en cas de co-infection *Leishmania*-VIH qui est fréquente dans plusieurs régions, surtout dans le bassin méditerranéen (Espagne, Italie, France et Portugal) et le Brésil, et aussi de plus en plus en Afrique. Chez les patients ayant le SIDA, les leishmanioses sont difficilement contrôlées; la leishmaniose viscérale, de son côté, accélère le développement du SIDA et diminue l'espérance de vie des patients.<sup>75,85</sup>

<sup>87</sup> Castera-Ducros, C.; Paloque, L.; Verhaeghe, P.; Casanova, M.; Cantelli, C.; Hutter, S.; Tanguy, F.; Laget, M.; Remusat, V.; Cohen, A.; Crozet, M. D.; Rathelot, P.; Azas, N.; Vanelle, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21* (22), 7155.

<sup>88</sup> Pierson, J.-T.; Dumètre, A.; Hutter, S.; Delmas, F.; Laget, M.; Finet, J.-P.; Azas, N.; Combes, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45* (3), 864.





*Figure 16: Distribution géographique de la leishmaniose<sup>75</sup>*

## I.2.6 Prévention et lutte

La transmission des leishmanioses s'inscrit dans un système biologique complexe associant l'hôte humain, le parasite, le phlébotome et parfois un réservoir animal. Pour prévenir et combattre les différentes formes de leishmaniose, une stratégie d'intervention doit associer un ensemble d'opérations différentes. Ainsi, une suite des actions sous-mentionnées sont élaborées en vue de combattre ce fléau:

- **Un diagnostic précoce des cas et une prise en charge immédiate des malades** permettent de réduire la prévalence et de prévenir handicaps et décès. Pour cela, des médicaments très efficaces et sûrs existent aujourd'hui contre la leishmaniose, en particulier contre sa forme viscérale, et l'accès à ceux-ci s'améliore de façon significative.
- **La lutte antivectorielle** contre les phlébotomes aide à atténuer ou interrompre la transmission de la maladie, en particulier au niveau domestique. Parmi les méthodes utilisées, figurent la pulvérisation d'insecticides, les moustiquaires imprégnées d'insecticides, l'assainissement de l'environnement et la protection personnelle.
- **Une surveillance professionnelle de la maladie** est importante. Le dépistage et le traitement précoces des cas aident à réduire la transmission et permettent de surveiller la propagation et la charge de morbidité.
- **La lutte contre les réservoirs** est complexe et doit être adaptée à la situation locale.
- **La mobilisation sociale et le renforcement des partenariats:** il s'agit de mobiliser les communautés en leur donnant toutes les informations sur la situation locale, les comportements adoptés et sur les moyens d'interventions efficaces. Les partenariats et la collaboration avec les différentes parties intéressées et avec les autres programmes de lutte contre les maladies à transmission vectorielle sont essentiels.<sup>73</sup>

La prévention des leishmanioses humaines est compliquée. Elle doit combiner une action sur les phlébotomes (en connaissant au mieux leur écologie qui varie selon les espèces) et sur les réservoirs

humains ou animaux domestiques ou sauvages (en fonction de l'espèce incriminée). Elle doit aussi tenir compte de la virulence de la souche et de la sensibilité de l'hôte (immunité, génétique).<sup>76</sup>

## I.2.7 Les traitements

### I.2.7.1 Traitements usuels

Le traitement classique utilisé contre la leishmaniose est la chimiothérapie qui est la principale stratégie de maîtrise de cette maladie.<sup>78,89</sup>

Les médicaments de première intention sont les sels d'antimoine ou **antimoniés pentavalents** (**l'antimoine de méglumine ou Glucantime<sup>®</sup>** et le **stibogluconate de sodium ou Pentostam<sup>®</sup>**) qui sont prescrits en injection intramusculaire pendant 28 jours.<sup>78,90</sup> Mais, ces médicaments à base d'antimoine découverts en 1939,<sup>86</sup> ont révélé des effets secondaires indésirables tels qu'une forte douleur localisée au point de l'injection, difficilement surmontable et acceptable par les patients, une arythmie cardiaque et une pancréatite.<sup>86,89,91,92</sup> Les taux élevés en thiols intracellulaires et/ou la surexpression des transporteurs ABC\* sont généralement observés lors de la résistance de la *Leishmania* aux antimoniés pentavalents. En outre, d'autres mécanismes comme la réduction biologique de Sb(V) en Sb(III),<sup>77,93</sup> la perte de l'aquaglycéroporine<sup>77,94</sup> et les conditions hypoxiques\* sont la cause de l'augmentation de la résistance du parasite aux antimoniés pentavalents. Malgré tout, les antimoniés restent le traitement de première ligne des formes dues à *L. braziliensis*.<sup>76,91</sup>

L'émergence de résistances, en particulier dans le foyer indien (60% de résistance contre la LV au cours de la dernière décennie,<sup>87</sup> a conduit à rechercher d'autres médicaments actifs de deuxième intention.<sup>78</sup> C'est ainsi que l'**amphotéricine B (Ambisome<sup>®</sup>)** administrable en perfusion durant quelques jours ou la **miltéfosine (Impavido<sup>®</sup>)**, le premier antileishmanien utilisable *per os* tendent à remplacer les antimoniés (**Figure 17**). Ces derniers sont parfois utilisés en association, particulièrement en Asie, pour éviter le développement de résistances. Ces médicaments ont aussi plusieurs inconvénients. En effet, la miltéfosine est une hexadécylphosphocholine qui peut avoir un impact tératogène et gastro-intestinal sévère car elle a une demi-vie longue de 100 à 200 h dans l'organisme humain et un faible index thérapeutique.<sup>85</sup> Aussi, l'amphotéricine B a-t-elle des limites d'utilisation dans la plupart des régions endémiques<sup>86,95</sup> du fait de sa néphrotoxicité<sup>78</sup> et de son coût très élevé.

Le traitement diffère en fonction de l'espèce parasitaire. La **pentamidine (Pentacarinat<sup>®</sup>)** (**Figure 1**) est utilisée dans le traitement des formes dues à *L. guyanensis* et est administrée en cure courte de 2 à 3 injections intramusculaires. Toutefois, elle peut provoquer une toxicité rénale, pancréatique et hépatique en plus de l'hypotension et la dysglycémie.<sup>86,92</sup>

D'autres médicaments tels que la **sitamaquine**, l'**imiquimod** et les **azoles antifongiques** sont l'objet d'essais cliniques.<sup>87,96,97</sup>

<sup>89</sup> Beheshti, N.; Soflaei, S.; Shakibaie, M.; Yazdi, M. H.; Ghaffarifar, F.; Dalimi, A.; Shahverdi, A. R. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2013**, *27* (3), 203.

<sup>90</sup> Frézard, F.; Demicheli, C.; Ribeiro, R. R. *Molecules* **2009**, *14* (7), 2317.

<sup>91</sup> Croft, S. L.; Sundar, S.; Fairlamb, A. H. *Clin. Microbiol. Rev.* **2006**, *19* (1), 111.

<sup>92</sup> Poola, N. R. *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, *52* (3), 397.

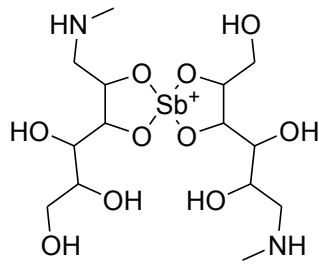
<sup>93</sup> Shaked-Mishan, P.; Ulrich, N.; Ephros, M.; Zilberstein, D. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276* (6), 3971.

<sup>94</sup> Gourbal, B.; Sonuc, N.; Bhattacharjee, H.; Legare, D.; Sundar, S.; Ouellette, M.; Rosen, B. P.; Mukhopadhyay, R. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279* (30), 31010.

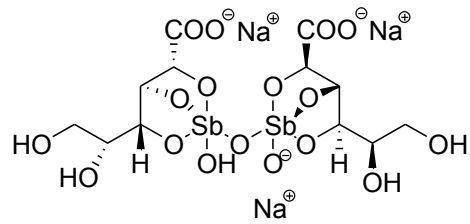
<sup>95</sup> Bhattacharya, S. K.; Sinha, P. K.; Sundar, S.; Thakur, C. P.; Jha, T. K.; Pandey, K.; Das, V. R.; Kumar, N.; Lal, C.; Verma, N.; Singh, V. P.; Ranjan, A.; Verma, R. B.; Anders, G.; Sindermann, H.; Ganguly, N. K. *J. Infect. Dis.* **2007**, *196* (4), 591.

<sup>96</sup> *Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, March 22-26, 2010*; WHO Expert Committee on the Control of the Leishmaniasis, World Health Organization, Eds.; WHO technical report series; World Health Organization: Geneva, **2010**.

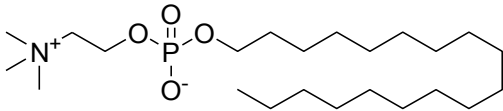
<sup>97</sup> Seifert, K. *Open Med. Chem. J.* **2011**, *5*, 31.



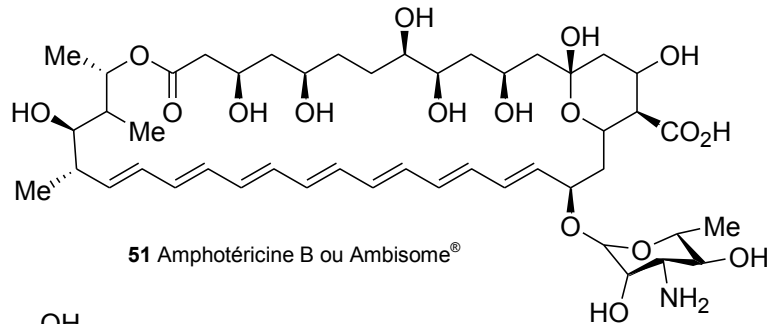
48 Antimoine de méglumine ou Glucantime®



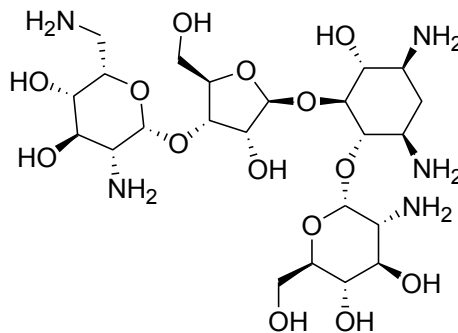
49 Stibogluconate de sodium ou Pentostam®



50 Miltéfosine ou Impavido®



51 Amphotéricine B ou Ambisome®



52 Aminosidine ou paromomycine

Figure 17: Quelques molécules utilisées dans les traitements usuels de la leishmaniose<sup>22</sup>

### 1.2.7.2 Vaccins potentiels

À ce jour, malgré de nombreuses études menées dans ce sens, il n'existe toujours pas de vaccin contre la leishmaniose. Mais, le fait que la guérison de la leishmaniose cutanée induise une immunité à vie chez les individus touchés incite au développement d'un vaccin prophylactique.

Dans cette optique, plusieurs travaux ont été menés en vue de découvrir des vaccins potentiels dont l'efficacité nécessite une spécificité, l'induction d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire (type Th1) et une mémoire immunologique à long terme.

L'ancienne Union Soviétique (URSS) et l'état d'Israël utilisèrent un vaccin qui donna de bons résultats quant à la protection contre une réinfection. Toutefois, ce vaccin a occasionné plusieurs effets secondaires (développement de grandes lésions non-contrôlées, immunosuppression) qui incitèrent l'arrêt de son utilisation. Le bacille Calmette-Guérin est un vaccin émanant de plusieurs formulations à base d'une ou de plusieurs souches de parasites, avec ou sans adjuvant, et qui a donné de bons résultats et a permis l'observation d'une réponse de type Th1 chez les individus traités. L'efficacité des vaccins à partir d'organismes tués a aussi été réalisée par irradiation ou par utilisation de clones avirulents. Mais, ces derniers peuvent être virulents pour l'humain.<sup>75</sup>

Par ailleurs, les scientifiques ont testé les vaccins composés de protéines recombinantes, d'ADN nu codant pour une protéine immunogène (gp63, complexe PSA-2/gp46/M2) ou de bactéries et virus génétiquement modifiés, qui produisent ces protéines. Par exemple, le complexe PSA-2/gp46/M2 a

conféré une immunité contre plusieurs sortes de *Leishmania* lors de l'immunisation de souris. Pour ce qui est de cette technique, la protéine produite sera assurément dans la bonne conformation tridimensionnelle et ne requiert pas d'adjuvant. Toutefois, la possibilité d'apparition du cancer ou des maladies auto-immunes n'est pas à exclure car il peut y avoir intégration de l'ADN au génome.<sup>75</sup>

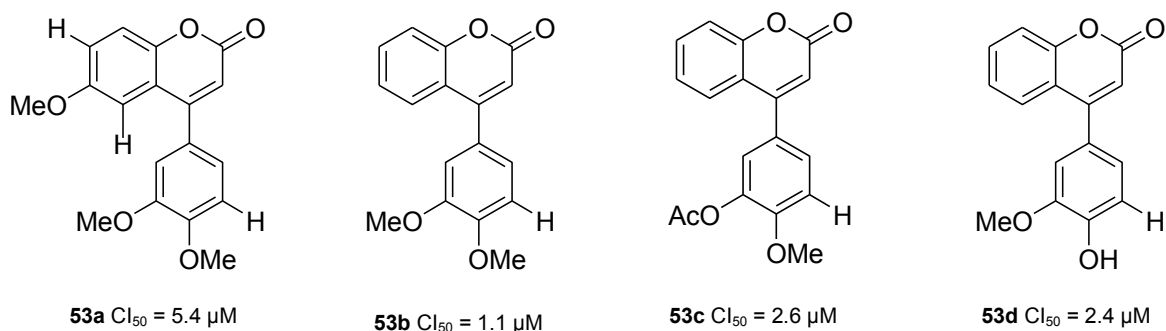
En outre, la séquence du génome du parasite *Leishmania major* a rendu possible l'identification des protéines parasitaires qui sont importantes pour le caractère infectieux du parasite et sont ainsi des cibles potentielles pour la découverte de vaccins qui présenteront un grand intérêt surtout s'ils présentent peu d'effets secondaires.<sup>76</sup>

### 1.2.8 La recherche scientifique sur la leishmaniose

La recherche de nouveaux composés anti-*Leishmania* demeure un besoin crucial pour les pays subtropicaux et tropicaux où la leishmaniose affecte 12 millions de personnes et constitue ainsi un sérieux problème de santé publique.

Les travaux de Beheshti *et al.* ont prouvé que les nanoparticules de sélénium préparées et purifiées à partir d'une méthode biogénique pouvaient inhiber la prolifération des formes promastigotes et amastigotes de *L. major* et pouvaient par la même occasion, limiter la leishmaniose cutanée localisée chez les souris.<sup>89</sup>

Les 4-arylcoumarines (**Figure 18**) sont non seulement des agents anticancéreux potentiels<sup>98,99,100</sup> mais aussi des agents antiparasitaires. Par ailleurs, elles ont montré respectivement une activité pharmacologique *in vitro* et *in vivo* intéressante sur les souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine et sur *P. berghei*. Comparativement à l'amphotéricine B dont la valeur de CI<sub>50</sub> est 0.1 µM sur les formes amastigotes de *L. donovani*, elles ont manifesté une bonne activité antiprotozoaire. En outre, leur activité antileishmanienne est avérée sur les formes promastigote et amastigote de *L. amazonensis* et *L. braziliensis*.<sup>88</sup>



**Figure 18:** 4-arylcoumarines à propriété antileishmanienne sur les formes amastigotes de *L. donovani*<sup>88</sup>

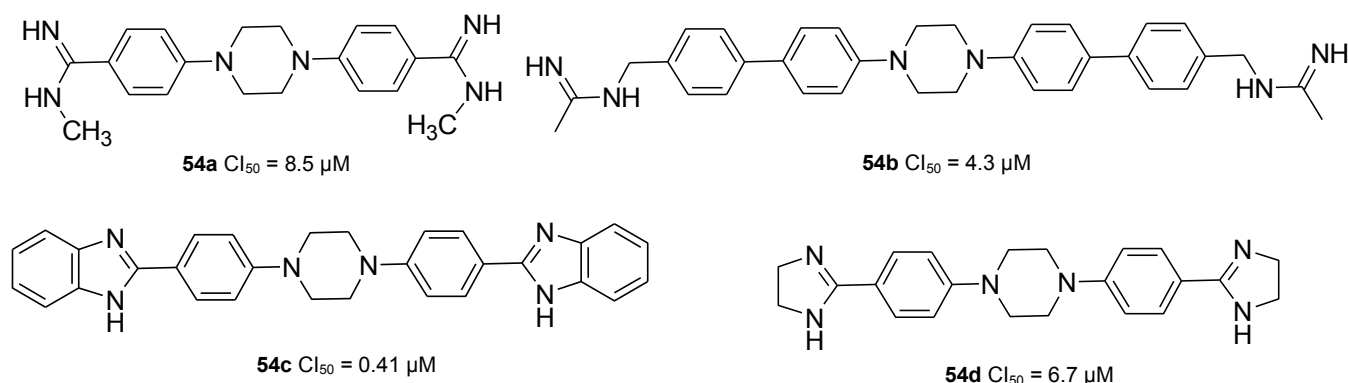
Les parasites protozoaires partagent une fonction essentielle avec les cellules cancéreuses au regard de leur propriété proliférative et de leur capacité à modifier la réponse immunitaire de l'hôte. Ces similarités permettent de considérer l'activité antiparasitaire potentielle des composés anticancéreux. Par exemple, la miltéfosine est un anticancéreux qui a une activité potentielle sur les formes amastigotes de *Leishmania* et aussi sur d'autres parasites trypanosomatides.<sup>88,91</sup>

<sup>98</sup> Bailly, C.; Bal, C.; Barbier, P.; Combes, S.; Finet, J.-P.; Hildebrand, M.-P.; Peyrot, V.; Watez, N. *J. Med. Chem.* **2003**, *46* (25), 5437.

<sup>99</sup> Rappl, C.; Barbier, P.; Bourgairel-Rey, V.; Grégoire, C.; Gilli, R.; Carre, M.; Combes, S.; Finet, J.-P.; Peyrot, V. *Biochemistry (Mosc.)* **2006**, *45* (30), 9210.

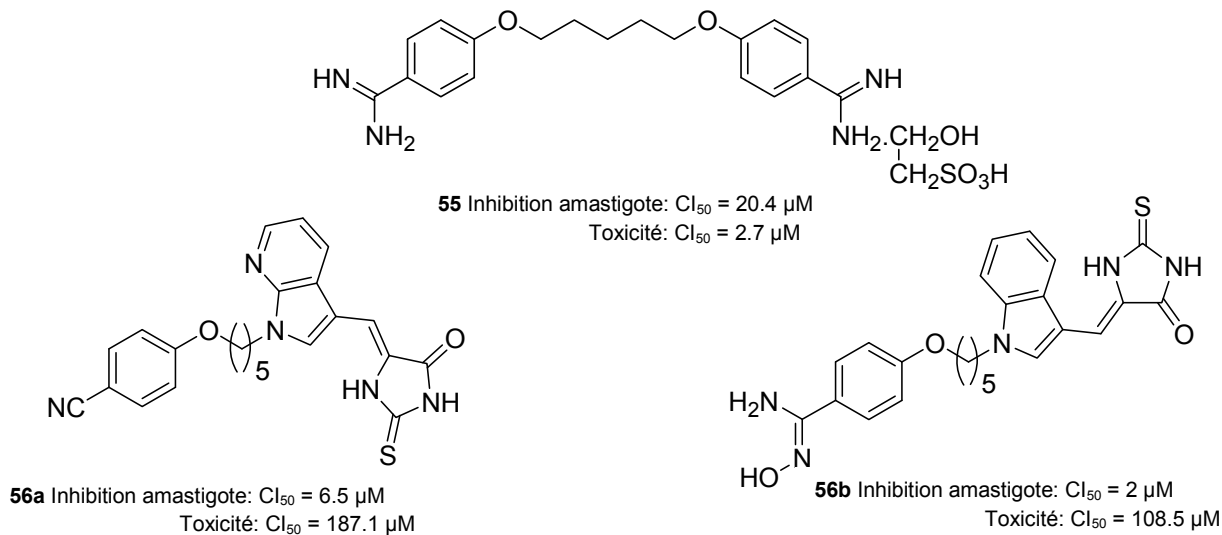
<sup>100</sup> Billard, C.; Menasria, F.; Quiney, C.; Faussat, A.-M.; Finet, J.-P.; Combes, S.; Kolb, J.-P. *Exp. Hematol.* **2008**, *36* (12), 1625.

Une série de 1,4-diarylpipérazines (**Figure 19**) ont été synthétisées et testées *in vitro* sur les parasites du genre *Leishmania*. Ces composés sont des bisbenzamidines liées à la pipérazine et ont la propriété de se fixer au sillon mineur de l'ADN. Parmi ces composés, la 1,4-bis[4-(1*H*-benzimidazol-2-yl)phényl]pipérazine **54c**, avec une  $CI_{50} = 0.41 \mu M$ , est sept fois plus active que la pentamidine ( $CI_{50} = 2.9 \mu M$ ) mais trois fois moins active que l'amphotéricine B ( $CI_{50} = 0.14 \mu M$ ).<sup>82</sup>



**Figure 19:** 1,4-diarylpipérazines, agents antileishmaniens<sup>82</sup>

En dépit des effets secondaires de la pentamidine (**Figure 1**), le large spectre de ses propriétés biologiques (antiprotozoaire, antibactérienne, antifongique)<sup>101</sup> ont motivé la synthèse d'une classe de molécules dicationiques. Ainsi, des analogues de la pentamidine (**Figure 20**) ont été synthétisés et ont été relevés comme agents antileishmaniens. La stratégie de synthèse de ces molécules consiste au remplacement de la fonction amidinophénoxy de la pentamidine par l'aplysinopsine qui agit sur les récepteurs sérotoniques et sur Plasmepsin II. Pour les tests antileishmaniens sur les amastigotes intracellulaires de *L. donovani*, la référence prise est l'iséthionate de pentamidine **55**.<sup>86</sup>



**Figure 20:** Agents antileishmaniens dérivés de la pentamidine<sup>86</sup>

Les sélénoyanates et les disélénoxydes ont été décrits comme une classe de composés antileishmaniens.<sup>79,102</sup> Aussi, les 5-(5-nitrofuran-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-amines ont-elles montré une bonne activité antileishmanienne sur les promastigotes et amastigotes de *L. major*.<sup>79,103</sup>

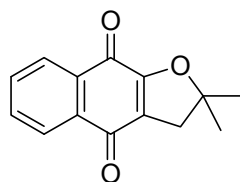
<sup>101</sup> Donkor, I. O.; Clark, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34* (7), 639.

<sup>102</sup> Plano, D.; Baquedano, Y.; Moreno-Mateos, D.; Font, M.; Jiménez-Ruiz, A.; Palop, J.A.; Sanmartín C., *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3315-3323.

<sup>103</sup> Tahghighi, A.; Razmi, S.; Mahdavi, M.; Foroumadi, P.; Ardestani, S. K.; Emami, S.; Kobarfard, F.; Dastmalchi, S.; Shafiee, A.; Foroumadi, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *50*, 124.

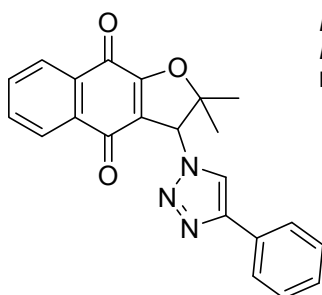
Des dérivés d'azoles ont également révélé une activité contre *L. amazonensis*.<sup>78,104</sup> Dubey et ses collaborateurs ont décrit des composés quinonoïdes ayant une forte activité leishmanicide. Par ailleurs, les médicaments anticancéreux que sont la doxorubicine et la mitomycine C ont été reportés en tant que nouveaux inhibiteurs de la trypanothion disulfure réductase (TryR) de *Leishmania*; ils ont également manifesté un effet significatif sur l'homéostasie rédox du parasite.<sup>77,105</sup> En outre, Goulard *et al.* ont décrit l'activité leishmanicide du lapachol et de ses dérivés.<sup>77,106</sup>

L'activité leishmanicide des triazoles naphthoquinones synthétisés (**Figure 21**) par Guimaraes *et al.* a été évaluée sur les promastigotes résistants à *Leishmania infantum* (syn. *Leishmania chagasi*) et à *Leishmania amazonensis* mais sensibles à Sb(III). En effet, ces composés peuvent générer des espèces réactives à l'oxygène qui provoquent le stress oxydatif et la mort du parasite.<sup>77,107</sup>



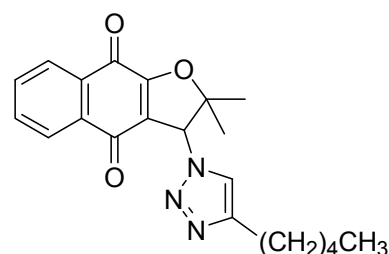
Nor- $\alpha$ -lapachone **57**

*L. infantum* WT / 2700R:  $CI_{50} = 1.54 / 1.28 \mu\text{M}$   
*L. amazonensis* WT / 2700R:  $CI_{50} = 2.72 / 1.54 \mu\text{M}$   
 Macrophages péritonéaux murins:  $CC_{50} = 0.77 \mu\text{M}$



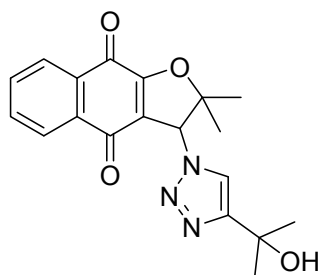
**58a**

*L. infantum* WT / 2700R:  $CI_{50} = 1.00 / 1.01 \mu\text{M}$   
*L. amazonensis* WT / 2700R:  $CI_{50} = 2.14 / 1.2 \mu\text{M}$   
 Macrophages péritonéaux murins:  $CC_{50} = 8.01 \mu\text{M}$



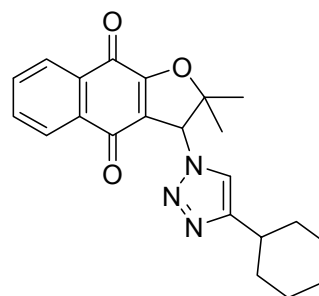
**58b**

*L. infantum* WT / 2700R:  $CI_{50} = 1.05 / 1.14 \mu\text{M}$   
*L. amazonensis* WT / 2700R:  $CI_{50} = 2.19 / 1.14 \mu\text{M}$   
 Macrophages péritonéaux murins:  $CC_{50} = 15.96 \mu\text{M}$



**58c**

*L. infantum* WT / 2700R:  $CI_{50} = 1.55 / 1.32 \mu\text{M}$   
*L. amazonensis* WT / 2700R:  $CI_{50} = 14.24 / 7.31 \mu\text{M}$   
 Macrophages péritonéaux murins:  $CC_{50} = 19.81 \mu\text{M}$



**58d**

*L. infantum* WT / 2700R:  $CI_{50} = 1.83 / 1.78 \mu\text{M}$   
*L. amazonensis* WT / 2700R:  $CI_{50} = 3.50 / 1.39 \mu\text{M}$   
 Macrophages péritonéaux murins:  $CC_{50} = 18.72 \mu\text{M}$

**Figure 21:** Effets cytotoxiques de naphthoquinones sur les promastigotes sensibles (WT) et résistants (2700R) de *Leishmania* et sur les macrophages péritonéaux\* de murins<sup>107</sup>

<sup>104</sup> Santos, M. S. dos; Gomes, A. O.; Bernardino, A. M.; Souza, M. C. de; Khan, M. A.; Brito, M. A. de; Castro, H. C.; Abreu, P. A.; Rodrigues, C. R.; de Léo, R. M.; others. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22* (2), 352.

<sup>105</sup> Shukla, A. K.; Patra, S.; Dubey, V. K. *Mol. Cell. Biochem.* **2011**, *352* (1-2), 261.

<sup>106</sup> Lima, N. M.; Correia, C. S.; Leon, L. L.; Machado, G.; Madeira, M. de F.; Santana, A. E. G.; Goulart, M. O. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **2004**, *99* (7), 757.

<sup>107</sup> Da Silva Júnior, E. N.; Guimarães, T. T.; Menna-Barreto, R. F. S.; Pinto, M. do C. F. R.; de Simone, C. A.; Pessoa, C.; Cavalcanti, B. C.; Sabino, J. R.; Andrade, C. K. Z.; Goulart, M. O. F.; de Castro, S. L.; Pinto, A. V. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18* (9), 3224.

## ***I.3 Le cancer***

### **I.3.1 Historique**

Le cancer a été décrit dans un papyrus égyptien en 1600 avant Jésus Christ. Le nom « cancer » a été donné par Hippocrate (460-370 avant Jésus Christ) et dérive du mot grec « καρκίνος » qui signifie « crabe, écrevisse » parce que « quand il s'est emparé d'un organe, il ne le lâche plus de même que fait le crabe quand il s'est attaché à quelque chose ». Le médecin romain Aulus Cornelius Celsus (Ier siècle avant Jésus Christ) a traduit le mot grec « καρκίνος » pour dire «cancer, crabe». Le mot « oncologie » qui vient du mot grec « ὄγκος » a été utilisé par Galen pour décrire toutes les tumeurs.<sup>108</sup> Le cancer a plusieurs autres synonymes employés par les médecins : tumeur maligne, néoplasie, néoplasme, polymitose, carcinome, etc...<sup>109</sup>

Chaque année, le 4 février est la journée mondiale de la lutte contre le cancer.

### **I.3.2 Facteurs de risque**

Les facteurs de risques sont endogènes (génome, mutation, induction par un agent infectieux, etc...) et/ou exogènes (tabac, alcool, alimentation, obésité, manque d'activité physique, polluants, radiations solaires, micro-organismes, perturbateurs endocriniens, éclairage artificiel, radioactivité, nanomatériaux, ...). Le nombre de multiplication des cellules d'un tissu donné au cours de la vie est fortement corrélé au risque de cancer selon une étude publiée dans la revue *Science* et portant sur 31 localisations possibles du cancer. Les 2/3 de la variation du risque entre ces localisations s'expliqueraient par des mutations aléatoires; le reste se partageant entre les facteurs environnementaux et génétiques. Des facteurs hormonaux et épigénétiques sont également possibles. Des études scientifiques concluent que seuls 5 à 10 % des cas de cancer sont uniquement attribués à des facteurs génétiques contre 25 à 30 % au tabagisme, 30 à 35 % aux régimes alimentaires (dont l'alcool), 15 à 20 % aux infections, et 10 à 25 % aux autres facteurs (rayons ionisants, stress, activité physique insuffisante, pollution de l'environnement).<sup>109</sup>

### **I.3.3 Typologie**

Un cancer est une maladie caractérisée par une prolifération importante de cellules ayant une anomalie au sein d'un tissu de l'organisme, de telle manière que la survie de ce dernier est menacée. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone qui est une cellule initiatrice du cancer ayant acquis certaines caractéristiques pour se diviser indéfiniment. Au cours de l'évolution de la maladie, certaines cellules peuvent migrer de leur lieu de production et conduisent à des métastases. Pour ces deux raisons, le dépistage du cancer doit être le plus précoce possible.<sup>109</sup>

Un cancer est dû à une accumulation de cellules d'altérations successives de l'ADN, entraînant la dérégulation de différents types de gènes contrôlant la prolifération cellulaire, la différenciation cellulaire, l'apoptose, la réparation de l'ADN, la sénescence, la néoangiogenèse et l'invasion et la dissémination tumorale.<sup>110</sup> Il y a trois grandes catégories de gènes associés aux maladies cancéreuses: les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes de réparation de l'ADN. Chaque cancer a pour origine l'altération de 10 à 20 gènes.

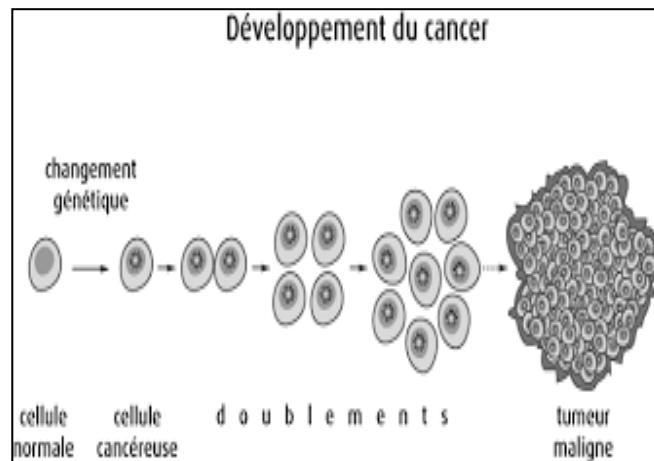
---

<sup>108</sup> Breasted, J. 1930, *The Edwin Smith Surgical Papyrus*. — Chicago: University of Chicago Press, 363.

<sup>109</sup> <https://fr.wikipedia.org/wiki/Cancer>. August 16, 2015.

<sup>110</sup> Berger, F. *Tumeurs-Généralités Rô Pathol*. 2011.

Comme il s'agit d'altérations génétiques somatiques qui ne sont présentes que dans le tissu malade, la plupart des cancers ne sont donc pas eux-mêmes héréditaires. Cette suite d'altérations se produit généralement sur une très longue plage chronologique (5 à 20 ans); elle n'est pas aléatoire et pour chaque type de cancer, on a pu mettre en évidence d'une part une certaine spécificité des gènes altérés et d'autre part une chronologie dans le développement des événements (**Figure 22**).<sup>109</sup>



**Figure 22:** Altérations génétiques successives aboutissant au cancer<sup>111</sup>

Il existe 2 grands types de tumeurs qui sont les tumeurs malignes et les tumeurs bénignes. A contrario des tumeurs bénignes, les tumeurs malignes ont une croissance autonome illimitée et sont capables d'une dissémination à distance (**métastases**). Certains critères (morphologiques, biologiques, etc...) permettent de distinguer ces 2 types de tumeurs (**Tableau 5**).<sup>110</sup>

	<b>Tumeur bénigne</b>	<b>Tumeur maligne</b>
<b>Tissus épithéliaux</b>		<b>Carcinome</b>
Épidermoïde	Papillome	Carcinome épidermoïde
Glandulaire	Adénome	Adénocarcinome
Transitionnel	Papillome	Carcinome transitionnel
<b>Tissus non épithéliaux</b>		
<b>Tissus conjonctifs</b>	<b>-ome</b>	<b>-sarcome</b>
Tissu fibreux	Fibrome	Fibrosarcome
Tissu adipeux	Lipome	Liposarcome
Muscle lisse	Léiomyome	Léiomyosarcome
Muscle strié	Rhabdomyome	Rhabdomyosarcome
Cartilage	Chondrome	Chondrosarcome
Os	Ostéome	Ostéosarcome
Vaisseaux	Hémangiome	Angiosarcome
<b>Autres</b>		
Cellules lymphoïdes		Lymphome
Cellules naéviqes	Naevus	Mélanome malin
Cellules germinales	Tératome bénin	Tératome malin

**Tableau 5:** Nomenclature des cancers en fonction de l'origine cellulaire<sup>110</sup>

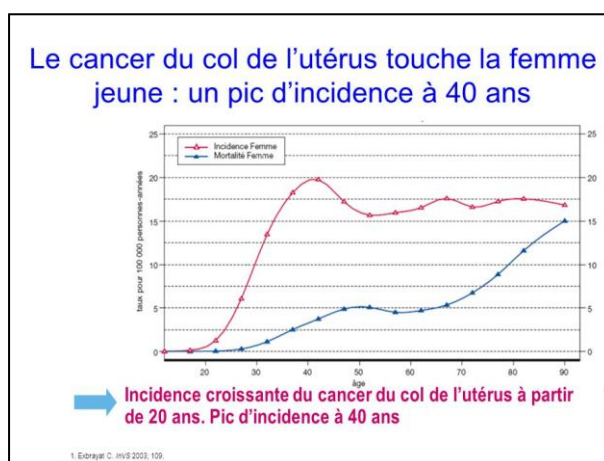
<sup>111</sup> <https://fr.wikipedia.org/wiki/Minocycline>. August 31, 2015.



Il existe presque autant de sources de cancer que de tissus dans l'organisme (**Tableau 5**). Certains cancers sont toutefois plus fréquents que d'autres.<sup>109</sup> Les tumeurs peuvent aussi être d'ordre inflammatoire, rétionnelle, dysgénétique, dystrophique ou néoplasique. Les différents stades de la tumorigénèse sont multiples et complexes. Cette complexité reflète la variabilité des aspects morphologiques et de l'évolution des tumeurs et permet d'expliquer les lésions intermédiaires entre la bénignité et la malignité (états précancéreux, dysplasies, etc...).<sup>110</sup>

L'incidence des tumeurs malignes ne cesse de croître. Dans le monde, ont été enregistrés environ 6 millions de nouveaux cas de tumeurs malignes par an. Le taux d'incidence le plus élevé est observé en France, chez les hommes (361 pour 100 000 habitants) et au Brésil chez les femmes (283.4 pour 100 000 habitants). Ce fait est en partie expliqué par le vieillissement de la population. Il convient de noter que la majorité des tumeurs se développent chez les individus âgés de plus de 50 ans. Les organes les plus affectés chez les hommes sont la prostate et le poumon.<sup>112</sup> Selon la société américaine du cancer (ACS), 192 280 hommes sont diagnostiqués du cancer de la prostate depuis 2009. Avec une estimation de 27 360 décès en 2009, 10 à 60% de la répétition du traitement chez les patients est associé à l'échec du traitement.<sup>113</sup> Chez la femme, le cancer du col de l'utérus est prévalent (**Figure 23**).

Le cancer cause le troisième taux de mortalité le plus élevé dans le monde suivi de ceux des maladies du système cardio-vasculaire et des maladies du système respiratoire.<sup>112</sup>



**Figure 23:** Prévalence du cancer du col de l'utérus<sup>114</sup>

### I.3.4 Causes

Le nombre de facteurs qui peuvent déclencher les mécanismes de la cancérogenèse sont appelés cancérogènes (substances ou facteurs environnementaux). Parmi ceux-ci, l'on peut citer:

- les agents cancérogènes chimiques qui comprennent différents groupes d'hydrocarbures aromatiques polycycliques et des amines aromatiques hétérocycliques, les composés nitroso, les aflatoxines, les autres comme le chlorure de vinyle, les matières plastiques, les métaux, etc. Leur caractéristique commune est la capacité à réagir avec l'ADN des cellules, ce qui provoque leur transformation maligne. En effet, l'ADN subit des millions d'agressions de la part de ces molécules mais dans la très grande majorité des cas, celles-ci sont réparées de manière très efficace.

<sup>112</sup> OMS. *Les 10 principales causes de décès dans le monde, 2000 et 2012*. Décès: Top 10 des causes (2014). Août 2015.

<sup>113</sup> Harada, K.; Kubo, H.; Abe, J.; Haneta, M.; Conception, A.; Inoue, S.; Okada, S.; Nishioka, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3242.

<sup>114</sup> [http://images.slideplayer.fr/11/2978429/slides/slide\\_44.jpg](http://images.slideplayer.fr/11/2978429/slides/slide_44.jpg). August 31, 2015.

Néanmoins, il suffit d'une défaillance dans la réparation d'un gène important pour enclencher ou continuer un processus de transformation cellulaire. Des travaux antérieurs suggèrent que les systèmes de réparation de l'ADN aient une efficacité qui diminue avec l'âge.<sup>109</sup>

- les substances cancérigènes de nature physique qui sont les différents types de rayonnements ionisants (rayons  $\alpha$ ,  $\beta$ , rayonnement  $\gamma$ , rayons X, rayonnement neutronique, rayonnement protonique, fragments de fission), la lumière ultraviolette, l'amiante. Elles peuvent agir directement au niveau de l'ADN et provoquer des altérations.
- les facteurs biologiques de carcinogénèse qui représentent les différents types de virus (virus d'Epstein - Barr (le lymphome de Burkitt), virus du papillomavirus humain (cancer du col de l'utérus), virus de l'hépatite B et C (cancer du foie)), plus rarement des bactéries *Helicobacter* (cancer gastrique) ou encore plus rarement des parasites schistosomes (cancer du foie), portant dans leur structure des oncogènes spécifiques, contribuent à modifier le matériel génétique des cellules avec leur malignité ultérieure. Environ 15 % des cancers humains peuvent être associés à ces agents infectieux. Dans tous ces cas, outre l'infection, on trouve également des altérations d'oncogènes ou de gènes suppresseurs dans les tumeurs. L'agent infectieux n'intervient qu'à une étape du processus de transformation cellulaire.
- les facteurs hormonaux liés à certains types d'hormones humaines (hormones sexuelles) peuvent causer la transformation maligne des tissus qui sont sensibles à l'action de ces hormones (cancer du sein, du testicule, de la prostate).
- Les facteurs génétiques.

### I.3.5 Évolution

De son foyer initial, le cancer va:

- se développer de manière locale: il provoque dans ce cas une compression des organes voisins, voire un envahissement et une destruction des tissus adjacents;
- se développer de manière régionale: il envahit les ganglions lymphatiques, où logent les cellules du système immunitaire;
- se propager à distance de la tumeur initiale et former des métastases. Les métastases de certains organes se localisent de préférence dans des types d'organes bien marqués.<sup>109</sup>

### I.3.6 Diagnostic et Traitements

Une attention particulière devrait être accordée à l'identification de l'affection précancéreuse (xérodémie pigmentaire, érythroplasie de Queyrat, mélanose de Dubreuilh, polypose adénomateuse familiale) qui impliquerait à la fois le traitement et une surveillance constante de l'état de santé du patient.<sup>115</sup> Pour détecter une tumeur, toutes les techniques de diagnostic disponibles doivent être appliqués comme l'examen physique du patient, les rayons X, la tomodensitométrie, l'IRM, les tests sanguins biochimiques généraux, la détection de marqueurs tumoraux dans le sang, la biopsie avec une étude morphologique, etc...

Le traitement du cancer dépend du type de tumeur, de l'emplacement, de la structure, du stade de la maladie selon la classification TNM\*.

- **L'ablation chirurgicale** de la tumeur avec des tissus adjacents.

---

<sup>115</sup> Carter, R. L. *J. R. Soc. Med.* 1985, 78 (« Patterns and mechanisms of bone metastases. »), 2.

- **La radiothérapie** est utilisée pour traiter les tumeurs indifférenciées, sensibles aux rayonnements. Elle est également utilisée pour la destruction locale de métastases.
- **La chimiothérapie** est utilisée pour traiter une variété d'étapes souvent tardives du cancer à l'aide de médicaments cytotoxiques, des agents hormonaux / anti-hormonaux, des enzymes, des antibiotiques anti-tumoraux, et d'autres médicaments qui détruisent ou inhibent la croissance des cellules cancéreuses.
- **La thérapie génique** est la méthode la plus moderne de traitement qui a un impact sur les systèmes régulant le processus de la division cellulaire.
- **Le traitement par des neutrons** est un nouveau procédé pour le traitement des tumeurs, comme la radiothérapie, mais en diffère par le fait que les neutrons sont utilisés à la place de rayonnement classique.<sup>116</sup>
- **L'immunothérapie** basée sur la destruction de la tumeur par le système immunitaire.<sup>117,118</sup>
- **La thérapie photodynamique** basée sur l'utilisation de photosensibilisateurs qui s'accumulent de manière sélective dans les cellules tumorales et font accroître leur sensibilité à la lumière.<sup>119</sup>

À l'heure actuelle, les meilleurs résultats pour le traitement du cancer se produisent lors de l'utilisation du traitement combiné (chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie); la chimio-embolisation étant une voie prometteuse dans cette approche de traitement qui utilise des méthodes d'action locale sur les tumeurs.<sup>120</sup>

### I.3.7 Quelques travaux scientifiques sur le cancer

Les polyamines sont des vecteurs attractifs pour cibler le cancer. En effet, la putrescine, la spermidine et la spermine sont des molécules de faible poids moléculaire essentiels pour la différenciation et la croissance cellulaire. Dans les cellules eucaryotes complexes, les voies cataboliques et biosynthétiques déterminent les régulations intracellulaires des polyamines. De plus, la spermidine et la spermine ont une bonne affinité de liaison à l'ADN pour cibler le cancer. Les molécules à finalité chimiothérapeutique ont été conjuguées aux polyamines pour améliorer la cytotoxicité sur les cellules cancéreuses et atténuer les effets secondaires sur les cellules normales. Par exemple, l'ADN a été réparé par la drogue conjuguée chlorambucil-spermidine<sup>121</sup> et d'autres composés conjugués comme les nitroimidazoles<sup>122</sup> et les aziridines<sup>123</sup> ont révélé un index thérapeutique\* élevé.<sup>116</sup> Du fait de toutes ces propriétés, des *N*-benzylpolyamines (**Figure 24**) ont été synthétisées et évaluées comme des vecteurs du bore et du fluor dans la thérapie cancéreuse et en imagerie.<sup>116</sup>

<sup>116</sup> Martin, B.; Possémé, F.; Le Barbier, C.; Carreaux, F.; Carboni, B.; Seiler, N.; Moulinoux, J.-P.; Delcros, J.-G. *J. Med. Chem.* **2001**, *44* (22), 3653.

<sup>117</sup> RYOMA, Y.; MORIYA, Y.; OKAMOTO, M.; KANAYA, I.; SAITO, M.; SATO, M. **2004**, «*Biological Effect of OK-432 (Picibanil) and Possible Application to Dendritic Cell Therapy*» (*Anticancer Res.* **24**), 3295.

<sup>118</sup> *The Iowa orthopaedic journal*. «The Toxins of William B. Coley and the Treatment of Bone and Soft-Tissue Sarcomas». **2006**, pp 154–158.

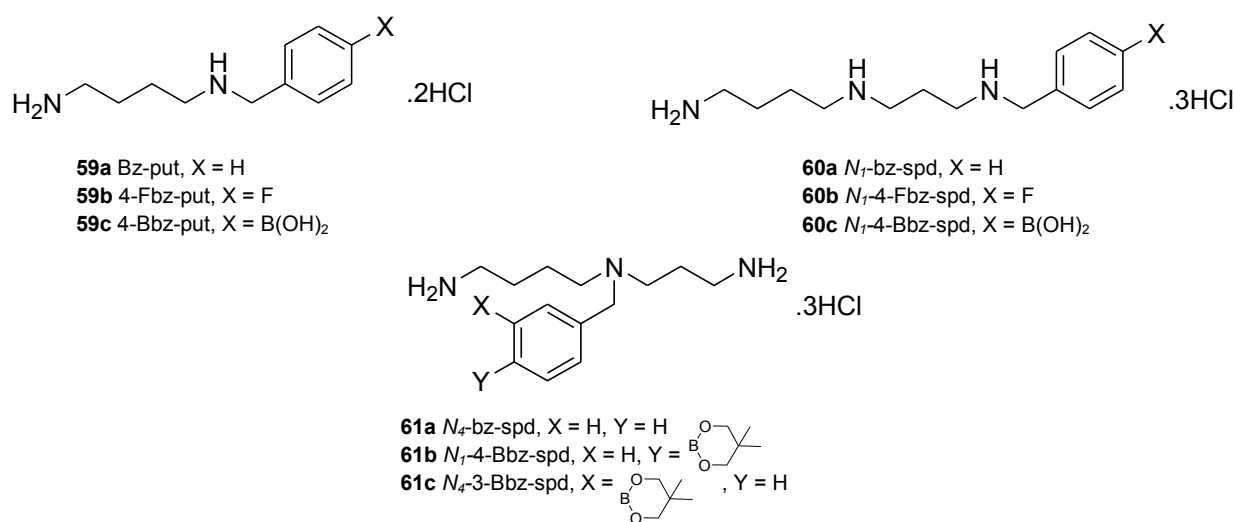
<sup>119</sup> [www://http.cancer.gov](http://www://http.cancer.gov). Photodynamic Therapy for Cancer . National Cancer Institute. October 10, **2015**.

<sup>120</sup> Volosyanko, M. I. *Traditional and natural methods of prevention and treatment of cancer, Aquarium.* **1994**

<sup>121</sup> Holley, J. L.; Mather, A.; Wheelhouse, R. T.; Cullis, P. M.; Hartley, J. A.; Bingham, J. P.; Cohen, G. M. *Cancer Res.* **1992**, *52* (15), 4190.

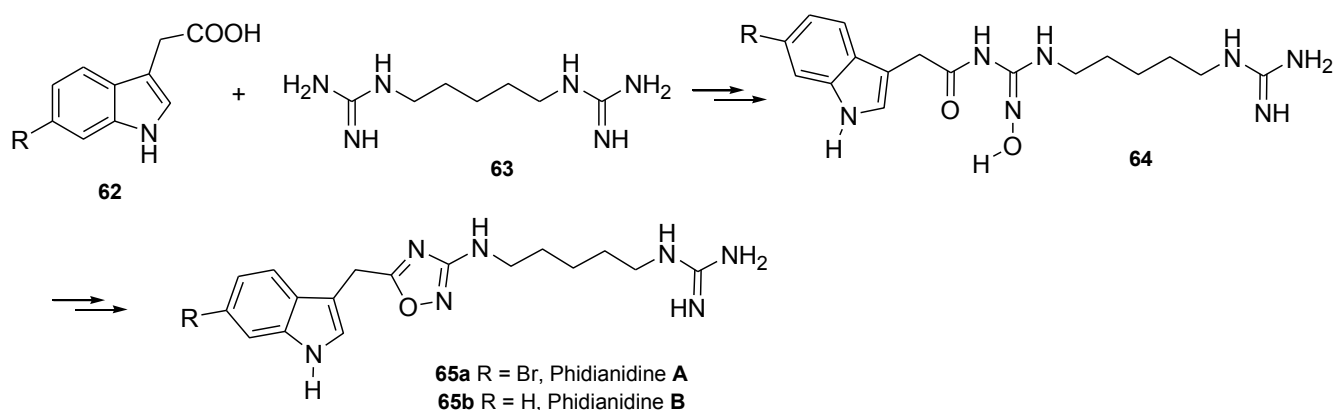
<sup>122</sup> HOLLEY, J.; MATHER, A.; CULLIS, P.; SYMONS, M. R.; WARDMAN, P.; WATT, R. A.; COHEN, G. M. *Biochem. Pharmacol.* **1992**, *43* (4), 763.

<sup>123</sup> Yuan, Z.-M.; Egorin, M. J.; Rosen, D. M.; Simon, M. A.; Callery, P. S. *Cancer Res.* **1994**, *54* (3), 742.



**Figure 24:** N-benzylpolyamines<sup>116</sup>

Les phidianidines A et B (**Schéma 4**) sont deux alcaloïdes indoliques ayant un noyau 1,2,4-oxadiazole lié à un système indole et, ont été isolés de *Phidiana militaris*, un mollusque marin opisthobranché\*. Ces composés ont un caractère cytotoxique *in vitro* sur certaines lignées cellulaires tumorales (**Tableau 6**).<sup>124</sup>



**Schéma 4:** Voie biogénétique hypothétique<sup>124</sup>

Lignée cellulaire	Phidianidine A (65a)	Phidianidine B (65b)
C6	<b>0.64<sup>a</sup></b>	<b>0.98<sup>a</sup></b>
HeLa	1.52	<b>0.42</b>
Caco-2	35.5	100.2
3T3-L1	<b>0.14</b>	<b>0.79</b>
H9c2	2.26	5.42

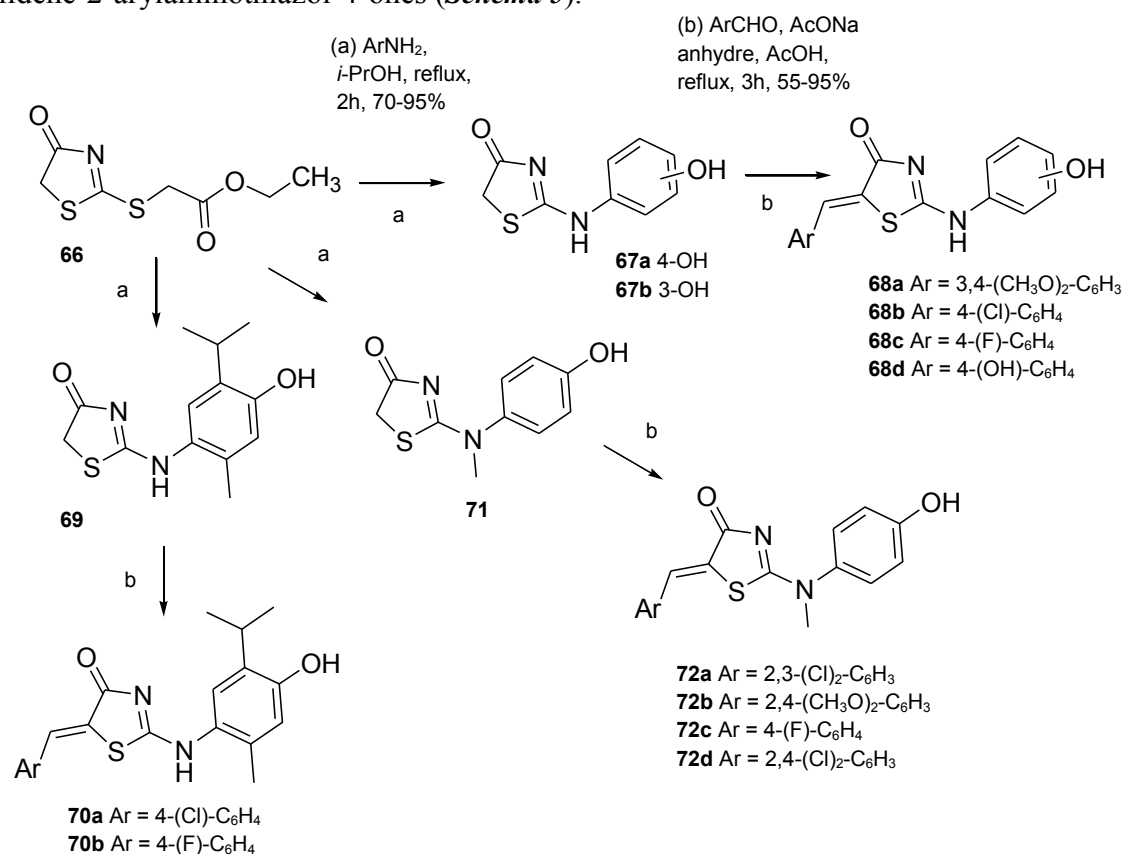
<sup>a</sup> Les valeurs des CI<sub>50</sub> sont les moyennes de 3 essais; les valeurs en gras montrent des CI<sub>50</sub> < 1 μM

**Tableau 6:** Profil cytotoxique des phidianidines A et B sur les lignées cellulaires tumorales, CI<sub>50</sub> (μM)<sup>a 124</sup>

<sup>124</sup> Carbone, M.; Li, Y.; Irace, C.; Mollo, E.; Castelluccio, F.; Di Pascale, A.; Cimino, G.; Santamaria, R.; Guo, Y.-W.; Gavagnin, M. *Org. Lett.* **2011**, *13* (10), 2516.

Les 2-arylaminothiazol-4(5*H*)-ones sont des dérivés de 1,3-thiazolidine-5-ones qui constituent un groupe prometteur dans la découverte des drogues anticancéreuses. L'une d'entre elles (le MMPT) identifié comme un « hit », inhibe la croissance de plusieurs lignées cellulaires cancéreuses pulmonaires humaines (H460 et H460/TaxR),<sup>125,126</sup> avec des concentrations submicromolaires et une faible cytotoxicité sur fibroblastes humains sains.<sup>126,127</sup> De plus, les 2-arylimino-4-thiazolidinones substitués sont aussi des agents anticancéreux.<sup>126</sup>

Par ailleurs, les effets stimulateurs antagonistes des acides gras libres lors de la prolifération cellulaire des lignées cellulaires du cancer du sein humain (MDA-MB-231) ont été reportés pour les benzylidène-2-arylaminothiazol-4-ones (**Schéma 5**).<sup>126,128</sup>



**Schéma 5:** Synthèse des 2-arylaminothiazol-4(5*H*)-ones et de leurs dérivés arylidènes<sup>126</sup>

Les dérivés 2-phénylimino-3-alkyl-4-thiazolidinones ont révélé une inhibition sur les lignées cellulaires HT29 impliquées dans le cancer du colon, caractérisée aussi bien par une haute expression de l'enzyme COX-2<sup>129</sup> que par une inhibition de la protéine kinase CDK1/cycline B.<sup>126,130</sup>

La modification du triméthoprime, un agent antibactérien n'ayant pas une inhibition sur la croissance tumorale, a conduit à la synthèse des composés **74** (GI<sub>50</sub> = 1.5 μM, IT = 41.1) et **75** (GI<sub>50</sub> = 3.5 μM, IT = 20.6) ayant une activité anticancéreuse appréciable qui pourrait être tributaire de l'inhibition de la DHFR; la GI<sub>50</sub> de l'indométhamine est de 64.3 μM. En effet, sur la base de l'analyse structurale de la DHFR, les composés **74** et **75** (**Schéma 6**) ont été synthétisés par condensation de

<sup>125</sup> Teraishi, F.; Wu, S.; Sasaki, J.; Zhang, L.; Davis, J. J.; Guo, W.; Dong, F.; Fang, B. *Cell. Mol. Life Sci.* **2005**, *62* (19-20), 2382.

<sup>126</sup> Subtel'na, I.; Atamanyuk, D.; Szymańska, E.; Kieć-Kononowicz, K.; Zimenkovsky, B.; Vasylenko, O.; Gzella, A.; Lesyk, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18* (14), 5090.

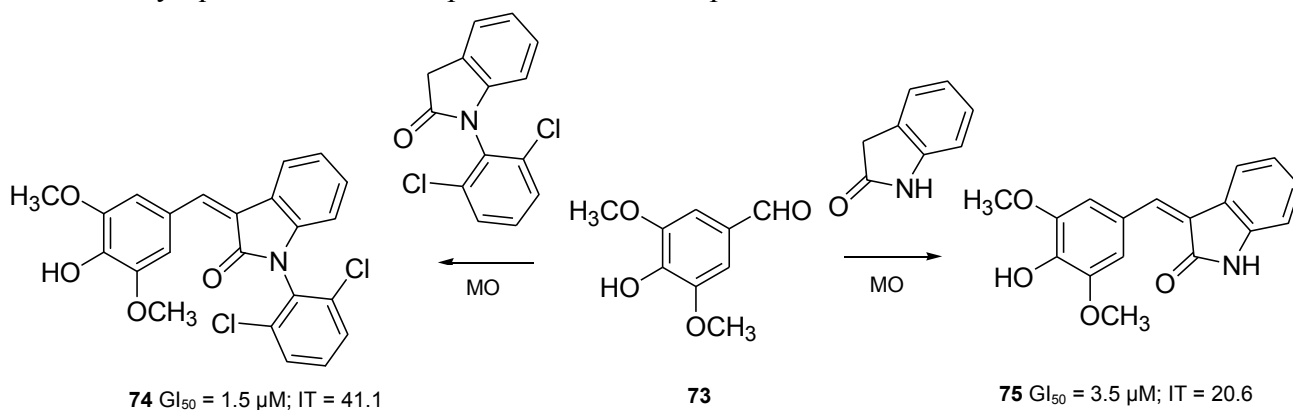
<sup>127</sup> Liu, Y.; Li, F.; Wu, L.; Wang, W.; Zhu, H.; Zhang, Q.; Zhou, H.; Yan, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25* (9), 1971.

<sup>128</sup> DANDIA, A.; SINGH, R.; SAINI, D. *J Chem Sci* **2013**, *125* (5), 1045.

<sup>129</sup> Ottanà, R.; Carotti, S.; Maccari, R.; Landini, I.; Chiricosta, G.; Caciagli, B.; Vigorita, M. G.; Mini, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15* (17), 3930.

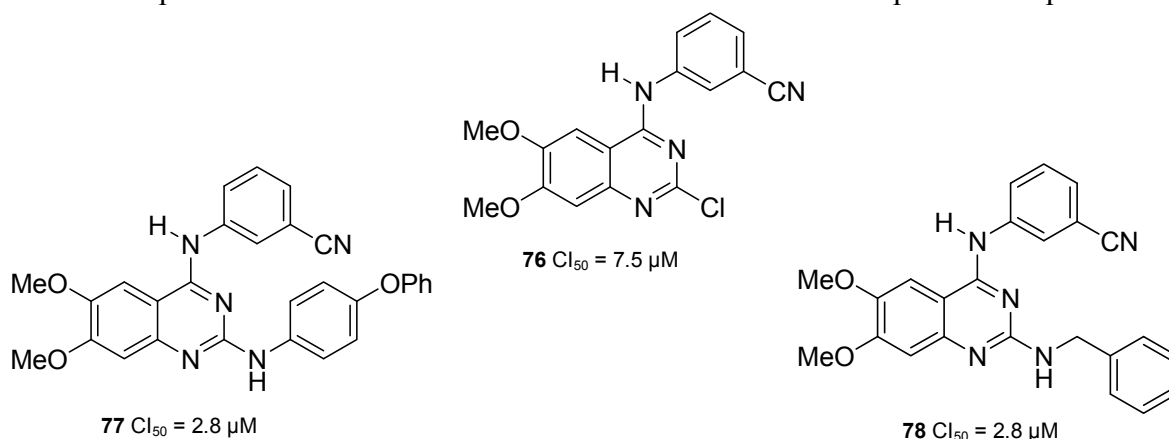
<sup>130</sup> Lee, E.; Han, S.; Jin, G. H.; Lee, H. J.; Kim, W.-Y.; Ryu, J.-H.; Jeon, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (13), 3976.

Knoevenagel avec un mélange équimolaire d'oxindole/indolinone et de syringaldéhyde sous irradiation micro-onde pendant 2 à 3 min et ont été optimisés pour l'inhibition de la DHFR. Les activités inhibitrices de croissance de ces composés sont notables sur 60 lignées cellulaires tumorales humaines. Également, les analyses spectrométriques UV-Visible et de la RMN montrent des interactions significatives des composés **74** et **75** (*Schéma 6*) avec la DHFR et l'inhibition de son activité catalytique est observée en présence de ces composés.<sup>131</sup>



*Schéma 6: Synthèse des composés 74 et 75, agents anticancéreux inhibiteurs de la DHFR*<sup>131</sup>

L'inhibiteur cancéreux de la protéine PP2A (CIP2A) est une oncoprotéine qui inhibe PP2A en contribuant à l'agressivité tumorale dans différentes formes de cancers. Plusieurs études ont montré que la dérégulation de CIP2A sous l'action de molécules de bas poids moléculaire réduit la phosphorylation PP2A-dépendante de la transduction du signal Akt\* et en conséquence induit la mort cellulaire. Une série de dérivés de quinazolines et de pyrimidines mono- et di-substitués ont été synthétisés et évalués pour leur bioactivité sur le carcinome hépatocellulaire. Les dérivés disubstitués ont été de meilleurs inhibiteurs de la prolifération cellulaire comparativement aux dérivés monosubstitués. Par exemple, le composé **76** (*Figure 25*) ayant un atome de chlore en position 2 de la quinazoline a eu une activité potentielle voisine de celle de l'erlotinibe en induisant la mort cellulaire mais non l'inhibition de l'EGFR. Les composés **77** et **78** (*Figure 25*) ont montré les meilleures activités antiprolifératives potentielles et la meilleure inhibition de CIP2A et de l'expression de p-Akt.<sup>132</sup>



*Figure 25: Activité inhibitrice sur la croissance cellulaire de dérivés disubstitués de quinazolines mesurée par l'essai MTT*<sup>132</sup>

<sup>131</sup> Singh, P.; Kaur, M.; Sachdeva, S. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (14), 6381.

<sup>132</sup> Chen, K.-F.; Pao, K.-C.; Su, J.-C.; Chou, Y.-C.; Liu, C.-Y.; Chen, H.-J.; Huang, J.-W.; Kim, I.; Shiao, C.-W. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20* (20), 6144.

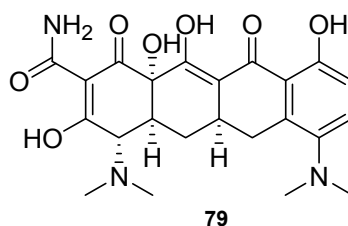
## I.4 Les maladies neurodégénératives

### I.4.1 La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative et progressive caractérisée par une perte de la mémoire et une instabilité émotionnelle qui mène progressivement à une détérioration mentale voire à la mort.<sup>133,134</sup> En effet, la maladie d'Alzheimer se manifeste dans la branche cholinergique du système nerveux central. Les caractéristiques neuropathologiques de cette maladie se traduisent par une apparition rapide du dysfonctionnement cholinergique, la formation et une agrégation accélérée des peptides  $\beta$ -amyloïdes constituées de 40 à 42 acides aminés,<sup>133</sup> la rupture du cytosquelette neuronal et la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires de la protéine tau hyperphosphorylée<sup>135</sup> dont le rôle physiologique normal est impliqué dans l'intégrité structurale des microtubules. La kinase CDK5/p25 appartenant à la famille des STKs, est connue pour jouer un rôle important dans la maladie d'Alzheimer du fait de sa capacité à phosphoryler la protéine tau; ce fait favorise l'agrégation dans les enchevêtrements intraneuronaux.<sup>136</sup>

Cette pathologie est conjointement décrite par les hypothèses cholinergiques, amyloïdes et aussi en cas de mort cellulaire neuronal menant à des symptômes démentiels et éventuellement à la mort. La prévalence de la maladie d'Alzheimer est en augmentation chez les personnes âgées.<sup>135</sup> Plus de 35 millions de personnes âgées souffrent de cette maladie, avec des soins de santé qui excèdent plus de 100 millions de \$ par an.<sup>133</sup>

Des études récentes ont montré que la minocycline (**Figure 26**), antibiotique du groupe des cyclines (tétracyclines de deuxième génération) et utilisé notamment pour le traitement de l'acné, aurait un effet positif sur l'amélioration des capacités cognitives chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.<sup>137</sup>



**Figure 26:** Structure de la minocycline<sup>137</sup>

### I.4.2 La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative caractérisée par la destruction d'une population spécifique de neurones (les neurones à dopamine de la substance noire du cerveau). Les traitements actuels permettent de contrôler les symptômes moteurs associés à la maladie, mais ils sont sans effet sur les autres symptômes et sur la progression de la dégénérescence.

<sup>133</sup> Neitzel, M. L.; Aubele, D. L.; Marugg, J. L.; Jagodzinski, J. J.; Konradi, A. W.; Pleiss, M. A.; Szoke, B.; Zmolek, W.; Goldbach, E.; Quinn, K. P.; Sauer, J.-M.; Brigham, E. F.; Wallace, W.; Bova, M. P.; Hemphill, S.; Basi, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (12), 3715.

<sup>134</sup> Probst, G.; Aubele, D. L.; Bowers, S.; Dressen, D.; Garofalo, A. W.; Hom, R. K.; Konradi, A. W.; Marugg, J. L.; Mattson, M. N.; Neitzel, M. L.; Semko, C. M.; Sham, H. L.; Smith, J.; Sun, M.; Truong, A. P.; Ye, X. M.; Xu, Y.; Dappen, M. S.; Jagodzinski, J. J.; Keim, P. S.; Peterson, B.; Latimer, L. H.; Quincy, D.; Wu, J.; Goldbach, E.; Ness, D. K.; Quinn, K. P.; Sauer, J.-M.; Wong, K.; Zhang, H.; Zmolek, W.; Brigham, E. F.; Kholodenko, D.; Hu, K.; Kwong, G. T.; Lee, M.; Liao, A.; Motter, R. N.; Sacayon, P.; Santiago, P.; Willits, C.; Bard, F.; Bova, M. P.; Hemphill, S. S.; Nguyen, L.; Ruslim, L.; Tanaka, K.; Tanaka, P.; Wallace, W.; Yednock, T. A.; Basi, G. S. *J. Med. Chem.* **2013**, *56* (13), 5261.

<sup>135</sup> Mohamed, T.; Yeung, J. C. K.; Vasefi, M. S.; Beazely, M. A.; Rao, P. P. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (14), 4707.

<sup>136</sup> Liu, M.; Choi, S.; Cuny, G. D.; Ding, K.; Dobson, B. C.; Glicksman, M. A.; Auerbach, K.; Stein, R. L. *Biochemistry (Mosc.)* **2008**, *XXXV*, 000.

<sup>137</sup> <https://fr.wikipedia.org/wiki/Minocycline>. August 31, **2015**.

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente en France, après la maladie d'Alzheimer. Elle constitue en outre une cause majeure d'handicap chez les sujets âgés. La dégénérescence des neurones dopaminergiques serait favorisée par des facteurs génétiques et environnementaux et les mécanismes précipitant cette dégénérescence sont vraisemblablement multiples. Il pourrait s'agir de l'accumulation de radicaux libres, d'un déficit énergétique ou métabolique, ou encore d'un processus inflammatoire.

Les causes exactes de la dégénérescence neuronale sont incertaines, mais l'âge reste le principal facteur de risque. La maladie de Parkinson n'est donc pas généralement une maladie héréditaire. Cependant, il existe environ 5% de formes génétiques, liées à des mutations affectant des gènes spécifiques. Certains ont été identifiés, comme le gène de l' $\alpha$ -synucléine, le gène LRRK-2 ou encore le gène de la GBA. Toutefois, ces mutations ne sont pas systématiquement associées au développement de la maladie.

Comme la zone du cerveau atteinte par la maladie joue un rôle important dans le contrôle des mouvements, les personnes atteintes font peu à peu des gestes rigides, saccadés et incontrôlables. Les troubles liés à la maladie apparaissent le plus souvent vers 50 à 70 ans. L'âge moyen d'apparition de la maladie au Canada et en France est de 57 ans. À l'échelle mondiale, la maladie est diagnostiquée chez plus de 300 000 personnes chaque année. Il semble que l'incidence soit plus élevée chez les Blancs que chez les Noirs, les Hispaniques ou les Asiatiques, avec le plus faible taux pour les Asiatiques. Au Canada, environ 100 000 personnes seraient atteintes de la maladie, dont 25 000 au Québec. Le nombre de cas augmente avec l'âge. On estime qu'à 65 ans, une personne sur 100 serait atteinte, et 2 personnes sur 100 seraient atteintes à 70 ans et plus. Selon le consensus actuel, l'environnement (exposition précoce ou prolongée à des polluants chimiques ou à des pesticides, intoxication au monoxyde de carbone ou au manganèse) jouerait un rôle plus important que l'hérédité et les facteurs génétiques seraient prédominants lorsque la maladie apparaît avant l'âge de 50 ans.<sup>138</sup>

### **I.4.3 Le syndrome de Down**

La trisomie est caractérisée par la présence de 3 chromosomes homologues, pour une paire donnée, au lieu des 2 habituels. La très grande majorité des trisomies sont létales et ce, au cours du développement embryonnaire. Elles se traduisent alors par des fausses couches spontanées. Toutefois, certaines de ces trisomies sont viables: il s'agit en particulier de la trisomie 21. Cette trisomie se caractérise, comme son nom l'indique, par la présence de trois chromosomes 21. Les personnes porteuses de cette anomalie présentent des particularités morphologiques à savoir une nuque plate et un visage de forme spécifique (d'où dérive le nom de « mongolisme » autrefois donné à la maladie) avec des fentes palpébrales (épicanthus), qui peuvent être discrètes et ne sont pas pathognomoniques.<sup>139</sup> Une déficience intellectuelle variable, souvent légère, une hypotonie musculaire et une laxité articulaire quasi-constantes sont les conséquences habituelles, justifiant un suivi adapté. Les principales malformations et complications possibles incluent les malformations cardiaques (canal atrio-ventriculaire) et digestives (atrésie duodénale), la cataracte congénitale, la maladie de Hirschsprung, une petite taille, le syndrome de West, des épilepsies, des leucémies, des apnées du sommeil, des déficits sensoriels, des pathologies auto-immunes et endocriniennes (hypothyroïdie, intolérance au gluten, diabète, alopecie), un vieillissement plus précoce et la maladie d'Alzheimer.<sup>140</sup>

<sup>138</sup> [http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=maladie\\_parkinson\\_pm](http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=maladie_parkinson_pm). September 15, 2015.

<sup>139</sup> <http://www.snv.jussieu.fr/vie/documents/T21/T21.htm>. September 14, 2015.

<sup>140</sup> [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=870](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=870). September 14, 2015.



Toutes ces caractéristiques ont été décrites sous le nom de syndrome de Down. L'espérance de vie des trisomiques est réduite, même si elle n'a cessé de progresser et atteint de nos jours les 55 ans. Les hommes sont stériles, mais les femmes peuvent se reproduire: en général, elles ont alors 50% de chance d'avoir un enfant atteint aussi de la trisomie 21. La trisomie 21 n'est pas une anomalie rare, mais son incidence à la naissance a diminué significativement dans plusieurs pays, après la mise en place du dépistage prénatal. La prévalence à la naissance est actuellement estimée à 1/2000 naissances vivantes en France.<sup>139</sup>

#### **I.4.4 La Chorée de Huntington**

La maladie de Huntington (parfois appelée chorée de Huntington) est une affection neurodégénérative, génétique, de transmission autosomique dominante, qui débute au niveau des noyaux gris centraux (noyau caudé et putamen).<sup>141</sup>

La maladie a été décrite pour la première fois le 15 février 1872 par George Huntington, médecin à Pomeroy, dans l'Ohio. Le gène HTT responsable de la maladie a été identifié en 1993.<sup>141</sup> Il a été localisé sur l'extrémité du bras court du chromosome 4. On ne sait pas encore clairement comment il provoque la maladie, mais on sait qu'il produit une protéine de 350 kDa appelée « huntingtine ». Les molécules d'ADN sont constituées de quatre bases, à savoir A (adénine), T (thymine), G (guanine) et C (cytosine). Le gène responsable de la maladie de Huntington a une région dans laquelle une séquence de trois bases (CAG) est répétée de nombreuses fois. Le triplet CAG programme la fabrication de la glutamine. Chez les personnes atteintes de la maladie de Huntington, le triplet est répété 36 à 121 fois contrairement à 6 à 31 fois chez les personnes saines.<sup>142</sup>

La prévalence de la maladie est de 5 à 10 pour 100 000 individus et elle touche indistinctement les deux sexes. La physiopathologie de la maladie n'est pas encore complètement élucidée. La maladie débute habituellement entre 30 et 50 ans avec des extrêmes de 1 à 80 ans. Elle se caractérise par l'association de troubles moteurs, cognitifs et psychiatriques d'aggravation progressive, jusqu'à conduire à un état grabataire associé à une détérioration intellectuelle. Le décès survient en moyenne une vingtaine d'années après le début des symptômes. La prévalence de la maladie est de 5 à 10 pour 100 000 individus et elle touche indistinctement les deux sexes.<sup>141</sup> Elle apparaît dans tous les groupes raciaux mais plus souvent parmi les populations d'origine européenne.<sup>142</sup>

---

<sup>141</sup> *Protoc. Natl. Diagn. Soins PNDS 2015, Centre de Référence National sur la maladie de Huntington.*

<sup>142</sup> [http://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa\\_803\\_choree\\_huntington.htm](http://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_803_choree_huntington.htm). September 15, 2015.

## ***1.5 Les protéines kinases ciblées***

### **1.5.1 Généralités sur les kinases**

Les protéines kinases (PKs) sont une famille d'enzymes qui régulent des cascades de phosphorylation réversible de protéines dans les cellules. Elles font partie du groupe des transférases qui catalysent le transfert d'un groupe phosphate de l'ATP vers des protéines cibles; la molécule « cible », appelée le « substrat », peut être une protéine, un lipide, un sucre ou encore une kinase. Les protéines kinases servent de régulateurs dans les voies de transduction des signaux.<sup>143</sup> Le dérèglement des fonctions cellulaires (prolifération, cycle cellulaire, métabolisme cellulaire, survie, apoptose,...)<sup>144</sup> corrélé à l'émergence de plusieurs maladies à l'instar du cancer, du diabète, des désordres inflammatoires<sup>144</sup> et des maladies neurodégénératives, est dû à une activité anormale des protéines kinases.<sup>143</sup> Dans la nature, les PKs constituent 1.7 % du nombre total des gènes humains et sont l'une des familles de gènes les plus larges et les plus hétérogènes sur le plan fonctionnel.<sup>145</sup>

Des études effectuées sur le protéome de la levure de *Saccharomyces cerevisiae* ont montré que 63% des protéines kinases sont exprimées à des concentrations variant entre 1 et 50 nM; cette gamme de concentrations est plus basse que la moyenne des concentrations protéiques dans les cellules.<sup>143</sup>

Les protéines kinases sont classées en fonction de l'acide aminé qu'elles phosphorylent. Deux grandes classes de protéines kinases existent principalement et sont les Tyrosine Kinases (TKs) et les Sérine/Thréonine Kinases (STKs). D'après les travaux de Hanks et Hunter et Manick *et al.*, le génome humain compte 518 kinases regroupées sous le nom de « kinome » (**Figure 27**) dont 388 STKs, 90 TKs et 40 autres kinases dites « atypiques ».<sup>146</sup>

La classe des TKs comprend les EGFR, PDGFR $\alpha/\beta$ , FGFR, KIT, etc... et celle des STKs comprend les CDKs,<sup>147</sup> CLKs, GSK3,<sup>148</sup> DYRK1A, CK1, Pim, Haspin, RIPKs et Aurora.<sup>149</sup>

Pour la suite, nous nous sommes intéressés uniquement aux protéines kinases ciblées dans nos travaux, appartenant à la famille des STKs et qui sont CDK2/Cycline A, CDK5-p25, CDK9/Cycline T, CLK1, DYRK1A, GSK3- $\alpha/\beta$ , PfgSK3, CK1 $\delta/\epsilon$ , LmCK1, Pim1, LdTlk, Haspin, RIPK3 et Aurora B.

---

<sup>143</sup> Krishnamurty, R.; Brock, A. M.; Maly, D. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (1), 550.

<sup>144</sup> Garofalo, A.; Farce, A.; Ravez, S.; Lemoine, A.; Six, P.; Chavatte, P.; Goossens, L.; Depreux, P. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (3), 1189.

<sup>145</sup> Pierce, L. T.; Cahill, M. M.; McCarthy, F. O. *Tetrahedron* **2011**, *67* (25), 4601.

<sup>146</sup> Manning, G.; White, D. B.; Martinez, R.; Hunter, T.; Sudarsanam, S. *Science* **2002**, *298*, 1912.

<sup>147</sup> Demange, L.; Abdellah, F. N.; Lozach, O.; Ferandin, Y.; Gresh, N.; Meijer, L.; Galons, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (1), 125.

<sup>148</sup> Kamila, S.; Biehl, E. R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (31), 3998.

<sup>149</sup> Cuny, G. D.; Ulyanova, N. P.; Patnaik, D.; Liu, J.-F.; Lin, X.; Auerbach, K.; Ray, S. S.; Xian, J.; Glicksman, M. A.; Stein, R. L.; Higgins, J. M. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (5), 2015.

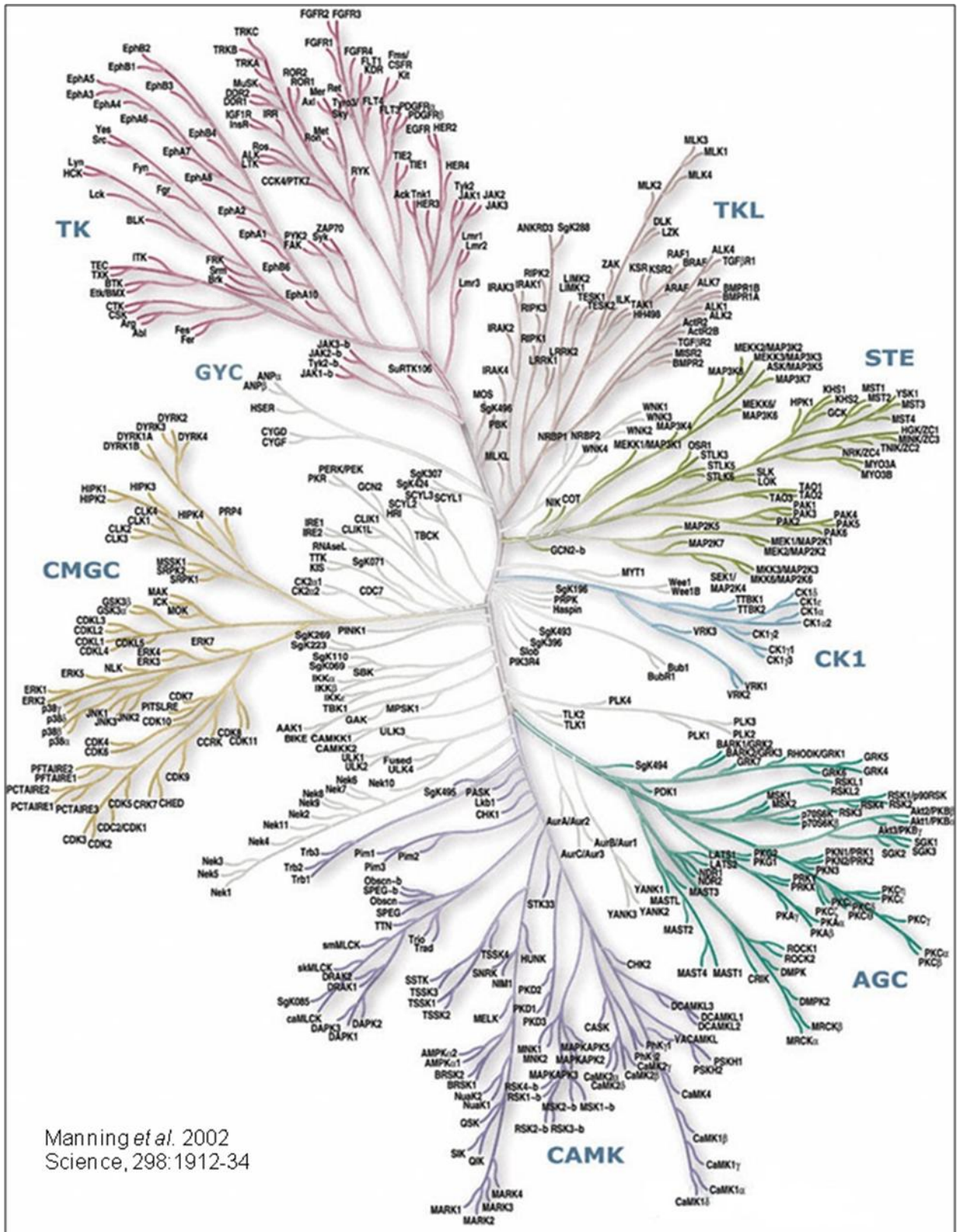


Figure 27: Le kinome humain

## I.5.2 Les kinases dépendantes des cyclines CDKs

Les CDKs forment une famille de 20 STKs impliquées dans le cycle cellulaire, l'apoptose et la transcription génétique. Leur régulation est maintenue par des modifications structurales et leur activation est liée à leur association avec des protéines de régulation appelées cyclines. Ces dernières décennies, leur dérégulation a été observée dans des pathologies multiples et ce fait a promu la recherche d'inhibiteurs sélectifs et potentiels contre l'activité des STKs.<sup>147</sup>

Le cycle de la division cellulaire est régulé par les **CDKs** qui sont régulées par la liaison de leurs sous-unités régulatrices. Les CDKs sont activées par la liaison de fixation et la phosphorylation de cyclines et désactivées par une autre suppression de cyclines ou une liaison avec les inhibiteurs des CDKs tels que les familles des Cip/Kip et INK.<sup>150</sup> Les CDKs sont essentielles pour une régulation appropriée de la prolifération cellulaire, l'apoptose et l'expression génétique.<sup>151</sup> La dérégulation du cycle cellulaire des CDKs est couramment accompagnée par une activité anormale des CDK dans les cancers humains, causée par une haute expression anormale de cyclines et/ou des inhibiteurs de CDKs dérégulés.<sup>150</sup> Par exemple, la surexpression de la cycline D1 est fréquemment observée dans le cancer du sein; la perte d'expression des protéines inhibitrices des CDKs est observée pendant les altérations épigénétiques et mutationnelles tout comme est observée la perte de la protéine p16 dans le cancer de la peau, du poumon, du sein et du colon.<sup>151</sup> Les CDKs sont donc des cibles pharmacologiquement attractives pour le traitement du cancer.<sup>150</sup>

La kinase **CDK2** est nécessaire pour la transition pendant la réplication de l'ADN ou la phase de synthèse S et les contrôles de la progression de CDK1 pendant la phase de croissance G<sub>2</sub> et la mitose.<sup>151</sup>

Les **CDK4** et **CDK6** interviennent dans la progression pendant la phase de croissance G<sub>1</sub>. Les kinases CDK4 ne sont pas nécessaires dans le développement des glandes mammaires normales mais a priori, elles seraient impliquées dans l'induction des tumeurs mammaires chez les modèles de souris.<sup>151</sup> Les tumeurs mammaires induites par HER2 et par les protéines Ras\* nécessitent la cycline D1 associée aux kinases CDK4/CDK6 à contrario des tumeurs mammaires induites par les protéines Myc\* et Wnt1\*.<sup>151</sup>

La kinase **CDK5** a été découverte en 1992 et est impliquée dans de nombreuses maladies neuronales, le signal lié à la douleur et la migration cellulaire. Elle est activée par des protéines identifiées telles que p35, son isoforme p39 et leurs fragments protéolytiques respectifs p25 et p29; les complexes résultant participent à la communication intercellulaire et constituent un facteur clé dans la survie neuronale, la migration et dans le développement du cortex cérébral.<sup>147</sup> En effet, le traitement spécifique neuronal de p35 à p25 par les calpaïnes<sup>152</sup> dérègle CDK5 et favorise le complexe résultant **CDK5-p25** qui hyperphosphoryle les résidus de la protéine tau (S203, T205, T212, T217, S235, S396 et S404) et favorise la production du peptide  $\beta$ -amyloïde dans le cas de la maladie d'Alzheimer.<sup>136</sup> Son implication dans d'autres maladies neuronales telles que la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique, la maladie de Huntington, l'AVC, a été fortement suggérée.<sup>147</sup>

---

<sup>150</sup> Lee, J.; Kim, K.-H.; Jeong, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (14), 4203.

<sup>151</sup> Heathcote, D. A.; Patel, H.; Kroll, S. H. B.; Hazel, P.; Periyasamy, M.; Alikian, M.; Kanneganti, S. K.; Jogalekar, A. S.; Scheiper, B.; Barbazanges, M.; Blum, A.; Brackow, J.; Siwicka, A.; Pace, R. D. M.; Fuchter, M. J.; Snyder, J. P.; Liotta, D. C.; Freemont, P. S.; Aboagye, E. O.; Coombes, R. C.; Barrett, A. G. M.; Ali, S. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (24), 8508.

<sup>152</sup> Nair, N.; Kudo, W.; Smith, M. A.; Abrol, R.; Goddard, W. A.; Reddy, V. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (13), 3957.

De plus, cette cycline est impliquée dans la régulation des neurones de signalisation de la douleur, dans la sécrétion pancréatique de l'insuline et la migration métastatique cellulaire tumorale (cellules cancéreuses de la prostate).<sup>147</sup>

**CDK7** forme avec d'autres cyclines telles qu'H, MAT1, les kinases CDK activées qui activent le cycle cellulaire en les phosphorylant au résidu thréonine dans le segment d'activation.<sup>151</sup>

**CDK9** est un composant du complexe multiprotéique TAK/P-TEFb, qui est un facteur d'élongation de la polymérase II. Les sous-unités régulatrices de CDK9 sont la cycline T ou la cycline K. Le VIH-1 interagit avec cette protéine et la cycline T. Elle est également associée à d'autres protéines telles que TRAF2 et est impliquée dans la différenciation du muscle squelettique.<sup>153</sup>

### I.5.3 CLK1

La kinase CLK1 est impliquée dans la régulation de l'assemblage du spliceosome\*. Elle phosphoryle les protéines SR (sérine/arginine) en causant la libération de ces protéines de leurs compartiments de stockage et leur déclenchement aux sites de transcription.<sup>154</sup>

### I.5.4 GSK-3

Cette kinase joue un rôle dans un grand nombre de processus cellulaires tels que le contrôle du cycle cellulaire, l'action de l'insuline, l'apoptose et la mort cellulaire neuronale.<sup>155</sup> Elle présente 2 isoformes  $\alpha$  et  $\beta$ . GSK-3 présente 2 propriétés biologiques uniques. De prime abord, son activité est inhibée après une activation cellulaire par phosphorylation ou interaction avec des protéines inhibitrices et par la suite, elle privilégie les substrats qui sont pré-phosphorylés par d'autres kinases. Ses activités sélective et pléiotropique\* font de GSK-3 une kinase ciblée dans le traitement de maladies courantes comme le diabète de type 2, la maladie d'Alzheimer ainsi que dans le traitement des maladies du système nerveux central (trouble dépressif, maladies neurodégénératives et inflammatoires chroniques).<sup>12,148</sup> De même que FLT-3, GSK-3 $\alpha/\beta$  est une cible thérapeutique d'intérêt dans la thérapie du cancer, par exemple, dans le traitement de la leucémie aiguë myéloblastique ou du cancer colorectal.<sup>156</sup>

### I.5.5 DYRK1A

Cette kinase possède plusieurs rôles dans le développement neuronal et dans la physiologie du cerveau. DYRK1A phosphoryle également les protéines SR tout comme CLK1.<sup>154</sup> Elle augmente l'activité qui est liée aux maladies neurodégénératives. En effet, la surexpression de cette enzyme est liée au retard mental, à la maladie d'Alzheimer et est impliquée dans le syndrome de Down car le gène de DYRK1A est situé sur le chromosome 21.<sup>147,154</sup>

### I.5.6 CK1

Les caséines kinases 1 (CK1) appartiennent à la famille des STKs<sup>12</sup> et possèdent 6 isoformes humaines ( $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma 1$ ,  $\gamma 2$  et  $\gamma 3$ ) qui régulent plusieurs processus de croissance cellulaire et de survie incluant le signal de la protéine Wnt\*, le contrôle du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN et l'apoptose.<sup>157</sup>

<sup>153</sup> [https://en.wikipedia.org/wiki/Cyclin-dependent\\_kinase](https://en.wikipedia.org/wiki/Cyclin-dependent_kinase) 9. October 27, 2015.

<sup>154</sup> Grabher, P.; Durieu, E.; Kouloura, E.; Halabalaki, M.; Skaltsounis, L.; Meijer, L.; Hamburger, M.; Poterat, O. *Planta Med.* **2012**, *78* (10), 951.

<sup>155</sup> Logé, C.; Testard, A.; Thiéry, V.; Lozach, O.; Blairvacq, M.; Robert, J.-M.; Meijer, L.; Besson, T. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43* (7), 1469.

<sup>156</sup> Ganser, C.; Laueremann, E.; Maderer, A.; Stauder, T.; Kramb, J.-P.; Plutizki, S.; Kindler, T.; Moehler, M.; Dannhardt, G. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (22), 9531.

<sup>157</sup> Knippschild, U.; Gocht, A.; Wolff, S.; Huber, N.; Löhler, J.; Stöter, M. *Cell. Signal.* **2005**, *17* (6), 675.

Plusieurs études suggèrent que les CK1 jouent un rôle important dans l'oncogenèse résultant de la dérégulation de ces processus cellulaires.<sup>158</sup> Elle joue également un rôle dans les interactions entre le parasite et le système immunitaire de l'hôte.<sup>12</sup>

**CK1 $\alpha$**  est un composant essentiel dans la voie de signalisation des protéines Wnt/ $\beta$ -caténine. Elle se lie à l'axine, phosphoryle la  $\beta$ -caténine puis mène à sa dégradation.<sup>159</sup>

Les 2 isoformes de CK1, **CK1 $\delta$**  et **CK1 $\epsilon$** , sont nécessaires pour l'activation de la signalisation des protéines Wnt/ $\beta$ -caténine<sup>160</sup> et sont impliquées dans la progression du cancer du sein, du colon et du pancréas.<sup>161</sup> De même, **CK1 $\gamma$**  est une régulatrice clé dans la voie de signalisation des protéines Wnt/ $\beta$ -caténine, couplée à l'activation du récepteur de Wnt du signal de transduction cytoplasmique.<sup>162</sup> CK1 $\gamma$  phosphoryle le domaine cytoplasmique du co-récepteur de Wnt, LRP5 et LRP6, sur le ligand de liaison de la protéine Wnt qui mène au transport de l'axine vers la membrane puis à l'inhibition de la dégradation de la  $\beta$ -caténine et à la voie d'activation du signal de Wnt. En outre, **CK1 $\gamma$ 2** inhibe la fonction TGF- $\beta$  via la phosphorylation et la dégradation du SMAD3 activé.<sup>158,163</sup>

### 1.5.7 PIM

Les kinases PIM (**PIM-1**, **2** et **3**) sont une famille de STKs qui constituent une petite famille d'enzymes avec un haut degré de séquence et une homologie structurelle. Elles ont été identifiées comme des oncogènes et sont connues pour leur activité synergique avec les c-myc\* dans la lymphomagenèse dans les modèles transgéniques de souris.<sup>164,165</sup> Les kinases PIM sont principalement régulées par un facteur de croissance et la signalisation de la cytokine impliquée dans l'activation de PTK/STAT. Ce sont des enzymes dont l'activité est largement régulée par leur niveau post-transcriptionnel et post-translationnel, contrairement à la majorité d'autres kinases. Ces kinases sont aussi rares dans les domaines kinases, où la poche de région de liaison de l'ATP contient un résidu proline qui n'est pas contenu dans les autres kinases. De plus, elles ont un rôle pléiotropique\* et contribuent à la prolifération *via* la phosphorylation directe des régulateurs du cycle cellulaire (Cdc25A, Cdc25C, p21 et p27) et à la survie cellulaire *via* la phosphorylation et l'inactivation de la protéine Bad\*. Les études de répression de gènes ont démontré que les souris montrant une déficience pour les trois kinases PIM sont petites mais viables et fertiles.<sup>166</sup>

Les kinases PIM sont également surexprimées dans bon nombre de tumeurs humaines. En effet, les protéines **PIM-1** et **PIM-2** sont rencontrées dans les cancers hématologiques et le cancer de la prostate et l'expression des protéines PIM-3 est observée dans plusieurs tumeurs solides. Des aberrations génétiques émanent de l'expression de la kinase PIM dérégulée et ce sont par exemple, la présence du gène FLT3-ITD dans la leucémie myéloïde aiguë<sup>167</sup> et du gène BCR-ABL dans la leucémie myéloïde chronique.<sup>168</sup>

<sup>158</sup> Hua, Z.; Huang, X.; Bregman, H.; Chakka, N.; DiMauro, E. F.; Doherty, E. M.; Goldstein, J.; Gunaydin, H.; Huang, H.; Mercede, S.; Newcomb, J.; Patel, V. F.; Turci, S. M.; Yan, J.; Wilson, C.; Martin, M. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (17), 5392.

<sup>159</sup> Liu, Y.; Semenov, M.; Han, C.; Baeg, G.-H.; Tan, Y.; Zhang, Z.; Lin, X.; He, X. *Cell* **2002**, *108*, 837.

<sup>160</sup> Peters, J. M.; McKay, R. M.; McKay, J. P.; Graff, J. M. *Nature* **1999**, *401* (6751), 345.

<sup>161</sup> Brockschmidt, C.; Hirner, H.; Huber, N.; Eismann, T.; Hillenbrand, A.; Giamas, G.; Radunsky, B.; Ammerpohl, O.; Bohm, B.; Henne-Bruns, D.; others. *Gut* **2008**, *57* (6), 799.

<sup>162</sup> Davidson, G.; Wu, W.; Shen, J.; Bilic, J.; Fenger, U.; Stanek, P.; Glinka, A.; Niehrs, C. *Nature* **2005**, *438* (7069), 867.

<sup>163</sup> Guo, X.; Waddell, D. S.; Wang, W.; Wang, Z.; Liberati, N. T.; Yong, S.; Liu, X.; Wang, X. F. *Oncogene* **2008**, *27* (58), 7235.

<sup>164</sup> Cuyper, H. T.; Selten, G.; Quint, W.; Zijlstra, M.; Maandag, E. R.; Boelens, W.; Wezenbeek, P. van; Melief, C.; Bems, A. *Cell* **1994**, No. 37, 141.

<sup>165</sup> Lohuizen, M. van; Verbeek, S.; Krimpenfort, P.; Domen, J.; Saris, C.; Radaszkiewicz, T.; Berns, A. *Cell* **1989**, *56*, 673.

<sup>166</sup> Mikkers, H.; Nawijn, M.; Allen, J.; Brouwers, C.; Verhoeven, E.; Jonkers, J.; Berns, A. *Mol. Cell. Biol.* **2004**, *24* (13), 6104.

<sup>167</sup> Kim, K.-T. *Blood* **2005**, *105* (4), 1759.

<sup>168</sup> Nieborowska-Skorska, M.; Hoser, G.; Kossev, P.; Wasik, M. A.; Skorski, T. *Blood* **2002**, *99* (12), 4531.

En outre, l'hypermutation somatique aberrante de PIM-1 est caractéristique aussi bien du lymphome extraganglionnaire à cellules B que du lymphome folliculaire de Hodgkin et du tissu lymphoïde associé aux muqueuses.<sup>169</sup>

Par ailleurs, les protéines PIM interagissent avec le facteur de transcription Myc\* contribuant à l'oncogenèse tant dans le cancer de la prostate que dans les lymphomes.<sup>170</sup> Les hauts niveaux d'expression de PIM-1 ont été corrélés à une réponse radiothérapeutique faible dans le cancer squamocellulaire du cou et de la tête.<sup>171</sup> De ce fait, les kinases PIM ont une importance dans l'initiation, la progression et la maintenance des cancers.<sup>172</sup>

### **I.5.8 LdTIk**

Il existe très peu de données dans la littérature sur cette protéine kinase qui est impliquée dans la leishmaniose.

### **I.5.9 Haspin**

La sérine/thréonine kinase Haspin, aussi appelée Gsg2 (Germ Cell-Specific Gene-2), a une fonction dans la mitose où elle phosphoryle l'histone H-3. Cette kinase est souvent classée comme un membre de la famille des ePK atypiques.<sup>149,173</sup> La fonction la plus caractérisée et conservée de Haspin est exercée aux centromères\* qui marquent la construction des kinétochores, structures qui interviennent dans l'interaction des chromosomes avec des microtubules pendant la mitose.<sup>173</sup>

Durant la mitose, la phosphorylation génère un site de liaison sur H-3 et positionne ainsi le passage du complexe chromosomique aux centromères, pour réguler la ségrégation chromosomique.

L'ablation de Haspin par l'ARN perturbe la biorientation du chromosome et la cohésion des chromatides sœurs. Ces conséquences de l'inhibition de Haspin par des interférences ARN ou par microinjection des anticorps H3T3ph\* causent un alignement chromosomique défectueux et un dysfonctionnement de la mitose. Haspin possède un site catalytique et un site de fixation à l'ATP de façon similaire à d'autres kinases appartenant à la famille des ePKs.<sup>149</sup>

### **I.5.10 RIPKs ou RIPs**

Les RIPKs (**RIPK1 ou RIP1** et **RIPK3 ou RIP3**) sont des régulateurs de l'inflammation et de la mort cellulaire pathologique et de l'immunité innée. Les activités de ces kinases sont critiques pour l'activation de la mort cellulaire « nécroptotique » par de nombreux stimuli incluant la famille de cytokines des TNF- $\alpha$ , les interférons (IFNs) et les ligands TLR. RIPK1 et RIPK3 sont impliquées dans plusieurs pathologies telles que l'infarctus du myocarde, les blessures de la rétine et le syndrome de la réponse inflammatoire systémique létale.<sup>174</sup>

---

<sup>169</sup> Richmond, J. E.; Weimer, R. M.; Jorgensen, E. M. *Nature* **2001**, *412* (6844), 338.

<sup>170</sup> Wang, J.; Kim, J.; Roh, M.; Franco, O. E.; Hayward, S. W.; Wills, M. L.; Abdulkadir, S. A. *Oncogene* **2010**, *29* (17), 2477.

<sup>171</sup> Peltola, K.; Hollmen, M.; Maula, S.-M.; Rainio, E.; Ristamäki, R.; Luukka, M.; Sandholm, J.; Sundvall, M.; Elenius, K.; Koskinen, P. J.; Grenman, R.; Jalkanen, S. *Neoplasia* **2009**, *11* (7), 629.

<sup>172</sup> Dakin, L. A.; Block, M. H.; Chen, H.; Code, E.; Dowling, J. E.; Feng, X.; Ferguson, A. D.; Green, I.; Hird, A. W.; Howard, T.; Keeton, E. K.; Lamb, M. L.; Lyne, P. D.; Pollard, H.; Read, J.; Wu, A. J.; Zhang, T.; Zheng, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (14), 4599.

<sup>173</sup> De Antoni, A.; Maffini, S.; Knapp, S.; Musacchio, A.; Santaguida, S. *J. Cell Biol.* **2012**, *199* (2), 269.

<sup>174</sup> Najjar, M.; Suebsuwong, C.; Ray, S. S.; Thapa, R. J.; Maki, J. L.; Nogusa, S.; Shah, S.; Saleh, D.; Gough, P. J.; Bertin, J.; Yuan, J.; Balachandran, S.; Cuny, G. D.; Degterev, A. *Cell Rep.* **2015**, *10* (11), 1850.

Pendant la nécroptose qui implique l'activité de RIP1, la nécrostatine-1 (Nec-1) est inhibée et stabilise RIP1 dans une conformation catalytiquement inactive et prévient des maladies inflammatoires.<sup>175</sup>

RIPK3 joue un rôle essentiel dans la nécroptose, l'apoptose et est une cible potentielle dans le traitement des maladies inflammatoires. Les kinases RIP3-K51A (Rip3<sup>K51A/K51A</sup>) chez des souris mutantes sont viables et fertiles contrairement aux Rip3<sup>D161N/D161N</sup> de souris qui causent une létalité périnatale. La nécroptose dépend de l'activation de RIPK3 initiée par des médiateurs immunitaires innés. Son activité est couplée à celle de MLKL qui déclenche la fuite membranaire avec pour conséquence la libération de composants intracellulaires. La mort nécrotique induite par RIPK3 est cruciale pour l'inflammation, l'ischémie cérébrale, le sepsis, la dégénérescence maculaire, les maladies neurodégénératives, la pancréatite, la gastro-entérite et la dermatite.<sup>175</sup>

### I.5.11 Aurora

Les kinases Aurora (A, B, C) appartiennent à la famille des STKs et ont été découvertes en 1995 durant les études portant sur les allèles mutants associés à *Drosophila melanogaster*.<sup>176</sup> L'origine de leur nom est liée à la localisation des protéines Aurora au niveau des pôles du fuseau mitotique.<sup>177</sup> Les kinases Aurora sont activement impliquées dans la division cellulaire<sup>12,176</sup> et leur augmentation est un facteur de mauvais pronostic dans le cancer. Ce sont des protéines qui régulent la maturation des centrosomes, la séparation et la condensation chromosomique, le point de contrôle mitotique, la cytokinèse, la mitose et la division cellulaire. Les 3 kinases Aurora A, B, et C ont une grande partie de leur structure identique mais ont des cibles cellulaires différentes. Elles sont constituées d'un domaine N-terminal, C-terminal et d'une séquence d'acides aminés dont 71% sont identiques au niveau du domaine catalytique C-terminal pour Aurora A et B. Les protéines kinases Aurora A, B et C sont activées par phosphorylation. Elles sont exprimées uniquement dans les cellules qui se divisent. Des surexpressions d'Aurora A et/ou B sont impliquées dans de nombreux cancers tels que les leucémies myéloïdes aiguës et chroniques, le cancer du côlon, du sein, de la prostate, du pancréas, de la thyroïde, de la tête et du cou.<sup>176,177</sup>

Aurora A est située sur le gène STK15 (aussi appelée BTAK) qui est localisé dans une région du chromosome (20q13) fréquemment amplifiée dans les tumeurs et est la kinase la plus étudiée de la famille des kinases Aurora. Elle est surexprimée dans le cancer du sein et dans ce cas, elle phosphoryle la protéine p53 de la sérine Ser215 et inhibe la liaison à l'ADN et les activités transcriptionnelles. La perte de sa fonction aboutit à l'arrêt du cycle cellulaire et à un fuseau mitotique monopolaire. Elle est physiologiquement exprimée dans les tissus sains, dans les cellules qui prolifèrent pour atteindre un pic au moment de la phase G2/M du cycle cellulaire. Elle doit être phosphorylée dans la boucle d'activation sur la thréonine en position 295 pour être activée (réaction d'autophosphorylation initiée par association avec la protéine TPX2).<sup>177</sup> La surexpression de l'Aurora A induit une résistance au paclitaxel (Taxol<sup>®</sup> BMS) qui provoque une apoptose dans les cellules Hela en activant le checkpoint.<sup>176,177</sup>

---

<sup>175</sup> Mandal, P.; Berger, S. B.; Pillay, S.; Moriwaki, K.; Huang, C.; Guo, H.; Lich, J. D.; Finger, J.; Kasparcova, V.; Votta, B.; Ouellette, M.; King, B. W.; Wisnoski, D.; Lakdawala, A. S.; DeMartino, M. P.; Casillas, L. N.; Haile, P. A.; Sehon, C. A.; Marquis, R. W.; Upton, J.; Daley-Bauer, L. P.; Roback, L.; Ramia, N.; Dovey, C. M.; Carette, J. E.; Chan, F. K.-M.; Bertin, J.; Gough, P. J.; Mocarski, E. S.; Kaiser, W. J. *Mol. Cell* **2014**, *56* (4), 481.

<sup>176</sup> Kollareddy, M.; Zheleva, D.; Dzubak, P.; Brahmshatriya, P. S.; Lepsik, M.; Hajduch, M. *Invest. New Drugs* **2012**, *30* (6), 2411.

<sup>177</sup> Pinel, S.; Barbault-Foucher, S.; Lott-Desroches, M.-C.; Astier, A. *Ann. Pharm. Fr.* **2009**, *67* (2), 69.



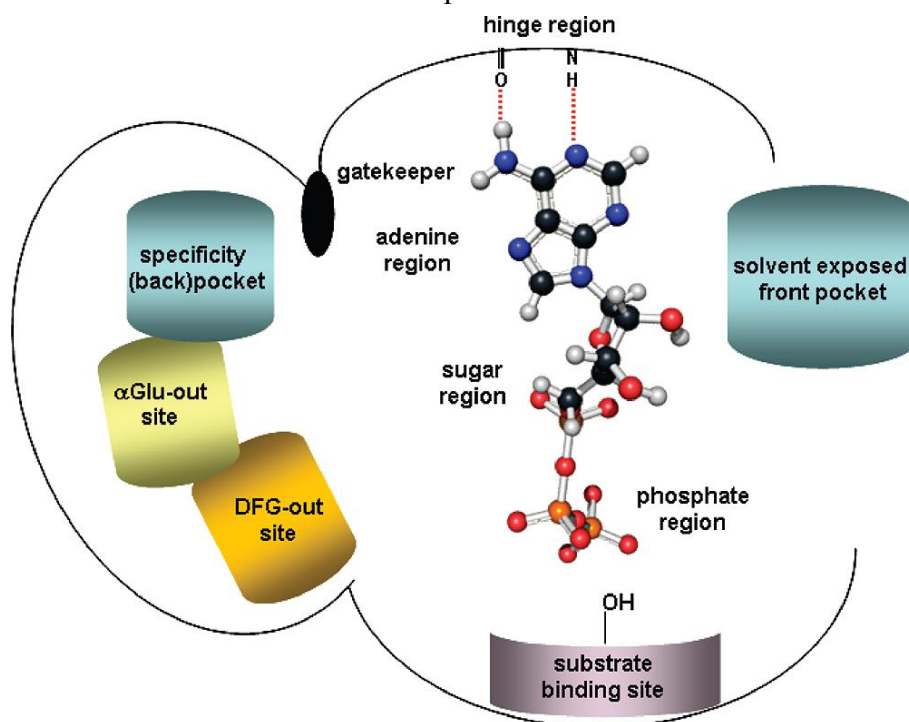
Aurora B est située sur le gène STK12 et est localisée au niveau des kinétochores des chromosomes de la prophase à la métaphase et sur la plaque équatoriale de l'anaphase à la cytokinèse. Elle phosphoryle l'histone H3 sur les sérines en position 10 et 28 pendant la mitose. Elle est impliquée dans l'alignement des chromosomes, la bi-orientation des kinétochores - microtubules, mais également dans l'activation du checkpoint et dans la cytokinèse.<sup>177</sup>

Elle est surexprimée dans le carcinome anaplasique thyroïdien.<sup>176</sup> Aurora B est nécessaire pour la sélection des kinétochores et l'activité optimale de plusieurs protéines SAC. De plus, son activité peut neutraliser la localisation des kinétochores de la phosphatase PP1, qui s'oppose à la voie de signalisation des protéines SAC.<sup>173</sup>

Aurora C est localisée sur le gène STK13 et est la kinase la moins étudiée de cette famille. Elle est localisée au niveau des centrosomes en interphase et se comporte comme un « chromosome passager » en mitose (comme Aurora B). Elle est essentiellement impliquée dans la spermatogenèse. L'infertilité masculine est générée par une mutation homozygote de l'Aurora C. La relation avec le cancer est limitée pour cette kinase.<sup>177</sup>

### I.5.12 Les inhibiteurs de protéines kinases

La plupart des inhibiteurs de kinases entrent en compétition avec l'ATP en se liant aux résidus dans le site actif de l'enzyme et atteignent ainsi une inhibition potentielle. Les inhibiteurs de kinases qui sont ancrés dans le site de fixation de l'ATP peuvent donc avoir une meilleure sélectivité (**Figure 28**).<sup>178</sup>



**Figure 28:** L'ATP et les sites de fixation des inhibiteurs de kinases<sup>179</sup>

La recherche sur les inhibiteurs de kinases est majoritairement basée sur la découverte des inhibiteurs compétitifs de l'ATP.<sup>150</sup>

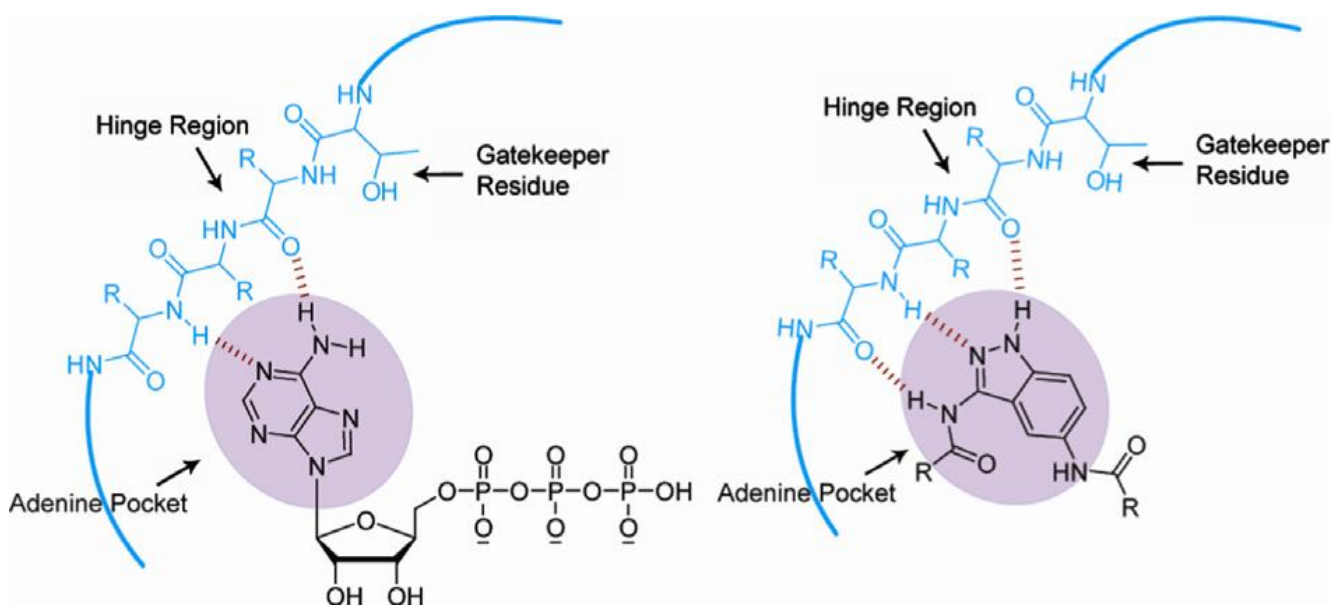
<sup>178</sup> Huber, K.; Brault, L.; Fedorov, O.; Gasser, C.; Filippakopoulos, P.; Bullock, A. N.; Fabbro, D.; Trappe, J.; Schwaller, J.; Knapp, S.; Bracher, F. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (1), 403.

<sup>179</sup> Morphy, R. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (4), 1413.

Parmi les inhibiteurs de protéines kinases, Il existe 11 molécules qui sont approuvées pour un usage clinique et des douzaines d'autres qui sont en évaluation clinique.<sup>143,180</sup>

La large famille enzymatique des protéines kinases a fait l'objet d'une évaluation plus approfondie car elle constitue un ensemble de cibles thérapeutiques. Toutefois, juste un petit pourcentage de la famille des kinases a été fonctionnellement analysé.<sup>143,181</sup> Les inhibiteurs de kinases immobilisées peuvent être utiles pour comprendre l'analyse globale des protéines kinases. Les cibles cellulaires de petites molécules inhibitrices ont été identifiées par des réactifs d'affinité qui fournissent des résultats exhaustifs sur la sélectivité inhibitrice des kinases et délimitent les profils de phosphorylation des protéines kinases et de leurs substrats.<sup>143</sup>

L'indazole est un pharmacophore qui est un ligand général des protéines kinases sur lesquelles il est sélectif par rapport aux autres enzymes cellulaires. Il peut facilement être dérivé pour des applications protéomiques en utilisant une approche synthétique modulaire. Il forme des interactions hydrophobiques similaires à celles du noyau adénine de l'ATP, en se liant à la poche de l'ATP. En outre, il occupe la région de liaison de l'adénine et forme 3 liaisons hydrogène avec des fragments amide de la protéine kinase dans la région de liaison (**Figure 29**).<sup>143</sup>



**Figure 29:** Représentation schématique de l'ATP (à gauche) et du noyau 5-aminoindazole (à droite) liés par la poche de liaison de l'ATP, à une protéine kinase<sup>143</sup>

Des résultats de travaux antérieurs ont confirmé que la position 3 de l'indazole pouvait être utilisée comme un site de substitution et cette modification ne perturbe pas les interactions de ce pharmacophore avec plusieurs kinases. Ainsi, de par leur capacité à se lier à plusieurs protéines kinases, les 5-aminoindazoles (**Figure 30**) sont des inhibiteurs potentiels de plusieurs protéines kinases (**Tableau 7**).<sup>143</sup>

<sup>180</sup> Imming, P.; Sinning, C.; Meyer, A. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5* (10), 821.

<sup>181</sup> Ghaemmaghani, S.; Huh, W.-K.; Bower, K.; Howson, R. W.; Belle, A.; Dephoure, N.; O'Shea, E. K.; Weissman, J. S. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol* **1990**, *41*, 55.

Composé	SRC	CLK1	CDK2	Aurora A
80a	530	27	150	17
80b	140	< 10	1800	30
80c	45	< 10	360	8
80d	150	NT	2700	18
80e	420	21	230	19

Tableau 7: Valeurs de  $CI_{50}$  (en nM) de composés actifs contre les kinases SRC, CLK1, CDK2 et Aurora A<sup>143</sup>

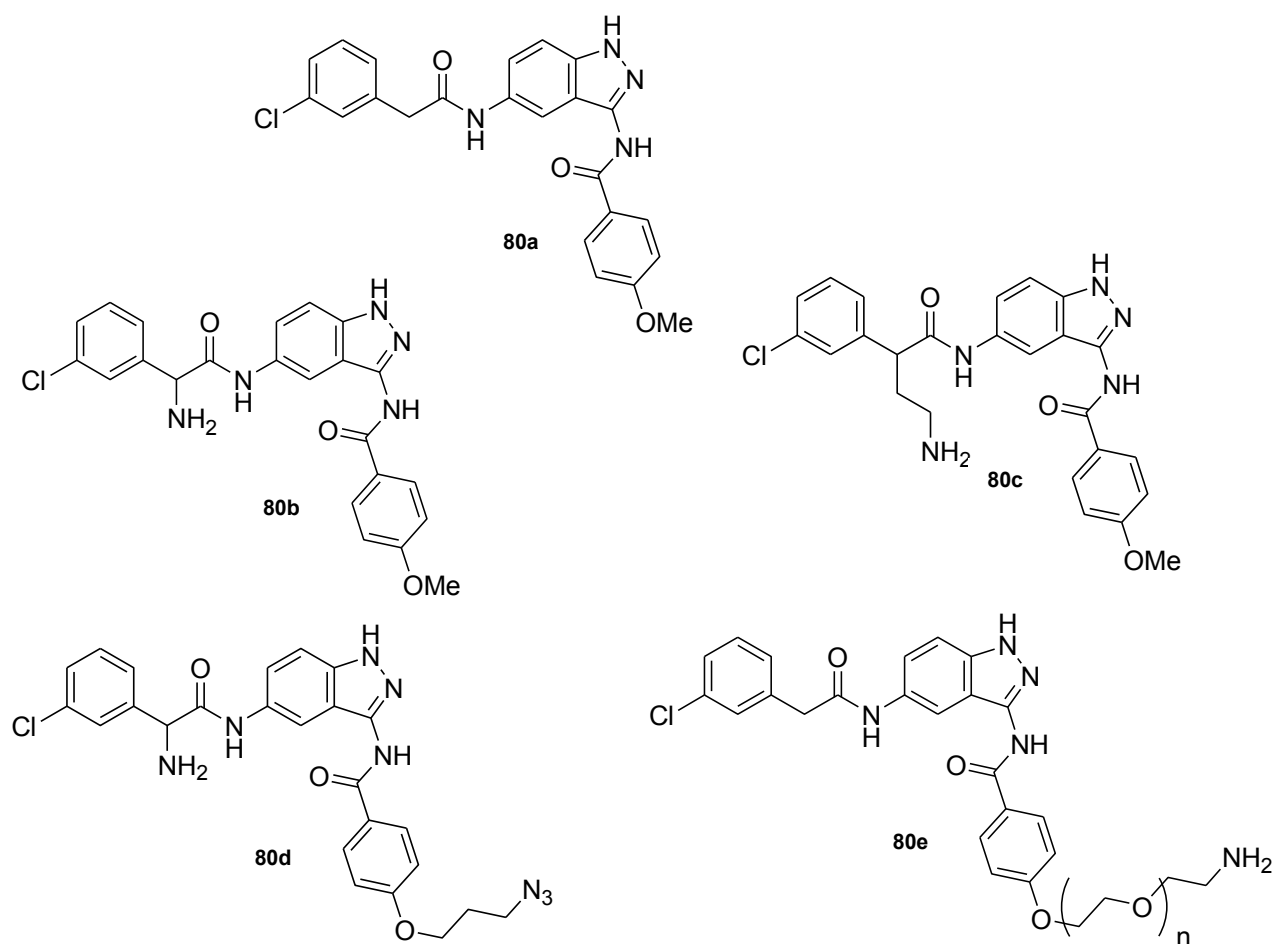


Figure 30: Les 5-aminoindazoles, agents potentiels multi-kinases<sup>143</sup>

Bon nombre de médicaments sont connus pour leurs activités biologiques, mais la plupart des drogues multi-cibles ont été découvertes par sérendipité. Les inhibiteurs multi-kinases varient en fonction du nombre de kinases qu'ils inhibent. L'identification des inhibiteurs multi-kinases ayant une activité spécifique multiple a été d'un grand intérêt pour les industries pharmaceutiques et spécialement pour le traitement du cancer.<sup>179</sup>

### 1.5.12.1 Les premiers inhibiteurs de kinases commercialisés

#### 1.5.12.1.1 Les inhibiteurs pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique

La découverte de l'**imatinib** (Gleevec<sup>®</sup>) (**Figure 31**) en 2001, pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique, a donné suite à la conception d'autres inhibiteurs de kinases qui ont été approuvés pour le traitement du cancer. À l'origine, ce médicament conçu pour inhiber de façon sélective, les récepteurs PDGFR  $\alpha$  et  $\beta$ , a aussi inhibé plusieurs TLK et BCR-ABL. L'activité multi-kinase de l'imatinib a été exploitée pour différents types de cancer montrant ainsi une activité clinique significative contre les formes malignes dépendant d'autres récepteurs tels que les récepteurs c-Kit dans les tumeurs stromales gastro-intestinales et PDGFR dans le dermatofibrosarcome protubérant\*.

D'autres inhibiteurs à l'instar du **nilotinib** (Tasigna<sup>®</sup>) et du **dasatinib** (Sprycel<sup>®</sup>) sont des analogues des inhibiteurs de BCR-ABL. Ce sont des agents potentiellement actifs contre la forme de type sauvage de la kinase et qui inhibent également toutes les formes mutantes à l'exception de la forme mutante ABL1 «T315I». <sup>179</sup> Le **nilotinib** (**Figure 31**) présente une forte affinité pour le site de liaison de l'ATP, ce qui en fait un inhibiteur puissant du BCR-ABL de type sauvage, également actif contre 32 sur 33 formes mutantes du Bcr-Abl résistantes à l'imatinib. En raison de cette activité biochimique, le nilotinib inhibe de manière sélective la prolifération et induit l'apoptose au niveau des lignées cellulaires et chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique. Dans les modèles murins de leucémie myéloïde chronique, le nilotinib en monothérapie réduit la charge tumorale et prolonge la survie, en cas d'administration orale.<sup>182</sup> Le **dasatinib** inhibe l'activité de la kinase BCR-ABL, des kinases de la famille SRC, d'un certain nombre d'autres kinases oncogènes sélectives dont le c-KIT, les récepteurs de l'éphrine (EPH) et le récepteur  $\beta$  du PDGF. Le dasatinib est un inhibiteur puissant de la kinase BCR-ABL agissant à des concentrations subnanomolaires de 0.6 à 0.8 nM. Il se lie aussi bien à la forme active qu'à la forme inactive de l'enzyme BCR-ABL. *In vitro*, il est actif sur différentes lignées cellulaires leucémiques sensibles et résistantes à l'imatinib. Des études non cliniques ont montré que le dasatinib peut surmonter les résistances provoquées par l'hyperexpression de BCR-ABL, les mutations du domaine de la kinase BCR-ABL, l'activation de voies de signalisation alternatives impliquant les kinases de la famille SRC\* (LYN, HCK) et l'hyperexpression du gène MDR. De plus, le dasatinib inhibe les kinases de la famille SRC à une concentration subnanomolaire. *In vivo*, sur des modèles murins, le dasatinib a empêché la progression de la leucémie myéloïde chronique de la phase chronique à la phase blastique et a prolongé la survie des souris porteuses de lignées cellulaires de leucémie myéloïde chronique humaines de multiples origines dont le système nerveux central.<sup>183</sup>

<sup>182</sup> <https://www.vidal.fr/substances/22953/nilotinib/>. September 1, 2015.

<sup>183</sup> <https://www.vidal.fr/substances/22872/dasatinib/>. September 1, 2015.

Le **bosutinib** (Bosulif<sup>®</sup>) (*Figure 31*) est également un inhibiteur des kinases de la famille SRC\*, dont SRC, Lyn et Hck. Il est indiqué en phase chronique, en phase accélérée et en crise blastique précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne seraient pas considérés comme des traitements appropriés.<sup>184</sup>

#### **1.5.12.1.2 Les inhibiteurs pour le traitement des tumeurs solides**

Le **cétuximab** (Erbix<sup>®</sup>) (*Figure 31*) est un médicament qui agit sélectivement via la kinase EGFR. Il est utilisé pour traiter le cancer métastatique colorectal et aussi le cancer de la tête et du cou. Il se lie à l'EGFR, dont les voies de signalisation sont impliquées dans le contrôle de la survie cellulaire, avec une affinité qui est approximativement 5 à 10 fois supérieure à celle des ligands endogènes. Le kétuximab bloque la liaison des ligands endogènes de l'EGFR et aboutit à une inhibition de la fonction du récepteur. De plus, il induit l'internalisation de l'EGFR, ce qui peut entraîner sa régulation négative. Il ne se lie pas aux autres récepteurs de la famille HER.<sup>185</sup>

De manière analogue, le **géfítinib** (Iressa<sup>®</sup>) et l'**erlotinib** (Tarceva<sup>®</sup>) (*Figure 31*), hautement sélectifs pour la kinase EGFR, sont utilisés en monothérapie chez les patients ayant un cancer du poumon « non à petites cellules ». L'efficacité du géfítinib et de l'erlotinib repose sur l'inhibition d'une seule kinase même si ces inhibiteurs interagissent avec d'autres kinases à des concentrations physiologiques. La plupart des tumeurs solides ne sont pas dépendantes d'une voie unique pour leur développement à contrario de la leucémie myéloïde chronique qui est dépendante de BCR-ABL.<sup>179</sup> Aucune activité clinique significative n'a été montrée pour le **géfítinib**, chez les patients ayant une tumeur sans mutation de l'EGFR. En ce qui concerne l'**erlotinib**, la régression de la tumeur est observée chez des modèles de souris où l'expression de mutations activatrices de l'EGFR est renforcée.<sup>186</sup>

Le **sunitinib** (Sutent<sup>®</sup>) et le **sorafénib** (Nexavar<sup>®</sup>) (*Figure 31*) sont des agents multi-cibles qui ont démontré un effet clinique bénéfique dans le traitement des tumeurs solides avec quelques effets secondaires. Ils ont un plus grand domaine d'activité comparativement à l'imatinib et diffèrent par leur potentialité à inhiber les cibles.<sup>179</sup> Le **sunitinib** inhibe plusieurs récepteurs à tyrosine kinase (RTK) impliqués dans la croissance tumorale, la néo-angiogenèse pathologique et la progression métastatique du cancer. Le sunitinib a été identifié comme un inhibiteur des récepteurs PDGFR $\alpha$  et PDGFR $\beta$ , VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3, KIT, FLT3, CSF-1R et RET. Les tests biochimiques et cellulaires ont montré que le principal métabolite du sunitinib présentait le même pouvoir inhibiteur que le sunitinib.<sup>187</sup> Le **sorafénib** est un inhibiteur multikinase qui diminue la prolifération des cellules tumorales *in vitro*. Il inhibe la croissance tumorale d'un large spectre de xénogreffes tumorales humaines chez la souris « athymique\* », et provoque une diminution de l'angiogenèse tumorale. Il inhibe l'activité des cibles présentes dans les cellules tumorales (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, et FLT-3) et la vascularisation tumorale (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR- $\beta$ ).<sup>188</sup>

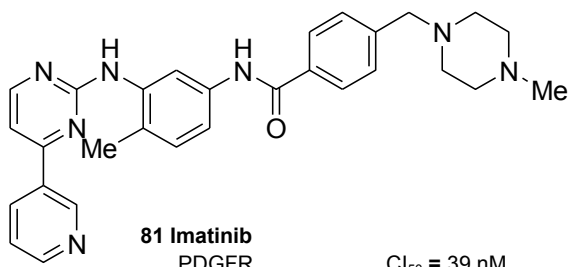
<sup>184</sup> [http://www.vidal.fr/actualites/13156/bosulif\\_bosutinib\\_nouveau\\_medicament\\_dans\\_le\\_traitement\\_de\\_la\\_lmc\\_a\\_chromosome\\_philadelphie/](http://www.vidal.fr/actualites/13156/bosulif_bosutinib_nouveau_medicament_dans_le_traitement_de_la_lmc_a_chromosome_philadelphie/). September 1, 2015.

<sup>185</sup> <https://www.vidal.fr/substances/22623/cetuximab/>. September 2, 2015.

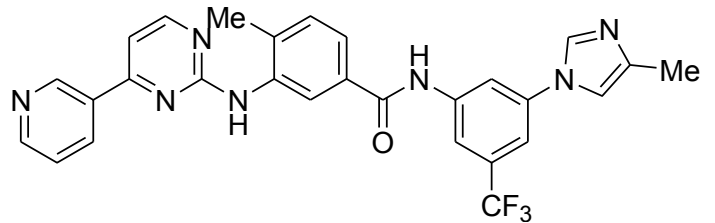
<sup>186</sup> <https://www.vidal.fr/substances/22947/gefitinib/>. September 2, 2015.

<sup>187</sup> <https://www.vidal.fr/substances/22814/sunitinib/>. September 2, 2015.

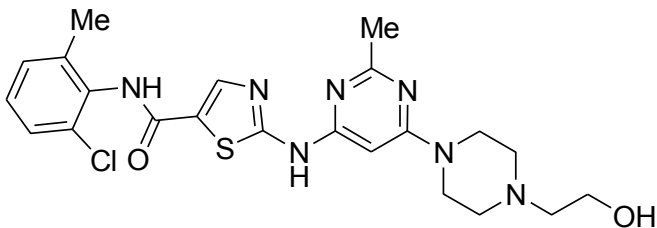
<sup>188</sup> <https://www.vidal.fr/substances/22816/sorafenib/>. September 2, 2015.



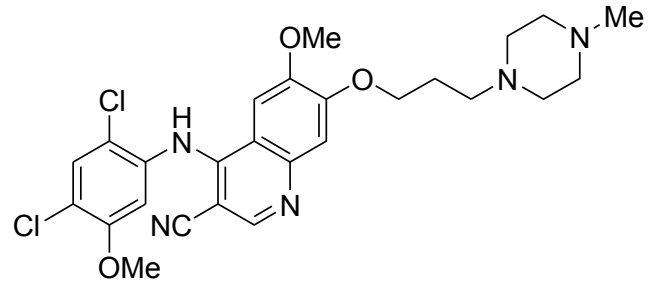
**81 Imatinib**  
 PDGFR  $Cl_{50} = 39$  nM  
 KIT  $Cl_{50} = 58$  nM  
 Abl (Type sauvage)  $Cl_{50} = 658$  nM



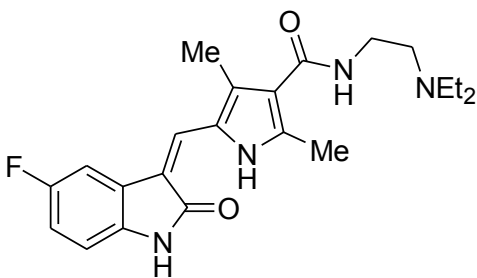
**82 Nilotinib**  
 PDGFR  $Cl_{50} = 25$  nM  
 KIT  $Cl_{50} = 158$  nM  
 Abl (Type sauvage)  $Cl_{50} = 38$  nM



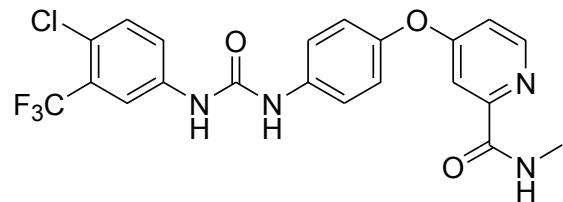
**83 Dasatinib**  
 Bcr-Abl (Type sauvage)  $Cl_{50} = 0.8$  nM  
 SRC  $Cl_{50} = 0.6$  nM  
 LCK  $Cl_{50} = 4$  nM



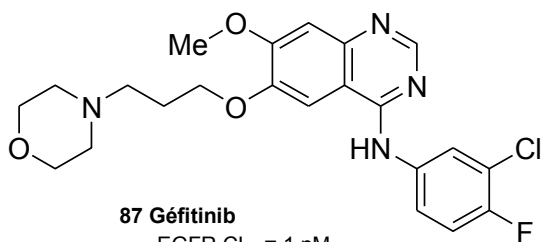
**84 Bosutinib**  
 SRC  $Cl_{50} = 3.8$  nM  
 Abl  $Cl_{50} = 1.1$  nM



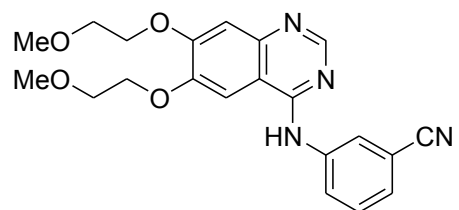
**85 Sunitinib**  
 VEGFR2  $Cl_{50} = 38$  nM  
 PDGFR $\beta$   $Cl_{50} = 55$  nM  
 c-KIT  $Cl_{50} = 10$  nM



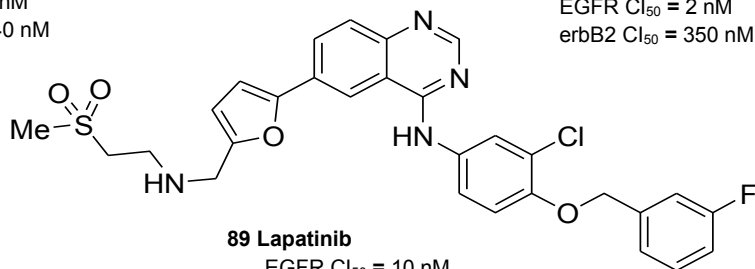
**86 Sorafénib**  
 VEGFR2  $Cl_{50} = 90$  nM  
 PDGFR $\beta$   $Cl_{50} = 57$  nM  
 c-KIT  $Cl_{50} = 68$  nM



**87 Géfitinib**  
 EGFR  $Cl_{50} = 1$  nM  
 erbB2  $Cl_{50} = 240$  nM



**88 Erlotinib**  
 EGFR  $Cl_{50} = 2$  nM  
 erbB2  $Cl_{50} = 350$  nM



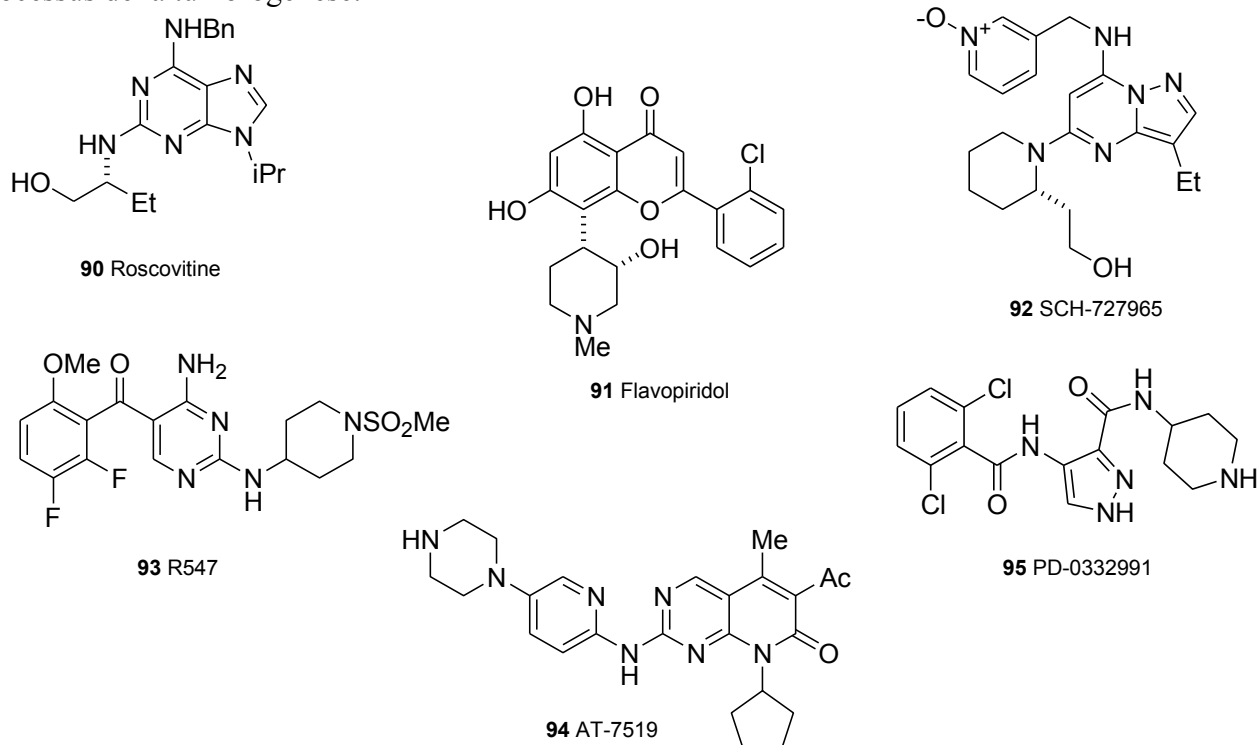
**89 Lapatinib**  
 EGFR  $Cl_{50} = 10$  nM  
 erbB2  $Cl_{50} = 10$  nM

**Figure 31:** Inhibiteurs de protéines kinases commercialisés pour le traitement du cancer<sup>179</sup>

## I.5.12.2 Quelques inhibiteurs des protéines kinases ciblées dans ces travaux

### I.5.12.2.1 CDKs

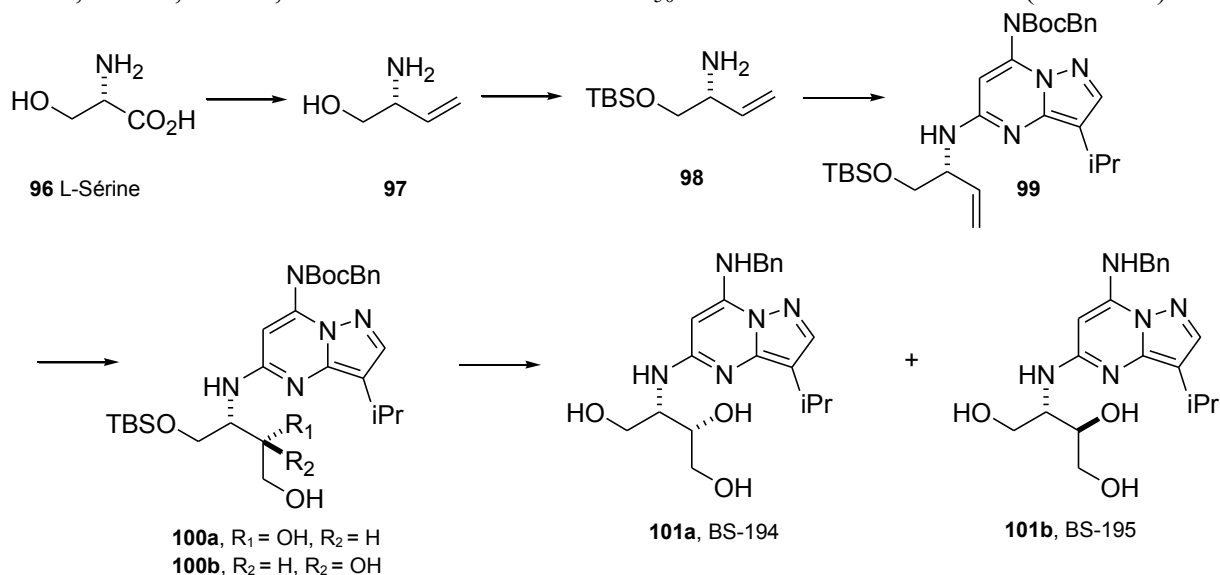
Dans certains types de cancers, la sélectivité des CDKs (*Figure 32*) est indispensable pour le processus de la tumorigénèse.<sup>151,189</sup>



*Figure 32: Structures chimiques de quelques inhibiteurs des CDKs<sup>151</sup>*

Les dérivés des S-triazines sont des inhibiteurs de kinases cycline-dépendantes.<sup>51</sup>

Le composé pyrazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine **101a** (BS-194) (*Schéma 7*) est un inhibiteur sélectif et potentiel de CDK2, CDK1, CDK5, CDK7 et CDK9 avec des  $CI_{50}$  de l'ordre du nanomolaire (*Tableau 8*).<sup>151</sup>



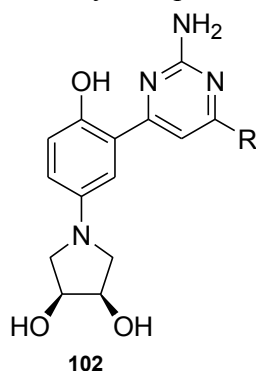
*Schéma 7: Synthèse du BS-194, inhibiteur des CDKs<sup>151</sup>*

<sup>189</sup> Ratovitski, E.; Trink, B.; Sidransky, D. *Cancer Cell* **2006**, 9 (1), 1.

Kinase	Roscovitine	101a
	CI <sub>50</sub> (μM)	CI <sub>50</sub> (μM)
CDK1	2.1	0.033
CDK2	0.1	0.003
CDK4	13.5	20
CDK5	0.16	0.03
CDK6	23.5	35.5
CDK7	0.54	0.25
CDK9	0.95	0.09

**Tableau 8:** Inhibition de l'activité des CDKs par **BS-194**<sup>151</sup>

Les 2-aminopyrimidines sont des pharmacophores qui ont une activité anticancéreuse potentielle et une activité inhibitrice sur les CDKs. Dans cette classe de composés, les (3*S*, 4*S*)-1-(3-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-hydroxyphényl)pyrrolidine-3,4-diols ont montré une bonne activité antiproliférative et une activité inhibitrice enzymatique sur CDK1 et CDK2 comme le montre le **Tableau 9**.<sup>150</sup>



Composés	R	CI <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup>		Cytotoxicité (μM) <sup>b</sup>
		CDK1	CDK2	HCT116
<b>102a</b>	Me	0.015	0.042	2.5
<b>102b</b>	Et	0.020	0.05	0.4
<b>102c</b>	<i>i</i> -Pr	0.031	0.068	1.0
<b>102d</b>	n-Hex	0.094	0.45	0.9
<b>102e</b>	Cyclopropyl	>10	>10	0.5
<b>102f</b>	Cyclopentyl	0.023	0.042	ND
<b>102g</b>	Cyclohexyl	0.045	0.052	0.4
<b>102h</b>	Cycloheptyl	0.031	0.09	0.8
<b>102i</b>	3-Pipéridinyl	0.05	0.36	0.3
<b>102j</b>	4-Pipéridinyl	0.34	0.20	>10

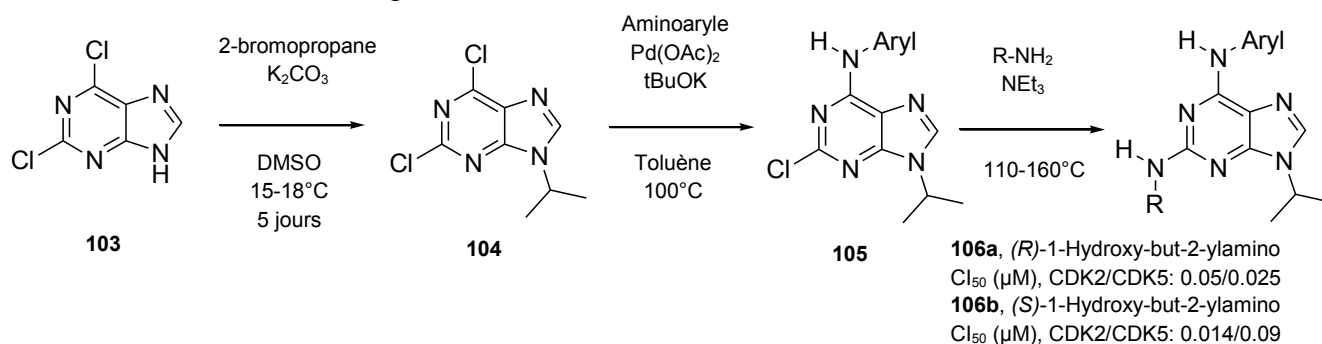


<sup>a</sup> Les valeurs en  $\mu\text{M}$  représentées correspondent à la moyenne de 3 essais.

<sup>b</sup> Les cultures cellulaires sont traitées avec les composés synthétisés à différentes concentrations pendant 48h et le nombre de cellules est mesuré. La concentration du composé ayant une activité d'inhibition de 50% sur la croissance cellulaire est déterminée.

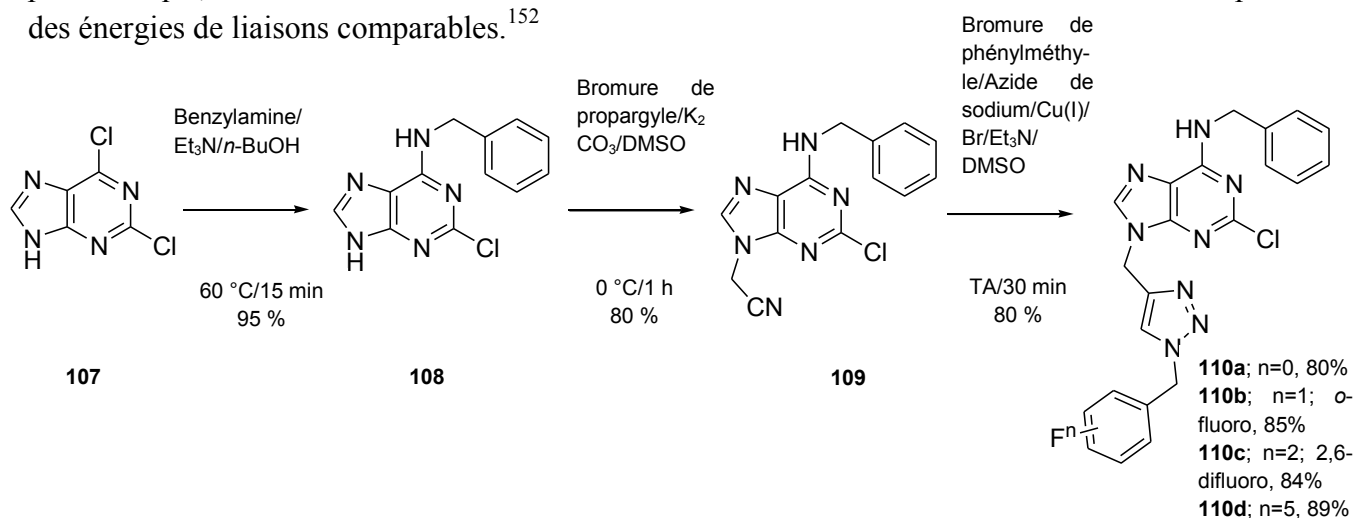
**Tableau 9:** Activités inhibitrices des (3*S*, 4*S*)-1-(3-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-hydroxyphényl)pyrrolidine-3,4-diols<sup>150</sup>

Les purines sont des squelettes de base des inhibiteurs des CDKs. Des inhibiteurs potentiels des CDKs tels que le DRF 53 ont été développés sur la base de la (*R*)-Roscovitine (6-benzylaminopurine). De même, des molécules hybrides incluant les fragments 6-aminopyridyle, 6-aminopyrimidinyne, 6-aminopyrazinyle et 6-aminopyridazinyle (**Schéma 8**), ont été révélées comme des inhibiteurs potentiels de CDK5 avec des  $\text{CI}_{50}$  comprises entre 17 et 50 nM.<sup>147</sup>



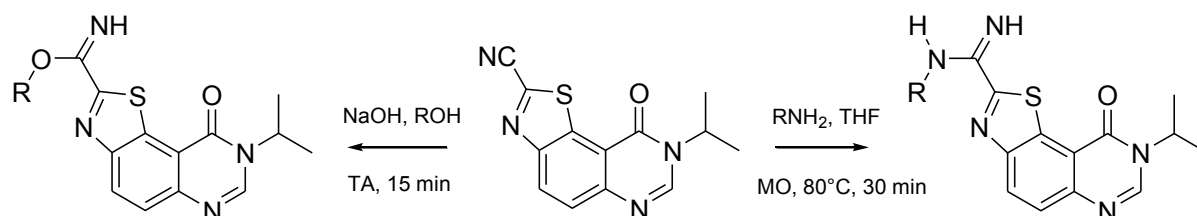
**Schéma 8:** Synthèse de purines trisubstituées actives sur CDK2 et CDK5<sup>147</sup>

Divers composés comportant des dérivés d'indoles, d'imidazoles et de purines ont été testés comme des inhibiteurs de CDK5.<sup>152</sup> Une série de triazoles *N*-fluorobenzylés possédant un noyau purine ont été synthétisés par cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par Cu(I) et ont été testés pour leurs effets neuroprotecteurs. Parmi ces triazoles, l'*o*-fluorophénylméthyl-triazole **110b** (**Schéma 9**) a un effet neuroprotecteur comparable à celui de la roscovitine **90** et du flavopiridol **91** (**Figure 32**). Les résultats de Nair *et al.* sont étayés par des travaux de modélisation moléculaire et de "docking" prédisant que, la roscovitine et le triazole **110b** se lient au site de fixation de l'ATP de CDK5/p25 avec des énergies de liaisons comparables.<sup>152</sup>



**Schéma 9:** Synthèse de triazoles *N*-fluorobenzylés comportant une purine<sup>152</sup>

Une série de dérivés 9-oxo-thiazolo[5,4-f]quinazoline-2-carbonitriles ont été synthétisés et optimisés sous irradiation micro-onde. La majorité de ces amidines et de ces imidates synthétisés sont des inhibiteurs potentiels de CDK1/GSK-3. Le dérivé **112c** est un inhibiteur potentiel à double effet sur ces 2 protéines kinases avec des valeurs de  $CI_{50}$  respectives de 0.15 et 0.13  $\mu\text{M}$ . La molécule de référence de ces composés est la (*R*)-Roscovitine qui a une activité inhibitrice sur CDK1/cycline B-CDK5/p25-GSK-3 $\alpha/\beta$  avec des  $CI_{50}$  respectives de 0.45, 0.16 et 130  $\mu\text{M}$ .<sup>155</sup>



**112a**, R = *i*Pr (40%);  $CI_{50}$  (CDK1/GSK-3): 5.2/0.26  $\mu\text{M}$   
**112b**, R = Bu (90%);  $CI_{50}$  (CDK1/GSK-3): 2.4/0.28  $\mu\text{M}$   
**112c**, R =  $\text{CH}_2\text{-Ph}$  (90%);  $CI_{50}$  (CDK1/GSK-3): 0.15/0.13  $\mu\text{M}$

**111** **113a**, R =  $\text{CH}_2\text{-Ph}$  (53%);  $CI_{50}$  (CDK1/CDK5/GSK-3): 9/>10/  
 0.52  $\mu\text{M}$   
**113b**, R =  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$  (40%);  $CI_{50}$  (CDK1/CDK5/GSK-  
 3): 10/4/0.56  $\mu\text{M}$

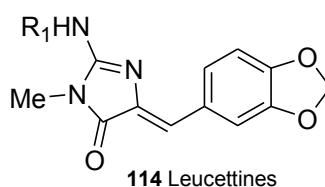
*Schéma 10: Synthèse des 9-oxo-thiazolo[5,4-f]quinazoline-2-carbonitriles*<sup>155</sup>

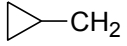
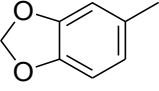
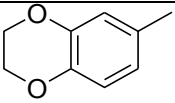
#### 1.5.12.2.2 CLK1 et DYRK1A

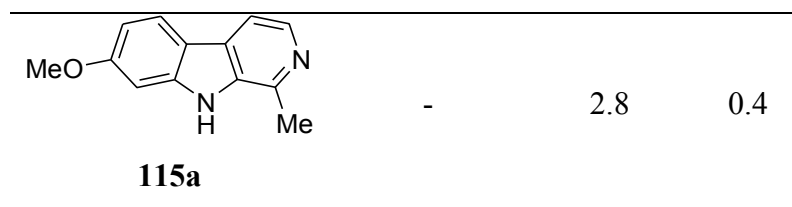
Les inhibiteurs de DYRK1A inhibent aussi les CLKs du fait de la proximité structurale de ces deux protéines.<sup>154</sup>

Par exemple, l'harmine **115a** (*Tableau 10*) a non seulement été identifiée comme un inhibiteur de CLK1 mais aussi comme un inhibiteur des DYRKs, avec des valeurs de  $CI_{50}$  comprises entre 0.03 et 0.35  $\mu\text{M}$  pour DYRK1A; pour DYRK2, son potentiel inhibiteur est réduit de 50 fois.<sup>149,154</sup>

Les Leucettines, un groupe d'aminoimidazolinones provenant d'un produit naturel de l'éponge de mer (leucettamine B) développées par notre laboratoire avec l'équipe de Laurent Meijer, sont des inhibiteurs de DYRK1A et de CLK1 (*Tableau 10*).<sup>3</sup>

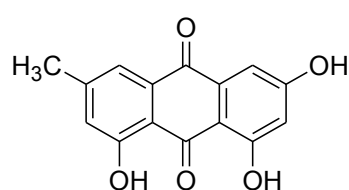


Leucettines	R <sub>1</sub>	DYRK1A	CLK1
<b>114a</b>	Me <sub>2</sub> CH	0.39	0.26
<b>114b</b>	Me <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	0.17	0.12
<b>114c</b>	 -CH <sub>2</sub>	0.2	0.13
<b>114d</b>		0.4	0.16
<b>114e</b>		0.22	0.22

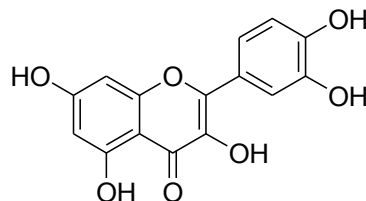


**Tableau 10:** Leucettines, inhibitrices de *DYRK1A* et *CLK1*<sup>154</sup>

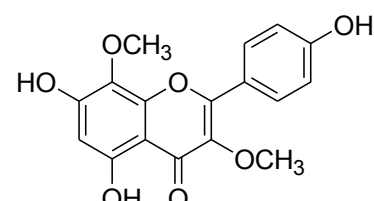
D'autres composés hétérocycliques (quinones, flavonoïdes) extraits de plantes et de champignons ont été aussi identifiés comme étant des inhibiteurs de *DYRK1A* et de *CLK1* (**Figure 33**).<sup>154</sup>



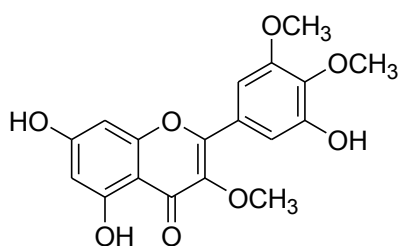
**116** *DYRK1A*,  $Cl_{50}$  = 4.2  $\mu$ M  
*CLK1A*,  $Cl_{50}$  = 6.1  $\mu$ M



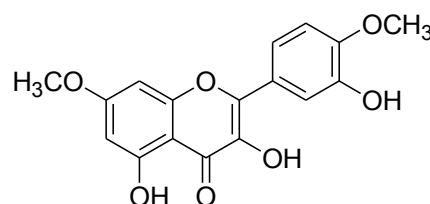
**117a** *DYRK1A*,  $Cl_{50}$  = 0.37  $\mu$ M  
*CLK1A*,  $Cl_{50}$  = 0.27  $\mu$ M



**117b** *DYRK1A*,  $Cl_{50}$  = 8.6  $\mu$ M  
*CLK1A*,  $Cl_{50}$  = 3.1  $\mu$ M



**117c** *DYRK1A*,  $Cl_{50}$  = 7.1  $\mu$ M  
*CLK1A*,  $Cl_{50}$  = 5.2  $\mu$ M

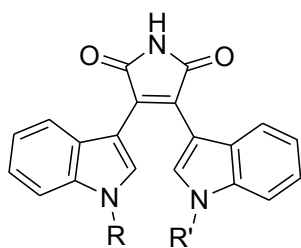


**117d** *DYRK1A*,  $Cl_{50}$  = 1.7  $\mu$ M  
*CLK1A*,  $Cl_{50}$  = 2  $\mu$ M

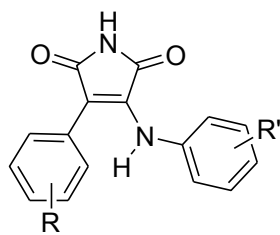
**Figure 33:** Composés hétérocycliques, inhibiteurs de *DYRK1A* et *CLK1*<sup>154</sup>

### 1.5.12.2.3 GSK-3

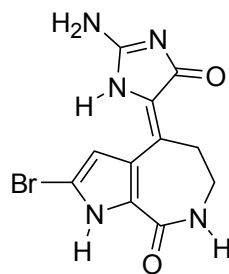
La recherche des inhibiteurs de GSK-3 est activement poursuivie par les laboratoires pharmaceutiques et académiques. L'approche la plus fréquente pour la découverte des inhibiteurs de GSK-3 est basée sur les criblages dont le but est de trouver des « hits » ayant d'autres profils pharmacologiques. C'est le cas de l'hyménialdisine, des paullones, des indrubines, des maléimides, des thiadiazolidinones 2,4-disubstituées et des thiazoles qui sont des inhibiteurs de kinases (**Figure 34**).<sup>148</sup> Parmi la grande diversité des composés chimiques ayant une inhibition sur GSK-3, les thiadiazolidinones 2,4-disubstituées sont les premiers composés inhibiteurs de GSK-3 non compétitifs de l'ATP. Ces composés sont d'un grand intérêt car ils sont sélectifs et donc, n'ont pas d'activité inhibitrice sur d'autres kinases comme les PKA, PKC, CK-2 et CDK1/cycline B.<sup>148</sup>



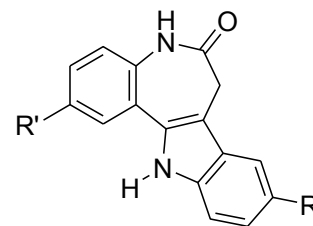
118 Bis-indole-maléimides



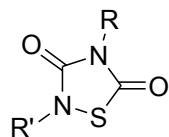
119 Anilino-maléimides



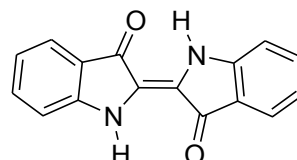
120 Hyménialdisine



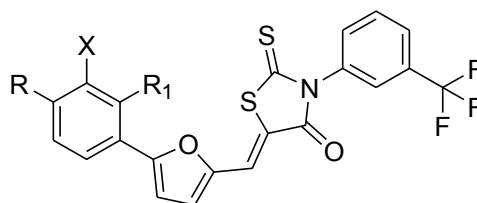
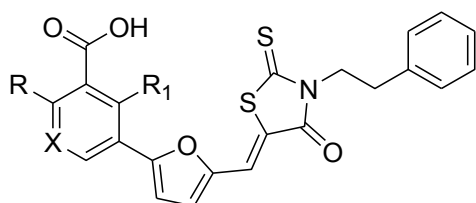
121 Paullones



122 Thiadiazolidinones  
2,4-disubstituéés



123 Indirubine

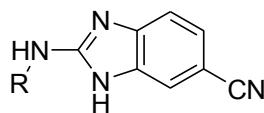


124 Dérivés de thiazoles

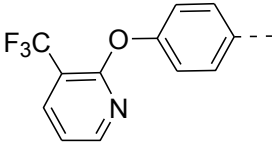
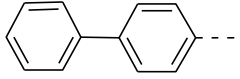
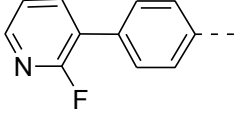
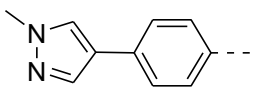
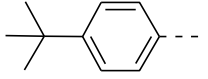
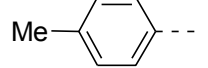
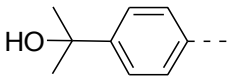
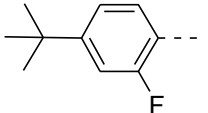
Figure 34: Inhibiteurs usuels de GSK-3<sup>148</sup>

#### 1.5.12.2.4 CK1

De petites molécules modulatrices spécifiques et potentielles de la famille des CK1 sont des outils cruciaux pour déterminer leurs rôles respectifs *in vivo* et pour améliorer les stratégies thérapeutiques courantes qui ciblent le cancer humain. Le pyrvinium, une drogue anthelminthique, a été identifiée comme un activateur potentiel et spécifique de CK1 $\alpha$  qui inhibe la voie de signalisation de Wnt/ $\beta$ -caténine et diminue la viabilité cellulaire.<sup>158</sup> Par ailleurs, le PF-670462, qui inhibe CK1 $\delta/\epsilon$  avec une grande potentialité et sélectivité, a présenté une faible activité sur les cellules cancéreuses en dépit du fait qu'il soit un inhibiteur potentiel de la voie de signalisation de Wnt. Les 2-phénylamino-6-cyano-1*H*-benzimidazoles sont des inhibiteurs potentiels et sélectifs de CK1 $\gamma$  (Tableau 11).<sup>158</sup>



125

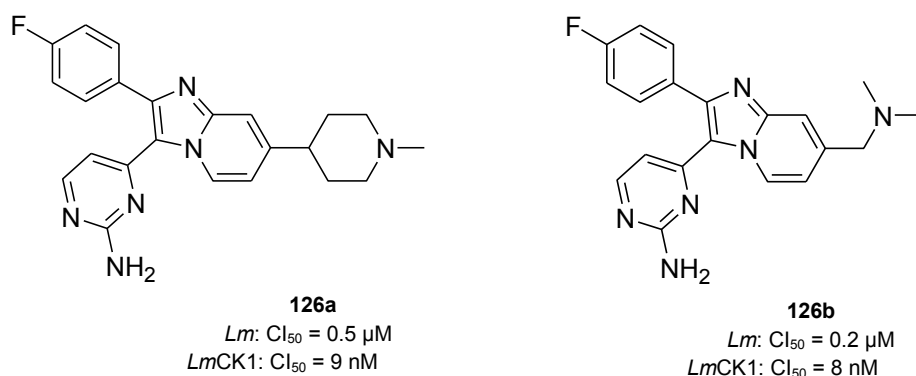
Composés	R	CK1 $\gamma$ <sup>a</sup>	CK1 $\alpha$ <sup>a</sup>	CK1 $\delta$ <sup>a</sup>
		CI <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CI <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CI <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
125a		0.14	12.1	5.77
125b		0.1	5.49	2.18
125c		0.03	4.67	1.63
125d		0.05	3.54	1.08
125e		0.03	7.58	2.62
125f		0.06	19.7	3.61
125g		0.02	9.18	2.32
125h		0.08	ND <sup>b</sup>	2.18

<sup>a</sup> Inhibition de l'activité des kinases

<sup>b</sup> Non déterminé

**Tableau 11:** Les 2-phénylamino-6-cyano-1H-benzimidazoles en tant qu'inhibiteurs potentiels et sélectifs de CKI $\gamma$ <sup>158</sup>

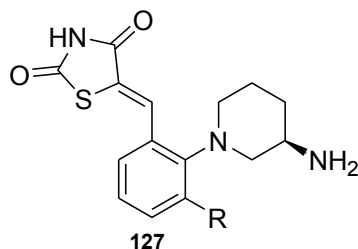
Allocco *et al.* ont identifié plusieurs imidazopyridines comme des inhibiteurs de LmCK1. Les composés **126a** et **126b** (**Figure 35**) ont une activité inhibitrice de l'ordre du submicromolaire sur *L. major* et ne sont pas cytotoxiques sur les cellules Hela (CI<sub>50</sub> > 100  $\mu$ M).<sup>12</sup>



**Figure 35:** Dérivés d'imidazopyridines actifs contre LmCK1<sup>12</sup>

#### 1.5.12.2.5 PIM

Les benzylidène-1,3-thiazolidin-2,4-diones sont des inhibiteurs potentiels et sélectifs des protéines kinases PIM-1, PIM-2 et PIM-3 (*Tableau 12*).<sup>172</sup>

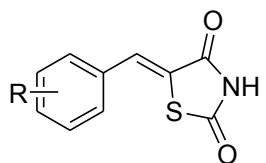


Composés	R <sub>2</sub>	PIM-1	PIM-2	PIM-3	Stabilité microsomale	Solubilité	hERG
<b>127a</b>	H	0.10	1.20	0.24	< 4.8	782	> 30
<b>127b</b>	Cl	0.02	0.31	0.02	8.8	527	> 30
<b>127c</b>	Br	0.01	0.15	0.01	< 4.8	> 720	> 30
<b>127d</b>	OMe	0.02	0.32	0.01	3.9	> 1000	> 30
<b>127e</b>	OEt	0.01	0.16	0.006	12.1	> 1000	> 30
<b>127f</b>	<i>i</i> -BuO	0.008	0.14	< 0.003	6.9	337	23
<b>127g</b>	<i>i</i> -PrO	< 0.004	0.05	< 0.003	< 4.8	378	> 30
<b>127h</b>	Ph	< 0.003	0.15	0.009	< 4.8	263	> 30
<b>127i</b>	4-Pyridyl	0.004	0.69	0.038	-	142	> 30

Tests réalisés avec [ATP] = 5 mM (CI<sub>50</sub> en μM), stabilité microsomale du rat (CI<sub>int</sub>, μL/min/mg), solubilité aqueuse (μM), inhibition du canal potassique cardiaque hERG (CI<sub>50</sub> en μM)

**Tableau 12:** Quelques exemples de composés testés sur les kinases PIM<sup>172</sup>

Les protéines kinases PIM sont couramment surexprimées dans le cancer de la prostate et dans certaines formes de leucémies et de lymphomes. Les 5-arylidène-2,4-thiazolidinediones **128** (*Figure 36*) ont été identifiées comme des composés inhibiteurs de Pim-1 et sont connues pour atténuer l'autophosphorylation de Pim-1 dans les cellules saines.<sup>126</sup>

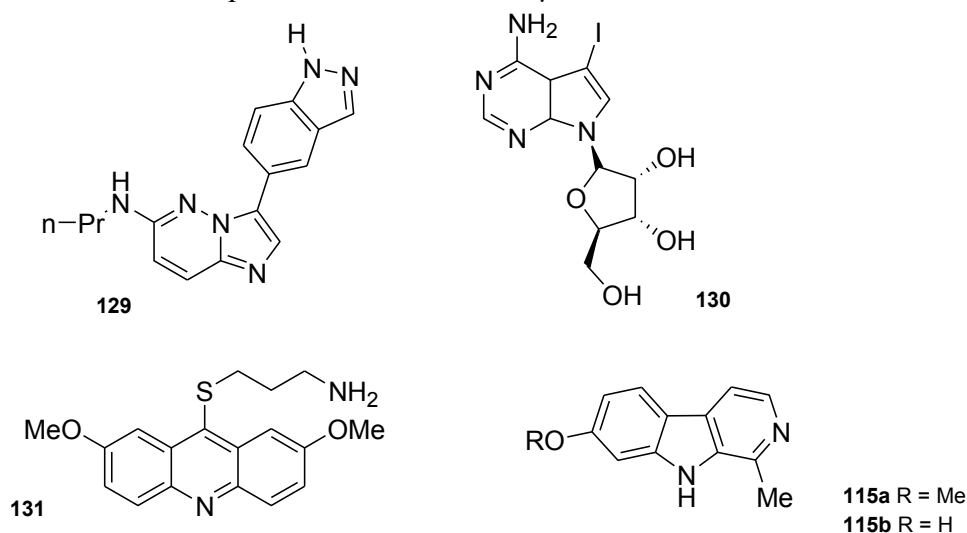


**128(a-b)** R = 3-CF<sub>3</sub>, 4-BuO

*Figure 36: Inhibiteurs de Pim-1*<sup>126</sup>

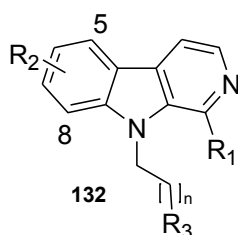
### 1.5.12.2.6 Haspin

Les inhibiteurs de la kinase Haspin peuvent permettre l'élucidation des rôles cellulaires de cette protéine et peuvent avoir un effet thérapeutique sur le cancer. La molécule CHR-6494 **129** (*Figure 37*) inhibe Haspin et présente une activité antitumorale sur des xénogreffes de modèles murins. De même, la 5-iodotubercidine **130** (*Figure 37*) est un inhibiteur potentiel de Haspin.<sup>149</sup> La méthode FRET a été utilisée pour identifier le dérivé d'acridine **131** (LDN-192960) (*Figure 37*) comme un autre inhibiteur potentiel de Haspin avec une CI<sub>50</sub> de 0.01 μM. Ce test a aussi permis la découverte des β-carbolines telles que l'harmine **115a** et l'harmol **115b** (*Figure 37*) qui se sont révélées comme des inhibiteurs potentiels de Haspin avec des CI<sub>50</sub> respectives de 0.59 et 0.77 μM.<sup>149</sup>



*Figure 37: Inhibiteurs de Haspin identifiés par la méthode FRET*<sup>149</sup>

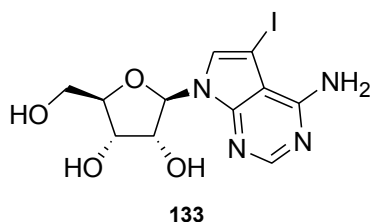
Dans cette même optique, Cuny et *al.* ont synthétisé une autre série de β-carbolines qui inhibent la kinase Haspin (*Tableau 13*), en développant une RSA complète combinée à de la modélisation moléculaire et du « docking ».<sup>149</sup>



Composé	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	n	Haspin, CI <sub>50</sub> (μM)
<b>132a</b>	Me	7-OMe	NH <sub>2</sub>	3	0.17
<b>132b</b>	Me	7-OH	NH <sub>2</sub>	3	0.16
<b>132c</b>	CF <sub>3</sub>	7-OMe	NH <sub>2</sub>	3	0.10
<b>132d</b>	CF <sub>3</sub>	7-OH	NH <sub>2</sub>	3	0.22

**Tableau 13:** Détermination de CI<sub>50</sub> pour l'inhibition de Haspin<sup>149</sup>

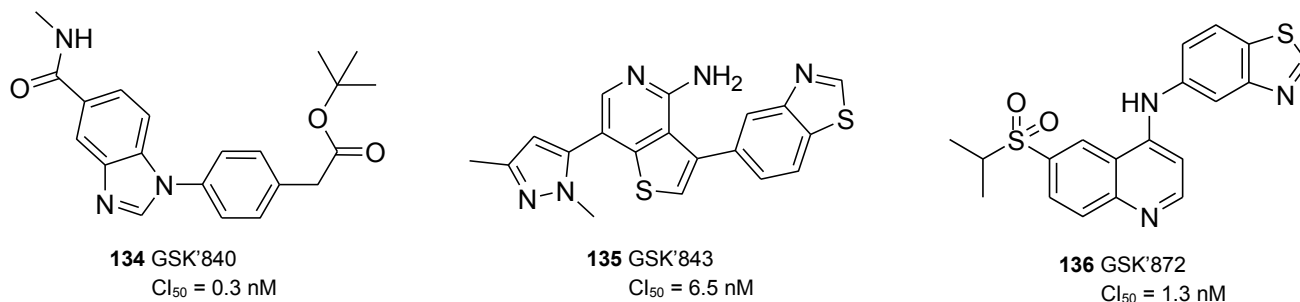
Le 5-ITu ou 5-iodo-7-β-D-ribofuranosyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine (**Figure 38**) est non seulement un inhibiteur de l'adénosine kinase mais aussi un inhibiteur potentiel et sélectif de la kinase Haspin *in vitro*.<sup>173</sup>



**Figure 38:** Structure chimique du 5-ITu<sup>173</sup>

#### 1.5.12.2.7 RIPKs ou RIPs

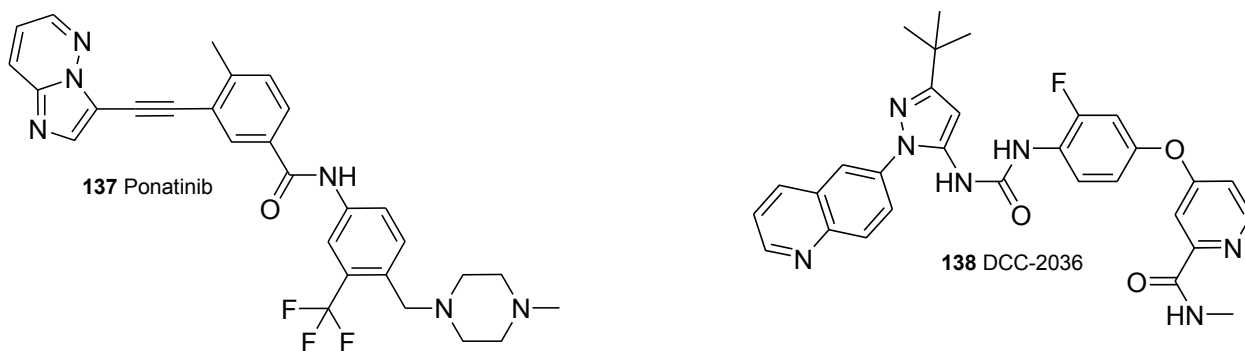
Les inhibiteurs de RIP3 ont la capacité de protéger les cellules d'un grand nombre de stimuli comparativement aux inhibiteurs de RIP1. Trois molécules interagissent avec RIPK3 (ou RIP3) pour activer la caspase 8 (Casp8) *via* RIP1 qui assemble le complexe formé par l'ensemble Casp8-FADD-cFLIP indépendant des activités pro-nécrotiques des kinases. Chacune de ces molécules déclenche l'apoptose à des concentrations très élevées (**Figure 39**).<sup>175</sup>



**Figure 39:** Inhibiteurs de RIPK3<sup>175</sup>

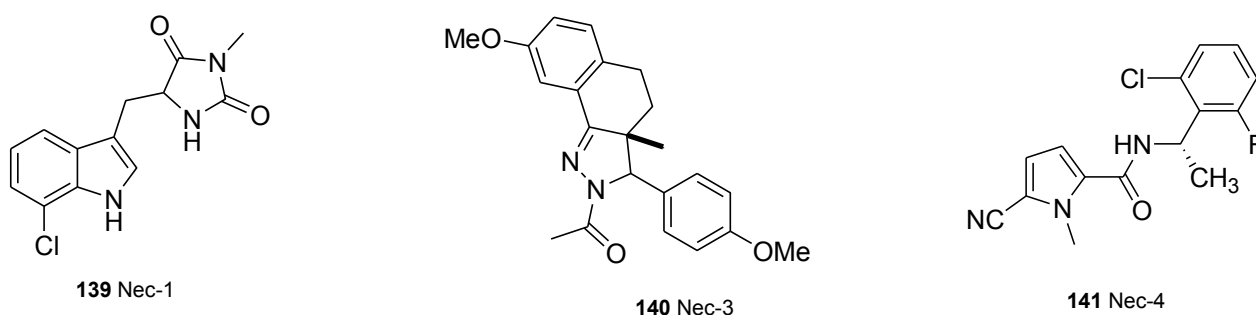
Le ponatinib et le DCC-2036 (Rebastinib) (**Figure 40**) sont les premiers inhibiteurs du panel RIPK1/RIPK2/RIPK3. Ces molécules inhibent efficacement la nécroptose provoquée par RIPK1 et RIPK3.<sup>174</sup>





**Figure 40:** Inhibiteurs de RIPK1 et RIPK3<sup>174</sup>

Des analogues du ponatinib appelées nécrostatines (Nec) et développées par Najjar *et al.* inhibent uniquement RIPK1 (**Figure 41**).<sup>174</sup>

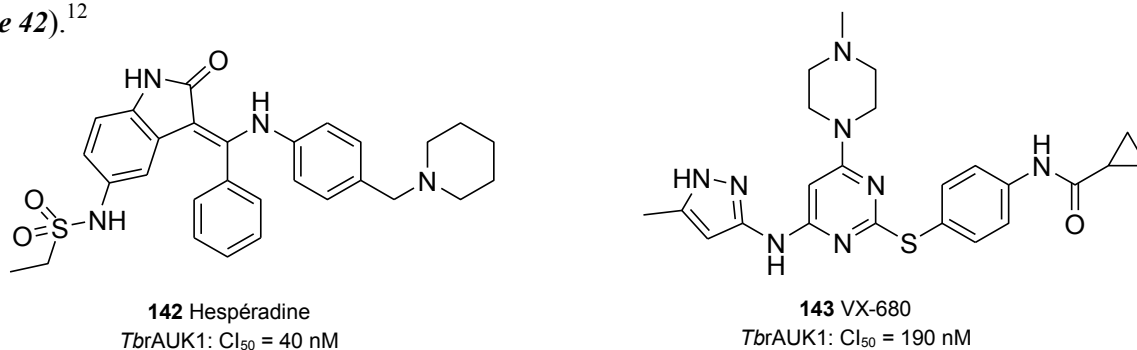


**Figure 41:** Analogues du ponatinib<sup>174</sup>

#### 1.5.12.2.8 Aurora

Un inhibiteur de la kinase Aurora, le VX-680/MK-0457 **143** est un inhibiteur multi-kinases qui inhibe également le mutant T315I et dont le mode de liaison échappe aux mutations et permet ainsi une utilisation à succès de l'imatinib chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique.<sup>179</sup>

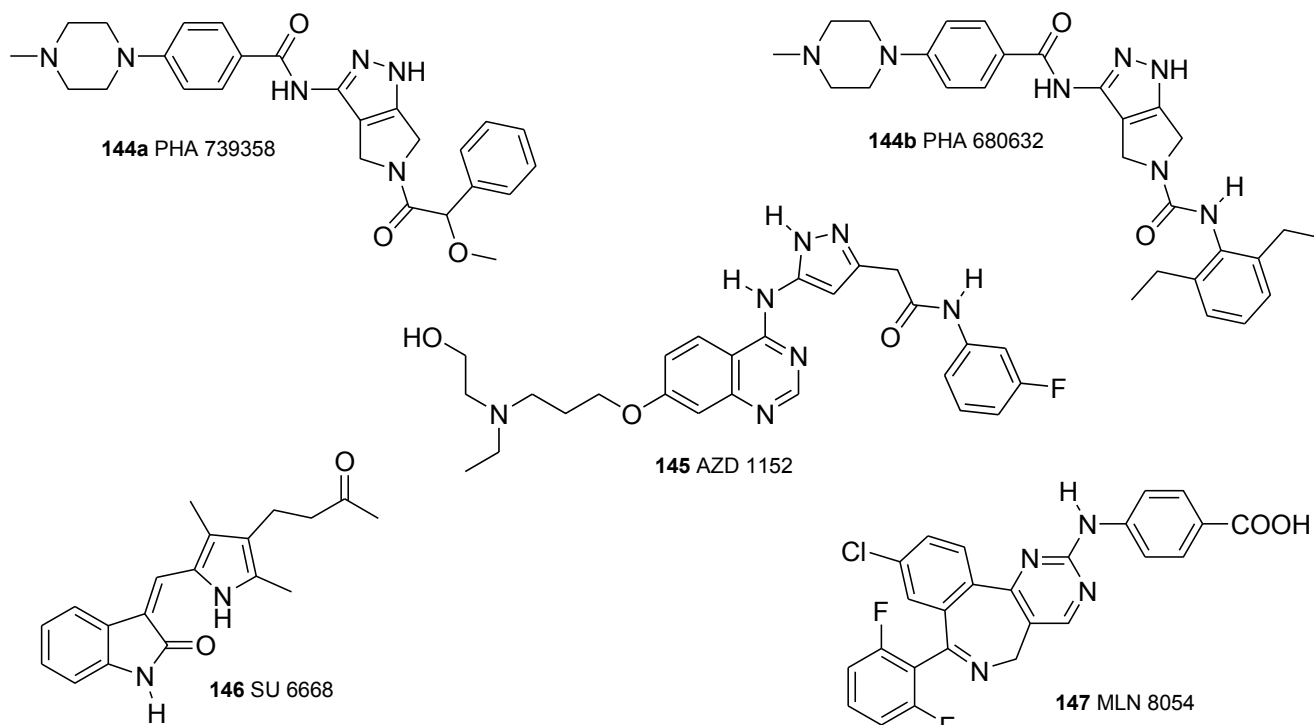
Ces kinases utilisées comme cibles thérapeutiques, ont mené à divers inhibiteurs faisant l'objet de tests cliniques contre le cancer. *Trypanosoma brucei* exprime 3 kinases Aurora et la kinase *TbAUK1* a été identifiée comme un paralogue de la kinase Aurora et inhibe la division nucléaire, la cytokinèse et la croissance parasitaire. De plus, *TbAUK1* est nécessaire pour l'infection des souris et a été inhibée par les inhibiteurs de la kinase Aurora humaine que sont l'hésperadine et le VX-680 (**Figure 42**).<sup>12</sup>



**Figure 42:** Inhibiteurs de la kinase Aurora<sup>12</sup>

L'inhibition des kinases Aurora, par des inhibiteurs puissants et sélectifs, aboutit à la formation de cellules anormales qui sont éliminées par apoptose. Pinel *et al.* ont étudié le rôle, l'action

anticancéreuse et la tolérance de certains inhibiteurs de Aurora qui peuvent être administrés per os ou par voie intraveineuse. Ce sont les composés MLN 8054, AZD 1152, PHA 739358, SU 6668, AT 9283 et ZM 447439 (**Figure 43**).<sup>177</sup>



**Figure 43:** Autres inhibiteurs des kinases Aurora<sup>177</sup>

Comme énoncé dans l'introduction générale, l'avant-dernier point des généralités porte sur la technologie micro-onde qui a été employée dans plusieurs étapes de synthèse des composés décrits dans les *chapitres II, III* et *IV* de nos travaux de recherche.

## I.6 Les micro-ondes

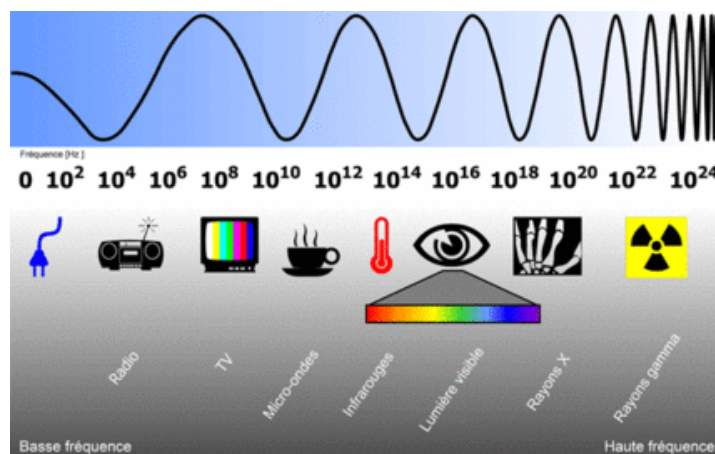
### I.6.1 Description des micro-ondes

#### I.6.1.1 Historique

Le développement de la technologie micro-onde a été stimulé pendant la seconde guerre mondiale, lorsque le magnétron a été conçu pour générer une fréquence fixée des micro-ondes pour les dispositifs RADAR. Au cours de l'expérience des ondes RADAR, Percy LeBaron Spencer a découvert par sérendipité que l'énergie micro-onde pouvait réchauffer ou cuire des aliments. De plus amples recherches ont montré que les micro-ondes pouvaient encore plus augmenter la température interne des aliments comparativement aux fours conventionnels. Le premier four micro-onde a été ainsi commercialisé en 1954 pour un usage domestique.<sup>190,191</sup>

#### I.6.1.2 Définition

Une micro-onde est une forme d'énergie électromagnétique qui se situe à la fin de la fréquence la plus basse du spectre électromagnétique, et qui est localisée dans les zones de fréquences comprises entre  $3 \cdot 10^2$  et  $3 \cdot 10^5$  MHz (*Figure 44*). Cette zone de l'énergie électromagnétique n'affecte pas la structure moléculaire mais seulement la rotation moléculaire.<sup>190</sup>



*Figure 44: Zone de fréquences (en Hz) des micro-ondes*<sup>192</sup>

Les micro-ondes sont une source d'énergie puissante et fiable qui peuvent être appliquées à de nombreux domaines.<sup>193,194</sup> Dans l'énergie micro-onde, le champ électrique transfère l'énergie à la substance et les interactions du champ magnétique n'affectent pas la structure des molécules organiques (*Figure 45*). En effet, l'énergie des photons dans les micro-ondes (0.037 kcal/mol) est très basse comparativement à l'énergie (80-120 kcal/mol) nécessaire à la rupture de liaisons moléculaires. L'onde électromagnétique se propage dans le vide à la vitesse de la lumière (*Figure 45*).

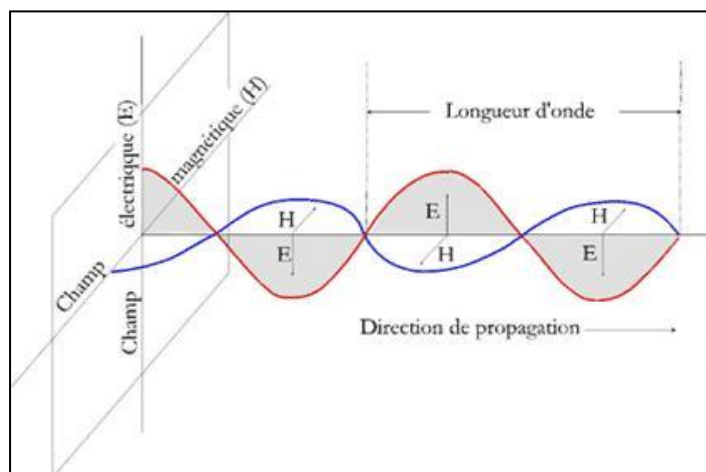
<sup>190</sup> Neas, E. D.; Collin, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1988**, No. ch. 2, 7.

<sup>191</sup> Mingos, D. M. P.; Baghurst, D. R. *Am. Chem. Soc.* **1997**, ch. 1, 3.

<sup>192</sup> <http://www.savoirs.essonne.fr/sections/histoires/la-grande-famille-des-ondes-electromagnetiques/>. October 03, 2015.

<sup>193</sup> Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Ducan, S. M.; Mjetich, G. *Tetrahedron Lett* **1986**, 27, 4945.

<sup>194</sup> Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldiesera, L.; Laberge, L.; Roussel, J. *Tetrahedron Lett* **1986**, 27, 279.



**Figure 45:** Sens de propagation de l'onde électromagnétique<sup>195</sup>

Le chauffage par micro-ondes est fondamentalement différent de la spectroscopie à micro-ondes qui est un phénomène quantique où les photons d'une certaine énergie et, par conséquent, les fréquences excitent des niveaux de rotation des molécules en phase gazeuse. L'absorption des micro-ondes par les liquides et les solides, bien qu'elle soit une fonction de la fréquence, est considérée comme un comportement de la matière dans le champ électrique classique.<sup>196</sup>

### I.6.1.3 Avantages

Les réacteurs micro-ondes offrent aux chimistes organiciens de la synthèse, un champ d'exploration originale pour exprimer leur créativité scientifique, tester de nouvelles méthodes et pour développer de nouveaux procédés. Un composé, en lieu et place d'être synthétisé sur plusieurs heures ou jours, peut être synthétisé potentiellement en quelques minutes grâce à l'usage de cette technologie d'irradiation micro-onde. En effet, les synthèses sous irradiations micro-ondes peuvent effectivement être appliquées à tout schéma de synthèse en favorisant des réactions rapides, une amélioration des rendements et une pureté accrue des produits. De plus, les micro-ondes créent de nouvelles possibilités pour améliorer les transformations chimiques car elles peuvent directement transférer l'énergie aux espèces réactives. Un autre avantage des micro-ondes est la possibilité d'améliorer les réactions « froides » où l'énergie est directement appliquée aux réactifs et le chauffage minimisé est favorable à la synthèse de produits thermolabiles (dans la recherche des protéomes et des génomes, par exemple). En 1986, les deux premiers articles sur les effets bénéfiques des micro-ondes en Chimie Organique, ont été publiés.<sup>190,191</sup> Sur la base d'un grand nombre de travaux menés durant ces dernières décennies, il a été prouvé que les réactions réalisées sous irradiations micro-ondes pourraient être 1000 fois plus rapides que celles réalisées au chauffage classique.<sup>193,194,197,198</sup>

<sup>195</sup> <http://www.cala.asso.fr/Spectroscopie-formation-des-raies.html>. October 03, 2015.

<sup>196</sup> Nikolai, G. *Manuscr. Util. L'irradiation Micro-Onde Dans Synthèse Org.* 2013, Université Nationale de Kharkiv.

<sup>197</sup> Mingos, D. M. P.; Baghurst, D. R. *Chem Soc Rev* 1991, No. 20.

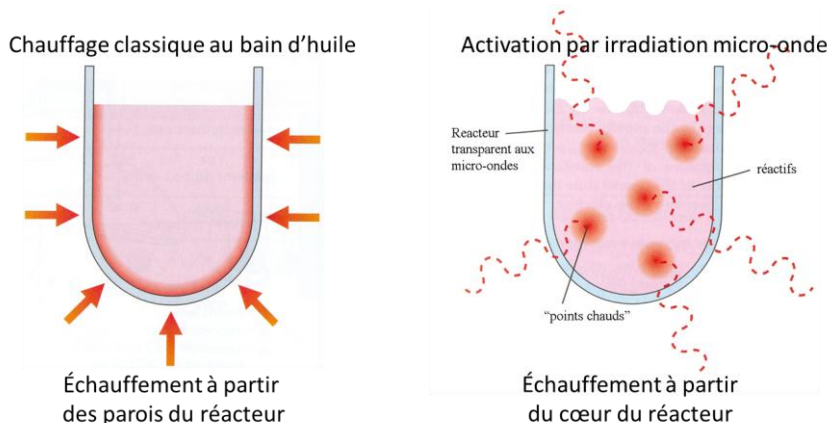
<sup>198</sup> Langa, F.; De La Cruz, P.; De La Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Diez-Barra, E. *Contemp Org Synth* 1997, 4, 373.

### I.6.1.4 Différences entre le chauffage classique et le chauffage aux micro-ondes

Le mode de propagation de l'énergie produite est la différence qui réside entre le chauffage classique au bain d'huile et le chauffage aux micro-ondes.

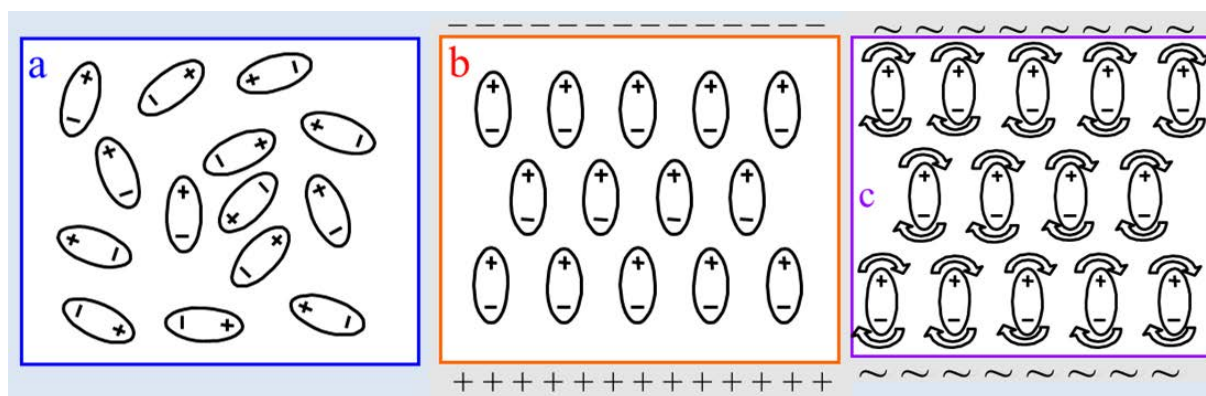
Dans le chauffage classique ou chauffage par conduction, la chaleur traverse au préalable les parois du réacteur avant d'atteindre le solvant et les réactifs et avant d'être transmise à la substance à irradier. Cette méthode est lente et inefficace pour le transfert d'énergie car elle est tributaire de la conductivité thermique des différents matériaux présents dans le milieu réactionnel (**Figure 46**).

Dans le chauffage aux micro-ondes, les molécules présentes dans le milieu réactionnel sont directement irradiées par les micro-ondes et l'élévation de la température est plus rapide car le procédé ne dépend pas de la conductivité thermique. Ce type de chauffage permet un contrôle de la température (**Figure 46**).



**Figure 46:** Comparaison du mode de propagation de l'énergie (chauffage classique - irradiations micro-ondes)

L'élévation de la température, à l'origine de l'interaction onde - matière, est due à la transformation d'une partie de l'énergie contenue dans l'onde électromagnétique en énergie calorifique. Les molécules polaires ont des orientations aléatoires en l'absence de l'action d'un champ électromagnétique (**Figure 47, Cas a**). À contrario, dans un champ électromagnétique continu, les dipôles s'orientent dans le sens du champ, (**Figure 47, Cas b**). Ceux-ci changent d'orientation à chaque alternance du champ, avec un champ électromagnétique alternatif (**Figure 47, Cas c**).<sup>199</sup>



**Figure 47:** Phénomène de relaxation (polarisation-dépolarisation)<sup>199</sup>

<sup>199</sup> Document PIRSEN du CNRS. Util. Micro-Ondes Pour Synthèse Org. Lab. 1992.

### I.6.1.5 Modes d'irradiation

Les 2 principaux types d'applicateurs sont le « monomode » et le « multimode ».

Les applicateurs multimodes sont des micro-ondes à usage domestique dont l'irradiation n'est pas homogène. Les applicateurs monomodes permettent une irradiation homogène et focalisée sur l'échantillon à irradier. Dans ceux-ci, il n'y a qu'un seul mode de propagation de l'onde car le réacteur est directement placé dans le guide d'onde conçu à cet effet. Les résultats sont plus facilement reproductibles dans les applicateurs monomodes.

Dans les applicateurs monomodes, la puissance requise par l'utilisateur est la puissance réelle de l'onde émise par le magnétron. Ce sont des systèmes à onde à amplitude constante et sont les seuls dispositifs qui offrent une homogénéité optimale au niveau du champ produit et du contrôle de la puissance émise par le magnétron et reçue par l'échantillon.<sup>200</sup>

### I.6.1.6 Appareillage

Pour nos travaux de thèse, nous avons utilisé les 2 réacteurs micro-ondes qui sont respectivement le Monowave<sup>®</sup> 300 de marque Anton Paar et l'Explorer<sup>®</sup> 24 de marque CEM (*Figure 48*).

Le réacteur micro-onde Monowave<sup>®</sup> 300 a été développé par la société Anton Paar GmbH, en coopération avec le Laboratoire Christian Doppler pour la Chimie Micro-onde (CDLMC), à l'Université Karl-Franzens Graz (Autriche). Les réactions sous irradiations micro-ondes ont été principalement faites à l'aide de ce four micro-onde, dans un réacteur en verre borosilicaté (10 mL ou 30 mL) pour des réactions à petite échelle (de 2 mL à 20 mL), de géométrie adaptable à la cavité du four et surmonté d'une bague de sécurité ou « snap-cap ». Le four comprend une cavité micro-onde monomode qui opère à une fréquence de 2.45 GHz sous une puissance d'irradiation continue comprise entre 0 et 850 W. La température de réaction dans la cavité est mesurée avec un capteur IR et le système informatique de pilotage du four micro-onde régule la température et le temps d'irradiation présélectionnés. À la fin de l'irradiation, le refroidissement du réacteur en verre est effectué par un jet d'air comprimé. Toutes les expériences sont faites sous agitation magnétique (entre 0 et 1200 rpm). La température programmée est atteinte avec une rampe de montée en température de 2 min et la puissance d'irradiation choisie reste constante pour maintenir le mélange réactionnel à une température constante. La température d'irradiation est contrôlée grâce à une sonde infrarouge mesurant la température interne de réaction pouvant atteindre 300 °C et le temps de réaction global inclut la rampe de montée en température. Le contrôle de la pression pouvant atteindre 30 bar se fait par le biais d'un piston hydraulique incorporé dans un couvercle pivotant. Les paramètres de l'irradiation micro-onde sont contrôlés par le logiciel Monowave<sup>®</sup> 300 du four.

L'Explorer<sup>®</sup> 24 de marque CEM est un four micro-onde monomode à onde focalisée, adapté à la synthèse organique et équipé d'un passeur automatique de 24 échantillons. L'asservissement de la puissance du four peut être réalisé de manière continue de 0 à 300 W. Ainsi, le four peut être asservi en puissance, en température ou en pression. La cavité peut être adaptée à des synthèses sous pression effectuées dans des tubes en verre ou réacteurs de 4 à 35 mL, résistant à une pression (maximale) de 30 bar. Les expériences peuvent être conduites en « mode ouvert » (dans des ballons usuels) ou en « mode fermé » (dans des réacteurs en verre surmontés d'une bague de sécurité).

---

<sup>200</sup> Thèse Ludovic PAQUIN. N° ordre: 3037. August 31, 2004.



Figure 48: Fours Anton Paar Monowave<sup>®</sup> 300 (à gauche) et CEM Explorer<sup>®</sup> 24 (à droite)

## I.6.2 Application des micro-ondes

### I.6.2.1 Synthèses

#### I.6.2.1.1 Avec solvant

Différentes conditions de réactions peuvent être utilisées avec succès sous irradiation micro-onde. En 1992, Yu *et al.* ont ainsi amélioré le temps d'hydrolyse des peptides, de 24h en conditions classiques à 6 min sous irradiation micro-onde (*Schéma 11*).

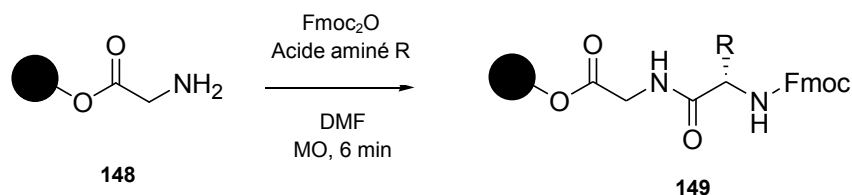


Schéma 11: Synthèse de peptides

L'irradiation micro-onde a été utilisée pour faciliter des réarrangements sigmatropiques. Les réarrangements de type Claisen ont été améliorés sur phase solide couplée au chauffage micro-onde (*Schéma 12*).

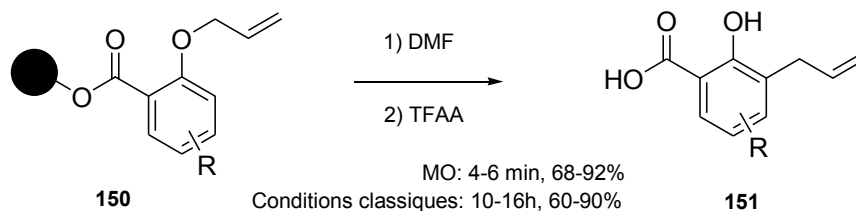


Schéma 12: Réarrangement de Claisen sous irradiations micro-ondes

Avec l'irradiation micro-onde, l'acétoacétylation du support solide « polystyrène de Wang » (PS-Wang) avec un  $\beta$ -cétoester fonctionnalisé, suivie d'une condensation de Knoevenagel avec un aldéhyde, a permis d'accéder à des énones en moins d'une heure (*Schéma 13*).<sup>201</sup>

<sup>201</sup> Strohmeier, G. A.; Kappe, C. O. *J Comb Chem* **2002**, *4*.

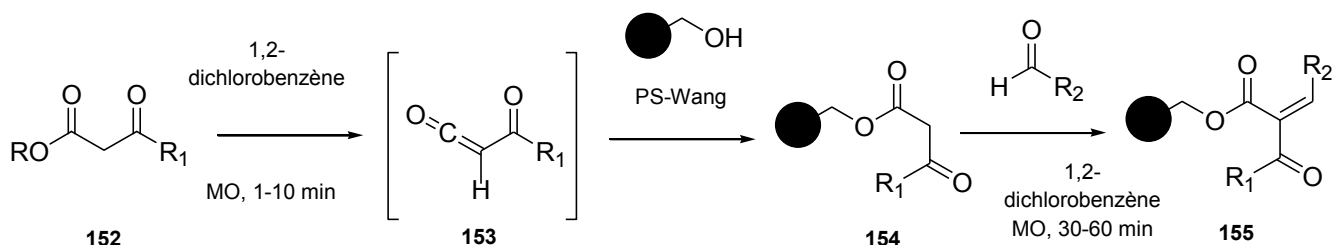


Schéma 13: Synthèse d'énones

Glass et Combs ont effectué une synthèse facile d'urée substituée par un fragment biaryle grâce à la mise en place successive d'une réaction de couplage C-C du type Suzuki, d'une activation du linker via une *N*-alkylation et d'un clivage avec la DIPA (Schéma 14).<sup>202</sup>

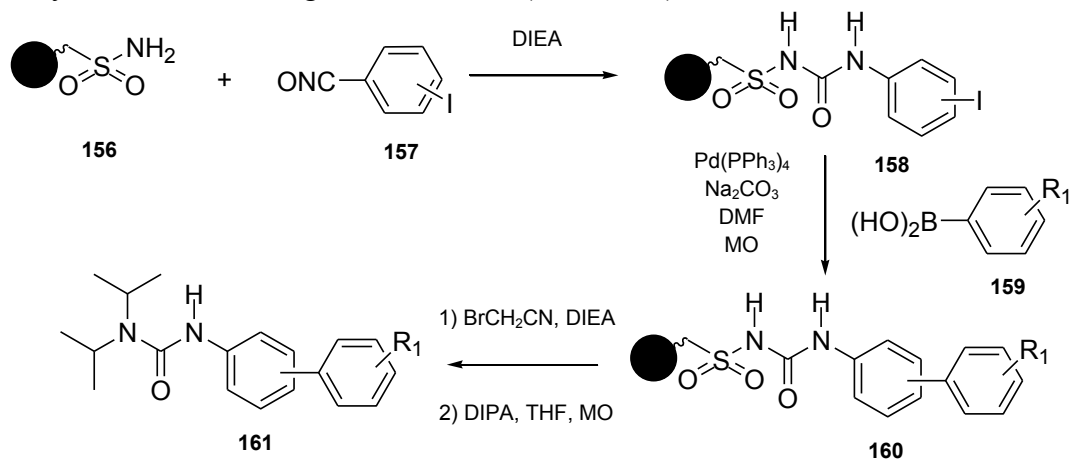


Schéma 14: Synthèse de l'urée

#### 1.6.2.1.2 Sans solvant

Les principaux types de réactions sans solvant les plus citées sont les réactions réalisées par adsorption sur des oxydes minéraux et par catalyse de transfert de phase.

L'acide céphalosporamique et un acide carboxylique hétérocyclique ont été adsorbés sur support solide de type alumine et irradiés sous micro-ondes pendant 2 minutes pour accéder à des composés antibactériens, (Schéma 15) avec des rendements compris entre 82 et 93%.<sup>203</sup>

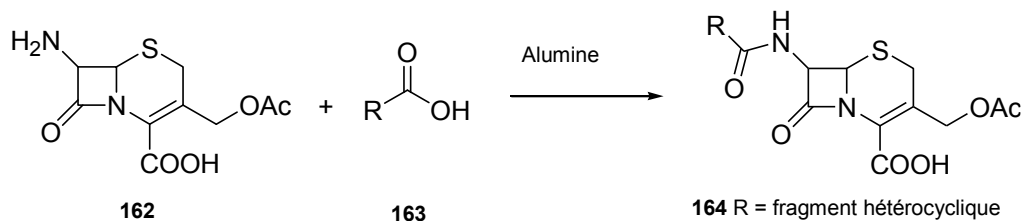


Schéma 15: Synthèse de composés antibactériens

Le couplage de Glazer peut être amélioré sans solvant. Lorsque le phénylacétylène et le chlorure de cuivre sont adsorbés sur un support solide du type KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> et soumis à une irradiation micro-onde, il est alors possible de préparer du diphénylbutadiyne, avec un rendement de 75% (Schéma 16).<sup>204</sup>

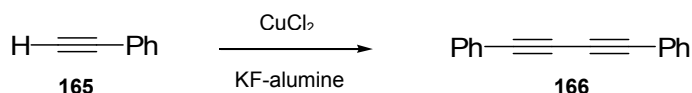


Schéma 16: Synthèse du diphénylbutadiyne

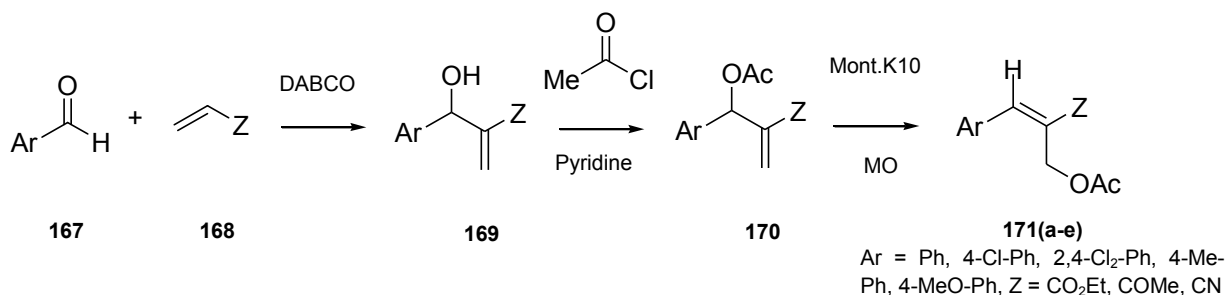
<sup>202</sup> Glass, B. M.; Combs, A. P. *Fifth Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem. ECSOC-5* 2001.

<sup>203</sup> Kidwai, M.; Misra, P.; Bhushan, K. R.; Saxena, R. K.; Singh, M. *Monatsh Chem* 2000, 131, 937.

<sup>204</sup> Kabalka, G. W.; Pagni, R. M.; Wang, L.; Nambodiri, V. *Green Chem* 2000, 2, 120.

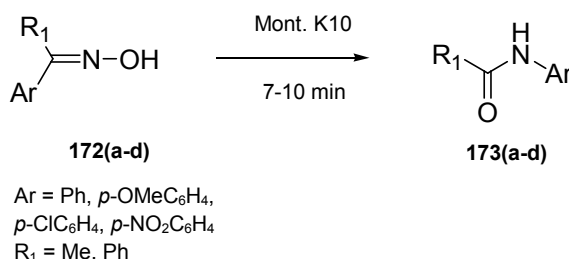


Des alcènes trisubstitués ont été obtenus sous irradiation micro-onde, en 13 minutes, avec des acétates fonctionnalisés sur une argile de montmorillonite K10 (*Schéma 17*).<sup>205</sup>



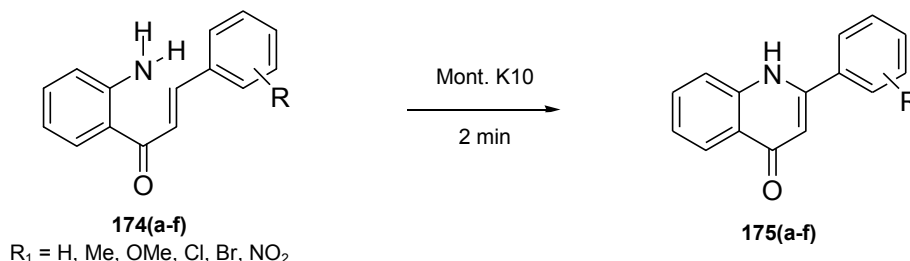
*Schéma 17: Synthèse d'alcènes trisubstitués*

Un autre pionnier des réactions sous irradiation micro-onde sans solvant est André Loupy. Celui-ci et ses collaborateurs ont amélioré les réactions de transposition de Beckmann sur phase solide du type argile montmorillonite K10 avec des rendements variant de 68 à 96%,<sup>206,207,208,209, 210</sup> contrairement aux réactions classiques où l'on obtient 17 à 93% de rendement (*Schéma 18*).



*Schéma 18: Réarrangement de Beckmann aux micro-ondes*

La synthèse d'isoflav-3-ènes a été possible en 7 min, sans solvant et sous irradiation micro-onde selon le *Schéma 19*.



*Schéma 19: Synthèse des dérivés d'isoflav-3-ènes*

Les réactions de cycloadditions-1,3-dipolaires et de Diels-Alder ont été améliorées sous irradiation micro-onde car elles nécessitent un temps de réaction souvent long et une haute température de réaction. Sans solvant, les vinylpyrazoles réagissent avec des alcynes substitués pour donner, sous irradiation micro-onde en 15 min, des cycloadduits non aromatisés (*Schéma 20*).<sup>211,212</sup>

<sup>205</sup> Shanmugam, P.; Singh, P. R. *Synlett*. **2001**, 8, 1314.

<sup>206</sup> Jun, C. H.; Chung, J. H.; Lee, D. Y.; Loupy, A.; Chatti, S. *Tetrahedron Lett* **2001**, 42, 4803.

<sup>207</sup> Paul, S.; Gupta, M.; Gupta, R.; Loupy, A. *Synthesis* **2002**, 1, 75.

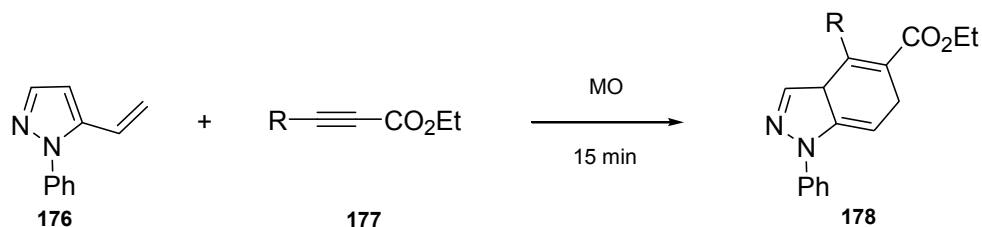
<sup>208</sup> Lipifiska, T.; Guibe-Jampel, E.; Petit, A.; Loupy, A. *Synth Commun* **1999**, 29, 1349.

<sup>209</sup> Oussaid, A.; Pentek, E.; Loupy, A. *New J Chem* **1997**, 21, 1339.

<sup>210</sup> Bram, G.; Loupy, A.; Majdoub, M. *Synth Commun* **1990**, 20, 125.

<sup>211</sup> Loupy, A.; Petit, A.; Hamelin, J.; Texier-Boullet, F.; Jacquault, P.; Mathe, D. *Synthesis* **1998**, 9, 1213.

<sup>212</sup> Baruah, B.; Prajapati, D.; Boruah, A.; Sandhu, J. S. *Synth Commun* **1997**, 27, 2563.



**Schéma 20:** Synthèse de cycloadduits

### I.6.2.2 Applications

Depuis les années 1950, l'utilisation de l'énergie micro-onde a été développée et appliquée en milieu industriel. Elle est utilisée pour l'irradiation du charbon afin d'éliminer le soufre et d'autres polluants, la vulcanisation du caoutchouc, le séchage de produits et la détermination du taux d'humidité et de matières grasses des produits alimentaires. Elle est aussi utilisée dans des procédés d'extraction solide-liquide. Par le biais des micro-ondes, l'oxydation par voie humide d'échantillons biologiques et géologiques est devenue un outil analytique important.

Les laboratoires analytiques ont embrassé ces instruments micro-ondes vers le milieu des années 1980. Les laboratoires de chimie médicinale de l'industrie pharmaceutique les ont aussi privilégiés pour améliorer leurs synthèses. Les compagnies biotechnologiques et les institutions académiques ont adopté les micro-ondes dans leurs projets de synthèse.<sup>193,194</sup>

## I.7 Remarques générales pour les parties expérimentales de ces travaux

Ces travaux de thèse ont aussi nécessité l'utilisation des appareillages suivants:

### I.7.1 Spectromètre RMN

Les spectres RMN <sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F et <sup>13</sup>C ont été enregistrés avec un spectromètre BRUKER AC 300 P muni d'un passeur d'échantillons et d'une sonde BBO ATMA multinoyaux 5 mm, respectivement à des fréquences de 300 MHz, 282 MHz et 75 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) en utilisant le tétraméthylsilane (TMS) comme étalon interne. Les données des signaux de la RMN <sup>1</sup>H sont fournies dans l'ordre suivant : δ, valeur du déplacement chimique, multiplicité (s, singulet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; p (qt ou quint), pentuplet ou quintuplet; m, multiplet; l, large), le nombre de protons pour l'intégration, la constante de couplage *J* est exprimée en Hertz pour le nombre de protons correspondants. Les solvants des milieux réactionnels sont éliminés à l'aide d'un évaporateur rotatif de marque BUCHI. Tous les réactifs et solvants ont été achetés auprès de fournisseurs de l'industrie chimique telles que Acros Fisher, Sigma-Aldrich Chimie et Fluka France et sont utilisés sans autre purification.

Pour une question pratique, les sous-produits ou produits secondaires des schémas de synthèse ne sont pas mentionnés.

### I.7.2 Spectromètre de masse

Les spectres de masse haute résolution (SMHR) sont reportés en mode positif par infusion directe Electrospray, respectivement sur les spectromètres WATERS Q-Tof 2 et THERMO FISHER SCIENTIFIC Q-Exactive, au « Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest » (CRMPO, Rennes).

### **I.7.3 Spectrophotomètre UV-Visible**

Les longueurs d'onde des composés ont été déterminées au spectrophotomètre UV-Visible Cary 60 UV-Vis (Agilent Technologies).

### **I.7.4 Banc Kofler**

Les points de fusion sont exprimés en degré Celsius (°C) et sont mesurés sur un banc Kofler LEICA VMHB System Kofler et ne sont pas corrigés.

### **I.7.5 Diffractomètre**

Pour l'analyse des rayons RX, les cristaux obtenus ont été mesurés sur le diffractomètre 4-cercles à détecteur bidimensionnel (APEXII AXS-Bruker) équipé d'un cryostat azote Cryostream 700 Oxford Cryosystems (80 - 370 K) à T = 150 K ou sur le D8 Venture Bruker AXS à T = 150K.

### **I.7.6 Chromatographe**

La chromatographie préparative est réalisée avec le système Combiflash R<sub>f</sub> 200 psi UV (TELEDYNE ISCO, 208K20284, Serlabo Technologies France) sur phase stationnaire du type alumine de marque commerciale Puriflash Interchim, avec un gradient d'élution approprié. Ce système est équipé d'un détecteur DAD UV/Vis 200-360 nm.

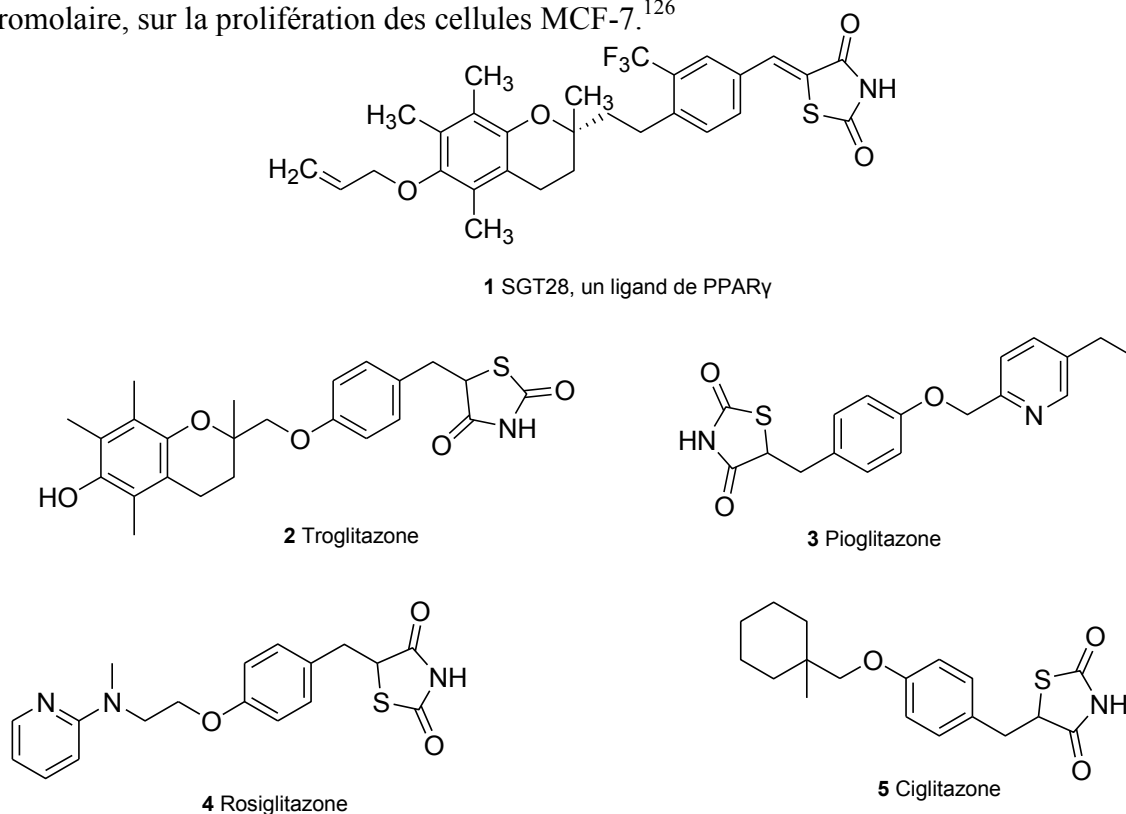
La chromatographie sur couche mince est faite sur phase stationnaire d'alumine 60 F 254 de marque Merck et ayant une épaisseur de 0.2 mm, en utilisant un éluant approprié. La visualisation des chromatogrammes se fait par le biais d'une lampe UV-Visible (à 254 et 365 nm) ou avec un révélateur approprié (pour ces travaux de thèse, nous avons utilisé la ninhydrine).

**CHAPITRE II**  
**SYNTHÈSE DES 5-ARYLIDÈNES RHODANINES *N*-SUBSTITUÉES**



## II.1 Propriétés biologiques et quelques travaux antérieurs des rhodanines et de leurs dérivés

Les différentes activités biologiques des rhodanines (ou 2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-ones ou 2-thioxo-4-thiazolidinediones) et de leurs analogues ont été découvertes au début du 20<sup>ème</sup> siècle. Les rhodanines et les 2,4-thiazolidinediones sont devenues une classe pharmacologique importante de composés hétérocycliques depuis l'usage clinique des glitazones ou 2,4-thiazolidinediones (**Figure 1**) et de l'Epalrestat dans le traitement du diabète de type II.<sup>213</sup> Par exemple, les récepteurs nucléaires d'hormones PPAR $\gamma$  agonistes du troglitazone sont des médiateurs de la suppression de la cycline D1 dans les cellules cancéreuses du sein MCF-7 en facilitant la protéolyse des protéasomes. Le mécanisme PPAR $\gamma$ -indépendant a fourni une base moléculaire pour le troglitazone, qui a été utilisé ultérieurement comme un squelette pour le développement du STG28 **1**, qui a une activité inhibitrice au micromolaire, sur la prolifération des cellules MCF-7.<sup>126</sup>



**Figure 1:** Structures chimiques de quelques glitazones<sup>126,214</sup>

Les dérivés des rhodanines ont des propriétés anticonvulsives, antibactériennes et antidiabétiques.<sup>215</sup> De même, Bryk *et al.* ont rapporté que certains dérivés furaniques des rhodanines étaient des inhibiteurs de la dihydrolipoamide S-acétyltransférase.<sup>215,216</sup> Tomasic *et al.*, en 2009, ont établi des thiazolidine-2,4-diones et des rhodanines comme étant des inhibiteurs de la muramyl ligase.<sup>215,217</sup>

<sup>213</sup> Alagawadi, K. R.; Alegaon, S. G. *Arab. J. Chem.* **2011**, 4 (4), 465.

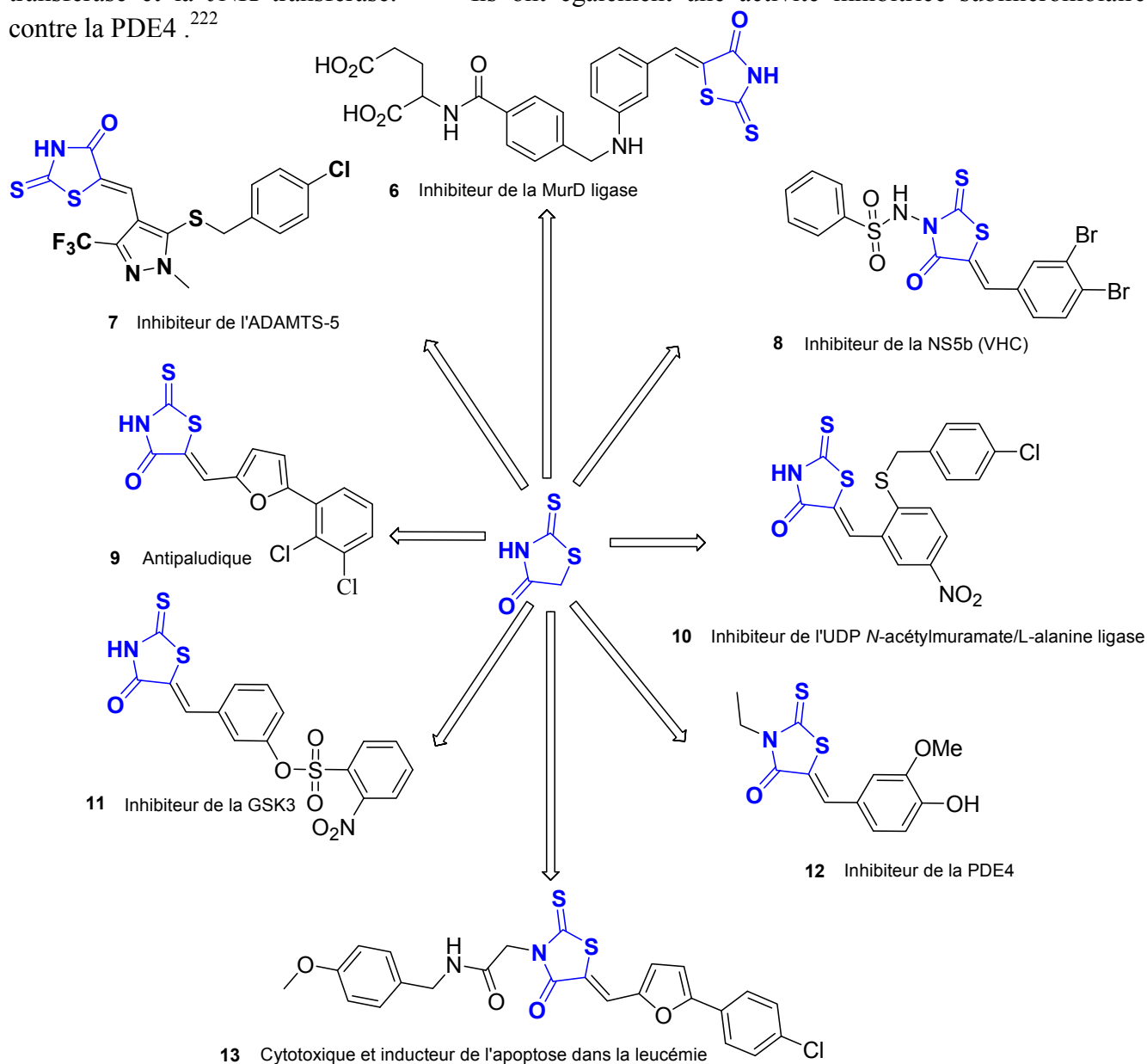
<sup>214</sup> Üngören, Ş. H.; Albayrak, S.; Günay, A.; Yurtseven, L.; Yurttaş, N. *Tetrahedron* **2015**, 71 (25), 4312.

<sup>215</sup> Alegaon, S. G.; Alagawadi, K. R.; Sonkusare, P. V.; Chaudhary, S. M.; Dadwe, D. H.; Shah, A. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22 (5), 1917.

<sup>216</sup> Bryk, R.; Gold, B.; Venugopal, A.; Singh, J.; Samy, R.; Pupek, K.; Cao, H.; Popescu, C.; Gurney, M.; Hotha, S.; Cherian, J.; Rhee, K.; Ly, L.; Converse, P. J.; Ehrst, S.; Vandal, O.; Jiang, X.; Schneider, J.; Lin, G.; Nathan, C. *Cell Host Microbe* **2008**, 3 (3), 137.

<sup>217</sup> Tomašić, T.; Zidar, N.; Rupnik, V.; Kovač, A.; Blanot, D.; Gobec, S.; Kikelj, D.; Mašič, L. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19 (1), 153.

Les dérivés des rhodanines (**Figure 2**) sont connus comme étant des molécules inhibitrices de nombreuses cibles telles que la protéase NS3\* ou NS5b du VHC, <sup>2,215,218,219</sup> la  $\beta$ -lactamase,<sup>215,220</sup> l'UDP-*N*-acétylmuramate/L-alanine ligase, la protéine de liaison de la pénicilline<sup>215</sup>, l'histidine décarboxylase,<sup>215,221</sup> la cyclooxygénase, la 5-lipoxygénase, la cathepsine D, la protéine mannosyle transférase et la JNK transférase.<sup>126,222</sup> Ils ont également une activité inhibitrice submicromolaire contre la PDE4.<sup>222</sup>



**Figure 2:** Dérivés de rhodanines substitués biologiquement actifs<sup>223</sup>

<sup>218</sup> Sing, W. T.; Lee, C. L.; Yeo, S. L.; Lim, S. P.; Sim, M. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11* (2), 91.

<sup>219</sup> Talele, T. T.; Arora, P.; Kulkarni, S. S.; Patel, M. R.; Singh, S.; Chudayeu, M.; Kaushik-Basu, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18* (13), 4630.

<sup>220</sup> Grant, E. B.; Guiadeen, D.; Baum, E. Z.; Foleno, B. D.; Jn, H.; Montenegro, D. A.; Nelson, E. A.; Bush, K.; Hlasta, D. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2179.

<sup>221</sup> Free, C. A.; Majchrowicz, E.; Hess, S. M. *Biochem Pharmacol* **1971**, *20*, 1421.

<sup>222</sup> Irvine, M. W.; Patrick, G. L.; Kewney, J.; Hastings, S. F.; MacKenzie, S. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (6), 2032.

<sup>223</sup> Alizadeh, A.; Rostamnia, S.; Zohreh, N.; Hosseinpour, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (14), 1533.

Parmi les dérivés des 5-arylidènes rhodanines, il a été identifié la molécule **16** du nom de **FE15**, de bas poids moléculaire, qui inhibe la réplication du VIH en ciblant l'enzyme cellulaire DDX3 (hélicase ARN ATP-dépendante). La présence des groupements fonctionnels sur cette molécule serait liée à l'inhibition de la DDX3 et à la sélectivité de la molécule **FE15** (Figure 3).<sup>224</sup>

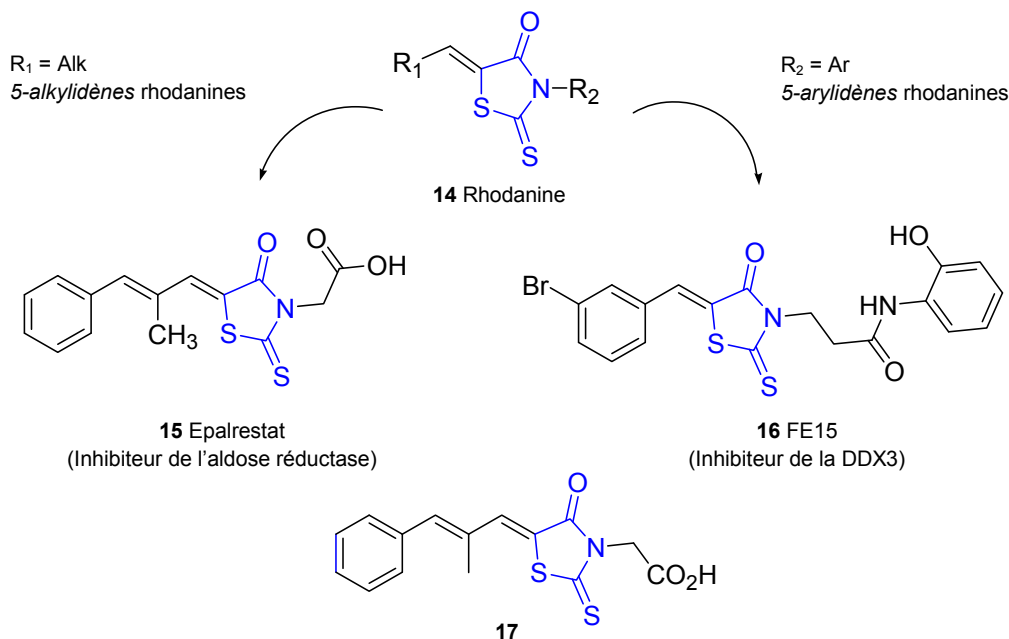


Figure 3: Dérivés des 5-alkylidènes et 5-arylidènes rhodanines<sup>9,224</sup>

L'épalrestat (Figure 3) réduit les symptômes de la neuropathie diabétique.<sup>225</sup> Une série de 39 analogues de l'épalrestat ont été synthétisés par Rao *et al.* en mettant en œuvre des réactions de Baylis-Hillman.<sup>226</sup> L'un de ces analogues **17** (Figure 3) présente une meilleure activité inhibitrice contre l'aldose réductase avec une  $CI_{50}$  de 0.22  $\mu$ M comparée à celle de l'épalrestat dont la  $CI_{50}$  est de 0.40  $\mu$ M. De plus, trois dérivés de thiazolidones synthétisés par Jadav *et al.* se sont révélés être des inhibiteurs du virus du Chikungunya; virus qui a été découvert en Tanzanie en 1952 et est apparu cinquante années plus tard en Asie, en Europe et aux États-Unis (Schéma 1).<sup>227</sup>

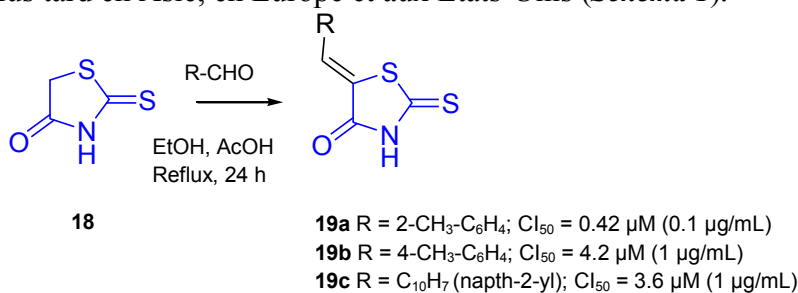


Schéma 1: Synthèse des dérivés de thiazolidones<sup>227</sup>

Des études antérieures ont montré qu'une fonctionnalisation appropriée du noyau rhodanine pouvait conduire à des composés antipaludiques.<sup>49,224</sup>

<sup>224</sup> Radi, M.; Botta, L.; Casaluca, G.; Bernardini, M.; Botta, M. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12* (1), 200.

<sup>225</sup> Hotta, N.; Akanuma, Y.; Kawamori, R.; Matsuoka, K.; Oka, Y.; Shichiri, M.; Toyota, T.; Nakashima, M.; Yoshimura, I.; Sakamoto, N.; Shigeta, Y.; the ADCT Study Group. *Diabetes Care* **2006**, *29* (7), 1538.

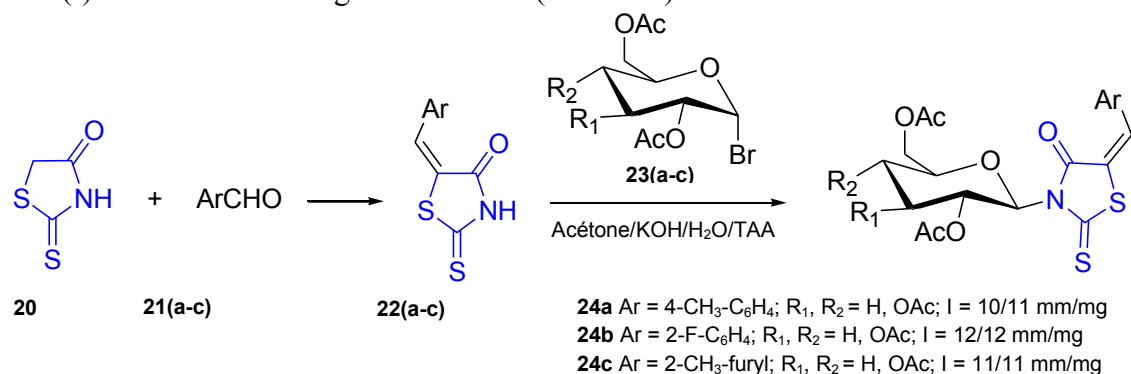
<sup>226</sup> Reddy, T. N.; Ravinder, M.; Bagul, P.; Ravikanti, K.; Bagul, C.; Nanubolu, J. B.; Srinivas, K.; Banerjee, S. K.; Rao, V. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *71*, 53.

<sup>227</sup> Jadav, S. S.; Sinha, B. N.; Hilgenfeld, R.; Pastorino, B.; de Lamballerie, X.; Jayaprakash, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, 172.



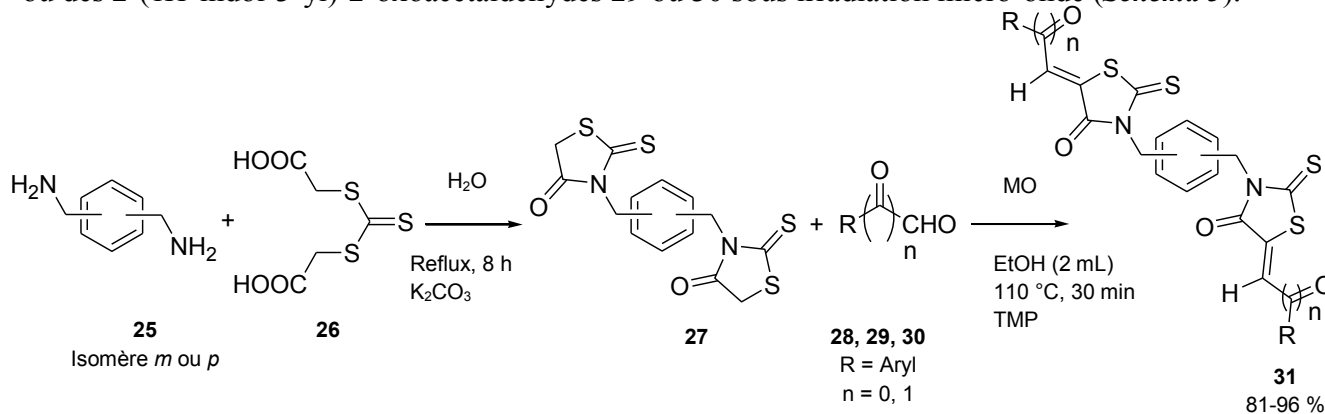
En effet, les 1,3-thiazolidine-4-ones sont des molécules rigides qui sont bien tolérées par l'organisme humain et qui peuvent être utilisées dans la conception de nouvelles molécules antimalariales hybrides.<sup>34</sup>

Les dérivés des rhodanines sont aussi des agents antifongiques, antitumoraux, anti-inflammatoires, cardiotoniques, insecticides et herbicides<sup>224</sup> en plus d'être des analogues des purines dans la synthèse des acides nucléiques.<sup>228</sup> Les dérivés *N*-glycosides des 2-thioxo-4-thiazolidinones ont présenté une meilleure activité antimicrobienne respectivement sur *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus* comparativement à la tétracycline (**Tableau 1, p 19**) qui a eu respectivement des inhibitions (I) de 33 et 31 mm/mg d'échantillon (**Schéma 2**).<sup>228</sup>



**Schéma 2:** Synthèse des *N*-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-β-*D*-glucopyranosyl)-2-thioxo-1,3-thiazolidine-4-ones<sup>228</sup>

Des dérivés de bis-(2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-ones) ont été identifiés comme étant des inhibiteurs de GSK-3α/β. Ceux-ci ont été synthétisés par condensation de Knoevenagel, à partir des 3,3'-(1,4- ou 1,3-phénylène bis-(méthylène))bis(2-thioxothiazolidin-4-ones) **27** avec des aldéhydes **28** ou des 2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxoacétaldéhydes **29** ou **30** sous irradiation micro-onde (**Schéma 3**).<sup>148</sup>

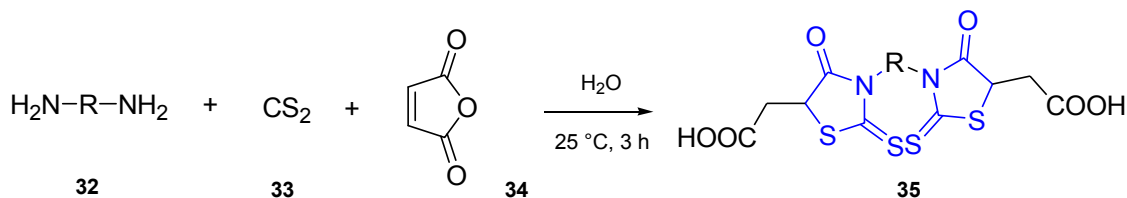


**Schéma 3:** Synthèse des bis(2-thioxothiazolidin-4-ones)<sup>148</sup>

Récemment, d'autres bis(rhodanines) ont été synthétisés par la méthode « one-pot » à partir de 3 composants que sont les amines primaires, le disulfure de carbone et l'anhydride maléique (**Schéma 4**).<sup>229</sup>

<sup>228</sup> Metwally, N. H.; Abdalla, M. A.; Mosselhi, M. A. N.; El-Desoky, E. A. *Carbohydr. Res.* **2010**, 345 (9), 1135.

<sup>229</sup> Halimehjani, A. Z.; Hosseinkhany, S. *Synthesis* **2015**, 47, 3147.



**Schéma 4:** Synthèse des bis(rhodanines) dans l'eau<sup>229</sup>

## II.2 La synthèse d'une nouvelle famille de 5-arylidènes rhodanines *N*-substituées

Durant ces dernières décennies, les 5-arylidène-2-thioxo-1,3-thiazolidine-4-ones (5-arylidènes rhodanines) ont représenté une structure intéressante pour la recherche universitaire et industrielle. Ces dérivés font partie des cinq noyaux hétérocycliques considérés comme « des structures de base privilégiées » en raison du fait qu'ils possèdent un grand domaine d'activités. Le fort potentiel de ces molécules de bas poids moléculaire consistant à former des interactions intermoléculaires dans récepteurs divers, a motivé leur exploration comme les inhibiteurs de la protéine tau impliquée dans la maladie d'Alzheimer.<sup>230</sup>

Les 5-arylidènes rhodanines (**Figure 3**) sont couramment préparés par la condensation d'aldéhydes aromatiques avec une rhodanine commerciale tandis que les 5-alkylidènes rhodanines (**Figure 3**) sont rares<sup>231</sup> du fait des conditions réactionnelles et des réactions de condensation utilisées qui produisent un mélange de stéréoisomères *Z* et *E*; ceci nécessite leur séparation par chromatographie sur colonne.

Selon la littérature, la synthèse des dérivés des 5-arylidènes rhodanines (substitués en position *N*-3 ou non) est basée sur la condensation de Knoevenagel avec des aldéhydes aromatiques ayant un méthylène nucléophile actif en position C-5 des rhodanines commerciales. Dans ces conditions, la condensation de Knoevenagel est effectuée en utilisant des catalyseurs et des solvants divers à savoir la pipéridine dans l'éthanol,<sup>232</sup> l'acétate de sodium dans l'acide acétique glacial,<sup>233,234</sup> le benzoate de pipéridinium dans le toluène,<sup>235</sup> un support inorganique solide (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ou KSF) dans un four domestique à micro-ondes<sup>236</sup> et le bromure de tétrabutylammonium dans l'eau.<sup>237</sup>

Pour nos travaux, nous avons utilisé la méthode de « Holmberg »,<sup>238</sup> très peu exploitée et basée sur la réaction entre le bis(carboxyméthyl)trithiocarbonate et les amines primaires,<sup>239</sup> qui a offert la possibilité de construire des rhodanines *N*-fonctionnalisées.<sup>240,241</sup> Un processus séquentiel « one pot-two steps » a été développé sous micro-ondes en combinant la méthode de Holmberg et la condensation de Knoevenagel.<sup>242</sup>

<sup>230</sup> Bulic, B.; Pickhardt, M.; Schmidt, B.; Mandelkow, E.-M.; Waldmann, H.; Mandelkow, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (10), 1740.

<sup>231</sup> Grant, E. B.; Guiaideen, D.; Baum, E. Z.; Folen, B. D.; Jin, H.; Montenegro, D. A.; Nelson, E. A.; Bush, K.; Hlasta, D. J. *Bioorg Med Chem Lett* **2000**, *10*, 2179.

<sup>232</sup> Lohray, B. B.; Bhushan, V.; Rao, P. B.; Madhavan, G. R.; Murali, N.; Rao, K. N.; Reddy, K. A.; Rajesh, B. .; Reddy, P. G.; Chakrabarti, R.; Rajagopalan, R. *Bioorg Med Chem Lett* **1997**, *7*, 785.

<sup>233</sup> Vicini, P.; Geronikaki, A.; Anastasia, K.; Incerti, M.; Zani, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14* (11), 3859.

<sup>234</sup> Song, Y.; Connor, D. T.; Sercel, A. D.; Sorenson, R. J.; Doubleday, R.; Unangst, P. C.; Roth, B. D.; Beylin, V. G.; Gilbertsen, R. B.; Chan, K.; Schrier, D. J.; Guglietta, A.; Bornemeier, D. A.; Dyer, R. D. *J. Med. Chem.* **1999**, *42* (7), 1161.

<sup>235</sup> Powers, J. P.; Piper, D. E.; Li, Y.; Mayorga, V.; Anzola, J.; Chen, J. M.; Jaen, J. C.; Lee, G.; Liu, J.; Peterson, M. G.; Tonn, G. R.; Ye, Q.; Walker, N. P. C.; Wang, Z. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (3), 1034.

<sup>236</sup> Alloum, A. B.; Bakkas, S.; Bougrin, K.; Soufiaoui, M. *New J Chem* **1998**, *22*, 809.

<sup>237</sup> Zhou, J.-F.; Zhu, F.-X.; Song, Y.-Z.; Zhu, Y.-L. *Arkivoc* **2006**, *14*, 175.

<sup>238</sup> Holmberg, B. *J Prakt Chem* **1910**, *81*, 451.

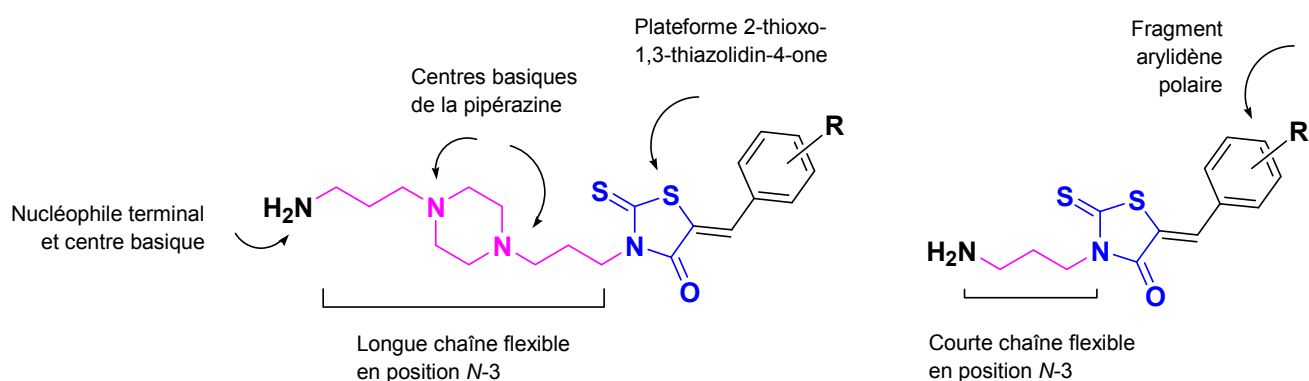
<sup>239</sup> Brown, F. C.; Bradsher, C. K.; Morgan, E. C.; Tetenbaum, M.; Wilder Jr, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78* (2), 384.

<sup>240</sup> ROMAN, O.; LESYK, R. *Leukemia* **2007**, *4* (5), 6.

<sup>241</sup> Guiheneuf, S.; Paquin, L.; Carreaux, F.; Durieu, E.; Roisnel, T.; Meijer, L.; Bazureau, J.-P. *Mol. Divers.* **2014**, *18* (2), 375.

<sup>242</sup> Radi, M.; Botta, L.; Casaluce, G.; Bernardini, M.; Botta, M. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12* (1), 200.

Durant ces dernières années, notre groupe de recherche a exploré la synthèse de molécules hétérocycliques de faible poids moléculaire en tant qu'inhibiteurs de protéines kinases potentiels, en raison du fait que ces enzymes interviennent dans de nombreux mécanismes de phosphorylation de protéines sur des résidus de sérine, de thréonine et de tyrosine. C'est un mécanisme régulateur cellulaire important qui est souvent dérégulé dans les maladies humaines. Lors d'une étude complète de RSA sur des alcaloïdes marins issus d'éponges du type « leucettamine B », il a été identifié au laboratoire des petites molécules nommées « leucettines »<sup>3,6,7</sup> (analogues synthétiques de la leucettamine B) comme étant des inhibiteurs des protéines kinases DYRKs et CLKs, deux familles de kinases impliquées dans des maladies du système nerveux central (maladie d'Alzheimer et trisomie 21) mais aussi dans le cancer.<sup>243</sup> Ces inhibiteurs sont constitués d'une plateforme du type 2-aminoimidazolidine-4-one. Encouragés par ces résultats, nous avons à présent décidé, de concentrer nos efforts sur la synthèse de nouveaux 5-arylidène-2-thio-1,3-thiazolidine-4-ones fonctionnalisés en position N-3 en utilisant la technologie micro-onde comme méthode d'activation thermique. La plateforme rhodanine sera substituée respectivement en position N-3, par un fragment [4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyle<sup>8</sup> ou 1,3-diaminopropyle<sup>9</sup> (**Figure 4**).



**Figure 4:** Structures du 3-{3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}-5-(phénylméthylidène)-2-thio-1,3-thiazolidin-4-one et du 3-(3-aminopropyl)-5-(phénylméthylidène)-2-thio-1,3-thiazolidin-4-one

Le choix de la chaîne latérale [4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyle a été induit par le fait qu'elle possède : i) une bonne flexibilité moléculaire, ii) deux sites basiques liés à la présence de deux atomes d'azote sur le fragment pipérazin-1-yle et finalement iii) une fonction amine primaire sur le fragment terminal 3-aminopropyle comme centre nucléophile et basique d'accès facile pour l'addition de réactifs électrophiles diversifiés (halogénures d'alkyle, halogénures d'acyle, halogénures de sulfonyles aromatiques, etc). De plus, le choix des linkers a surtout été induit pour des raisons de lipophilie (coefficient de partage log P).<sup>244</sup>

Ci-après, nous présenterons les résultats de nos recherches portant sur la synthèse de nouveaux dérivés de 5-arylidènes rhodanines en tant qu'inhibiteurs potentiels de protéines kinases; la plateforme 2-thio-1,3-thiazolidine-4-one ou rhodanine sera construite selon la méthode d'Holmberg qui sera appliquée respectivement à la 1,4-bis(3-aminopropyl)pipérazine et au 1,3-diaminopropane. Après la construction de cette plateforme rhodanine, celle-ci sera soumise à une réaction de condensation avec

<sup>243</sup> Fant, X.; Durieu, E.; Chicanne, G.; Payrastre, B.; Sbrissa, D.; Shisheva, A.; Limanton, E.; Carreaux, F.; Bazureau, J.-P.; Meijer, L. *Mol. Pharmacol.* **2014**, *85* (3), 441.

<sup>244</sup> Vanden Eynde, J. J.; Mayence, A.; Huang, T. L.; Collins, M. S.; Rebholz, S.; Walzer, P. D.; Cushion, M. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14* (17), 4545.

des aldéhydes aromatiques fonctionnalisés de façon à introduire le fragment 5-arylidène et, cette réaction est dans la plupart des cas stéréospécifique, c'est-à-dire qu'elle conduit à la formation unique ou majoritaire du stéréoisomère Z (*Tableaux 1-2, Annexe 1 - Spectres 1-II*); ce qui n'est pas le cas avec des aldéhydes aliphatiques car cette condensation produit un mélange de stéréo-isomères Z et E.<sup>245</sup>

Pour ces deux réactions (cyclocondensation de Holmberg suivie d'une condensation de Knoevenagel), nous avons privilégié l'usage des micro-ondes car elles permettent un chauffage diélectrique rapide, des améliorations significatives de cinétique, un accès rapide à des températures élevées (avec une faible inertie thermique), de bons rendements et une qualité accrue des produits, comparé aux conditions de réactions classiques (bain d'huile ou chauffage électrique).<sup>5</sup> Il est clair que l'utilisation de la technologie micro-onde pour effectuer la synthèse rapide de molécules d'intérêt biologique est un outil de laboratoire utile pour la communauté des chimistes, pour laquelle la vitesse des réactions est d'une grande importance.<sup>246</sup> Pour notre étude, l'appareil micro-onde utilisé est le four micro-onde Monowave<sup>®</sup> 300 de marque commerciale Anton Paar, décrit au **I.6** du chapitre des généralités (*Chapitre I*).

La stratégie de synthèse de cette nouvelle plateforme 2-thioxo-1,3-thiazolidine-4-one est basée sur les possibilités de pharmacomodulations effectuées sur la base du modèle de la pentamidine et des travaux antérieurs de notre laboratoire (*Schéma 5*). La pentamidine est un composé actif constitué de 2 motifs benzamidine reliés entre eux par un bras de liaison constitué d'une chaîne pentyle. Le lien entre la chaîne pentyle et chaque noyau benzamidine est assuré par une fonction éther. La pentamidine a été utilisée dans le traitement des trypanosomiasés dès 1935 puis dans le traitement des leishmaniosés à partir de 1940. Elle a été découverte par les laboratoires Rhône-Poulenc, synthétisée en 1938 en Angleterre, puis enregistrée en 1950 sous forme de mésylate de pentamidine.<sup>247</sup> Elle est non seulement utilisée dans le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis carinii*<sup>248</sup> mais aussi dans celui de la trypanosomiase humaine africaine ou maladie du sommeil en République Démocratique du Congo, selon des données récentes.<sup>249</sup> Le mécanisme d'action de la pentamidine, étudié *via* les méthodes biophysiques et la cristallographie par diffraction des rayons X,<sup>101</sup> consiste en sa fixation au sillon mineur de l'ADN similairement au Berenil<sup>®</sup>, un autre médicament antitrypanosomique.<sup>250</sup> Toutefois, la pentamidine peut s'avérer toxique et peut entraîner une baisse de la tension artérielle, une anémie, une neutropénie, une thrombocytopénie et des diminutions ou augmentations de glycémie.<sup>251</sup> Elle est aussi bien souvent confrontée à la résistance de souches parasitaires.<sup>101</sup>

Les pharmacomodulations de nos travaux ont été effectuées respectivement sur le groupe fonctionnel, le groupe activant et le bras de liaison de la pentamidine pour aboutir aux rhodanines disubstituées (*Schéma 5*). Ainsi, notre stratégie consiste à « déshabiller » et / ou à substituer les parties Ouest et Est de la pentamidine (*Schéma 5*). On substitue sa partie Ouest par une fonction amine primaire et sa partie Est par une plateforme rhodanine (*Schéma 5*).

---

<sup>245</sup> Ohishi, Y.; Mukai, T.; Nagahara, M.; Yajima, M.; Kajikawa, N.; Miyahara, K.; Takano, T. *Chem Pharm Bull* **1990**, 1911.

<sup>246</sup> Bazureau, J. P.; Draye, M. *Res. Signpost Kerala ISBN* **2011**, 978.

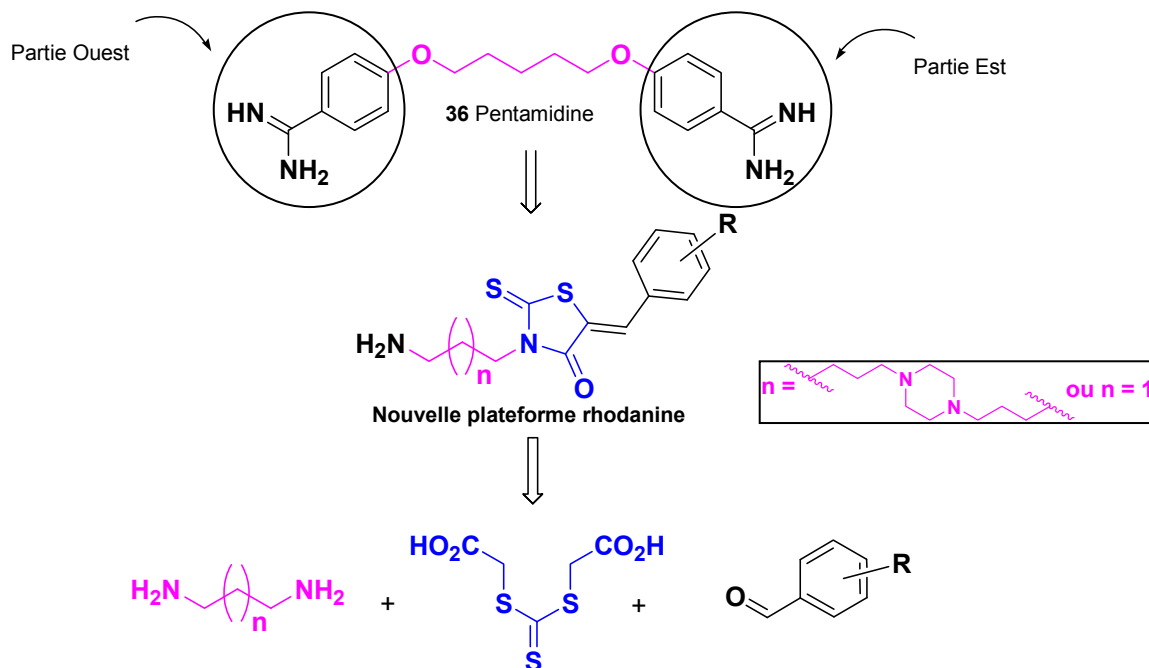
<sup>247</sup> <https://fr.wikipedia.org/wiki/Trypanosoma>. August 13, **2015**.

<sup>248</sup> [Httpwwwwhivcliniccamaindrugsfactfiles/pentamidine-Frenchpdf](http://www.whivcliniccamaindrugsfactfiles/pentamidine-Frenchpdf). August 06, **2015**.

<sup>249</sup> Le monde. Science & Médecine. October 3, **2014**, p 2.

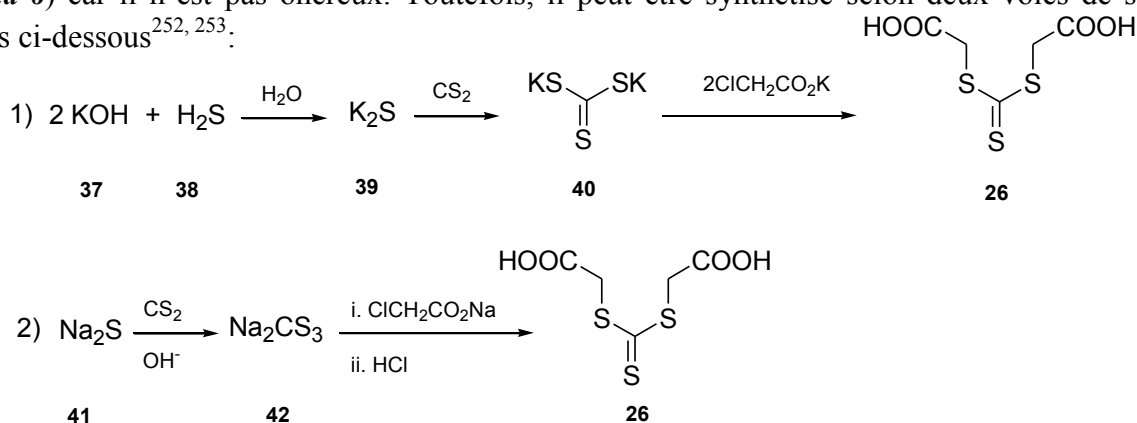
<sup>250</sup> Borges, M. N.; Messeder, J. C.; Figueroa-Villar, J. D. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39 (11), 925.

<sup>251</sup> *Monogr. Pentacarinat® Iséthionate Pentamidine 2002*, Laval, Qc, Canada : Aventis Pharma Inc.



**Schéma 5:** Pharmacomodulations sur la base du modèle de la pentamidine « déshabillée »

Pour cette étude, nous avons utilisé le bis(carboxyméthyl)trithiocarbonate commercial **29** (**Schéma 6**) car il n'est pas onéreux. Toutefois, il peut être synthétisé selon deux voies de synthèse décrites ci-dessous<sup>252, 253</sup>:



**Schéma 6:** Voies de synthèse du bis(carboxyméthyl)trithiocarbonate

Notre choix s'est porté sur ce réactif car il est un dérivé « masqué » du disulfure de carbone toxique et de l'acide  $\alpha$ -halogénoacétique associé à l'acide thioglycolique qui est un sous-produit issu de la cyclisation et peut être facilement éliminé avec un traitement approprié.

La synthèse de ces nouvelles 5-arylidènes rhodanines *N*-substituées (**Schémas 7 et 9**) est réalisée en 4 étapes à partir d'une diamine commerciale (soit avec la *N,N'*-bis(3-aminopropyl)pipérazine **43**, soit avec le 1,3-diaminopropane **53**).<sup>8,9</sup> La première étape est une réaction de mono-protection de la diamine afin de la désymétriser et de lui conférer un caractère de mononucléophile puis, est suivie d'une réaction d'hétérocyclocondensation (réaction de Holmberg) sous irradiation micro-onde entre la diamine mono-protégée [le {3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}carbamate de *tert*-butyle **45** ou le (3-aminopropyl)carbamate de *tert*-butyle **54**) et le bis(carboxyméthyl)trithiocarbonate **26** qui apportera les éléments constitutifs de la rhodanine.

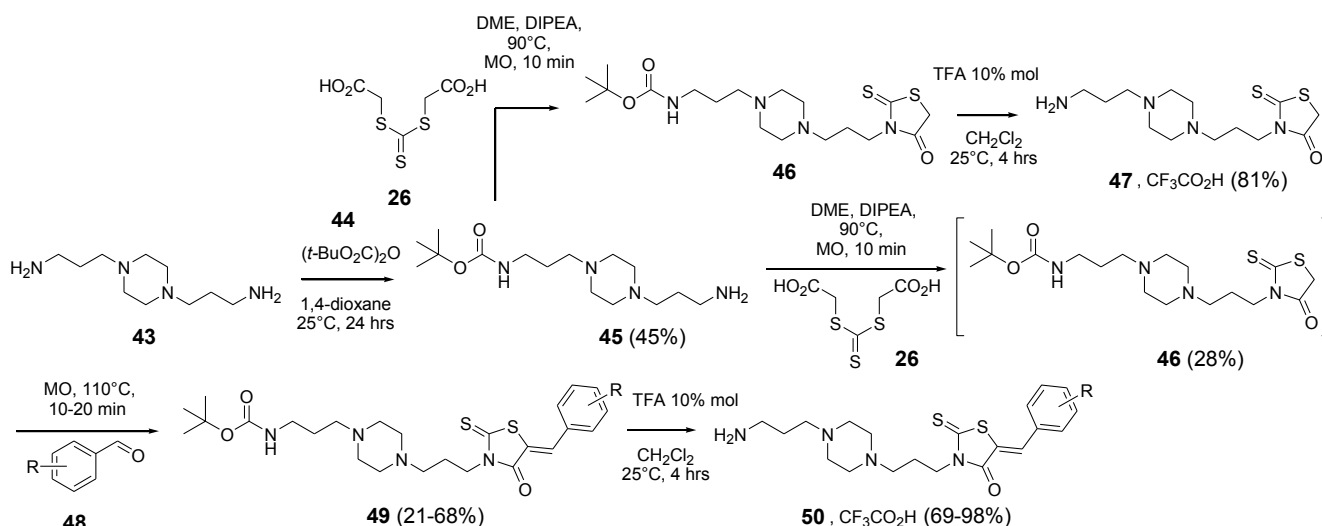
<sup>252</sup> ROMAN, O.; LESYK, R. *Leukemia* **2007**, 4 (5), 6.

<sup>253</sup> *Org. Synth.* **1959**, 4,39, 77.

La condensation de Knoevenagel est conduite en présence de DIPEA (Voir *Annexe 1 - Tableau 33*) avec différents aldéhydes aromatiques **48** qui apporteront de la diversité moléculaire sur le fragment 5-arylidène. Pour cette stratégie, la méthode « one-pot two-steps » à 3 composants minimise potentiellement la déprotection possible et incontrôlée du carbamate *N*-Boc **45** ou **54** car il est sensible en milieu acide.

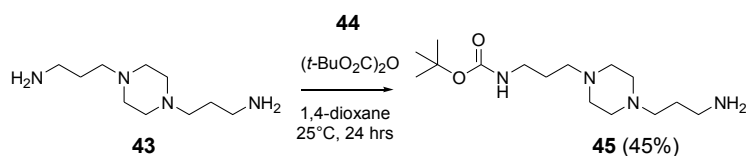
## II.2.1 Résultats et discussion de nos travaux avec le linker [4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyle

L'accès aux 5-arylidène-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-ones **50** portant une chaîne [4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyle en position *N*-3 est énoncé dans le *schéma 7*.



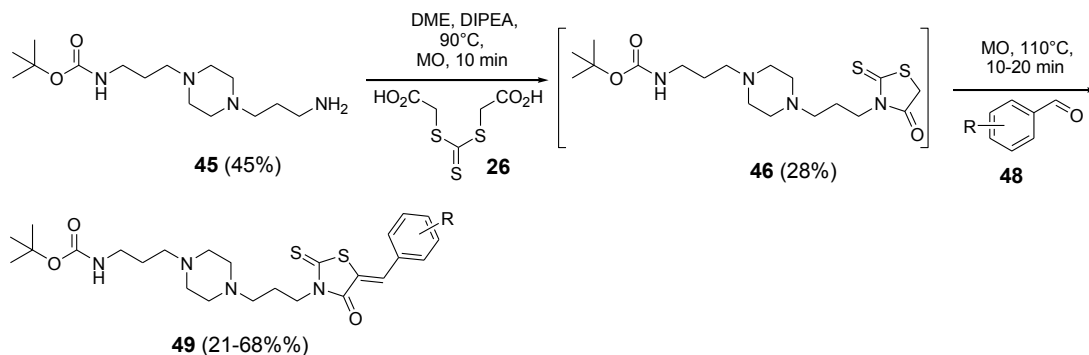
*Schéma 7*: Synthèse des trifluoroacétates de 3-{3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]-propyl}-5-(phénylméthylidène)-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-ones **50**

### II.2.1.1 Réaction de monoprotection de la diamine **43**



Pour faire la protection de la diamine primaire symétrique (la *N,N'*-bis(3-aminopropyl)pipérazine ou 1,4-bis(3-aminopropyl)pipérazine **43**), notre choix s'est porté sur le dicarbonate de di-*tert*-butyle ou  $(\text{Boc})_2\text{O}$  **44** car le carbamate issu de cette réaction est par la suite facile à cliver en milieu acide.

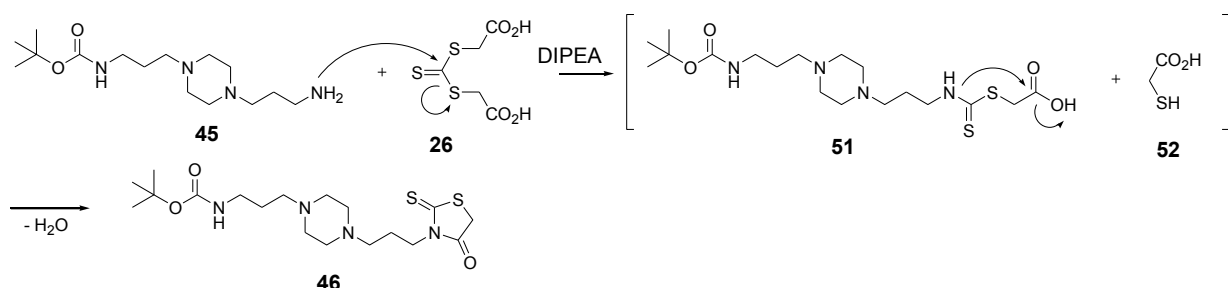
### II.2.1.2 Réaction d'hétérocyclocondensation et de condensation de Knoevenagel sous irradiation micro-onde *via* le protocole « one-pot two-steps »



Pour la mise au point du protocole « one-pot two-steps » sous chauffage diélectrique micro-onde, nous avons fait varier un panel de paramètres réactionnels dans le but de trouver les meilleures conditions pour l'hétérocyclocondensation de la première étape et la condensation de Knoevenagel de la seconde étape. L'optimisation de la synthèse du composé **49** a consisté à faire varier les paramètres suivants: le nombre d'équivalents de l'aldéhyde **48** (0.9-1 éq), la nature du solvant (DME, isopropanol), la nature de la base organique (Et<sub>3</sub>N, DIPEA), la température de réaction (90-120°C) et le temps d'irradiation pour chacune des étapes. Toutes les expériences d'optimisations sont mentionnées dans les *Tableaux 32-34 (Annexe 1)*. Ainsi pour la première étape, les conditions optimales de réaction ont été obtenues pour un mélange stoechiométrique des réactifs **26** et **45**. Après l'étape d'hétérocyclocondensation selon la réaction de Holmberg, le milieu de réaction est soumis à nouveau au chauffage micro-onde après l'addition d'un équivalent d'aldéhyde aromatique **48**. Pour cette seconde étape du protocole « one-pot two-steps », la diversité structurale sur la plateforme 2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one est apportée par les divers aldéhydes aromatiques **48** portant des substituants électrodonneurs **48(a-c)**, **48h** et **48k** ou électro-attracteurs **48(f-g)** et **48i** ou des groupements hydroxyles à caractère protique **48(d,e)** et **48j** ou sans substituants **48l**. Après cette seconde période d'irradiation, les composés désirés **49(a-l)** sont obtenus par précipitation. Ces [(4-{[(5Z)-5-arylidène-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl]propyl}pipérazin-1-yl)carbamates de *tert*-butyle **49(a-l)** ont été obtenus avec des rendements variant entre 28 et 51%.

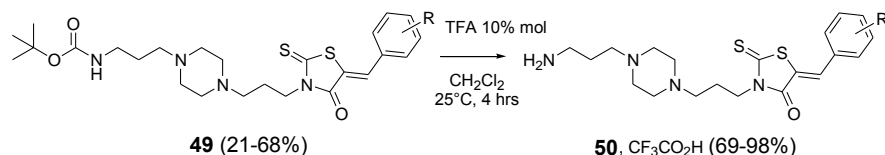
Pour vérifier l'efficacité des conditions de réactions utilisées lors de la première étape du protocole « one-pot two-steps », nous avons décidé d'isoler le (3-{4-[3-(4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl)-propyl]-pipérazin-1-yl}propyl)carbamate de *tert*-butyle **46** (*schéma 8*).

Après extraction avec de l'acétate d'éthyle, nous avons pu réussir à isoler cet intermédiaire **46** mais avec un rendement modeste de 28%. Ce composé **46** résulterait de l'addition entre le groupe amino primaire du carbamate *N*-Boc **45** et la fonction thioxo du *bis*(carboxyméthyl)trithiocarbonate **29** qui donne ainsi le dithiocarbamate **51** avec l'acide thioglycolique **52** et la fermeture du cycle conduit à la plateforme rhodanine souhaitée (*Schéma 8*). La structure de cet intermédiaire **46** a été confirmée par RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C et par la spectrométrie de masse. En effet, dans le spectre RMN <sup>1</sup>H de **46**, la présence d'un singulet à 3.95 ppm confirme bien la présence d'un CH<sub>2</sub> (d'intégration I = 2H) en position C-5; également en RMN <sup>13</sup>C, le signal à 35.54 ppm est attribuable au carbone de ce CH<sub>2</sub> en position C-5 (*Tableau 1; Annexe 1 - Spectre 1*).



**Schéma 8:** Mécanisme réactionnel envisagé entre le {3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}carbamate de *tert*-butyle **45** et le bis(carboxyméthyl)trithiocarbonate **26** pour la formation de l'intermédiaire (3-{4-[3-(4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl)-propyl]-pipérazin-1-yl}propyl)carbamate de *tert*-butyle **46**

### II.2.1.3 Déprotection des carbamates 49(a-l)



À partir des composés [(4-[(5*Z*)-5-(phénylméthylidène)-4-oxo-2-thio-1,3-thiazolidin-3-yl]propyl}pipérazin-1-yl) carbamates de *tert*-butyle **49(a-l)**, nous avons examiné dans une première approche, la déprotection classique du groupe *N*-Boc de **49** en utilisant une solution de HCl 6M dans du 1,4-dioxane à température ambiante.<sup>254</sup> Après 4 heures de réaction et à notre surprise, nous avons obtenu des chlorhydrates déliquescents avec des rendements faibles (~15%) mélangés à des impuretés résultant d'une dégradation non contrôlée de **49** en condition acide. En revanche, l'utilisation d'une solution à 10 % de TFA en solution de dichlorométhane, a donné de meilleurs résultats pour le clivage du groupe *N*-Boc de **49** et nous a permis d'accéder à des trifluoroacétates stables **50**.

Comme le montrent les résultats du *tableau 1*, nous avons obtenu une librairie de douze sels **50(a-l)** avec des rendements variant de 69 à 98 %. Il convient de signaler que cette méthode de déprotection a aussi donné de bons résultats pour le carbamate *N*-Boc **46** car elle a permis en conséquence de préparer le composé **47** avec un rendement de 81%.

Toutes les structures des composés synthétisés **49(a-l)** et leurs sels correspondants **50(a-l)** ont été confirmés par spectroscopie de la RMN <sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C et par spectrométrie de masse. L'analyse des spectres de la RMN <sup>1</sup>H des composés **49(a-l)** ou de leurs sels **50(a-l)** a montré la présence unique d'un proton méthylénique (CH=) avec des déplacements chimiques  $\delta$  variant respectivement de 7.49 à 7.71 ppm et de 6.55 à 7.80 ppm (*Tableau 1; Annexe 1 - Spectre 2*). Ces résultats montrent que les stéréoisomères (5*Z*) qui sont thermodynamiquement plus stables que les stéréoisomères (5*E*) sont obtenus majoritairement avec un ratio *Z/E*  $\geq$  98/2. Les résultats de nos travaux sont en accord d'une part avec ceux de la littérature<sup>218,255</sup> pour des composés de structure similaire et d'autre part avec les travaux antérieurs de notre laboratoire<sup>4,5</sup> indiquant que le stéréoisomère (*Z*), thermodynamiquement plus stable prédomine pour les 5-arylidènes rhodanines.













La déprotection de ces carbamates (5*Z*) **49(a-l)** en milieu acide n'affecte donc pas leur stéréochimie. Il convient aussi de signaler que la synthèse de ces nouveaux composés n'a jamais été décrite dans la littérature académique ou dans des brevets et est complémentaire aux synthèses décrites dans la littérature.

<sup>254</sup> Kaur, N.; Delcros, J.-G.; Martin, B.; Phanstiel. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (11), 3832.

<sup>255</sup> Lee, C. L.; Sim, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (30), 5729.



**Tableau 1:** Récapitulatif des 5-arylidènes rhodanines monoprotégées et déprotégées dérivées de la 1,4-bis(3-aminopropyl)pipérazine

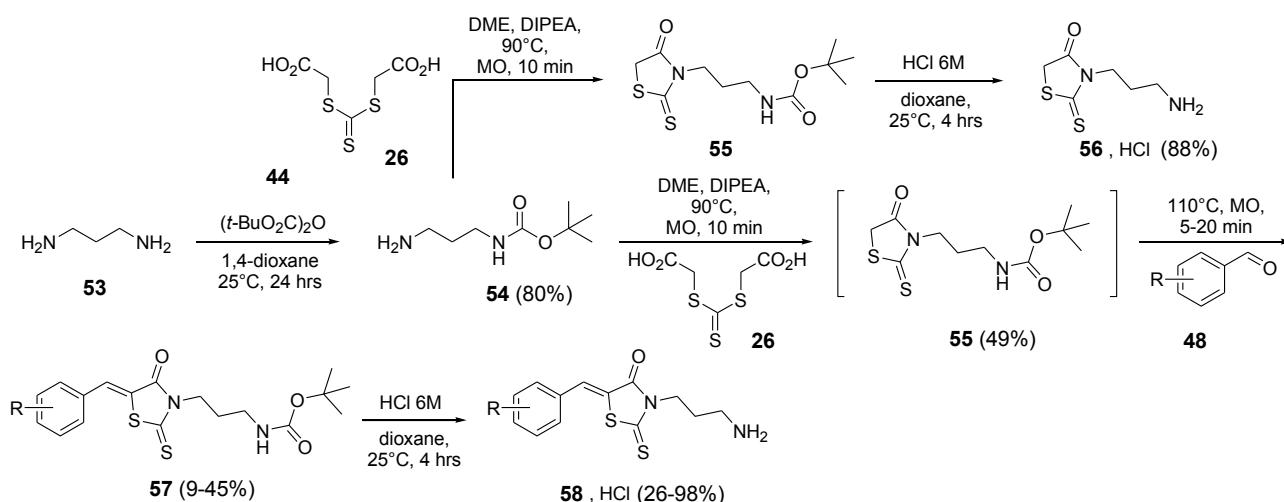
Ar	Arylidènes rhodanines monoprotégées				Arylidènes rhodanines déprotégées		
	Molécules	Température de condensation <sup>a</sup>	$\delta_{\text{CH=}}$	Rdt (%)	Molécules	$\delta_{\text{CH=}}$	Rdt (%)
-	<b>46</b>	-	-	28	<b>47</b>	-	81
	<b>49a</b>	20	7.61	68	<b>50a</b>	7.52	87
	<b>49b</b>	20	7.66	51	<b>50b</b>	7.79	93
	<b>49c</b>	20	7.60	25	<b>50c</b>	7.48	84
	<b>49d</b>	20	7.64	41	<b>50d</b>	7.76	98
	<b>49e</b>	20	7.62	21	<b>50e</b>	6.55-7.44 <sup>b</sup>	98
	<b>49f</b>	10	7.61-7.63 <sup>b</sup>	54	<b>50f</b>	7.36	93
	<b>49g</b>	20	7.65	31	<b>50g</b>	7.57	89
	<b>49h</b>	20	7.67	42	<b>50h</b>	7.51	80
	<b>49i</b>	10	7.66	29	<b>50i</b>	7.65	69
	<b>49j</b>	10	7.49	48	<b>50j</b>	6.90	89
	<b>49k</b>	20	7.69	28	<b>50k</b>	7.80	86
	<b>49l</b>	20	7.71	23	<b>50l</b>	7.67	93

<sup>a</sup> Température de réaction: 110 °C pour la condensation, après addition de l'aldéhyde correspondant

<sup>b</sup> Le singulet du proton méthylénique CH= est situé dans le multiplet des signaux des protons aromatiques

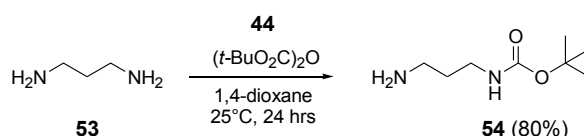
## II.2.2 Résultats et discussion de nos travaux avec le linker 3-aminopropyle

L'accès à la nouvelle famille des 5-arylidène-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-ones **58**, comportant une chaîne 3-aminopropyle en position *N*-3, est décrit dans le *schéma 9*. La stratégie mise en œuvre est similaire à celle des composés **50**.



*Schéma 9: Synthèse des hydrochlorates de 3-(3-aminopropyl)-5-arylidène-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-ones 58*

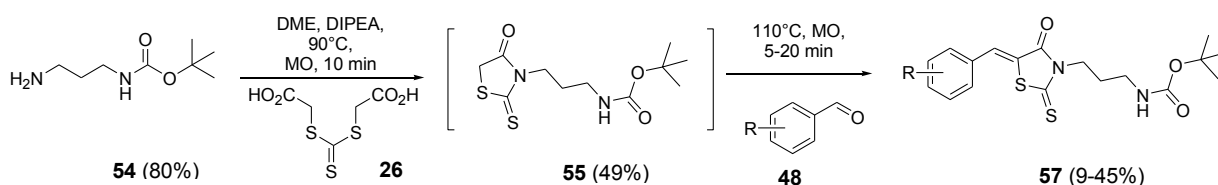
### II.2.2.1 Réaction de monoprotection du 1,3-diaminopropane



Sur la base des résultats obtenus pour la *N,N'*-bis(3-aminopropyl)pipérazine **43** et décrite précédemment, nous avons appliqué les mêmes conditions de réaction afin de transformer le 1,3-diaminopropane binucléophile **53** en un amino-carbamate de *tert*-butyle **54** mononucléophile qui sera un réactif plus approprié pour la suite de la séquence réactionnelle, en particulier pour la construction de la plateforme 2-thioxo-1,3-thiazolidine-4-one. La diamine monoprotégée *N*-Boc **54** est obtenue avec un rendement de 80%.

Il convient de souligner que cette réaction s'accompagne de la formation de la diamine diprotégée *N,N'*-Boc qui est aisément séparée de la diamine monoprotégée *N*-Boc **54** par simple précipitation dans de l'éther diéthylique à 0°C suivie d'une filtration.

### II.2.2.2 Réaction d'hétérocyclocondensation et de condensation de Knoevenagel sous irradiation micro-onde *via* le protocole « one-pot two-steps »

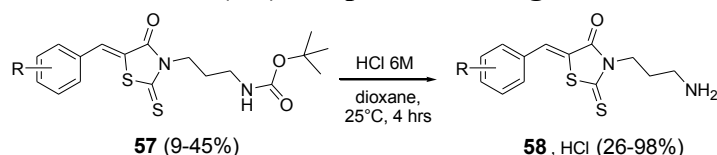


Pour cette nouvelle famille de 5-arylidènes rhodanines comportant une chaîne 3-aminopropyle en position *N*-3 (*Schéma 9*), nous avons également exploité les conditions de réactions qui avaient été initialement optimisées et utilisées pour la série précédente à partir de la *N,N'*-bis(3-aminopropyl)pipérazine **43**.

Après la construction *in situ* de la plateforme rhodanine, la réaction de Knoevenagel permettra à nouveau d'introduire de la diversité structurale en position C-5 avec une série d'aldéhydes aromatiques. Ces aldéhydes aromatiques **48** sont porteurs de substituants électrodonneurs **48(a-b)**, **48i**, **48l**, **48(n-o)** et **48q**, ou de fonctions hydroxyles protiques **48(c-d)** et **48h** ou de substituants électroattracteurs **48(e-g)**, **48k** et **48p** ou de substituants hétérocycliques **48j** et **48m** ou sont sans substituants **48r**. Pour la première étape du protocole « one-pot two-steps », nous avons observé une bonne reproductibilité des conditions de réaction. Les composés 3-[(5*Z*)-5-arylidène-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl]propyl carbamates de *tert*-butyle **57(a-r)** ont été synthétisés avec des rendements variant entre 9 et 45% (*Tableau 2*).

Pour confirmer la construction *in situ* et la structure de la plateforme rhodanine fonctionnalisée en position *N*-3 avec une chaîne 3-aminopropyle lors de notre processus « one-pot two-steps », nous sommes parvenus à isoler l'intermédiaire **55** qui a été obtenu avec un rendement de 49%. Celui-ci a été ensuite traité en milieu acide pour libérer la fonction amine. Le chlorhydrate de ce composé **56** a été préparé avec un rendement de 88%.

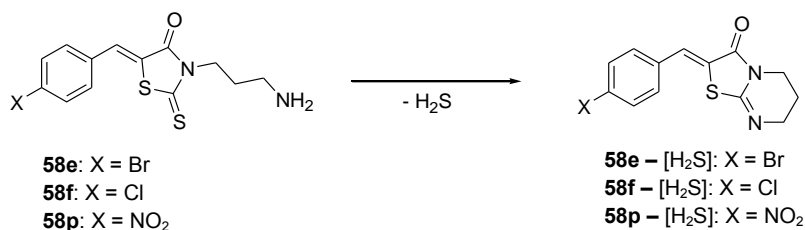
### II.2.2.3 Déprotection des carbamates **57(a-r)** comportant le fragment 3-aminopropyle



Compte tenu des travaux antérieurs réalisés au laboratoire,<sup>254</sup> ainsi que ceux réalisés dans la série précédente sur les carbamates *tert*-butyliques dérivés de 5-arylidènes rhodanines avec de l'acide trifluoroacétique,<sup>4,5</sup> nous avons investigué l'utilisation d'acide chlorhydrique 6M sur ces nouveaux carbamates. En effet, pour la synthèse de ces nouvelles 3-(3-aminopropyl)-5-arylidène-2-thioxo-1,3-thiazolidine-4-ones **58**, nous avons volontairement choisi d'utiliser une solution d'acide chlorhydrique (HCl) et non une solution d'acide trifluoroacétique (TFA) car les chlorhydrates d'amines primaires sont connus pour ne pas perturber les tests d'inhibition des protéines kinases ainsi que ceux des lignées cellulaires cancéreuses. Les chlorhydrates des 3-(3-aminopropyl)-5-arylidène-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-ones **58a-r** sont obtenus avec des rendements variant entre 26 et 98%.

Les structures de ces chlorhydrates **58(a-r)** ont été déterminées par spectroscopie de la RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C et par spectrométrie de masse avant leurs évaluations biologiques sur protéines kinases et sur lignées cellulaires cancéreuses. Les spectres RMN <sup>1</sup>H des composés **57** (avant déprotection) et **58** (après déprotection) nous indiquent que le proton du CH= apparaît sous la forme d'un singulet unique d'intégration I = 1H (*Tableau 2*) avec des valeurs de déplacements chimiques variant entre 7.62 et 8.11 ppm pour les composés **57(a-r)** et entre 7.65 et 8.00 ppm pour les composés **58(a-r)** (*Tableau 2; Annexe 1 - Spectres 5-11*). Les déplacements chimiques du motif CH= pour les composés **57** (avant déprotection) et **58** (après déprotection) sont favorables à la présence de stéréoisomères (*5Z*) qui sont thermodynamiquement les plus stables. Également, les structures des composés **55** (carbamate intermédiaire de la réaction de Holmberg) et **56** (après déprotection de cet intermédiaire) ont été aussi confirmées en spectroscopie de la RMN <sup>1</sup>H par l'observation d'un singulet d'intégration I = 2H, pour le CH<sub>2</sub> en position C-5 avec des déplacements chimiques respectivement à 3.99 ppm (dans le CDCl<sub>3</sub>) pour le composé **55** et à 4.25 ppm (dans le DMSO-*d*<sub>6</sub>) pour le composé **56**. En RMN <sup>13</sup>C, les méthylènes CH<sub>2</sub> (en position C-5) ont des déplacements chimiques à 35.51 ppm pour le composé **55** et à 36.13 ppm pour le composé **56** (*Tableau 1; Annexe 1 - Spectres 3-4*).

En analyse de spectrométrie de masse (SM) en mode ESI, le pic moléculaire  $[M+H]^+$  ou  $[M+Na]^+$  est aisément obtenu comme pic de base pour la majorité des composés **58** après déprotection. Cependant, pour les composés **58** ayant un groupe électroattracteur en position *para* sur le fragment 5-arylidène, comme les composés **58e** (X = Br) et **58p** (X = NO<sub>2</sub>), les tests préliminaires effectués en SM mode ESI n'ont pas permis d'observer l'ion moléculaire attendu même après modification de la composition des solvants d'infusion (MeOH, CH<sub>3</sub>CN, CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>, MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90:10), CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (70:30)). Par contre, l'utilisation du mélange **CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (70:30)** pour les composés **58e** (X = Br) et **58p** (X = NO<sub>2</sub>) a permis l'analyse de pics majoritaires correspondant à de nouveaux composés qui résultent de la cyclisation des produits de départ dans les conditions d'analyses de la SM (*Schéma 10*).



*Schéma 10: Cyclisation des composés 58e, 58f et 58p en analyse spectrométrique de masse*




















Cette cyclisation provient en fait d'une attaque nucléophile de la fonction amine primaire de la chaîne propyle sur la fonction thioxo en position C-2 de la plateforme rhodanine. Pour le composé **58f** (X = Cl), l'ion moléculaire  $[M+H]^+$  est observé avec une intensité relative de 76%, mais le produit de cyclisation est également observé comme pic de base. L'expérience MS/MS sur l'ion moléculaire n'a pas fourni le pic du produit de cyclisation comme un fragment. Dans le cas du composé **58e** (X = Br), une expérience SM/SM sur l'ion moléculaire n'a pas fourni le pic du produit de cyclisation comme un fragment. La modification du solvant d'infusion, à savoir le mélange **CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90:10)** a finalement permis d'observer l'ion moléculaire attendu comme pic de base en analyse SM (en utilisant le spectromètre Waters Q-Tof 2) avec 20% en intensité relative du composé de cyclisation. De façon analogue, il a aussi été possible d'identifier l'ion moléculaire attendu pour le composé **58p** (avec une intensité relative de 25% du produit de cyclisation) en utilisant une solution de **CH<sub>3</sub>CN** comme solvant d'infusion et après optimisation des différents paramètres d'analyses du spectromètre Thermo Fisher Scientific Q-Exactive. Il est important de noter qu'avec l'utilisation d'autres solvants d'infusion, le pic moléculaire attendu n'a pas été observé ou a été observé avec une faible intensité relative (<5%). Également, l'expérience SM/SM sur l'ion moléculaire n'a pas fourni le pic du produit de cyclisation comme un fragment même avec une augmentation de l'énergie d'ionisation.

Une comparaison de tous les spectres de masse de cette série de composés **58(a-r)** montre que la présence d'un atome (Cl, Br) ou groupe électronégatif (NO<sub>2</sub>) en position *para* du fragment 5-arylidène, induit la formation du produit de cyclisation comme pic de l'ion moléculaire en analyse de la SM. La présence de tels groupes fonctionnels peut certainement expliquer les problèmes rencontrés en spectrométrie de masse (par exemple, la faible propriété ionisable de ces composés en fonction du solvant d'infusion) pour observer le(s) pic(s) moléculaire(s) escompté(s).

Il convient également de souligner que la cyclisation des composés **58(e,f)** et **58p** comportant un atome (Cl, Br) ou groupe électronégatif (NO<sub>2</sub>) en position *para*, n'a pas été observée en RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C (*Tableau 2; Annexe 1 - Spectres 10-11*) car les déplacements chimiques des groupes méthyléniques CH<sub>2</sub>- de la chaîne 3-aminopropyle sont similaires à ceux des autres signaux des produits non cyclisés; pour tous les spectres RMN <sup>1</sup>H de la série des chlorhydrates **58(a-r)**, on a un singulet large

d'intégration I = 3H, correspondant au motif  $\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ . De plus, en comparant les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  de ces 3 composés avec ceux des autres chlorures de la série **58(a-r)**, on n'observe pas de pics dont les valeurs de déplacements chimiques sont comprises entre **159 et 162 ppm** ( Voir *Chapitre III*) et qui correspondraient à  $\text{C}=\text{N}$  mais on observe plutôt des déplacements chimiques dont les valeurs sont comprises entre **191 et 194 ppm** qui correspondent aux valeurs des déplacements chimiques de  $\text{C}=\text{S}$ . Tout concourt donc à croire qu'on obtient bien des produits non cyclisés même si des tentatives de préparation de cristaux pour les composés **58(e,f)** et **58p**, dans le but d'effectuer une analyse structurale par diffraction aux rayons X, n'ont pas été concluantes. En effet, la qualité des cristaux obtenus n'a pas permis leur exploitation par la plateforme « Centre de Diffractométrie X ».

**Tableau 2:** Récapitulatif des arylidènes rhodanines monoprotégées et déprotégées dérivées du 1,3-diaminopropane

Ar	Arylidènes rhodanines monoprotégées				Arylidènes rhodanines déprotégées		
	Molécules	Température de condensation <sup>a</sup>	$\delta_{\text{CH=}}$	Rdt (%)	Molécules	$\delta_{\text{CH=}}$	Rdt (%)
	<b>55</b>	-	-	49	<b>56</b>	-	88
	<b>57a</b>	20	7.63	45	<b>58a</b>	7.75	90
	<b>57b</b>	20	7.69	18	<b>58b</b>	7.78	98
	<b>57c</b>	20	7.66	26	<b>58c</b>	7.76	61
	<b>57d</b>	20	7.64	21	<b>58d</b>	7.69	67
	<b>57e</b>	10	7.66	33	<b>58e</b>	7.79	82
	<b>57f</b>	20	7.68	39	<b>58f</b>	7.65-7.84 <sup>b</sup>	90
	<b>57g</b>	20	8.11	19	<b>58g</b>	7.90	92
	<b>57h</b>	20	7.98	16	<b>58h</b>	8.00	94
	<b>57i</b>	20	7.70	25	<b>58i</b>	7.80	76
	<b>57j</b>	20	7.31-7.90 <sup>b</sup>	18	<b>58j</b>	6.64-7.97 <sup>b</sup>	85
	<b>57k</b>	5	7.68	9	<b>58k</b>	7.87	95
	<b>57l</b>	20	7.68	30	<b>58l</b>	7.76	98
	<b>57m</b>	20	7.85	38	<b>58m</b>	7.86	85
	<b>57n</b>	20	7.65	43	<b>58n</b>	7.71	85
	<b>57o</b>	20	7.62	13	<b>58o</b>	7.74	69
	<b>57p</b>	20	7.73	25	<b>58p</b>	7.93	90
	<b>57q</b>	20	7.72	26	<b>58q</b>	7.79	26
	<b>57r</b>	20	7.74	10	<b>58r</b>	7.83	80

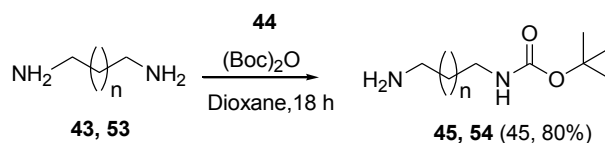
<sup>a</sup> Température de réaction: 110 °C pour la condensation, après addition de l'aldéhyde correspondant

<sup>b</sup> Le singulet du proton méthylénique CH= est situé dans le multiplet des signaux des protons aromatiques

## **PARTIE EXPÉRIMENTALE**

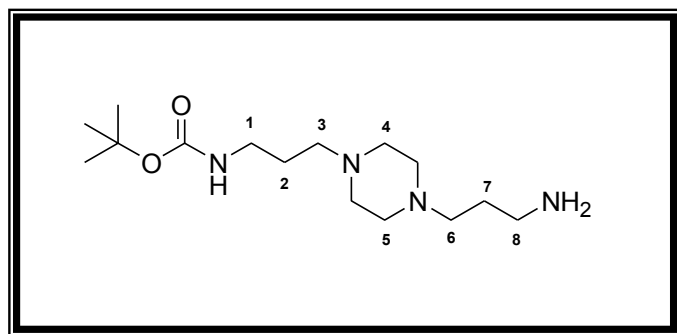


## II.3 Synthèse des diamines monoprotégées



### {3-[4-(3-Aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}carbamate de tert-butyle 45

Une solution de dicarbonate de di-*tert*-butyle (2.4 g; 11 mmol; 1 éq) dans du 1,4-dioxane (48 mL) est ajoutée à une solution de 1,4-bis-(3-aminopropyl)pipérazine (12.62 g; 63 mmol; 5.7 éq) dans 96 mL de 1,4-dioxane sous agitation magnétique (450 rpm) pendant 4 h à 25°C. Après 18 h d'agitation, le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite. Puis, de l'eau déionisée (244 mL) est ajoutée au résidu. La solution aqueuse obtenue est transvasée dans une ampoule à décanter pour extraire les composés organiques avec 3 x 152 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont jointes, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre puis filtrées sur coton. La phase organique est évaporée à l'évaporateur rotatif sous pression réduite pour donner une huile incolore. Celle-ci est purifiée par chromatographie préparative avec le système Combiflash R<sub>f</sub> 200 UV (TELEDYNE ISCO, 208K20284) sur phase d'alumine de marque Puriflash Interchim 40 g (Ads : Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; P<sub>max</sub> : 22 bar; granulométrie : 32 / 63 μm) avec un gradient d'éluion CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (de 99 : 1 à 90 : 10).



**SMHR, m/z**: masse théorique 301.2603 (trouvée 301.2606 pour C<sub>15</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.33 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.49-1.59 (m, 4H, H-2, H-7); 2.27-2.37 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6); 2.64 (t, 2H, J = 6.8 Hz, H-8); 3.04-3.10 (dd, 2H, J = 5.9, 11.8 Hz, H-1); 5.21 (s, 1H, NH).

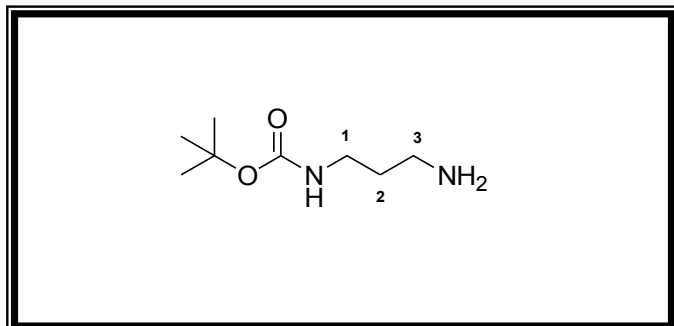
**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 26.2 (C-7); 28.25 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 30.35 (C-2); 39.66 (C-8); 40.64 (C-1); 52.97 (C-3); 53.12 (C-6); 56.29 (C-4); 56.60 (C-5); 78.33 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 155.90 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### (3-Aminopropyl)carbamate de tert-butyle 54

Une solution de dicarbonate de di-*tert*-butyle (12.54 g; 57.5 mmol; 1 éq) dans 255 mL de 1,4-dioxane est ajoutée sous agitation magnétique (450 rpm) pendant 10 h, à température ambiante, à une solution de 1,3-diaminopropane (24.30 g; 27.6 mL; 327.7 mmol; 5.7 éq) dans du 1,4-dioxane (510 mL). Après 18 h d'agitation, le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite. Puis, de l'eau déionisée (287 mL) est ajoutée au résidu. La solution aqueuse obtenue est transvasée dans une ampoule à décanter pour extraire les composés organiques avec 3 x 179 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont jointes et séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre puis filtrées sur coton. Le dichlorométhane est évaporé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite pour donner une huile



incolore. Ensuite, 4 mL d'éther diéthylique y sont ajoutés, le mélange est refroidi (0°C) dans un bain de glace jusqu'à précipitation de la diamine di-protégée (24 h). La diamine di-protégée (solide blanc) insoluble dans l'éther est séparée par filtration sur fritté de la diamine mono-protégée (huile jaune) soluble dans l'éther. Le solvant du filtrat est éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite et le résidu huileux est conservé à 4°C sous atmosphère d'argon.



**Rdt (%)**: 80

**État physique**: huile jaune

**R<sub>f</sub>**: 0.38 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)

**λ (nm)**: 209 (A<sup>min</sup>) – 220 (A<sup>max</sup>)

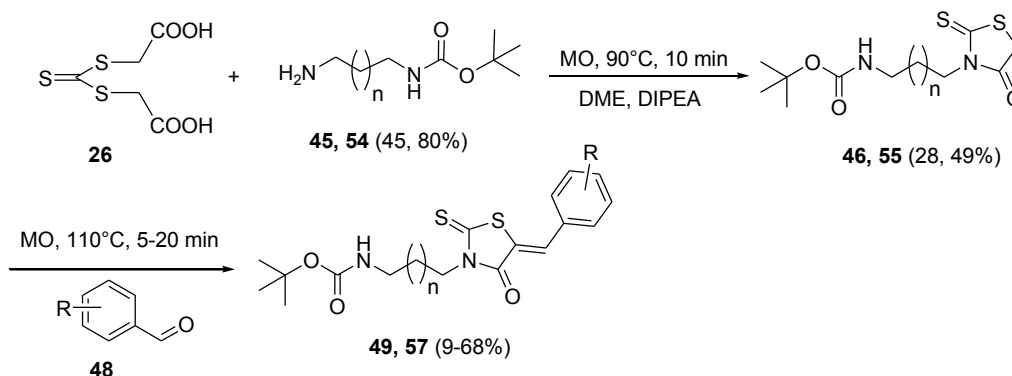
**M (g/mol)**: 174.24

**SMHR, m/z**: masse théorique 175.1446 (trouvée 175.1447 pour C<sub>8</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).  
masse théorique 197.1266 (trouvée 197.1272 pour C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na : [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.31 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 1.40 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.57 (p, 2H, J = 6.6 Hz, H-2); 2.74 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H-1); 3.14-3.18 (m, 2H, H-3); 4.97 (sl, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 28.51 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 33.49 (C-2); 38.51 (C-3); 39.77 (C-1); 79.14 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 156.25 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

## II.4 Synthèse « one pot » à 3 composants d'arylidènes rhodanines aminoprotégées



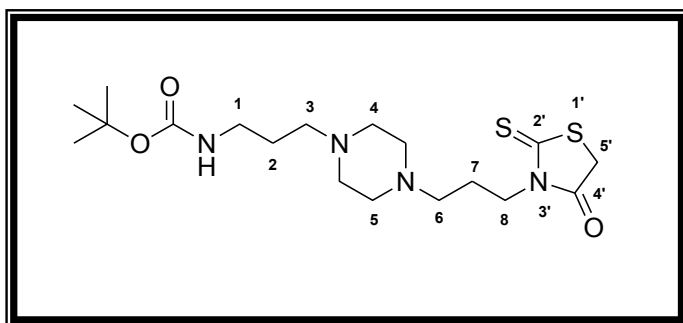
### II.4.1 Mode opératoire général de synthèse des intermédiaires réactionnels

Dans un réacteur en verre borosilicaté de géométrie adaptable à la cavité du four micro-onde Monowave<sup>®</sup> 300 (marque Anton Paar), on ajoute successivement la diamine mono-protégée correspondante (0.5 mmol; 1 éq), le bis(carboxyméthyl)trithiocarbonate (0.1131 g; 0.5 mmol; 1 éq), 0.57 mL de diméthoxyéthane et la *N,N*-diisopropyléthylamine ou DIPEA (0.065 g; 83 μL; 0.5 mmol; 1 éq). Ce réacteur clos avec un « snap-cap » est ensuite introduit dans l'enceinte du réacteur micro-onde programmé à 90°C pendant 10 min, sous agitation magnétique. Le solvant de réaction est éliminé à la rampe.

Ensuite, 10 mL d'eau déionisée sont ajoutés au produit obtenu, puis l'ensemble est transvasé dans une ampoule à décanter pour en extraire les composés organiques avec 3 x 5 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont jointes, concentrées à l'évaporateur rotatif sous pression réduite et le résidu

est séché sous le vide d'une pompe à palettes ( $10^{-2}$  mm Hg) pendant 6-12 h et est ensuite stocké au réfrigérateur.

**(3-{4-[3-(4-Oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl)propyl]pipérazin-1-yl}propyl)carbamate de tert-butyle 46**



**Rdt (%)**: 28

**État physique**: semi-solide rouge-orangé

**R<sub>f</sub>**: 0.28 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtO<sub>2</sub> 50:50)

**λ (nm)**: 224 (A<sup>max</sup>) – 360 (A<sup>min</sup>)

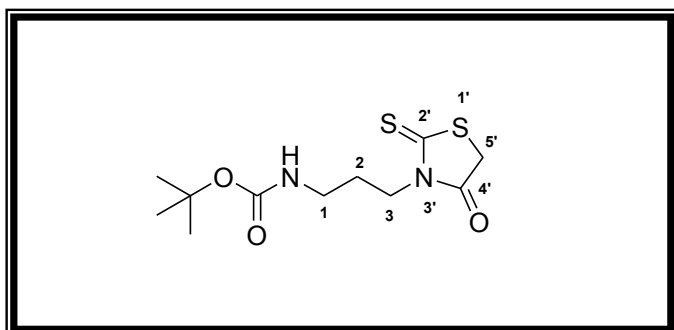
**M (g/mol)**: 416.6

**SMHR, m/z**: masse théorique 417.1989 (trouvée 417.1995 pour C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).  
masse théorique 439.1813 (trouvée 439.1813 pour C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>Na: [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.42 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.61–1.69 (p, 2H, J = 6.3 Hz, H-2); 1.78–1.88 (p, 2H, J = 6.9 Hz, H-7); 2.38–2.43 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6); 3.14–3.20 (m, 2H, H-1); 3.95 (s, 2H, H-5'); 4.06 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H-8); 5.45 (sl, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 23.46 (C-7); 26.33 (C-2); 28.57 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 35.54 (C-5'); 39.95 (C-1); 43.51 (C-8); 53.12 (C-3); 53.35 (C-6); 55.86 (C-4); 56.87 (C-5); 78.96 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 156.21 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 174.13 (C=O, C-4'); 201.37 (C=S, C-2').

**[3-(4-Oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl)propyl]carbamate de tert-butyle 55**



**Rdt (%)**: 49

**État physique**: solide orange foncé

**F (°C)**: 81-83

**R<sub>f</sub>**: 0.84 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtO<sub>2</sub> 20:80)

**λ (nm)**: 201 (A<sup>min</sup>) – 314 (A<sup>max</sup>)

**M (g/mol)**: 290.4

**SMHR, m/z**: masse théorique 313.0657 (trouvée 313.0660 pour C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>NaS<sub>2</sub>: [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.44 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.84 (p, 2H, J = 6.6 Hz, H-2); 3.09–3.15 (m, 2H, H-1); 3.99 (s, 2H, H-5'); 4.05 (t, 2H, J = 6.9 Hz, H-3); 4.86 (sl, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 27.47 (C-2); 28.55 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 35.51 (C-5'); 37.61 (C-1); 42.28 (C-3); 79.54 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 156.02 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 174.28 (C=O, C-4'); 195.96 (C=S, C-2').

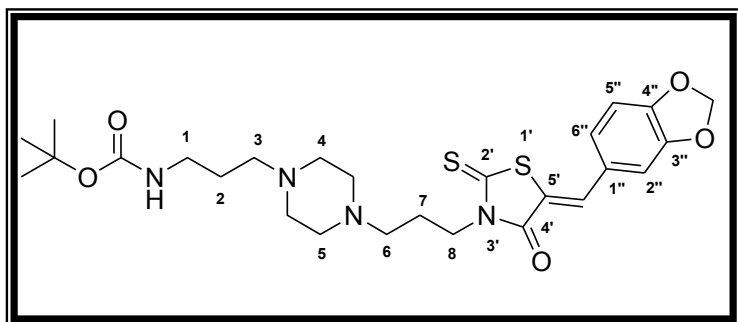
**II.4.2 Mode opératoire général de synthèse avec la 1,4-bis(3-aminopropyl)pipérazine**

Dans un réacteur en verre borosilicaté adaptée à la cavité du four micro-onde Monowave<sup>®</sup> 300 (marque Anton Paar), on ajoute successivement la diamine mono-protégée correspondante (0.5 mmol; 1 éq), le bis(carboxyméthyl)trithiocarbonate (0.1131 g; 0.5 mmol; 1 éq), 0.57 mL de diméthoxyéthane, et la DIPEA (0.065 g; 83 μL; 0.5 mmol; 1 éq). Le réacteur clos avec un « snap-cap » est ensuite introduit dans le four micro-onde qui est programmé à 90°C pendant 10 min, sous agitation

magnétique. À la fin de cette première période d'irradiation micro-onde, l'aldéhyde aromatique (0.5 mmol; 1 éq) est ajouté dans le milieu réactionnel. Le four micro-onde est à nouveau programmé à 110°C pendant un temps de réaction de 10-20 min, sous agitation (le temps de chauffage est fonction de l'aldéhyde utilisé).

Après refroidissement du réacteur à température ambiante (1-2 h), le brut réactionnel est agité (25°C, 450 rpm, 1-24 h). Ensuite, 5 x 2 mL d'eau déionisée refroidie au préalable à 0°C sont ajoutés sur le produit obtenu. Celui-ci, insoluble dans la solution aqueuse est filtré sur verre fritté de porosité N°4 et est lavé à l'éther (20 x 2 mL) ou mis au reflux de l'éther (3-10 mL, 1-8 h, 450 rpm) puis filtré sur verre fritté de porosité N°4 et est séché sous vide à l'aide d'une pompe à palettes (10<sup>-2</sup> mm Hg) pendant 6-12 h.

**(4-[(5Z)-5-(1,3-Benzodioxol-5-ylméthylidène)-4-oxo-2-thio-1,3-thiazolidin-3-yl]propyl}-pipérazin-1-yl)carbamate de tert-butyle 49a**



**Rdt (%)**: 68

**État physique**: poudre jaune foncé

**F (°C)**: 119-120

**R<sub>f</sub>**: 0.82 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtO<sub>2</sub> 50:50)

**λ (nm)**: 200 (A<sup>min</sup>) – 226 (A<sup>max</sup>)

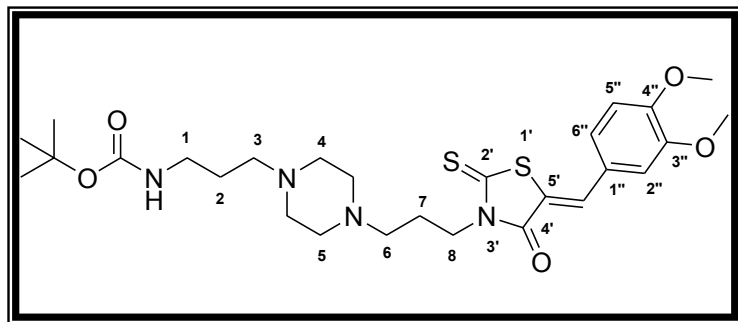
**M (g/mol)**: 548.72

**SMHR, m/z**: masse théorique 549.2199 (trouvée 549.2198 pour C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> : [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.43 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.56-1.65 (p, 2H, J = 6.3 Hz, H-2); 1.88-1.95 (p, 2H, J = 7.2 Hz, H-7); 2.31-2.45 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6); 3.14 (m, 2H, H-1); 4.20 (t, 2H, J = 7.2 Hz, H-8); 5.45 (sl, 1H, NH); 6.06 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O); 6.90-6.92 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H-2''), Ar); 6.95-6.96 (d, 1H, J = 1.5 Hz, H-5''), Ar); 7.04-7.07 (dd, 1H, J = 1.5, 8.1 Hz, H-6''), Ar); 7.61 (s, 1H, C=CH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 23.75 (C-7); 26.34 (C-2); 28.58 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 39.96 (C-1); 43.45 (C-8); 53.27 (C-4); 53.29 (C-5); 55.90 (C-3); 56.97 (C-6); 78.92 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 102.17 (OCH<sub>2</sub>O); 109.36 (C-2''); 109.46 (C-5''); 121.05 (C=CH, C-5'); 127.39 (C-6''); 127.88 (C-1''); 132.99 (C=CH); 148.91 (C-4''); 150.16 (C-3''); 156.21 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 168.16 (C=O, C-4'); 193.35 (C=S, C-2').

**(4-[(5Z)-5-(3,4-Diméthoxyphénylméthylidène)-4-oxo-2-thio-1,3-thiazolidin-3-yl]propyl}-pipérazin-1-yl)carbamate de tert-butyle 49b**



**Rdt (%)**: 51

**État physique**: poudre marron-jaune

**F (°C)**: 122

**R<sub>f</sub>**: 0.35 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtO<sub>2</sub> 35:65)

**λ (nm)**: 200 (A<sup>min</sup>) – 221 (A<sup>max</sup>)

**M (g/mol)**: 564.76

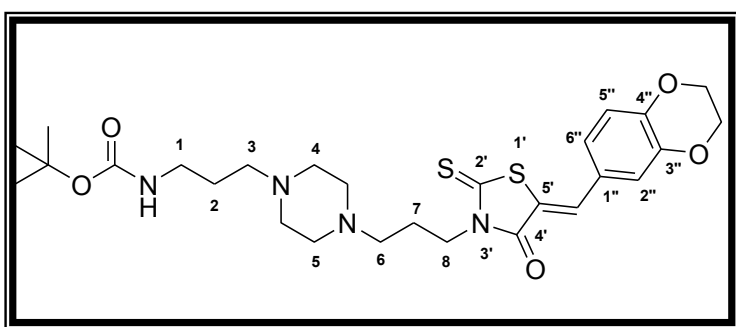
**SMHR, m/z**: masse théorique 565.2513 (trouvée 565.2510 pour C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> : [M+H]<sup>+</sup>).

masse théorique 587.2332 (trouvée 587.2326 pour  $C_{27}H_{40}N_4O_5NaS_2$  :  $[M+Na]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 1.42 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.64-1.66 (p, 2H,  $J$  = 6.1 Hz, H-2); 1.89-1.93 (p, 2H,  $J$  = 6.9 Hz, H-7); 2.41-2.48 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6); 3.13-3.15 (m, 2H, H-1); 3.95 (s, 6H,  $CH_3O-C=C-OCH_3$ ); 4.20 (t, 2H,  $J$  = 7.2 Hz, H-8); 5.44 (sl, 1H, **NH**); 6.95-6.97 (m, 2H, H-5'', H-6'', Ar); 7.12-7.15 (dd, 1H,  $J$  = 1.5, 8.1 Hz, H-2'', Ar); 7.66 (s, 1H, C=CH).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 23.74 (C-7); 26.12 (C-2); 28.58 ( $(CH_3)_3CO$ ); 39.69 (C-1); 43.34 (C-8); 52.79 (C-4); 53.02 (C-5); 55.69 (C-3); 56.14-56.25 ( $CH_3O-C=C-OCH_3$ ); 56.60 (C-6); 79.00 ( $(CH_3)_3CO$ ); 111.63 (C-2''); 112.40 (C-5''); 120.49 (C=CH, C-5'); 125.68 (C-6''); 126.47 (C-1''); 133.42 (C=CH); 149.65 (C-4''); 151.67 (C-3''); 156.24 ( $NHCOO(CH_3)_3$ ); 168.11 (C=O, C-4'); 193.34 (C=S, C-2').

**(4-((5Z)-5-(1,4-Benzodioxine-5-ylméthylidène)-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl)propyl)pipérazin-1-yl)carbamate de tert-butyle 49c**



**Rdt (%)**: 25

**État physique**: poudre jaune-orangé

**F (°C)**: 134

**R<sub>f</sub>**: 0.53 ( $Al_2O_3$ ;  $CH_2Cl_2/EtO_2$  45:55)

**$\lambda$  (nm)**: 202 ( $A^{min}$ ) – 226 ( $A^{max}$ )

**M (g/mol)**: 562.74

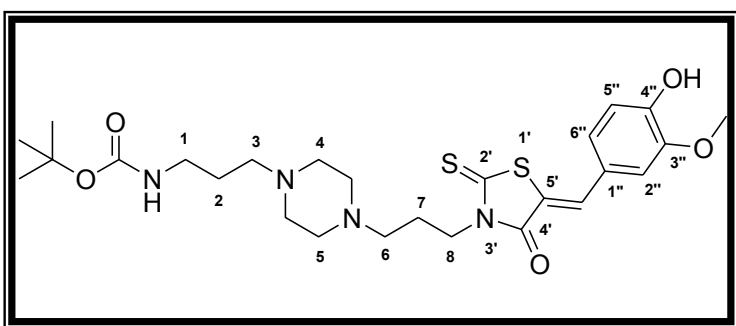
**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 563.2356 (trouvée 563.2355 pour  $C_{27}H_{39}N_4O_5S_2$  :  $[M+H]^+$ ).

masse théorique 585.2176 (trouvée 585.2171 pour  $C_{27}H_{38}N_4O_5NaS_2$  :  $[M+Na]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 1.42 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.62-1.65 (p, 2H,  $J$  = 6.3 Hz, H-2); 1.88-1.95 (p, 2H,  $J$  = 7.2 Hz, H-7); 2.39-2.47 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6); 3.14 (m, 2H, H-1); 4.20 (t, 2H,  $J$  = 7.5 Hz, H-8); 4.29-4.33 (m, 4H,  $OCH_2-CH_2O$ ); 5.44 (sl, 1H, **NH**); 6.93-7.03 (m, 3H, H-2'', H-5'', H-6''); 7.60 (s, 1H, C=CH).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 23.70 (C-7); 26.11 (C-2); 28.58 ( $(CH_3)_3CO$ ); 39.84 (C-1); 43.36 (C-8); 52.89 (C-4); 53.07 (C-5); 55.77 (C-3); 56.68 (C-6); 64.31-64.83 ( $OCH_2$ )<sub>2</sub>; 79.48 ( $(CH_3)_3CO$ ); 118.44 (C-2''); 119.48 (C-5''); 121.11 (C=CH, C-5'); 125.14 (C-6''); 127.09 (C-1''); 132.97 (C=CH); 144.22 (C-4''); 146.41 (C-3''); 156.25 ( $NHCOO(CH_3)_3$ ); 168.18 (C=O, C-4'); 193.34 (C=S, C-2').

**(4-((5Z)-5-(3-Méthoxy-4-hydroxyphénylméthylidène)-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl)propyl)pipérazin-1-yl)carbamate de tert-butyle 49d**



**Rdt (%)**: 41

**État physique**: poudre orange foncé

**F (°C)**: 157

**R<sub>f</sub>**: 0.51 ( $Al_2O_3$ ;  $CH_2Cl_2/Et_2O$  50:50)

**$\lambda$  (nm)**: 211 ( $A^{min}$ ) - 241 ( $A^{max}$ )

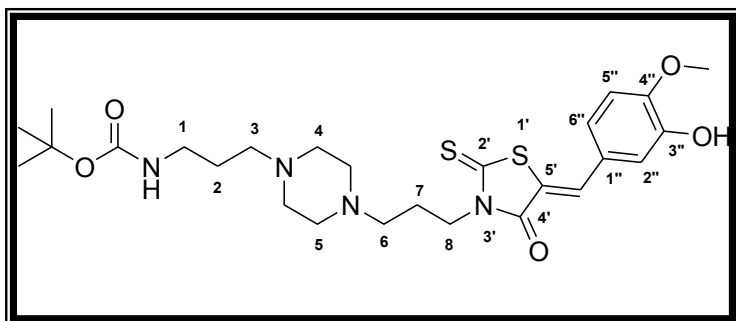
**M (g/mol)**: 550.73

**SMHR, m/z:** masse théorique 551.2356 (trouvée 551.2353 pour  $C_{26}H_{39}N_4O_5S_2$  :  $[M+H]^+$ ).  
 masse théorique 573.2176 (trouvée 573.2171 pour  $C_{26}H_{38}N_4O_5NaS_2$  :  $[M+Na]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 1.43 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.58-1.62 (p, 2H,  $J$  = 6.3 Hz, H-2); 1.89-1.94 (p, 2H,  $J$  = 6.9 Hz, H-7); 2.31-2.46 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6); 3.13-3.15 (m, 2H, H-1); 3.97 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 4.21 (t, 2H,  $J$  = 6.9 Hz, H-8); 5.43 (sl, 1H, NH); 6.96-6.97 (d, 1H,  $J$  = 1.8 Hz, H-2''), Ar); 6.99-7.02 (d, 1H,  $J$  = 8.1 Hz, H-5'', Ar); 7.08-7.11 (dd, 1H,  $J$  = 1.8, 8.4 Hz, H-6'', Ar); 7.64 (s, 1H, C=CH).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 23.85 (C-7); 26.31 (C-2); 28.56 ( $(CH_3)_3CO$ ); 38.52 (C-1); 43.41 (C-8); 53.20 (C-4, C-5); 55.83 (C-3); 56.23 ( $OCH_3$ ); 56.95 (C-6); 79.05 ( $(CH_3)_3CO$ ); 112.24 (C-2''); 115.79 (C-5''); 120.09 (C-1''); 126.09 (C-6''); 126.45 (C=CH, C-5'); 133.60 (C=CH); 147.46 (C-4''); 148.96 (C-3''); 156.32 ( $NHCOO(CH_3)_3$ ); 168.23 (C=O, C-4'); 193.45 (C=S, C-2').

**(4-[(5Z)-5-(3-Hydroxy-4-méthoxyphénylméthylidène)-4-oxo-2-thio-1,3-thiazolidin-3-yl]propyl]pipérazin-1-yl)carbamate de tert-butyle 49e**



**Rdt (%)**: 21 %

**État physique**: poudre orange clair

**F (°C)**: 129

**R<sub>f</sub>**: 0.54 ( $Al_2O_3$ ;  $CH_2Cl_2/Et_2O$  50:50)

**$\lambda$  (nm)**: 214 ( $A^{min}$ ) – 226 ( $A^{max}$ )

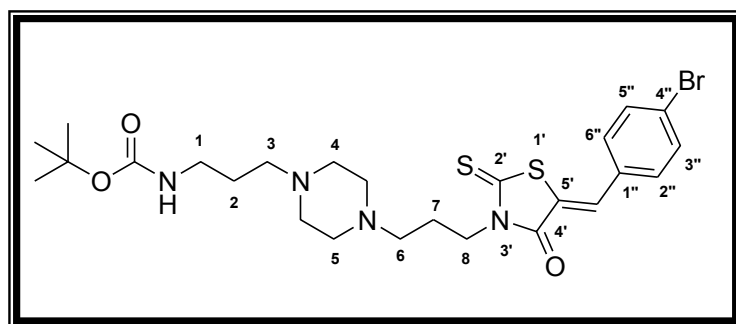
**M (g/mol)**: 550.73

**SMHR, m/z:** masse théorique 551.2356 (trouvée 551.2354 pour  $C_{26}H_{39}N_4O_5S_2$  :  $[M+H]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 1.43 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.64-1.66 (m, 2H, H-2); 1.90-1.94 (m, 2H, H-7); 2.42-2.50 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6); 3.13 (m, 2H, H-1); 3.96 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 4.20 (t, 2H,  $J$  = 6.9 Hz, H-8); 5.41 (sl, 1H, NH); 6.99-7.02 (d, 1H,  $J$  = 8.3 Hz, H-5'', Ar); 7.04-7.08 (m, 2H, H-2'', H-6'', Ar); 7.62 (s, 1H, C=CH).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 23.49 (C-7); 25.9 (C-2); 28.59 ( $(CH_3)_3CO$ ); 39.47 (C-1); 43.29 (C-8); 52.44 (C-4); 52.74 (C-5); 55.65 (C-3, C-6); 56.25 ( $OCH_3$ ); 79.11 ( $(CH_3)_3CO$ ); 111.28 (C-2''); 116.26 (C-5''); 121.02 (C-6''); 124.61 (C=CH, C-5'); 127.00 (C-1''); 133.34 (C=CH); 146.50 (C-4''); 149.31 (C-3''); 156.34 ( $NHCOO(CH_3)_3$ ); 168.21 (C=O, C-4'); 193.63 (C=S, C-2').

**(4-[(5Z)-5-(4-Bromophénylméthylidène)-4-oxo-2-thio-1,3-thiazolidin-3-yl]propyl]-pipérazin-1-yl)carbamate de tert-butyle 49f**



**Rdt (%)**: 54

**État physique**: poudre jaune foncé

**F (°C)**: 131

**R<sub>f</sub>**: 0.49 ( $Al_2O_3$ ;  $CH_2Cl_2/Et_2O$  30:70)

**$\lambda$  (nm)**: 200 ( $A^{min}$ ) – 225 ( $A^{max}$ )

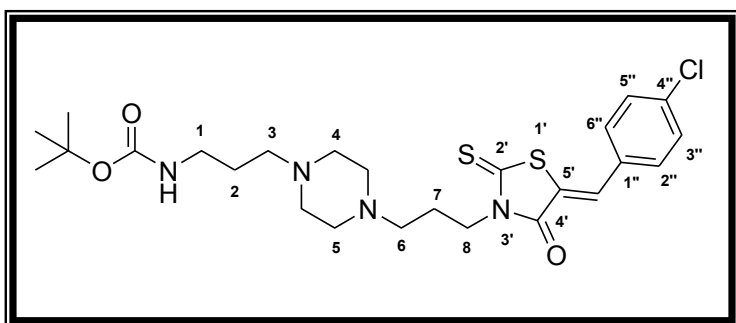
**M (g/mol)**: 583.6

**SMHR,  $m/z$ :** masse théorique 583.1407 (trouvée 583.1408 pour  $C_{25}H_{36}N_4O_3^{79}BrS_2$  :  $[M+H]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 1.43 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.60-1.64 (p, 2H,  $J$  = 6 Hz, H-2); 1.88-1.93 (p, 2H,  $J$  = 6 Hz, H-7); 2.33-2.47 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6); 3.12-3.18 (m, 2H, H-1); 4.21 (t, 2H,  $J$  = 6 Hz, H-8); 5.43 (sl, 1H, NH); 7.34-7.37 (m, 2H, H-2'', H-6'', Ar); 7.61-7.63 (m, 3H, H-3'', H-5'', Ar, C=CH).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 23.68 (C-7); 26.28 (C-2); 28.59 ( $(CH_3)_3CO$ ); 39.74 (C-1); 43.54 (C-8); 53.13 (C-4); 53.21 (C-5); 55.84 (C-3); 56.88 (C-6); 78.94 ( $(CH_3)_3CO$ ); 124.25 (C-4''); 125.47 (C=CH, C-5'); 131.36 (C-1''); 131.87 (C-2'', C-6''); 132.41 (C=CH); 132.82 (C-3'', C-5''); 156.22 ( $NHCOO(CH_3)_3$ ); 167.98 (C=O, C-4'); 192.90 (C=S, C-2').

**(4-[(5Z)-5-(4-Chlorophénylméthylidène)-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl]propyl}-pipérazin-1-yl)carbamate de tert-butyle 49g**



**Rdt (%)**: 31

**État physique**: poudre jaune foncé

**F (°C)**: 129

**R<sub>f</sub>**: 0.14 ( $Al_2O_3$ ;  $CH_2Cl_2/Et_2O$  50:50)

**$\lambda$  (nm)**: 200 ( $A^{min}$ ) – 224 ( $A^{max}$ )

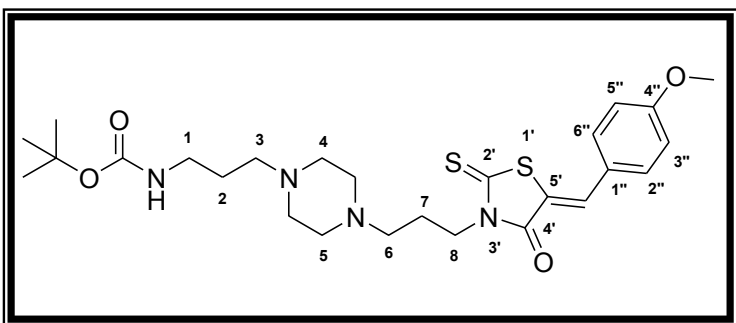
**M (g/mol)**: 539.15

**SMHR,  $m/z$ :** masse théorique 539.1912 (trouvée 539.1912 pour  $C_{25}H_{36}N_4O_3^{35}ClS_2$  :  $[M+H]^+$ )  
masse théorique 561.1731 (trouvée de 561.1728 pour  $C_{25}H_{35}N_4O_3^{35}ClNaS_2$  :  $[M+Na]^+$ )

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 1.42 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.58-1.63 (p, 2H,  $J$  = 6.3 Hz, H-2); 1.88-1.93 (p, 2H,  $J$  = 6.7 Hz, H-7); 2.33-2.46 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6); 3.14-3.15 (m, 2H, H-1); 4.21 (t, 2H,  $J$  = 6 Hz, H-8); 5.44 (sl, 1H, NH); 7.41-7.48 (m, 4H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''); 7.65 (s, 1H, C=CH).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 23.69 (C-7); 26.32 (C-2); 28.59 ( $(CH_3)_3CO$ ); 40.09 (C-1); 43.55 (C-8); 53.26 (C-4, C-5); 55.88 (C-3); 56.95 (C-6); 78.95 ( $(CH_3)_3CO$ ); 124.11 (C=CH, C-5'); 129.85 (C-2'', C-6''); 131.28 (C=CH); 131.74 (C-3'', C-5''); 132.00 (C-1''); 136.99 (C-4''); 156.21 ( $NHCOO(CH_3)_3$ ); 167.98 (C=O, C-4'); 192.92 (C=S, C-2').

**(4-[(5Z)-5-(4-Méthoxyphénylméthylidène)-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl]propyl}-pipérazin-1-yl)carbamate de tert-butyle 49h**



**Rdt (%)**: 42

**État physique**: poudre jaune-orangé

**F (°C)**: 131

**R<sub>f</sub>**: 0.49 ( $Al_2O_3$ ;  $CH_2Cl_2/Et_2O$  45:55)

**$\lambda$  (nm)**: 207 ( $A^{min}$ ) – 212 ( $A^{max}$ )

**M (g/mol)**: 534.73

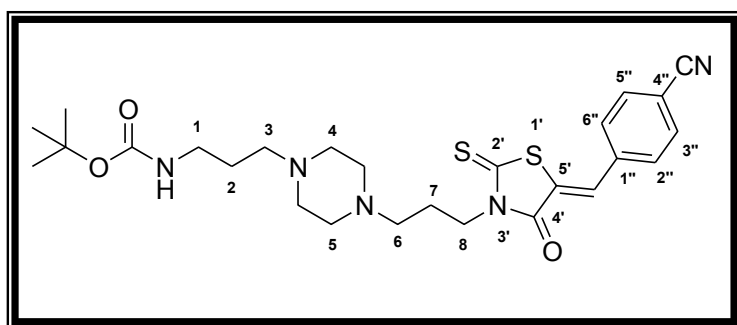
**SMHR,  $m/z$ :** masse théorique 535.2407 (trouvée 535.2405 pour  $C_{26}H_{39}N_4O_4S_2$  :  $[M+H]^+$ ).  
masse théorique 557.2227 (trouvée 557.2221 pour  $C_{26}H_{38}N_4O_4NaS_2$  :  $[M+Na]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 1.42 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.59-1.63 (p, 2H,  $J$  = 6.6 Hz, H-2); 1.88-1.93 (p, 2H,  $J$  = 7.2 Hz, H-7); 2.34-2.46 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6); 3.13 (m, 2H, H-1); 3.87 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 4.20 (t, 2H,  $J$  = 7.2 Hz, H-8); 5.46 (sl, 1H, NH); 6.98-7.01 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz, H-3'', H-5''); 7.44-7.47 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz, H-2'', H-6''); 7.67 (s, 1H, C=CH).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 23.74 (C-7); 26.20 (C-2); 28.58 ( $(CH_3)_3CO$ ); 39.98 (C-1); 43.38 (C-8); 53.08 (C-4); 53.15 (C-5); 55.68 (C-3); 55.82 (C-6); 56.81 ( $OCH_3$ ); 78.92 ( $(CH_3)_3CO$ ); 115.10 (C-3'', C-5''); 120.36 (C=CH, C-5'); 126.22 (C-1''); 132.83 (C-2'', C-6''); 133.08 (C=CH); 156.21 ( $NHCOO(CH_3)_3$ ); 161.83 (C-4''); 168.22 (C=O, C-4'); 193.49 (C=S, C-2').

**(4- $\{[(5Z)$ -5-(4-Cyanophénylméthylidène)-4-oxo-2-thio-1,3-thiazolidin-3-yl]propyl}-pipérazin-1-yl)carbamate de tert-butyle 49i**

Dans un réacteur en verre borosilicaté adapté à la cavité du four micro-onde Monowave<sup>®</sup> 300 (marque Anton Paar), on ajoute successivement la diamine mono-protégée correspondante (0.1 g; 0.33 mmol; 1 éq), le bis(carboxyméthyl)trithiocarbonate (0.075 g; 0.33 mmol; 1 éq), 0.37 mL de diméthoxyéthane et la DIPEA (0.042 g; 0.33 mmol; 1 éq). Le réacteur clos avec un « snap-cap » est ensuite introduit dans le four micro-onde programmé à 90°C pendant 10 min, sous agitation magnétique. À la fin de cette première période d'irradiation micro-onde, l'aldéhyde aromatique (0.043 g; 0.33 mmol; 1 éq) est ajouté dans le milieu réactionnel. Le four micro-onde est à nouveau programmé à 110°C pendant 10 min, sous agitation. Après refroidissement du réacteur à température ambiante, le milieu réactionnel est agité (25°C, 450 rpm). Ensuite, 2 x 5 mL d'eau déionisée refroidie au préalable à 0°C y sont ajoutés. Le produit attendu insoluble dans ce mélange est séparé par filtration sur verre fritté de porosité N°4, puis est lavé à l'éther (10 x 2 mL) et est enfin purifié par chromatographie préparative avec l'appareil Combiflash R<sub>f</sub>200 UV (TELEDYNE ISCO, 208K20284) sur phase stationnaire d'alumine de marque Puriflash Interchim (7 g) (Ads :  $Al_2O_3$ ;  $P_{max}$  : 22 bar ; Granulométrie : 32/63  $\mu m$ ) avec un gradient d'éluant  $CH_2Cl_2$  / MeOH (de 99.9 : 0.1 à 95 : 5). L'éluant est éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression partielle. Le résidu obtenu est séché sous vide d'une pompe à palettes ( $10^{-2}$  mm Hg) pendant 6 h.



**Rdt (%)**: 29

**État physique**: poudre jaune

**F (°C)**: 153

**R<sub>f</sub>**: 0.48 ( $Al_2O_3$ ;  $CH_2Cl_2/Et_2O$  40:60)

**$\lambda$  (nm)**: 205 ( $A^{max}$ ) – 207 ( $A^{min}$ )

**M (g/mol)**: 529.72

**SMHR,  $m/z$ :** masse théorique 530.2254 (trouvée 530.2252 pour  $C_{26}H_{36}N_5O_3S_2$  :  $[M+H]^+$ ).  
masse théorique 552.2073 (trouvée 552.2066 pour  $C_{26}H_{35}N_5O_3NaS_2$  :  $[M+Na]^+$ ).

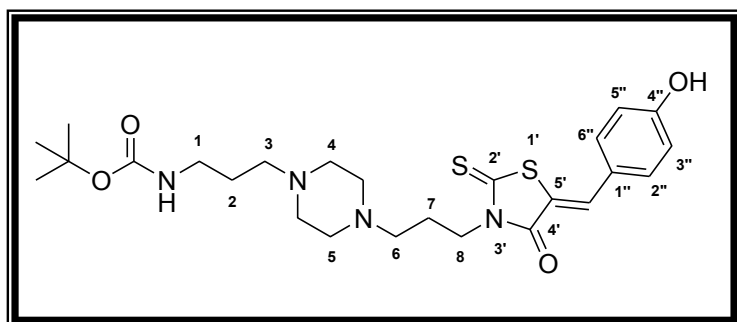
**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 1.42 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.63-1.66 (p, 2H,  $J$  = 6.3 Hz, H-2); 1.89-1.93 (p, 2H,  $J$  = 6.9 Hz, H-7); 2.39-2.48 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6); 3.11-3.17 (m, 2H, H-1); 4.22 (t,

2H,  $J = 7.5$  Hz, H-8); 5.37 (sl, 1H, NH); 7.56-7.59 (m, 2H, H-2'', H-6'', Ar); 7.66 (s, 1H, C=CH); 7.75 -7.78 (m, 2H, H-3'', H-5'', Ar).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 23.62$  (C-7); 26.20 (C-2); 28.58 ( $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$ ); 39.39 (C-1); 43.59 (C-8); 52.85 (C-4); 53.05 (C-5); 55.69 (C-3); 56.62 (C-6); 80.22 ( $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$ ); 113.64 (C-4''); 118.16 (CN); 127.38 (C=CH, C-5'); 129.71 (C-1''); 130.69 (C-2'', C-6''); 133.06 (C-3'', C-5''); 137.66 (C=CH); 156.22 ( $\text{NHCOO}(\text{CH}_3)_3$ ); 167.70 (C=O, C-4'); 192.18 (C=S, C-2').

**(4-[(5Z)-5-(4-Hydroxyphénylméthylidène)-4-oxo-2-thio-1,3-thiazolidin-3-yl]propyl]-pipérazin-1-yl)carbamate de tert-butyle 49j**

Dans un réacteur en verre borosilicaté adapté à la cavité du four micro-onde Monowave<sup>®</sup> 300 (marque Anton Paar), on ajoute successivement la diamine mono-protégée correspondante (0.1 g; 0.33 mmol; 1 éq), le bis(carboxyméthyl)trithiocarbonate (0.075 g; 0.33 mmol; 1 éq), 0.37 mL de diméthoxyéthane et la DIPEA (0.043 g; 0.33 mmol; 1 éq). Le réacteur clos avec un « snap-cap » est ensuite introduit dans le four micro-onde programmé à 90°C pendant 10 min, sous agitation magnétique. À la fin de cette première période d'irradiation micro-onde, l'aldéhyde aromatique (0.04 g; 0.33 mmol; 1 éq) est ajouté dans le milieu réactionnel. Le four micro-onde est à nouveau programmé à 110°C pendant 10 min, sous agitation. Après refroidissement du réacteur à température ambiante, 3 mL d'éther diéthylique et 2 mL d'eau déionisée refroidie au préalable à 0°C y sont ajoutés. Le produit insoluble dans la solution aqueuse est filtré sur verre fritté de porosité N°4, lavé à l'eau (20 x 2 mL) et à l'éther (20 x 1 mL), puis est porté au reflux de l'éther (6 mL, 450 rpm) pendant 6 h. Le produit désiré est filtré, séché sous vide d'une pompe à palettes ( $10^{-2}$  mm Hg) pendant 5 h.



**Rdt (%)**: 48

**État physique**: poudre jaune-orangé

**F (°C)**: 153

**R<sub>f</sub>**: 0.82 ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  40:60)

**$\lambda$  (nm)**: 207 ( $A^{\text{min}}$ ) – 219 ( $A^{\text{max}}$ )

**M (g/mol)**: 520.71

**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 521.2251 (trouvée 521.2249 pour  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$  :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ );  
masse théorique 543.2070 (trouvée 543.2065 pour  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4\text{NaS}_2$  :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.43$  (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$ ); 1.56-1.64 (m, 2H, H-2); 1.95 (p, 2H,  $J = 6.4$  Hz, H-7); 2.42-2.57 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6); 3.12-3.13 (m, 2H, H-1); 4.14 (t, 2H,  $J = 6$  Hz, H-8); 5.34 (sl, 1H, NH); 6.80-6.83 (m, 2H, H-3'', H-5'', Ar); 7.28-7.31 (m, 2H, H-2'', H-6'', Ar); 7.49 (s, 1H, C=CH).

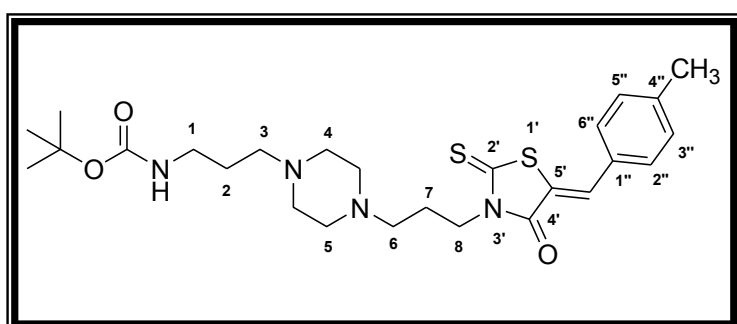
**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 24.00$  (C-7); 26.11 (C-2); 28.59 ( $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$ ); 39.46 (C-1); 42.86 (C-8); 52.37 (C-4, C-5); 55.31 (C-3); 56.11 (C-6); 79.41 ( $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$ ); 116.92 (C-3'', C-5''); 118.70 (C=CH, C-5'); 124.91 (C-1''); 133.37 (C-2'', C-6''); 133.78 (C=CH); 156.40 ( $\text{NHCOO}(\text{CH}_3)_3$ ); 160.38 (C-4''); 168.13 (C=O, C-4'); 193.68 (C=S, C-2').

Dans un réacteur en verre borosilicaté adapté à la cavité du four micro-onde Monowave<sup>®</sup> 300 (marque Anton Paar), on ajoute successivement la diamine mono-protégée correspondante (0.1 g; 0.33 mmol; 1 éq), le bis(carboxyméthyl)trithiocarbonate (0.075 g; 0.33 mmol; 1 éq), 0.37 mL de



diméthoxyéthane et la DIPEA (0.043 g; 0.33 mmol; 1 éq). Le réacteur clos avec un « snap-cap » est ensuite introduit dans le four micro-onde programmé à 90°C pendant 10 min, sous agitation magnétique. À la fin de cette première période d'irradiation micro-onde, l'aldéhyde aromatique (0.33 mmol; 1 éq) est ajouté au milieu réactionnel. Le four micro-onde est à nouveau programmé à 110°C pendant 10-20 min, sous agitation. Après refroidissement du réacteur à température ambiante, 1 mL d'éther diéthylique est ajouté au brut réactionnel. Ensuite, l'ensemble est mis dans un bain de glace (0°C) jusqu'à obtention de la précipitation du produit attendu. À ce mélange, sont ajoutés 1 mL d'éther diéthylique et 3 mL d'éthanol absolu; la suspension résultante de couleur jaune-orangé est filtrée sur verre fritté de porosité N°4. Le produit désiré est séché sous vide d'une pompe à palettes (10<sup>-2</sup> mm Hg) pendant 5 h.

**(4-((5Z)-5-(4-Méthylphénylméthylidène)-4-oxo-2-thio-1,3-thiazolidin-3-yl)propyl)pipérazin-1-yl)carbamate de tert-butyle 49k**



**Rdt (%)**: 28

**État physique**: poudre jaune clair

**F (°C)**: 121 -123

**R<sub>f</sub>**: 0.5 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtO<sub>2</sub> 50:50)

**λ (nm)**: 201 (A<sup>min</sup>) – 211 (A<sup>max</sup>)

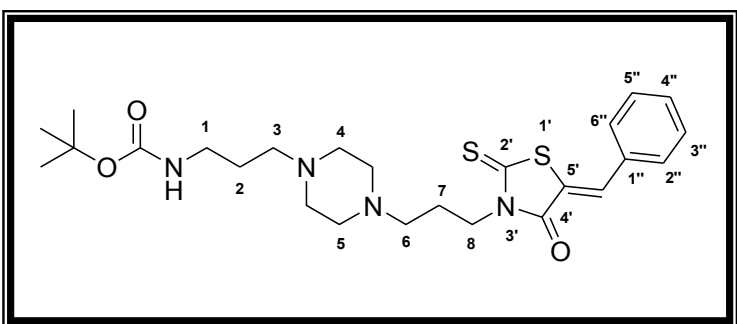
**M (g/mol)**: 518.73

**SMHR, m/z**: masse théorique 519.2458 (trouvée 519.2457 pour C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> : [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.42 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.60 (p, 2H, J = 6 Hz, H-2); 1.91 (p, 2H, J = 6.6 Hz, H-7); 2.35-2.46 (m, 15H, H-3, H-4, H-5, H-6, CH<sub>3</sub>); 3.13 (m, 2H, H-1); 4.21 (t, 2H, J = 7.2 Hz, H-8); 5.46 (sl, 1H, NH); 7.27-7.41 (m, 4H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6'');

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 21.79 (C-CH<sub>3</sub>); 23.71 (C-7); 26.23 (C-2); 28.58 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 40.03 (C-1); 43.42 (C-8); 53.17 (C-4, C-5); 55.86 (C-3); 56.85 (C-6); 78.93 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 122.19 (C=CH, C-5'); 130.28 (C-2'', C-6''); 130.82 (C-3'', C-5''); 130.82 (C-1''); 133.20 (C=CH); 141.76 (C-4''); 156.22 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 168.18 (C=O, C-4'); 193.60 (C=S, C-2').

**(4-((5Z)-5-(Phénylméthylidène)-4-oxo-2-thio-1,3-thiazolidin-3-yl)propyl)pipérazin-1-yl)carbamate de tert-butyle 49l**



**Rdt (%)**: 23

**État physique**: poudre jaune clair

**F (°C)**: 100

**R<sub>f</sub>**: 0.47 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtO<sub>2</sub> 50:50)

**λ (nm)**: 206 (A<sup>min</sup>) – 216 (A<sup>max</sup>)

**M (g/mol)**: 504.71

**SMHR, m/z**: masse théorique 505.2307 (trouvée 505.2304 pour C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> : [M+H]<sup>+</sup>).

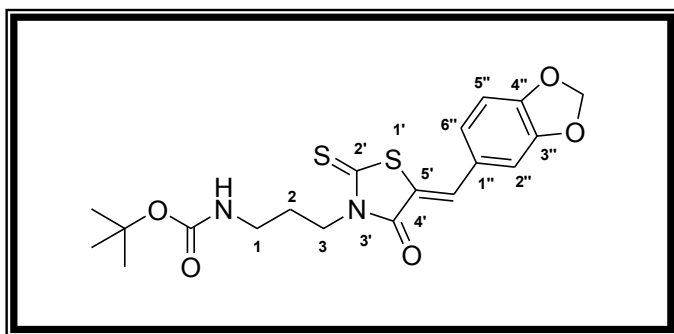
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.42 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.61 (p, 2H, *J* = 6.6 Hz, H-2); 1.91 (p, 2H, *J* = 6.9 Hz, H-7); 2.33-2.47 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6); 3.13 (m, 2H, H-1); 4.21 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, H-8); 5.43 (sl, 1H, NH); 7.44-7.50 (m, 5H, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6'');

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 23.66 (C-7); 26.17 (C-2); 28.58 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 39.94 (C-1); 43.45 (C-8); 53.06 (C-4); 53.13 (C-5); 55.84 (C-3); 56.77 (C-6); 77.36 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 123.47 (C=CH, C-5'); 129.51 (C-2'', C-6''); 130.71 (C-3'', C-5''); 130.86 (C-4''); 132.97 (C-1''); 133.52 (C=CH); 156.21 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 168.09 (C=O, C-4'); 193.52 (C=S, C-2').

#### II.4.3 Mode opératoire général de synthèse avec le 1,3-diaminopropane

Dans un réacteur en verre borosilicaté adapté à la cavité du four micro-onde Monowave<sup>®</sup> 300 (marque Anton Paar), on ajoute successivement la diamine mono-protégée (0.084 g; 0.48 mmol; 1 éq), le bis(carboxyméthyl)trithiocarbonate (0.1086 g; 0.48 mmol; 1 éq), 0.54 mL de diméthoxyéthane et la DIPEA (0.062 g; 79 µL; 0.48 mmol; 1 éq). Le réacteur clos avec un « snap-cap » est ensuite introduit dans le four micro-onde programmé à 90°C pendant 10 min, sous agitation magnétique. À la fin de la première période d'irradiation micro-onde, l'aldéhyde aromatique (0.48 mmol; 1 éq) est ensuite ajouté au milieu réactionnel. Le four micro-onde est à nouveau programmé à 110°C pendant une période de 10-20 min sous agitation magnétique (le temps de chauffage est fonction de l'aldéhyde utilisé). Après refroidissement du réacteur à température ambiante (1-2 h), 2 mL de l'éther diéthylique y sont ajoutés; ensuite, le mélange réactionnel est mis dans un bain de glace (0.5-4 h) puis est agité (25°C, 450 rpm, 1-2 h). Le produit insoluble est filtré sur verre fritté de porosité N°4, puis lavé successivement avec 5 x 1 mL d'éthanol absolu et 20 x 2 mL d'éther diéthylique. La poudre obtenue est séchée à 60°C pendant 4-6 h.

#### 3-[(5*Z*)-5-Benzo[1,3]dioxol-5-ylméthylidène-4-oxo-2-thio-1,3-thiazolidin-3-yl]propylcarbamate de tert-butyle 57a



**Rdt (%)**: 45

**État physique**: poudre jaune-orangé

**F (°C)**: 153-157

**R<sub>f</sub>**: 0.75 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtO<sub>2</sub> 20:80)

**λ (nm)**: 207 (A<sup>min</sup>) – 209 (A<sup>max</sup>)

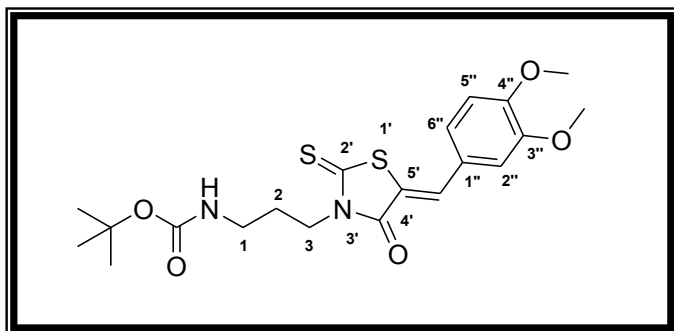
**M (g/mol)**: 422.52

**SMHR, *m/z***: masse théorique 445.0868 (trouvée 445.0864 pour C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>NaS<sub>2</sub>: [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.45 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.91 (p, 2H, *J* = 6.3 Hz, H-2); 3.10-3.16 (m, 2H, H-1); 4.19 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, H-3); 5.01 (sl, 1H, NH); 6.07 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O); 6.89-6.92 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H-5'', Ar); 6.94-6.95 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, H-2'', Ar); 7.04-7.07 (dd, 1H, *J* = 0.3, 8.1 Hz, H-6'', Ar); 7.63 (s, 1H, C=CH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 27.69 (C-2); 28.55 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 37.52 (C-1); 42.09 (C-3); 79.42 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 102.21 (OCH<sub>2</sub>O); 109.39 (C-2''); 109.49 (C-5''); 120.45 (C=CH, C-5'); 127.65 (C-6''); 127.72 (C-1''); 133.68 (C=CH); 148.93 (C-4''); 150.33 (C-3''); 156.03 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 168.35 (C=O, C-4'); 193.35 (C=S, C-2').

**3-[(5Z)-5-(3,4-Diméthoxybenzylidène)-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-propylcarbamate de tert-butyle 57b**



**Rdt (%)**: 18

**État physique**: poudre jaune

**F (°C)**: 118-120

**R<sub>f</sub>**: 0.62 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtO<sub>2</sub> 20:80)

**λ (nm)**: 201 (A<sup>min</sup>) – 216 (A<sup>max</sup>)

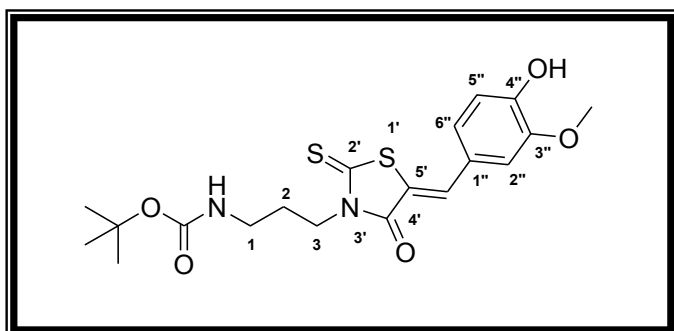
**M (g/mol)**: 438.56

**SMHR, m/z**: masse théorique 461.1181 (trouvée 461.1181 pour C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>NaS<sub>2</sub>: [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.45 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.92 (p, 2H, J = 6.3 Hz, H-2); 3.13-3.15 (m, 2H, H-1); 3.949-3.953 (2s, 6H, CH<sub>3</sub>O-C=C-OCH<sub>3</sub>); 4.21 (t, 2H, J = 6.9 Hz, H-3); 4.99 (sl, 1H, NH); 6.95-6.98 (m, 2H, H-2'', H-5''); 7.13-7.16 (dd, 1H, J = 2.1, 8.4 Hz, H-6'', Ar); 7.69 (s, 1H, C=CH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 27.71 (C-2); 28.57 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 37.56 (C-1); 42.12 (C-3); 56.15-56.27 (CH<sub>3</sub>O-C=C-OCH<sub>3</sub>); 79.42 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 111.64 (C-2''); 112.54 (C-5''); 120.02 (C=CH, C-5''); 125.88 (C-6''); 126.38 (C-1''); 134.04 (C=CH); 149.68 (C-4''); 151.82 (C-3''); 156.04 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 168.33 (C=O, C-4'); 193.49 (C=S, C-2').

**3-[(5Z)-5-(4-Hydroxy-3-méthoxyphénylméthylidène)-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-propylcarbamate de tert-butyle 57c**



**Rdt (%)**: 26

**État physique**: poudre orange

**F (°C)**: 135-137

**R<sub>f</sub>**: 0.8 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH 50:50)

**λ (nm)**: 202 (A<sup>min</sup>) – 221 (A<sup>max</sup>)

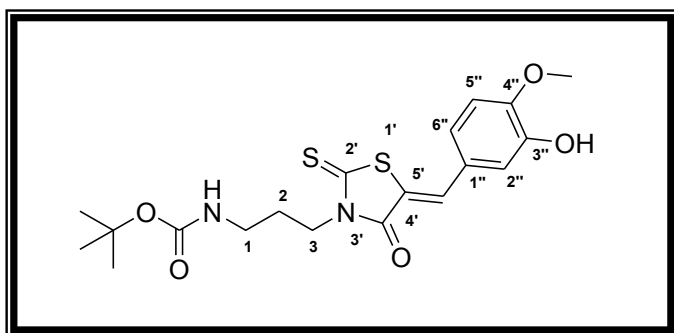
**M (g/mol)**: 424.53

**SMHR, m/z**: masse théorique 447.1024 (trouvée 447.1023 pour C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>NaS<sub>2</sub>: [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.45 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.91 (p, 2H, J = 6.3 Hz, H-2); 3.10-3.17 (m, 2H, H-1); 3.97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.20 (t, 2H, J = 6.6 Hz, H-3); 5.02 (sl, 1H, NH); 6.14 (sl, 1H, OH); 6.96-6.97 (d, J = 2.1 Hz 1H, H-2''); 6.97-7.02 (d, 1H, J = 8.4 Hz, H-5''), Ar); 7.08-7.11 (dd, 1H, J = 2.1, 8.4 Hz, H-6'', Ar); 7.66 (s, 1H, C=CH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 27.72 (C-2); 28.56 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 37.57 (C-1); 42.11 (C-3); 56.22 (OCH<sub>3</sub>); 79.48 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 112.20 (C-2''); 115.59 (C-5''); 119.66 (C=CH, C-5''); 126.02 (C-6''); 126.53 (C-1''); 134.19 (C=CH); 147.26 (C-4''); 148.87 (C-3''); 156.07 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 168.33 (C=O, C-4'); 193.47 (C=S, C-2').

**3-[(5Z)-(3-Hydroxy-4-méthoxyphénylméthylidène)-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-propylcarbamate de tert-butyle 57d**



**Rdt (%)**: 21

**État physique**: poudre jaune

**F (°C)**: 156-158

**R<sub>f</sub>**: 0.82 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 50:50)

**λ (nm)**: 207 (A<sup>min</sup>) – 219 (A<sup>max</sup>)

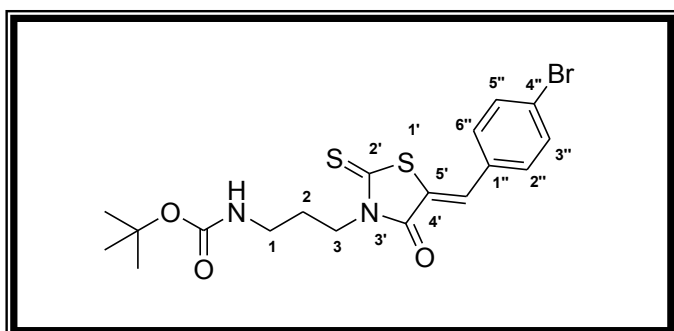
**M (g/mol)**: 424.53

**SMHR, m/z**: masse théorique 447.10244 (trouvée 447.1027 pour C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>NaS<sub>2</sub>: [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.45 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.91 (p, 2H, J = 6.3 Hz, H-2); 3.12-3.14 (m, 2H, H-1); 3.97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.19 (t, 2H, J = 6.6 Hz, H-3); 5.03 (sl, 1H, NH); 5.80 (sl, 1H, OH); 6.92-7.08 (m, 3H, H-2'', H-5'', H-6''); 7.64 (s, 1H, C=CH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 27.70 (C-2); 28.57 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 37.52 (C-1); 42.06 (C-3); 56.28 (OCH<sub>3</sub>); 79.44 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 111.17 (C-2''); 116.20 (C-5''); 120.57 (C=CH, C-5''); 124.85 (C-6''); 126.97 (C-1''); 133.88 (C=CH); 146.38 (C-3''); 149.17 (C-4''); 156.09 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 168.40 (C=O, C-4'); 193.74 (C=S, C-2').

**3-[(5Z)-5-(4-Bromophénylméthylidène)-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl]propylcarbamate de tert-butyle 57e**



**Rdt (%)**: 33

**État physique**: poudre jaune

**F (°C)**: 137

**R<sub>f</sub>**: 0.84 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtO<sub>2</sub> 20:80 v/v)

**λ (nm)**: 207 (A<sup>min</sup>) – 222 (A<sup>max</sup>)

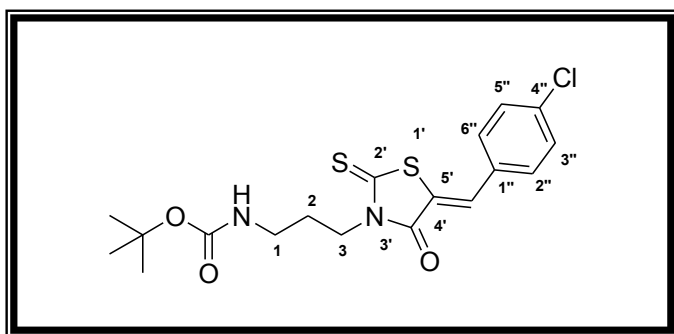
**M (g/mol)**: 457.4

**SMHR, m/z**: masse théorique 479.00747 (trouvée 479.0075 pour C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>79</sup>BrNaS<sub>2</sub>: [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.45 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.92 (p, 2H, J = 6.3 Hz, H-2); 3.13-3.15 (m, 2H, H-1); 4.20 (t, 2H, J = 6.6 Hz, H-3); 4.95 (sl, 1H, NH); 7.34- 7.37 (m, 2H, H-2'', H-6''); 7.61-7.64 (m, 2H, H-3'', H-5''); 7.66 (s, 1H, C=CH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 27.71 (C-2); 28.56 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 37.56 (C-1); 42.23 (C-3); 79.55 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 123.71 (C=CH, C-5''); 125.69 (C-4''); 131.97 (C-2'', C-6''); 132.03 (C-1''); 132.26 (C=CH); 132.85 (C-3'', C-5''); 156.07 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 168.15 (C=O, C-4'); 193.01 (C=S, C-2').

**3-[(5Z)-5-(4-Chlorophénylméthylidène)-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-propylcarbamate de tert-butyle 57f**



**Rdt (%)**: 39

**État physique**: poudre jaune

**F (°C)**: 155-157

**R<sub>f</sub>**: 0.96 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtO<sub>2</sub> 20:80 v/v)

**λ (nm)**: 207 (A<sup>min</sup>) – 216 (A<sup>max</sup>)

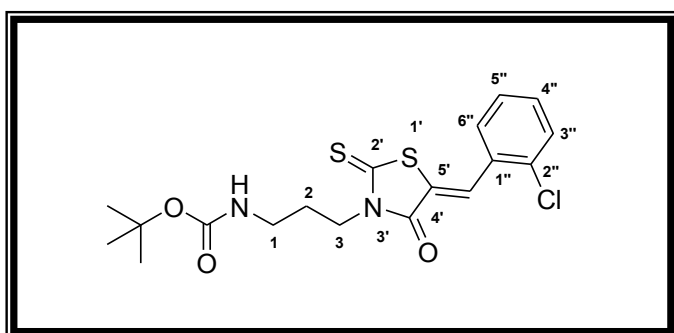
**M (g/mol)**: 412.95

**SMHR, m/z**: masse théorique 435.058 (trouvée 435.0580 pour C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>35</sup>ClNaS<sub>2</sub>: [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.45 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.91 (p, 2H, J = 6.3 Hz, H-2); 3.13-3.15 (m, 2H, H-1); 4.20 (t, 2H, J = 6.9 Hz, H-3); 4.94 (sl, 1H, NH); 7.44-7.51 (m, 4H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''); 7.68 (s, 1H, C=CH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 27.72 (C-2); 28.56 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 35.01 (C-1); 42.22 (C-3); 79.58 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 123.57 (C=CH, C-5'); 129.88 (C-2'', C-6''); 131.85 (C-3'', C-5''); 131.97 (C-1'', C-4''); 137.21 (C=CH); 156.06 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 168.14 (C=O, C-4'); 193.04 (C=S, C-2').

**3-[(5Z)-5-(2-Chlorophénylméthylidène)-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-propylcarbamate de tert-butyle 57g**



**Rdt (%)**: 19

**État physique**: poudre jaune

**F (°C)**: 127-129

**R<sub>f</sub>**: 0.88 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtO<sub>2</sub> 20:80 v/v)

**λ (nm)**: 210 (A<sup>min</sup>) – 223 (A<sup>max</sup>)

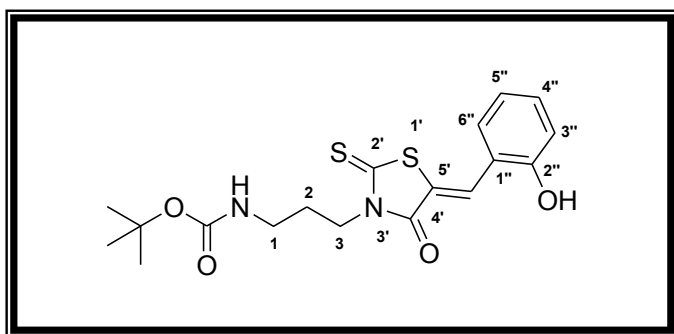
**M (g/mol)**: 412.95

**SMHR, m/z**: masse théorique 412.06798 (trouvée 412.0679 pour C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>ClS<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.43 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.93 (p, 2H, J = 6.3 Hz, H-2); 3.14-3.16 (m, 2H, H-1); 4.21 (t, 2H, J = 6.9 Hz, H-3); 4.96 (sl, 1H, NH); 7.37-7.40 (m, 2H, H-5'', H-6''); 7.47-7.52 (m, 2H, H-3'', H-4''); 8.11 (s, 1H, C=CH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 27.73 (C-2); 28.56 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 37.57 (C-1); 42.21 (C-3); 79.49 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 125.82 (C=CH, C-5'); 127.58 (C-2''); 129.41 (C-5''); 129.48 (C-6''); 130.76 (C-1''); 131.78 (C-3''); 131.83 (C-4''); 136.46 (C=CH); 156.05 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 167.79 (C=O, C-4'); 193.44 (C=S, C-2').

**3-[(5Z)-5-(2-Hydroxyphénylméthylidène)-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl]propylcarbamate de tert-butyle 57h**



**Rdt (%)**: 16

**État physique**: poudre jaune-orangé

**F (°C)**: 205-207

**R<sub>f</sub>**: 0.68 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtO<sub>2</sub> 50:50 v/v)

**λ (nm)**: 202 (A<sup>min</sup>) – 221 (A<sup>max</sup>)

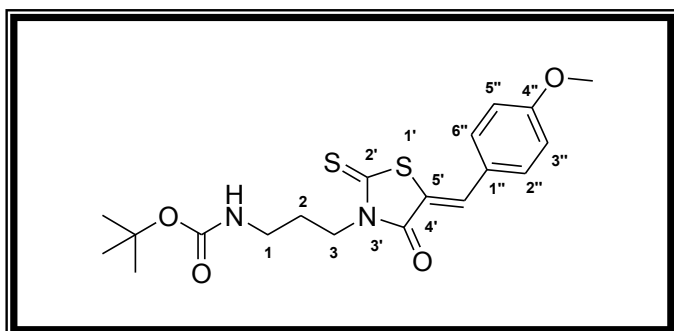
**M (g/mol)**: 394.51

**SMHR, m/z**: masse théorique 417.09187 (trouvée 417.0918 pour C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>NaS<sub>2</sub>: [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**: δ = 1.37 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.74 (p, 2H, *J* = 6.3 Hz, H-2); 2.95 (m, 2H, H-1); 4.02 (t, 2H, *J* = 6 Hz, H-3); 6.86 (sl, 1H, NH); 6.95-6.98 (m, 2H, H-5'', H-6''); 7.33-7.36 (m, 2H, H-3'', H-4''); 7.98 (s, 1H, C=CH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**: δ = 27.19 (C-2); 28.27 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 37.57 (C-1); 42.34 (C-3); 77.63 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 116.32 (C-5''); 119.97 (C-3''); 120.07 (C=CH, C-5'); 120.78 (C-1''); 128.63 (C-6''); 129.63 (C-4''); 133.13 (C=CH); 155.59 (C-2''); 157.63 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 167.15 (C=O, C-4'); 193.82 (C=S, C-2').

**3-[(5Z)-5-(4-Méthoxyphénylméthylidène)-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-propylcarbamate de tert-butyle 57i**



**Rdt (%)**: 25

**État physique**: aiguilles jaunes

**F (°C)**: 139 – 141

**R<sub>f</sub>**: 0.76 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtO<sub>2</sub> 20:80 v/v)

**λ (nm)**: 207 (A<sup>min</sup>) – 225 (A<sup>max</sup>)

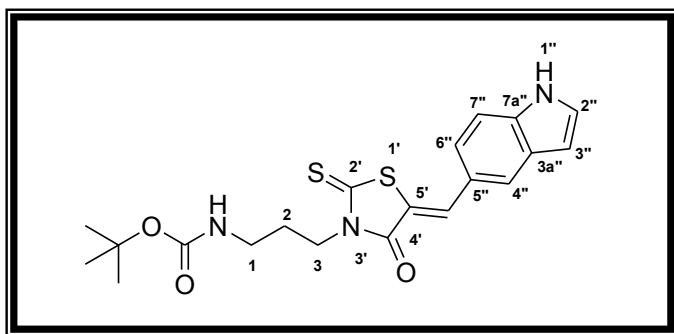
**M (g/mol)**: 408.53

**SMHR, m/z**: masse théorique 431.1075 (trouvée 431.1076 pour C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>NaS<sub>2</sub>: [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.45 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.91 (p, 2H, *J* = 6.3 Hz, H-2); 3.12-3.14 (m, 2H, H-1); 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.20 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, H-3); 5.02 (sl, 1H, NH); 6.96-7.48 (m, 4H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''); 7.70 (s, 1H, C=CH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 27.70 (C-2); 28.56 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 37.52 (C-1); 42.08 (C-3); 55.70 (OCH<sub>3</sub>); 79.41 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 115.14 (C-3''); 119.83 (C-1''); 126.11 (C=CH, C-5'); 132.98 (C-2'', C-6''); 133.76 (C=CH); 156.04 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 162.00 (C-4''); 168.43 (C=O, C-4'); 193.64 (C=S, C-2').

**{3-[5(Z)-(1H-Indol-5-ylméthylène)-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-propyl}carbamate de tert-butyle 57j**



**Rdt (%)**: 18

**État physique**: poudre jaune-orangé

**F (°C)**: 168-170

**R<sub>f</sub>**: 0.52 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtO<sub>2</sub> 20:80 v/v)

**λ (nm)**: 207 (A<sup>min</sup>) – 217 (A<sup>max</sup>)

**M (g/mol)**: 417.54

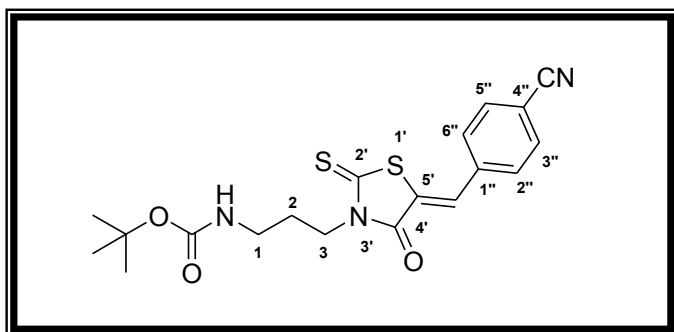
**SMHR, m/z**: masse théorique 440.1079 (trouvée 440.1078 pour C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>NaS<sub>2</sub>: [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.46 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.94 (p, 2H, *J* = 6.6 Hz, H-2); 3.16 (m, 2H, H-1); 4.22 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, H-3); 5.07 (sl, 1H, NH); 6.67 (m, 1H, H-3''); Ar); 7.31-7.90 (m, 4H, H-4'', H-6'', H-7'', C=CH); 8.43 (m, 1H, H-2''); Ar); 8.52 (sl, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 27.75 (C-2); 28.58 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 37.55 (C-1); 42.01 (C-3); 79.51 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 104.15 (C-3''); 112.30 (C-7''); 119.00 (C-6''); 125.06 (C-4''); 125.34 (C-5', C=CH); 125.52 (C-2''); 126.29 (C-3a''); 128.76 (C-5''); 136.33 (C-7a''); 137.24 (C=CH); 156.12 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 168.54 (C=O, C-4'); 194.21 (C=S, C-2').

Dans un réacteur en verre borosilicaté adapté à la cavité du four micro-onde Monowave<sup>®</sup> 300 (marque Anton Paar), on ajoute successivement la diamine mono-protégée (0.084 g; 0.48 mmol; 1 éq), le bis(carboxyméthyl)trithiocarbonate (0.1086 g; 0.48 mmol; 1 éq), 0.54 mL de diméthoxyéthane et la *N,N*-diisopropyléthylamine (0.062 g; 79 μL; 0.48 mmol; 1 éq). Le réacteur clos avec un « snap-cap » est ensuite introduit dans le four micro-onde programmé à 90°C pendant 10 min, sous agitation magnétique. À la fin de la première période d'irradiation micro-onde, l'aldéhyde aromatique (0.48 mmol; 1 éq) est ajouté dans le milieu réactionnel. Le four micro-onde est à nouveau programmé à 110°C pendant 5-20 min, sous agitation (le temps de chauffage est fonction de l'aldéhyde utilisé). Après refroidissement du réacteur à température ambiante (1-2 h), le mélange est agité (25°C, 450 rpm) jusqu'à précipitation du produit attendu. Ensuite, 2-4 mL d'éthanol absolu y sont ajoutés et le précipité résultant est filtré sous verre fritté de porosité N°4, puis est lavé avec 20 x 2 mL d'éther diéthylique. La poudre obtenue est triturée dans l'éther sous agitation magnétique (2 mL, 35°C, 450 rpm, 7 h), filtrée et séchée à l'étuve à 60°C pendant 4-6 h.

**3-[(5Z)-5-(4-Cyanophénylméthylidène)-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl]propylcarbamate de tert-butyle 57k**



**Rdt (%)**: 9

**État physique**: poudre jaune

**F (°C)**: 148-150

**R<sub>f</sub>**: 0.92 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtO<sub>2</sub> 20:80 v/v)

**λ (nm)**: 207 (A<sup>min</sup>) – 220 (A<sup>max</sup>)

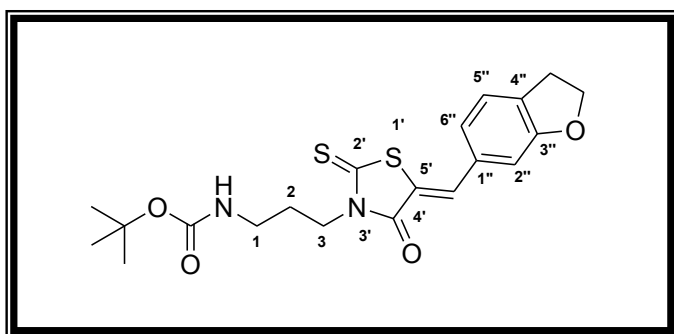
**M (g/mol)**: 403.52

**SMHR,  $m/z$ :** masse théorique 426.09221 (trouvée 426.0924 pour  $C_{19}H_{21}N_3O_3NaS_2$ :  $[M+Na]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 1.45 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.92 (p, 2H,  $J$  = 6.6 Hz, H-2); 3.14-3.16 (m, 2H, H-1); 4.21 (t, 2H,  $J$  = 6.9 Hz, H-3); 4.91 (sl, 1H, NH); 7.57-7.59 (m, 2H, H-2'', H-6''); 7.68 (s, 1H, C=CH); 7.75-7.78 (m, 2H, H-3'', H-5'').

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 27.73 (C-2); 28.54 ( $(CH_3)_3CO$ ); 37.62 (C-1); 42.39 (C-3); 79.55 ( $(CH_3)_3CO$ ); 113.75 (C-4''); 118.13 (C $\equiv$ N); 126.91 (C=CH, C-5'); 130.27 (C=CH); 130.77 (C-2'', C-6''); 133.06 (C-3'', C-5''); 137.52 (C-1''); 156.01 (NHCOO( $CH_3$ )<sub>3</sub>); 167.84 (C=O, C-4'); 192.26 (C=S, C-2').

**3-[(5Z)-5-(2,3-Dihydrobenzofuran-6-ylméthylène)-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-propylcarbamate de tert-butyle 57l**



**Rdt (%)**: 30

**État physique**: poudre jaune

**F (°C)**: 154-156

**R<sub>f</sub>**: 0.76 ( $Al_2O_3$ ;  $CH_2Cl_2/EtO_2$  20:80 v/v)

**$\lambda$  (nm)**: 207 ( $A^{min}$ ) – 216 ( $A^{max}$ )

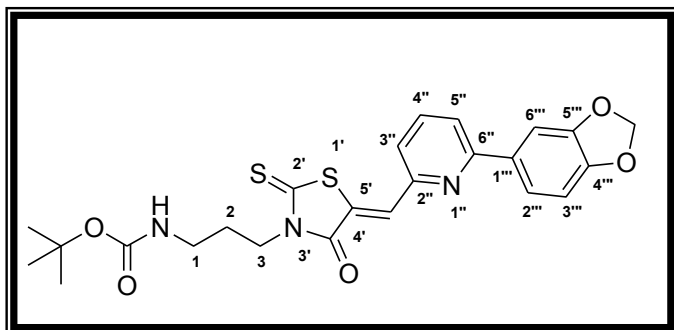
**M (g/mol)**: 420.55

**SMHR,  $m/z$ :** masse théorique 443.10752 (trouvée 443.1076 pour  $C_{20}H_{24}N_2O_4NaS_2$ :  $[M+Na]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 1.45 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.91 (p, 2H,  $J$  = 6.6 Hz, H-2); 3.12-3.14 (m, 2H, H-1); 3.28 (t, 2H,  $J$  = 8.7 Hz, O- $CH_2$ - $CH_2$ ); 4.19 (t, 2H,  $J$  = 6.7 Hz, H-3); 4.68 (t, 2H,  $J$  = 8.7 Hz, O- $CH_2$ - $CH_2$ ); 5.02 (sl, 1H, NH); 6.86-6.89 (d, 1H,  $J$  = 8.3 Hz, H-5'', Ar); 7.30-7.34 (m, 2H, H-2'', H-6''); 7.68 (s, 1H, C=CH).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 27.72 (C-2); 28.56 ( $(CH_3)_3CO$ ); 29.29 (O- $CH_2$ - $CH_2$ ); 37.56 (C-1); 42.06 (C-3); 72.41 (O- $CH_2$ - $CH_2$ ); 79.45 ( $(CH_3)_3CO$ ); 110.64 (C-2''); 118.95 (C-6''); 126.27 (C=CH, C-5'); 127.52 (C-4''); 129.15 (C-5''); 133.24 (C-1''); 134.29 (C=CH); 156.04 (NHCOO( $CH_3$ )<sub>3</sub>); 163.11 (C-3''); 168.47 (C=O, C-4'); 193.60 (C=S, C-2').

**3-[(5Z)-5-((6-benzo[1,3]dioxol-5-yl)pyridin-2-ylméthylidène)-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-propylcarbamate de tert-butyle 57m**



**Rdt (%)**: 38

**État physique**: poudre jaune foncé

**F (°C)**: 156-158

**R<sub>f</sub>**: 0.73 ( $Al_2O_3$ ;  $CH_2Cl_2/EtO_2$  20:80 v/v)

**$\lambda$  (nm)**: 203 ( $A^{min}$ ) – 222 ( $A^{max}$ )

**M (g/mol)**: 499.6

**SMHR,  $m/z$ :** masse théorique 522.11333 (trouvée 522.1125 pour  $C_{24}H_{25}N_3O_5NaS_2$ :  $[M+Na]^+$ ).

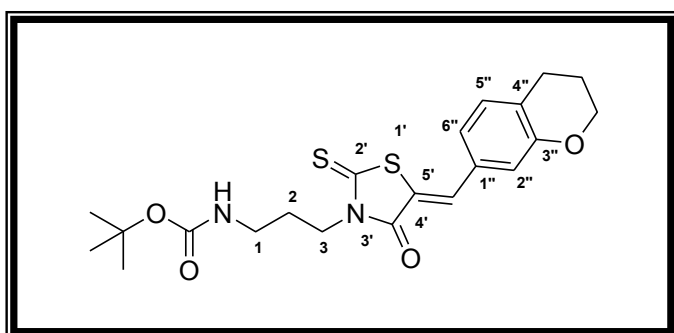
**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):**  $\delta$  = 1.38 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.76 (p, 2H,  $J$  = 6 Hz, H-2); 2.95-3.01 (m, 2H, H-1); 4.04 (t, 2H,  $J$  = 6 Hz, H-3); 6.14 (s, 2H, O $CH_2$ O); 6.88 (t, 1H,  $J$  = 6 Hz, NH, H-1); 7.10-



7.13 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz, H-3'''), Ar); 7.7-7.73 (dd, 1H,  $J = 1.7, 8.2$  Hz, H-3'', Ar); 7.76 (d, 1H,  $J = 1.7$  Hz, H-4'', Ar); 7.83-7.84 (d, 1H,  $J = 1.6$  Hz, H-6'''), Ar); 7.85 (s, 1H, C=CH); 7.83 (d, 1H,  $J = 1.3$  Hz, H-5'', Ar); 7.94-8.02 (m, 2H, H-2'''), Ar).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 27.26$  (C-2); 28.28 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 37.63 (C-1); 41.98 (C-3); 77.64 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 101.62 (OCH<sub>2</sub>O); 107.02 (C-6'''); 108.69 (C-3'''); 121.45 (C-3''); 126.12 (C-2'''); 126.15 (C-5''); 126.90 (C-1'''); 128.92 (C=CH, C-5'); 132.11 (C-4''); 138.65 (C-4'''); 148.14 (C=CH); 148.80 (C-5'''); 150.77 (C-6''); 155.61 (C-2''); 156.54 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 167.06 (C=O, C-4'); 198.88 (C=S, C-2').

**3-[(5Z)-5-(chroman-7-ylméthylidène)-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl]propyl]carbamate de tert-butyle 57n**



**Rdt (%)**: 43

**État physique**: poudre jaune

**F (°C)**: 135-137

**R<sub>f</sub>**: 0.96 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtO<sub>2</sub> 20:80 v/v)

**$\lambda$  (nm)**: 202 (A<sup>min</sup>) – 304 (A<sup>max</sup>)

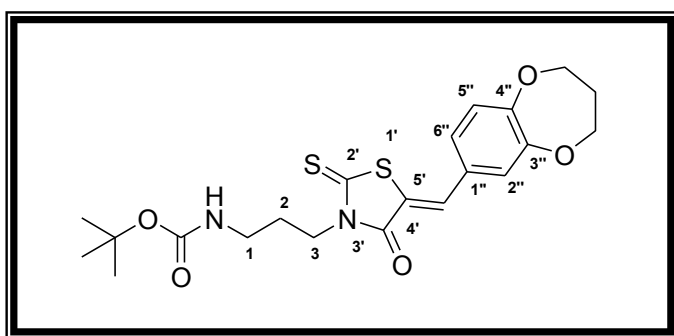
**M (g/mol)**: 434.57

**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 457.12317 (trouvée 457.1231 pour C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>NaS<sub>2</sub>: [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.45$  (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.91 (p, 2H,  $J = 6.3$  Hz, H-2); 2.04 (p, 2H,  $J = 4.5$  Hz, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.83 (t, 2H,  $J = 6.3$  Hz, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3.13 (m, 2H, H-1); 4.19 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz, H-3); 4.25 (t, 2H,  $J = 5.1$  Hz, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 5.03 (sl, 1H, NH); 6.86-6.89 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, H-5'', Ar); 7.19-7.20 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz, H-2'', Ar); 7.23-7.28 (dd,  $J = 2.1, 8.7$  Hz, H-6'', Ar); 7.65 (s, 1H, C=CH).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 21.98$  (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 25.00 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 27.71 (C-2); 28.56 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 39.9 (C-1); 42.03 (C-3); 67.20 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 79.41 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 118.18 (C-2''); 119.21 (C-6''); 123.54 (C=CH, C-5'); 125.55 (C-4''); 130.88 (C-5''); 133.20 (C-1''); 134.18 (C=CH); 156.05 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 157.93 (C-3''); 168.44 (C=O, C-4'); 193.75 (C=S, C-2').

**3-[(5Z)-5-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,5]dioxépin-7-ylméthylidène)-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl]propyl]carbamate de tert-butyle 57o**



**Rdt (%)**: 13

**État physique**: poudre jaune

**F (°C)**: 123-125

**R<sub>f</sub>**: 0.92 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtO<sub>2</sub> 20:80 v/v)

**$\lambda$  (nm)**: 206 (A<sup>min</sup>) – 227 (A<sup>max</sup>)

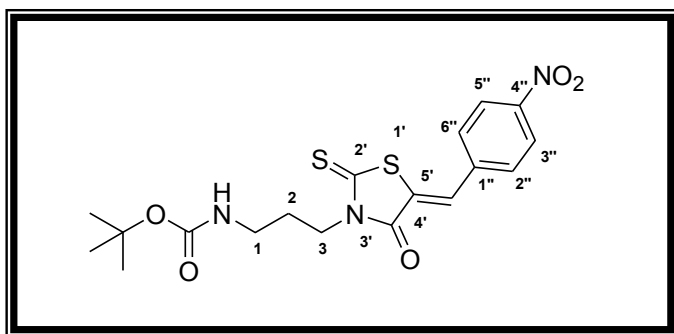
**M (g/mol)**: 450.57

**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 473.11809 (trouvée 473.1184 pour C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>NaS<sub>2</sub>: [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.45 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.91 (p, 2H, *J* = 6.3 Hz, H-2); 2.25 (p, 2H, *J* = 5.7 Hz, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 3.13 (m, 2H, H-1); 4.19 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, H-3); 4.30 (dt, 4H, *J* = 5.7, 11.4 Hz, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 5.02 (sl, 1H, NH); 6.96-7.11 (m, 3H, H-2'', H-5'', H-6''); 7.62 (s, 1H, C=CH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 27.69 (C-2); 28.56 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 31.06 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 37.52 (C-1); 42.08 (C-3); 70.47-70.57 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 79.44 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 121.25 (C-2''); 122.49 (C-5''); 123.92 (C-6''); 126.62 (C=CH, C-5'); 128.46 (C-1''); 133.07 (C=CH); 151.31 (C-4''); 153.63 (C-3''); 156.04 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 168.36 (C=O, C-4'); 193.62 (C=S, C-2').

**3-[(5Z)-5-(4-Nitrophénylméthylidène)-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl]propylcarbamate de tert-butyle 57p**



**Rdt (%)**: 25

**État physique**: poudre orange

**F (°C)**: 179-181

**R<sub>f</sub>**: 0.74 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtO<sub>2</sub> 20:80 v/v)

**λ (nm)**: 207 (A<sup>min</sup>) – 222 (A<sup>max</sup>)

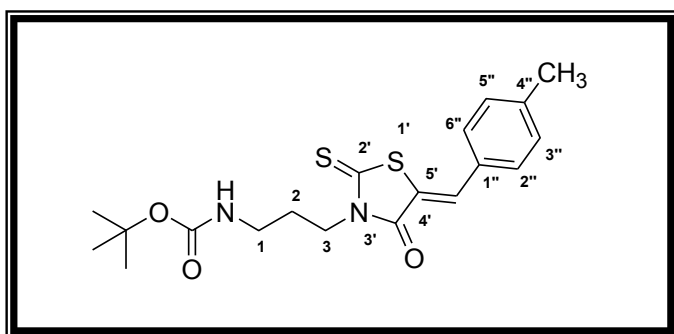
**M (g/mol)**: 423.51

**SMHR, *m/z***: masse théorique 446.0820 (trouvée 446.0819 pour C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>NaS<sub>2</sub>: [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.45 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.93 (p, 2H, *J* = 6 Hz, H-2); 3.15-3.17 (m, 2H, H-1); 4.22 (t, 2H, *J* = 6 Hz, H-3); 4.89 (s, 1H, NH); 7.63-7.66 (m, 2H, H-3'', H-5''); 7.73 (s, 1H, C=CH); 8.32-8.35 (m, 2H, H-2'', H-6'').

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 27.61 (C-2); 28.41 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 37.54 (C-1); 42.30 (C-3); 79.44 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 123.48 (C=CH, C-5'); 124.50 (C-3''); 127.50 (C-5''); 129.56 (C=CH); 130.94 (C-2''); 131.68 (C-6''); 139.19 (C-1''); 148.07 (C-4''); 155.89 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 167.65 (C=O, C-4'); 192.01 (C=S, C-2').

**3-[(5Z)-5-(4-Méthylphénylméthylidène)-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl]propylcarbamate de tert-butyle 57q**



**Rdt (%)**: 26

**État physique**: poudre jaune

**F (°C)**: 148-150

**R<sub>f</sub>**: 0.8 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtO<sub>2</sub> 20:80 v/v)

**λ (nm)**: 203 (A<sup>min</sup>) – 219 (A<sup>max</sup>)

**M (g/mol)**: 392.54

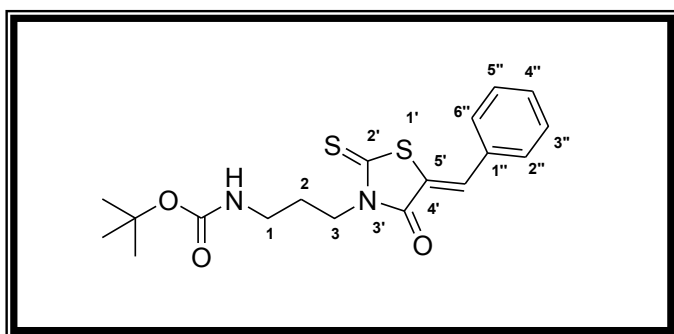
**SMHR, *m/z***: masse théorique 415.11261 (trouvée 415.1125 pour C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>NaS<sub>2</sub>: [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.45 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.91 (p, 2H, *J* = 6 Hz, H-2); 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.13-3.15 (m, 2H, H-1); 4.20 (t, 2H, *J* = 6 Hz, H-3); 5.02 (sl, 1H, NH); 7.28-7.31 (m, 2H, H-2'', H-6''); 7.39-7.42 (m, 2H, H-3'', H-5''); 7.72 (s, 1H, C=CH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 21.82 (CH<sub>3</sub>); 27.70 (C-2); 28.56 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 37.53 (C-1); 42.09 (C-3); 79.44 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 121.63 (C=CH, C-5'); 130.32 (C-2''); C-6''); 130.65 (C-1''); 130.94 (C-3''); C-5''); 133.89 (C=CH); 142.00 (C-4''); 156.05 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 168.37 (C=O, C-4'); 193.74 (C=S, C-2').

Dans un réacteur en verre borosilicaté adapté à la cavité du four micro-onde Monowave<sup>®</sup> 300 (marque Anton Paar), on ajoute successivement la diamine mono-protégée (0.084 g; 0.48 mmol; 1 éq), le bis(carboxyméthyl)trithiocarbonate (0.1086 g; 0.48 mmol; 1 éq), 0.54 mL de diméthoxyéthane et la DIPEA (0.062 g; 79 µL; 0.48 mmol; 1 éq). Le réacteur clos avec un « snap-cap » est ensuite introduit dans le four micro-onde programmé à 90°C pendant 10 min, sous agitation magnétique. À la fin de la première période d'irradiation micro-onde, l'aldéhyde aromatique (0.48 mmol; 1 éq) est ajouté dans le milieu réactionnel. Le four micro-onde est à nouveau programmé à 110°C pendant 20 min, sous agitation. Après refroidissement du réacteur à température ambiante (1-2 h), 1 mL d'éther diéthylique et 1 mL d'éthanol absolu y sont ajoutés successivement. Le mélange réactionnel est mis dans un bain de glace (0.5-3 h) sous agitation magnétique (25°C, 450 rpm) jusqu'à précipitation totale du produit. Le produit insoluble est filtré sous verre fritté de porosité N°4, lavé successivement avec 10 x 1 mL d'éther diéthylique et 2 x 1 mL d'éthanol absolu. La poudre obtenue est triturée dans l'éther (2 mL, 35°C, 450 rpm, 7 h), filtrée et séchée à l'étuve à 60°C pendant 4-6 h.

**3-[(5Z)-5-(Phénylméthylidène-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl)propyl]carbamate de tert-butyle 57r**



**Rdt (%)**: 10

**État physique**: poudre jaune

**F (°C)**: 111

**R<sub>f</sub>**: 0.84 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtO<sub>2</sub> 20:80 v/v)

**λ (nm)**: 200 (A<sup>min</sup>) – 223 (A<sup>max</sup>)

**M (g/mol)**: 378.51

**SMHR, m/z**: masse théorique 401.09641 (trouvée 401.0966 pour C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>NaS<sub>2</sub>: [M+Na]<sup>+</sup>).

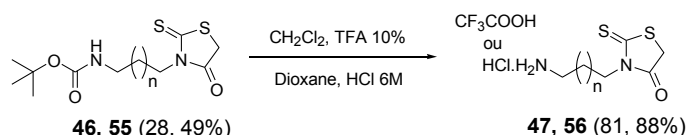
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.44 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.86–1.97 (m, 2H, H-2); 3.11-3.18 (m, 2H, H-1); 4.21 (t, 2H, J = 6.8 Hz, H-3); 4.99 (sl, 1H, NH); 7.44-7.52 (m, 5H, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6''); 7.74 (s, 1H, C=CH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 27.73 (C-2); 28.57 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 37.55 (C-1); 42.15 (C-3); 79.45 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 122.94 (C=CH, C-5'); 129.54 (C-2''); C-6''); 130.83 (C-4''); 131.04 (C-3''); C-5''); 133.39 (C-1''); 133.66 (C=CH); 156.06 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 168.28 (C=O, C-4'); 193.67 (C=S, C-2').

## II.5 Déprotection des arylidènes rhodanines monoprotégées

La non détermination des rapports frontaux et des longueurs d'onde des molécules susmentionnées se justifie du fait qu'elles ne migrent pas sur l'adsorbant utilisé (alumine).

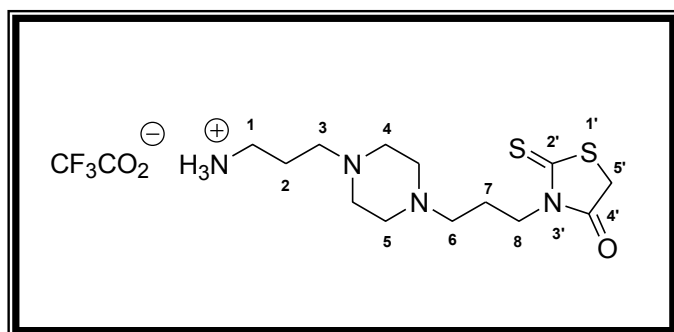
## II.5.1 Déprotection des intermédiaires réactionnels



### II.5.1.1 Déprotection de l'intermédiaire réactionnel avec la 1,4-bis(3-aminopropyl)pipérazine

Dans un bicol (surmonté d'un réfrigérant et muni d'un système d'agitation magnétique) contenant la diamine mono-protégée (0.042g; 0.1 mmol; 1 éq), une solution d'acide trifluoroacétique 10% (200  $\mu$ L) dans le dichlorométhane (2 mL) est ajoutée goutte à goutte à la température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 h puis le dichlorométhane est éliminé sous le vide d'une pompe à palette ( $10^{-2}$  mm Hg). Le sel obtenu est trituré dans de l'éther diéthylique (2 mL), puis la suspension obtenue est mise sous agitation (500 rpm, 6-12 h). Le sel est séparé par filtration sur verre fritté de porosité N°4 puis est séché sous le vide d'une pompe à palettes ( $10^{-2}$  mm Hg) pendant 12 h.

#### *Trifluoroacétate de 3-{3-[4-(3-aminopropyl)-pipérazin-1-yl]-propyl}-2-thioxo-thiazolidin-4-one 47*



**Rdt (%)**: 81

**État physique**: poudre orange foncé

**F (°C)**: 117

**M (g/mol)**: 430.51

**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 317.1467 (trouvée 317.1471 pour  $C_{13}H_{25}N_4OS_2$ :  $[M+H]^+$ ).

**RMN  $^{19}F$  (282 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta = -74.01$  ( $CF_3$ ).

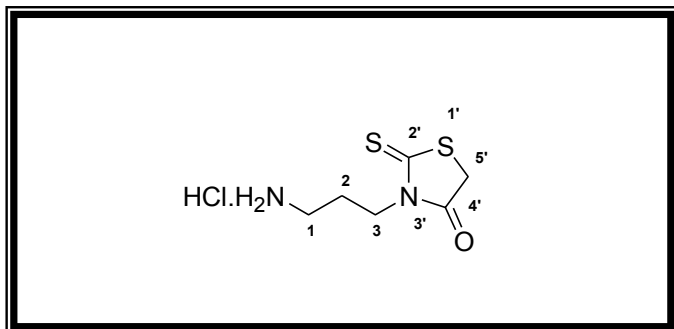
**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta = 1.82-1.91$  (m, 4H, H-2, H-7); 2.83-2.95 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6); 3.92 (m, 4H, H-1, H-8); 4.27 (s, 2H, H-5'); 7.88 (sl, 3H,  $NH_2$ , HCl).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta = 21.98$  (C-7); 22.64 (C-2); 36.11 (C-5'); 36.85 (C-1); 41.53 (C-8); 49.50 (C-3); 49.78 (C-6); 53.18 (C-4, C-5); 118.75 ( $CF_3CO_2^-$ ); 158.83 ( $CF_3CO_2^-$ ); 174.69 (C=O, C-4'); 203.55 (C=S, C-2').

### II.5.1.2 Déprotection de l'intermédiaire réactionnel avec le 1,3-diaminopropane

À une solution de diamine mono-protégée (0.046g; 0.16 mmol; 1 éq) dans du 1,4-dioxane (2 mL), une solution aqueuse de HCl 6M (2 mL) est ajoutée goutte à goutte sous agitation magnétique (500 rpm, 4 h). Le dioxane est éliminé sous le vide d'une pompe à palettes ( $10^{-2}$  mm Hg). Le sel obtenu est mis en suspension dans 2 mL d'éther diéthylique, agité (500 rpm, 25°C, 12h) et est ensuite séparé de son milieu par filtration sur verre fritté de porosité N°4 et séché à l'étuve (60°C) pendant 5 h.

## Chlorhydrate de 3-(3-aminopropyl)-2-thioxo-thiazolidin-4-one 56



Rdt (%): 88

État physique: poudre orange ocre foncé

F (°C): 180-182

M (g/mol): 226.75

SMHR,  $m/z$  : masse théorique 191.0313 (trouvée 191.0312 pour  $C_6H_{11}N_2OS_2$ :  $[M+H]^+$ ).

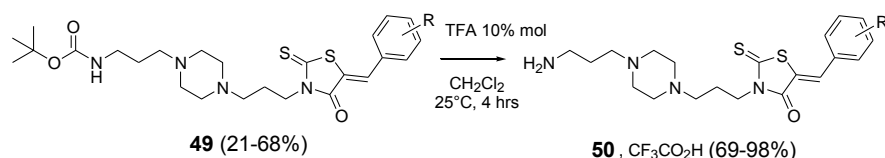
masse théorique 213.0132 (trouvée 213.0136 pour  $C_6H_{10}N_2ONaS_2$ :  $[M+Na]^+$ ).

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.83-1.96 (m, 2H, H-2); 2.76-2.83 (m, 2H, H-1); 3.92 (t,  $J$  = 7 Hz, 2H, H-3); 4.25 (s, 2H, H-5'); 8.08 (sl, 3H,  $NH_2$ , HCl).

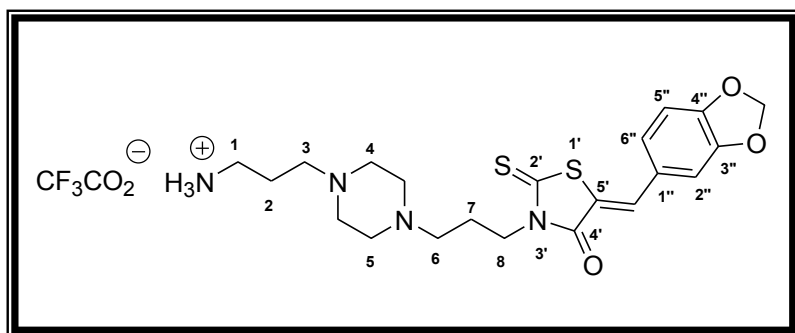
RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 24.85 (C-2); 36.13 (C-5'); 36.60 (C-1); 41.43 (C-3); 174.67 (C=O, C-4'); 203.52 (C=S, C-2').

### II.5.2 Déprotection des propylpipérazin-1-yl-carbamates de *tert*-butyle

Dans un bicol (surmonté d'un réfrigérant et muni d'un système d'agitation magnétique) contenant la diamine mono-protégée (0.1 mmol; 1 éq), une solution d'acide trifluoroacétique à 10% (200  $\mu$ L) dans le dichlorométhane (2 mL) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité (4 h), puis le solvant est éliminé sous le vide d'une pompe à palettes ( $10^{-2}$  mm Hg) ou à l'évaporateur rotatif sous pression réduite. Le sel obtenu est trituré dans de l'éther diéthylique (2 mL), puis la suspension obtenue est mise sous agitation (500 rpm, 6-12 h). Le sel insoluble est séparé par filtration sur verre fritté de porosité N°4, séché sous le vide d'une pompe à palettes ( $10^{-2}$  mm Hg) pendant 6-12 h à l'ambiante.



### Trifluoroacétate de (5Z)- 3-{3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}-5-benzo[1,3]dioxol-5-ylméthylène-2-thioxo-thiazolidin-4-one 50a



Rdt (%): 87

État physique: poudre jaune foncé

F (°C): 160-163

M (g/mol): 562.63

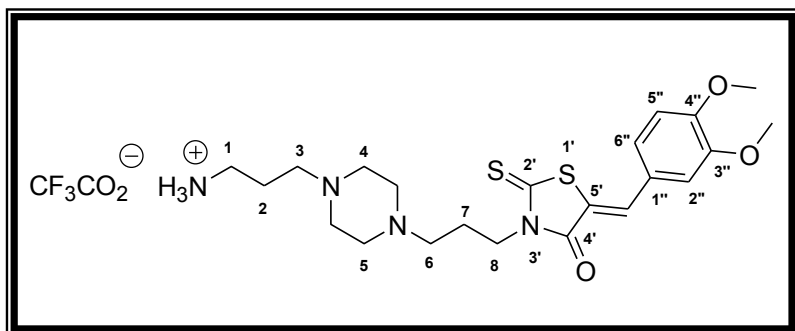
SMHR,  $m/z$ : masse théorique 449.1676 (trouvée 449.1674 pour  $C_{21}H_{29}N_4O_3S_2$ :  $[M+H]^+$ ).

RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, D<sub>2</sub>O): -73.76 (CF<sub>3</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 2.13-2.21 (m, 4H, H-2, H-7); 3.08 (t, 2H, J = 7.8 Hz, H-1); 3.35-3.41 (m, 4H, H-3, H-6); 3.71 (sl, 8H, H-4, H-5); 4.15 (t, 2H, J = 7.2 Hz, H-8); 6.05 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O); 6.88-6.90 (d, 1H, J = 1.8 Hz, H-2''), Ar); 6.91-6.94 (d, 1H, J = 8.2 Hz, H-5''), Ar); 7.04-7.07 (dd, 1H, J = 1.9, 8.6 Hz, H-6''), Ar); 7.52 (s, 1H, C=CH).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 21.69 (C-7); 36.22 (C-2); 41.00 (C-1); 48.70 (C-4); 48.78 (C-5); 53.59 (C-8); 54.22 (C-3, C-6); 102.41 (OCH<sub>2</sub>O); 109.20 (C-2''); 114.33 (C-5''); 118.19 (C-6''); 119.06 (C=CH, C-5'); 126.97 (C-1''); 128.54 (CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>); 135.17 (C=CH); 148.31 (C-4''); 150.29 (C-3''); 162.63 (CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>); 168.80 (C=O, C-4'); 194.81 (C=S, C-2').

**Trifluoroacétate de (5Z)-3-{3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]-propyl}-5-(3,4-diméthoxyphénylméthylidène)-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one 50b**



Rdt (%): 93

État physique: semi-solide orange

F (°C): 128-132

M (g/mol): 578.67

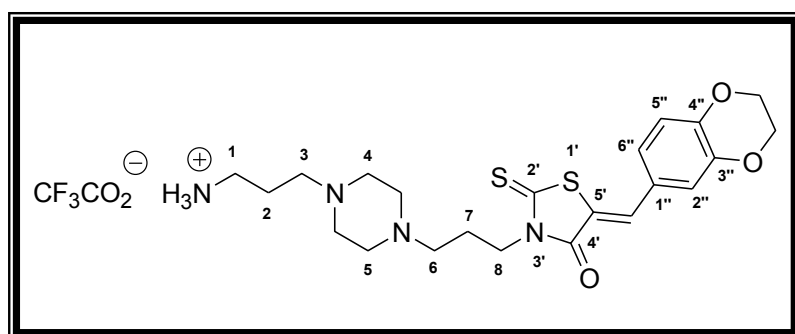
SMHR, m/z: masse théorique 465.1989 (trouvée 465.1989 pour C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> : [M+H]<sup>+</sup>).

RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): -74.28 (CF<sub>3</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.82-1.90 (m, 2H, H-7); 2.02-2.04 (m, 2H, H-2); 2.83-2.85 (m, 2H, H-3); 2.92-2.97 (m, 2H, H-6); 3.09-3.13 (m, 2H, H-1); 3.29 (sl, 8H, H-4, H-5); 3.84 (s, 6H, CH<sub>3</sub>O-C=C-OCH<sub>3</sub>); 4.08-4.12 (m, 2H, H-8); 7.09-7.32 (m, 3H, H-2''), H-5''), H-6'')); 7.79 (s, 1H, C=CH); 7.85 (sl, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 22.36 (C-7); 36.67 (C-2); 41.67 (C-1); 49.02-49.24 (C-4, C-5); 53.05 (C-8); 55.72 (C-3, C-6); 55.90 (CH<sub>3</sub>O-C=C-OCH<sub>3</sub>); 112.42 (C-2''); 113.71 (C-5''); 114.07 (C-6''); 117.95 (C=CH, C-5'); 119.32 (C-1''); 124.95 (CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>); 133.80 (C=CH); 149.21 (C-4''); 151.61 (C-3''); 159.28 (CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>); 167.29 (C=O, C-4'); 193.62 (C=S, C-2').

**Trifluoroacétate de (5Z)-3-{3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]-propyl}-5-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylméthylène)-2-thioxo-thiazolidin-4-one 50c**



Rdt (%): 84

État physique: poudre orange foncé

F (°C): 142-144

M (g/mol): 576.65

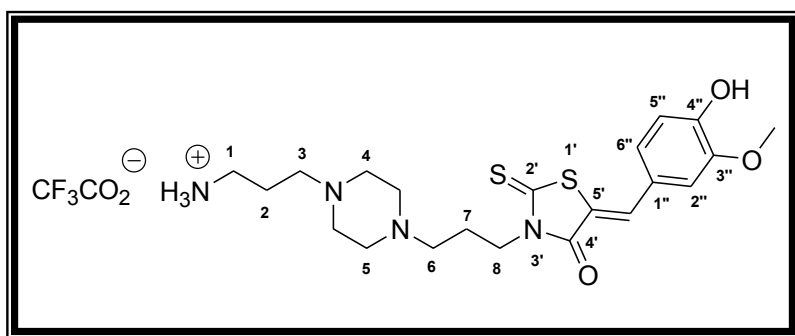
SMHR, m/z: masse théorique 463.1838 (trouvée 463.1836 pour C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = -75.55 (CF<sub>3</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 2.02-2.14 (m, 4H, H-2, H-7); 3.03-3.09 (m, 4H, H-1, H-3); 3.16-3.21 (m, 2H, H-6); 3.31-3.40 (m, 8H, H-4, H-5); 4.12 (t, 2H, J = 6.7 Hz, H-8); 4.29-4.36 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O); 6.91-6.97 (m, 3H, H-2'', H-5'', H-6''); 7.48 (s, 1H, C=CH).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 22.33 (C-7); 36.89 (C-2); 41.41 (C-1); 49.46 (C-4); 49.83 (C-5); 53.63 (C-3, C-6); 54.09 (C-8); 64.33 (OCH<sub>2</sub>); 64.95 (OCH<sub>2</sub>); 114.37 (C-2''); 118.16 (C-5''); 118.25 (C-6''); 119.63 (C=CH, C-5'); 125.68 (CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>); 126.32 (C-1''); 134.60 (C=CH); 143.55 (C-4''); 146.42 (C-3''); 163.14 (CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>); 168.74 (C=O, C-4'); 194.80 (C=S, C-2').

**Trifluoroacétate de (5Z)-3-{3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}-5-(4-hydroxy-3-méthoxy-benzylidène)-2-thioxo-thiazolidin-4-one 50d**



Rdt (%): 98

État physique: poudre jaune foncé

F (°C): 187

M (g/mol): 564.64

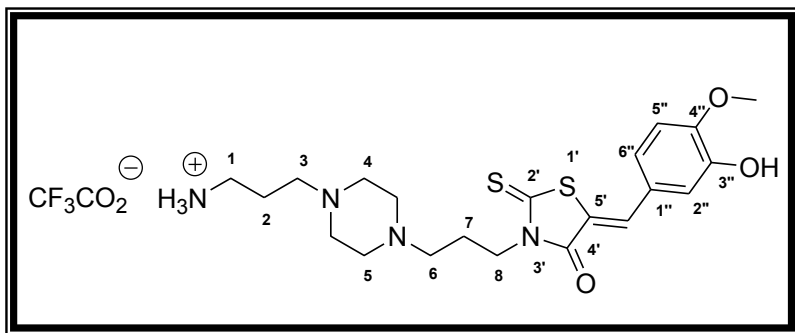
SMHR, m/z: masse théorique 451.1832 (trouvée 451.1834 pour C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): -74.26 (CF<sub>3</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.81-1.85 (m, 2H, H-7); 2.00-2.05 (m, 2H, H-2); 2.38-2.43 (m, 2H, H-1); 2.84-2.90 (m, 4H, H-3, H-6); 3.08-3.24 (m, 8H, H-4, H-5); 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.10 (t, 2H, J = 6.3 Hz, H-8); 6.96-6.98 (d, 1H, J = 8.3 Hz, H-5'', Ar); 7.13-7.16 (dd, 1H, J = 1.9 Hz, 8.4 Hz, H-6'', Ar); 7.21-7.22 (d, 1H, J = 1.9 Hz, H-2'', Ar); 7.76 (s, 1H, C=CH); 7.85 (sl, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 22.40 (C-7); 36.67 (C-2); 41.63 (C-1); 49.11 (C-4, C-5); 49.37 (C-8); 53.02 (C-3, C-6); 55.72 (OCH<sub>3</sub>); 113.30 (C-2''); 114.14 (C-5''); 114.67 (C-6''); 116.52 (C=CH, C-5'); 117.93 (C-1''); 124.43 (CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>); 125.34 (C=CH); 134.24 (C-4''); 148.22 (C-3''); 150.44 (CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>); 167.25 (C=O, C-4'); 193.50 (C=S, C-2').

**Trifluoroacétate de (5Z)-3-{3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]-propyl}-5-(3-hydroxy-4-méthoxy-benzylidène)-2-thioxo-thiazolidin-4-one 50e**



Rdt (%): 98

État physique: poudre jaune

F (°C): 159

M (g/mol): 564.64

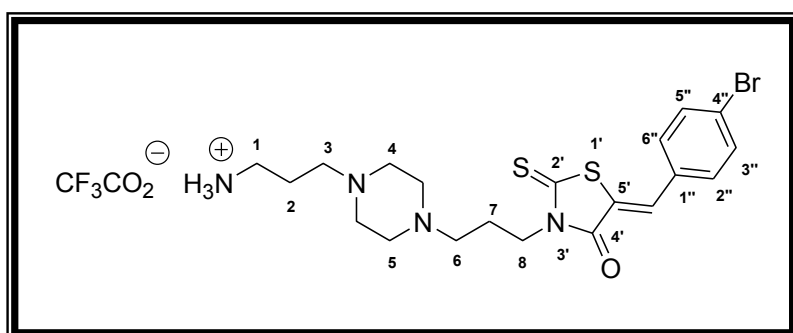
SMHR, m/z: masse théorique 451.1838 (trouvée 451.1835 pour C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = -75.56 (CF<sub>3</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 2.06-2.13 (m, 4H, H-2, H-7); 3.05-3.16 (m, 4H, H-3, H-6); 3.24-3.61 (m, 8H, H-4, H-5); 3.77-3.86 (m, 2H, H-1); 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.08-4.12 (m, 2H, H-8); 6.55-7.44 (m, 4H, H-2'', H-5'', H-6'', C=CH).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 22.15 (C-7); 36.52 (C-2); 40.02 (C-1); 49.26 (C-4, C-5); 49.54 (C-8); 53.61 (C-3, C-6); 54.12 (OCH<sub>3</sub>); 112.28 (C-2''); 113.15 (C-5''); 114.38 (C-6''); 118.25 (C=CH, C-5'); 125.34 (C=CH); 125.73 (CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>); 145.39 (C-1''); 162.24 (C-3''); 162.42 (C-4''); 162.70 (CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>); 163.17 (C=O, C-4'); 194.94 (C=S, C-2').

*Trifluoroacétate de (5Z)-3-{3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}-5-(4-bromobenzylidène)-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one 50f*



Rdt (%): 93

État physique: poudre jaune

F (°C): 184

M (g/mol): 597.51

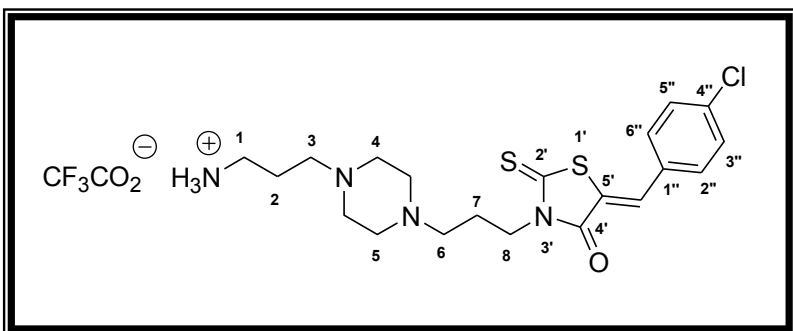
SMHR, m/z: masse théorique 483.0882 (trouvée 483.0884 pour C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sup>79</sup>BrS<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, D<sub>2</sub>O): -73.88 (CF<sub>3</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 2.10 (m, 4H, H-2, H-7); 3.07 (t, 2H, J = 7.5 Hz, H-1); 3.18-3.23 (m, 4H, H-3, H-6); 3.47 (sl, 8H, H-4, H-5); 4.05 (m, 2H, H-8); 7.09-7.12 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H-2'', H-6''); 7.36 (s, 1H, C=CH); 7.40-7.43 (d, 2H, J = 8.1 Hz, H-3'', H-5'').

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O): 21.98 (C-7); 36.54 (C-2); 41.38 (C-1); 49.26-49.31 (C-4, C-5); 53.58 (C-8); 54.06 (C-3, C-6); 110.52 (C-4''); 114.39 (C-2''); 118.26 (C-6''); 122.52 (C-1''); 125.61 (CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>); 131.56 (C=CH, C-5'); 132.13 (C-3''); 132.40 (C-5''); 163.40 (CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>); 168.01 (C=O, C-4'); 193.24 (C=S, C-2').

*Trifluoroacétate de (5Z)-3-{3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]-propyl}-5-(4-chlorobenzylidène)-2-thioxo-thiazolidin-4-one 50g*



Rdt (%): 89

État physique: poudre jaune clair

F (°C): 147

M (g/mol): 553.06

SMHR, m/z: masse théorique 439.1393 (trouvée 439.1393 pour C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sup>35</sup>ClS<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).



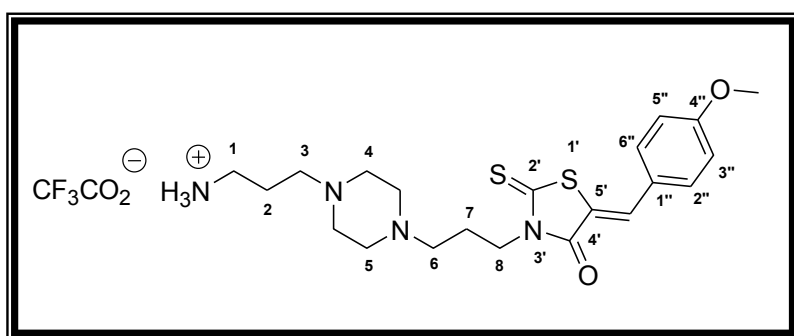
masse théorique 461.1212 (trouvée 461.1220 pour  $C_{20}H_{27}N_4O^{35}ClNaS_2 : [M+Na]^+$ ).

**RMN  $^{19}F$  (282 MHz,  $D_2O$ ):**  $\delta = -75.56$  ( $CF_3$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $D_2O$ ):**  $\delta = 2.06-2.11$  (m, 4H, H-2, H-7); 3.04-3.09 (m, 2H, H-1); 3.19-3.29 (m, 4H, H-3, H-6); 3.52 (sl, 8H, H-4, H-5); 4.12-4.16 (m, 2H, H-8); 7.31-7.47 (m, 4H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''); 7.57 (s, 1H, C=CH).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $D_2O$ ):**  $\delta = 21.98$  (C-7); 36.53 (C-2); 41.23 (C-1); 49.11 (C-4); 49.22 (C-5); 53.58 (C-3, C-6); 54.13 (C-8); 114.35 (C-1''); 118.22 (C=CH, C-5'); 122.46 ( $CF_3COO^-$ ); 129.43 (C-2'', C-6''); 132.10 (C-3'', C-5''); 133.28 (C=CH); 136.80 (C-4''); 163.12 ( $CF_3COO^-$ ); 168.64 (C=O, C-4'); 194.66 (C=S, C-2').

**Trifluoroacétate de (5Z)-3-{3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]-propyl}-5-(4-méthoxybenzylidène)-2-thioxo-thiazolidin-4-one 50h**



**Rdt (%)**: 80

**État physique**: poudre jaune-orangé

**F (°C)**: 167-170

**M (g/mol)**: 548.64

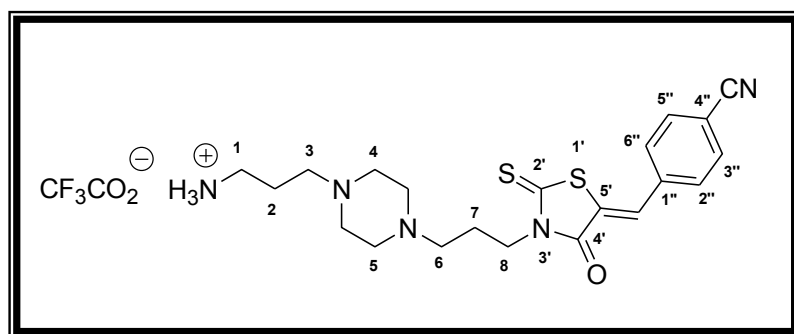
**SMHR, m/z**: masse théorique 435.1888 (trouvée 435.1885 pour  $C_{21}H_{31}N_4O_2S_2 : [M+H]^+$ ).

**RMN  $^{19}F$  (282 MHz,  $D_2O$ ):**  $\delta = -75.59$  ( $CF_3$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $D_2O$ ):**  $\delta = 2.12-2.15$  (m, 4H, H-2, H-7); 3.06 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz, H-1); 3.30-3.33 (m, 4H, H-3, H-6); 3.63 (sl, 8H, H-4, H-5); 3.83 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 4.07-4.11 (t, 2H,  $J = 6.3$  Hz, H-8); 6.96-6.99 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, H-3'', H-5''); 7.37-7.39 (d, 2H,  $J = 7.5$  Hz, H-2'', H-6''); 7.51 (s, 1H, C=CH).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $D_2O$ ):**  $\delta = 21.81$  (C-7); 36.34 (C-2); 41.01 (C-1); 48.89 (C-4, C-5); 53.59 (C-3, C-6); 54.19 (C-8); 55.59 ( $OCH_3$ ); 114.90 (C-3'', C-5''); 118.21 (C=CH, C-5'); 118.69 (C-1''); 125.53 ( $CF_3COO^-$ ); 133.36 (C-2'', C-6''); 135.07 (C=CH); 161.61 ( $CF_3COO^-$ ); 162.65 (C-4''); 163.13 (C=O, C-4'); 194.27 (C=S, C-2').

**Trifluoroacétate de (5Z)-3-{3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]-propyl}-4-oxo-2-thioxo-thiazolidin-5-ylidène-méthyl-benzonitrile 50i**



**Rdt (%)**: 69

**État physique**: poudre jaune

**F (°C)**: 173

**M (g/mol)**: 553.06

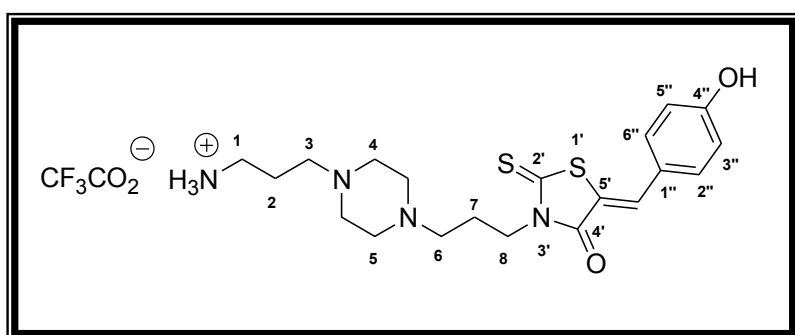
**SMHR, m/z:** masse théorique 430.1735 (trouvée 430.1731 pour C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ = -74.41 (CF<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ = 2.12-2.19 (m, 2H, H-7); 3.09 (t, 2H, J = 7.7 Hz, H-2); 3.26-3.38 (m, 4H, H-3, H-6); 3.51-3.61 (m, 10H, H-1, H-4, H-5); 4.21 (t, 2H, J = 6.8 Hz, H-8); 7.54-7.57 (d, 2H, J = 8.5 Hz, H-3'', H-5''); 7.65 (s, 1H, C=CH); 7.77-7.80 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H-2'', H-6'').

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ = 21.90 (C-7); 36.46 (C-2); 41.27 (C-1); 48.97 (C-4); 49.05 (C-5); 53.60 (C-3, C-6); 54.14 (C-8); 112.43 (C-4''); 114.37 (CN); 118.23 (C=CH, C-5'); 118.87 (CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>); 125.75 (C-2''); 129.43 (C-6''); 130.84 (C-3''); 131.86 (C-5''); 133.01 (C-1''); 137.08 (C=CH); 162.65 (CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>); 168.59 (C=O, C-4'); 194.52 (C=S, C-2').

**Trifluoroacétate de (5Z)-3-{3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]-propyl}-5-(4-hydroxybenzylidène)-2-thioxo-thiazolidin-4-one 50j**



**Rdt (%):** 89

**État physique:** cristaux orange clair

**F (°C):** 192

**M (g/mol):** 534.62

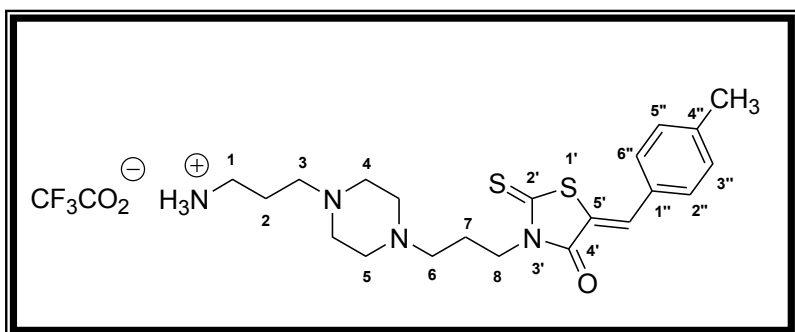
**SMHR, m/z:** masse théorique 421.1732 (trouvée 421.1726 pour C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, D<sub>2</sub>O):** -73.69 (CF<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O):** 1.72-1.78 (m, 2H, H-7); 2.05-2.20 (m, 2H, H-2); 2.78-2.94 (m, 2H, H-3); 3.05-3.81 (m, 12H, H-1, H-4, H-5, H-6); 4.07-4.17 (m, 2H, H-8); 6.87-6.90 (d, 2H, J = 6.9 Hz, H-3'', H-5''); 6.90 (s, 1H, C=CH); 7.26-7.29 (d, 2H, J = 7.3 Hz, H-2'', H-6'').

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ = 22.04 (C-7); 36.57 (C-2); 41.20 (C-1); 49.04 (C-4); 49.24 (C-5); 53.59 (C-8); 53.78 (C-3); 58.40 (C-6); 114.34 (C-1''); 115.40 (C-3'', C-5''); 118.21 (C=CH, C-5'); 124.03 (CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>); 130.73 (C-2'', C-6'', C=CH); 156.15 (C-4''); 165.63 (CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>); 176.26 (C=O, C-4'); 199.84 (C=S, C-2').

**Trifluoroacétate de (5Z)-3-{3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]-propyl}-5-(4-méthylbenzylidène)-2-thioxo-thiazolidin-4-one 50k**



**Rdt (%):** 86

**État physique:** poudre jaune foncé

**F (°C):** 146-148

**M (g/mol):** 532.64

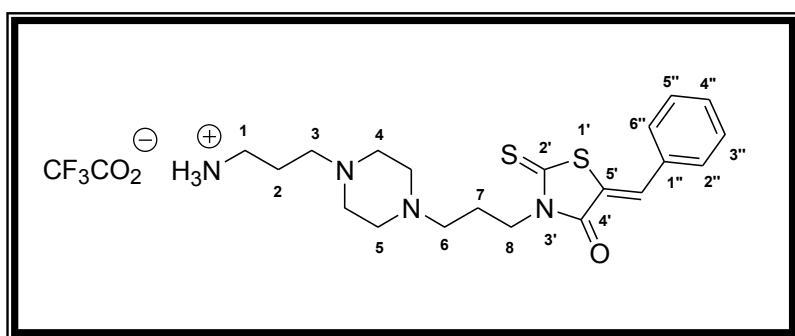
**SMHR, m/z:** masse théorique 419.1939 (trouvée 419.194 pour C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = -74.00 (CF<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 1.78-1.83 (m, 2H, H-7); 1.97-2.03 (m, 2H, H-2); 2.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.73-2.99 (m, 14H, H-1, H-3, H-4, H-5, H-6); 4.10 (t, 2H, J = 6.6 Hz, H-8); 7.38-7.40 (d, 2H, J = 8.1 Hz, H-3'', H-5''); 7.55-7.57 (d, 2H, J = 8.1 Hz, H-2'', H-6''); 7.80 (s, 1H, C=CH); 7.87 (sl, 3H, NH<sub>2</sub>, HCl).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 21.20 (CH<sub>3</sub>); 22.20 (C-7); 36.83 (C-2); 41.81 (C-1); 49.49 (C-3, C-6); 49.85 (C-8); 53.15 (C-4, C-5); 118.68 (C=CH, C-5'); 121.26 (CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>); 130.27 (C-2'', C-6''); 130.80 (C-3'', C-5''); 133.16 (C=CH); 141.64 (C-1''); 158.25 (C-4''); 158.68 (CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>); 167.24 (C=O, C-4'); 193.74 (C=S, C-2).

### Trifluoroacétate de (5Z)-3-{3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]-propyl}-5-benzylidène-2-thioxo-thiazolidin-4-one 501



**Rdt (%):** 93

**État physique:** poudre jaune clair

**F (°C):** 150.5-154.5

**M (g/mol):** 518.62

**SMHR, m/z:** masse théorique 405.1783 (trouvée 405.1782 pour C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

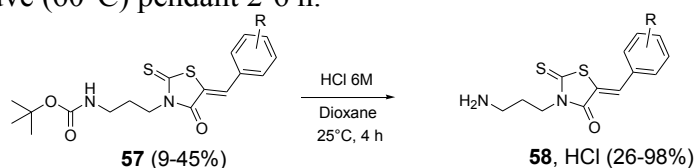
**RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ = -75.52 (CF<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ = 2.05-2.17 (m, 4H, H-2, H-7); 3.05-3.30 (m, 6H, H-1, H-3, H-6); 3.41-3.61 (m, 8H, H-4, H-5); 4.12 (t, 2H, J = 6.9 Hz, H-8); 7.30-7.51 (m, 5H, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6''); 7.67 (s, 1H, C=CH).

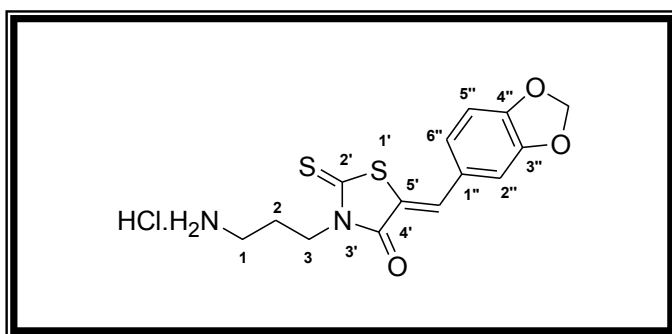
**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ = 22.59 (C-7); 37.16 (C-2); 41.78 (C-1); 49.69 (C-4); 49.86 (C-5); 54.17 (C-3, C-6); 54.71 (C-8); 122.57 (C=CH, C-5'); 129.15 (C-2''); 129.42 (C-6''); 129.96 (CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>); 131.44 (C-4''); 132.01 (C-3''); 132.99 (C-5''); 133.19 (C-1''); 135.44 (C=CH); 169.35 (C=O, C-4'); 176.81 (CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>); 195.83 (C=S, C-2').

### II.5.3 Déprotection des propyl-carbamates de *tert*-butyle

À une solution de diamine mono-protégée (0.1 mmol; 1 éq) dans du 1,4-dioxane (2 mL), une solution aqueuse de HCl 6M (2 mL) est ajoutée goutte à goutte à l'ambiante et sous agitation magnétique (500 rpm). Après 4 h d'agitation, le 1,4-dioxane est éliminé sous le vide d'une pompe à palettes (10<sup>-2</sup> mm Hg). Ensuite, 2 mL d'éther diéthylique sont ajoutés au résidu. La suspension obtenue est agitée (500 rpm, 25°C, 6-12 h) et le sel attendu est séparé par filtration sur verre fritté de porosité N°4 puis est séché à l'étuve (60°C) pendant 2-6 h.



**Chlorhydrate de (5Z)-3-(3-aminopropyl)-5-benzo[1,3]dioxol-5-yl-méthylène-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one 58a**



**Rdt (%)**: 90

**État physique**: poudre jaune-orangé

**F (°C)**: 220-222

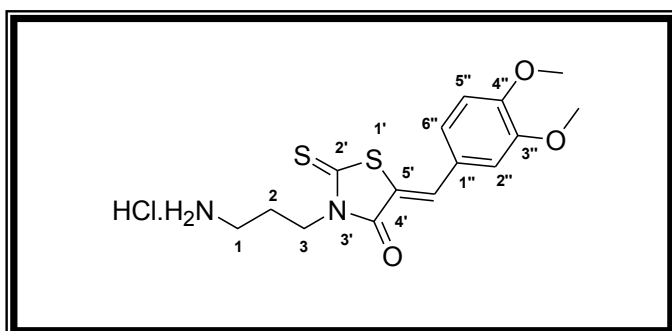
**M (g/mol)**: 358.86

**SMHR, m/z**: masse théorique 323.0524 (trouvée 323.0522 pour C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ = 1.96 (p, 2H, J = 7.2 Hz, H-2); 2.84 (m, 2H, H-1); 4.09 (t, 2H, J = 6.9 Hz, H-3); 6.16 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O); 7.11-7.24 (m, 3H, H-2'', H-5'', H-6''); 7.75 (s, 1H, C=CH); 7.98 (sl, 3H, NH<sub>2</sub>, HCl).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ = 25.05 (C-2); 36.69 (C-1); 41.66 (C-3); 102.26 (OCH<sub>2</sub>O); 109.43 (C-2''); 109.65 (C-5''); 119.84 (C-5', C=CH); 127.07 (C-6''); 127.21 (C-1''); 133.31 (C=CH); 148.42 (C-4''); 149.97 (C-3''); 167.17 (C=O, C-4'); 193.47 (C=S, C-2').

**Chlorhydrate de (5Z)-3-(3-aminopropyl)-5-(3,4-diméthoxyphényl)méthylidène-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one 58b**



**Rdt (%)**: 98

**État physique**: poudre jaune-orangé

**F (°C)**: 214-216

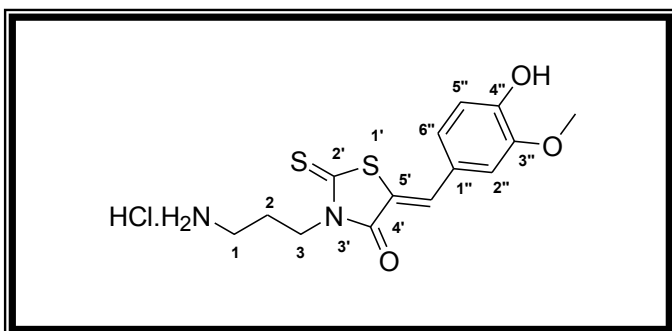
**M (g/mol)**: 374.91

**SMHR, m/z**: masse théorique de 339.0837 (trouvée de 339.0837 pour C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ = 1.94 (p, 2H, J = 7.5 Hz, H-2); 2.83 (m, 2H, H-1); 3.83-3.84 (2 x s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>); 4.09 (t, 2H, J = 6.9 Hz, H-3); 7.14-7.26 (m, 3H, H-2'', H-5'', H-6''); 7.78 (s, 1H, C=CH); 8.04 (sl, 3H, NH<sub>2</sub>, HCl).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ = 25.08 (C-2); 36.68 (C-1); 40.35 (C-3); 55.64-55.83 (2 x OCH<sub>3</sub>); 112.32 (C-2''); 113.67 (C-5''); 119.22 (C-5', C=CH); 124.88 (C-6''); 125.71 (C-1''); 133.71 (C=CH); 149.11 (C-4''); 151.49 (C-3''); 167.17 (C=O, C-4'); 193.50 (C=S, C-2').

**Chlorhydrate de (5Z)-3-(3-aminopropyl)-5-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)méthylidène-2-thio-1,3-thiazolidin-4-one 58c**



**Rdt (%)**: 61

**État physique**: poudre jaune-orangé

**F (°C)**: 210-212

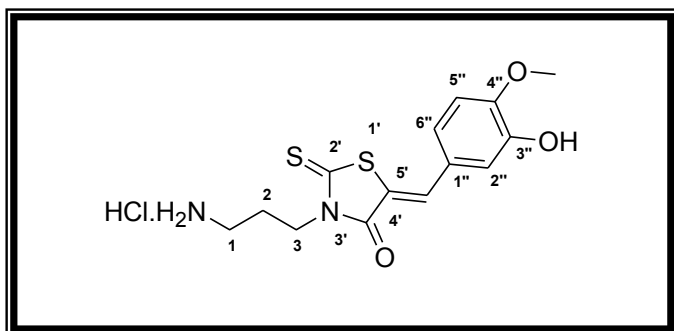
**M (g/mol)**: 360.88

**SMHR, m/z**: masse théorique 325.0681 (trouvée 325.0682 pour C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ = 1.91 (p, 2H, J = 7.8 Hz, H-2); 2.85 (m, 2H, H-1); 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.10 (t, 2H, J = 6.9 Hz, H-3); 6.96-6.99 (d, 1H, J = 8.3 Hz, H-5''); 7.13-7.16 (dd, 1H, J = 2.1, 8.1 Hz, H-6'', Ar); 7.22 (d, 1H, J = 1.8 Hz, H-2'', Ar); 7.76 (s, 1H, C=CH); 7.80 (sl, 3H, NH<sub>2</sub>, HCl); 10.22 (sl, 1H, OH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ = 25.06 (C-2); 36.72 (C-1); 41.55 (C-3); 55.70 (OCH<sub>3</sub>); 114.65 (C-2''); 116.47 (C-5''); 117.91 (C-5', C=CH); 124.41 (C-6''); 125.31 (C-1''); 134.22 (C=CH); 148.18 (C-4''); 150.37 (C-3''); 167.21 (C=O, C-4'); 193.48 (C=S, C-2').

**Chlorhydrate de (5Z)-3-(3-aminopropyl)-5-(3-hydroxy-4-méthoxy-benzylidène)-2-thio-1,3-thiazolidin-4-one 58d**



**Rdt (%)**: 67

**État physique**: poudre jaune

**F (°C)**: 232-234

**M (g/mol)**: 360.88

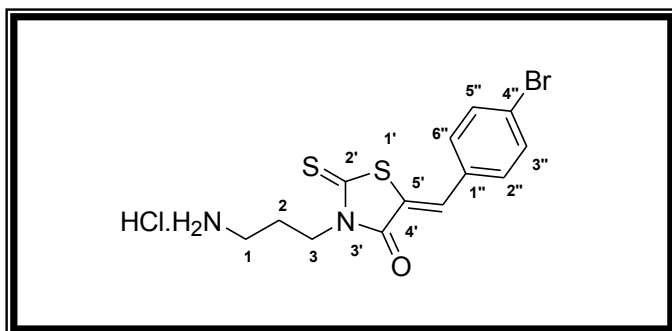
**SMHR, m/z**: masse théorique 325.0681 (trouvée 325.0679 pour C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

masse théorique 347.0500 (trouvée 347.0508 pour C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>NaS<sub>2</sub>: [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ = 1.95 (p, 2H, J = 6.7 Hz, H-2); 2.84 (m, 2H, H-1); 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.09 (t, 2H, J = 6.7 Hz, H-3); 7.01-7.60 (m, 3H, H-2'', H-5'', H-6''); 7.69 (s, 1H, C=CH); 7.90 (sl, 3H, NH<sub>2</sub>, HCl); 9.67 (sl, 1H, OH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ = 25.08 (C-2); 36.72 (C-1); 41.59 (C-3); 55.77 (OCH<sub>3</sub>); 112.61 (C-2''); 116.09 (C-5''); 118.81 (C-5', C=CH); 124.85 (C-6''); 125.68 (C-1''); 133.79 (C=CH); 147.21 (C-3''); 150.81 (C-4''); 167.21 (C=O, C-4'); 193.65 (C=S, C-2').

**Chlorhydrate de (5Z)-3-(3-aminopropyl)-5-(4-bromophényl)méthylidène)-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one 58e**



**Rdt (%)**: 82

**État physique**: poudre jaune

**F (°C)**: 232-234

**M (g/mol)**: 393.75

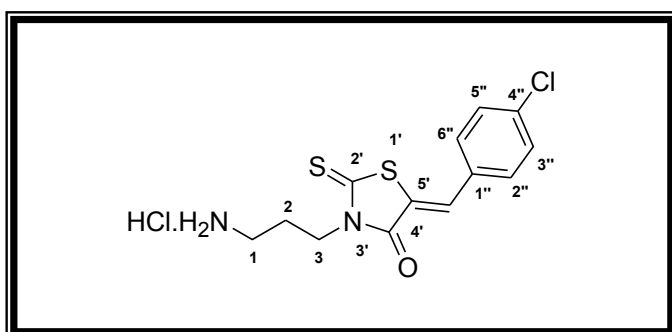
**SMHR, m/z**: masse théorique 356.9731 (trouvée 356.9733 pour  $C_{13}H_{14}N_2O^{79}BrS_2$ :  $[M+H]^+$ ).

masse théorique 378.9550 (trouvée 378.9543 pour  $C_{13}H_{13}N_2O^{79}BrNaS_2$ :  $[M+Na]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 1.97 (p, 2H,  $J$  = 7.5 Hz, H-2); 2.80-2.87 (m, 2H, H-1); 4.09 (t, 2H,  $J$  = 6.9 Hz, H-3); 7.57-7.6 (m, 2H, H-2''), H-6''); 7.74-7.77 (m, 2H, H-3''), H-5''); 7.79 (s, 1H, C=CH); 8.07 (sl, 3H,  $NH_2$ , HCl).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 25.03 (C-2); 36.64 (C-1); 41.78 (C-3); 123.39 (C-5', C=CH); 124.66 (C-4''); 131.58 (C-1''); 132.19 (C=CH); 132.38 (C-2''), C-6''); 132.57 (C-3''), C-5''); 167.11 (C=O, C-4'); 193.50 (C=S, C-2').

**Chlorhydrate de (5Z)-3-(3-aminopropyl)-5-(4-chlorophényl)méthylidène)-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one 58f**



**Rdt (%)**: 90

**État physique**: poudre jaune

**F (°C)**: 215-217

**M (g/mol)**: 349.3

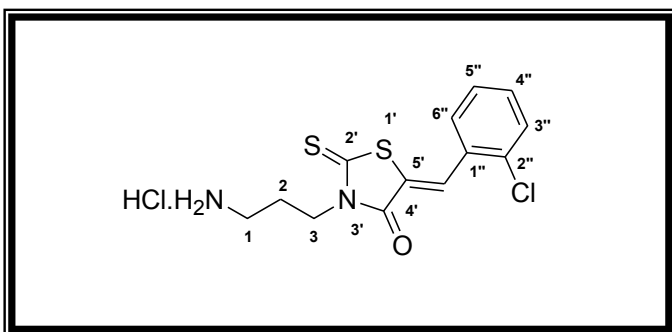
**SMHR, m/z**: masse théorique 313.0236 (trouvée 313.0235 pour  $C_{13}H_{14}N_2O^{35}ClS_2$ :  $[M+H]^+$ ).

masse théorique 335.0055 (trouvée 335.0054 pour  $C_{13}H_{13}N_2O^{35}ClNaS_2$ :  $[M+Na]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 1.95 (p, 2H,  $J$  = 6.3 Hz, H-2); 2.87 (m, 2H, H-1); 4.10 (t, 2H,  $J$  = 7 Hz, H-3); 7.65-7.84 (m, 8H, C=CH, H-2''), H-3''), H-5''), H-6''),  $NH_2$ , HCl).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 25.03 (C-2); 36.67 (C-1); 41.76 (C-3); 123.34 (C-5', C=CH); 129.65 (C-2''), C-6''); 131.49 (C=CH); 131.90 (C-1''); 132.26 (C-3''), C-5''); 135.65 (C-4''); 167.11 (C=O, C-4'); 193.55 (C=S, C-2').

**Chlorhydrate de (5Z)-3-(3-aminopropyl)-5-(2-chlorophényl)méthylidène)-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one 58g**



**Rdt (%)**: 92

**État physique**: poudre jaune

**F (°C)**: 220

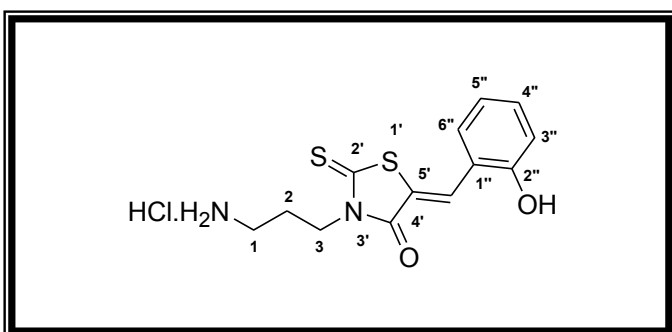
**M (g/mol)**: 349.3

**SMHR, m/z**: masse théorique 313.0236 (trouvée 313.0236 pour  $C_{13}H_{14}N_2O^{35}ClS_2$ :  $[M+H]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 1.96 (p, 2H,  $J$  = 7.5 Hz, H-2); 2.81-2.88 (m, 2H, H-1); 4.10 (t, 2H,  $J$  = 6.9 Hz, H-3); 7.52-7.68 (m, 4H, H-3'', H-4'', H-5'', H-6''); 7.90 (s, 1H, C=CH); 8.08 (sl, 3H,  $NH_2$ , HCl).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 24.99 (C-2); 36.63 (C-1); 41.84 (C-3); 126.18 (C-5''); 127.31 (C-3''); 128.42 (C-5', C=CH); 129.45 (C-1''); 130.55 (C-6''); 130.81 (C-4''); 132.39 (C=CH); 134.79 (C-2''); 169 (C=O, C-4'); 193.72 (C=S, C-2').

**Chlorhydrate de (5Z)-3-(3-aminopropyl)-5-(2-hydroxyphényl)méthylidène)-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one 58h**



**Rdt (%)**: 94

**État physique**: poudre jaune-orangé

**F (°C)**: 227-228

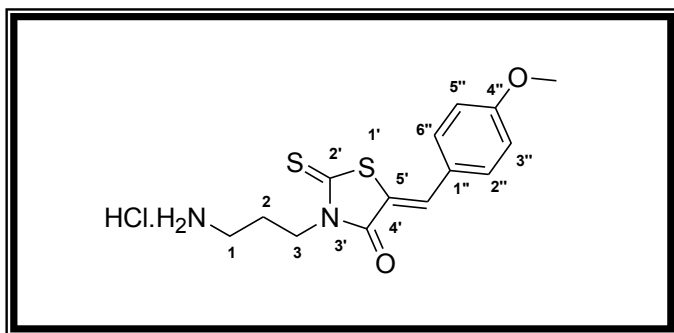
**M (g/mol)**: 330.85

**SMHR, m/z**: masse théorique 295.0575 (trouvée 295.0578 pour  $C_{13}H_{15}N_2O_2S_2$ :  $[M+H]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 1.96 (p, 2H,  $J$  = 7.5 Hz, H-2); 2.84 (m, 2H, H-1); 4.09 (t, 2H,  $J$  = 6.9 Hz, H-3); 6.94-7.06 (m, 2H, H-3'', H-5''); 7.33-7.36 (m, 2H, H-4'', H-6''); 7.97 (sl, 3H,  $NH_2$ , HCl); 8.00 (s, 1H, C=CH); 10.90 (s, 1H, OH).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 25.09 (C-2); 36.70 (C-1); 41.63 (C-3); 116.41 (C-3''); 119.89 (C-2''); 120.03 (C-5''); 120.73 (C-6''); 128.83 (C-5', C=CH); 129.64 (C-4''); 133.19 (C=CH); 157.76 (C-1''); 167.37 (C=O, C-4'); 194.19 (C=S, C-2').

**Chlorhydrate de (5Z)-3-(3-aminopropyl)-5-(4-méthoxy-benzylidène)-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one 58i**



**Rdt (%)**: 76

**État physique**: poudre jaune

**F (°C)**: 223-225

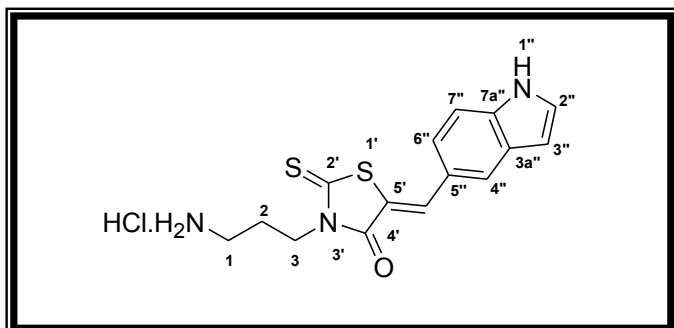
**M (g/mol)**: 344.88

**SMHR, m/z**: masse théorique 309.0731 (trouvée 309.0732 pour  $C_{14}H_{17}N_2O_2S_2$ :  $[M+H]^+$ ).  
masse théorique 331.0551 (trouvée 331.0560 pour  $C_{14}H_{16}N_2O_2NaS_2$ :  $[M+Na]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 1.97 (p, 2H,  $J$  = 7.2 Hz, H-2); 2.84 (m, 2H, H-1); 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.10 (t, 2H,  $J$  = 6.7 Hz, H-3); 7.12-7.15 (d, 2H,  $J$  = 8.6 Hz, H-3'', H-5''); 7.62-7.65 (d, 2H,  $J$  = 8.5 Hz, H-2'', H-6''); 7.80 (s, 1H, C=CH); 7.99 (sl, 3H, NH<sub>2</sub>, HCl).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 25.05 (C-2); 36.67 (C-1); 41.63 (C-3); 55.64 (OCH<sub>3</sub>); 115.23 (C-3'', C-5''); 119.10 (C-1''); 125.52 (C-5', C=CH); 132.98 (C-2'', C-6''); 133.27 (C=CH); 161.59 (C-4''); 167.21 (C=O, C-4'); 193.55 (C=S, C-2').

**Chlorhydrate de (5Z)-3-(3-aminopropyl-5-(1H-indol-5-yl)méthylidène)-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one 58j**



**Rdt (%)**: 85

**État physique**: poudre rouge-orangé foncé

**F (°C)**: >250

**M (g/mol)**: 353.89

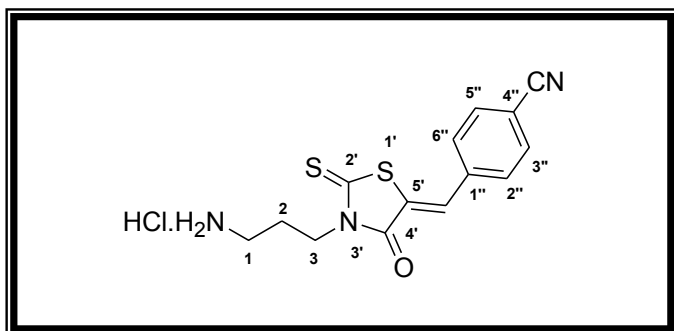
**SMHR, m/z**: masse théorique 318.0735 (trouvée 318.0741 pour  $C_{15}H_{16}N_3OS_2$ :  $[M+H]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 1.93 (m, 2H, H-2); 2.83 (m, 2H, H-1); 4.09 (m, 2H, H-3); 6.64-7.97 (m, 9H, H-2'', H-3'', H-4'', H-6'', H-7'', C=CH, NH<sub>2</sub>, HCl); 11.38-11.52 (m, 1H, NH, Ar).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 25.14 (C-2); 36.82 (C-1); 41.60 (C-3); 102.76 (C-3''); 112.87 (C-7''); 117.21 (C-6''); 120.12 (C-4''); 124.13 (C-5', C=CH); 125.07 (C-2''); 128.26 (C-3a''); 128.96 (C-5''); 131.07 (C-7a''); 136.29 (C=CH); 167.34 (C=O, C-4'); 191.73 (C=S, C-2').



**Chlorhydrate de (5Z)-3-(3-aminopropyl)-5-(4-cyanophényl)méthylidène-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one 58k**



**Rdt (%)**: 95

**État physique**: poudre jaune

**F (°C)**: 240-242

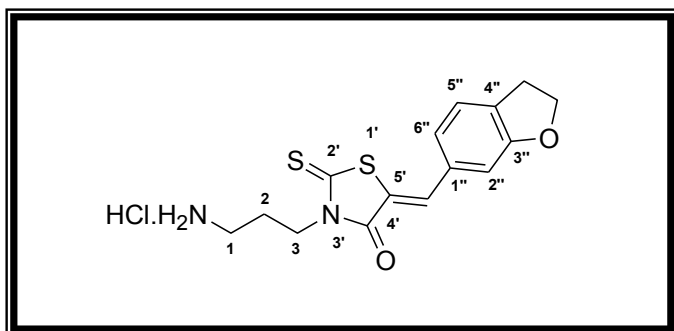
**M (g/mol)**: 339.86

**SMHR, m/z**: masse théorique 304.0578 (trouvée 304.0576 pour C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ = 1.97 (p, 2H, J = 7.5 Hz, H-2); 2.82-2.89 (m, 2H, H-1); 4.10 (t, 2H, J = 6.9 Hz, H-3); 7.81-7.84 (m, 2H, H-2'', H-6''); 7.87 (s, 1H, C=CH); 7.99-8.02 (m, 5H, H-3'', H-5'', NH<sub>2</sub>, HCl).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ = 25.00 (C-2); 36.65 (C-1); 41.83 (C-3); 112.43 (C-4''); 118.35 (C≡N); 126.28 (C-5', C=CH); 130.39 (C=CH); 130.94 (C-2'', C-6''); 133.21 (C-3'', C-5''); 137.34 (C-1''); 167.03 (C=O, C-4'); 193.45 (C=S, C-2').

**Chlorhydrate de (5Z)-3-(3-aminopropyl)-5-(2,3-dihydro-benzofuran-6-yl-méthylène)-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one 58l**



**Rdt (%)**: 98

**État physique**: poudre jaune-orangé

**F (°C)**: 239-241

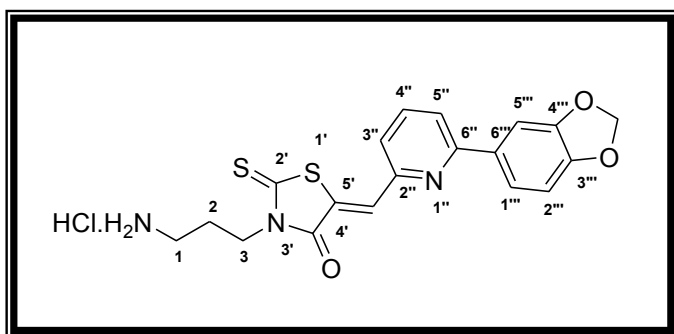
**M (g/mol)**: 356.89

**SMHR, m/z**: masse théorique 321.0731 (trouvée 321.0731 pour C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ = 1.97 (p, 2H, J = 7.8 Hz, H-2); 2.83 (m, 2H, H-1); 3.27 (t, 2H, J = 8.7 Hz, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 4.09 (t, 2H, J = 6.9 Hz, H-3); 4.65 (t, 2H, J = 8.7 Hz, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 6.94-6.97 (d, 1H, J = 8.3 Hz, H-5'', Ar); 7.45-7.52 (m, 2H, H-2'', H-6''); 7.76 (s, 1H, C=CH); 8.07 (sl, 3H, NH<sub>2</sub>, HCl).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ = 25.03 (C-2); 28.47 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 36.63 (C-1); 41.59 (C-3); 72.23 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 110.15 (C-2''); 118.10 (C-6''); 125.59 (C-5', C=CH); 127.55 (C-4''); 129.60 (C-5''); 132.98 (C-1''); 133.84 (C=CH); 162.58 (C-3''); 167.18 (C=O, C-4'); 193.43 (C=S, C-2').

**Chlorhydrate de (5Z)-3-(3-aminopropyl)-5-(6-benzo[1,3]dioxol-5-yl-pyridin-2-ylméthylène)-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one 58m**



**Rdt (%)**: 85

**État physique**: poudre jaune

**F (°C)**: 248-250

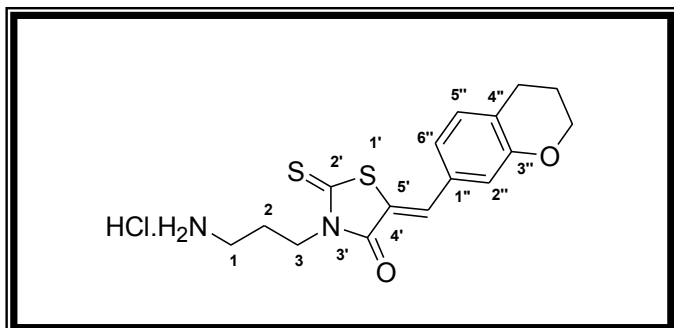
**M (g/mol)**: 435.95

**SMHR, m/z**: masse théorique 400.079 (trouvée 400.0793 pour C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ = 1.98 (p, 2H, *J* = 7.5 Hz, H-2); 2.85 (m, 2H, H-1); 4.11 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, H-3), 6.14 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O); 7.11 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H-5'''), Ar), 7.71 (dd, 1H, *J* = 1.8, 8.2 Hz, H-1''', Ar), 7.75 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz, H-2''', Ar), 7.83 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz, H-5'', Ar), 7.86 (s, 1H, C=CH), 7.93-8.02 (m, 5H, H-3'', H-4'', NH<sub>2</sub>, HCl).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ = 25.11 (C-2); 36.65 (C-1); 41.23 (C-3); 101.57 (OCH<sub>2</sub>O); 106.95 (C-5'''); 108.62 (C-2'''); 120.76 (C-3''); 121.38 (C-1'''); 126.10 (C-5''); 126.85 (C-5', C=CH); 128.93 (C-6'''); 132.03 (C=CH); 138.61 (C-4''); 148.08 (C-3'''); 148.75 (C-4'''); 150.66 (C-2''); 156.49 (C-6''); 167.18 (C=O, C-4'); 199.15 (C=S, C-2').

**Chlorhydrate de (5Z)-3-((3-aminopropyl)-5-chroman-7-yl)méthylène-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one 58n**



**Rdt (%)**: 85

**État physique**: poudre jaune

**F (°C)**: 227-229

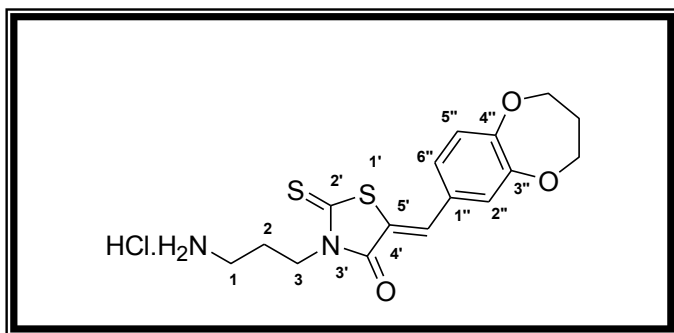
**M (g/mol)**: 370.92

**SMHR, m/z**: masse théorique 335.0888 (trouvée 335.0885 pour C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ = 1.96 (m, 4H, H-2, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.81 (m, 4H, H-1, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 4.08 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, H-3); 4.20-4.23 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 6.90 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-5'', Ar); 7.36-7.39 (m, 2H, H-2'', H-6'', Ar); 7.71 (s, 1H, C=CH); 8.07 (sl, 3H, NH<sub>2</sub>, HCl).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ = 21.33 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 24.14 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 25.10 (C-2); 36.68 (C-1); 41.66 (C-3); 66.74 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 117.74 (C-2''); 118.59 (C-6''); 123.84 (C-5', C=CH); 124.96 (C-4''); 130.56 (C-5''); 133.19 (C-1''); 133.58 (C=CH); 157.46 (C-3''); 167.22 (C=O, C-4'); 193.54 (C=S, C-2').

**Chlorhydrate de (5Z)-3-(3-aminopropyl)-5-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,5]dioxépin-7-ylméthylène)-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one 58o**



**Rdt (%)**: 69

**État physique**: poudre jaune foncé

**F (°C)**: 190-192

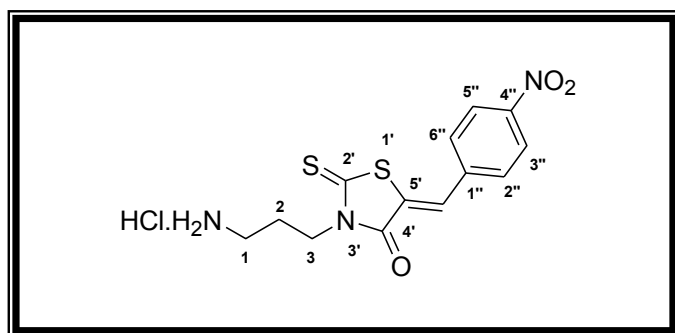
**M (g/mol)**: 386.92

**SMHR, m/z**: masse théorique 351.0837 (trouvée 351.0834 pour  $C_{16}H_{19}N_2O_3S_2$ :  $[M+H]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 1.95 (p, 2H,  $J$  = 7.8 Hz, H-2); 2.15 (p, 2H,  $J$  = 5.4 Hz, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 2.84 (m, 2H, H-1); 4.09 (t, 2H,  $J$  = 6.7 Hz, H-3); 4.23 (dt, 4H,  $J$  = 5.5, 11.1 Hz, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 7.10-7.13 (m, 1H, H-2'', Ar); 7.23-7.26 (m, 2H, H-5'', H-6''); 7.74 (s, 1H, C=CH); 7.93 (sl, 3H, NH<sub>2</sub>, HCl).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 25.09 (C-2); 30.77 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 36.73 (C-1); 41.71 (C-3); 70.51 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 120.87 (C-2''); 122.65 (C-5''); 124.12 (C-6''); 126.15 (C-5', C=CH); 128.20 (C-1''); 132.50 (C=CH); 151.04 (C-4''); 153.38 (C-3''); 167.17 (C=O, C-4'); 193.56 (C=S, C-2').

**Chlorhydrate de (5Z)-3-(3-aminopropyl)-5-(4-nitrophényl)méthylidène)-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one 58p**



**Rdt (%)**: 90

**État physique**: cristaux fins orange foncé

**F (°C)**: 226

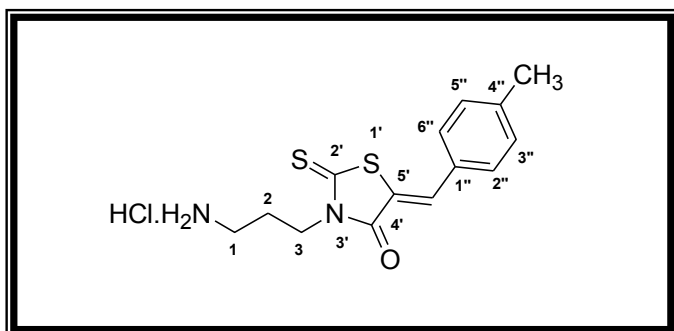
**M (g/mol)**: 359.85

**SMHR, m/z**: masse théorique 324.0471 (trouvée 324.0472 pour  $C_{13}H_{14}N_3O_3S_2$ :  $[M+H]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 1.96 (p, 2H,  $J$  = 7.5 Hz, H-2); 2.87 (m, 2H, H-1); 4.11 (t, 2H,  $J$  = 6.9 Hz, H-3); 7.78 (sl, 3H, NH<sub>2</sub>, HCl); 7.90 (m, 2H, H-3'', H-5''); 7.93 (s, 1H, C=CH); 8.35-8.38 (m, 2H, H-2'', H-6'').

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 25.01 (C-2); 36.70 (C-1); 41.85 (C-3); 124.50 (C-3'', C-5''); 127.06 (C-5', C=CH); 129.82 (C=CH); 131.52 (C-2'', C-6''); 139.15 (C-1''); 147.72 (C-4''); 167.04 (C=O, C-4'); 193.50 (C=S, C-2').

**Chlorhydrate de (5Z)-3-(3-aminopropyl)-5-(4-méthylphényl)méthylidène-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one 58q**



**Rdt (%)**: 26

**État physique**: poudre jaune

**F (°C)**: 218-220

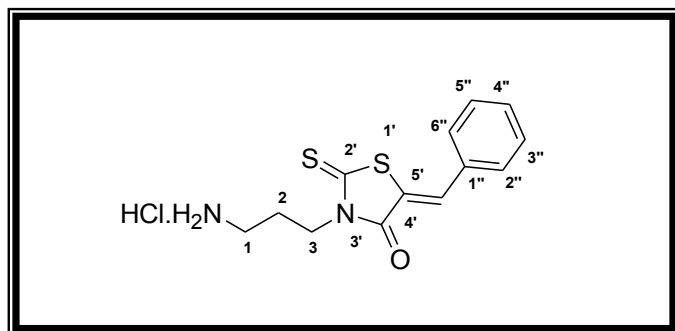
**M (g/mol)**: 328.88

**SMHR, m/z**: masse théorique 293.0782 (trouvée 293.0783 pour C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ = 1.96 (m, 2H, H-2); 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.84 (m, 2H, H-1); 4.09 (t, 2H, J = 5.7 Hz, H-3); 7.36-7.39 (d, 2H, J = 7.5 Hz, H-2'', H-6''); 7.54-7.56 (d, 2H, J = 7.6 Hz, H-3'', H-5''); 7.79 (s, 1H, C=CH); 8.04 (sl, 3H, NH<sub>2</sub>, HCl).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ = 21.19 (CH<sub>3</sub>); 25.04 (C-2); 36.63 (C-1); 41.68 (C-3); 121.23 (C-5', C=CH); 130.21 (C-2'', C-6''); 130.25 (C-1''); 130.78 (C-3'', C-5''); 133.12 (C=CH); 141.56 (C-4''); 167.18 (C=O, C-4'); 193.72 (C=S, C-2').

**Chlorhydrate de (5Z)-3-(3-aminopropyl)-5-phénylméthylidène-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one 58r**



**Rdt (%)**: 80

**État physique**: poudre jaune

**F (°C)**: 224-228

**M (g/mol)**: 314.85

**SMHR, m/z**: masse théorique de 279.0620 (trouvée de 279.0622 pour C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ = 1.97 (p, 2H, J = 7.5 Hz, H-2); 2.85 (m, 2H, H-1); 4.10 (t, 2H, J = 6.9 Hz, H-3); 7.51-7.69 (m, 5H, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6''); 7.83 (s, 1H, C=CH); 7.97 (sl, 3H, NH<sub>2</sub>, HCl).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ = 25.07 (C-2); 36.71 (C-1); 41.73 (C-3); 122.56 (C-5', C=CH); 129.61 (C-2'', C-6''); 130.68 (C-3'', C-5''); 131.08 (C=CH); 132.99 (C-1'', C-4''); 167.19 (C=O, C-4'); 193.86 (C=S, C-2').

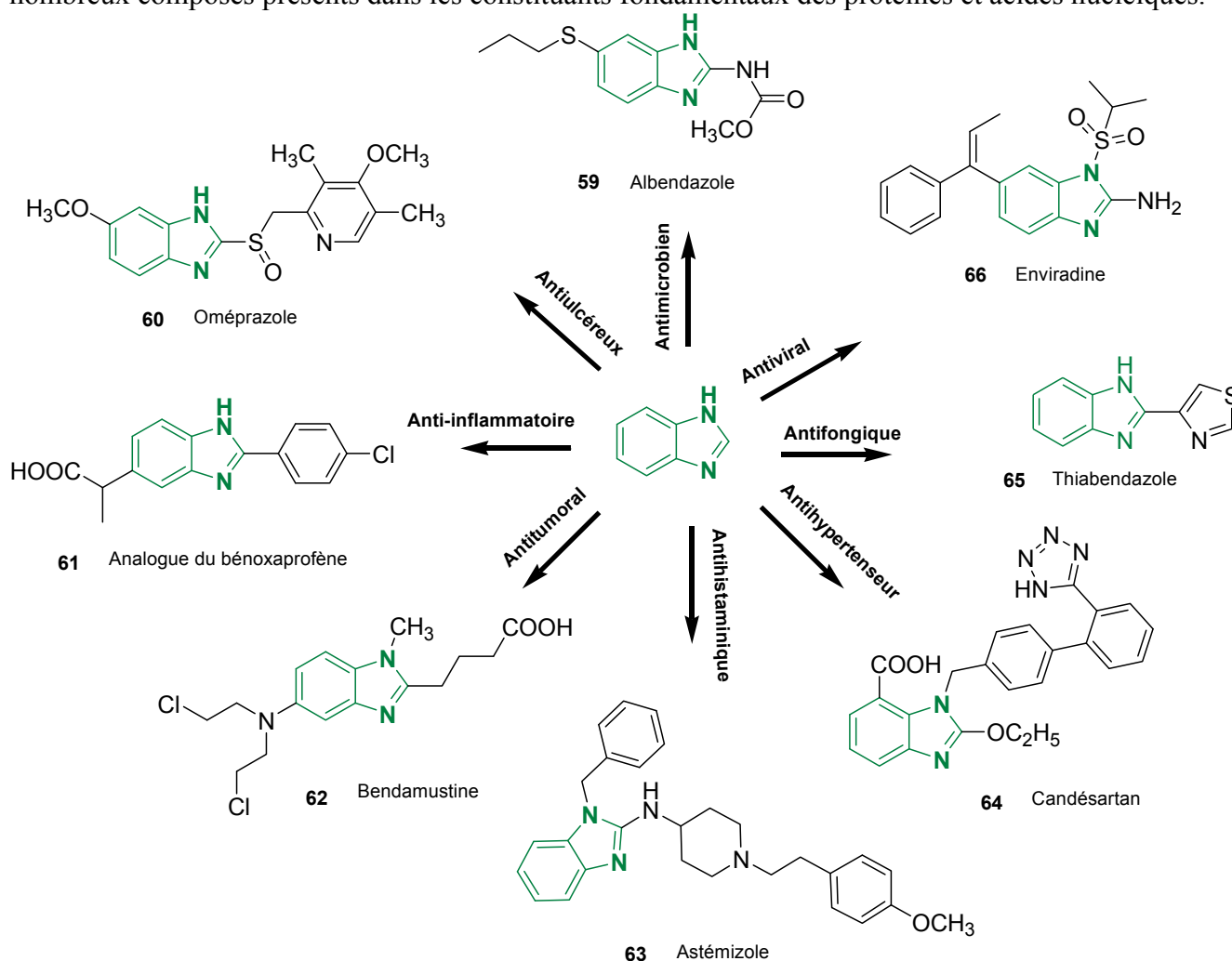


**CHAPITRE III**  
**SYNTHÈSE DE DIAMINES *N,N'*-DISUBSTITUÉES**  
**DERIVÉES DU 3-DIMÉTHYLAMINO-2-(1*H*-BENZIMIDAZOL-**  
**2-*YL*)ACRYLATE D'ÉTHYLE**



### III.1 Historique et propriétés biologiques des dérivés de benzimidazoles

Le noyau benzimidazole (**Figure 5**) est un hétérocycle présent dans un grand nombre de composés biologiquement actifs. Plusieurs méthodes ont été mises au point pour synthétiser cet hétérocycle; elles incluent des cyclisations anioniques, des condensations et des couplages en présence d'iode hypervalent suivis d'une déshydrogénation.<sup>256</sup> Le premier benzimidazole disubstitué (2,5 ou 2,6-diméthylbenzimidazole) a été préparé en 1872 par Hoebrecker; ce dernier a réduit le 2-nitro-4-méthylacétanilide. Plus tard, Ladenburg a obtenu le même composé par réaction du 3-4-diaminotoluène au reflux de l'acide acétique.<sup>257</sup> Les sept positions du noyau benzimidazole peuvent être substituées avec des groupements chimiques variés mais la plupart des composés biologiquement actifs comportent un groupe fonctionnel en positions 1, 2 et/ou 5 (ou éventuellement 6). Ainsi, ces benzimidazoles peuvent être mono-, di- ou tri-substitués.<sup>257,258</sup> Le noyau benzimidazole a été l'objet d'attraction et continue de l'être du fait de sa ressemblance au point de vue structurelle avec de nombreux composés présents dans les constituants fondamentaux des protéines et acides nucléiques.<sup>57</sup>



**Figure 5:** Le benzimidazole, un noyau multifonctionnel<sup>257</sup>

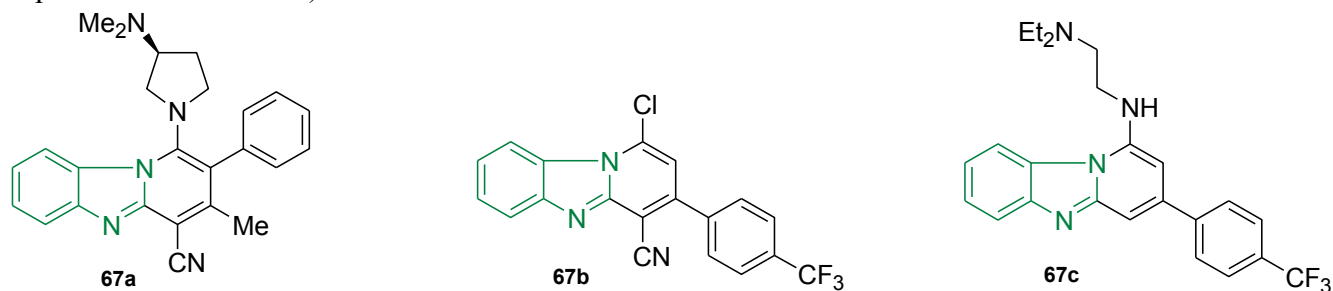
<sup>256</sup> Barolo, S. M.; Wang, Y.; Rossi, R. A.; Cuny, G. D. *Tetrahedron* **2013**, 69 (26), 5487.

<sup>257</sup> Bansal, Y.; Silakari, O. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20 (21), 6208.

<sup>258</sup> Tarpada, U. P.; Thummar, B. B.; Raval, D. K. *J. Saudi Chem. Soc.* **2012**.



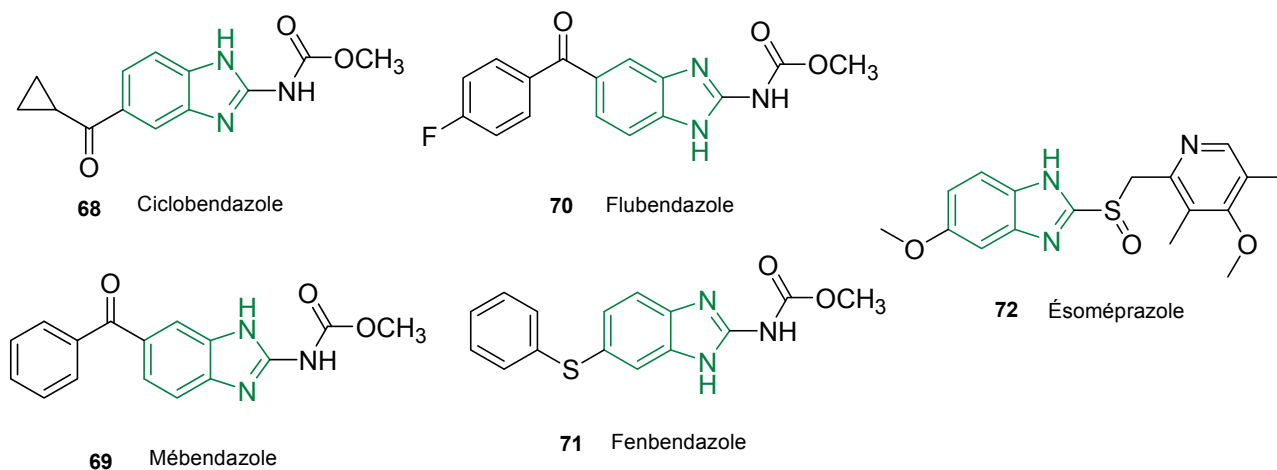
De même, on retrouve cet hétérocycle dans les systèmes tricycliques comme les pyrido[1,2- $\alpha$ ]benzimidazoles **67** (**Figure 6**) qui sont des composés d'intérêt au point de vue biologique. En effet, ils révèlent une activité antifongique, anticancéreuse et antimalariale (inhibition vis-à-vis de certaines espèces de *Plasmodium*).<sup>256</sup>



**Figure 6:** Exemples de pyrido[1,2- $\alpha$ ]benzimidazoles biologiquement actifs<sup>256</sup>

Les benzimidazoles sont aussi appelés benziminazoles ou dérivés de l'orthophénylènediamine ou dérivés de l'imidazole.<sup>257</sup> Les dérivés de benzimidazoles substitués en position *N*-1 et/ou *C*-2 ont présenté un large intérêt du fait de leur large domaine de propriétés biologiques et de leurs applications pharmacologiques.<sup>57</sup>

En effet, le thiabendazole (**Figure 5**) est utilisé pour contrôler la croissance des moisissures et des champignons dans les fruits et les végétaux. De même que le ciclobendazole, le mébendazole, le flubendazole, le fenbendazole (**Figure 7**) et l'albendazole (**Figure 5**), ce dernier est utilisé pour éliminer les parasites gastro-intestinaux comme les vers chez les animaux domestiques et sauvages et chez l'homme. De plus, l'albendazole est utilisé pour le traitement de la filariose lymphatique et de la giardiose dans certaines régions du monde.<sup>259</sup> L'ésoméprazole (**Figure 7**) est un médicament antiulcéreux et l'astémizole (**Figure 5**) est un médicament antihistaminique.<sup>57</sup>



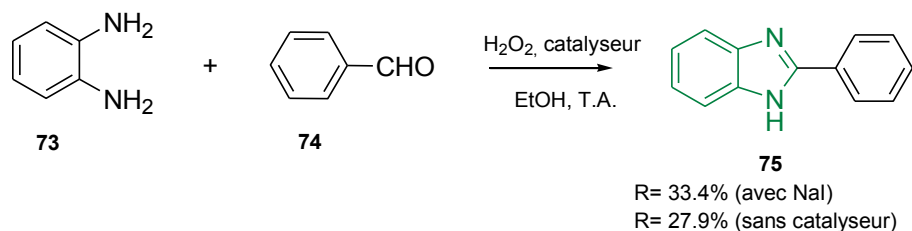
**Figure 7:** Autres benzimidazoles ayant des propriétés biologiques<sup>57</sup>

Durant cette décennie, les *bis*-benzimidazoles ont non seulement révélé une activité inhibitrice contre la sérine protéase du virus de l'hépatite C mais aussi une activité anticancéreuse, antimicrobienne et antifongique.<sup>57</sup>

<sup>259</sup> Kumar, V.; Khandare, D. G.; Chatterjee, A.; Banerjee, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54 (40), 5505.

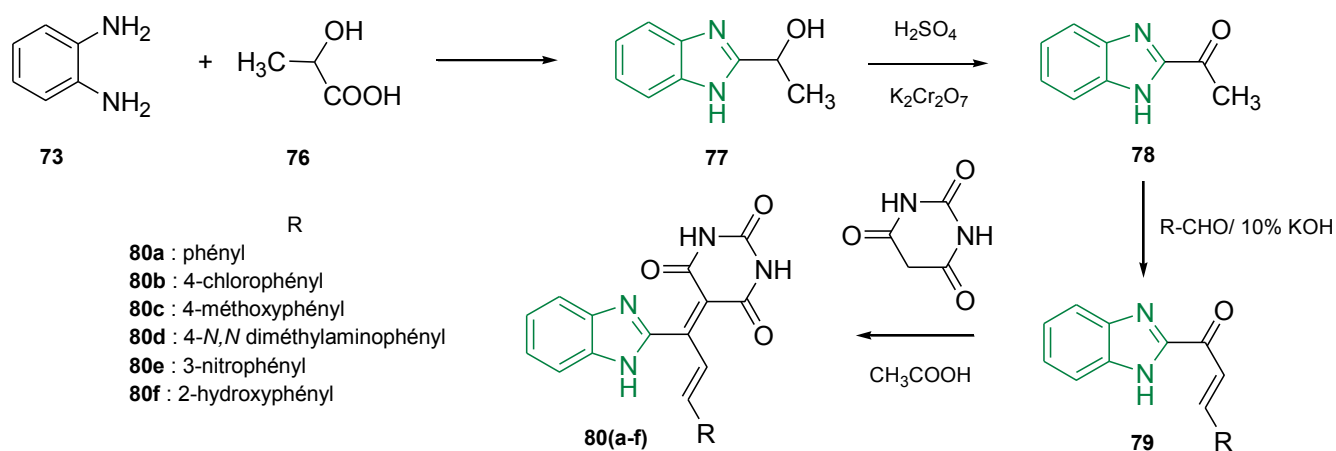
Les dérivés des benzimidazoles sont des isostères\* structuraux de composés naturels comme la purine et de ce fait, peuvent facilement interagir avec les biomolécules des organismes vivants.<sup>260</sup> Ils sont aussi utilisés comme agents antiviraux pour lutter contre le VIH, la grippe, l'herpès et le cytomégalo virus.<sup>258,261</sup>

La synthèse des 2-benzimidazoles et de leurs dérivés a été l'objet de nombreux travaux en synthèse organique car ils constituent des intermédiaires importants en plus d'être des composés antihypertenseurs et anti-inflammatoires.<sup>262</sup> Les 2-phénylbenzimidazoles (*Schéma 11*) et leurs dérivés sont les précurseurs dans la synthèse de médicaments tels que l'astémizole (récepteur antagoniste), le lansoprazole (inhibiteur des pompes à protons), le telmisartan (antihypertenseur) et l'albendazole (antiparasitaire).<sup>263</sup>



*Schéma 11: Synthèse des 2-phénylbenzimidazoles aux ultrasons*<sup>263</sup>

À titre d'exemple, Mathew *et al.* ont démontré que les 1H-benzimidazoles portant un noyau pyrimidine-trione étaient des inhibiteurs de la MAO-A; le composé 5-{(2E)-1-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-[4-(diméthylamino)phényl]prop-2-èn-1-ylidène}pyrimidine-2, 4, 6(1H,3H,5H)-trione **80d** (*Schéma 12*) a montré une bonne propriété antidépressive (50 mg/kg) comparativement à la clomipramine (Anafranil®) dont les doses sont de 10, 25 et 75 mg.<sup>264</sup>



*Schéma 12: Synthèse des 1H-benzimidazoles portant un noyau pyrimidine-trione*<sup>264</sup>

Par ailleurs, les dérivés des 2-méthylaminobenzimidazoles, synthétisés à partir de 2-chlorométhyl-1H-benzimidazoles et d'amines primaires aromatiques, ont révélé une activité analgésique et anti-inflammatoire sur des souris et des rats (*Schéma 13*).<sup>265</sup>

<sup>260</sup> Omar, M. A.; Shaker, Y. M.; Galal, S. A.; Ali, M. M.; Kerwin, S. M.; Li, J.; Tokuda, H.; Ramadan, R. A.; El Diwani, H. I. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20* (24), 6989.

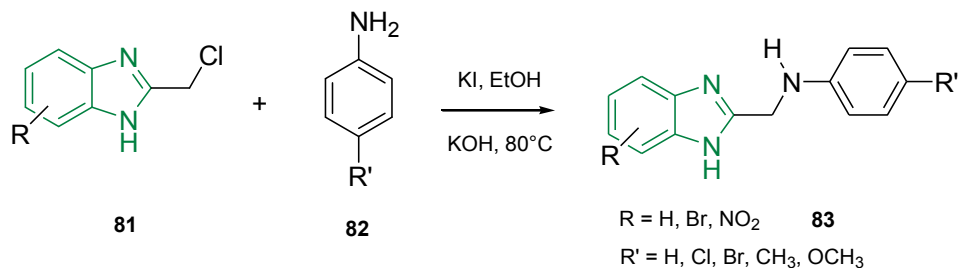
<sup>261</sup> Zhu, C.; Wei, Y. *ChemSusChem* **2011**, *4* (8), 1082.

<sup>262</sup> Mohan, R.; Agarwal, C.; Agarwal, R. *Pharmacological Res. Commun.* **1984**, *16* (4), 321.

<sup>263</sup> Bai, G.-Y.; Lan, X.-W.; Chen, G.-F.; Liu, X.-F.; Li, T.-Y.; Shi, L.-J. *Ultrason. Sonochem.* **2014**, *21* (2), 520.

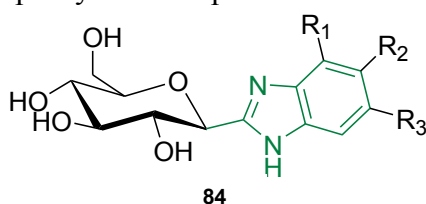
<sup>264</sup> Mathew, B.; Suresh, J.; Anbazhagan, S. *J. Saudi Chem. Soc.* **2012**.

<sup>265</sup> Achar, K. C. S.; Hosamani, K. M.; Seetharamareddy, H. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45* (5), 2048.



**Schéma 13:** Synthèse des 2-méthylaminobenzimidazoles<sup>265</sup>

À l'instar des composés hybrides du type pyrazolobenzothiazines-benzimidazoles,<sup>266</sup> une série de *N*-{2-[4-(1*H*-benzimidazole-2-yl)phénoxy]éthyl}amines ont été synthétisées et testées pour leur activité inhibitrice sur la cholinestérase.<sup>267</sup> Dans la classe des composés hétérocycliques dérivés de  $\beta$ -*D*-glucopyranosyles tels que les tétrazoles, oxadiazoles, benzothiazoles et les benzimidazoles, seul le 2-( $\beta$ -*D*-glucopyranosyl)-4-méthylbenzimidazole **84d** (**Figure 8**) a révélé une bonne activité inhibitrice de 2.8  $\mu$ M contre la glycogène phosphorylase du lapin.<sup>268</sup>



Composés	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	K <sub>i</sub> ( $\mu$ M)
<b>84a</b>	H	H	H	8.6
<b>84b</b>	H	Cl	H	9.7
<b>84c</b>	H	Br	H	7.5
<b>84d</b>	Me	H	H	2.8
<b>84e</b>	H			2.1

**Figure 8:** Synthèse des  $\beta$ -*D*-glucopyranosyles<sup>268</sup>

Les benzimidazoles sont aussi utilisés en tant qu'anthelminthiques en médecine vétérinaire. En effet, leur utilisation intensive dans la production des denrées alimentaires animales induit l'apparition de résidus dans les tissus animaux et les produits alimentaires.<sup>269</sup>

Les 6-chloro-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-ones substitués en position *N*-1 et leurs analogues 2-thiones sont des inhibiteurs potentiels non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH-1 (**Figure 9**).<sup>270</sup>

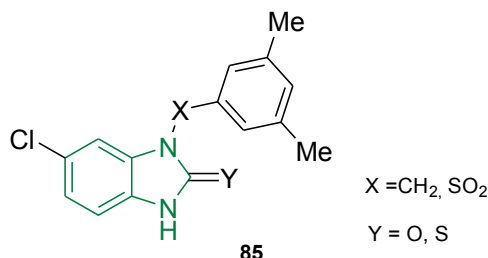
<sup>266</sup> Aslam, S.; Zaib, S.; Ahmad, M.; Gardiner, J. M.; Ahmad, A.; Hameed, A.; Furtmann, N.; Gütschow, M.; Bajorath, J.; Iqbal, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *78*, 106.

<sup>267</sup> Alpan, A. S.; Parlar, S.; Carlino, L.; Tarikogullari, A. H.; Alptüzün, V.; Güneş, H. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21* (17), 4928.

<sup>268</sup> Bokor, É.; Szilágyi, E.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2013**, *381*, 179.

<sup>269</sup> Domínguez-Álvarez, J.; Mateos-Vivas, M.; García-Gómez, D.; Rodríguez-Gonzalo, E.; Carabias-Martínez, R. *J. Chromatogr. A* **2013**, *1278*, 166.

<sup>270</sup> Monforte, A.-M.; Ferro, S.; De Luca, L.; Lo Surdo, G.; Morreale, F.; Pannecouque, C.; Balzarini, J.; Chimirri, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22* (4), 1459.

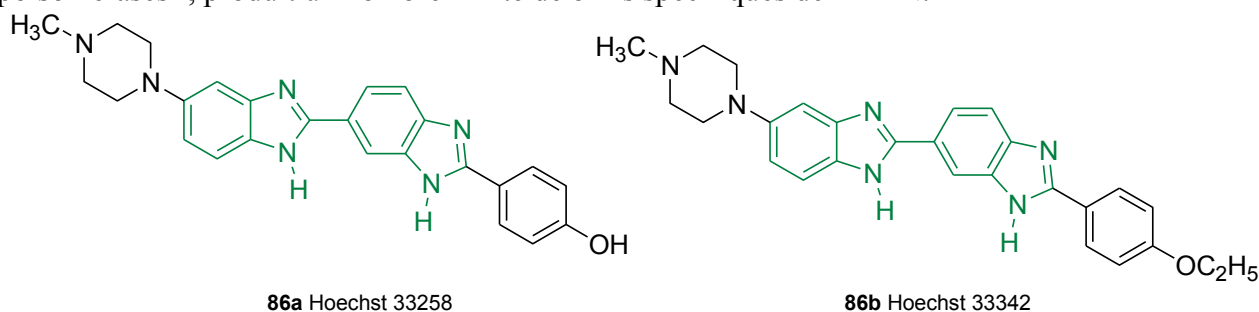


**Figure 9:** Structure des 6-chloro-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-ones et de leurs analogues 2-thiones<sup>270</sup>

Plusieurs dérivés de benzimidazoles agissent en tant qu'antihypertensifs en interceptant le système Rénine-Angiotensine.<sup>257</sup>

Les dérivés de *bis*-benzimidazoles peuvent induire à la fois l'autophagie et l'apoptose des cellules cancéreuses mammaires ou peuvent se fixer dans le sillon mineur de l'ADN.<sup>271</sup> Ils peuvent être aussi utilisés en tant que ligands avec des métaux de transition pour mimer des systèmes biologiques.<sup>261</sup>

Pour illustrer cette propriété, le *bis*-benzimidazole Hoechst 33342 (**Figure 10**) qui en se fixant au sillon mineur de l'ADN, piège le complexe réversible du clivage provenant de l'ADN et des topoisomères I, produit un nombre limité de brins spécifiques de l'ADN.<sup>272</sup>



**Figure 10:** Structures chimiques du Hoechst 33258 et du Hoechst 33342

À l'instar du Hoechst 33342 ou du 2'-(4-éthoxyphényl)-5-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-2,5'-bi-1H-benzimidazole, inhibiteur des topoisomères I<sup>273</sup>, les terbenzimidazoles ont révélé une capacité à induire le clivage de l'ADN en présence de ces topoisomères<sup>274</sup>, enzymes découvertes par Wong en 1971, et jouant un rôle essentiel lors de nombreuses étapes de la vie cellulaire (réplication, transcription, séparation des chromosomes, etc). En effet, elles contrôlent la structure topologique de l'ADN en générant des coupures transitoires dans celui-ci et en catalysant le passage des segments d'ADN à travers ces coupures avant de les refermer. Elles permettent notamment d'ajouter et d'enlever des hélices dans les molécules d'ADN.<sup>272</sup>

Lorsque les 2-benzimidazoles ont des propriétés d'inhibition de la MAO, alors ils augmentent la concentration intracellulaire des amines endogènes en inhibant leur désamination. Ainsi, les inhibiteurs de la MAO-A sont employés dans le traitement de la dépression, l'anxiété et les désordres mentaux et les inhibiteurs de la MAO-B peuvent être utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer.<sup>264, 275</sup>

### III.2 Travaux antérieurs sur les méthodes de synthèse des dérivés de benzimidazoles

Il existe deux méthodes générales pour la synthèse des benzimidazoles. La première consiste à

<sup>271</sup> Wang, X.-J.; Chu, N.-Y.; Wang, Q.-H.; Liu, C.; Jiang, C.; Wang, X.-Y.; Ikejima, T.; Cheng, M.-S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22 (19), 6297.

<sup>272</sup> Alper, S.; Temiz Arpacı, Ö.; Şener Aki, E.; Yalçın, I. *Il Farm.* **2003**, 58 (7), 497.

<sup>273</sup> Qun Sun; Barbara Gatto; Chiang Yu; Angela Liu; Leroy F. Liu; Edmond J. La Voie. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4 (24), 2871.

<sup>274</sup> Sun, Q.; Gatto, B.; Yu, C.; Liu, A.; Liu, L. F.; LaVoie, E. J. *J. Med. Chem.* **1995**, 38 (18), 3638.

<sup>275</sup> Pacher, P.; Kecskemeti, V. *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11 (7), 925.

coupler un acide carboxylique ou l'un de ses dérivés (nitrile, imidate ou *ortho*ester) avec l'*ortho*-phénylènediamine en milieu très acide (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>, AcOH, HCO<sub>2</sub>H, etc) ou en mettant en oeuvre des conditions de déshydrogénation qui nécessitent parfois des températures élevées ou en utilisant des agents comme les anhydrides du phosphore. La seconde méthode est une cyclocondensation en conditions oxydantes *via* une base de Schiff en présence d'aldéhydes aromatiques. Pour effectuer l'étape de déshydrogénation, plusieurs agents oxydants ont été évalués comme le MnO<sub>2</sub>, le Pb(OAc)<sub>4</sub>, le PhI(OAc)<sub>2</sub>, l'O<sub>3</sub>, le DDQ, l'iode, la 1,4-benzoquinone, le tétracyanoéthylène, le benzofuroxane, le NaHSO<sub>3</sub>, le Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, le (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, le nitrobenzène ou le DMF.<sup>261</sup>

À titre d'exemple, Kawashita *et al.* ont reporté l'utilisation de la combinaison oxygène-charbon actif pour la synthèse de benzimidazoles. De même, Bahrami *et al.* ont exploré la synthèse de divers benzimidazoles avec des antioxydants comme H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en milieu acide (HCl) ou H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en présence de Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. Le système oxydatif H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Bu<sub>4</sub>NI étudié par Zhu *et al.* a conduit à de bons rendements en travaillant en conditions douces.<sup>263</sup>

La préparation de benzimidazoles à partir d'*o*-diaminobenzène et d'alcool benzylique en conditions oxydantes repose sur une réaction de transfert d'hydrogène, méthode qui a été conçue initialement par Blacker *et al.* Selon cette même approche, une synthèse « one-pot » de benzimidazoles par hétérocyclisation avec un catalyseur de fer a été développée en utilisant comme réactifs de départ des 2-nitroanilines et des alcools benzyliques.<sup>276</sup>

D'autres approches alternatives ont été également développées comme la réaction de cyclisation-carbonylation de l'*o*-diaminoarène catalysée au palladium, le couplage de la 2-azidoarylimine catalysé au bromure de fer (II), l'hydroformylation des *N*-alkénylphénylènediamines catalysée au rhodium. Enfin, la réaction domino entre une *o*-haloaniline et des chlorhydrates d'amidine catalysée à l'oxyde de cuivre (II) permet d'accéder à des benzimidazoles originaux.<sup>259</sup>

Par ailleurs, Begunov *et al.* ont montré que la réduction de dérivés du 1-(2-nitro-4-*R*-phényl)-1*H*-benzimidazole en milieu acide et en présence de chlorure d'antimoine conduisait non seulement à la formation des 1-(2-amino-4-*R*-phényl)-1*H*-benzimidazoles mais aussi à l'isomérisation des 1-(2-aminophényl)-5*R*-1*H*-benzimidazoles.<sup>277</sup>

### III.3 Résultats et discussion de nos travaux

#### III.3.1 Synthèse convergente d'une nouvelle famille de benzimidazoles

La présence du noyau benzimidazole dans bon nombre d'agents thérapeutiques notamment antimicrobiens, antiviraux, antiparasitaires, anticancéreux, anti-inflammatoires, antioxydants, anticoagulants, antihypertensifs, immunomodulateurs, antidiabétiques, inhibiteurs de la pompe à protons, ... constitue un élément indispensable dans la recherche de nouveaux médicaments.<sup>257</sup>

Les méthodes classiques pour la synthèse des benzimidazoles impliquent soit la réaction d'une *o*-phénylènediamine avec un aldéhyde en conditions oxydantes, soit d'une *o*-phénylènediamine avec un acide carboxylique en présence d'un catalyseur du type: Sc(OTf)<sub>3</sub>, Cu(OTf)<sub>2</sub>, KHSO<sub>4</sub>, liquides ioniques, *p*-TsOH.<sup>278</sup> Cependant, la plupart de ces méthodes souffrent de nombreux inconvénients à savoir l'obtention de rendements faibles, le coût onéreux de certains réactifs, un temps de réaction long, des températures élevées, l'utilisation de catalyseurs en large excès, un appareillage spécialisé du

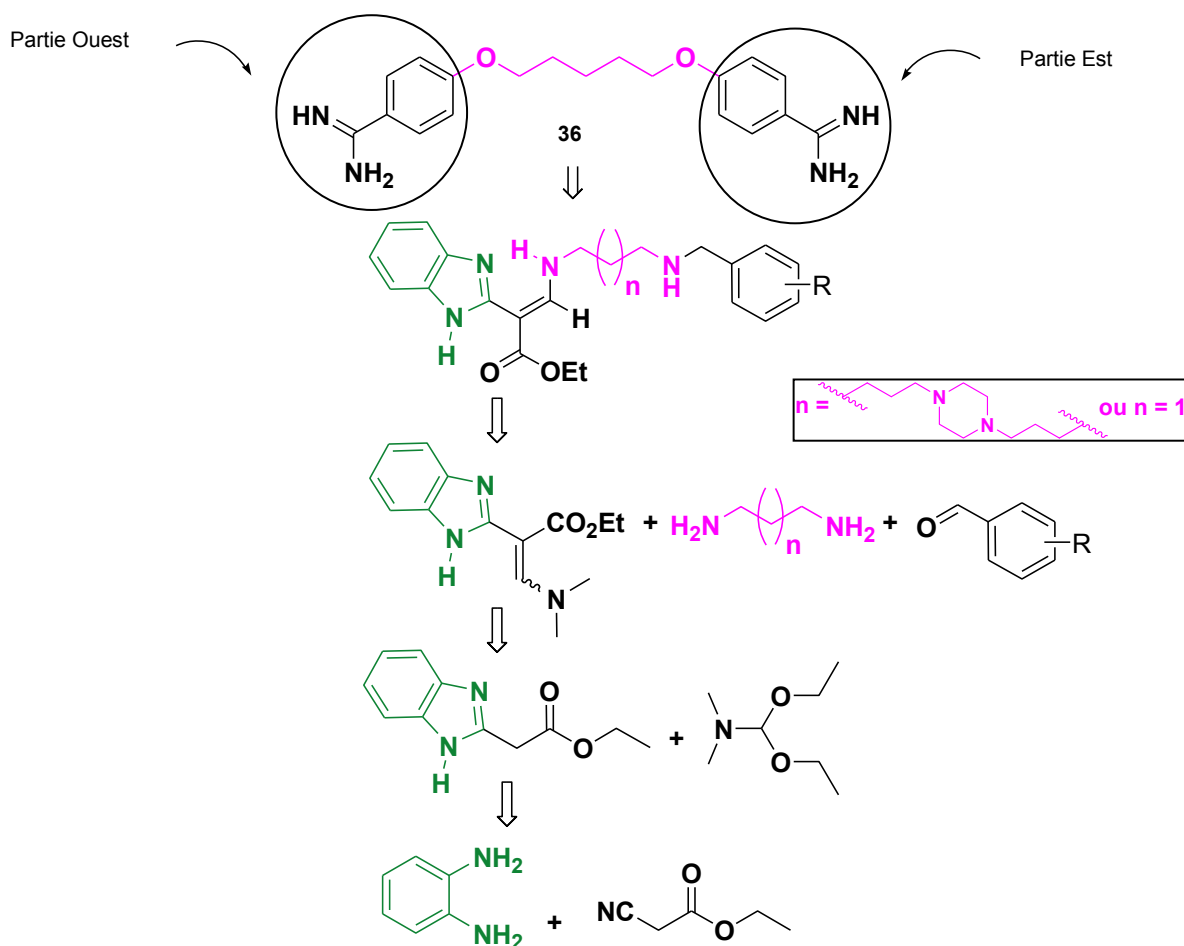
<sup>276</sup> Li, G.; Wang, J.; Yuan, B.; Zhang, D.; Lin, Z.; Li, P.; Huang, H. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (50), 6934.

<sup>277</sup> Begunov, R. S.; Shebunina, T. V.; Yakovleva, Y. S.; Firgang, S. I. *Mendeleev Commun.* **2013**, *23* (6), 354.

<sup>278</sup> Kannan, V.; Sreekumar, K. *J. Mol. Catal. Chem.* **2013**, *376*, 34.

type Dean et Stark (distillation azéotrope), des conditions de réaction dures associées à la formation de sous-produits difficiles à éliminer, etc. Par conséquent, la mise au point de nouvelles méthodes de synthèse de benzimidazoles est toujours d'actualité du fait que la plupart des méthodes décrites dans la littérature sont peu généralisables ou sont peu efficaces.

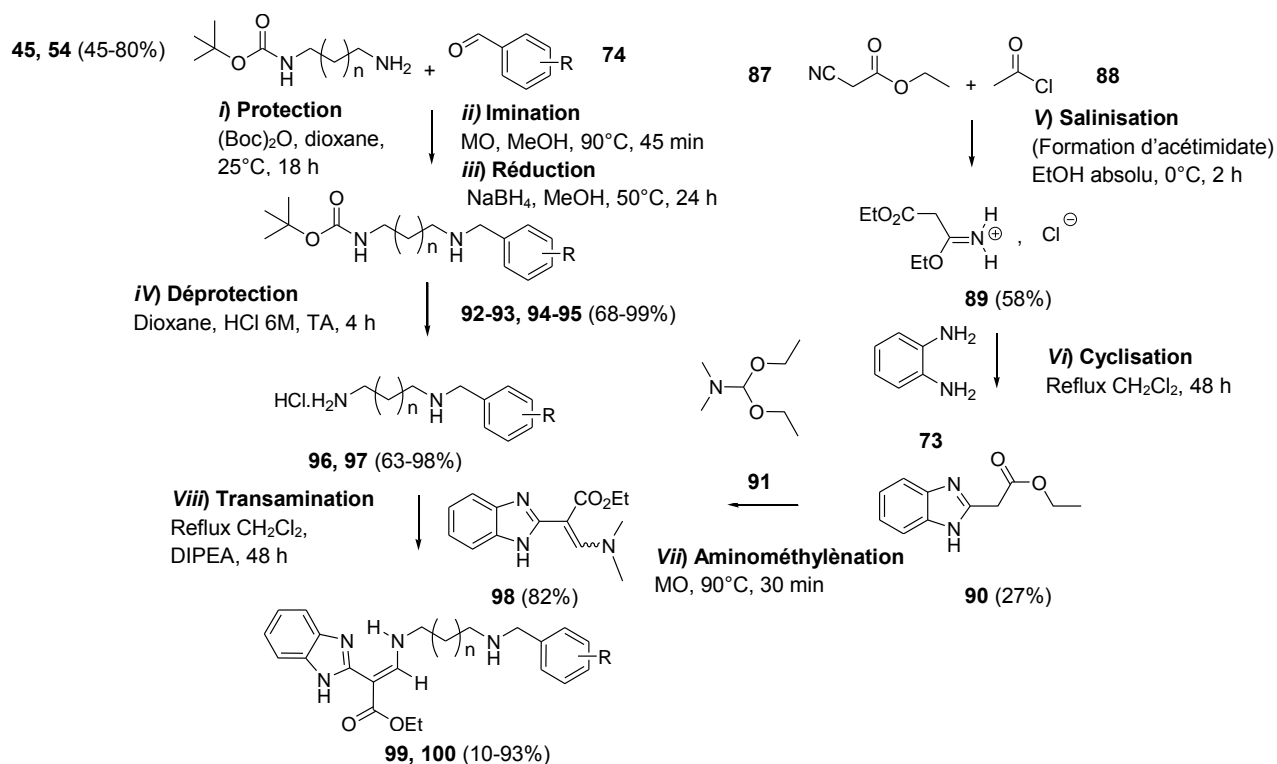
Dans le cadre de cette thèse, la pentamidine **36** constitue le motif générique de nos travaux de synthèse (*Schémas 5, 14*) et est constituée de deux systèmes aromatiques du type benzamidine. Pour ce nouveau projet de synthèse, nous avons donc envisagé de remplacer d'une part la partie « ouest » par une structure plane dérivée du 3-diméthylamino-2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle et le lien entre le motif acrylate et la chaîne sera assuré par une fonction amine secondaire. Pour la partie « est », l'autre fragment benzamidine sera remplacé par un motif plan arylméthyle directement relié à une seconde fonction amine secondaire. Ceci veut dire que la chaîne pentyle diéther de la pentamidine sera remplacée par une chaîne ou un linker diaminé. Ainsi, dans le cadre de ces travaux, nous avons utilisé à nouveau des diamines qui sont respectivement le 1,3-diaminopropane ou la *N,N'*-bis(3-aminopropyl)pipérazine (linkers également utilisés dans le *chapitre II*) et l'atome d'oxygène de la pentamidine est en fait remplacé par un groupement amino secondaire NH. Le schéma de rétrosynthèse ci-après, montre la stratégie élaborée autour du modèle modifié de la pentamidine incluant un motif 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)acrylate pour remplacer l'un des deux motifs benzamidine.



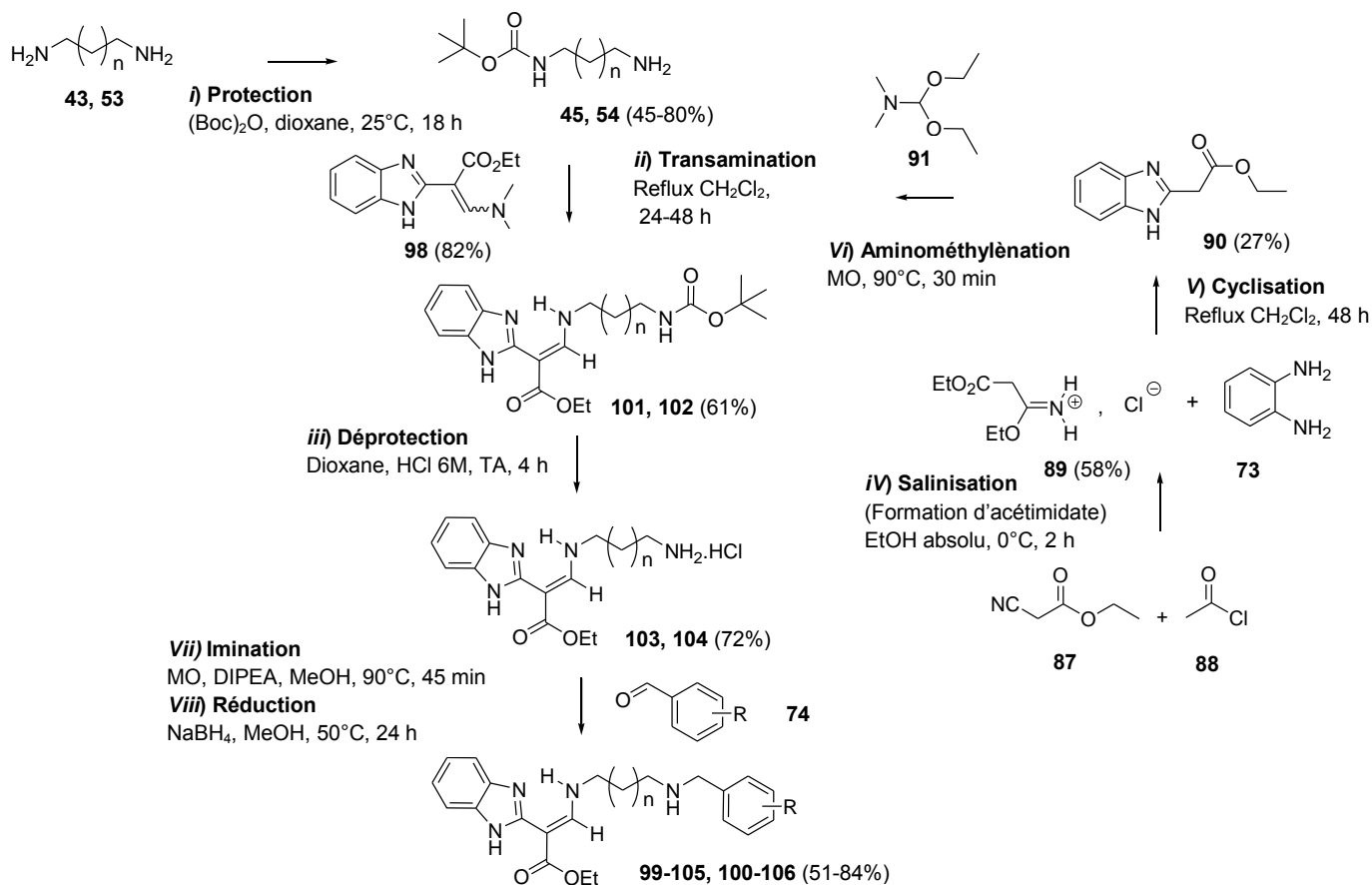
**Schéma 14:** Rétrosynthèse des « aza » analogues de la pentamidine porteurs d'une plateforme 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle

Cette analyse rétrosynthétique montre également qu'il est possible de développer deux voies d'accès linéaires et convergentes autour du motif 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-3-amino-acrylate d'éthyle. En effet, la première voie de synthèse (*Schéma 15*) comportera 8 étapes et permettra d'obtenir des diamines dissymétriques originales dont la partie « ouest » comportera un motif 3-amino-2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle et un motif benzylamino pour la partie « est ». Le fragment « ouest » sera synthétisé à partir de l'*o*-phénylènediamine et un imidate dérivé du cyanoacétate d'éthyle puis suivra une aminométhylénation avec le DMF-DEA. Comme le linker central est une diamine symétrique, il sera donc nécessaire de la dissymétriser en la transformant en une diamine mononucléophile. Ainsi, la monoprotection du 1,3-diaminopropane ou de la *N,N'*-bis(3-aminopropyl)pipérazine en présence de (Boc)<sub>2</sub>O permet d'obtenir cette diamine mononucléophile monoprotégée avec un groupement NHBoc. Celle-ci sera ensuite engagée dans une amination réductrice avec divers aldéhydes puis sera déprotégée en milieu acide. Cette nouvelle diamine monosubstituée sera ensuite soumise à une réaction de transamination avec le 3-diméthylamino-2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle pour conduire aux nouveaux « aza » analogues de la pentamidine. La diversité structurale dans cette première voie d'accès est apportée d'une part par la nature des aldéhydes dans la partie « est » et d'autre part par la longueur et la structure du linker diaminé.

Une seconde voie de synthèse (*Schéma 16*) a été explorée afin d'établir une étude comparative sur les rendements et la facilité de purification des produits intermédiaires ainsi que des produits finaux. Ce qui diffère dans celle-ci par rapport à la première voie est que la diamine monoprotégée mononucléophile sera directement engagée dans la réaction de transamination avec le 3-diméthylamino-2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle. Le produit de transamination sera ensuite déprotégé et cette amine primaire sera fonctionnalisée par amination réductrice avec divers aldéhydes. En d'autres termes, la diversité structurale est introduite à la fin de la synthèse qui comportera également 8 étapes.



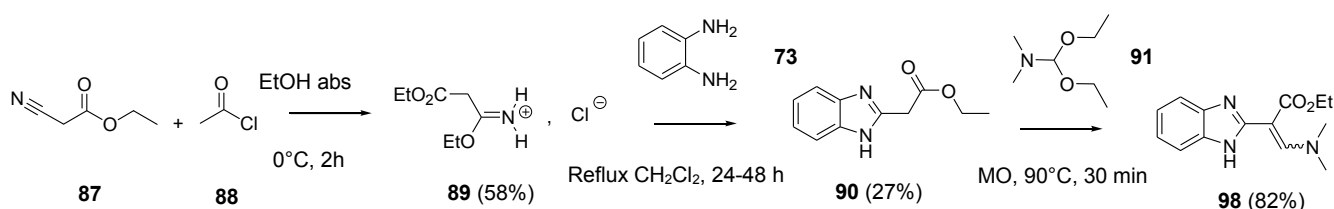
**Schéma 15:** Première voie d'accès aux « aza » analogues de la pentamidine porteurs d'une plateforme 2-(1H-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle



**Schéma 16:** Seconde voie d'accès aux « aza » analogues de la pentamidine porteurs d'une plateforme 2-(1H-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle



Comme les deux voies de synthèse sont convergentes, elles induisent nécessairement une réaction de transamination avec le 3-diméthylamino-2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle **98** qui est accessible en 3 étapes selon le schéma de synthèse noté ci-dessous (*Schéma 17*). De façon à s'affranchir de la faible réactivité des acides aliphatiques en milieu acide avec l'*o*-phénylènediamine **73** pour la préparation de benzimidazoles substitués en position C-2<sup>15</sup>, nous avons opté pour la méthode de Schaefer-Pinner qui implique la réaction d'un imidate **89** (dérivé du cyanoacétate d'éthyle **87**) avec l'*o*-phénylènediamine **73**. L'imidate **89** est aisément accessible par l'action d'acide chlorhydrique généré *in situ* en présence d'éthanol. Cet acide chlorhydrique généré *in situ* à 0°C résulte tout simplement de l'addition de chlorure d'acétyle **88** sur de l'éthanol absolu en excès. L'imidate **89** issu de cette première étape est ensuite engagé dans une réaction d'hétérocyclisation avec l'*o*-phénylènediamine **73** en solution de dichlorométhane pendant 24-48 h pour conduire au 2(1*H*-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle **90**. Ce dérivé du benzimidazole **90** est ensuite transformé en 3-diméthylamino-2(1*H*-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle **98** sous irradiation micro-onde en présence de l'acétal diéthylique du diméthylformamide DMF-DEA **91**.



*Schéma 17: Synthèse du 3-diméthylamino-2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle*

Il convient de signaler que le groupement diméthylamino du 3-diméthylamino-2(1*H*-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle **98** est un bon groupement partant qui pourra, dans la voie 1 ou dans la voie 2, donner lieu à des réactions de transamination avec une diamine mononucléophile afin d'introduire le linker diaminé.

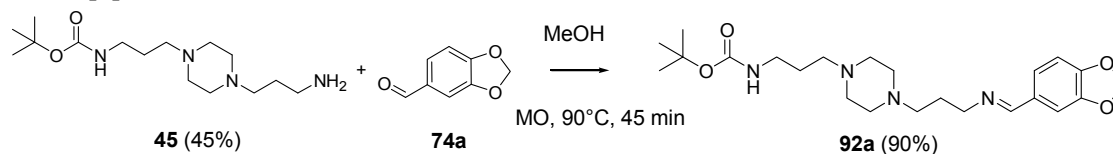
### III.3.1.1 Résultats et discussion de la première voie d'accès

#### III.3.1.1.1 Synthèse des (3-phénylméthylaminopropyl)carbamates de *tert*-butyle par amination réductrice

Le second fragment de ces « aza » analogues de la pentamidine implique la mise en œuvre d'une amination réductrice<sup>279</sup> entre le {3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}carbamate de *tert*-butyle **45** (1éq) ou le (3-aminopropyl)carbamate de *tert*-butyle **54** (1éq) avec divers aldéhydes aromatiques **74** (0.6 -1éq) afin d'apporter de la diversité moléculaire. La première phase de cette amination réductrice est une réaction de condensation qui résulte de l'addition des diamines monoprotégées monocléophiles **45**, **54** avec des aldéhydes aromatiques commerciaux **74**. Le mélange équimolaire des deux réactifs en solution de méthanol est soumis à une irradiation micro-onde dans le réacteur Monowave<sup>®</sup> 300 (marque Anton-Paar). L'optimisation de cette condensation a été réalisée avec le pipéronal **74a** et le {3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}carbamate de *tert*-butyle **45** ou le (3-aminopropyl)-carbamate de *tert*-butyle **54** (1éq) (*Tableaux 3,4*). Il convient de remarquer que le temps de réaction de 45 min est très bien adapté lorsque la température de réaction est de 90°C car le taux de conversion est maximal dans les deux cas comme l'indiquent les tableaux ci-dessous.

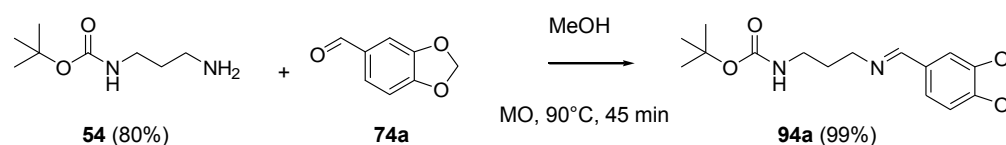
<sup>279</sup> Debdab, M.; Renault, S.; Lozach, O.; Meijer, L.; Paquin, L.; Carreaux, F.; Bazureau, J.-P. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45* (2), 805.

**Tableau 3:** Optimisation de la condensation entre le {3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}carbamate de tert-butyle et le pipéronal



Essais	Nombre d'équivalents des réactifs de départ	Température (°C)	Durée (min)	Agitation (rpm)	Avancement (%)
1	45 (1 éq) 74a (1 éq)	90	45	1200	71 <sup>a</sup>
2	45 (1 éq) 74a (0.95 éq)	90	45	1200	69 <sup>a</sup>
3	45 (1 éq) 74a (0.85 éq)	90	45	1200	79 <sup>a</sup>
4	45 (1 éq) 74a (0.75 éq)	90	45	1200	100 <sup>c</sup>

**Tableau 4:** Optimisation de la condensation entre le (3-aminopropyl)carbamate de tert-butyle et le pipéronal



Essais	Nombre d'équivalents des réactifs de départ	Température (°C)	Durée (min)	Agitation (rpm)	Avancement (%)
1	54 (1 éq) 74a (1 éq)	90	40	1200	98 <sup>a</sup>
2	54 (1 éq) 74a (0.9 éq)	90	40	1200	100 <sup>b</sup>
3	54 (1 éq) 74a (1 éq)	90	45	1200	100 <sup>c</sup>

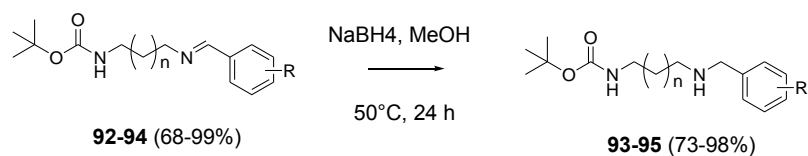
<sup>a</sup> taux de conversion évalué en RMN <sup>1</sup>H à 300 MHz sur le mélange réactionnel brut par rapport à l'aldéhyde restant (incertitude ± 5%)

<sup>b</sup> plus de reste de pipéronal mais réactions parasites observées entre 1 et 3 ppm en RMN <sup>1</sup>H à 300 MHz sur le mélange réactionnel (incertitude ± 5%) et probablement liées à un reste de 1,3-diaminopropane monoprotégé

<sup>c</sup> plus de reste de diamine monoprotégée ni d'aldéhyde donc choix porté sur ces conditions de réaction

Également, le nombre d'équivalents varie entre 0.6 et 0.75 équivalent pour les aldimines synthétisées à partir du {3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}carbamate de tert-butyle (**Tableau 5**) et entre 0.95 et 1 équivalent pour la préparation des autres aldimines à partir du (3-aminopropyl)carbamate de tert-butyle (**Tableau 6**) et le rendement est dépendant de la nature du groupement de l'aldéhyde (électroattracteur ou électrodonneur) (**Tableaux 5, 6**). Nous avons obtenu respectivement des rendements de condensation variant entre 68 et 94% pour la transformation du {3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}carbamate de tert-butyle **45** en aldimines **92** et entre 88 et 99% pour les autres aldimines **94** synthétisées à partir du (3-aminopropyl)carbamate de tert-butyle **54**.

Ensuite, la réduction des aldimines **92** et **94** s'est faite selon la réaction générale suivante:

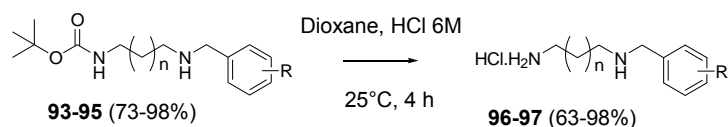


Pour ce faire, nous avons utilisé dans un essai préliminaire, 5 équivalents de borohydrure de sodium et 1 équivalent de chacune des aldimines-carbamates **92** et **94**, dans du méthanol distillé ou de qualité HPLC. Nous avons additionné la solution méthanolique de borohydrure de sodium à la solution méthanolique d'aldimine-carbamate. Après chauffage du mélange réactionnel à 50°C pendant 24 h, nous n'avons pas observé de réduction de l'aldimine-carbamate, en spectroscopie de la RMN  $^1\text{H}$ , mais plutôt des pics parasites entre 1 et 4 ppm.

Pour contourner ce problème expérimental, il nous a semblé plus judicieux d'ajouter le borohydrure de sodium par petites fractions, à la solution méthanolique d'aldimine-carbamate de façon à éviter l'impact d'un milieu trop réducteur vis-à-vis du produit à réduire. Ce procédé nous a permis d'effectuer la réduction des aldimines-carbamates. Nous obtenons les diamines monoprotonées et monosubstituées **93** et **95** avec de très bons taux de conversion et exempts de produits parasites (analyse de la RMN  $^1\text{H}$ ). Selon ce protocole expérimental, nous avons obtenu respectivement les (3-{4-[3-benzylamino)propyl]pipérazin-1-yl}propyl)carbamates de *tert*-butyle **93** et les [3-(benzylamino)propyl]carbamates de *tert*-butyle **95** avec des rendements variant entre 79 et 90% pour la première série de carbamates et entre 73 et 98% pour la seconde.

### III.3.1.1.2 Synthèse des chlorhydrates de 3-(arylméthylamino)propylamine

Avant d'envisager la réaction de transamination sur le 3-diméthylamino-2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle pour la construction des analogues « aza » de la pentamidine, il est nécessaire d'effectuer la déprotection des aldimines-carbamates décrits ci-dessus. Pour les (3-{4-[3-benzylamino)propyl]pipérazin-1-yl}propyl)carbamates de *tert*-butyle **93** et [3-(benzylamino)propyl]carbamates de *tert*-butyle **95**, nous avons utilisé une méthode de déprotection classique qui implique l'utilisation d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6M.



Les rendements des chlorhydrates **96** et **97** obtenus pour ces deux séries de composés varient entre 63 et 98% (**Tableaux 5,6**).

**Tableau 5:** Récapitulatif des *N*-arylméthylidiamines déprotégées comportant le linker 1,4-bis(3-aminopropyl)pipérazine

Alkylamines déprotégées	Nombre d'équivalents de l'aldéhyde correspondant	Molécules	Rdts <sup>a</sup> (%)
96a	0.75		98
96b	0.6		98
96c	0.6		98
96d	0.7		98
-	0.65 <sup>b</sup>		-

**Tableau 6:** Récapitulatif des *N*-arylméthylidiamines déprotégées comportant le linker 1,3-diaminopropane

Alkylamines déprotégées	Nombre d'équivalents de l'aldéhyde correspondant	Molécules	Rdts <sup>a</sup> (%)
97a	1		86
97b	1		82
97c	0.95		63
97d	0.98		98
97e	0.95		87
97f	0.95		98
97g	0.98		98
97h	1		94
97i	1		98
97j	0.98		98
97k	0.95		98
97l	0.98		80

<sup>a</sup> Rendement en produit isolé après purification.

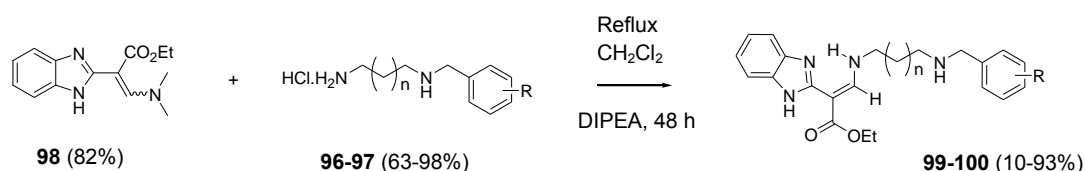
<sup>b</sup> Pour ce composé, le chlorhydrate n'a pas été synthétisé du fait de la dégradation de l'aldimine correspondante.

### III.3.1.1.3 Synthèse des 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-3-[propylamino]acrylates d'éthyle

Dans des travaux antérieurs réalisés au laboratoire, il a été montré que l'utilisation du 3-diméthylamino-2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle était un réactif qui se prête bien à des réactions de transamination en milieu homogène (bain d'huile) avec des amines aliphatiques, des amines aromatiques, des diamines symétriques et des diamines aromatiques symétriques.<sup>280,281</sup>

Avec ces dernières, le processus réactionnel est une double transamination et résulte de l'utilisation de deux équivalents de 3-diméthylamino-2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle. Également, lorsqu'on change la nature du nucléophile aminé pour cette réaction de transamination par une hydrazine monosubstituée (*N*-méthyl ou *N*-phénylhydrazine) ou non, alors cette réaction de transamination est alors suivie d'une réaction d'hétérocyclisation avec le groupement ester sous conditions d'irradiation micro-onde. Cette approche a permis ainsi l'introduction d'un fragment 1,2-dihydropyrazol-3-one en position C-2 du benzimidazole.<sup>282</sup> Enfin, le remplacement du nucléophile azoté (amine, hydrazine) par une urée ou son homologue thiourée (substituée ou non) a ouvert une nouvelle voie d'accès originale sous irradiations micro-ondes à des 1-oxo-1,2-dihydropyrimido[1,6- $\alpha$ ]benzimidazole-4-carboxylates d'éthyle.<sup>283</sup>

Sur la base du savoir-faire antérieur du laboratoire, nous avons donc réalisé ces réactions de transamination avec les *N*-arylméthylamines mononucléophiles **96** et **97** et le 3-diméthylamino-2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle **98**. Pratiquement, cette transamination est faite au reflux pendant 24 à 48 h, d'une solution de dichlorométhane en présence de *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA ou base de Hünig) pour la neutralisation des sels de *N*-arylméthylamines **96** et **97**. Cette méthode simple conduit respectivement aux 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-3-(3-{4-[3-(4-benzylamino)propyl]pipérazin-1-yl}-propylamino)acrylates d'éthyle **99** et aux 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-3-[3-(benzylamino)propylamino]acrylates d'éthyle **100**.



L'analyse de ces composés par spectrométrie de la RMN <sup>1</sup>H en solution de CDCl<sub>3</sub> montre que les composés synthétisés dans les deux séries d'analogues « aza » de la pentamidine ont une stéréochimie du type (*E*)-*s*-cis/trans et que la constante de couplage <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> des doublets entre le NH et le CH= de ces analogues est en accord avec les travaux antérieurs de la littérature pour des motifs similaires.<sup>283</sup>

Pour les composés synthétisés avec le linker 1,4-bis(3-aminopropyl)pipérazine, les constantes de couplage <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> des doublets formés entre le proton méthylénique CH= et le proton du groupement amino NH de l'acrylate oscillent entre 9.7 et 13.5 Hz (**Tableau 7**). Ces valeurs confirment l'orientation *trans* antipériplanaire de ces hydrogènes. Les hydrogènes des NH hétérocycliques dont les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont compris entre 11.25 et 11.79 ppm et la liaison hydrogène entre ces protons stabilisent la conformation (*E*)-*s*-cis/trans de ces composés (**Tableau 7**).

<sup>280</sup> Meziane, M. A. A.; Rahmouni, M.; Bazureau, J. P.; Hamelin, J. *Synthesis* **1998**, 1998 (07), 967-969.

<sup>281</sup> Dahmani, Z.; Rahmouni, M.; Brugidou, R.; Bazureau, J.-P.; Hamelin, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8453.

<sup>282</sup> Meddad, Nadia; Rahmouni, Mustapha; Dourdour, Aicha; Bazureau, Jean Pierre; Hamelin, Jack. *Synthesis* **2001**, No. 4, 581.

<sup>283</sup> Brugidou, R.; Bazureau, J. P.; Hamelin, J.; Dahmani, Z.; Rahmouni, M. *Heteroatom Chem.* **1999**, 10 (6), 447-454.

Pour la série des analogues « aza » de la pentamidine comportant le linker 1,4-bis(3-aminopropyl)pipérazine, les composés **99a** et **99d** ont eu des rendements 5 fois plus élevés (respectivement de 93 et 91%) que ceux des composés **99b** et **99c** (respectivement de 20 et 18%) (*Tableau 7*).

**Tableau 7:** Récapitulatif des déplacements chimiques significatifs et des rendements de synthèse des 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-(3-{4-[3-(4-benzylamino)propyl]pipérazin-1-yl}-propylamino)acrylates d'éthyle **99**

Composés	Molécules	$\delta_{\text{CH=}}$ (ppm), $^3J_{\text{HH}}$ (Hz)	$\delta_{\text{NHCH}}$ (ppm)	$\delta_{\text{NHCH}_2}$ (ppm)	$\delta_{\text{NH}} \text{ hétérocyclique}$ (ppm)	Rdts <sup>a</sup> (%)
<b>99a</b>		8.09-8.13, 13.5	10.80	10.80	11.78	93
<b>99b</b>		8.02-8.06, 11.6	10.89	11.14	11.25	18
<b>99c</b>		8.02-8.05, 9.7	10.88	11.14	11.72	20
<b>99d</b>		8.09-8.13, 11.2	10.80	10.80	11.79	91

Pour les « aza » analogues **100** comportant le linker 1,3-diaminopropyle, les valeurs des déplacements chimiques des NH du motif acrylate varient entre 11.08 ppm pour le composé **100f** portant un groupe méthyle en position *para* du phényle et 13.35 ppm pour le composé **100j** porteur d'un noyau pyridine. Ce NH est structurellement important car il participe à la stabilisation du système (*E*)-s-cis/trans en établissant une liaison hydrogène.

Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) des signaux CH= méthyléniques (sous la forme de singulets) sont relativement constants avec des valeurs comprises entre 8.11 et 8.13 ppm (*Tableau 8*) sauf pour **100f** où le déplacement chimique de ce CH= méthylénique est de 7.94 ppm car la densité électronique est renforcée par la présence du groupe méthyle en position *para* du phényle et celui du NH hétérocyclique est le plus blindé dans cette série de composés avec une valeur de 11.08 ppm (*Tableau 8; Annexe 2 - Spectres 12 - 13*). Pour cette série, nous avons obtenu des rendements qui varient entre 10 et 63%.

**Tableau 8:** Récapitulatif des déplacements chimiques significatifs et des rendements de synthèse des 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-[3-(benzylamino)propylamino]acrylates d'éthyle **100**

Composés	Molécules	$\delta_{\text{CH=}}$ (ppm)	$\delta_{\text{NHCH}}$ (ppm)	$\delta_{\text{NHCH}_2}$ (ppm)	$\delta_{\text{NH}} \text{ hétérocyclique}$ (ppm)	Rdts <sup>a</sup> (%)
<b>100a</b>		8.12	9.15	10.80	11.81	42
<b>100b</b>		8.11	8.85	10.80	11.82	38
<b>100c</b>		8.12	9.19	10.81	11.82	34

<b>100d</b>		8.12	9.17	10.79	11.80	10
<b>100e</b>		8.12	8.97	10.78	11.82	15
<b>100f</b>		<b>7.94</b>	<b>7.51-7.55</b>	<b>11.08</b>		48
<b>100g</b>		8.12	9.27	10.79	11.79	36
<b>100h</b>		8.13	9.42	10.81	11.83	45
<b>100i</b>		8.12	9.45	10.73	11.82	31
<b>100j</b>		8.12	<b>9.70</b>	<b>11.71</b>	<b>13.35</b>	12
<b>100k</b>		8.11	9.17	10.91	11.79	63
<b>100l</b>		8.12	9.23	10.80	11.81	61

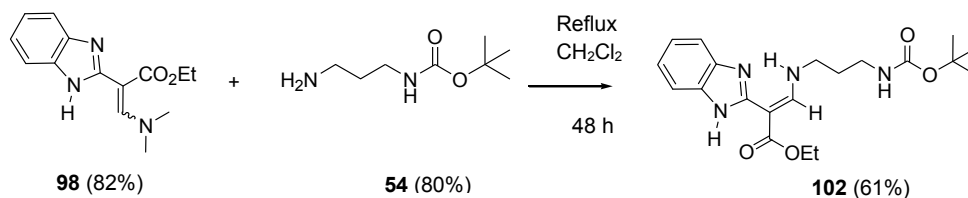
<sup>a</sup> Rendements en produit isolé

### III.3.1.2 Résultats et discussion de la deuxième voie d'accès

#### III.3.1.2.1 Synthèse du 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-(3-tert-butoxycarbonylamino-propylamino)-acrylate d'éthyle **102**

Dans le cadre de la deuxième voie d'accès, la situation est différente car elle implique d'installer au préalable le linker dérivé du 1,3-diaminopropane sur le réactif 3-diméthylamino-2(1H-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle **98**. Néanmoins, pour éviter une double transamination entre ce réactif et la diamine, il est nécessaire d'utiliser une diamine mononucléophile: c'est le (3-aminopropyl)carbamate de *tert*-butyle **54**. Ainsi, plusieurs essais ont été réalisés pour optimiser cette transamination entre le 3-diméthylamino-2(1H-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle **98** et le (3-aminopropyl)carbamate de *tert*-butyle **54** pour donner le composé **102**.

Le schéma de synthèse, les conditions opératoires et les résultats de ces essais sont explicités ci-après:



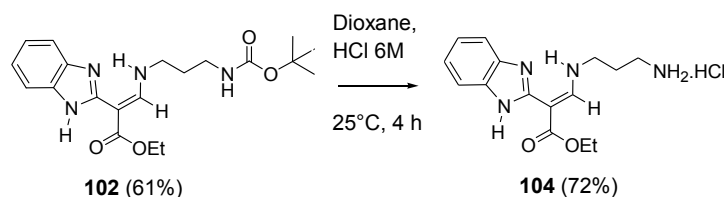
**Tableau 9:** Optimisation de la réaction de transamination entre le 3-diméthylamino-2-(1H-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle et le (3-aminopropyl)carbamate de tert-butyle

Essais	Conditions opératoires	Température (°C)	Durée (h)	Agitation (rpm)	Résultats
1	Micro-onde Anton Paar (sans solvant)	150	0.5	1200	Produit dégradé
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (reflux, 550 rpm, 48h) + purification sur colonne (SiO <sub>2</sub> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH 90 : 10 v/v, 1h)	40	48	1200	Transamination totale + dégradation du produit car isomérisation de la double liaison et transestérification
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (reflux, 550 rpm, 48h) + purification sur colonne (Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ; Cyclohexane / AcOEt 90 : 10 v/v, 1h)	40	48	1200	Transamination totale + purification partielle du produit (P=76%)

L'essai 3 a été celui qui a révélé le résultat le plus probant même si le produit attendu n'est obtenu qu'avec une pureté de 76%. Celui-ci sera utilisé tel quel pour la seconde étape de déprotection. On obtient un rendement de 61%.

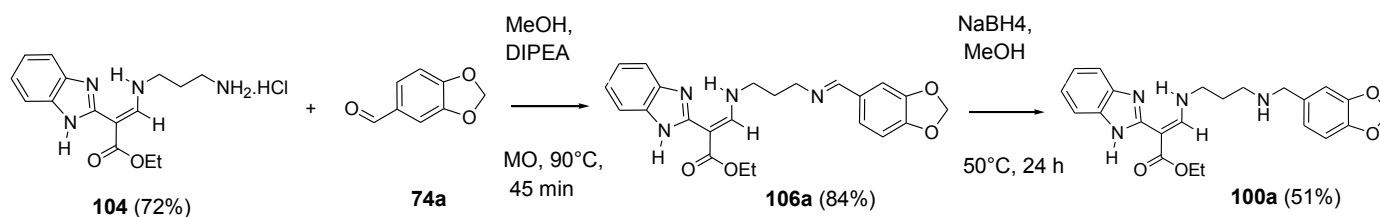
### III.3.1.2.2 Synthèse du chlorhydrate de 3-(3-aminopropylamino)-2-(1H-benzimidazol-2-yl) acrylate d'éthyle **104**

De façon analogue à la première voie d'accès, la déprotection du composé **102** (essai 3) issu de la transamination a été aussi réalisée en milieu acide. L'on obtient un rendement de 72% de produit purifié.



### III.3.1.2.3 Synthèse du {3-[[benzo[1,3]dioxol-5-ylméthyl]amino]propylamino}-2-(1H-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle **100a**

Pour la dernière étape de construction des analogues « aza » de la pentamidine à partir du chlorhydrate de 3-(3-aminopropylamino)-2-(1H-benzimidazol-2-yl) acrylate d'éthyle **104** selon cette seconde voie d'accès, il sera nécessaire de mettre en œuvre une amination réductrice avec divers aldéhydes aromatiques. Pour tester la faisabilité de cette transformation, nous avons choisi de faire une étude préliminaire avec le pipéronal. Pour l'étape de condensation entre le pipéronal **74a** et le chlorhydrate du 3-(3-aminopropylamino)-2-(1H-benzimidazol-2-yl) acrylate d'éthyle **104**, la réaction est conduite sous irradiation micro-onde en présence de DIPEA pour neutraliser l'acide chlorhydrique et ainsi libérer l'amine. L'aldimine **106a** dérivée du pipéronal **74a** est obtenue avec un rendement de 84%. Ensuite, la réduction de cette aldimine a été réalisée avec 5 équivalents de borohydrure de sodium, ajoutés par petites fractions dans 3 mL de méthanol. Le produit de réduction **100a** est hydrolysé puis est extrait au dichlorométhane. Celui-ci est obtenu avec un rendement de 51%.





### III.3.2 Étude comparative des deux voies d'accès

Pour la première voie d'accès, nous avons obtenu un rendement moyen de 88 % alors que pour la deuxième voie d'accès, le rendement moyen est de 72 %. Nous pensons que cette baisse relative du rendement pourrait être liée à l'apparition de réactions parasites (lors de la réduction) qui sont la réduction du noyau benzimidazole, du motif acrylate et voire la réduction de la fonction ester en fonction alcool primaire.

Par ailleurs, le suivi CCM de la première voie d'accès a révélé 2 taches tandis que celui de la deuxième voie d'accès a révélé 11 taches, avant la purification du {3-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylméthyl)amino]propylamino}-2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle **100a**.

En définitive, vu la baisse relative des rendements et la difficulté de purification des produits obtenus dans la seconde voie d'accès, nous avons opté pour la première voie d'accès, pour la synthèse des 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-3-(3-{4-[3-(4-benzylamino)propyl]pipérazin-1-yl}-propylamino)acrylates d'éthyle **99** et des 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-3-[3-(benzylamino)propylamino]acrylates d'éthyle **100**.

## **PARTIE EXPÉRIMENTALE**

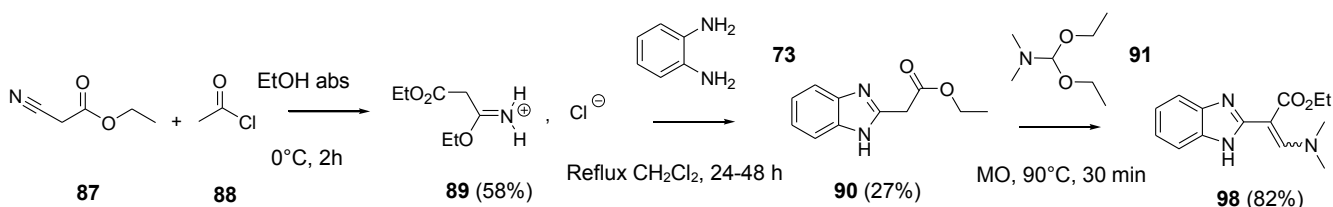


### III.4 Synthèse du 3-diméthylamino-2-(1H-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle 98

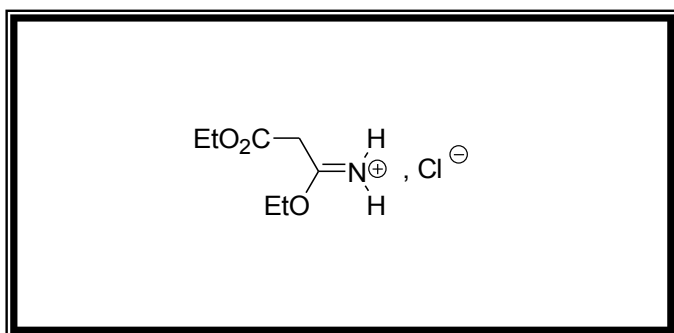
Une solution de cyanoacétate d'éthyle (17.3443 g; 153.34 mmol; 16.3 mL; 1 éq) dans 134 mL d'éthanol absolu est introduite dans un tricol équipé d'un réfrigérant, d'un système d'agitation magnétique. Avant l'addition du cyanoacétate d'éthyle, le montage est placé sous atmosphère inerte. À cette solution refroidie à 0°C sur un bain de glace, du chlorure d'acétyle (96.2975 g; 1226.72 mmol; 87.2 mL; 8 éq) est ajouté goutte à goutte, pendant 2 h. Le mélange réactionnel est ramené à température ambiante et agité durant toute la nuit. Un solide résiduel blanc est obtenu après élimination du solvant sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le composé obtenu est lavé avec l'éther diéthylique (5 x 10 mL) pour donner l'imidate attendu sous forme de solide (sel) blanc.

Ensuite, l'imidate (22 g; 0.1124 mol; 1 éq) et l'orthophénylènediamine (12.1603 g; 0.1124 mol; 1 éq) sont placés dans un ballon. On ajoute 230 mL de dichlorométhane à ce mélange qui est porté au reflux du solvant pendant 48 h. Après filtration, le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite. Au résidu d'évaporation, sont ajoutés 4 mL d'éther diéthylique afin d'obtenir un précipité brun à beige, qui est ensuite lavé avec l'éther diéthylique (20 x 4 mL) puis est séché sous le vide d'une pompe à palettes (10<sup>-2</sup> mm Hg, 4 h).

Dans un réacteur en verre borosilicaté de géométrie adaptable à la cavité du four micro-onde Monowave<sup>®</sup> 300 (marque Anton Paar), on ajoute successivement le composé « benzimidazolinique » obtenu (2g; 9.8 mmol; 1 éq) et l'acétal diéthylique du diméthylformamide DMF-DEA (1.7313 g; 2 mL; 11.8 mmol; 1.2 éq). Ce réacteur clos avec un « snap-cap » est ensuite introduit dans l'enceinte du réacteur micro-onde programmé à 90°C pendant 30 min, sous agitation magnétique. Après refroidissement du réacteur à température ambiante, le sel obtenu est mis en suspension dans 6 mL d'éther diéthylique et cette suspension est agitée (500 rpm) à l'ambiante durant la nuit. Le produit attendu de couleur brune est ensuite séparé du milieu de réaction par filtration sur verre fritté de porosité N°4 puis est séché sous le vide d'une pompe à palettes (10<sup>-2</sup> mm Hg, 4 h).



#### Chlorhydrate du 2-éthoxycarbonyl-acétimidate d'éthyle 89



Rdt (%): 58

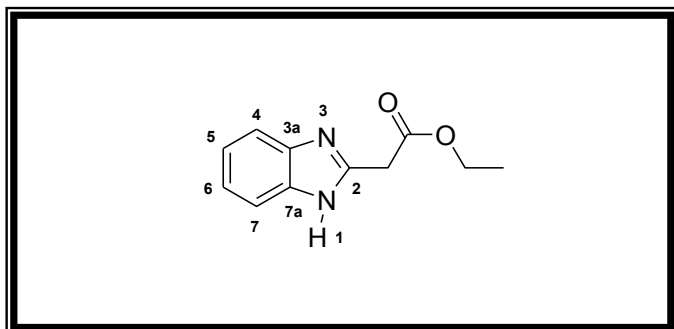
État physique: sel blanc

F (°C): 137-139

M (g/mol): 193.5

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.29 (t, 3H, J = 8.8 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C=NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); 1.50 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-CO); 3.88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-CO); 4.19 (q, 2H, J = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C=NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); 4.67 (q, 2H, J = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-CO); 12.34 (sl, 2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>).

## 2-(1H-Benzimidazol-2-yl)acétate d'éthyle 90



**Rdt (%)**: 27

**État physique**: poudre beige

**F (°C)**: 123-124

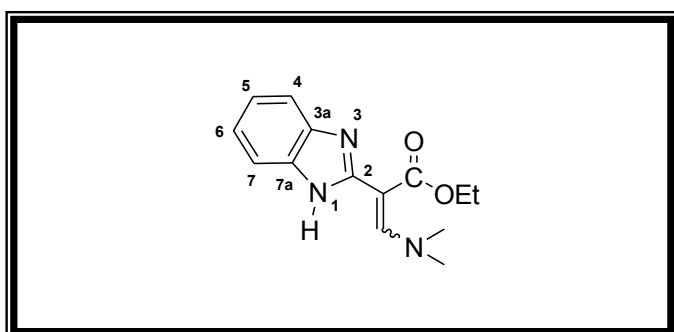
**M (g/mol)**: 204.23

**SMHR, *m/z***: masse théorique 205.0977 (trouvée 205.0978 pour C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>);  
masse théorique 227.0796 (trouvée 227.0801 pour C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na: [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.30 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 4.70 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-CO); 4.21 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 7.22-7.27 (m, 2H, H-5, H-6); 7.58 (m, 2H, H-4, H-7); 10.55 (sl, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 14.22 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 34.71 (CH<sub>2</sub>-CO); 61.99 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 122.71 (C-3a, C-4, C-5, C-6, C-7, C-7a); 147.13 (C-2); 170.01 (CO<sub>2</sub>Et).

## 3-Diméthylamino-2-(1H-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle 98



**Rdt (%)**: 82

**État physique**: poudre brune

**F (°C)**: 200

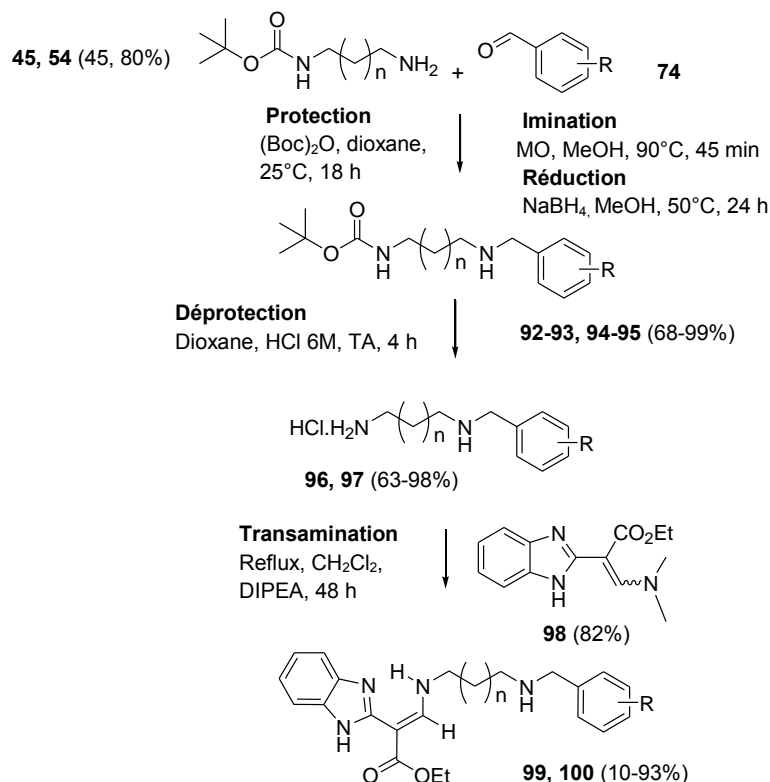
**M (g/mol)**: 259.3

**SMHR, *m/z***: masse théorique 260.1399 (trouvée 260.1400 pour C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.32 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 3.09 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 4.25 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 7.16-7.19 (dd, 2H, *J* = 3.2, 6.0 Hz, H-5, H-6); 7.19 (s, 1H, CH=); 7.52 (dd, 2H, *J* = 3.1, 5.9 Hz, H-4, H-7); 7.99 (sl, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 14.77 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 44.87 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 60.11 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 87.40 (C=CH-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 114.66 (C-4, C-7); 121.66 (C-5, C-6); 138.07 (C-3a, C-7a); 150.03 (C-2); 154.99 (C=CH-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 168.78 (CO<sub>2</sub>Et).

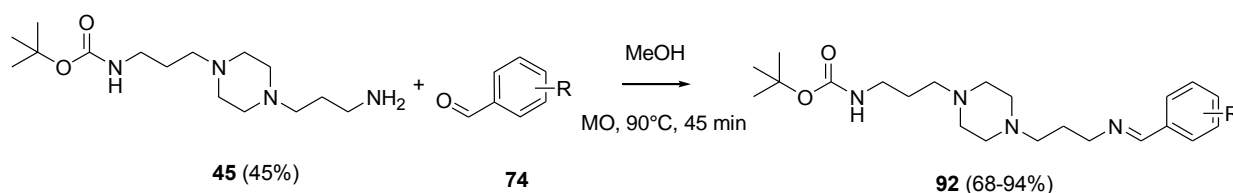
### III.5 Synthèse des 2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-[propylamino]acrylates d'éthyle



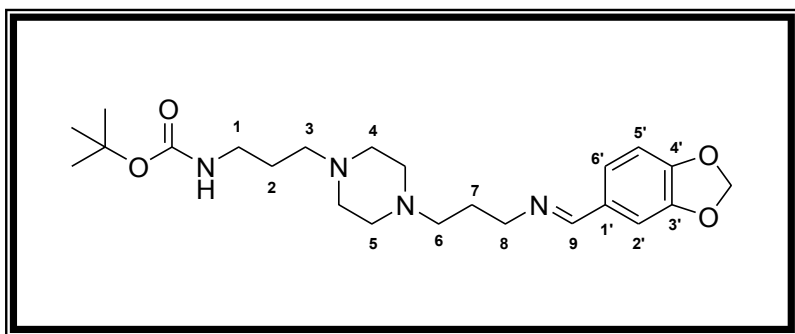
#### III.5.1 Mode opératoire général de synthèse à partir de la 1,4-bis(3-aminopropyl)pipérazine

##### III.5.1.1 Synthèse des imines monoprotégées

Dans un réacteur en verre borosilicaté adaptable à la cavité du four micro-onde Monowave 300 (marque Anton Paar), on ajoute successivement le {3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}carbamate de *tert*-butyle (0.2493 g; 0.83 mmol; 1 éq), l'aldéhyde aromatique (0.6-0.75 éq) et 1 mL de MeOH distillé (Voir *Tableau 5, p 163*). Ce réacteur clos avec un « snap-cap » est introduit dans la cavité du four micro-onde et le mélange réactionnel est programmé (*via* le système informatique de pilotage du four micro-onde) à une température de chauffage à 90°C pendant 45 min sous agitation. Après refroidissement à l'ambiante, le solvant de réaction est éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite. L'imine obtenue est utilisée sans purification pour la prochaine étape.



**[3-(4-{3-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylméthylène)amino]propyl}pipérazin-1-yl)propyl]carbamate de tert-butyle 92a**



**Rdt (%)**: 90

**État physique**: huile marron foncé

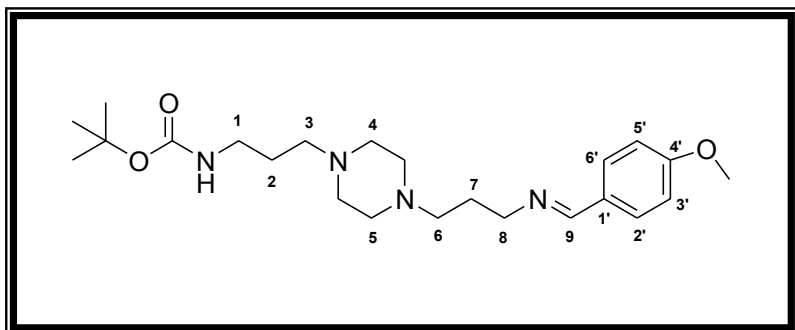
**M (g/mol)**: 432.56

**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 433.2809 (trouvée 433.2813 pour  $C_{23}H_{37}N_4O_4$ :  $[M+H]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 1.43 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.65 (p, 2H,  $J$  = 6.4 Hz, H-2); 1.88 (p, 2H,  $J$  = 7.2 Hz, H-7); 2.31-2.51 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6); 3.15-3.21 (m, 2H, H-1); 3.57-3.59 (m, 2H, H-8); 5.46 (sl, 1H, NH); 5.99 (s, 2H,  $OCH_2O$ ); 6.80-6.83 (d, 1H,  $J$  = 7.9 Hz, H-5', Ar); 7.06-7.10 (dd, 1H,  $J$  = 1.6, 8.0 Hz, H-6', Ar); 7.32 (d, 1H,  $J$  = 1.5 Hz, H-2', Ar); 8.15 (s, 1H, H-9).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 26.42 (C-7); 28.23 (C-2); 28.58 ( $(CH_3)_3CO$ ); 40.10 (C-1); 53.25-53.31 (C-4, C-5); 56.40 (C-3); 56.95 (C-6); 59.44 (C-8); 78.92 ( $(CH_3)_3CO$ ); 101.51 ( $OCH_2O$ ); 106.67 (C-5'); 108.14 (C-2'); 124.26 (C-6'); 131.27 (C-1'); 148.36 (C-3'); 149.84 (C-4'); 156.21 ( $NHCOO(CH_3)_3$ ); 160.38 (C-9).

**[3-(4-{3-[(4-Méthoxybenzylidène)amino]propyl}pipérazin-1-yl)propyl]carbamate de tert-butyle 92b**



**Rdt (%)**: 68

**État physique**: huile orange

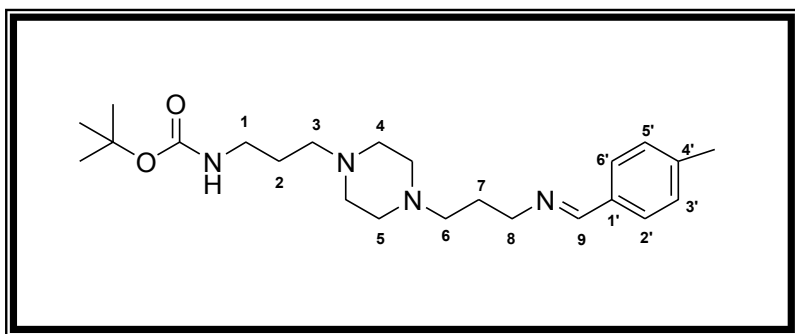
**M (g/mol)**: 418.57

**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 419.3017 (trouvée 419.3013 pour  $C_{23}H_{39}N_4O_3$ :  $[M+H]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 1.42 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.63 (p, 2H,  $J$  = 6.3 Hz, H-2); 1.86 (p, 2H,  $J$  = 7.2 Hz, H-7); 2.34-2.54 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6); 3.14-3.19 (m, 2H, H-1); 3.56-3.61 (m, 2H, H-8); 3.82 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 5.51 (sl, 1H, NH); 6.88-6.92 (m, 2H, H-3', H-5', Ar); 7.61-7.66 (m, 2H, H-2', H-6', Ar); 8.19 (s, 1H, H-9).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 26.39 (C-7); 28.29 (C-2); 28.56 ( $(CH_3)_3CO$ ); 40.13 (C-1); 53.27-53.33 (C-4, C-5); 55.45 (C-3); 56.42 (C-6); 56.98 (C-8); 59.66 ( $OCH_3$ ); 78.85 ( $(CH_3)_3CO$ ); 114.06 (C-3', C-5'); 129.32 (C-1'); 129.64 (C-2', C-6'); 156.19 ( $NHCOO(CH_3)_3$ ); 160.57 (C-9); 161.61 (C-4').

**[3-(4-{3-[(4-Méthylbenzylidène)amino]propyl}pipérazin-1-yl)propyl]carbamate de tert-butyle**  
**92c**



**Rdt (%)**: 94

**État physique**: huile orange foncé

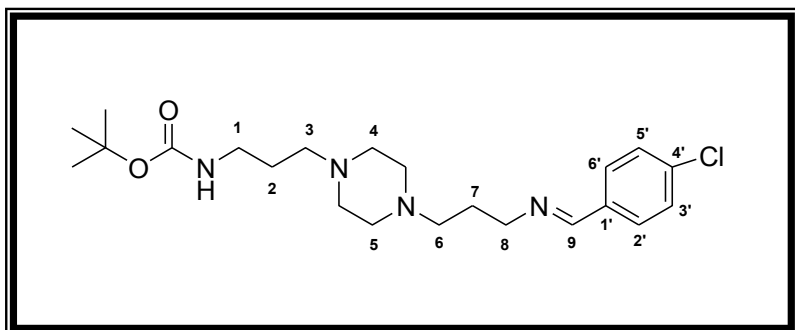
**M (g/mol)**: 402.57

**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 403.3067 (trouvée 403.3068 pour  $C_{23}H_{39}N_4O_2$ :  $[M+H]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 1.43 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.64 (p, 2H,  $J$  = 6.6 Hz, H-2); 1.86-1.91 (m, 2H, H-7); 2.37 (s, 3H,  $CH_3$ ); 2.39-2.48 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6); 3.15-3.21 (m, 2H, H-1); 3.59-3.64 (td, 2H,  $J$  = 0.8, 6.8 Hz, H-8); 5.49 (sl, 1H, NH); 7.19-7.21 (m, 2H, H-3', H-5', Ar); 7.58-7.61 (m, 2H, H-2', H-6', Ar); 8.23 (s, 1H, H-9).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 21.55 ( $CH_3$ ); 26.35 (C-7); 28.16 (C-2); 28.52 ( $(CH_3)_3CO$ ); 40.08 (C-1); 53.23-53.29 (C-4, C-5); 56.35 (C-3); 56.94 (C-6); 59.69 (C-8); 59.66 ( $OCH_3$ ); 78.81 ( $(CH_3)_3CO$ ); 128.05 (C-2', C-6'); 129.36 (C-3', C-5'); 133.68 (C-1'); 140.84 (C-4'); 156.16 ( $NHCOO(CH_3)_3$ ); 161.18 (C-9).

**[3-(4-{3-[(4-chlorobenzylidène)amino]propyl}pipérazin-1-yl)propyl]carbamate de tert-butyle**  
**92d**



**Rdt (%)**: 87

**État physique**: huile marron foncé

**M (g/mol)**: 422.99

**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 423.2521 (trouvée 423.2519 pour  $C_{22}H_{36}N_4O_2^{35}Cl$ :  $[M+H]^+$ ).

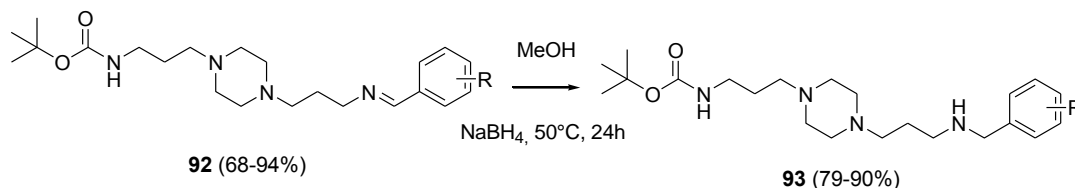
**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 1.43 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.65 (p, 2H,  $J$  = 6.3 Hz, H-2); 1.89 (p, 2H,  $J$  = 7.2 Hz, H-7); 2.39-2.51 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6); 3.17-3.19 (m, 2H, H-1); 3.61-3.66 (td, 2H,  $J$  = 1.0, 6.8 Hz, H-8); 5.46 (sl, 1H, NH); 7.35-7.39 (m, 2H, H-3', H-5', Ar); 7.62-7.67 (m, 2H, H-2', H-6', Ar); 8.24 (s, 1H, H-9).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 26.44 (C-7); 28.12 (C-2); 28.60 ( $(CH_3)_3CO$ ); 40.11 (C-1); 53.25-53.31 (C-4, C-5); 56.36 (C-3); 56.95 (C-6); 59.69 (C-8); 78.94 ( $(CH_3)_3CO$ ); 129.01 (C-3', C-5'); 129.35 (C-2', C-6'); 134.89 (C-1'); 136.63 (C-4'); 156.23 ( $NHCOO(CH_3)_3$ ); 159.95 (C-9).

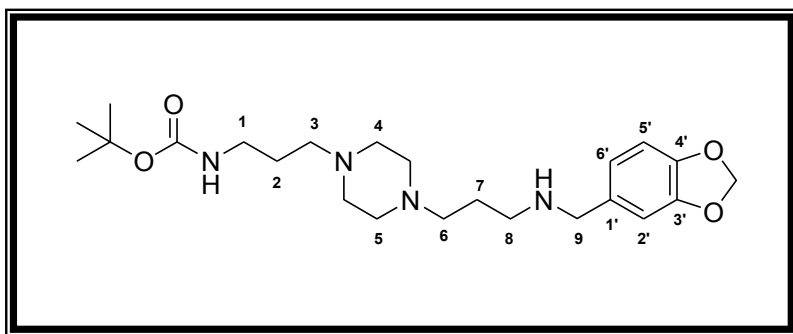


### III.5.1.2 Réduction des imines monoprotégées

À une solution de [3-(4-{3-[(arylidène)amino]propyl}pipérazin-1-yl)propyl]carbamate de *tert*-butyle (0.5 mmol; 1 éq) dans du méthanol de qualité HPLC (6-8 mL), le tétraborohydrure de sodium (0.094 g; 2.5 mmol; 5 éq) est ajouté par petites portions sous agitation magnétique (500 rpm) pendant 20-30 mn. Après 24 h d'agitation à 50°C, le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite. Au résidu d'évaporation, on ajoute 8-12 mL d'eau déionisée et la solution résultante est ensuite transférée dans une ampoule à décanter. Le produit de réduction est extrait au dichlorométhane (3 x 6-8 mL). Les phases organiques jointes sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre puis filtrées sur coton. Le solvant du filtrat est éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite et le résidu huileux est conservé à 4°C sous atmosphère d'argon.



### [3-(4-{3-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylméthyl)amino]propyl}pipérazin-1-yl)propyl]carbamate de *tert*-butyle 93a



Rdt (%): 84

État physique: huile jaune-orangé

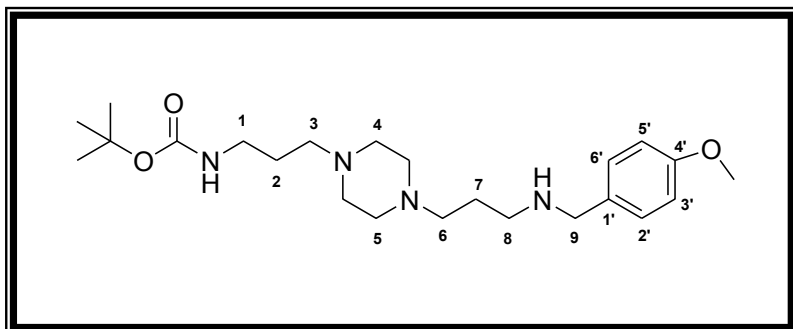
M (g/mol): 434.57

SMHR, *m/z*: masse théorique 435.2965 (trouvée 435.2968 pour C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.43 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.59-1.73 (m, 4H, H-2, H-7); 2.36-2.45 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6); 2.64 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, H-8); 3.15-3.20 (m, 2H, H-1); 3.68 (s, 2H, H-9); 5.47 (sl, 1H, NH); 5.93 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O); 6.74 (d, 2H, *J* = 1.0 Hz, H-5', H-6'); 6.82 (s, 1H, H-2').

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 26.45 (C-2); 27.13 (C-7); 28.60 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 40.18 (C-1); 48.10 (C-8); 53.33-53.49 (C-4, C-5); 53.93 (C-9); 57.02-57.15 (C-3, C-6); 78.81 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 100.99 (OCH<sub>2</sub>O); 108.18 (C-2'); 108.74 (C-5'); 121.24 (C-6'); 134.60 (C-1'); 146.55 (C-4'); 147.80 (C-3'); 156.22 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**(3-{4-[3-(4-Méthoxybenzylamino)propyl]pipérazin-1-yl}propyl)carbamate de tert-butyle 93b**



**Rdt (%)**: 79

**État physique**: huile jaune-orangé

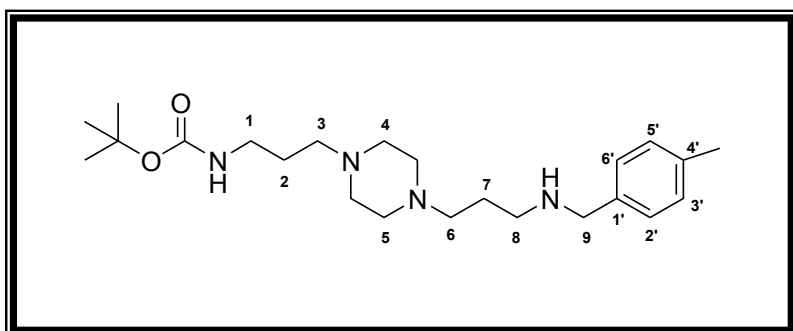
**M (g/mol)**: 420.59

**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 421.3173 (trouvée 421.3173 pour  $C_{23}H_{41}N_4O_3$ :  $[M+H]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 1.43 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.59-1.73 (m, 4H, H-2, H-7); 2.35-2.41 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6); 2.65 (t, 2H,  $J$  = 6.9 Hz, H-8); 3.16-3.18 (m, 2H, H-1); 3.70 (s, 2H, H-9); 3.79 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 5.48 (sl, 1H, NH); 6.83-6.86 (m, 2H, H-3', H-5', Ar); 7.19-7.24 (m, 2H, H-2', H-6', Ar).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 26.45 (C-2); 27.02 (C-7); 28.59 ( $(CH_3)_3CO$ ); 40.16 (C-1); 48.17 (C-8); 53.31-53.48 (C-4, C-5); 53.37 (C-9); 55.41 ( $OCH_3$ ); 57.00-57.17 (C-3, C-6); 78.89 ( $(CH_3)_3CO$ ); 113.92 (C-3', C-5'); 129.39 (C-2', C-6'); 132.57 (C-1'); 156.22 ( $NHCOO(CH_3)_3$ ); 158.76 (C-4').

**(3-{4-[3-(4-Méthylbenzylamino)propyl]pipérazin-1-yl}propyl)carbamate de tert-butyle 93c**



**Rdt (%)**: 84

**État physique**: huile jaune foncé

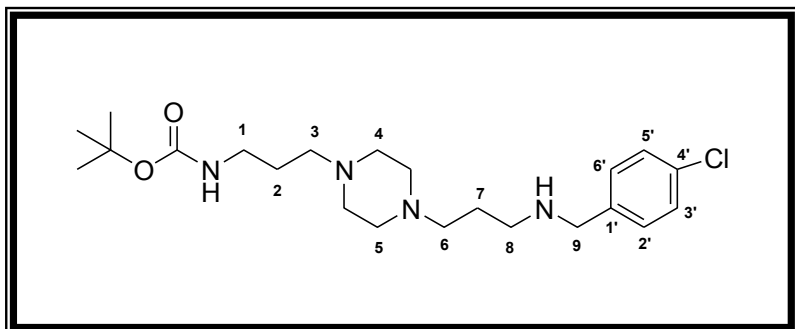
**M (g/mol)**: 404.59

**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 405.3224 (trouvée 405.3228 pour  $C_{23}H_{41}N_4O_2$ :  $[M+H]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 1.43 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.59-1.72 (m, 4H, H-2, H-7); 2.33 (s, 3H,  $CH_3$ ); 2.36-2.45 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6); 2.66 (t, 2H,  $J$  = 6.9 Hz, H-8); 3.15-3.21 (m, 2H, H-1); 3.73 (s, 2H, H-9); 5.48 (sl, 1H, NH); 7.11-7.13 (m, 2H, H-3', H-5', Ar); 7.18-7.21 (m, 2H, H-2', H-6', Ar).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 21.22 ( $CH_3$ ); 26.45 (C-2); 27.12 (C-7); 28.59 ( $(CH_3)_3CO$ ); 40.15 (C-1); 48.18 (C-8); 53.31-53.47 (C-4, C-5); 53.84 (C-9); 57.02-57.14 (C-3, C-6); 78.90 ( $(CH_3)_3CO$ ); 128.15 (C-2', C-6'); 129.18 (C-3', C-5'); 136.57 (C-1'); 137.44 (C-4'); 156.22 ( $NHCOO(CH_3)_3$ ).

### (3-{4-[3-(4-Chlorobenzylamino)propyl]pipérazin-1-yl}propyl)carbamate de tert-butyle 93d



Rdt (%): 90

État physique: huile jaune-orangé

M (g/mol): 425.01

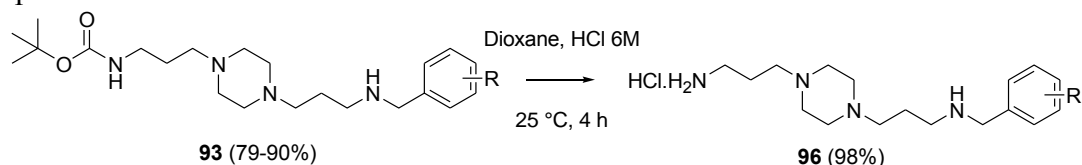
SMHR,  $m/z$ : masse théorique 425.2678 (trouvée 425.2678 pour  $C_{22}H_{38}N_4O_2^{35}Cl$ :  $[M+H]^+$ ).

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.43 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.59-1.73 (m, 4H, H-2, H-7); 2.35-2.44 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6); 2.64 (t, 2H,  $J$  = 6.8 Hz, H-8); 3.14-3.20 (m, 2H, H-1); 3.73 (s, 2H, H-9); 5.48 (sl, 1H, NH); 7.22-7.29 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6').

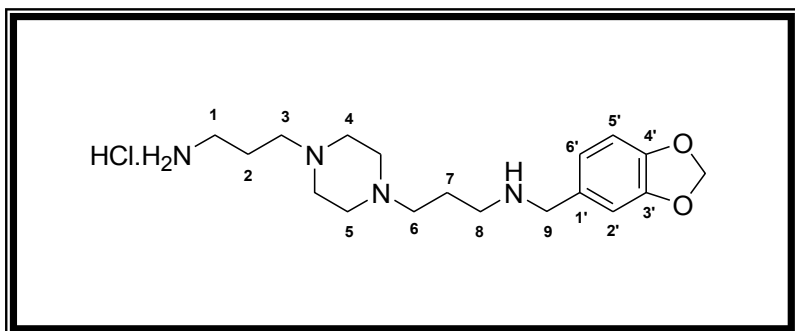
RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 26.44 (C-2); 27.11 (C-7); 28.57 ( $(CH_3)_3CO$ ); 40.13 (C-1); 48.21 (C-8); 53.31-53.47 (C-4, C-5); 53.40 (C-9); 56.99-57.10 (C-3, C-6); 78.86 ( $(CH_3)_3CO$ ); 128.55 (C-3', C-5'); 129.47 (C-2', C-6'); 132.59 (C-4'); 139.15 (C-1');

#### III.5.1.3 Déprotection des alkylamines monoprotégées

À une solution de (3-{4-[3-(arylamino)propyl]pipérazin-1-yl}propyl)carbamate de tert-butyle (0.34 mmol; 1 éq) dans du 1,4-dioxane (2 mL), une solution aqueuse de HCl 6M (2 mL) est ajoutée goutte à goutte à température ambiante sous agitation magnétique (500 rpm). Après 4 h d'agitation, le solvant du milieu réactionnel est éliminé sous le vide d'une pompe à palettes ( $10^{-2}$  mm Hg). Le sel obtenu est mis en suspension dans 2 mL d'éther diéthylique et cette suspension est agitée (500 rpm) à température ambiante pendant 6-12 h. Le sel attendu est séparé par filtration sur verre fritté de porosité N°4 puis est séché sous le vide d'une pompe à palettes ( $10^{-2}$  mm Hg) pendant 4 h puis, à 60°C, dans une étuve pendant 2-6 h.



### Chlorhydrate de {3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]-propyl}benzo[1,3]dioxol-5-ylméthylamine 96a



Rdt (%): 98

État physique: poudre jaune ocre

F (°C): 209

M (g/mol): 370.92

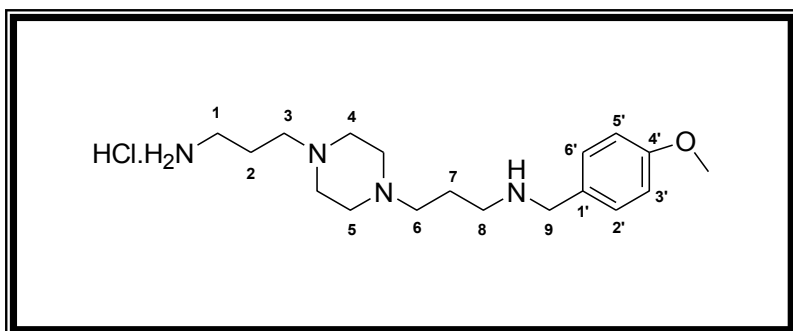
SMHR,  $m/z$ : masse théorique 335.2447 (trouvée 335.2445 pour  $C_{18}H_{31}N_4O_2$ :  $[M+H]^+$ ).

masse théorique 357.2266 (trouvée 357.2263 pour  $C_{18}H_{30}N_4O_2Na$ :  $[M+Na]^+$ ).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 2.00-2.23 (m, 4H, H-2, H-7); 2.89-2.97 (m, 4H, H-1, H-8); 3.26-3.69 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6); 4.04 (s, 2H, H-9); 6.05 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O); 6.94-6.97 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, H-5', Ar); 7.02-7.05 (dd, 1H, *J* = 0.8, 8.0 Hz, H-6', Ar); 7.22 (d, 1H, *J* = 0.7 Hz, H-2', Ar); 8.18 (sl, 3H, NH<sub>2</sub>, HCl); 9.47 (sl, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 20.05 (C-7); 21.46 (C-2); 36.22 (C-1); 43.30 (C-8); 48.05 (C-4, C-5); 49.69 (C-9); 52.80 (C-3; C-6); 101.32 (OCH<sub>2</sub>O); 108.29 (C-2'); 110.39 (C-5'); 124.21 (C-6'); 125.30 (C-1'); 147.31 (C-4'); 147.72 (C-3').

**Chlorhydrate de {3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}-(4-méthoxybenzyl)amine 96b**



**Rdt (%)**: 98

**État physique**: pastilles oranges

**F (°C)**: 183

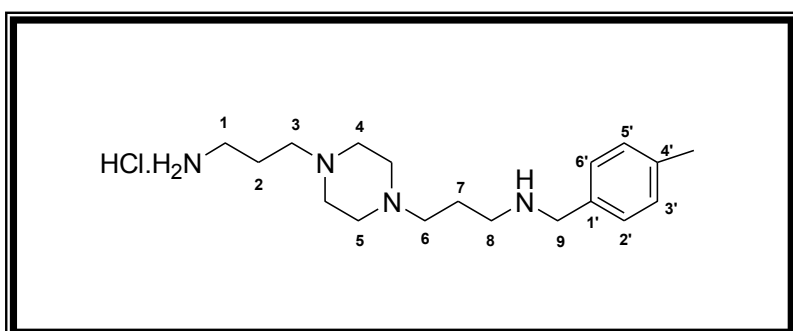
**M (g/mol)**: 356.93

**SMHR, *m/z***: masse théorique 321.2648 (trouvée 321.2650 pour C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 2.02-2.17 (m, 4H, H-2, H-7); 2.89-3.01 (m, 4H, H-1, H-8); 3.25-3.80 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6); 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.06 (t, 2H, *J* = 5.3 Hz, H-9); 6.96-7.01 (m, 2H, H-3', H-5', Ar); 7.47-7.52 (m, 2H, H-2', H-6', Ar); 8.12 (sl, 3H, NH<sub>2</sub>, HCl); 9.35 (sl, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 19.94 (C-7); 21.36 (C-2); 36.15 (C-1); 43.30 (C-8); 47.95 (C-4, C-5); 49.42 (C-9); 52.86 (OCH<sub>3</sub>); 55.24 (C-3, C-6); 113.97 (C-3', C-5'); 123.69 (C-2', C-6'); 131.72 (C-1'); 159.70 (C-4').

**Chlorhydrate de {3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}-(4-méthylbenzyl)amine 96c**



**Rdt (%)**: 98

**État physique**: poudre jaune ocre

**F (°C)**: 198

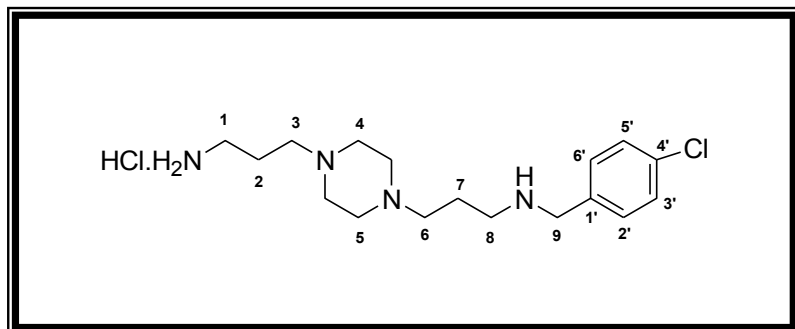
**M (g/mol)**: 340.93

**SMHR, *m/z***: masse théorique 305.2700 (trouvée 305.2701 pour C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 2.02-2.15 (m, 4H, H-2, H-7); 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.89-2.99 (m, 4H, H-1, H-8); 3.24-3.69 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6); 4.08 (t, 2H, *J* = 5.3 Hz, H-9); 7.22-7.25 (m, 2H, H-3', H-5', Ar); 7.44-7.47 (m, 2H, H-2', H-6', Ar); 8.15 (sl, 3H, NH<sub>2</sub>, HCl); 9.44 (sl, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 19.99 (CH<sub>3</sub>); 20.84 (C-7); 21.42 (C-2); 36.17 (C-1); 40.35 (C-8); 43.45 (C-4, C-5); 48.13 (C-9); 49.66 (C-3); 52.80 (C-6); 128.85 (C-2', C-6'); 129.16 (C-3', C-5'); 130.14 (C-1'); 138.36 (C-4').

## Chlorhydrate de {3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}-(4-chlorobenzyl)amine 96d



Rdt (%): 98

État physique: pastilles jaune-orangé

F (°C): 202

M (g/mol): 361.35

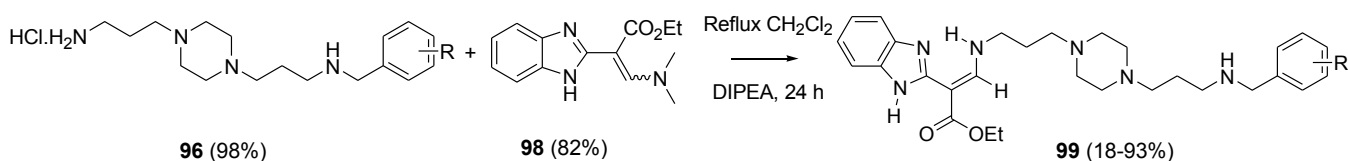
SMHR,  $m/z$ : masse théorique 325.2153 (trouvée 325.2155 pour  $C_{17}H_{30}N_4^{35}Cl$ :  $[M+H]^+$ ).

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 2.03-2.23 (m, 4H, H-2, H-7); 2.90-3.04 (m, 4H, H-1, H-8); 3.31-3.74 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6); 4.13 (t, 2H,  $J$  = 5.3 Hz, H-9); 7.48-7.50 (m, 2H, H-2', H-6', Ar); 7.62-7.65 (m, 2H, H-3', H-5', Ar); 8.24 (sl, 3H,  $NH_2$ , HCl); 9.69 (sl, 1H, NH).

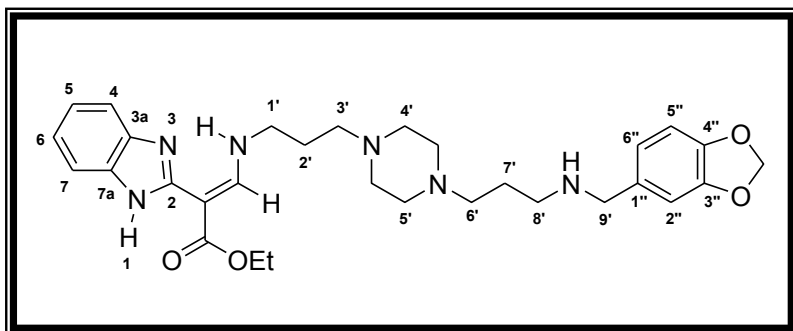
RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 19.94 (C-7); 21.34 (C-2); 36.14 (C-1); 43.58 (C-8); 47.90 (C-4, C-5); 49.09 (C-9); 52.81 (C-3, C-6); 128.57 (C-3', C-5'); 130.91 (C-2', C-6'); 132.17 (C-4'); 133.69 (C-1').

### III.5.1.4 Synthèse d'une nouvelle famille de benzimidazoles

À une suspension de chlorhydrate de {3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}-arylamine (0.19 mmol; 1 éq) dans du dichlorométhane de qualité HPLC (10 mL) mise sous agitation magnétique (0.5-1 h, 500 rpm), une solution de *N,N*-diisopropyléthylamine (0.049 g; 0.38 mmol; 2 éq) dans du dichlorométhane de qualité HPLC (6 mL) est ajoutée goutte à goutte (500 rpm) pendant 15-20 mn. Après 1-2 h d'agitation à température ambiante, on ajoute le 3-diméthylamino-2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle (0.049 g; 0.19 mmol; 1 éq) dans le milieu de réaction; puis celui-ci est porté au reflux du dichlorométhane pendant 24 h. La solution jaune à jaune-orangé obtenue est concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide partiel. À ce résidu d'évaporation, on ajoute de l'eau déionisée (préalablement refroidie à 0°C) afin de le faire précipiter. La suspension résultante est filtrée, lavée avec de l'eau déionisée (10-20 x 2 mL) et avec l'hexane (10-20 x 2 mL) pour obtenir un produit pulvérulent (Voir *Tableau 10*, p 207).



**3-[3-(4-{3-[*(Benzo[1,3]dioxol-5-ylméthyl)amino*]propyl}pipérazin-1-yl)propylamino]-2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle 99a**



**Rdt (%)**: 93

**État physique**: poudre beige

**F (°C)**: 90

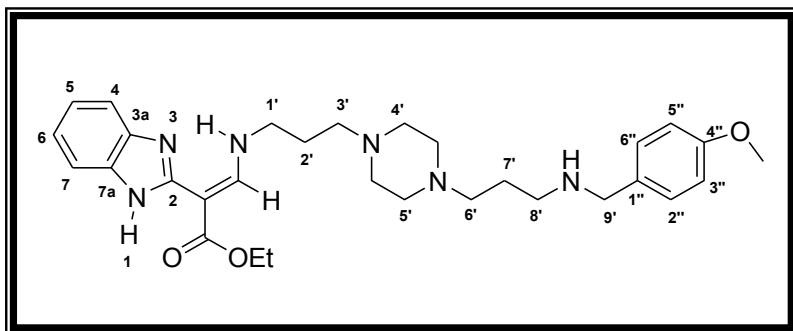
**M (g/mol)**: 548.68

**SMHR, *m/z***: masse théorique 549.3189 (trouvée 549.3188 pour C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**: δ = 1.28 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.74-1.81 (m, 4H, H-2', H-7'); 2.33-2.73 (m, 12H, H-3', H-4', H-5', H-6'); 3.51 (m, 4H, H-1', H-8'); 3.84 (s, 2H, H-9'); 4.18-4.25 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.00 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O); 6.88-7.09 (m, 3H, H-2'', H-5'', H-6''); 7.44-7.56 (m, 4H, H-4, H-5, H-6, H-7); 8.09-8.13 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz, C=CH, NH); 10.80 (sl, 2H, 2 x NH); 11.78 (s, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**: δ = 14.65 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 26.15 (C-7'); 27.27 (C-2'); 46.44 (C-8'); 52.60 (C-1'); 52.71 (C-4', C-5'); 53.64 (C-9'); 54.12 (C-3', C-6'); 59.03 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 85.41 (C=CH); 107.43 (OCH<sub>2</sub>O); 111.42 (C-2''); 116.47 (C-5''); 117.73 (C-4, C-7); 120.93 (C-5, C-6); 120.97 (C-6''); 132.54 (C-1''); 141.74 (C-3a, C-7a); 143.79 (C-4''); 145.86 (C-3''); 152.04 (C-2); 154.24 (C=CH); 166.72 (COOEt).

**2-(1*H*-Benzimidazol-2-yl)-3-(3-{4-[3-(4-méthoxybenzylamino)propyl]pipérazin-1-yl}-propylamino)acrylate d'éthyle 99b**



**Rdt (%)**: 18

**État physique**: poudre beige

**F (°C)**: 89

**M (g/mol)**: 534.69

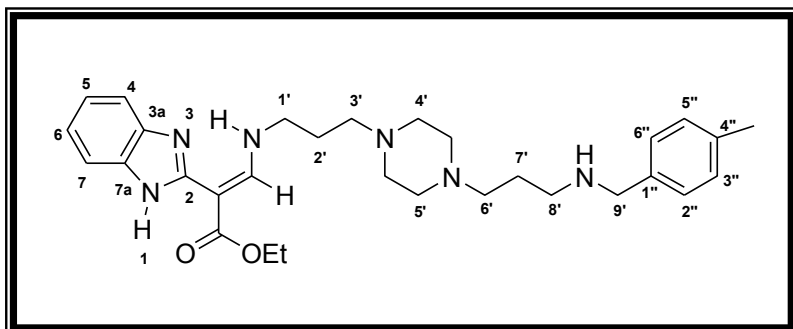
**SMHR, *m/z***: masse théorique 535.3397 (trouvée 535.3398 pour C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.36 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.84-1.89 (m, 4H, H-2', H-7'); 2.41-2.52 (m, 12H, H-3', H-4', H-5', H-6'); 3.47-3.58 (m, 4H, H-1', H-8'); 3.78 (s, 2H, H-9'); 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.24-4.31 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.82-6.89 (m, 2H, H-3'', H-5'', Ar); 7.15-7.18 (m, 2H, H-4, H-7); 7.29-7.40 (m, 2H, H-5, H-6); 7.56-7.58 (m, 2H, H-2'', H-6'', Ar); 8.02-8.06 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, C=CH, NH); 10.89 (sl, 1H, NH); 11.14 (sl, 1H, NH); 11.25 (sl, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 14.83 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 28.09 (C-2', C-7'); 47.35 (C-8'); 53.07 (C-1'); 53.28 (C-4', C-5'); 54.67 (C-9'); 54.74 (C-3', C-6'); 55.45 (OCH<sub>3</sub>); 59.84 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 86.50 (C=CH);

110.32 (C-4, C-7); 114.28 (C-3'', C-5''); 117.36 (C-5, C-6); 121.50 (C-2''); 121.66 (C-6''); 131.97 (C-1''); 142.45 (C-3a, C-7a); 153.01 (C-2); 154.12 (C=CH); 154.16 (C-4''); 168.32 (COOEt).

**2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-(3-{4-[3-(4-méthylbenzylamino)propyl]pipérazin-1-yl}-propylamino)acrylate d'éthyle 99c**



Rdt (%): 20

État physique: poudre beige

F (°C): 92

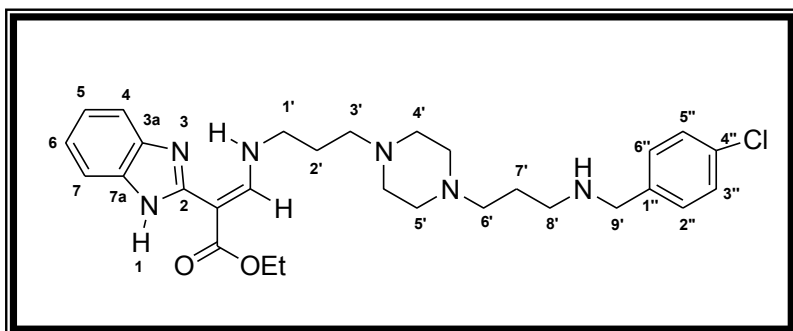
M (g/mol): 518.69

SMHR, *m/z*: masse théorique 519.3447 (trouvée 519.3448 pour C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.36 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.82-1.88 (m, 4H, H-2', H-7'); 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.44-2.79 (m, 12H, H-3', H-4', H-5', H-6'); 3.52 (m, 4H, H-1', H-8'); 3.79 (s, 2H, H-9'); 4.24-4.31 (q, 2H, *J* = 6.9 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.13-7.21 (m, 4H, H-4, H-5, H-6, H-7); 7.38-7.39 (d, 2H, *J* = 5.3 Hz, H-3'', H-5''); 7.56-7.58 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz, H-2'', H-6''); 8.02-8.05 (d, 1H, *J* = 9.7 Hz, C=CH, NH); 10.88 (sl, 1H, NH); 11.14 (sl, 1H, NH); 11.72 (sl, 1H, NH).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.82 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 21.24 (CH<sub>3</sub>); 28.07 (C-2', C-7'); 47.33 (C-8'); 53.14 (C-1'); 53.26 (C-4', C-5'); 53.35 (C-9'); 54.71 (C-3', C-6'); 59.84 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 86.44 (C=CH); 110.31 (C-4, C-7); 117.33 (C-5, C-6); 121.48 (C-2''); 121.64 (C-6''); 128.42 (C-3''); 129.36 (C-5''); 131.94 (C-1''); 132.51 (C-4''); 142.41 (C-3a, C-7a); 152.99 (C-2); 154.15 (C=CH); 168.31 (COOEt).

**2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-(3-{4-[3-(4-chlorobenzylamino)propyl]pipérazin-1-yl}-propylamino)acrylate d'éthyle 99d**



Rdt (%): 91

État physique: poudre beige

F (°C): 83

M (g/mol): 539.11

SMHR, *m/z*: masse théorique 539.2901 (trouvée 539.2902 pour C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub><sup>35</sup>Cl: [M+H]<sup>+</sup>).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.29 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.72-1.80 (m, 4H, H-2', H-7'); 2.39-2.41 (m, 12H, H-3', H-4', H-5', H-6'); 2.83-2.87 (m, 4H, H-1', H-8'); 4.04 (s, 2H, H-9'); 4.19-4.26 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.07-7.10 (m, 4H, H-2'', H-3''), H-5''), H-6''); 7.44-7.70 (m, 4H, H-4, H-5, H-6, H-7); 8.09-8.13 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz, C=CH, NH); 10.80 (sl, 2H, 2 x NH); 11.79 (sl, 1H, NH).

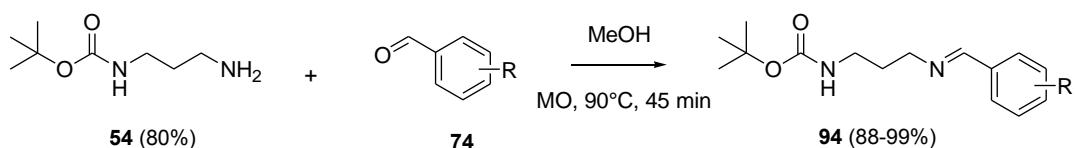
RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 14.72 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 23.76 (C-7'); 27.33 (C-2'); 46.52 (C-8'); 52.55 (C-1'); 52.72 (C-4', C-5'); 54.21 (C-9'); 55.50 (C-3', C-6'); 59.13 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 85.51 (C=CH); 111.53

(C-4); 116.57 (C-7); 121.06 (C-5, C-6); 128.55 (C-3'', C-5''); 131.12 (C-2'', C-6''); 132.60 (C-4''); 132.76 (C-1''); 141.82 (C-3a, C-7a); 152.12 (C-2); 154.28 (C=CH); 166.82 (COOEt).

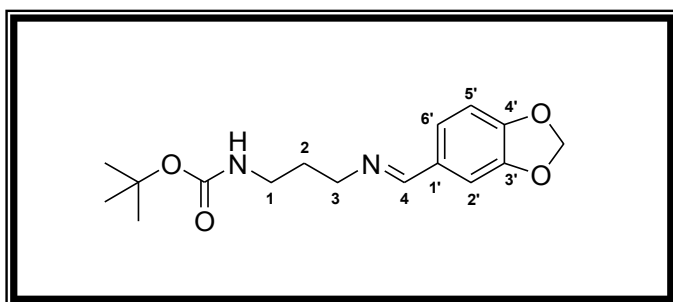
### III.5.2 Mode opératoire général de synthèse à partir du 1,3-diaminopropane

#### III.5.2.1 Synthèse des imines monoprotégées

Dans un réacteur en verre borosilicaté adaptable à la cavité du four micro-onde Monowave<sup>®</sup> 300 (marque Anton Paar), on ajoute successivement le (3-aminopropyl)carbamate de *tert*-butyle (0.1132 g; 0.65 mmol; 1 éq), l'aldéhyde aromatique (0.95-1 éq) et 1 mL de MeOH distillé (Voir *Tableau 6, p 163*). Ce réacteur clos avec un « snap-cap » est introduit dans la cavité du four micro-onde et le mélange réactionnel est programmé (*via* le système informatique de pilotage du four micro-onde) à une température de chauffage à 90°C pendant 45 min sous irradiation micro-onde et sous agitation. Après refroidissement du milieu réactionnel à l'ambiante, celui-ci est transféré dans un ballon et le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite. L'imine ainsi obtenue est utilisée sans purification pour la prochaine étape.



#### {3-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylméthylène)amino]propyl}carbamate de *tert*-butyle 94a



**Rdt (%)**: 99

**État physique**: huile jaune

**M (g/mol)**: 306.36

**SMHR, *m/z***: masse théorique 307.1658 (trouvée 307.1655 pour C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

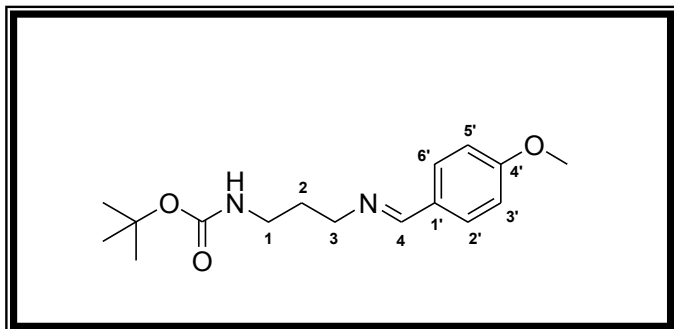
masse théorique 329.1477 (trouvée 329.1478 pour C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na: [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.43 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.85 (p, 2H, *J* = 6.6 Hz, H-2); 3.23-3.29 (m, 2H, H-1); 3.62 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, H-3); 5.18 (s, 1H, NH); 5.99 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O); 6.81 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-5', Ar); 7.08 (dd, 1H, *J* = 1.5, 8.0 Hz, H-6', Ar); 7.31 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz, H-2', Ar); 8.13 (s, 1H, H-4).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 28.55 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 31.15 (C-2); 39.57 (C-1); 59.48 (C-3); 79.05 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 101.56 (OCH<sub>2</sub>O); 106.62 (C-2'); 108.17 (C-5'); 124.47 (C-6'); 131.04 (C-1'); 148.43 (C-3'); 149.99 (C-4'); 156.16 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 160.55 (C-4).



***{3-[4-Méthoxybenzylidène)amino]propyl}carbamate de tert-butyle 94b***



**Rdt (%)**: 96

**État physique**: huile jaune-orangé

**M (g/mol)**: 292.37

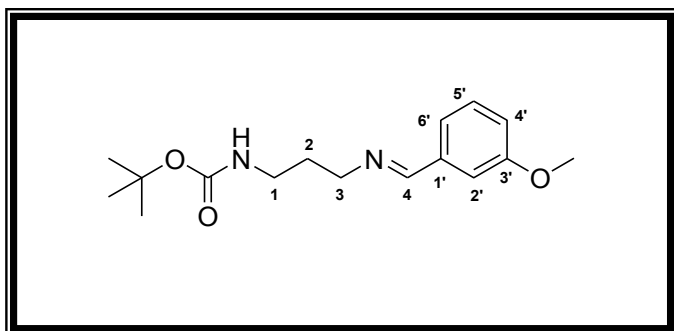
**SMHR, *m/z***: masse théorique 293.18652 (trouvée 293.1867 pour C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

masse théorique 315.16846 (trouvée 315.1688 pour C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na: [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.43 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.86 (p, 2H, *J* = 6.5 Hz, H-2); 3.26-3.28 (m, 2H, H-1); 3.64 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, H-3); 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5.19 (s, 1H, NH); 6.98-7.01 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-3', H-5'); 7.45-7.47 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-2', H-6'); 8.19 (s, 1H, H-4).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 28.56 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 31.20 (C-2); 39.60 (C-1); 55.50 (OCH<sub>3</sub>); 59.67 (C-3); 79.01 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 114.13 (C-3', C-5'); 129.16 (C-1'); 129.76 (C-2', C-6'); 156.17 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 160.77 (C-4'); 161.79 (C-4).

***{3-[3-Méthoxybenzylidène)amino]propyl}carbamate de tert-butyle 94c***



**Rdt (%)**: 96

**État physique**: huile jaune

**M (g/mol)**: 292.37

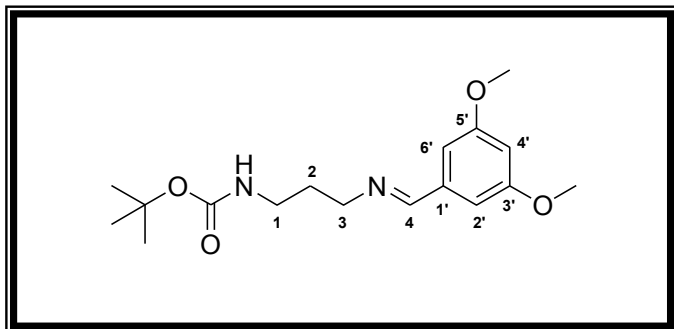
**SMHR, *m/z***: masse théorique 293.18652 (trouvée 293.1867 pour C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

masse théorique 315.16846 (trouvée 315.1685 pour C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na: [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.45 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.90 (p, 2H, *J* = 6.6 Hz, H-2); 3.26-3.32 (m, 2H, H-1); 3.67-3.71 (m, 2H, H-3); 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5.10 (s, 1H, NH); 6.97-7.01 (ddd, 1H, *J* = 1.2, 2.6, 8.1 Hz, H-2', Ar); 7.24-7.28 (dt, 1H, *J* = 1.2, 7.6 Hz, H-4', Ar); 7.31-7.36 (m, 2H, H-5', H-6'); 8.26 (t, 1H, *J* = 1.3 Hz, H-4, Ar).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 28.55 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 31.11 (C-2); 39.52 (C-1); 55.49 (OCH<sub>3</sub>); 59.75 (C-3); 79.11 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 111.67 (C-2'); 117.52 (C-4'); 121.48 (C-6'); 129.72 (C-5'); 137.57 (C-1'); 156.15 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 160.00 (C-3'); 161.44 (C-4).

***{3-[(3,5-Diméthoxybenzylidène)amino]propyl}carbamate de tert-butyle 94d***



**Rdt (%)**: 92

**État physique**: semi-solide jaune clair

**M (g/mol)**: 322.4

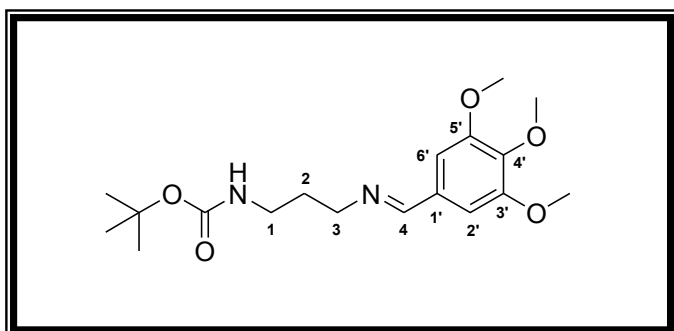
**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 323.19708 (trouvée 323.1974 pour  $C_{17}H_{27}N_2O_4$ :  $[M+H]^+$ ).

masse théorique 345.17903 (trouvée 345.1792 pour  $C_{17}H_{26}N_2O_4Na$ :  $[M+Na]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 1.43 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.88 (p, 2H,  $J$  = 6.6 Hz, H-2); 3.24-3.3 (m, 2H, H-1); 3.64-3.69 (td, 2H,  $J$  = 0.83, 6.5 Hz, H-3); 3.82 (s, 6H,  $(OCH_3)_2$ ); 5.00 (s, 1H, NH); 6.52 (t, 1H,  $J$  = 2.3 Hz, H-4', Ar), 6.86-6.87 (d, 1H,  $J$  = 2.3 Hz, H-2', H-6'); 8.19 (s, 1H, H-4).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 28.56 ( $(CH_3)_3CO$ ); 31.12 (C-2); 39.51 (C-1); 55.63  $(OCH_3)_2$ ; 59.71 (C-3); 79.14 ( $(CH_3)_3CO$ ); 103.54 (C-4'); 105.87 (C-2', C-6'); 138.21 (C-1'); 156.15  $(NHCOO(CH_3)_3)$ ; 161.08 (C-3', C-5'); 161.47 (C-4).

***{3-[(3,4,5-Triméthoxybenzylidène)amino]propyl}carbamate de tert-butyle 94e***



**Rdt (%)**: 97

**État physique**: huile jaune

**M (g/mol)**: 352.43

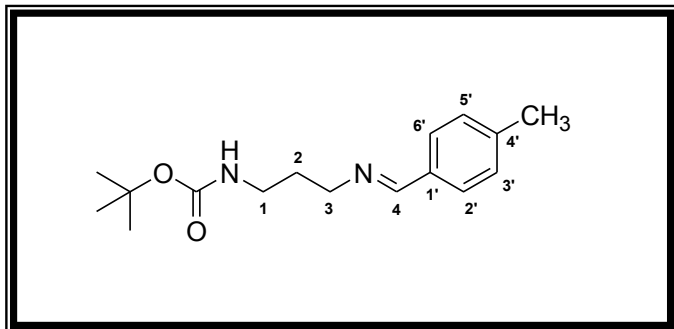
**SMHR,  $m/z$**  : masse théorique 353.2076 (trouvée 353.2077 pour  $C_{18}H_{29}N_2O_5$ :  $[M+H]^+$ ).

masse théorique 375.18959 (trouvée 375.1898 pour  $C_{18}H_{28}N_2O_5Na$ :  $[M+Na]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 1.43 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.87 (p, 2H,  $J$  = 6.6 Hz, H-2); 3.23-3.29 (m, 2H, H-1); 3.66 (t, 2H,  $J$  = 6.5 Hz, H-3); 3.87 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 3.9 (s, 6H,  $(OCH_3)_2$ ); 4.96 (s, 1H, NH); 6.96 (s, 2H, H-2', H-6'); 8.17 (s, 1H, H-4).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 28.56 ( $(CH_3)_3CO$ ); 31.17 (C-2); 39.47 (C-1); 56.31  $(OCH_3)_2$ ; 59.69 ( $OCH_3$ ); 61.06 (C-3); 79.16 ( $(CH_3)_3CO$ ); 105.12 (C-2', C-6'); 131.70 (C-1'); 140.42 (C-4'); 153.55 (C-3', C-5'); 156.12  $(NHCOO(CH_3)_3)$ ; 161.12 (C-4).

***{3-[(4-Méthylbenzylidène)amino]propyl}carbamate de tert-butyle 94f***



**Rdt (%)**: 98

**État physique**: huile jaune-orangé

**M (g/mol)**: 276.37

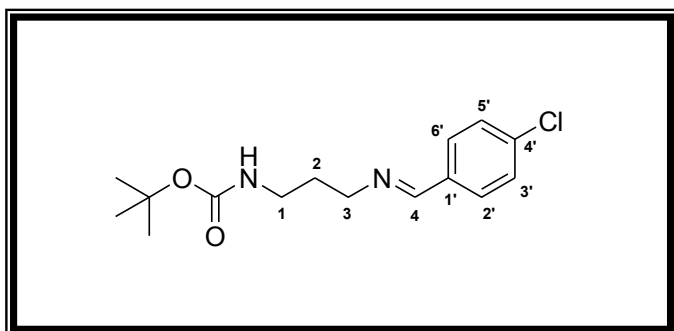
**SMHR, *m/z***: masse théorique 277.1916 (trouvée 277.1915 pour C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

masse théorique 299.1735 (trouvée 299.1732 pour C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na: [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.43 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.86 (p, 2H, *J* = 6.5 Hz, H-2); 2.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.19–3.37 (m, 2H, H-1); 3.65 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, H-3); 5.20 (s, 1H, NH); 7.19–7.22 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, H-3', H-5'); 7.59–7.61 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H-2', H-6'); 8.23 (s, 1H, H-4).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 21.63 (CH<sub>3</sub>); 28.55 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 31.13 (C-2); 39.59 (C-1); 59.77 (C-3); 79.00 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 128.16 (C-2', C-6'); 129.46 (C-3', C-5'); 133.53 (C-1'); 141.12 (C-4'); 156.15 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 161.38 (C-4).

***{3-[(4-Chlorobenzylidène)amino]propyl}carbamate de tert-butyle 94g***



**Rdt (%)**: 96

**État physique**: huile jaune

**M (g/mol)**: 296.76

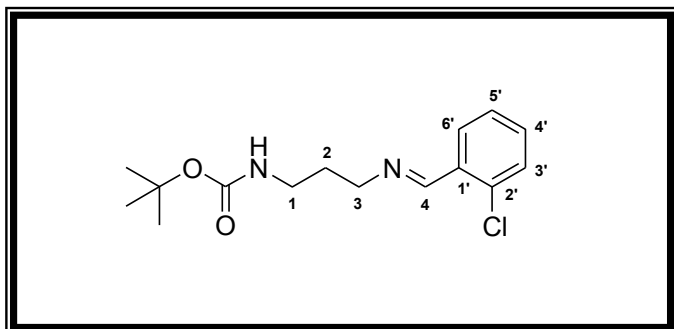
**SMHR, *m/z***: masse théorique 297.1370 (trouvée 297.1372 pour C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>35</sup>Cl: [M+H]<sup>+</sup>).

masse théorique 319.1189 (trouvée 319.1189 pour C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>35</sup>ClNa: [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.43 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.87 (p, 2H, *J* = 6.6 Hz, H-2); 3.26 (m, 2H, H-1); 3.66 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz, H-3); 5.07 (s, 1H, NH); 7.37 (m, 2H, H-2', H-6'); 7.65 (m, 2H, H-3', H-5'); 8.23 (s, 1H, H-4).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 28.42 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 30.98 (C-2); 39.31 (C-1); 59.49 (C-3); 79.00 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 128.89 (C-3', C-5'); 129.26 (C-2', C-6'); 134.53 (C-1'); 136.64 (C-4'); 156.00 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 160.01 (C-4).

***{3-[(2-Chlorobenzylidène)amino]propyl}carbamate de tert-butyle 94h***



**Rdt (%)**: 95

**État physique**: huile orange foncé

**M (g/mol)**: 296.76

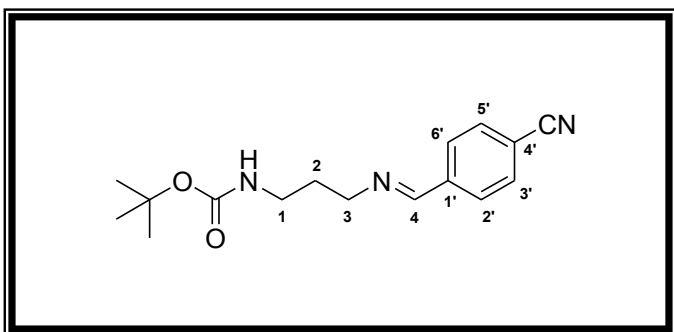
**SMHR, *m/z***: masse théorique 297.1370 (trouvée 297.1369 pour C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>35</sup>Cl: [M+H]<sup>+</sup>).

masse théorique 319.1189 (trouvée 319.1189 pour C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>35</sup>ClNa: [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.43 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.89 (p, 2H, *J* = 6.6 Hz, H-2); 3.27-3.29 (m, 2H, H-1); 3.72 (td, 2H, *J* = 1.1, 6.5 Hz, H-3); 5.09 (s, 1H, NH); 7.27-7.40 (m, 3H, H-4', H-5', H-6'); 7.99 (dd, 1H, *J* = 1.6, 7.6 Hz, H-3', Ar); 8.71 (s, 1H, H-4).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 28.54 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 31.11 (C-2); 39.43 (C-1); 59.85 (C-3); 79.11 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 127.12 (C-5'); 128.34 (C-3'); 129.94 (C-6'); 131.67 (C-4'); 133.13 (C-2'); 135.20 (C-1'); 156.12 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 158.27 (C-4).

***{3-[(4-Cyanobenzylidène)amino]propyl}carbamate de tert-butyle 94i***



**Rdt (%)**: 91

**État physique**: semi-solide orange

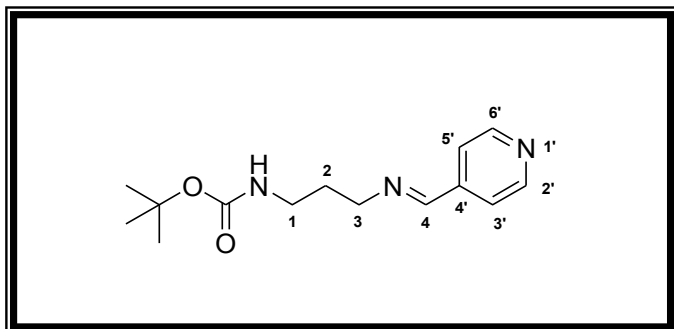
**M (g/mol)**: 287.36

**SMHR, *m/z***: masse théorique 310.1531 (trouvée 310.1530 pour C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na: [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.42 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.88 (p, 2H, *J* = 6.6 Hz, H-2); 3.22-3.27 (m, 2H, H-1); 3.68-3.73 (m, 2H, H-3); 4.95 (s, 1H, NH); 7.67-7.7 (m, 2H, H-3', H-5'); 7.80-7.83 (m, 2H, H-2', H-6'); 8.30 (s, 1H, H-4).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 28.53 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 31.06 (C-2); 39.22 (C-1); 59.57 (C-3); 79.21 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 114.03 (C-4'); 118.62 (CN); 128.60 (C-2', C-6'); 132.54 (C-3', C-5'); 139.98 (C-1'); 156.09 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 159.64 (C-4).

***{3-[(Pyridin-4-ylméthylène)amino]propyl}carbamate de tert-butyle 94j***



**Rdt (%)**: 88

**État physique**: huile orange foncé

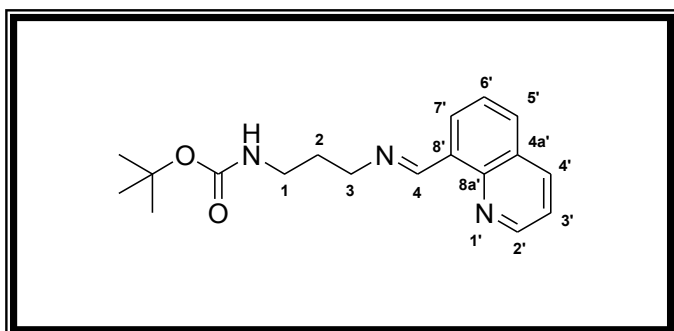
**M (g/mol)**: 263.34

**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 286.1531 (trouvée 286.1536 pour  $C_{14}H_{21}N_3O_2Na$ :  $[M+Na]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 1.43 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.89 (p, 2H,  $J$  = 6.6 Hz, H-2); 3.23–3.29 (m, 2H, H-1); 3.71 (t, 2H,  $J$  = 6.1 Hz, H-3); 4.98 (s, 1H, NH); 7.56–7.58 (dd, 2H, 1.5, 4.5 Hz, H-3', H-5'); 8.26 (s, 1H, H-4); 8.67–8.69 (dd, 2H,  $J$  = 1.4, 4.5 Hz, H-2', H-6').

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 28.52 ( $(CH_3)_3CO$ ); 31.00 (C-2); 39.18 (C-1); 59.63 (C-3); 79.18 ( $(CH_3)_3CO$ ); 121.99 (C-3'); 122.63 (C-5'); 142.88 (C-4'); 150.29 (C-2'); 150.50 (C-6'); 156.09 (NHCOO $(CH_3)_3$ ); 159.60 (C-4).

***{3-[(Quinolin-8-ylméthylène)-amino]-propyl}carbamate de tert-butyle 94k***



**Rdt (%)**: 96

**État physique**: semi-solide marron foncé

**M (g/mol)**: 313.39

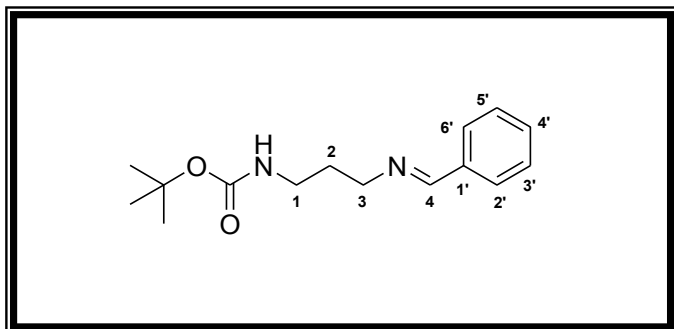
**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 314.1868 (trouvée 314.1853 pour  $C_{18}H_{24}N_3O_2$ :  $[M+H]^+$ ).

masse théorique 336.1688 (trouvée 336.1689 pour  $C_{18}H_{23}N_3O_2Na$ :  $[M+Na]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 1.43 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.95 (p, 2H,  $J$  = 6.5 Hz, H-2); 3.31–3.33 (m, 2H, H-1); 3.84 (t, 2H,  $J$  = 6.0 Hz, H-3); 5.25 (s, 1H, NH); 7.42–7.46 (dd, 1H,  $J$  = 4.2, 8.3 Hz, H-3', Ar); 7.60 (t, 1H,  $J$  = 7.7 Hz, H-6', Ar); 7.90 (dd, 1H,  $J$  = 1.4, 8.1 Hz, H-5', Ar); 8.19 (dd, 1H,  $J$  = 1.8, 8.3 Hz, H-4', Ar); 8.39 (dd, 1H,  $J$  = 1.4, 7.3 Hz, H-7', Ar); 8.96 (dd, 1H,  $J$  = 1.8, 4.2 Hz, H-2', Ar); 9.64 (s, 1H, H-4).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 28.57 ( $(CH_3)_3CO$ ); 31.25 (C-2); 39.65 (C-1); 60.13 (C-3); 78.98 ( $(CH_3)_3CO$ ); 121.42 (C-3'); 126.62 (C-6'); 127.56 (C-4a'); 128.39 (C-7'); 130.50 (C-5'); 133.11 (C-4'); 136.49 (C-8'); 146.73 (C-8a'); 150.21 (C-2'); 156.18 (NHCOO $(CH_3)_3$ ); 159.26 (C-4).

### **[3-(Benzylidène-amino)propyl]carbamate de tert-butyle 94I**



**Rdt (%)**: 97

**État physique**: huile orange foncé

**M (g/mol)**: 262.35

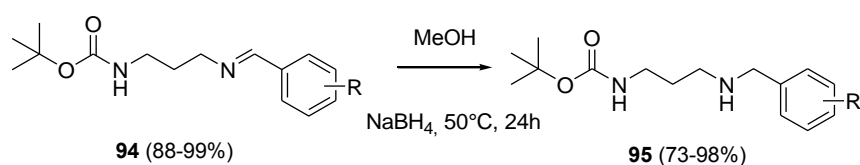
**SMHR, *m/z***: masse théorique 263.1759 (trouvée 263.1756 pour C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).  
masse théorique 285.1579 (trouvée 285.158 pour C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na: [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.43 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.88 (p, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-2); 3.24-3.31 (m, 2H, H-1); 3.65-3.7 (m, 2H, H-3); 5.15 (s, 1H, NH); 7.39-7.43 (m, 3H, H-4', H-5', H-6'); 7.7-7.73 (m, 2H, H-2', H-3'); 8.27 (s, 1H, H-4).

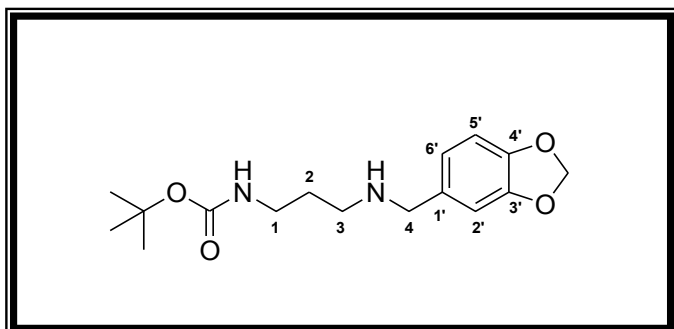
**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 28.53 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 31.15 (C-2); 39.58 (C-1); 59.71 (C-3); 79.03 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 128.07 (C-3'); 128.21 (C-5'); 128.74 (C-2'); 129.57 (C-6'); 130.82 (C-4'); 136.18 (C-1'); 156.17 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 161.48 (C-4).

#### **III.5.2.2 Réduction des imines monoprotégées**

À une solution d'imine (0.5 mmol; 1 éq) dans du méthanol distillé (6-8 mL), le tétraborohydrure de sodium (0.0946 g; 2.5 mmol; 5 éq) est ajouté par petites portions sous agitation magnétique (500 rpm) pendant 20-30 mn. Après 24 h d'agitation à 50°C, le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite. Puis, 8-12 mL d'eau déionisée sont ajoutés au résidu et la solution résultante est ensuite transférée dans une ampoule à décanter. Le produit de réduction est extrait au dichlorométhane (3 x 6-8 mL). Les phases organiques sont jointes et séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre puis filtrées sur coton. Le solvant du filtrat est éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite et le résidu huileux est conservé à 4°C sous atmosphère d'argon.



### **{3-[(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthylamino]propyl}carbamate de tert-butyle 95a**



**Rdt (%)**: 80

**État physique**: huile jaune-orangé

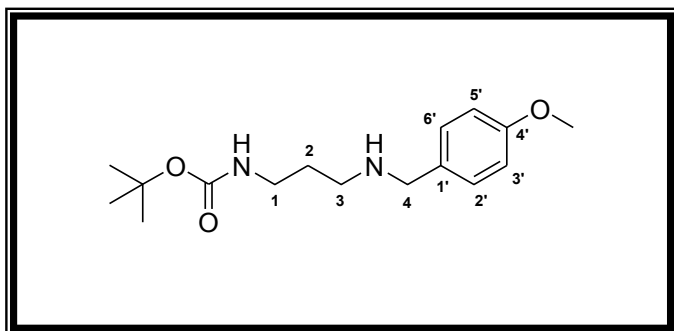
**M (g/mol)**: 308.37

**SMHR, *m/z***: masse théorique 309.1814 (trouvée 309.1814 pour C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.44 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.60-1.69 (m, 2H, H-2); 1.51 (s, 1H, NH); 2.70 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, H-3); 3.19-3.21 (m, 2H, H-1); 3.67 (s, 2H, H-4); 5.32 (s, 1H, NH); 5.93 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O); 6.74 (d, 2H, *J* = 0.86 Hz, H-5', H-6'); 6.83 (s, 1H, H-2').

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 28.56 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 29.78 (C-2); 39.57 (C-1); 47.32 (C-3); 53.94 (C-4); 79.09 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 101.00 (OCH<sub>2</sub>O); 108.17 (C-2'); 108.81 (C-5'); 121.34 (C-6'); 134.35 (C-1'); 146.63 (C-4'); 147.83 (C-3'); 156.24 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**[3-(4-Méthoxybenzylamino)propyl]carbamate de tert-butyle 95b**



**Rdt (%):** 73

**État physique:** huile jaune-orangé foncé

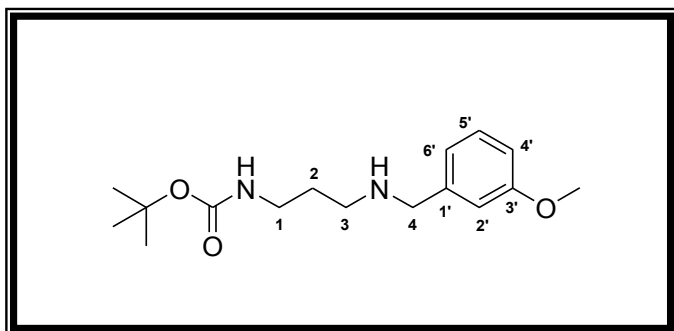
**M (g/mol):** 294.39

**SMHR, *m/z*:** masse théorique 295.2022 (trouvée 295.2021 pour C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.44 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.66 (m, 2H, H-2); 1.78 (s, 1H, NH); 2.69 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, H-3); 3.21 (m, 2H, H-1); 3.71 (s, 2H, H-4); 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5.34 (s, 1H, NH); 6.85 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-3', H-5'); 7.24 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-2', H-6').

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 28.56 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 29.25 (C-2); 39.12 (C-1); 46.79 (C-3); 53.12 (C-4); 55.40 (OCH<sub>3</sub>); 79.27 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 114.03 (C-3', C-5'); 129.89 (C-2', C-6'); 132.25 (C-1'); 156.47 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 159.07 (C-4').

**[3-(3-Méthoxybenzylamino)propyl]carbamate de tert-butyle 95c**



**Rdt (%):** 79

**État physique:** huile jaune clair

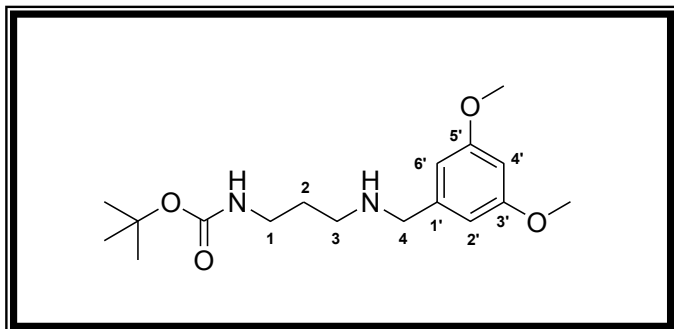
**M (g/mol):** 294.39

**SMHR, *m/z*:** masse théorique 295.2022 (trouvée 295.2024 pour C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.44 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.68 (m, 2H, H-2); 1.82 (s, 1H, NH); 2.70 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, H-3); 3.21 (m, 2H, H-1); 3.76 (s, 2H, H-4); 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5.24 (s, 1H, NH); 6.77-6.92 (m, 3H, H-4', H-5', H-6'); 7.21-7.23 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H-2', Ar).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 28.54 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 29.85 (C-2); 39.46 (C-1); 47.39 (C-3); 54.08 (C-4); 55.29 (OCH<sub>3</sub>); 79.08 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 112.56 (C-4'); 113.72 (C-2'); 120.54 (C-6'); 129.51 (C-5'); 141.92 (C-1'); 156.24 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 159.83 (C-3').

**[3-(3,5-Diméthoxybenzylamino)propyl]carbamate de tert-butyle 95d**



**Rdt (%)**: 80

**État physique**: huile jaune clair

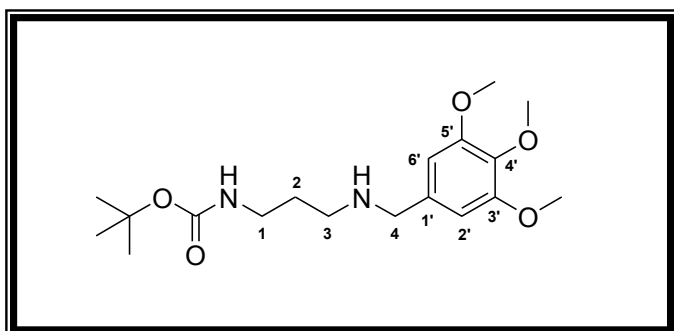
**M (g/mol)**: 324.42

**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 325.2127 (trouvée 325.2131 pour  $C_{17}H_{29}N_2O_4$ :  $[M+H]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 1.42 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.66-1.74 (m, 2H, H-2); 2.42 (s, 1H, NH); 2.70 (t, 2H,  $J$  = 6.6 Hz, H-3); 3.18-3.22 (m, 2H, H-1); 3.73 (s, 2H, H-4); 3.78 (s, 6H,  $(OCH_3)_2$ ); 5.17 (s, 1H, NH); 6.35 (t, 1H,  $J$  = 2.3 Hz, H-4', Ar); 6.50-6.51 (d, 2H,  $J$  = 2.3 Hz, H-2', H-6').

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 28.53 ( $(CH_3)_3CO$ ); 29.63 (C-2); 39.14 (C-1); 46.98 (C-3); 54.00 (C-4); 55.46 ( $OCH_3$ )<sub>2</sub>; 79.26 ( $(CH_3)_3CO$ ); 99.38 (C-4'); 106.27 (C-2', C-6'); 141.67 (C-1'); 156.37 ( $NHCOO(CH_3)_3$ ); 161.02 (C-3', C-5').

**[3-(3,4,5-Diméthoxybenzylamino)propyl]carbamate de tert-butyle 95e**



**Rdt (%)**: 74

**État physique**: huile jaune pâle

**M (g/mol)**: 354.44

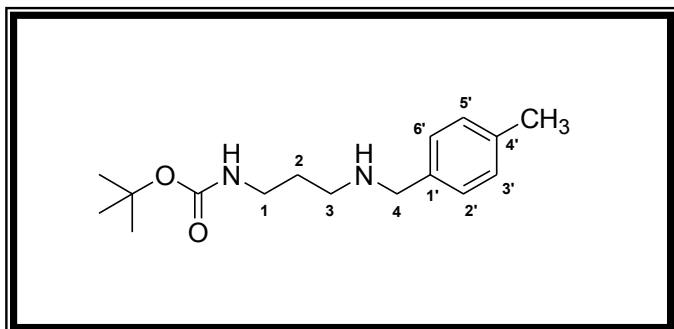
**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 355.2233 (trouvée 355.2232 pour  $C_{18}H_{31}N_2O_5$ :  $[M+H]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 1.43 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.68-1.72 (m, 2H, H-2); 1.89 (s, 1H, NH); 2.71 (t, 2H,  $J$  = 6.6 Hz, H-3); 3.21-3.24 (m, 2H, H-1); 3.72 (s, 2H, H-4); 3.83 (s, 3H,  $(OCH_3)$ ); 3.86 (s, 6H,  $(OCH_3)_2$ ); 5.06 (s, 1H, NH); 6.56-6.59 (m, 2H, H-2', H-6').

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 28.56 ( $(CH_3)_3CO$ ); 30.14 (C-2); 39.34 (C-1); 47.48 (C-3); 54.57 (C-4); 56.21 (2 x  $OCH_3$ ); 60.98 ( $OCH_3$ ); 79.18 ( $(CH_3)_3CO$ ); 104.98 (C-2', C-6'); 136.21 (C-1'); 136.93 (C-4'); 153.34 (C-3', C-5'); 156.21 ( $NHCOO(CH_3)_3$ ).



**[3-(4-Méthylbenzylamino)propyl]carbamate de tert-butyle 95f**



**Rdt (%)**: 98

**État physique**: huile jaune

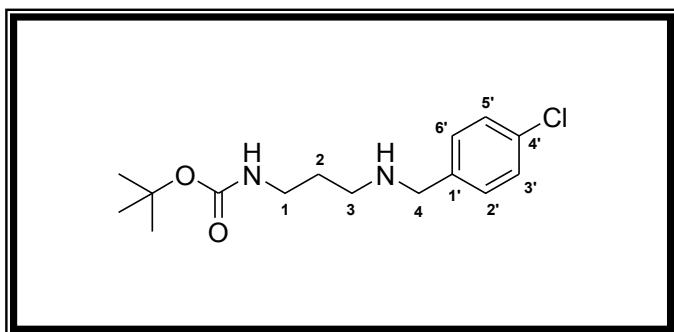
**M (g/mol)**: 278.39

**SMHR, *m/z***: masse théorique 279.2072 (trouvée 279.2071 pour C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.44 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.57 (s, 1H, NH); 1.61-1.70 (m, 2H, H-2); 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.69 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, H-3); 3.20-3.22 (m, 2H, H-1); 3.72 (s, 2H, H-4); 5.38 (s, 1H, NH); 7.16 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6').

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 21.19 (CH<sub>3</sub>); 28.56 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 29.74 (C-2); 39.61 (C-1); 47.45 (C-3); 53.83 (C-4); 78.96 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 128.20 (C-2', C-6'); 129.16 (C-3', C-5'); 136.62 (C-1'); 137.27 (C-4'); 156.20 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**[3-(4-Chlorobenzylamino)propyl]carbamate de tert-butyle 95g**



**Rdt (%)**: 87

**État physique**: huile jaune-orangé foncé

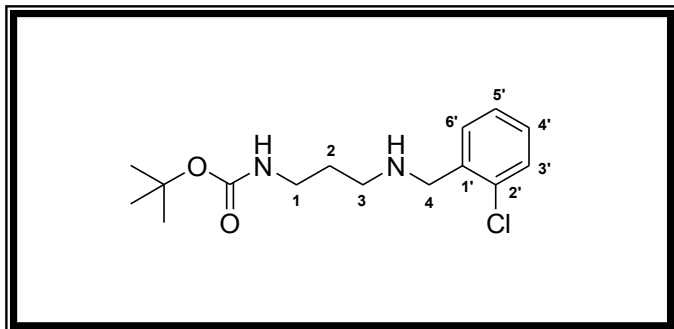
**M (g/mol)**: 298.81

**SMHR, *m/z***: masse théorique 299.1526 (trouvée 299.1523 pour C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>35</sup>Cl: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.42 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.59-1.70 (m, 2H, H-2); 2.47 (s, 1H, NH); 2.67 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, H-3); 3.19-3.21 (m, 2H, H-1); 3.73 (s, 2H, H-4); 5.22 (s, 1H, NH); 7.25 (m, H-2', H-3', H-5', H-6').

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 28.43 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 29.61 (C-2); 39.18 (C-1); 47.08 (C-3); 53.19 (C-4); 79.06 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 128.53 (C-3', C-5'); 129.57 (C-2', C-6'); 132.76 (C-4'); 138.33 (C-1'); 156.24 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### [3-(2-Chlorobenzylamino)propyl]carbamate de tert-butyle 95h



Rdt (%): 75

État physique: huile jaune

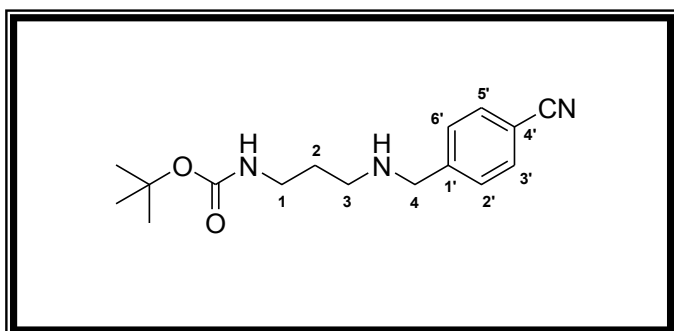
M (g/mol): 298.81

SMHR,  $m/z$ : masse théorique 299.1526 (trouvée 299.1523 pour  $C_{15}H_{24}N_2O_2^{35}Cl$ :  $[M+H]^+$ ).

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.43 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.65-1.71 (m, 3H, H-2, NH); 1.74 (s, 1H, NH); 2.68 (t, 2H,  $J$  = 6.6 Hz, H-3); 3.20-3.22 (m, 2H, H-1); 3.85 (s, 2H, H-4); 5.23 (s, 1H, NH); 7.18-7.36 (m, H-3', H-4', H-5', H-6').

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 28.54 ( $(CH_3)_3CO$ ); 29.86 (C-2); 39.46 (C-1); 47.29 (C-3); 51.41 (C-4); 79.05 ( $(CH_3)_3CO$ ); 126.90 (C-5'); 128.44 (C-4'); 129.60 (C-3'); 130.25 (C-6'); 133.84 (C-2'); 137.57 (C-1'); 156.20 (NHC $OO(CH_3)_3$ ).

### [3-(4-Cyanobenzylamino)propyl]carbamate de tert-butyle 95i



Rdt (%): 70

État physique: huile jaune-orangé

M (g/mol): 289.37

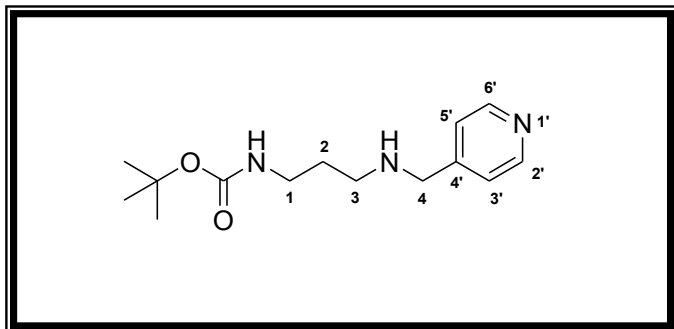
SMHR,  $m/z$ : masse théorique 290.1868 (trouvée 290.1871 pour  $C_{16}H_{24}N_3O_2$ :  $[M+H]^+$ ).

masse théorique 312.1688 (trouvée 312.1705 pour  $C_{16}H_{23}N_3O_2Na$ :  $[M+Na]^+$ ).

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.43 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.58 (s, 1H, NH); 1.65 (p, 2H,  $J$  = 6.3 Hz, H-2); 2.67 (t, 2H,  $J$  = 6.5 Hz, H-3); 3.18-3.24 (m, 2H, H-1); 3.82 (s, 2H, H-4); 5.10 (s, 1H, NH); 7.47-7.40 (m, H-2', H-6'); 7.62-7.57 (m, H-3', H-5').

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 28.55 ( $(CH_3)_3CO$ ); 30.04 (C-2); 39.15 (C-1); 47.30 (C-3); 53.66 (C-4); 79.20 ( $(CH_3)_3CO$ ); 110.84 (C-4'); 119.09 (CN); 128.77 (C-2', C-6'); 132.32 (C-3', C-5'); 146.11 (C-1'); 156.21 (NHC $OO(CH_3)_3$ ).

***{3-[(Pyridin-4-yl)méthylamino]propyl}carbamate de tert-butyle 95j***



**Rdt (%)**: 80

**État physique**: huile jaune à jaune-orangé

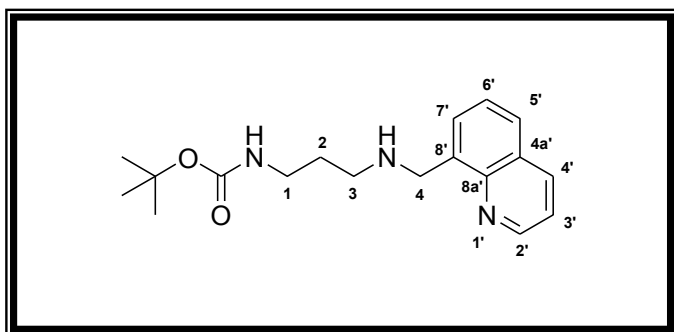
**M (g/mol)**: 265.35

**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 288.1688 (trouvée 288.1682 pour  $C_{14}H_{23}N_3O_2Na$ :  $[M+Na]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 1.43 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.70 (p, 2H,  $J$  = 6.5 Hz, H-2); 2.31 (s, 1H, NH); 2.71 (t, 2H,  $J$  = 6.5 Hz, H-3); 3.22-3.24 (m, 2H, H-1); 3.81 (s, 2H, H-4); 5.14 (s, 1H, NH); 7.27-7.29 (d, 2H,  $J$  = 6 Hz, H-3', H-5'); 8.53-8.55 (dd, 2H,  $J$  = 1.6, 4.4 Hz, H-2', H-6').

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 28.55 ( $(CH_3)_3CO$ ); 29.87 (C-2); 39.07 (C-1); 47.20 (C-3); 52.75 (C-4); 79.31 ( $(CH_3)_3CO$ ); 123.20 (C-3', C-5'); 148.89 (C-4'); 149.98 (C-2', C-6'); 156.36 (NHCOO $(CH_3)_3$ ).

***{3-[(Quinolin-8-yl)méthylamino]propyl}carbamate de tert-butyle 95k***



**Rdt (%)**: 88

**État physique**: huile marron foncé

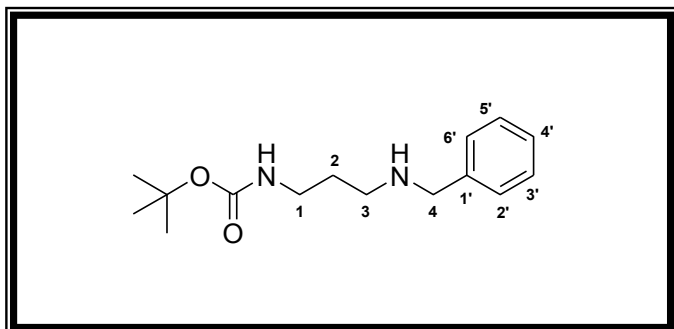
**M (g/mol)**: 315.41

**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 316.2025 (trouvée 316.2020 pour  $C_{18}H_{26}N_3O_2$ :  $[M+H]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 1.42 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.69 (p, 2H,  $J$  = 6.6 Hz, H-2); 2.18 (s, 1H, NH); 2.73 (t, 2H,  $J$  = 6.7 Hz, H-3); 3.18-3.24 (m, 2H, H-1); 4.34 (s, 2H, H-4); 5.31 (s, 1H, NH); 7.38-7.43 (dd, 1H,  $J$  = 4.2, 8.3 Hz, H-3', Ar); 7.45-7.50 (dd, 1H,  $J$  = 7.1, 8.1 Hz, H-6', Ar); 7.65-7.67 (d, 1H,  $J$  = 7.0 Hz, H-7', Ar); 7.71-7.74 (dd, 1H,  $J$  = 1.4, 8.2 Hz, H-5', Ar); 8.13-8.17 (dd, 1H,  $J$  = 1.8, 8.3 Hz, H-4', Ar); 8.90-8.92 (dd, 1H,  $J$  = 1.8, 4.2 Hz, H-2', Ar).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 28.57 ( $(CH_3)_3CO$ ); 29.84 (C-2); 39.60 (C-1); 47.53 (C-3); 51.00 (C-4); 78.97 ( $(CH_3)_3CO$ ); 121.16 (C-3'); 126.38 (C-5'); 127.28 (C-6'); 128.52 (C-4a'); 129.24 (C-7'); 136.58 (C-8'); 138.13 (C-4'); 146.96 (C-8a'); 149.62 (C-2'); 156.21 (NHCOO $(CH_3)_3$ ).

### (3-Benzylaminopropyl)carbamate de *tert*-butyle 95I



Rdt (%): 73

État physique: huile jaune-orangé foncé

M (g/mol): 264.36

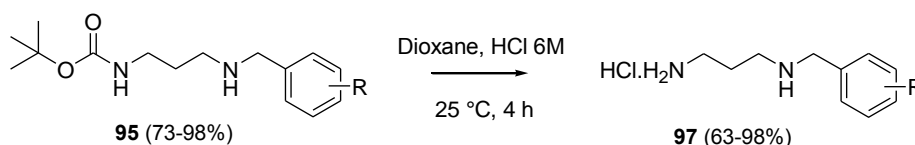
SMHR, *m/z*: masse théorique 287.1735 (trouvée 287.1736 pour C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na: [M+Na]<sup>+</sup>).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.44 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.63-1.72 (m, 2H, H-2); 1.77 (s, 1H, NH); 2.71 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, H-3); 3.21-3.23 (m, 2H, H-1); 3.77 (s, 2H, H-4); 5.34 (s, 1H, NH); 7.22-7.33 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6').

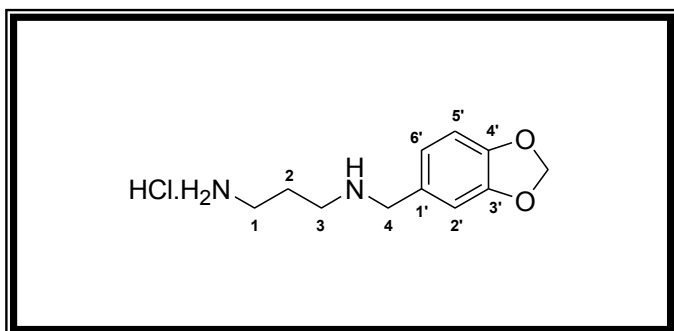
RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.56 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 29.73 (C-2); 39.53 (C-1); 47.46 (C-3); 54.11 (C-4); 79.05 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 127.13 (C-4'); 128.29 (C-2', C-6'); 128.53 (C-3', C-5'); 140.20 (C-1'); 156.26 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

#### III.5.2.3 Déprotection des alkylamines monoprotégées

À une solution de {3-[(arylméthyl)amino]propyl}carbamate de *tert*-butyle (0.29 mmol; 1 éq) dans du 1,4-dioxane (2 mL), une solution aqueuse de HCl 6M (2 mL) est ajoutée goutte à goutte, à température ambiante et sous agitation magnétique (500 rpm). Après 4 h d'agitation, le solvant du milieu réactionnel est éliminé sous le vide d'une pompe à palettes (10<sup>-2</sup> mm Hg). Le sel obtenu est mis en suspension dans 2 mL d'éther diéthylique et est agité (500 rpm) à température ambiante pendant 6-12 h. Le sel attendu est ensuite séparé par filtration sur verre fritté de porosité N°4 puis est séché sous le vide d'une pompe à palettes (10<sup>-2</sup> mm Hg) pendant 4 h puis à l'étuve (60°C) pendant 2-6 h.



### Chlorhydrate de 3-[(benzo[1,3]dioxol-5-yl)méthylamino]propylamine 97a



Rdt (%): 86

État physique: poudre jaune ocre

F (°C): > 250

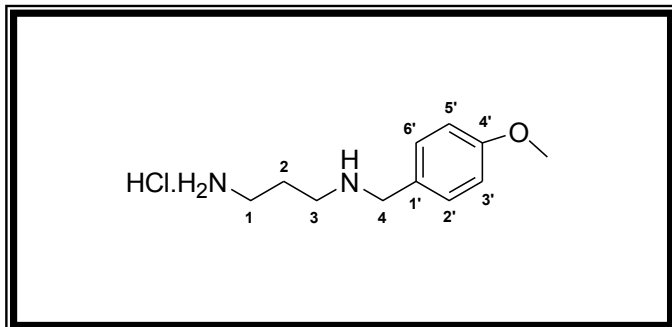
M (g/mol): 244.72

SMHR, *m/z*: masse théorique 209.129 (trouvée 209.1292 pour C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 2.03-2.13 (m, 2H, H-2); 3.05-3.18 (m, 4H, H-1, H-3); 4.18 (s, 2H, H-4); 6.03 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O); 6.96-6.99 (m, 3H, H-2', H-5', H-6').

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ = 23.67 (C-2); 36.52 (C-1); 43.67 (C-3); 51.04 (C-4); 101.57 (OCH<sub>2</sub>O); 108.87 (C-2'); 109.90 (C-5'); 123.92 (C-6'); 124.22 (C-1'); 147.69 (C-4'); 148.23 (C-3').

**Chlorhydrate de 3-(4-méthoxybenzylamino)propylamine 97b**



**Rdt (%):** 82

**État physique:** cristaux bruns

**F (°C):** > 250

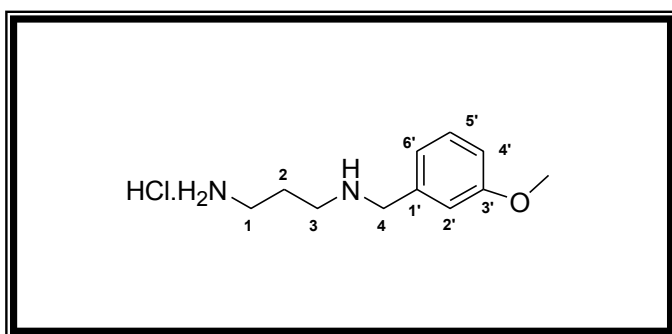
**M (g/mol):** 230.73

**SMHR, m/z:** masse théorique 195.1497 (trouvée 195.1498 pour C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ = 2.02-2.13 (m, 2H, H-2); 3.05-3.18 (m, 4H, H-1, H-3); 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.21 (s, 2H, H-4); 7.05-7.08 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H-3', H-5'); 7.41-7.44 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H-2', H-6').

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ = 23.69 (C-2); 36.54 (C-1); 43.64 (C-3); 50.66 (C-4); 55.36 (OCH<sub>3</sub>); 114.58 (C-3', C-5'); 122.87 (C-1'); 131.49 (C-2', C-6'); 159.80 (C-4').

**Chlorhydrate de 3-(3-méthoxybenzylamino)propylamine 97c**



**Rdt (%):** 63

**État physique:** poudre jaune ocre

**F (°C):** 198

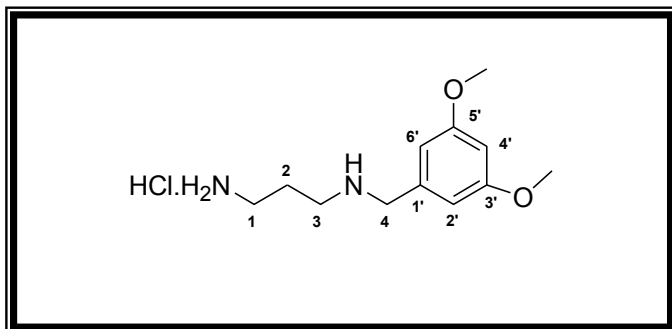
**M (g/mol):** 230.73

**SMHR, m/z:** masse théorique 195.1497 (trouvée 195.1497 pour C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 2.00-2.05 (m, 2H, H-2); 2.88-2.98 (m, 4H, H-1, H-3); 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.08 (t, 2H, J = 5.5 Hz, H-4); 6.94-6.98 (m, 1H, H-2', Ar); 7.09-7.12 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H-4', Ar); 7.22-7.23 (m, 1H, H-6', Ar); 7.30-7.35 (m, 1H, H-5', Ar); 8.13 (sl, 3H, NH<sub>2</sub>, HCl); 9.43 (sl, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 23.75 (C-2); 36.34 (C-1); 43.86 (C-3); 50.19 (C-4); 55.40 (OCH<sub>3</sub>); 114.75 (C-4'); 115.67 (C-2'); 122.27 (C-6'); 129.95 (C-5'); 133.35 (C-1'); 159.47 (C-3').

**Chlorhydrate de 3-(3,5-diméthoxybenzylamino)propylamine 97d**



**Rdt (%)**: 98

**État physique**: poudre marron à beige

**F (°C)**: 205

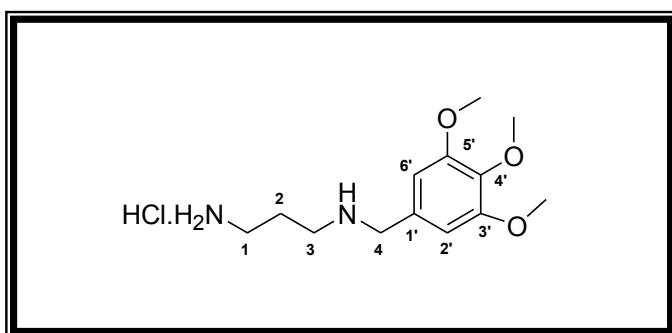
**M (g/mol)**: 260.76

**SMHR, m/z**: masse théorique 225.1603 (trouvée 225.1603 pour C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O)**: δ = 2.04-2.14 (m, 2H, H-2); 3.05-3.18 (m, 4H, H-1, H-3); 3.82 (s, 6H, (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 4.19 (s, 2H, H-4); 6.67 (m, 3H, H-2', H-4', H-6').

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O)**: δ = 23.68 (C-2); 36.54 (C-1); 43.95 (C-3); 51.01 (C-4); 55.54 (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 101.10 (C-4'); 108.13 (C-2', C-6'); 132.78 (C-1'); 160.65 (C-3', C-5').

**Chlorhydrate de [3-(3,4,5-diméthoxybenzylamino)propylamine 97e**



**Rdt (%)**: 87

**État physique**: poudre brune

**F (°C)**: 200

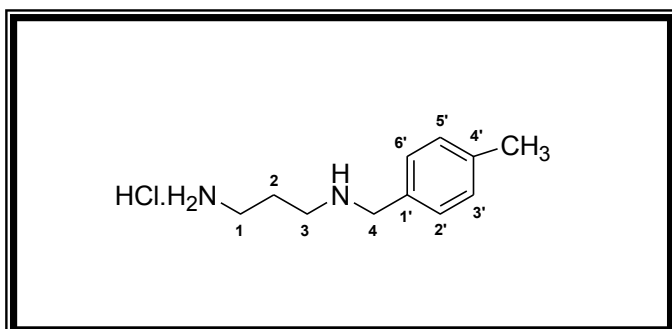
**M (g/mol)**: 290.79

**SMHR, m/z**: masse théorique 255.1709 (trouvée 255.1706 pour C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ = 2.01-2.06 (m, 2H, H-2); 2.89-2.94 (m, 4H, H-1, H-3); 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.79 (s, 6H, (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 4.04 (s, 2H, H-4); 7.01 (s, 2H, H-2', H-6'); 8.17 (sl, 3H, NH<sub>2</sub>, HCl); 9.59 (sl, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ = 23.65 (C-2); 36.17 (C-1); 43.45 (C-3); 50.26 (C-4); 56.07 (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 60.06 (OCH<sub>3</sub>); 107.67 (C-2', C-6'); 127.32 (C-1'); 137.63 (C-4'); 152.83 (C-3', C-5').

**Chlorhydrate de 3-(4-méthylbenzylamino)propylamine 97f**



**Rdt (%)**: 98

**État physique**: poudre jaune ocre à brun

**F (°C)**: > 250

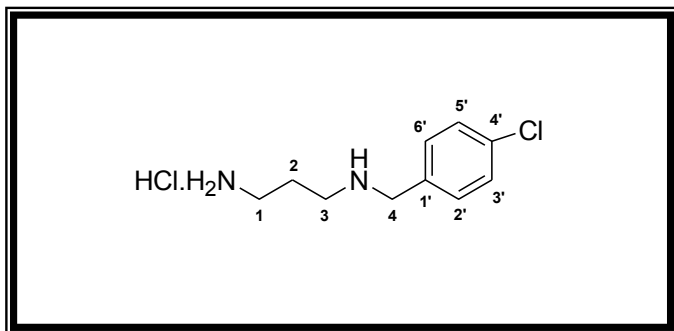
**M (g/mol)**: 214.73

**SMHR,  $m/z$ :** masse théorique 201.1368 (trouvée 201.1366 pour  $C_{11}H_{18}N_2Na$ :  $[M+Na]^+$ ).  
masse théorique 179.1548 (trouvée 179.1547 pour  $C_{11}H_{19}N_2$ :  $[M+H]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 1.99-2.04 (m, 2H, H-2); 2.31 (s, 3H,  $CH_3$ ); 2.87-2.95 (m, 4H, H-1, H-3); 4.05 (s, 2H, H-4); 7.21-7.24 (d, 2H,  $J$  = 7.8 Hz, H-2', H-6'); 7.45-7.46 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz, H-3', H-5'); 8.19 (sl, 3H,  $NH_2$ , HCl); 9.50 (sl, 1H, NH).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 20.87 ( $CH_3$ ); 23.64 (C-2); 36.15 (C-1); 43.47 (C-3); 49.77 (C-4); 128.86 (C-1'); 129.18 (C-2', C-6'); 130.21 (C-3', C-5'); 138.37 (C-4').

### ***Chlorhydrate de 3-(4-chlorobenzylamino)propylamine 97g***



**Rdt (%):** 98

**État physique:** poudre jaune ocre

**F (°C):** > 250

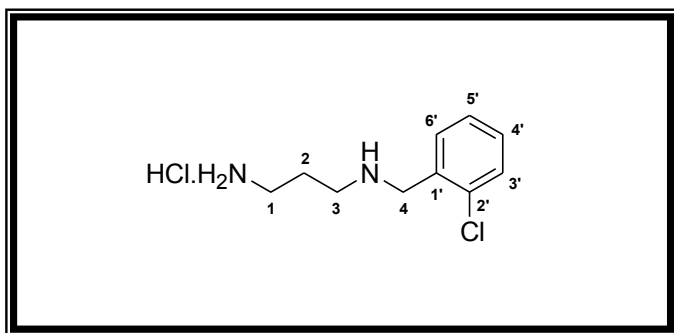
**M (g/mol):** 235.15

**SMHR,  $m/z$ :** masse théorique 199.1002 (trouvée 199.1001 pour  $C_{10}H_{16}N_2^{35}Cl$ :  $[M+H]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 1.99-2.09 (m, 2H, H-2); 2.88-2.98 (m, 4H, H-1, H-3); 4.11 (t, 2H,  $J$  = 5.2 Hz, H-4); 7.48-7.51 (m, 2H, H-2', H-6', Ar); 7.62-7.66 (m, 2H, H-3', H-5', Ar); 8.22 (sl, 3H,  $NH_2$ , HCl); 9.68 (sl, 1H, NH).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 23.61 (C-2); 36.11 (C-1); 43.59 (C-3); 49.16 (C-4); 128.56 (C-3', C-5'); 130.93 (C-4'); 132.23 (C-2', C-6'); 133.68 (C-1').

### ***Chlorhydrate de [3-(2-chlorobenzylamino)propylamine 97h***



**Rdt (%):** 94

**État physique:** poudre jaune ocre à brun

**F (°C):** 177

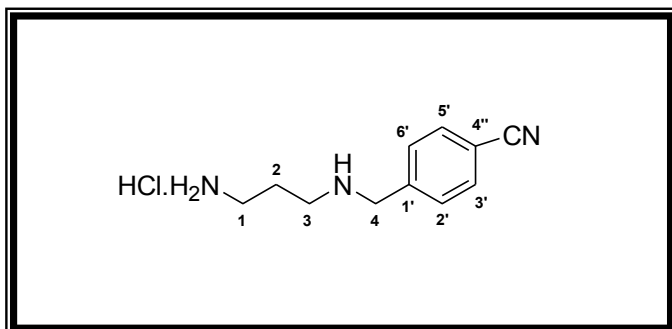
**M (g/mol):** 235.15

**SMHR,  $m/z$ :** masse théorique 199.1002 (trouvée 199.1002 pour  $C_{10}H_{16}N_2^{35}Cl$ :  $[M+H]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 2.03-2.13 (m, 2H, H-2); 2.87-2.92 (m, 2H, H-1); 3.08 (m, 2H, H-3); 4.24 (t, 2H,  $J$  = 5.1 Hz, H-4); 7.40-7.85 (m, 4H, H-3', H-4', H-5', H-6'); 8.23 (sl, 3H,  $NH_2$ , HCl); 9.77 (sl, 1H, NH).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 23.61 (C-2); 36.10 (C-1); 43.11 (C-3); 46.97 (C-4); 127.53 (C-5'); 129.58 (C-4'); 129.81 (C-3'); 130.83 (C-6'); 132.04 (C-2'); 133.55 (C-1').

### Chlorhydrate de [3-(4-cyanobenzylamino)propylamine 97i



Rdt (%): 98

État physique: poudre orange ocre

F (°C): 224-226

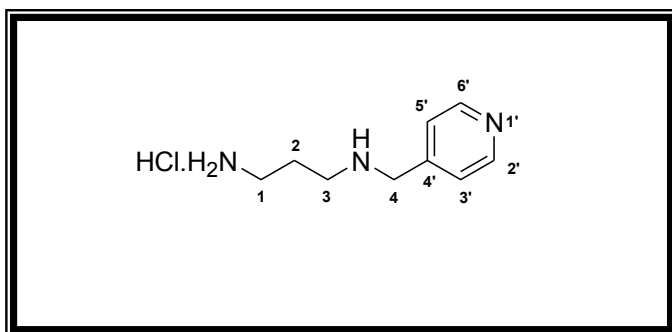
M (g/mol): 225.72

SMHR, *m/z*: masse théorique 190.1344 (trouvée 190.1345 pour C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 2.04-2.15 (m, 2H, H-2); 3.07-3.25 (m, 4H, H-1, H-3); 4.36 (s, 2H, H-4); 7.63-7.66 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-2', H-6'); 7.85-7.88 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-3', H-5').

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 23.68 (C-2); 36.49 (C-1); 44.33 (C-3); 50.58 (C-4); 112.37 (C-4'); 118.89 (CN); 130.40 (C-2', C-6'); 133.19 (C-3', C-5'); 135.79 (C-1').

### Chlorhydrate de 3-[(pyridin-4-yl)méthylamino]propylamine 97j



Rdt (%): 98

État physique: poudre orange clair

F (°C): > 250

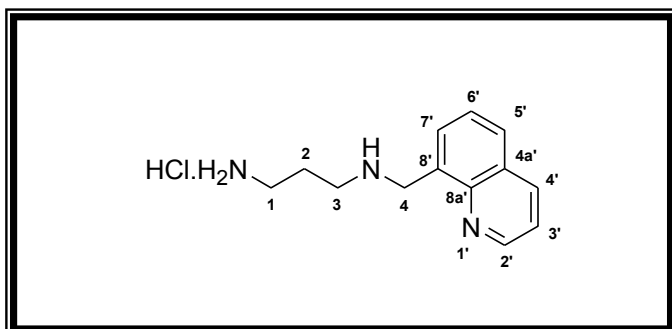
M (g/mol): 201.7

SMHR, *m/z*: masse théorique 166.13442 (trouvée 166.1344 pour C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.87-2.11 (m, 2H, H-2); 2.85-2.94 (m, 2H, H-1); 3.07 (m, 2H, H-3); 4.27 (sl, 3H, NH<sub>2</sub>, HCl); 4.42 (s, 2H, H-4); 8.19-8.21 (d, 2H, *J* = 6.4 Hz, H-3', H-5'); 8.93-8.95 (d, 2H, *J* = 6.4 Hz, H-2', H-6'); 10.30 (sl, 1H, NH).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 23.57 (C-2); 36.08 (C-1); 44.12 (C-3); 48.44 (C-4); 127.00 (C-3', C-5'); 143.41 (C-2', C-6'); 149.46 (C-4').

### Chlorhydrate de 3-[(quinolin-8-yl)méthylamino]propylamine 97k



Rdt (%): 98

État physique: poudre marron foncé

F (°C): 204

M (g/mol): 251.76

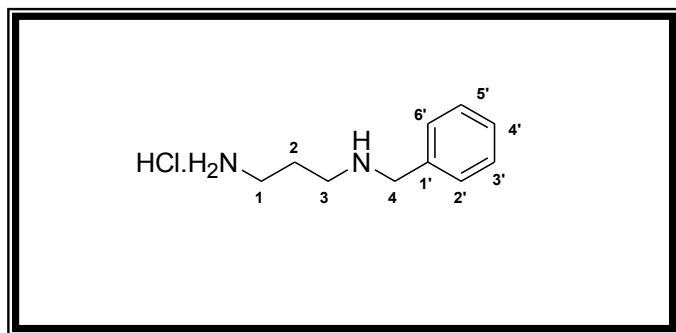
SMHR, *m/z*: masse théorique 238.1320 (trouvée 238.1323 pour C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>Na: [M+Na]<sup>+</sup>).



**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 2.04-2.14 (m, 2H, H-2); 2.87-2.92 (m, 2H, H-1); 3.14 (m, 2H, H-3); 4.76 (t, 2H, *J* = 4.9 Hz, H-4); 7.70-7.76 (m, 2H, H-3', H-6', Ar); 8.11-8.16 (m, 2H, H-5', H-7', Ar); 8.24 (sl, 3H, NH<sub>2</sub>, HCl); 8.59-8.62 (dd, 1H, *J* = 1.6, 8.3 Hz, H-4', Ar); 9.05-9.07 (dd, 1H, *J* = 1.6, 4.4 Hz, H-2', Ar); 9.55 (sl, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 23.68 (C-2); 36.23 (C-1); 44.22 (C-3); 46.02 (C-4); 122.26 (C-3'); 126.84 (C-5'); 128.18 (C-6'); 128.85 (C-4a'); 129.83 (C-7'); 132.70 (C-8'); 138.52 (C-4'); 144.46 (C-8a'); 149.98 (C-2').

### Chlorhydrate de 3-benzylaminopropylamine 971



**Rdt (%)**: 80

**État physique**: poudre orange ocre

**F (°C)**: > 250

**M (g/mol)**: 200.71

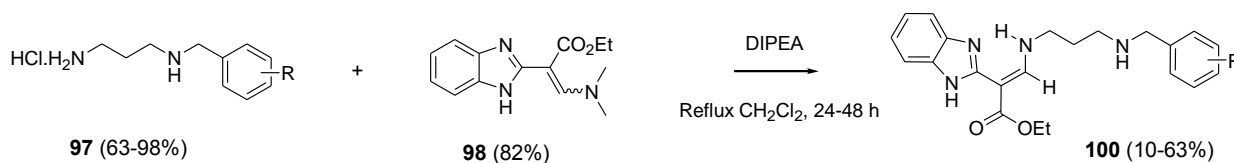
**SMHR, *m/z***: masse théorique 165.1392 (trouvée 165.139 pour C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 2.00-2.05 (m, 2H, H-2); 2.87-2.99 (m, 4H, H-1, H-3); 4.11 (t, 2H, *J* = 5.4 Hz, H-4); 7.40-7.59 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'); 8.16 (sl, 3H, NH<sub>2</sub>, HCl); 9.46 (sl, 1H, NH).

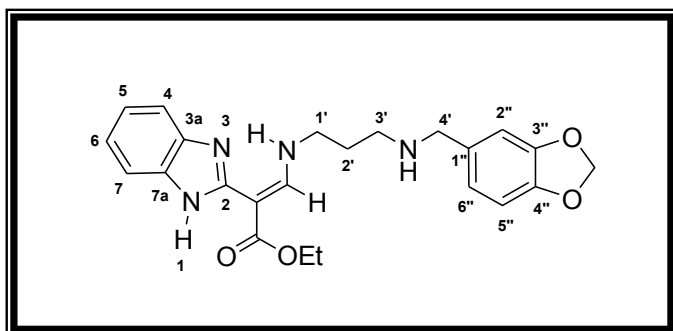
**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 23.76 (C-2); 36.31 (C-1); 43.88 (C-3); 50.24 (C-4); 128.82 (C-2', C-6'); 129.13 (C-4'); 130.32 (C-3', C-5'); 132.00 (C-1').

### III.5.2.4 Synthèse d'une nouvelle famille de benzimidazoles

À une solution de chlorhydrate de 3-(arylméthylamino)propylamine (0.2 mmol; 1 éq) dans du dichlorométhane de qualité HPLC (10 mL) sous agitation magnétique (0.5-1 h, 500 rpm), une solution de *N,N*-diisopropyléthylamine (0.028 g; 0.22 mmol; 1.075 éq) dans du dichlorométhane de qualité HPLC (6 mL) est ajoutée goutte à goutte (15-20 min). Après 1-2 h d'agitation à température ambiante, l'on y ajoute, le 3-diméthylamino-2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle (0.052 g; 0.2 mmol; 1 éq) et le mélange réactionnel est porté au reflux du dichlorométhane pendant 24-48 h. La solution jaune à jaune-orangé obtenue est filtrée sur verre fritté de porosité N°4 et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide partiel. Au résidu d'évaporation, on ajoute un solvant approprié à la précipitation du résidu. La suspension résultante est filtrée et lavée avec un solvant (5-30 x 1 mL) ou mis au reflux du solvant de précipitation puis filtrée pour obtenir le produit escompté sous forme de sel pulvérulent. Le produit purifié est séché à l'étuve (60°C) pendant 2-6 h (Voir **Tableau 11, pp 207-208**).



**{3-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylméthyl)amino]propylamino}-2-(1H-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle 100a**



**Rdt (%)**: 42

**État physique**: poudre jaune

**F (°C)**: 206

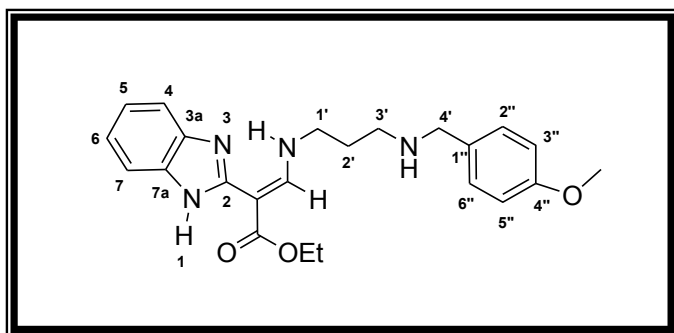
**M (g/mol)**: 422.48

**SMHR, m/z**: masse théorique 423.2032 (trouvée 423.2036 pour  $C_{23}H_{27}N_4O_4$ :  $[M+H]^+$ );  
masse théorique 445.1852 (trouvée 445.1827 pour  $C_{23}H_{26}N_4O_4Na$ :  $[M+Na]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 1.30 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz,  $CH_2CH_3$ ); 1.98-2.03 (m, 2H, H-2'); 2.91-2.96 (m, 2H, H-3'); 3.60 (t, 2H,  $J$  = 6.4 Hz, H-1'); 4.06 (s, 2H, H-4'); 4.21-4.28 (q, 2H,  $J$  = 7.0 Hz,  $CH_2CH_3$ ); 6.02 (s, 2H,  $OCH_2O$ ); 6.91-6.93 (d, 1H,  $J$  = 7.9 Hz, H-5'', Ar); 6.99-7.03 (dd, 1H,  $J$  = 1.4, 8.0 Hz, H-6'', Ar); 7.07-7.13 (m, 2H, H-5, H-6, Ar); 7.17 (d, 1H,  $J$  = 1.3 Hz, H-2'', Ar); 7.48-7.57 (m, 2H, H-4, H-7, Ar); 8.12 (s, 1H, C=CH); 9.15 (sl, 1H, NH); 10.80 (sl, 1H, NH); 11.81 (s, 1H, NH).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 14.64 ( $CH_2CH_3$ ); 27.43 (C-2'); 43.54 (C-3'); 45.68 (C-1'); 49.71 (C-4'); 59.13 ( $CH_2CH_3$ ); 86.11 (C=CH); 101.31 ( $OCH_2O$ ); 108.28 (C-2''); 110.25 (C-5''); 120.99 (C-4, C-7); 124.08 (C-6''); 125.56 (C-5, C-6); 132.55 (C-1''); 141.63 (C-3a, C-7a); 147.33 (C-4''); 147.67 (C-3''); 151.79 (C-2); 153.85 (C=CH); 166.59 (COOEt).

**2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-[3-(4-méthoxybenzylamino)propylamino]acrylate d'éthyle 100b**



**Rdt (%)**: 38

**État physique**: poudre jaune-orangé ocre

**F (°C)**: 183

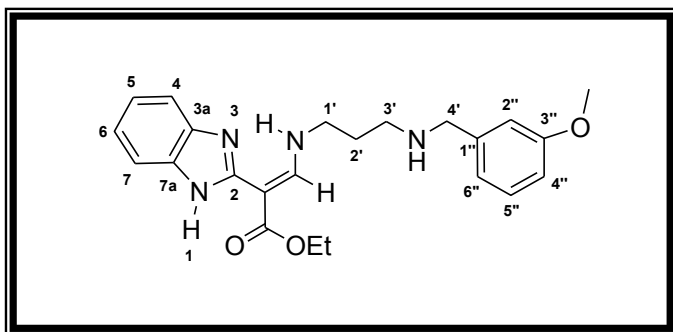
**M (g/mol)**: 408.49

**SMHR, m/z**: masse théorique 409.2234 (trouvée 409.2236 pour  $C_{23}H_{29}N_4O_3$ :  $[M+H]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 1.30 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz,  $CH_2CH_3$ ); 1.96-2.01 (m, 2H, H-2'); 2.92-2.97 (m, 2H, H-3'); 3.61 (t, 2H,  $J$  = 6.7 Hz, H-1'); 3.73 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 4.09 (s, 2H, H-4'); 4.21-4.28 (q, 2H,  $J$  = 7.1 Hz,  $CH_2CH_3$ ); 6.93-6.96 (d, 2H,  $J$  = 8.7 Hz, H-3'', H-5''); 7.09-7.12 (dd, 2H,  $J$  = 3.1, 5.9 Hz, H-5, H-6); 7.42-7.45 (d, 2H,  $J$  = 8.6 Hz, H-2'', H-6''); 7.45-7.58 (m, 2H, H-4, H-7); 8.11 (s, 1H, C=CH); 8.85 (sl, 1H, NH); 10.80 (sl, 1H, NH); 11.82 (s, 1H, NH).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 14.66 ( $CH_2CH_3$ ); 27.38 (C-2'); 43.47 (C-3'); 45.71 (C-1'); 49.34 (C-4'); 55.18 ( $OCH_3$ ); 59.15 ( $CH_2CH_3$ ); 86.10 (C=CH); 111.50 (C-4, C-7); 113.96 (C-3'', C-5''); 121.09 (C-1''); 123.87 (C-5, C-6); 131.64 (C-2'', C-6''); 142.26 (C-3a, C-7a); 151.80 (C-2); 153.89 (C=CH); 159.66 (C-4''); 166.60 (COOEt).

**2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-[3-(3-méthoxybenzylamino)propylamino]acrylate d'éthyle 100c**



**Rdt (%)**: 34

**État physique**: poudre orange ocre

**F (°C)**: 150

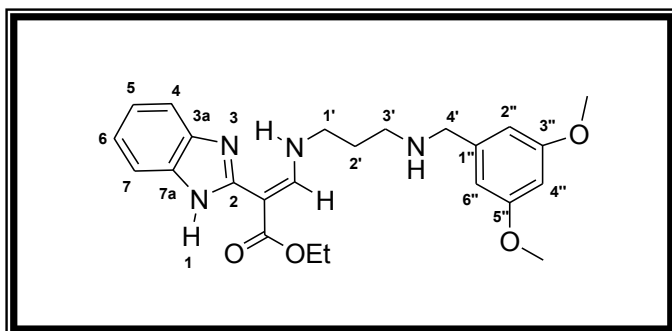
**M (g/mol)**: 408.49

**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 409.224 (trouvée 409.2244 pour  $C_{23}H_{29}N_4O_3$ :  $[M+H]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 1.30 (t, 3H,  $J$  = 7.0 Hz,  $CH_2CH_3$ ); 1.99-2.04 (m, 2H, H-2'); 2.98 (m, 2H, H-3'); 3.61 (t, 2H,  $J$  = 6.6 Hz, H-1'); 3.76 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 4.14 (s, 2H, H-4'); 4.21-4.28 (q, 2H,  $J$  = 7.0 Hz,  $CH_2CH_3$ ); 6.95-6.98 (dd, 1H,  $J$  = 1.9, 8.3 Hz, H-4'', Ar); 7.08-7.11 (m, 2H, H-5, H-6); 7.19 (s, 1H, H-2''); 7.32 (t, 1H,  $J$  = 7.8 Hz, H-5''); 7.50-7.56 (d, 2H,  $J$  = 18.9 Hz, H-4, H-7); 8.12 (s, 1H, C=CH); 8.48 (d, 1H,  $J$  = 4.5 Hz, H-6'', Ar); 9.19 (sl, 1H, NH); 10.81 (sl, 1H, NH); 11.82 (s, 1H, NH).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 14.69 ( $CH_2CH_3$ ); 27.43 (C-2'); 43.88 (C-3'); 45.74 (C-1'); 49.88 (C-4'); 55.24 ( $OCH_3$ ); 59.18 ( $CH_2CH_3$ ); 86.11 (C=CH); 114.50 (C-4''); 115.52 (C-2''); 121.05 (C-4, C-7); 122.06 (C-6''); 129.81 (C-5, C-6); 132.55 (C-5''); 133.51 (C-1''); 141.69 (C-3a, C-7a); 151.82 (C-2); 153.91 (C=CH); 159.35 (C-3''); 166.63 (COOEt).

**2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-[3-(3,5-diméthoxybenzylamino)propylamino]acrylate d'éthyle 100d**



**Rdt (%)**: 10

**État physique**: poudre jaune ocre

**F (°C)**: 166-167

**M (g/mol)**: 438.52

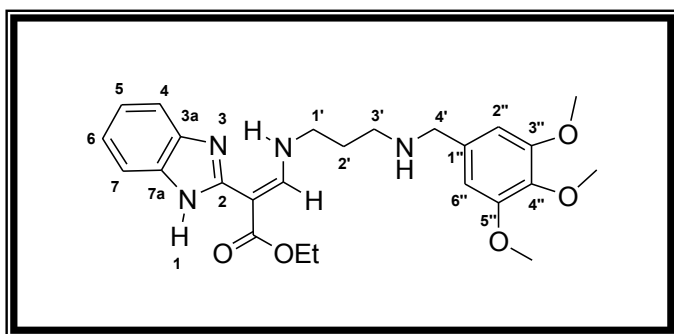
**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 439.2340 (trouvée 439.2343 pour  $C_{24}H_{31}N_4O_4$ :  $[M+H]^+$ ).

masse théorique 461.2159 (trouvée 461.2156 pour  $C_{24}H_{30}N_4O_4Na$ :  $[M+Na]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 1.30 (t, 3H,  $J$  = 7.0 Hz,  $CH_2CH_3$ ); 2.00-2.04 (m, 2H, H-2'); 2.96-3.00 (m, 2H, H-3'); 3.61 (t, 2H,  $J$  = 6.5 Hz, H-1'); 3.74 (s, 6H, ( $OCH_3$ ) $_2$ ); 4.09 (s, 2H, H-4'); 4.21-4.28 (q, 2H,  $J$  = 7.1 Hz,  $CH_2CH_3$ ); 6.52 (t, 1H,  $J$  = 2.2 Hz, H-4'', Ar); 6.75-6.76 (d, 2H,  $J$  = 2.2 Hz, H-2'', H-6''); 7.07-7.13 (m, 2H, H-5, H-6, Ar); 7.50-7.55 (d, 2H,  $J$  = 15.7 Hz, H-4, H-7); 8.12 (s, 1H, C=CH); 9.17 (sl, 1H, NH); 10.79 (sl, 1H, NH); 11.80 (s, 1H, NH).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 14.65 ( $CH_2CH_3$ ); 27.43 (C-2'); 43.96 (C-3'); 45.68 (C-1'); 50.03 (C-4'); 55.36 ( $OCH_3$ ) $_2$ ; 59.15 ( $CH_2CH_3$ ); 86.15 (C=CH); 100.45 (C-4''); 107.83 (C-2'', C-6''); 121.06 (C-4, C-7); 129.83 (C-5, C-6); 134.06 (C-1''); 143.88 (C-3a, C-7a); 151.79 (C-2); 153.85 (C=CH); 160.60 (C-3'', C-5''); 166.60 (COOEt).

**2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-[3-(3,4,5-triméthoxybenzylamino)propylamino]acrylate d'éthyle 100e**



**Rdt (%)**: 15

**État physique**: poudre jaune ocre

**F (°C)**: 191

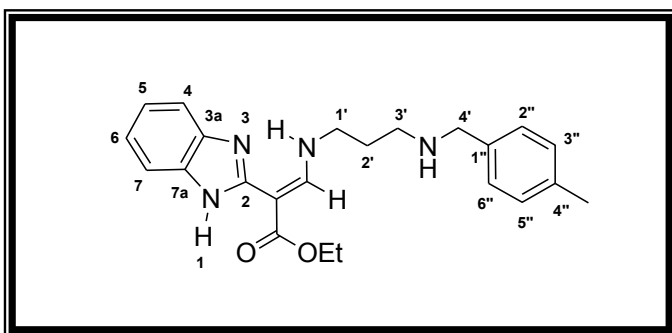
**M (g/mol)**: 468.55

**SMHR, m/z**: masse théorique 469.2451 (trouvée 469.2450 pour  $C_{25}H_{33}N_4O_5$ :  $[M+H]^+$ );  
masse théorique 491.2270 (trouvée 491.2285 pour  $C_{25}H_{32}N_4O_5Na$ :  $[M+Na]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 1.30 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz,  $CH_2CH_3$ ); 1.96-2.05 (m, 2H, H-2'); 2.98 (t, 2H,  $J$  = 8.1 Hz, H-3'); 3.60-3.62 (m, 2H, H-1'); 3.64 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 3.78 (s, 6H,  $(OCH_3)_2$ ); 4.08 (s, 2H, H-4'); 4.21-4.28 (q, 2H,  $J$  = 7.1 Hz,  $CH_2CH_3$ ); 6.89 (s, 2H, H-2'', H-6''); 7.07-7.13 (m, 2H, H-5, H-6, Ar); 7.47-7.58 (m, 2H, H-4, H-7, Ar); 8.12 (s, 1H, C=CH); 8.97 (sl, 1H, NH); 10.78 (sl, 1H, NH); 11.82 (s, 1H, NH).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 14.65 ( $CH_2CH_3$ ); 27.51 (C-2'); 43.93 (C-3'); 45.74 (C-1'); 50.34 (C-4'); 56.01 ( $OCH_3$ )<sub>2</sub>; 59.16 ( $OCH_3$ ); 60.04 ( $CH_2CH_3$ ); 86.14 (C=CH); 107.40 (C-2'', C-6''); 111.53 (C-4, C-7); 121.03 (C-5, C-6); 127.64 (C-1''); 137.71 (C-4''); 141.64 (C-3a, C-7a); 151.81 (C-2); 152.88 (C-3'', C-5''); 153.88 (C=CH); 166.62 (COOEt).

**2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-[3-(4-méthylbenzylamino)propylamino]acrylate d'éthyle 100f**



**Rdt (%)**: 48

**État physique**: poudre blanche

**F (°C)**: 206

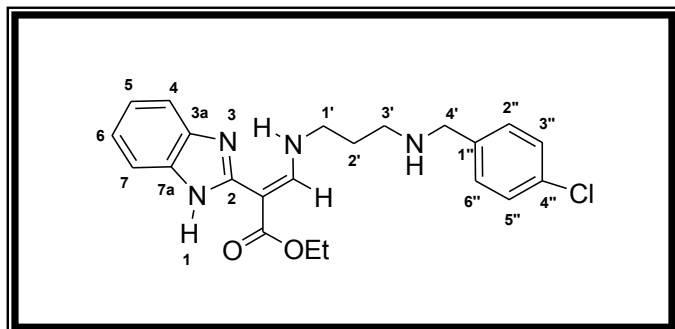
**M (g/mol)**: 392.49

**SMHR, m/z**: masse théorique 393.2290 (trouvée 393.2289 pour  $C_{23}H_{29}N_4O_2$ :  $[M+H]^+$ );  
masse théorique 415.2110 (trouvée 415.2110 pour  $C_{23}H_{28}N_4O_2Na$ :  $[M+Na]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 1.36 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz,  $CH_2CH_3$ ); 2.21 (s, 3H,  $CH_3$ ); 2.27 (t, 2H,  $J$  = 7.6 Hz, H-2'); 2.87-2.92 (m, 2H, H-3'); 3.51 (t, 2H,  $J$  = 6.7 Hz, H-1'); 3.96 (s, 2H, H-4'); 4.23-4.30 (q, 2H,  $J$  = 7.1 Hz,  $CH_2CH_3$ ); 7.09-7.10 (d, 2H,  $J$  = 7.9 Hz, H-2'', H-6''); 7.13-7.19 (m, 2H, H-4, H-7); 7.38-7.40 (d, 2H,  $J$  = 8 Hz, H-5, H-6); 7.51-7.55 (m, 2H, 2 x NH); 7.94 (s, 1H, C=CH); 11.08 (sl, 1H, NH).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 14.71 ( $CH_2CH_3$ ); 20.86 ( $CH_3$ ); 27.42 (C-2'); 43.63 (C-3'); 45.75 (C-1'); 49.62 (C-4'); 59.21 ( $CH_2CH_3$ ); 86.13 (C=CH); 111.55 (C-4, C-7); 116.72 (C-5, C-6); 121.13 (C-1''); 129.03 (C-2''); 129.22 (C-6''); 130.12 (C-3''); 132.60 (C-5''); 138.37 (C-4''); 141.68 (C-3a, C-7a); 151.85 (C-2); 153.95 (C=CH); 166.66 (COOEt).

**2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-[3-(4-chlorobenzylamino)propylamino]acrylate d'éthyle 100g**



**Rdt (%)**: 36

**État physique**: poudre orange

**F (°C)**: 178-179

**M (g/mol)**: 412.91

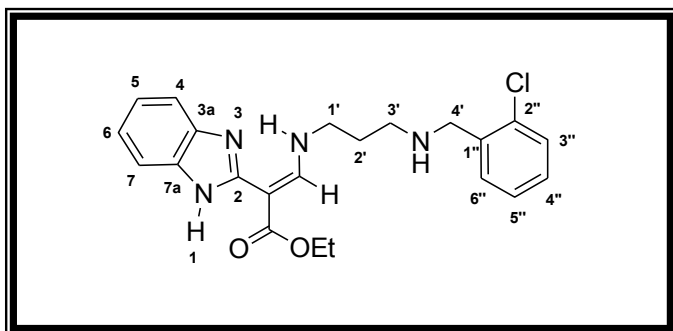
**SMHR, m/z**: masse théorique 413.1744 (trouvée 413.1742 pour  $C_{22}H_{26}N_4O_2^{35}Cl$ :  $[M+H]^+$ ).

masse théorique 435.1564 (trouvée 435.1563 pour  $C_{22}H_{25}N_4O_2^{35}ClNa$ :  $[M+Na]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 1.30 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz,  $CH_2CH_3$ ); 2.00-2.05 (m, 2H, H-2'); 2.94-2.96 (m, 2H, H-3'); 3.61 (t, 2H,  $J$  = 6.7 Hz, H-1'); 4.15 (s, 2H, H-4'); 4.21-4.28 (q, 2H,  $J$  = 7.1 Hz,  $CH_2CH_3$ ); 7.07-7.13 (m, 2H, H-5, H-6, Ar); 7.46-7.61 (m, 6H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6'', H-4, H-7); 8.12 (s, 1H, C=CH); 9.27 (sl, 1H, NH); 10.79 (sl, 1H, NH); 11.79 (sl, 1H, NH).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 14.63 ( $CH_2CH_3$ ); 27.46 (C-2'); 43.90 (C-3'); 45.69 (C-1'); 49.17 (C-4'); 59.13 ( $CH_2CH_3$ ); 86.12 (C=CH); 121.01 (C-4, C-5, C-6, C-7); 128.57 (C-3'', C-5''); 131.31 (C-4''); 131.97 (C-2'', C-6''); 133.62 (C-1''); 141.69 (C-3a, C-7a); 151.78 (C-2); 153.84 (C=CH); 166.59 (COOEt).

**2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-[3-(2-chlorobenzylamino)propylamino]acrylate d'éthyle 100h**



**Rdt (%)**: 45

**État physique**: poudre orange ocre

**F (°C)**: 206

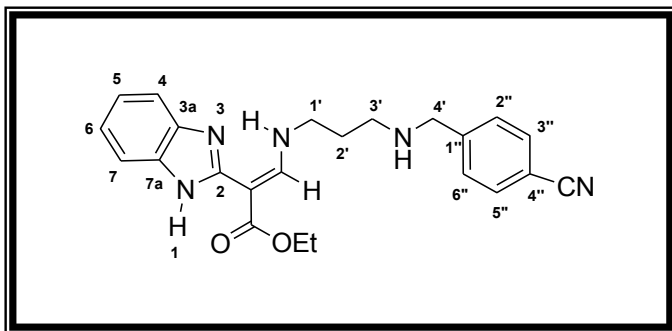
**M (g/mol)**: 412.91

**SMHR, m/z**: masse théorique 413.1744 (trouvée 413.1747 pour  $C_{22}H_{26}N_4O_2^{35}Cl$ :  $[M+H]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 1.30 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz,  $CH_2CH_3$ ); 2.03-2.05 (m, 2H, H-2'); 3.03-3.08 (m, 2H, H-3'); 3.63 (t, 2H,  $J$  = 6.6 Hz, H-1'); 4.20-4.25 (m, 2H,  $CH_2CH_3$ ); 4.28 (s, 2H, H-4'); 7.07-7.12 (m, 2H, H-5, H-6); 7.38-7.77 (m, 6H, H-3'', H-4'', H-5'', H-6'', H-4, H-7); 8.13 (s, 1H, C=CH); 9.42 (sl, 1H, NH); 10.81 (sl, 1H, NH); 11.83 (sl, 1H, NH).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 14.70 ( $CH_2CH_3$ ); 27.54 (C-2'); 44.46 (C-3'); 45.74 (C-1'); 47.17 (C-4'); 59.19 ( $CH_2CH_3$ ); 86.13 (C=CH); 121.07 (C-4, C-5, C-6, C-7); 127.60 (C-5''); 129.66 (C-4''); 130.18 (C-3''); 130.87 (C-6''); 131.98 (C-2''); 133.60 (C-1''); 141.78 (C-3a, C-7a); 151.84 (C-2); 153.94 (C=CH); 166.64 (COOEt).

**2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-[3-(4-cyanobenzylamino)propylamino]acrylate d'éthyle 100i**



**Rdt (%)**: 31

**État physique**: poudre jaune-orangé ocre

**F (°C)**: 186-188

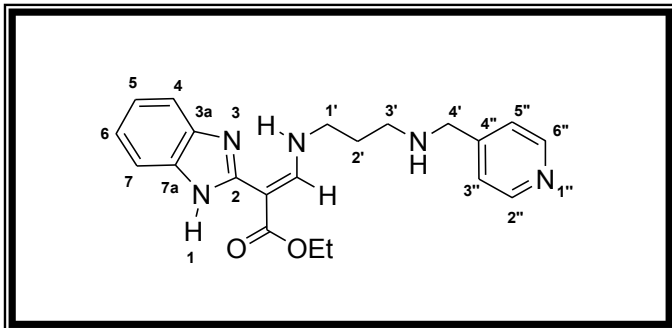
**M (g/mol)**: 403.48

**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 426.1906 (trouvée 426.1911 pour  $C_{23}H_{25}N_5O_2Na$ :  $[M+Na]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 1.30 (t, 3H,  $J$  = 7.0 Hz,  $CH_2CH_3$ ); 2.01-2.06 (m, 2H, H-2'); 2.98-3.02 (m, 2H, H-3'); 3.62 (t, 2H,  $J$  = 6.2 Hz, H-1'); 4.21-4.25 (m, 2H,  $CH_2CH_3$ ); 4.27 (s, 2H, H-4'); 7.09-7.65 (m, 4H, H-4, H-5, H-6, H-7); 7.76-7.92 (m, 4H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''); 8.12 (s, 1H, C=CH); 9.45 (sl, 1H, NH); 10.73 (sl, 1H, NH); 11.82 (sl, 1H, NH).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 14.66 ( $CH_2CH_3$ ); 27.41 (C-2'); 44.17 (C-3'); 45.66 (C-1'); 49.33 (C-4'); 59.16 ( $CH_2CH_3$ ); 86.14 (C=CH); 111.63 (C-4''); 118.51 (CN); 121.06 (C-4, C-5, C-6, C-7); 130.93 (C-2'', C-6''); 132.50 (C-3'', C-5''); 137.61 (C-1''); 143.75 (C-3a, C-7a); 151.77 (C-2); 153.87 (C=CH); 166.60 (COOEt).

**2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-{3-[(pyridin-4-yl)méthylamino]propylamino}acrylate d'éthyle 100j**



**Rdt (%)**: 12

**État physique**: poudre jaune ocre

**F (°C)**: 236

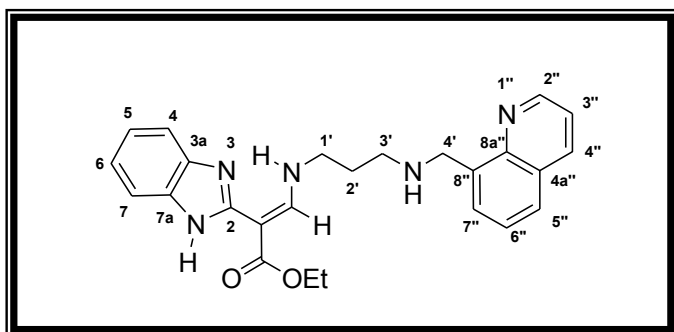
**M (g/mol)**: 379.46

**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 380.2086 (trouvée 380.2088 pour  $C_{21}H_{26}N_5O_2$ :  $[M+H]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 1.30 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz,  $CH_2CH_3$ ); 1.85-1.95 (m, 2H, H-2'); 2.01-2.06 (m, 2H, H-3'); 2.88 (t, 2H,  $J$  = 7.2 Hz, H-1'); 4.17 (s, 2H, H-4'); 4.21-4.25 (m, 2H,  $CH_2CH_3$ ); 7.09-7.62 (m, 4H, H-4, H-5, H-6, H-7); 8.12 (s, 1H, C=CH); 8.59-8.64 (m, 4H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''); 9.70 (sl, 1H, NH); 11.71 (sl, 1H, NH); 13.35 (sl, 1H, NH).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 14.64 ( $CH_2CH_3$ ); 25.08 (C-2'); 36.14 (C-3'); 44.01 (C-1'); 48.76 (C-4'); 57.85 ( $CH_2CH_3$ ); 86.16 (C=CH); 121.05 (C-4, C-7); 124.43 (C-5, C-6); 124.53 (C-3'', C-5''); 140.84 (C-3a, C-7a); 140.97 (C-4''); 149.87 (C-2'', C-6''); 150.27 (C-2); 153.86 (C=CH); 166.59 (COOEt).

**2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-{3-[(quinolin-8-yl)méthylamino]propylamino}acrylate d'éthyle 100k**



**Rdt (%)**: 63

**État physique**: poudre marron

**F (°C)**: 112

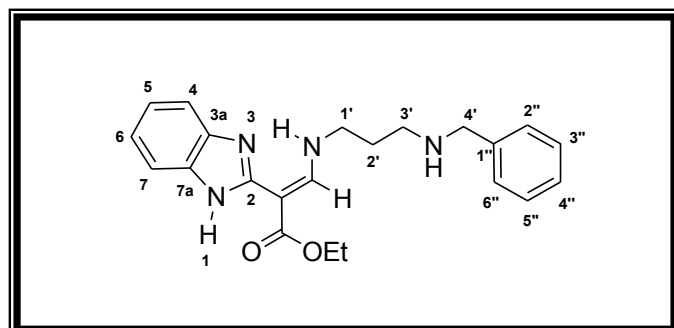
**M (g/mol)**: 429.51

**SMHR, *m/z***: masse théorique 430.2243 (trouvée 430.2246 pour C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**: δ = 1.28 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.91-1.95 (m, 2H, H-2'); 2.89 (t, 2H, *J* = 5.4 Hz, H-3'); 3.61 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, H-1'); 4.19-4.26 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.55 (s, 2H, H-4'); 7.07-7.10 (m, 2H, H-5, H-6); 7.44-7.98 (m, 6H, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6'', H-7''); 8.11 (s, 1H, C=CH); 8.40-8.97 (m, 2H, H-4, H-7); 9.17 (s, 1H, NH); 10.91 (sl, 1H, NH); 11.79 (sl, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**: δ = 14.64 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 28.93 (C-2'); 45.05 (C-3'); 46.18 (C-1'); 47.85 (C-4'); 59.13 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 85.88 (C=CH); 111.44 (C-4, C-7); 116.71 (C-5, C-6); 121.11 (C-3''); 121.80 (C-5''); 126.31 (C-6''); 127.97 (C-4a''); 128.38 (C-7''); 136.80 (C-8''); 141.70 (C-4''); 141.72 (C-3a, C-7a); 145.50 (C-8a''); 150.18 (C-2); 151.93 (C=CH); 153.95 (C-2''); 166.69 (COOEt).

**2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-(3-benzylaminopropylamino)acrylate d'éthyle 100l**



**Rdt (%)**: 61

**État physique**: poudre jaune ocre

**F (°C)**: 234

**M (g/mol)**: 378.47

**SMHR, *m/z***: masse théorique 379.2128 (trouvée 379.2130 pour C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

masse théorique 401.1948 (trouvée 401.1948 pour C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Na: [M+Na]<sup>+</sup>).

masse théorique 417.1687 (trouvée 417.1687 pour C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>K: [M+K]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**: δ = 1.30 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.00-2.05 (m, 2H, H-2'); 2.96-3.01 (m, 2H, H-3'); 3.62 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, H-1'); 4.17 (s, 2H, H-4'); 4.21-4.28 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.07-7.13 (m, 2H, H-2'', H-6''); 7.32-7.63 (m, 7H, H-3'', H-4'', H-5'', H-4, H-5, H-6, H-7); 8.12 (s, 1H, C=CH); 9.23 (sl, 1H, NH); 10.80 (sl, 1H, NH); 11.81 (sl, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**: δ = 14.65 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 27.38 (C-2'); 43.83 (C-3'); 45.70 (C-1'); 49.90 (C-4'); 59.14 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 86.12 (C=CH); 111.49 (C-4); 116.67 (C-7); 121.03 (C-5, C-6); 128.62 (C-2'', C-6''); 128.87 (C-4''); 130.07 (C-3'', C-5''); 132.13 (C-1''); 141.62 (C-3a, C-7a); 151.80 (C-2); 153.87 (C=CH); 166.61 (COOEt).

**Tableau 10:** Récapitulatif des traitements et des rendements des 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-(3-{4-[3-(4-benzylamino)propyl]pipérazin-1-yl}-propylamino)acrylates d'éthyle **99**

Composés	Structures	Masse avant traitement (mg)	Traitement	Masse après traitement (mg)	Rdts (%)
<b>99a</b>		-	Précipitation (2 mL de H <sub>2</sub> O déionisée à 0°C) + lavage et filtration (10 x 2 mL de H <sub>2</sub> O déionisée + 3 x 2 mL d'hexane)	96.8	93
<b>99b</b>		165.1	Précipitation (3 mL de H <sub>2</sub> O déionisée à 0°C) + lavage et filtration (10 x 2 mL de H <sub>2</sub> O déionisée + 10 x 2 mL d'hexane)	32.7	18
<b>99c</b>		175.2	Précipitation (4 mL de H <sub>2</sub> O déionisée à 0°C) + et lavage et filtration (20 x 2 mL de H <sub>2</sub> O déionisée + 20 x 2 mL d'hexane)	33.6	20
<b>99d</b>		285.7	Précipitation (2 mL de H <sub>2</sub> O déionisée à 0°C) + et lavage et filtration (10 x 2 mL de H <sub>2</sub> O déionisée + 10 x 2 mL d'hexane)	156.8	91

**Tableau 11:** Récapitulatif des traitements et des rendements des 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-[3-(benzylamino)propylamino]acrylates d'éthyle **100**

Composés	Structures	Masse avant traitement (mg)	Traitement	Masse après traitement (mg)	Rdts (%)
<b>100a</b>		140.4	Précipitation + reflux (3.5 mL, 500 rpm, 1 h) dans l'acétone + trituration dans l'éther diéthylique (2 mL, TA, 500 rpm, 5.5 h) + filtration (10 x 1 mL d'éther diéthylique)	34.7	42
<b>100b</b>		79.3	Précipitation + reflux (4 mL, 500 rpm, 6 h) dans l'acétone + filtration (8 x 1 mL d'acétone)	21.7	38



<b>100c</b>		94.5	Précipitation (3 mL) + reflux (10 mL, 500 rpm, 4 h) dans l'acétate d'éthyle + filtration (8 x 1 mL d'acétate d'éthyle)	22	34
<b>100d</b>		65.1	Précipitation à 0°C (2 mL d'éther diéthylique + 4 mL d'acétone) + agitation (0°C, 500 rpm, 6 h) + filtration (3 x 1 mL d'acétone)	5	10
<b>100e</b>		85.3	Précipitation (2 mL) + reflux (6 mL, 500 rpm, 13 h) dans l'acétone + filtration (7 x 1 mL d'acétone)	9.8	15
<b>100f</b>		127.3	Précipitation + reflux (4 mL, 500 rpm, 1 h) dans l'acétone+ filtration (10 x 1 mL d'acétone)	57.1	48
<b>100g</b>		131.1	Précipitation (2 mL d'acétone) + filtration (10 x 1 mL d'acétone)	31.6	36
<b>100h</b>		-	Précipitation (2 mL) + reflux (6 mL, 500 rpm, 1 h) dans l'acétone + filtration (6 x 1 mL d'acétone)	29.6	45
<b>100i</b>		113.9	Précipitation (2 mL d'acétone + 2 mL d'éther diéthylique) + agitation (0°C, 500 rpm, 4 h) + filtration (6 x 1 mL d'acétone)	19.3	31
<b>100j</b>		142.2	Précipitation à 0°C (2 mL d'éther diéthylique + 1 mL d'EtOH absolu) + filtration (5 x 1 mL d'EtOH absolu)	10.3	12
<b>100k</b>		145.8	Précipitation (2 mL de H2O déionisée à 0°C) + filtration (30 x 1 mL de H2O déionisée)	35.4	63
<b>100l</b>		153.8	Précipitation + reflux (2 mL, 500 rpm, 1 h) dans l'acétone + filtration (10 x 1 mL d'acétone)	60	61

**CHAPITRE IV**  
**SYNTHÈSE DE PYRAZOLES ET D'IMIDAZOLES**  
**SUBSTITUÉS DERIVÉS DU 3-DIMÉTHYLAMINO-2-(1*H*-**  
**BENZIMIDAZOL-2-YL)ACRYLATE D'ÉTHYLE**

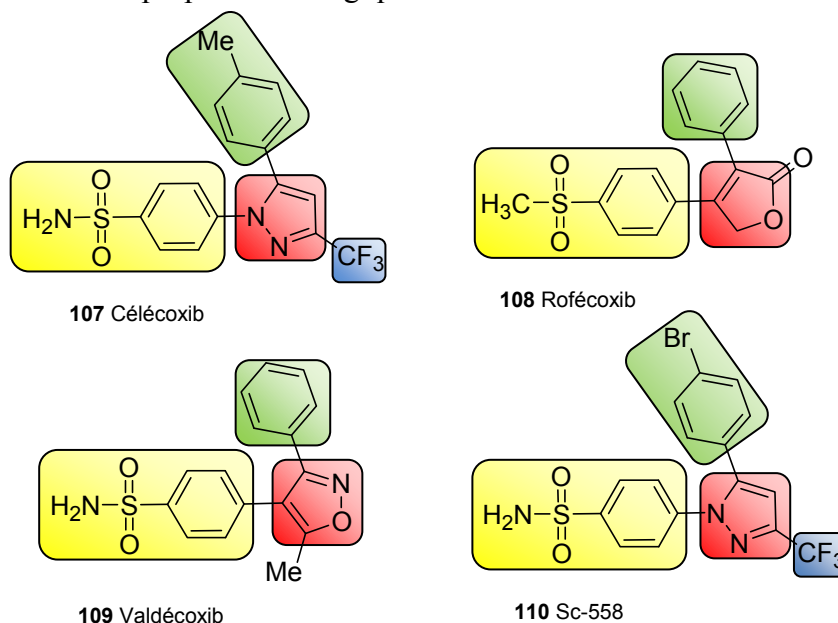


## IV.1 Les pyrazoles

### IV.1.1 Propriétés biologiques des dérivés de pyrazoles

Les pyrazoles sont des inhibiteurs de protéines kinases, de la polymérase NS5B, des récepteurs cervicaux cannabinoïdes\* et des récepteurs métabotropes\* du 5-glutamate. Certains composés ayant le motif pyrazole sont utilisés dans l'industrie agro-alimentaire.<sup>284</sup>

Les pyrazoles sont des éléments clés dans les structures biologiquement actives voire dans les produits pharmaceutiques. Par exemple, le **célécoxib** (*Figure 11*) ou Celebrex<sup>®</sup> est un inhibiteur de la COX-2 et est également un anti-inflammatoire non stéroïdien.<sup>285,284</sup> Ce fait justifie la synthèse de ses analogues qui présentent des propriétés biologiques similaires.<sup>286</sup>



*Figure 11: Analogues du Célécoxib*<sup>286</sup>

Comme le rofécoxib (*Figure 11*), le célécoxib est un médicament de la famille des coxib utilisé essentiellement dans le traitement symptomatique d'affections rhumatismales (arthrose ou arthropathie chronique dégénérative et polyarthrite rhumatoïde). Il est fabriqué par la multinationale Pfizer.

Le **rofécoxib** a été commercialisé sous les noms de Vioxx<sup>®</sup> et Vioxx-Dolor<sup>®</sup>. Il a été introduit en 1999 par la multinationale Merck, et était disponible sur ordonnance en comprimés et en suspension buvable. Il a été retiré du marché et ce, au niveau mondial le 30 septembre 2004 à cause des problèmes liés à un risque accru d'infarctus du myocarde.<sup>286</sup>

Le **valdécoxib** (*Figure 11*) est utilisé dans le traitement de l'ostéoarthrose et des dysménorrhées en plus de l'arthrose rhumatoïde. Il est fabriqué et vendu sous le nom de Bextra par « G.D. Searle and Company ». Il a été approuvé par la FDA, le 20 Novembre 2001, prescrit sous forme de comprimés jusqu'en 2005 et retiré du marché du fait du risque élevé d'une attaque cardiaque et d'un AVC. Par contre, le promédicament parécoxib est disponible dans plusieurs pays.<sup>286,287</sup>

<sup>284</sup> Shao, N.; Chen, T.; Zhang, T.; Zhu, H.; Zheng, Q.; Zou, H. *Tetrahedron* **2014**, 70 (4), 795.

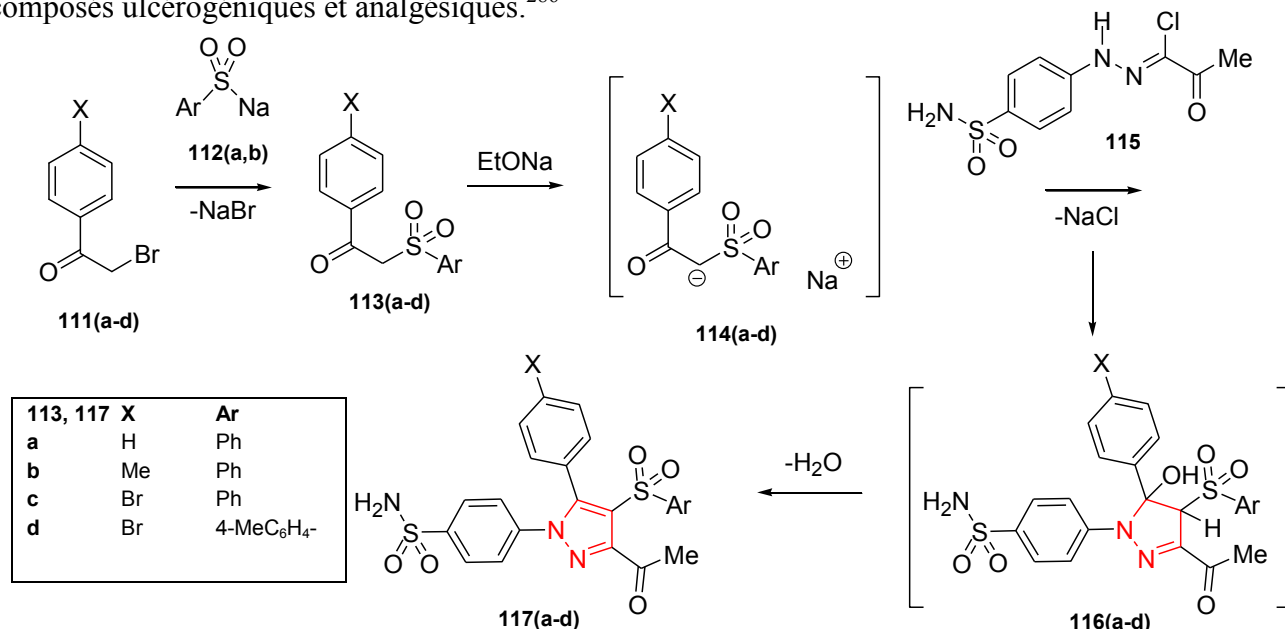
<sup>285</sup> Sun, A.; Ye, J.-H.; Yu, H.; Zhang, W.; Wang, X. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55 (4), 889.

<sup>286</sup> Abdel-Aziz, H. A.; Al-Rashood, K. A.; ElTahir, K. E. H.; Suddek, G. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 80, 416.

<sup>287</sup> [www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org). June 26, 2015.

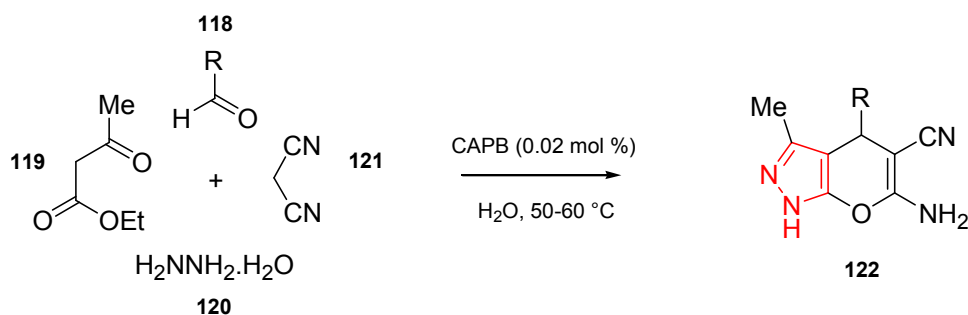
Le **SC-558** (*Figure 11*) est un inhibiteur 1900 fois plus sélectif sur COX-2 que sur COX-1. Il est aussi un agent anti-inflammatoire potentiel.<sup>286</sup>

Abdel-Aziz *et al.* ont aussi synthétisé d'autres analogues du célécoxib en faisant réagir les arylsulfones avec des dérivés de chlorures d'hydrazonoyle et ont obtenu les 4-(3-acétyl-5-aryl-4-(arylsulfonyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzènesulfonamides **117(a-d)** (*Schéma 18*) qui se révèlent être des composés ulcérogéniques et analgésiques.<sup>286</sup>



**Schéma 18:** Synthèse des *N*-benzènesulfonamide-1H-pyrazoles, analogues du SC-588 et du célécoxib<sup>286</sup>

Les pyranopyrazoles sont des composés antimicrobiens, antifongiques, insecticides et anticancéreux.<sup>288</sup> Les dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazoles (*Schéma 19*) ont des propriétés anti-inflammatoires, molluscicides, antimicrobiennes, anticancéreuses, antifongiques, analgésiques, vasodilatatrices, hypotensives, hypoglycémiques et inhibitrices de kinases; ce fait a généré leur point clé dans la chimie médicinale.<sup>289,290</sup>



**Schéma 19:** Synthèse des dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazoles<sup>290</sup>

Les dérivés de pyrazoles continuent d'être développés pour le traitement du système nerveux central et métabolique et pour certains types de cancers. De plus, ils sont biocides, acaricides et herbicides. Parmi les arylpyrazoles, le fluazolate (ou le 1-méthyléthyl 5-[4-bromo-1-méthyl-5-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-chloro-4-fluorobenzoate) et le pyraflufène-éthyle (*Figure 12*) sont deux herbicides qui ciblent la PPO et qui ont été développés et commercialisés en 1990 pour contrôler

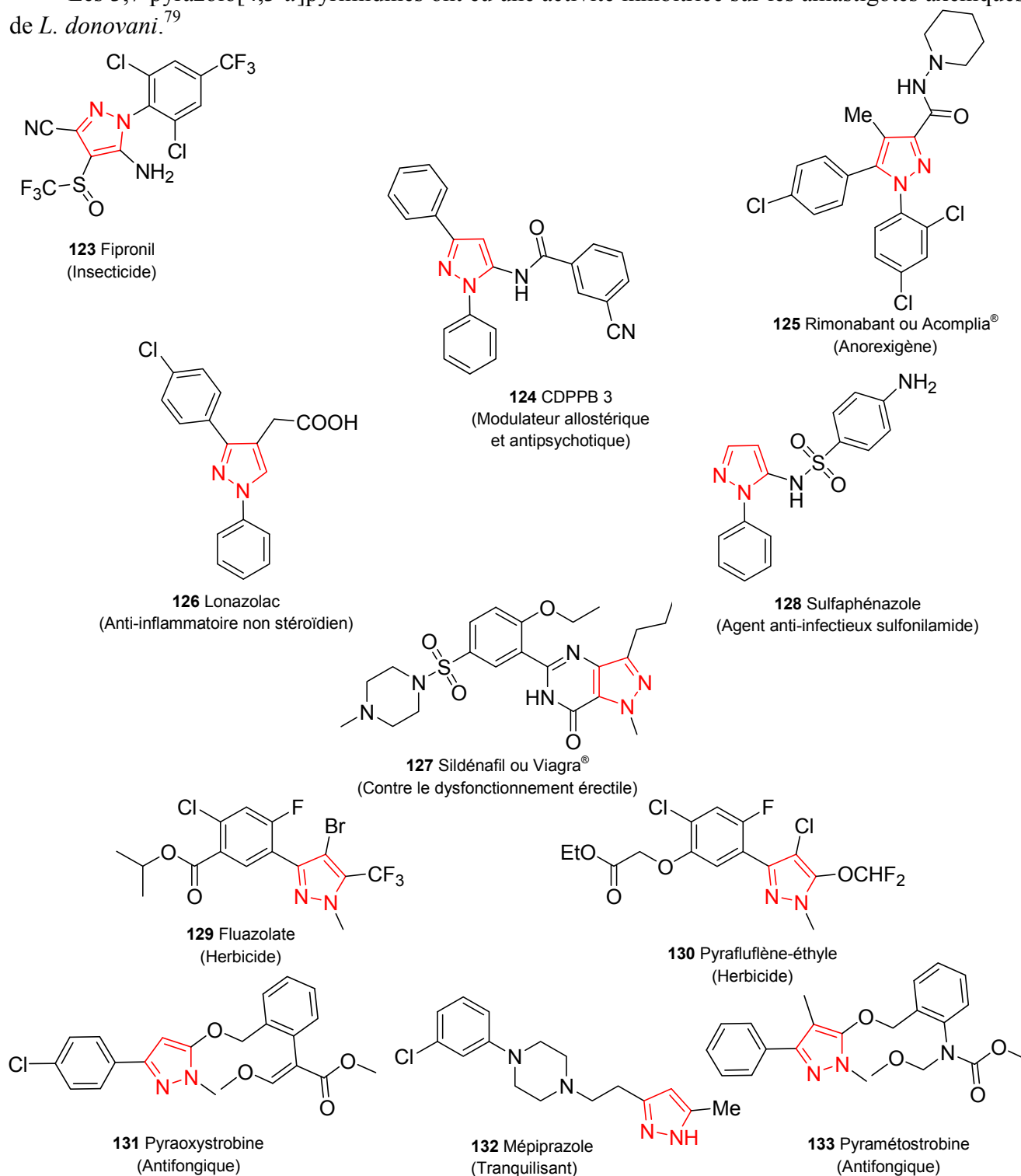
<sup>288</sup> Gein, V. L.; Zamaraeva, T. M.; Slepukhin, P. A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55 (33), 4525.

<sup>289</sup> Tamaddon, F.; Alizadeh, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55 (26), 3588.

<sup>290</sup> Farahi, M.; Karami, B.; Sedighimehr, I.; Tanuraghaj, H. M. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, 25 (12), 1580.

les dicotylédones dans les champs de blé, de coton et de soja. Le 3-pipéridinyl-4-arylpyrazole est reconnu comme un composé « lead » des inhibiteurs de l'ADN gyrase. Sur la base de ce composé, Tanitame *et al.* ont découvert de nouveaux analogues ayant une activité antibactérienne, à la fois contre les souches sensibles et les souches multi-drogues résistantes.<sup>291</sup>

Les 3,7-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidines ont eu une activité inhibitrice sur les amastigotes axéniques\* de *L. donovani*.<sup>79</sup>

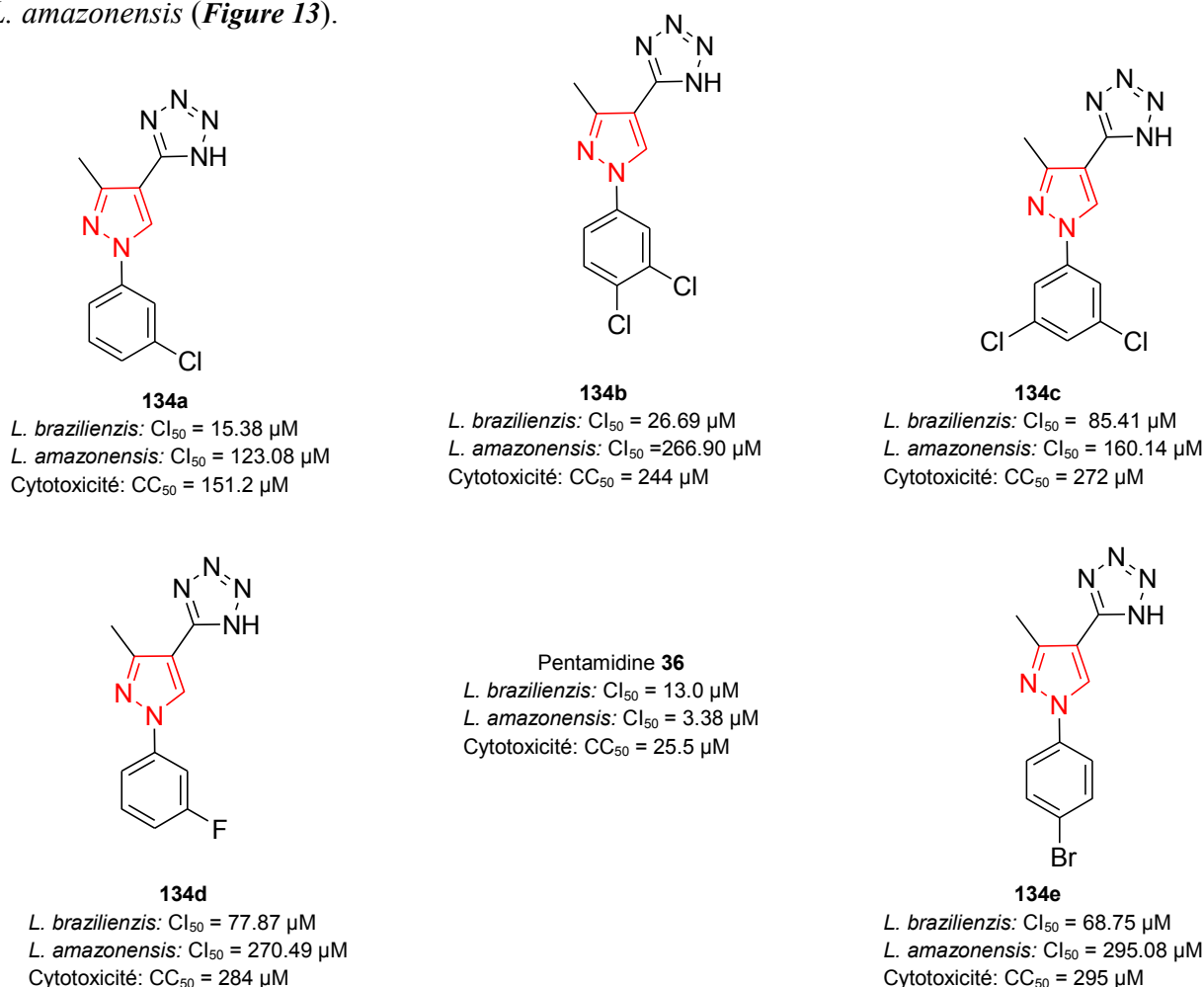


**Figure 12:** Quelques dérivés de pyrazoles biologiquement actifs<sup>284,291,292</sup>

<sup>291</sup> Cheng, H.; Wu, Q.-Y.; Han, F.; Yang, G.-F. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, 25 (5), 705.

<sup>292</sup> Raghunadh, A.; Meruva, S. B.; Mekala, R.; Raghavendra Rao, K.; Krishna, T.; Gangadhara Chary, R.; Vaikunta Rao, L.; Syam Kumar, U. K. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55 (18), 2986.

Faria *et al.* ont démontré l'activité leishmanicide *in vivo* des 5-amino-1-(3,5-dichlorophényl)-4-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-1*H*-pyrazoles sur *L. amazonensis*.<sup>78</sup> De plus, ils ont synthétisé des molécules hybrides pyrazoles-tétrazoles sur la base des résultats prometteurs obtenus avec les azoles tout en conservant le noyau pyrazole dans les structures des molécules cibles. Ainsi, une classe de 5-(1-aryl-3-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-tétrazoles ont été synthétisés et évalués contre *L. braziliensis* et *L. amazonensis* (**Figure 13**).

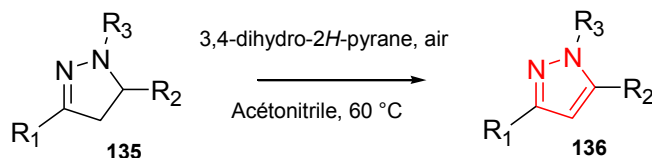


**Figure 13:** Activité antileishmanienne de quelques 5-(1-aryl-3-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-tétrazoles<sup>78</sup>

#### IV.1.2 Quelques travaux antérieurs sur les dérivés de pyrazoles

De façon traditionnelle, la synthèse des pyrazoles se fait par condensation d'un composé 1,3-dicarbonyle ou de synthons diénophiles équivalents avec des dérivés de l'hydrazine.<sup>291</sup>

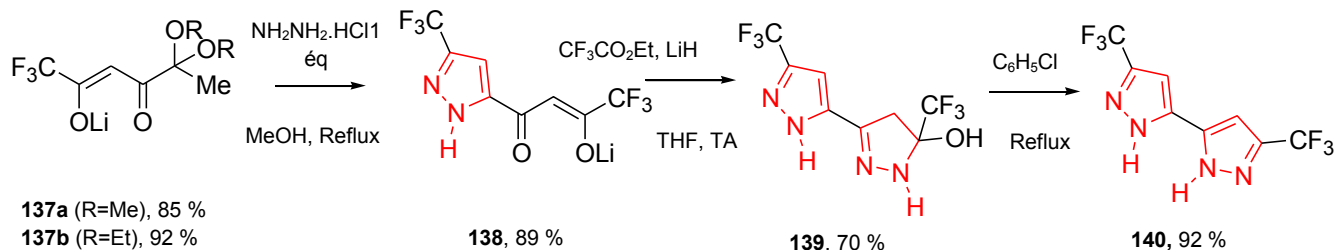
L'oxydation facile des pyrazolines 1,3,5-trisubstituées et des 1,4-dihydropyridines mène aux pyrazoles et pyridines correspondants, par l'intermédiaire du 3,4-dihydro-2*H*-pyrane dans l'air (**Schéma 20**).<sup>293</sup>



**Schéma 20:** Oxydation des pyrazolines 1,3,5-trisubstituées en pyrazoles<sup>293</sup>

<sup>293</sup> Banerjee, D.; Kayal, U.; Karmakar, R.; Maiti, G. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55 (38), 5333

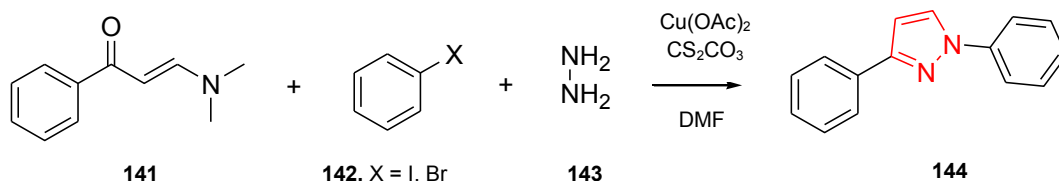
Une approche simple et efficace pour synthétiser des acétals et des acyles pyrazoles substitués avec un groupement  $\text{CF}_3$ -, des 5,5'-bis(trifluorométhyl)-3,3'-bipyrazoles et des 5-trifluorométhylfuran-3-ones (**Schéma 21**) a été développée par Bazhin *et al.*<sup>294</sup>



**Schéma 21:** Synthèse de (bis)pyrazoles contenant un groupement  $-\text{CF}_3$ <sup>294</sup>

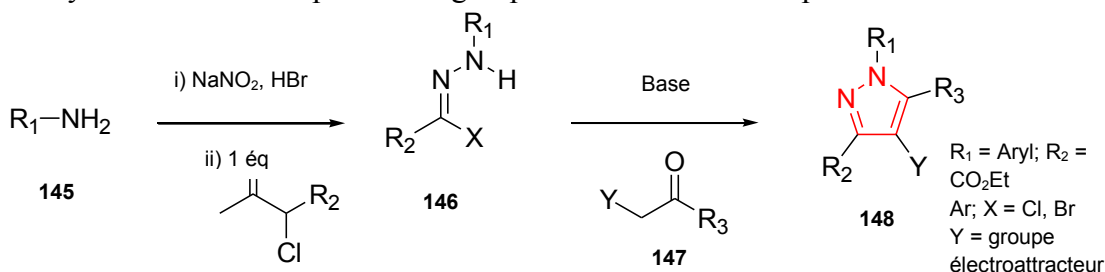
Les pyranopyrazoles ont été synthétisés par réaction entre le tétracyanoéthylène et le 3-méthyl-1-phénylpyrazolin-5-one ou par une réaction à 3 composants entre le pyrazolone, des dérivés carbonylés et le malonodinitrile. Les pyranopyrazoles ont aussi été synthétisés en utilisant une réaction à 4 composants impliquant des aldéhydes, des composés 1,3-dicarbonylés, le malonodinitrile et l'hydrazine; les conditions de réaction ont nécessité de la L-proline, de la pipéridine, de la morpholine, de la TEA, de l'imidazole, de la  $\gamma$ -alumine, du chlorure de cétyltriméthylammonium, du diiode et de la glycine.<sup>288,290</sup>

Les dérivés de 1,3-pyrazoles substitués asymétriques (**Schéma 22**) ont été synthétisés par une réaction à 3 composants à partir du 3-(diméthylamino)-1-phénylprop-2-èn-1-one, de l'hydrazine et des halogénures d'aryle. Cette synthèse est réalisée par un processus « one-pot » et ce, par l'intermédiaire de plusieurs réactions impliquant une addition de Michael, une hétérocyclisation, une déshydratation et un couplage croisé d'Ullmann.<sup>292</sup>



**Schéma 22:** Synthèse « one-pot » à 3 composants de pyrazoles 1,3-disubstitués<sup>292</sup>

Des pyrazoles *N*-substitués ont été synthétisés par condensation entre une hydrazine monosubstituée et un composé 1,3-dicarbonylé. Par exemple, les pyrazoles 1,3,5-trisubstitués (**Schéma 23**) ont été synthétisés à partir d'halogénures d'hydrazonoyle et de  $\beta$ -oxophosphonates en conditions douces. Des pyrazoles tétra-substitués ont été obtenus par réaction entre des halogénures d'hydrazonoyle et des cétones portant un groupe électroattracteur en position  $\alpha$ .<sup>285</sup>

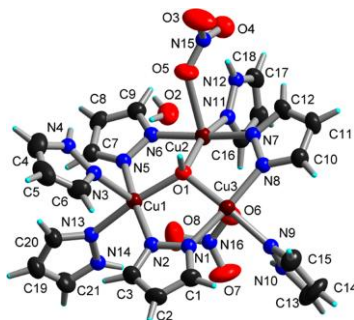


**Schéma 23:** Synthèse de pyrazoles tétrasubstitués<sup>285</sup>

<sup>294</sup> Bazhin, D. N.; Chizhov, D. L.; Röschentaler, G.-V.; Kudyakova, Y. S.; Burgart, Y. V.; Slepukhin, P. A.; Saloutin, V. I.; Charushin, V. N. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55 (42), 5714.

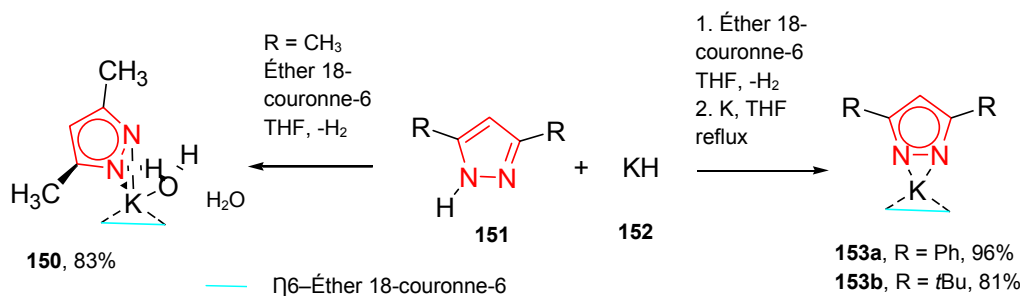


La molécule trinuécléaire **149** a été synthétisée à partir de 3 ions cuivre, 3 ligands pyrazolo pontés et un groupement hydroxyle ponté. En utilisant un excès de pyrazole suivie d'une addition d'acides aminés, le composé  $[\text{Cu}_3(\text{OH})(\text{pz})_3(\text{Hpz})_4(\text{NO}_3)_2](\text{H}_2\text{O})$  (**Figure 14**) a été isolé et caractérisé par spectrométrie de masse et par diffractométrie des rayons X.<sup>295</sup>



**Figure 14:** Structure RX de la molécule  $[\text{Cu}_3(\text{OH})(\text{pz})_3(\text{Hpz})_4(\text{NO}_3)_2](\text{H}_2\text{O})$  **149**<sup>295</sup>

Enfin, d'autres travaux ont porté sur la synthèse et la caractérisation de complexes de potassium contenant des ligands 6-pyrazolato terminaux (**Schéma 24**).<sup>296</sup>



**Schéma 24:** Synthèse de complexes de potassium contenant des ligands  $\eta^6$ -pyrazolato terminaux<sup>296</sup>

### IV.1.3 Mode d'action des dérivés de pyrazoles

Les pyrazoles, contrairement aux imidazoles, peuvent stabiliser les composés de coordination *via* des interactions intramoléculaires. En effet, pour les ligands de pyrazoles neutres, il y a formation d'une liaison hydrogène avec le métal de coordination.<sup>295</sup>

Les phénylpyrazoles que sont le fluazolone et le pyraflufène-éthyle sont des herbicides qui ciblent l'enzyme PPO.<sup>291</sup>

La pyraoxystrobine et la pyramétostrobine (**Figure 12**) ont été développées et commercialisées comme fongicides par l'Institut de Recherche de Chimie Industrielle de Shenyang et ont la propriété d'inhiber le complexe III du cytochrome bc1 dans le site Q<sub>0</sub>.<sup>291</sup>

## IV.2 Les imidazoles

### IV.2.1 Propriétés biologiques et quelques travaux antérieurs des dérivés d'imidazoles

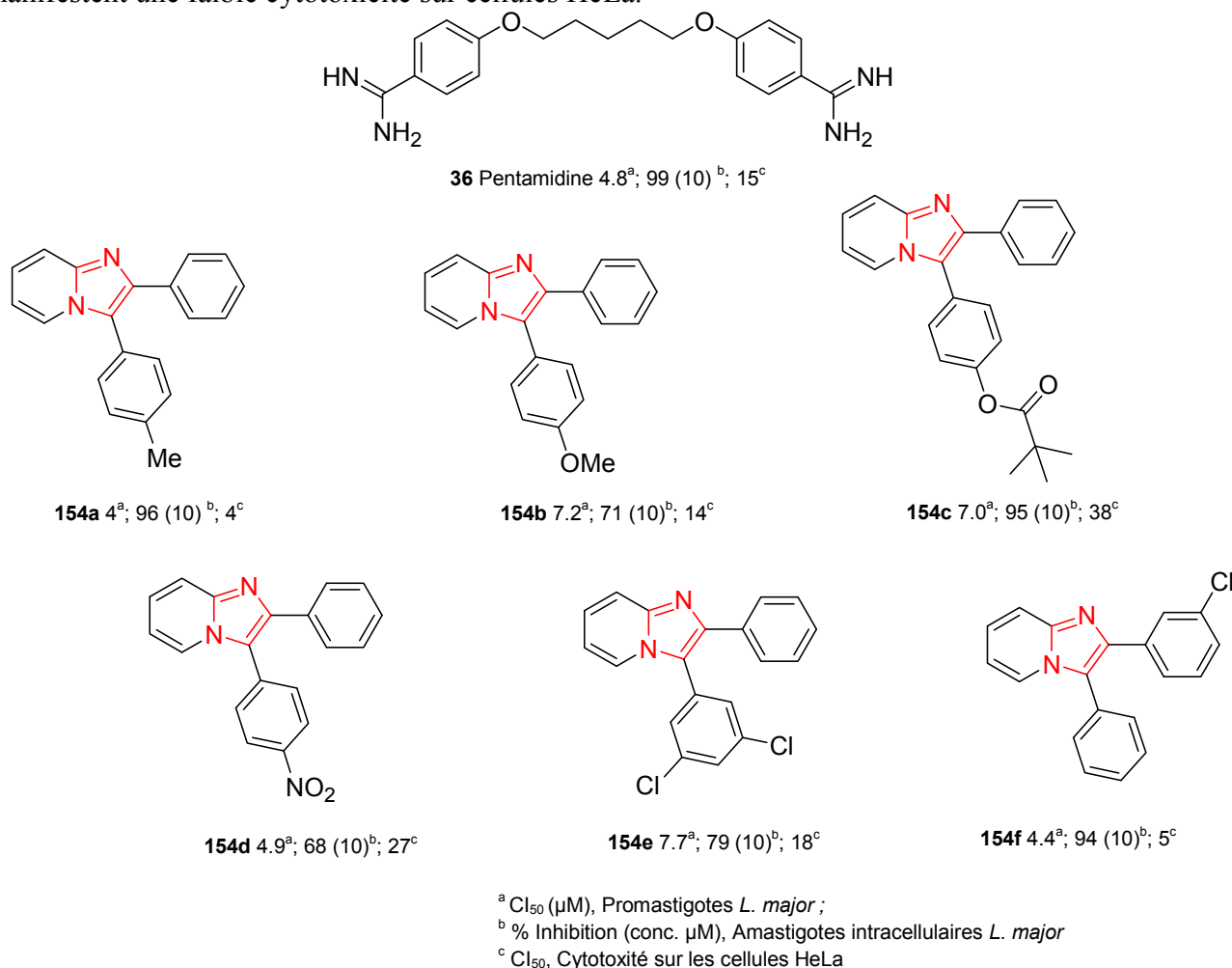
Parmi les analogues de la pentamidine, des diimidazolines ont révélé une activité antimicrobienne *in vitro* sur *Pneumocystis carinii*.<sup>244</sup>

<sup>295</sup> Alsalmeh, A.; Ghazzali, M.; Khan, R. A.; Al-Farhan, K.; Reedijk, J. *Polyhedron* **2014**, *75*, 64.

<sup>296</sup> Zheng, W.; Heeg, M. J.; Winter, C. *Eur J Inorg Chem* **2004**, 2652.

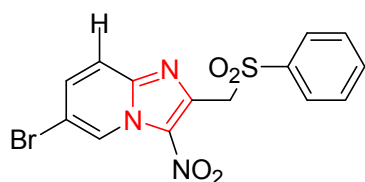
En 2006, Kolavi *et al.* ont rapporté l'activité antituberculeuse de quelques 2-(2-furyl)-6-phénylimidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole-5-carbaldéhydes et de (2-cyclohexyl-6-phénylimidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazol-5-yl)méthyliques. Par la suite, un grand nombre de dérivés d'imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazoles ont été décrits comme agents antibactériens, antifongiques, anticancéreux, anticonvulsifs, analgésiques, anthelminthiques et diurétiques; ils se comportent également comme inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et inhibiteurs calciques.<sup>215</sup>

Les 3-imidazolylalkylindoles sont actifs contre les amastigotes de *L. mexicana* et leur mécanisme d'action stipule qu'ils interfèrent avec la synthèse de l'ergostérol et conduisent à une rupture de la membrane plasmique. Se basant sur l'intérêt pharmacologique du noyau imidazo[1,2- $\alpha$ ]pyridine, Marhadour *et al.* ont synthétisé des 2,3-diarylimidazo[1,2- $\alpha$ ]pyridines (**Figure 15**) pour lutter contre les formes promastigotes et amastigotes de *L. major*. En outre, ils ont exploré le plausible mécanisme d'action de composés actifs vis-à-vis de *LmPKC* et *LmCK1.2* et les composés les plus actifs manifestent une faible cytotoxicité sur cellules HeLa.<sup>79</sup>



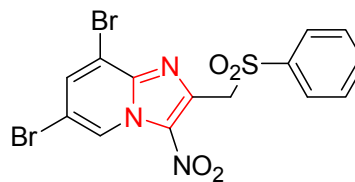
**Figure 15:** Activité antileishmanienne *in vitro* de 2,3-diarylimidazo[1,2- $\alpha$ ]pyridines contre les promastigotes et amastigotes intracellulaires de *L. major* et évaluation cytotoxique

De même, Castera-Ducros *et al.* ont synthétisé des molécules dérivées du noyau imidazo[1,2- $\alpha$ ]pyridine (**Figure 16**) et ont évalué leur potentiel antileishmanien.<sup>87</sup>



**155a**

Promastigotes *L. infantum*,  $Cl_{50} = > 25 \mu\text{M}$   
 Promastigotes/amastigotes *L. donovani*,  $Cl_{50} = 14 / > 25 \mu\text{M}$



**155b**

Promastigotes *L. infantum*,  $Cl_{50} = 3.3 \mu\text{M}$   
 Promastigotes / amastigotes *L. donovani*,  $Cl_{50} = 1.8 / > 5.5 \mu\text{M}$

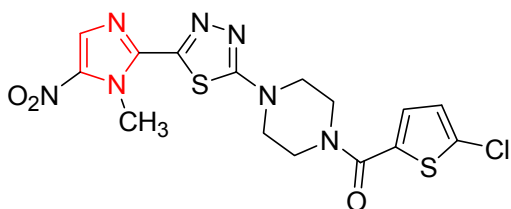
**Pentamidine** (Promastigotes *L. infantum*,  $Cl_{50} = 8.2 \mu\text{M}$  ; Promastigotes/amastigotes *L. donovani*,  $Cl_{50} = 6 / > 20 \mu\text{M}$ )

**Miltéfosine** (Promastigotes *L. infantum*,  $Cl_{50} = 11.6 \mu\text{M}$  ; Promastigotes/amastigotes *L. donovani*,  $Cl_{50} = 3.1 / 6.8 \mu\text{M}$ )

**Amphotéricine B** (Promastigotes *L. infantum*,  $Cl_{50} = 0.04 \mu\text{M}$  ; Promastigotes/amastigotes *L. donovani*,  $Cl_{50} = 0.06 / 0.07 \mu\text{M}$ )

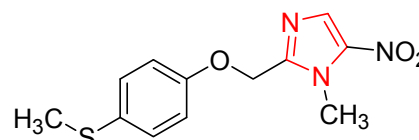
**Figure 16:** *Activité antileishmanienne des 3-nitroimidazo[1,2-a]pyridines*<sup>87</sup>

En outre, d'autres composés nitroaromatiques que sont les 5-nitroimidazoles **156** et **157**, la dinitrodiphénylesulfane **158**, la nitroquinolin-2(1*H*)-one **159** et la dinitrodiphénylamine **160** (**Figure 17**) sont des agents antileishmaniens, avec des concentrations inhibitrices de l'ordre du micromolaire sur les formes promastigotes et/ou amastigotes de *Leishmania*.<sup>87</sup>



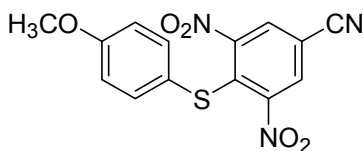
**156**

Promastigotes *L. major*,  $Cl_{50} = 9.3 \mu\text{M}$



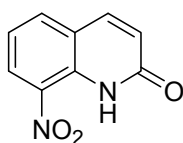
**157**

Promastigotes *L. donovani*,  $Cl_{50} = 5.6 \mu\text{M}$   
 Amastigotes axéniques *L. donovani*,  $Cl_{50} = 2.8 \mu\text{M}$



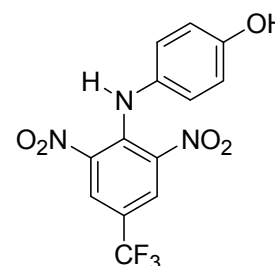
**158**

Amastigotes axéniques *L. donovani*,  $Cl_{50} = 0.7 \mu\text{M}$



**159**

Promastigotes *L. donovani*,  $Cl_{50} = 6.6 \mu\text{M}$   
 Amastigotes *L. donovani*,  $Cl_{50} = 6.5 \mu\text{M}$



**160**

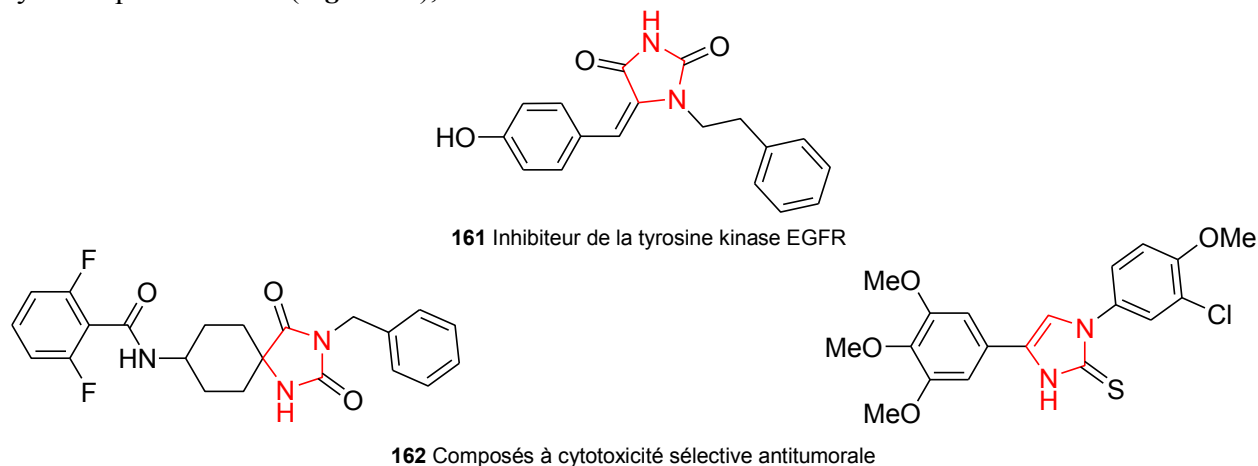
Promastigotes *L. donovani*,  $Cl_{50} = 0.6 \mu\text{M}$   
 Amastigotes *L. infantum*,  $Cl_{50} = 1.8 \mu\text{M}$

**Figure 17:** *Structures de quelques composés nitroaromatiques présentant des propriétés antileishmaniennes*<sup>87</sup>

En dépit de son instabilité, le 5-aminoimidazole est un intermédiaire biosynthétique qui conduit aux purines dans les eucaryotes et procaryotes et est un précurseur du fragment pyrimidine de la thiamine de certains organismes procaryotes.<sup>297</sup>

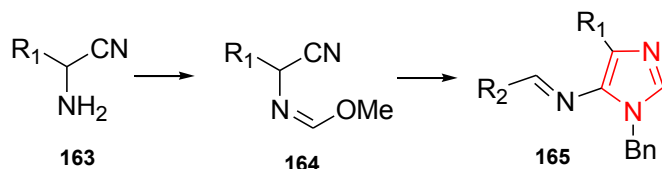
<sup>297</sup> McLaughlin, M.; Mohareb, R. M.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **2003**, 68 (1), 50.

Les dérivés de thiazolidinones et d'imidazolidinones, membres de la classe des azolidinones, ont été étudiés pour leurs propriétés pharmacologiques diverses à savoir les propriétés anti-inflammatoires, antivirales, anticonvulsives, antiarythmiques, neuroprotectrices, antihypertensives et antidiabétiques. De plus, l'activité anticancéreuse d'analogues d'imidazolidinones et d'hydantoïnes a été largement étudiée. Dans ce groupe, une variété de composés ont été ainsi identifiés comme agents cytostatiques et cytotoxiques **161-162** (**Figure 18**), actifs dans différentes formes de cancer.<sup>126</sup>



**Figure 18:** Exemples de composés « lead » parmi les azolidinones ayant des propriétés anticancéreuses<sup>126</sup>

Les 5-aminoimidazoles (**Schéma 25**) substitués en position 4 ont été synthétisés à partir de divers  $\alpha$ -aminonitriles et d'amidines formés et cyclisés *in situ*. En effet, McLaughlin *et al.* ont montré qu'il était possible de synthétiser plusieurs composés portant des groupements électrodonneurs sur le noyau hétérocyclique, selon le schéma de synthèse suivant:<sup>297</sup>



**Schéma 25:** Synthèse de 5-aminoimidazoles<sup>297</sup>

#### IV.2.2 Mode d'action des dérivés d'imidazoles

Il a aussi été prouvé que les dérivés des imidazolidine-2-ones exerçaient une activité antileishmanienne par inhibition de l'enzyme PKC et modifiaient le processus d'invasion cellulaire du parasite hôte. Ceci montre que les protéines kinases de *Leishmania* peuvent être des cibles thérapeutiques pertinentes pour la recherche de nouveaux agents antileishmaniens. En effet, plusieurs autres protéines kinases telles que les kinases cycline-dépendantes (CDKs), les MAP kinases (MAPKs), la caséine kinase (CK1) et Aurora sont connues pour être impliquées dans la croissance et la survie du parasite.<sup>79</sup>

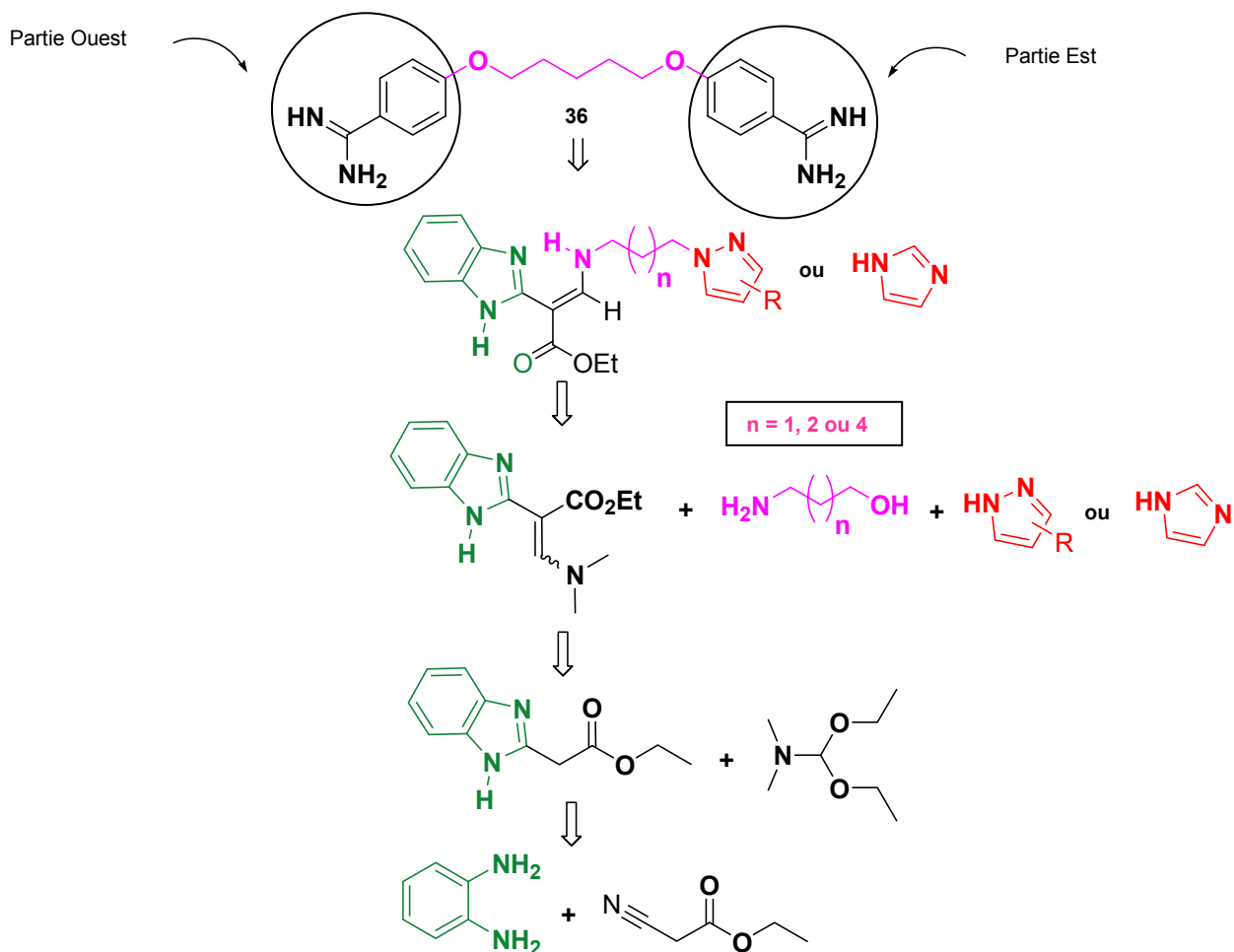
#### IV.3 Résultats et discussion de nos travaux

Dans la littérature, des benzimidazoles hétérocycliques substitués en position 2 ont été synthétisés et évalués pour leur activité antitumorale. Des dérivés du benzimidazole tels que le 2-(2-hydroxy-3-éthoxyphényl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide, le 2-aminobenzimidazole et le 2-amino-5-hydroxybenzimidazole sont connus pour être des inhibiteurs de l'activateur du plasminogène.<sup>260</sup>

De nouvelles méthodes visant à l'incorporation de groupements fluorés dans les structures organiques suscitent encore un intérêt particulier de la part des chimistes du fait de leur présence dans les produits pharmaceutiques. Par exemple, on peut citer les 1,1,1-trifluoro-4,5,5-triméthoxyhex-3-èn-2-ones et les (2Z)-1,1,1-trifluoro-5,5-dialkoxy-4-oxohex-2-èn-2-olates de lithium qui ont été synthétisés *via* une trifluoroacétylation directe des acétals de la 2,3-butanedione. Par cette méthode, Bazhin *et al.* ont pu synthétiser des composés possédant un radical CF<sub>3</sub>, substitués avec des groupes acétales ou acyles, des 5,5'-bis(trifluorométhyl)-3,3'-bipyrazoles et des 5-trifluorométhylfuran-3-ones.<sup>294</sup>

Du fait des applications importantes des pyrazoles et des imidazoles, des efforts significatifs ont été menés pour développer de nouvelles méthodes de synthèse.<sup>284</sup>

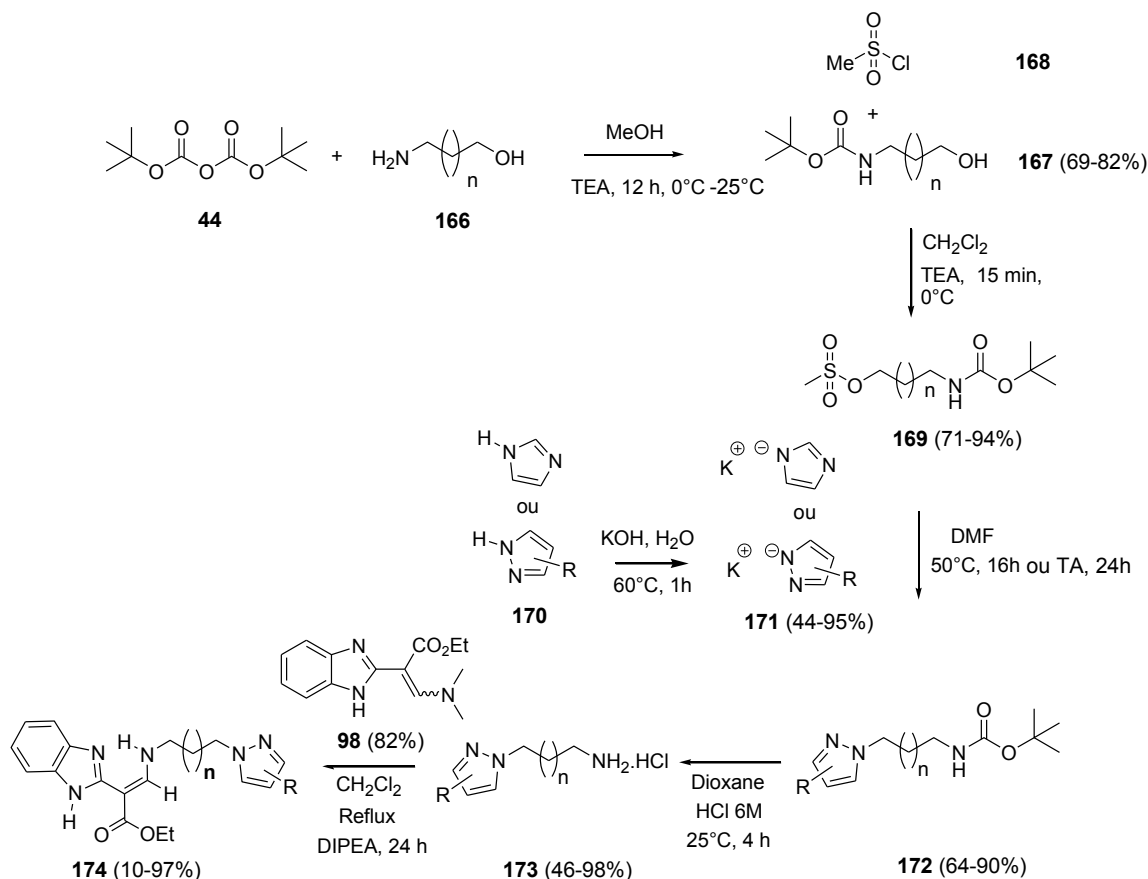
Compte tenu des nombreuses applications liées aux dérivés des pyrazoles et des imidazoles en pharmacologie, il nous a semblé pertinent de développer des dérivés « aza azoles » de la pentamidine. En d'autres termes, nous conserverons la plateforme benzimidazole pour la partie Ouest de la pentamidine comme dans le chapitre précédent, c'est-à-dire que nous utiliserons à nouveau le 3-diméthylamino-2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle comme réactif permettant d'introduire le linker par transamination. Pour la partie Est, nous utiliserons des plateformes pyrazole ou imidazole. Cependant, pour faire le lien entre les plateformes Ouest et Est, il sera donc nécessaire d'utiliser un « linker » qui comportera simultanément un site nucléophile (fonction amine primaire propice à une réaction de transamination) et un site électrophile afin de faire la connexion entre le linker et une plateforme pyrazole ou imidazole pour la partie Est. Les fonctions chimiques qui peuvent être intégrées dans un linker comportant d'une part une fonction aminée nucléophile (pour la transamination en partie Ouest) et d'autre part un site électrophile en partie Est, seront soit une fonction halogénée soit une fonction alcool primaire activée (tosylate ou mésylate) pour le greffage d'un dérivé nucléophile de pyrazole ou d'imidazole. Il est possible d'utiliser en conséquence des amines aliphatiques halogénées (stabilisées sous la forme de sels) ou des amino-alcools aliphatiques. Néanmoins, il s'avère que les amino-alcools aliphatiques commercialisés présentent une plus grande diversité structurale par rapport aux amines halogénées aliphatiques stabilisées sous la forme de sels. Pour ces travaux, nous avons opté pour l'utilisation d'amino-alcools aliphatiques comportant 3, 4, ou 6 atomes de carbone afin d'évaluer l'impact de l'allongement de la chaîne sur les activités biologiques. Également, nous utiliserons pour la plateforme Est nucléophile des dérivés du pyrazole comportant un ou deux groupements trifluorométhyle(s) ou l'imidazole. Ces composés aromatiques seront transformés en sels nucléophiles afin de faire la connexion avec l'amino-alcool aliphatique dont la fonction hydroxyle sera transformée en mésylate. L'activation de la fonction hydroxyle (en mésylate) induit de réduire le caractère nucléophile de la fonction amine primaire, aussi elle sera au préalable transformée en fonction carbamate *tert*-butylique après traitement au (Boc)<sub>2</sub>O. L'approche rétrosynthétique est décrite ci-après:



**Schéma 26:** Rétrosynthèse des 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-3-[(pyrazol-1-yl)-amino]acrylates d'éthyle et/ou 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-3-[(imidazol-1-yl)-amino]acrylates d'éthyle

La synthèse de cette nouvelle classe d' « aza azoles » de la pentamidine dérivés des composés 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-3-[(pyrazol-1-yl)-amino]acrylates d'éthyle et/ou 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-3-[(imidazol-1-yl)-amino]acrylates d'éthyle est réalisée selon le schéma de synthèse indiqué ci-après. Celui-ci comporte 6 étapes dont les phases clés sont les suivantes:

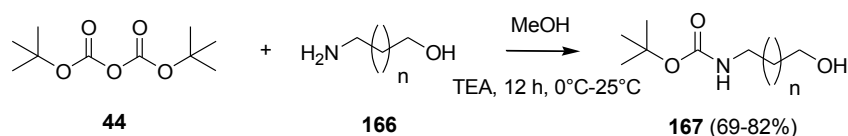
1. modification de la fonction amine primaire de l'amino-alcool **166** en fonction du carbamate de *tert*-butyle **167**, puis méthylation de la fonction alcool primaire pour obtenir le dérivé **169**
2. transformation des pyrazoles substitués (ou non) ou de l'imidazole **170** en leurs sels de potassium **171** par réaction acide-base
3. introduction de la plateforme pyrazole ou imidazole par substitution nucléophile sur le carbamate méthylique **169** pour obtenir le dérivé **172**, suivie de la déprotection de la fonction carbamate *tert*-butylique en fonction de l'amine primaire stabilisée sous la forme de chlorhydrate **173**
4. transamination avec le 3-diméthylamino-2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle **98** afin de construire l'analogue « aza azole » de la pentamidine comportant une plateforme benzimidazole et pyrazole ou imidazole **174**.



**Schéma 27:** Synthèse des 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-[(pyrazol-1-yl)-amino]acrylates d'éthyle et/ou 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-[(imidazol-1-yl)-amino]acrylates d'éthyle

### IV.3.1 Synthèse des aminoalcools monoprotégés

Pour la préparation des carbamates de *tert*-butyle à partir des aminoalcools aliphatiques, nous avons utilisé un léger excès de dicarbonate de di-*tert*-butyle (1.5 éq).<sup>254</sup> L'optimisation de la réaction a montré que l'emploi de triéthylamine permet d'améliorer le rendement d'une manière notable. Après extraction au dichlorométhane, les carbamates sont obtenus avec des rendements variant de 69 à 82% (**Tableau 12**). Le rendement le plus élevé (82%) est observé pour le composé **167c** comportant 6 atomes de carbone; ceci pourrait être dû à sa plus grande affinité vis-à-vis du dichlorométhane lors de l'extraction ( $\log P_{\text{calc.}} = 1.62$ ).



Molécules	Structures	Log $P_{\text{calc.}}$	Rdt <sup>a</sup> (%)
<b>167a</b>		0.33	69
<b>167b</b>		0.78	78
<b>167c</b>		1.62	82

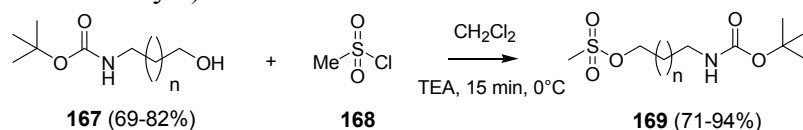
<sup>a</sup> Rendement en produit isolé.

**Tableau 12:** Récapitulatif des aminoalcools monoprotégés

### IV.3.2 Synthèse des mésylates dérivés des carbamates *tert*-butyliques

Pour conférer un caractère nucléofuge à la fonction hydroxyle des carbamates *tert*-butyliques pour l'installation ultérieure de la plateforme pyrazole ou imidazole, celle-ci a été transformée en fonction O-méthanesulfonyle par action de chlorure de méthanesulfonyle. Pour cette réaction de méthylation, il a été employé de la TEA pour piéger le HCl issu de cette réaction.<sup>297</sup> Le mésylate attendu est obtenu après filtration sur verre fritté de porosité N°4 qui a permis l'élimination du chlorhydrate de TEA.

Fort est de préciser que le traitement utilisé pour l'obtention du mésylate est plus approprié que la purification par chromatographie préparative (appareil Combi Flash  $R_f$  200psi, Serlabo Technologies) sur gel d'alumine ou la filtration sur gel de silice<sup>297</sup> (Voir *Annexe 3 – Tableau 35*) car le chlorhydrate de TEA est partiellement ou totalement soluble dans certains solvants organiques (dichlorométhane, acétate d'éthyle).



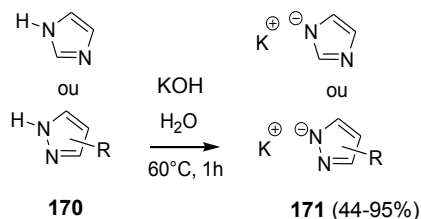
Les rendements en méthylation des *N*-(hydroxyalkyl)carbamates de *tert*-butyle sont sensiblement les mêmes pour les composés à 4 et 6 unités de CH<sub>2</sub> (~70%) (*Tableau 13*); en revanche, le mésylate comportant 3 unités de CH<sub>2</sub> a été synthétisé avec un rendement plus élevé (94%).

Molécules	Structures	Rdt (%)
169a		94
169b		72
169c		71

*Tableau 13: Récapitulatif des mésylates synthétisés*

### IV.3.3 Synthèse des sels de pyrazoles et d'imidazole

Pour la préparation des sels potassiques de pyrazole et d'imidazole, nous nous sommes inspirés de la méthode de Wang *et al.*<sup>298</sup> Après 1 h de réaction sous vive agitation magnétique et élimination de l'eau, les sels potassiques de pyrazoles et d'imidazole sont obtenus avec des rendements compris entre 44 et 95% (*Tableau 14*).



<sup>298</sup> Wang, Y.-L.; Zhao, F.-Q.; Xu, K.-Z.; Ji, Y.-P.; Yi, J.-H.; Chen, B.; An, T. *Inorganica Chim. Acta* **2013**, *405*, 505.

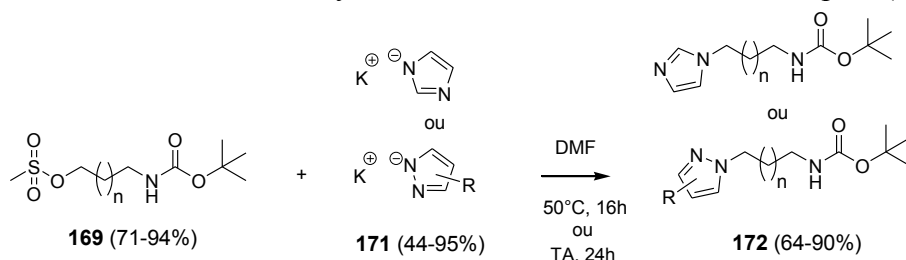


Molécules	Structures	Rdt (%)
171a		63
171b		44
171c		95

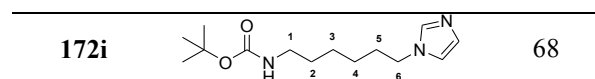
Tableau 14: Récapitulatif des sels de pyrazoles et d'imidazole synthétisés

#### IV.3.4 Synthèse des dérivés *N*-substitués du pyrazole et de l'imidazole

Les trois mésylates obtenus à partir des *N*-(hydroxyalkyl)carbamates de *tert*-butyle seront soumis à une attaque nucléophile afin d'apporter le fragment pyrazole ou imidazole. La réaction est conduite en solution de DMF<sup>297</sup> en raison de la faible solubilité des sels de potassium (3 équivalents) dérivés du pyrazole ou de l'imidazole dans les solvants organiques usuels et l'usage de l'eau est à proscrire car elle conduirait aux *N*-(hydroxyalkyl)carbamates de *tert*-butyle. La transformation est réalisée pendant 24 heures à l'ambiante à partir du 1*H*-pyrazolate **171b** ou du 1*H*-imidazolate **171c** de potassium, par contre pour le 3,5-*bis*-trifluorométhyl-1*H*-pyrazolate de potassium **171a**, il a été nécessaire de chauffer le milieu réactionnel à 50°C afin d'obtenir un taux de transformation plus élevé. Le solvant du milieu réactionnel est ensuite éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite et le résidu d'évaporation est extrait au dichlorométhane afin de séparer le produit attendu vis-à-vis du sel (mésylate de potassium) issu de cette réaction. Les mésylates obtenus **172** sont énumérés ci-après (Tableau 15).

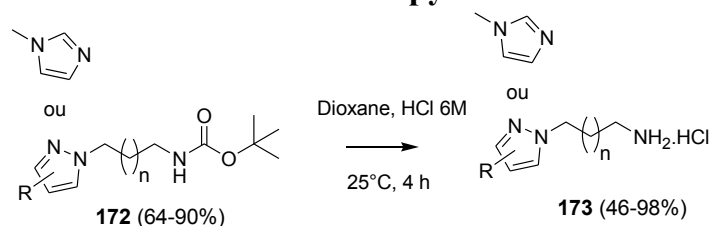


Molécules	Structures	Rdt (%)
172a		71
172b		66
172c		78
172d		75
172e		64
172f		77
172g		90
172h		80



**Tableau 15:** Récapitulatif des dérivés *N*-substitués du pyrazole et de l'imidazole

### IV.3.5 Déprotection des dérivés *N*-substitués du pyrazole et de l'imidazole



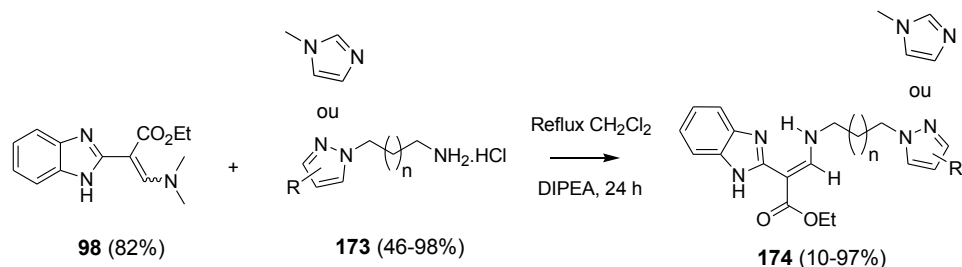
L'objectif de cette étape est de transformer la fonction carbamate de *tert*-butyle des mésylates d'alkyle en fonction amine sous l'action d'acide chlorhydrique en milieu aqueux. Notre choix s'est orienté vers l'emploi d'acide chlorhydrique car en général les chlorhydrates d'amines sont souvent stables; ce qui facilitera les conditions expérimentales pour l'étape suivante. Les chlorhydrates d'alkylamines obtenus (**Tableau 16**) sont soit des solides pulvérulents ou cristallins soit des semi-solides.

Molécules	Structures	Rdt (%)
<b>173a</b>		74
<b>173b</b>		98
<b>173c</b>		98
<b>173d</b>		46
<b>173e</b>		72
<b>173f</b>		98
<b>173g</b>		76
<b>173h</b>		97
<b>173i</b>		95

**Tableau 16:** Récapitulatif des alkylamines dérivées de pyrazole et d'imidazole après déprotection

### IV.3.6 Synthèse des pyrazoles et des imidazoles substitués par transamination

Pour cette dernière étape, nous avons réutilisé les conditions expérimentales décrites dans le *chapitre III*. Après un traitement approprié (**Tableau 18, p 253**) en fonction de la longueur de la chaîne alkyle de l'hétérocycle, on accède aux 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-3-(imidazol-1-yl-alkylamino)acrylates ou aux 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-3-(pyrazol-1-yl-alkylamino)acrylates **174** d'éthyle avec des rendements variant entre 10 et 97% (**Tableau 17**).



Pour la série des « aza azoles » **174(a-i)**, on constate que les composés ayant un linker à 3 atomes de carbone ont des rendements plus élevés que ceux ayant un linker à 6 atomes de carbone qui ont eux-mêmes des rendements plus élevés que ceux ayant un linker à 4 atomes de carbone.

Les bons rendements obtenus pour les composés fluorés **174a**, **174d** et **174g** peuvent être liés à leur caractère lipophile (en raison de leur plus longue chaîne alkyle); ce qui facilite leur récupération après traitement du milieu réactionnel brut.

Composés	Molécules	Log P <sub>calc</sub>	$\delta_{\text{CH=}}$ (ppm)	$^3J_{\text{HH}}$ (Hz)	$\delta_{\text{NH}}$ (ppm)	$\delta_{\text{NH}}$ hétérocyclique (ppm)	Rdts <sup>a</sup> (%)
<b>174a</b>		3.84	8.08-8.12	13.4	10.85	11.79	70
<b>174b</b>		1.51	8.06-8.10	13.4	10.87	11.78	97
<b>174c</b>		0.71	8.06-8.10	13.4	10.87	11.78	87
<b>174d</b>		4.29	8.08-8.12	13.4	10.88	11.76	31
<b>174e</b>		1.97	8.06-8.10	13.4	10.84	11.76	22
<b>174f</b>		1.17	8.07-8.12	13.4	10.85	11.78	10
<b>174g</b>		5.12	8.07-8.11	13.4	10.87	11.76	76
<b>174h</b>		2.80	8.07-8.12	13.5	10.88	11.78	62
<b>174i</b>		2	8.08-8.12	13.3	10.88	11.78	60

<sup>a</sup> Rendements en produit isolé.

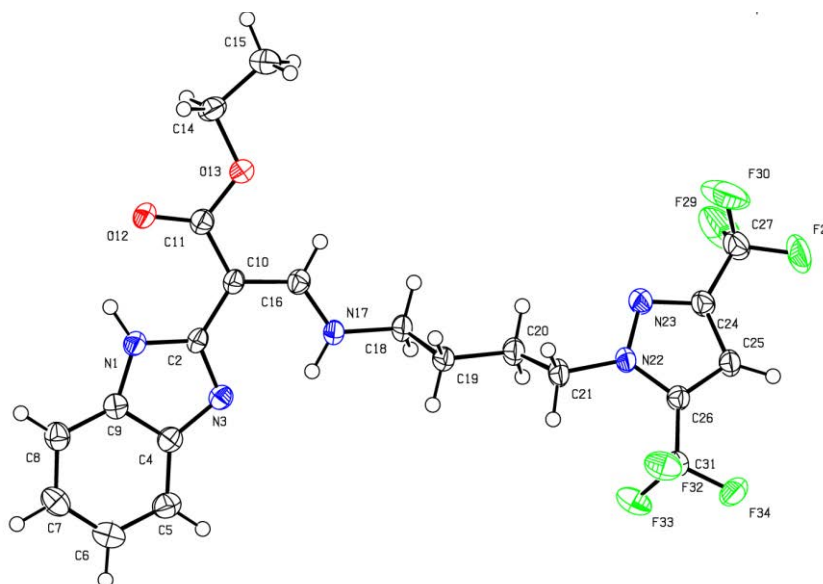
**Tableau 17:** Récapitulatif sur les déplacements chimiques significatifs et les rendements des 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-(pyrazol-1-yl-alkylamino)acrylates d'éthyle et 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-(imidazol-1-yl-alkylamino)acrylates d'éthyle

Comme dans le *chapitre III*, les nouveaux composés synthétisés ont une conformation (*E*)-*s*-cis/trans. En effet, la constante de couplage  $^3J_{HH}$  du doublet entre le proton éthylénique CH= et le proton du groupement amino secondaire NH en position C-3 du système acrylate d'éthyle pour l'ensemble des composés **174**, est relativement constante d'un composé à un autre ( $13.3 < ^3J_{HH} < 13.5$  Hz, *Annexe 3 - Spectres 14-17*).

Le signal du NH en position *N*-1 du benzimidazole apparaît sous la forme d'un singulet large et les valeurs des déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont déblindées et comprises entre 11.76 et 11.79 ppm. Il convient de souligner que le NH du benzimidazole donne lieu à une liaison hydrogène intramoléculaire qui stabilise la conformation (*E*)-*s*-cis/trans de ces composés. Également, le NH en position C-3 du groupement acrylate peut lui aussi donner lieu à une liaison hydrogène intramoléculaire avec l'atome d'azote en position *N*-3 du fragment benzimidazol-2-yl et en conséquence stabilise cette conformation (*E*)-*s*-cis/trans. Le NH en position C-3 de l'acrylate a aussi une conformation favorable avec le CH= et donne lieu à une mesure très aisée de la constante de couplage  $^3J_{HH}$  du doublet éthylénique CH= du fait que ce NH et le CH= ont une conformation antipériplanaire de type *trans*. Enfin, ce CH= est également en position *cis* de la fonction ester de l'acrylate.

Parmi les 9 composés obtenus par transamination, trois ont pu être soumis à une analyse structurale par diffraction des rayons X; la cristallisation a été faite dans 2 mL d'éthanol absolu et après évaporation lente de ce solvant pendant 1 mois. Parmi ces 3 composés, deux composés sont des dérivés ayant des groupements trifluorométhyles -CF<sub>3</sub> **174d** (*Figure 19*) et **174g** (*Figure 20*) et le troisième composé comporte un noyau imidazole **174f** (*Figure 21*).

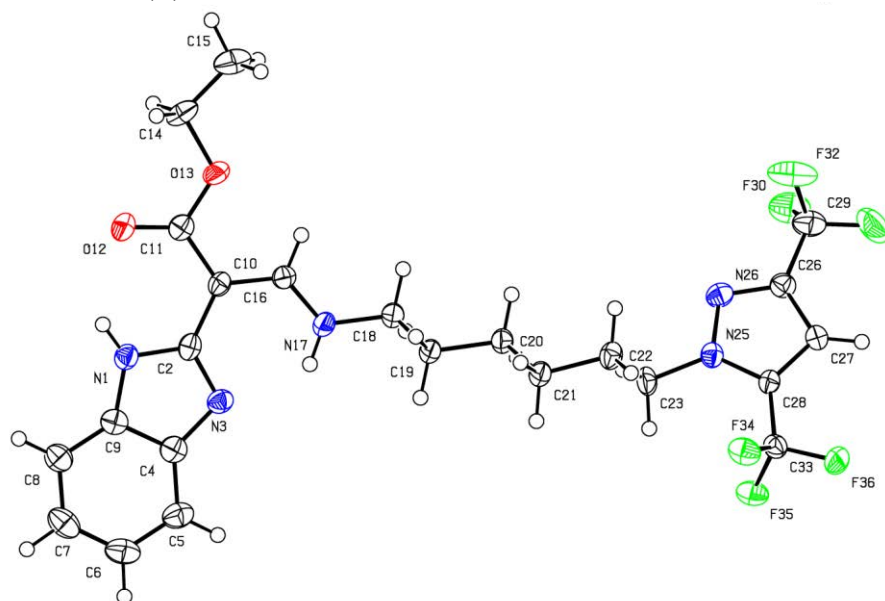
Les données structurales d'un cristal du composé **174d**, mesuré sur le diffractomètre APEXII à T = 150 K montrent que le cristal mesuré, bâton incolore et transparent, diffracte correctement et le jeu de données est de très bonne qualité ( $R_{int} \sim 2.6$ ). L'affinement structural, réalisé dans le groupe d'espace monoclinique\* non-centrosymétrique\* P<sub>21</sub>, est également très correct ( $R_1 \sim 4.2$ ) et au checkCIF, il ne subsiste plus aucune alerte significative de type A, B ou C. Il s'agit bien de la molécule attendue.



**Figure 19:** Structure RX du composé **174d** avec un linker butyle et une plateforme 3,5-di(trifluorométhyl)pyrazole

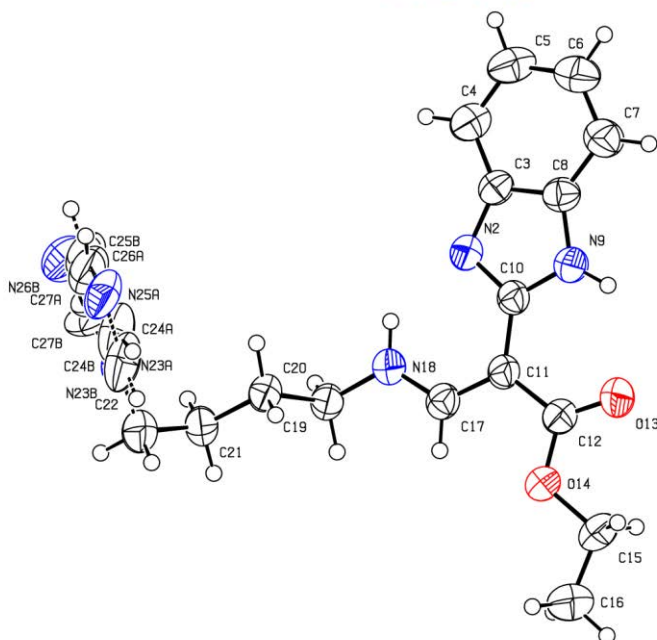
L'observation des données structurales RX confirment bien les résultats observés en spectroscopie de la RMN  $^1\text{H}$  (*Tableau 17; Annexe 3 – Spectres 14-17*). Pour la structure de **174d** (*Figure 19*), il est aisé d'observer que l'hydrogène de N1 est très proche spatialement de O12 de la fonction ester; ceci peut être favorable à une liaison hydrogène intramoléculaire. Également, l'hydrogène de N17 est proche de N3 et est également favorable à une seconde liaison hydrogène. L'hydrogène de N17 et l'hydrogène de C16 (CH=) sont bien en conformation antipériplanaire *trans*. Notons également que la chaîne alkyle ne donne pas lieu à un repliement pour une éventuelle interaction de type  $\pi$ -stacking entre le benzimidazole et le pyrazole mais les deux hétérocycles aromatiques sont bien éloignés l'un de l'autre.

De la même manière, les données structurales d'un cristal du composé **174g** (*Figure 20*), mesuré sur le diffractomètre APEXII à  $T = 150\text{ K}$  montrent aussi que le cristal mesuré, plaquette incolore et transparente, diffracte correctement et le jeu de données est de très bonne qualité ( $R_{\text{int}} \sim 2.5$ ). L'affinement structural, réalisé dans le groupe d'espace monoclinique\* non-centrosymétrique\*  $P_{21}$ , est également très correct ( $R_1 \sim 3.7$ ) et au checkCIF, il ne subsiste plus aucune alerte significative de type A, B ou C. Il s'agit bien de la molécule attendue. Les remarques énoncées pour le composé **174d** (*Figure 19*) sont également valables pour ce composé **174g** en ce qui concerne les « liaisons hydrogène » possibles entre le NH (N1) du benzimidazole et le CO de l'ester (O12) mais aussi pour le NH de l'acrylate (N17) avec l'atome d'azote N3 du benzimidazole. Celles-ci ont pour conséquence d'induire une conformation (*E*)-s-cis/trans.



**Figure 20:** Structure RX du composé **174g** avec un linker hexyle et une plateforme 3,5-di(trifluorométhyl)pyrazole

Les données structurales d'un cristal du composé **174f** (**Figure 21**) mesuré sur le D8 Venture au cuivre à  $T = 20^\circ\text{C}$ , stipulent que le cristal diffracte bien. Le jeu de données issues de la collecte est correct ( $R_{\text{int}} \sim 5.8\%$ ). L'affinement structural, réalisé dans le groupe d'espace non-centrosymétrique orthorhombique\*  $P_{na21}$ , est correct ( $R_1 \sim 6.9\%$ ). Au checkCIF, il ne reste aucune alerte A ou B.



**Figure 21:** Structure RX du composé **174f** avec un linker butyle et une plateforme imidazole

Pour ce composé **174f**, on constate immédiatement que le groupe d'espace (non-centrosymétrique orthorhombique  $P_{na21}$ ) n'est pas le même par rapport aux deux composés précédents qui sont du type monoclinique non-centrosymétrique  $P_{21}$ . Il est vraisemblable que le changement de la plateforme 3,5-di(trifluorométhyl)pyrazole dans le composé **174d** (avec un linker butyle) par la plateforme imidazole induise une modification considérable d'organisation structurale. On observe en effet, une légère distorsion de la chaîne butyle qui aboutit à ce que la plateforme imidazole soit spatialement presque en vis-à-vis de la plateforme benzimidazole. En revanche, dans la structure **174f**, on n'observe pas de modification pour le fragment (1*H*-benzimidazol-2yl)acrylate qui présente aussi une conformation (*E*)-s-cis/trans.



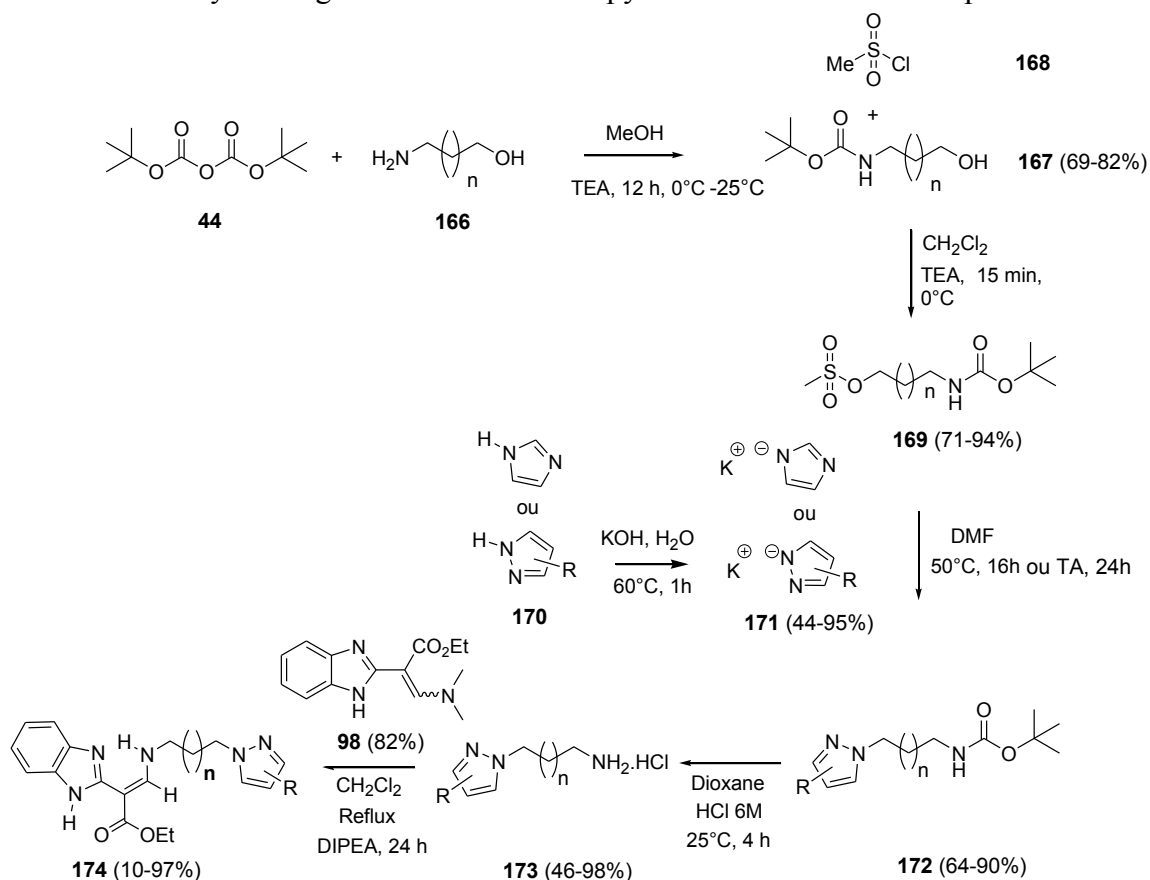
## **PARTIE EXPÉRIMENTALE**



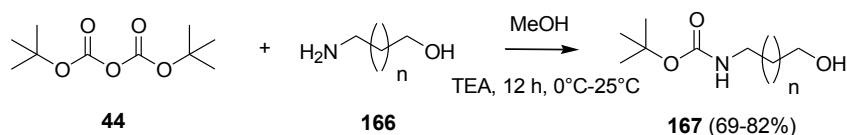


## IV.4 Synthèse des dérivés de pyrazoles et d'imidazoles

Le schéma de synthèse général des dérivés de pyrazoles et d'imidazole se présente comme suit:

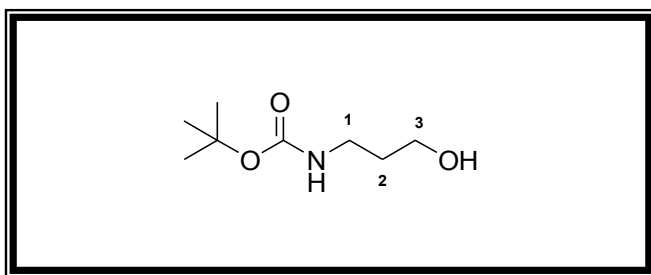


### IV.4.1 Synthèse des aminoalcools monoprotégés



#### (3-Hydroxypropyl)carbamate de tert-butyle 167a

Une solution de 3-aminopropanol (2.5718 g; 34.24 mmol; 2.6 mL; 1 éq) dans un mélange triéthylamine/méthanol de qualité HPLC (1/7 v/v, 77.7 mL) est agitée à 0°C à 500 rpm pendant 30 min. Ensuite, une solution de dicarbonate de di-*tert*-butyle (11.2042 g; 51.36 mmol; 1.5 éq) dans du méthanol de qualité HPLC (26 mL) y est ajoutée goutte à goutte pendant 3 h. Puis, ce mélange résultant est agité pendant 1 h sous argon. La température du milieu de réaction est ramenée graduellement à la température ambiante et l'agitation est poursuivie pendant toute la nuit. Ensuite, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite à l'évaporateur rotatif et le résidu d'évaporation est mis en solution dans du dichlorométhane (3 x 57 mL) et est finalement transféré dans une ampoule à décanter. Cette phase organique est lavée à l'eau déionisée (171 mL). Les phases organiques sont jointes, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre puis filtrées sur coton. Le solvant de la phase organique est éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite et on obtient une huile translucide.



**Rdt (%)**: 69

**État physique**: huile translucide

**M (g/mol)**: 175.23

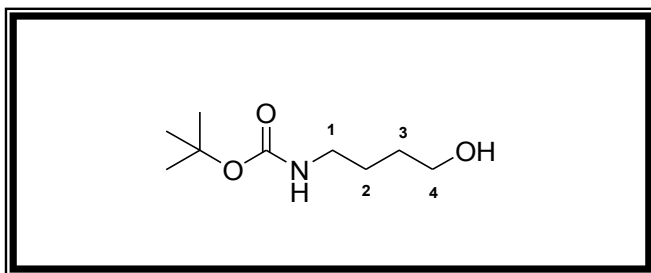
**SMHR, m/z**: masse théorique 198.1101 (trouvée 198.1101 pour  $C_8H_{17}NO_3Na$ :  $[M+Na]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 1.39 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.62 (p, 2H,  $J$  = 6.0 Hz, H-2); 3.19-3.25 (q, 2H,  $J$  = 6.0 Hz, H-1); 3.51 (sl, 1H, OH); 3.60 (t, 2H,  $J$  = 5.6 Hz, H-3); 5.02 (sl, 1H, NH).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 28.34 ( $(CH_3)_3CO$ ); 32.56 (C-2); 37.08 (C-1); 59.24 (C-3); 79.31 ( $(CH_3)_3CO$ ); 157.05 (NHCOO( $CH_3$ ) $_3$ ).

#### ***(4-Hydroxybutyl)carbamate de tert-butyle 167b***

Une solution de 4-aminobutanol (2.1277 g; 23.87 mmol; 1 éq) dans un mélange triéthylamine/méthanol de qualité HPLC (1/7 v/v, 54.3 mL) est agitée à 0°C à 500 rpm pendant 30 min. Ensuite, une solution de dicarbonate de di-*tert*-butyle (7.8119 g; 35.81 mmol; 1.5 éq) dans le méthanol de qualité HPLC (18 mL) y est ajoutée goutte à goutte pendant 2 h. Puis, ce mélange résultant est agité pendant 1 h sous argon. La température du milieu de réaction est ramenée graduellement à la température ambiante et l'agitation est poursuivie pendant toute la nuit. Ensuite, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite à l'évaporateur rotatif et le résidu d'évaporation est mis en solution dans du dichlorométhane (3 x 40 mL) et est finalement transféré dans une ampoule à décanter. Cette phase organique est lavée à l'eau déionisée (119 mL). Les phases organiques sont jointes, séchées sur  $MgSO_4$  anhydre puis filtrées sur coton. Le solvant de la phase organique est éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite et on obtient une huile jaune.



**Rdt (%)**: 78

**État physique**: huile jaune foncé

**M (g/mol)**: 189.25

**SMHR, m/z**: masse théorique 212.1257 (trouvée 212.1256 pour  $C_9H_{19}NO_3Na$ :  $[M+Na]^+$ ).

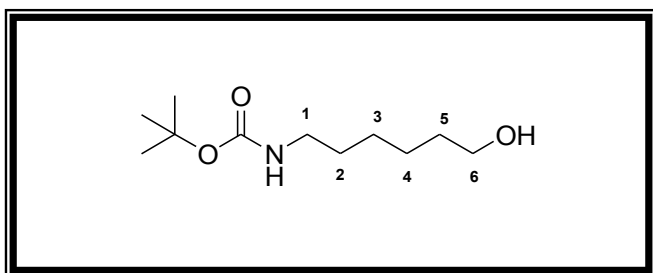
**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 1.38 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.48-1.55 (m, 4H, H-2, H-3); 2.94 (sl, 1H, OH); 3.07-3.09 (m, 2H, H-1); 3.58 (m, 2H, H-4); 4.84 (sl, 1H, NH).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 26.39 (C-2); 28.32 ( $(CH_3)_3CO$ ); 29.59 (C-3); 40.21 (C-1); 61.77 (C-4); 78.92 ( $(CH_3)_3CO$ ); 156.26 (NHCOO( $CH_3$ ) $_3$ ).

#### ***(6-hydroxyhexyl)carbamate de tert-butyle 167c***

Une solution de 6-aminohexanol (2.1874 g; 18.67 mmol; 1 éq) dans un mélange triéthylamine/méthanol de qualité HPLC (1/7 v/v, 42.3 mL) est agitée à 0°C à 500 rpm pendant 30 min. Ensuite, une solution de dicarbonate de di-*tert*-butyle (6.1104 g; 28.01 mmol; 1.5 éq) dans du méthanol de qualité HPLC (14.1 mL) y est ajoutée goutte à goutte pendant 2 h. Puis, ce mélange

résultant est agité pendant 1 h sous argon. La température du milieu de réaction est ramenée graduellement à la température ambiante et l'agitation est poursuivie pendant toute la nuit. Ensuite, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite à l'évaporateur rotatif et le résidu d'évaporation est mis en solution dans du dichlorométhane (3 x 31 mL) et est finalement transféré dans une ampoule à décanter. Cette phase organique est lavée à l'eau déionisée (93 mL). Les phases organiques sont jointes, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre puis filtrées sur coton. Le solvant de la phase organique est éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite et on obtient une huile jaune qui se solidifie à température ambiante.



**Rdt (%)**: 82

**État physique**: huile jaune foncé

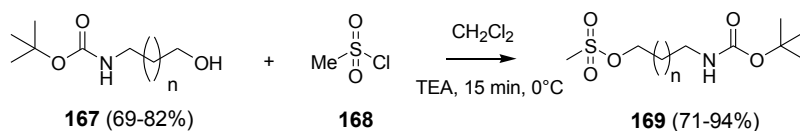
**M (g/mol)**: 217.31

**SMHR, *m/z***: masse théorique 240.1570 (trouvée 240.1569 pour C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>Na: [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.32-1.38 (m, 4H, H-3, H-4); 1.43 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.50-1.58 (m, 4H, H-2, H-5); 1.96 (sl, 1H, OH); 3.07-3.14 (m, 2H, H-1); 3.62 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, H-6); 4.61 (sl, 1H, NH).

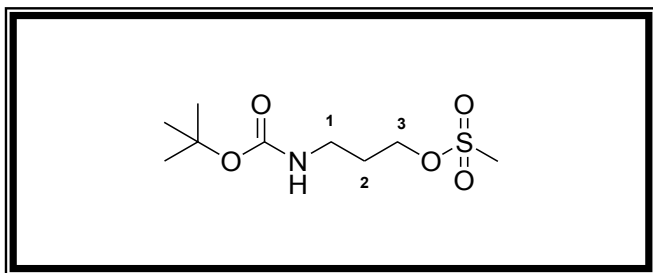
**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 25.29 (C-4); 26.38 (C-3); 28.32 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 29.91 (C-2); 32.44 (C-5); 40.28 (C-1); 62.17 (C-6); 78.88 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 156.14 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

#### IV.4.2 Synthèse des mésylates dérivés des carbamates *tert*-butyliques



#### *N*-[3-[(méthylsulfonyl)oxy]propyl]carbamate de *tert*-butyle 169a

Un mélange de (3-hydroxypropyl)carbamate de *tert*-butyle (0.6404 g; 3.65 mmol; 1 éq) et de triéthylamine (0.5545 g; 5.48 mmol; 0.76 mL; 1.5 éq) dans du dichlorométhane de qualité HPLC (44.5 mL) est refroidi à 0°C pendant 30 min sous atmosphère d'argon. À ce mélange, est ajouté goutte à goutte, le chlorure de méthanesulfonyle (0.4181 g; 3.65 mmol; 0.28 mL; 1 éq) et le mélange est ensuite agité à 500 rpm, à 0°C pendant 15 min. Le solvant du milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif pour conduire à un solide blanc qui est trituré dans l'éther diéthylique (10 mL) et cette suspension est mise sous agitation (500 rpm) pendant 1 h. La suspension blanche résultante est finalement filtrée sur verre fritté de porosité N°4. Le filtrat obtenu est concentré à l'évaporateur rotatif sous pression réduite et on obtient une huile incolore.



**Rdt (%)**: 94

**État physique**: huile incolore

**M (g/mol)**: 253.32

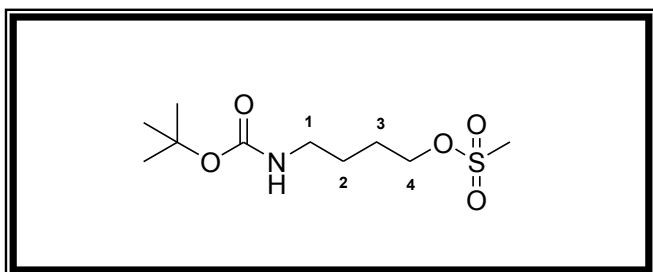
**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 276.0876 (trouvée 276.0878 pour  $C_9H_{19}NO_5NaS$ :  $[M+Na]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 1.42 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.92 (p, 2H,  $J$  = 6.3 Hz, H-2); 3.01 (s, 3H,  $CH_3SO_3$ ); 3.24 (t, 2H,  $J$  = 6.6 Hz, H-1); 4.27 (t, 2H,  $J$  = 6.0 Hz, H-3); 4.78 (sl, 1H, NH).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 28.46 ( $(CH_3)_3CO$ ); 29.73 (C-2); 36.82 ( $CH_3SO_3$ ); 37.44 (C-1); 67.53 (C-3); 79.61 ( $(CH_3)_3CO$ ); 156.12 (NHCOO( $CH_3$ ) $_3$ ).

### ***N*-[4-[(méthylsulfonyl)oxy]butyl]carbamate de tert-butyle 169b**

Un mélange de (4-hydroxybutyl)carbamate de *tert*-butyle (1.0553 g; 5.58 mmol; 1 éq) et de triéthylamine (0.8470 g; 8.37 mmol; 1.2 mL; 1.5 éq) dans du dichlorométhane de qualité HPLC (68 mL) est refroidi à 0°C pendant 30 min sous atmosphère d'argon. À ce mélange, est ajouté goutte à goutte, du chlorure de méthanesulfonyle (0.6392 g; 5.58 mmol; 0.43 mL; 1 éq) et le mélange est ensuite agité à 0°C pendant 15 min. Le solvant du milieu réactionnel est évaporé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite pour conduire à un résidu solide blanc qui est trituré dans l'éther diéthylique (10 mL, 500 rpm, 1 h). La suspension blanche résultante est finalement filtrée sur verre fritté de porosité N°4. Le filtrat obtenu est concentré à l'évaporateur rotatif sous pression réduite et on obtient une huile jaune.



**Rdt (%)**: 72

**État physique**: huile jaune

**M (g/mol)**: 267.34

**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 290.1033 (trouvée 290.1032 pour  $C_{10}H_{21}NO_5NaS$ :  $[M+Na]^+$ ).

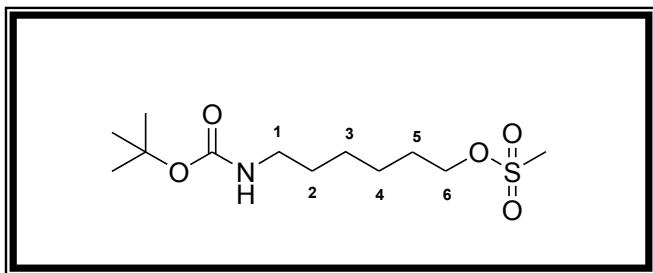
**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 1.39 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.51-1.63 (m, 2H, H-3); 1.69-1.78 (m, 2H, H-2); 2.97 (s, 3H,  $CH_3SO_3$ ); 3.11 (t, 2H,  $J$  = 6.6 Hz, H-1); 4.20 (t, 2H,  $J$  = 6.3 Hz, H-4); 4.70 (sl, 1H, NH).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 26.26 (C-3); 26.41 (C-2); 28.43 ( $(CH_3)_3CO$ ); 37.32 ( $CH_3SO_3$ ); 39.78 (C-1); 69.73 (C-4); 79.27 ( $(CH_3)_3CO$ ); 156.08 (NHCOO( $CH_3$ ) $_3$ ).

### ***N*-[6-[(méthylsulfonyl)oxy]hexyl]carbamate de tert-butyle 169c**

Un mélange de (6-hydroxyhexyl)carbamate de *tert*-butyle (1.1587 g; 5.33 mmol; 1 éq) et de triéthylamine (0.8095 g; 8 mmol; 1.1 mL; 1.5 éq) dans le dichlorométhane de qualité HPLC (65 mL) est refroidi à 0°C pendant 30 min sous argon. À ce mélange, est ajouté goutte à goutte, du chlorure de méthanesulfonyle (0.6105 g; 5.33 mmol; 0.41 mL; 1 éq) et le mélange est ensuite agité à 500 rpm, à 0°C pendant 15 min. Le solvant du milieu réactionnel est évaporé à l'évaporateur rotatif sous pression

réduite pour conduire à un résidu solide blanc qui est trituré dans l'éther diéthylique (10 mL, 500 rpm, 1h). La suspension blanche résultante est finalement filtrée sur verre fritté de porosité N°4. Le filtrat obtenu est concentré à l'évaporateur rotatif sous pression réduite et on obtient une huile jaune.



**Rdt (%)**: 71

**État physique**: huile jaune

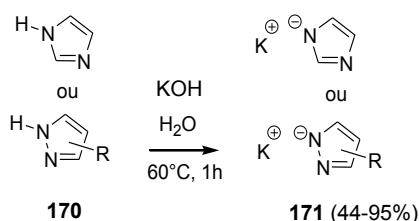
**M (g/mol)**: 295.4

**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 318.1346 (trouvée 318.1348 pour  $C_{12}H_{25}NO_5NaS$ :  $[M+Na]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta = 1.29-1.51$  (m, 6H, H-3, H-4, H-5); 1.41 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.68-1.77 (m, 2H, H-2); 2.98 (s, 3H,  $CH_3SO_3$ ); 3.05-3.14 (m, 2H, H-1); 4.19 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz, H-6); 4.56 (sl, 1H, NH).

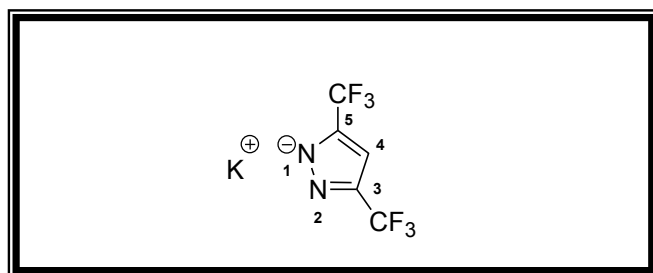
**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta = 25.23$  (C-4); 26.28 (C-3); 28.53 ( $(CH_3)_3CO$ ); 29.15 (C-5); 30.01 (C-2); 37.48 ( $CH_3SO_3$ ); 40.47 (C-1); 70.05 (C-6); 79.22 ( $(CH_3)_3CO$ ); 156.10 ( $NHCOO(CH_3)_3$ ).

#### IV.4.3 Synthèse des sels de pyrazoles et d'imidazole



#### 3,5-Bis-trifluorométhyl-1H-pyrazolate de potassium 171a

À une suspension de 3,5-bis-trifluorométhyl-1H-pyrazole (0.6233 g; 3.05 mmol; 1 éq) dans de l'eau déionisée (6 mL), est ajoutée une solution d'hydroxyde de potassium (0.1711g; 3.05 mmol; 1 éq) dans de l'eau déionisée (3 mL). Le mélange réactionnel est agité à 500 rpm à 60°C pendant 1 h puis l'eau est éliminée à l'évaporateur rotatif sous pression réduite afin d'obtenir un sel pulvérulent blanc.



**Rdt (%)**: 63

**État physique**: poudre blanche

**F (°C)**: 182-183

**M (g/mol)**: 242.16

**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 203.0049 (trouvée 203.0049 pour  $C_5HN_2F_6$ :  $[A]^-$ ).

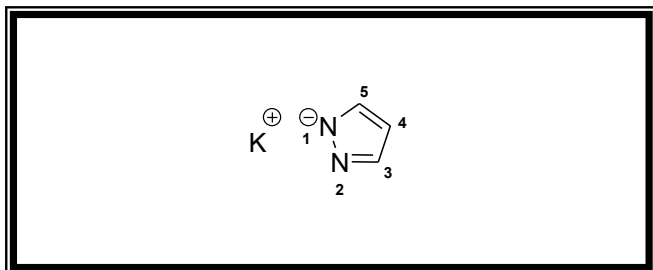
**RMN  $^{19}F$  (282 MHz,  $D_2O$ )**: -59.29 (2 x  $CF_3$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $D_2O$ )**:  $\delta = 6.83$  (s, 1H, H-4).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $D_2O$ )**:  $\delta = 100.01$  (C-4); 119.37 ( $CF_3$ ); 122.92 ( $CF_3$ ); 140.34 (C-5); 140.80 (C-3).

À une suspension de 1*H*-pyrazole ou de 1*H*-imidazole (2 g; 29.38 mmol; 1 éq) dans de l'eau déionisée (58.7 mL), est ajoutée une solution d'hydroxyde de potassium (1.6485 g; 29.38 mmol; 1 éq) dans de l'eau déionisée (29.3 mL). Le mélange réactionnel est agité à 500 rpm à 60°C pendant 1 h puis l'eau est éliminée à l'évaporateur rotatif sous pression réduite afin d'obtenir le composé escompté.

### 1*H*-Pyrazolate de potassium 171b



**Rdt (%)**: 44

**État physique**: cristaux translucides

**F (°C)**: > 250

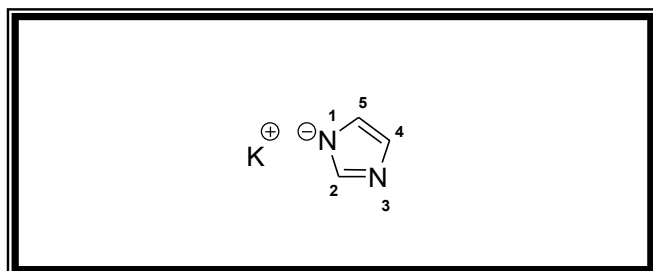
**M (g/mol)**: 106.17

**SMHR, *m/z***: masse théorique 144.9565 (trouvée 144.9565 pour C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>K<sub>2</sub>: [2K<sup>+</sup>, A]<sup>+</sup>)

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O)**: δ = 6.23 (t, 1H, *J* = 2.1 Hz, H-4); 7.53 (d, 2H, *J* = 2.1 Hz, H-3, H-5).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O)**: δ = 104.37 (C-4); 135.36 (C-3, C-5).

### 1*H*-Imidazolate de potassium 171c



**Rdt (%)**: 95

**État physique**: pastilles jaunes à jaune-orangé

**F (°C)**: > 250

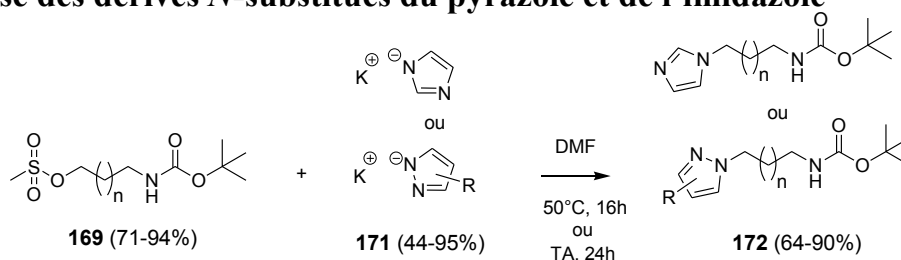
**M (g/mol)**: 106.17

**SMHR, *m/z***: masse théorique 67.0302 (trouvée 67.0296 pour C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>: [A]<sup>-</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O)**: δ = 6.95 (d, 2H, *J* = 0.9 Hz, H-4, H-5); 7.53 (s, 1H, H-2).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O)**: δ = 123.07 (C-4, C-5); 138.96 (C-2).

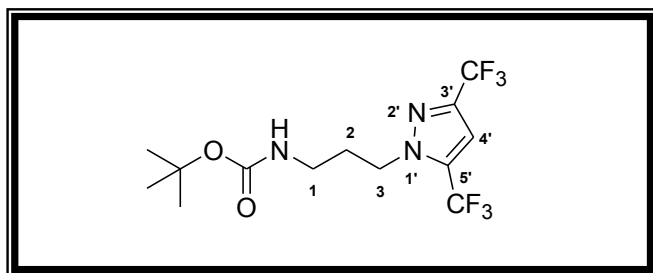
## IV.4.4 Synthèse des dérivés *N*-substitués du pyrazole et de l'imidazole



### [3-(3,5-Bis-trifluorométhylpyrazol-1-yl)propyl]carbamate de tert-butyle 172a

À une solution de *tert*-butyl(3-hydroxypropyl)carbamate de méthanesulfonyle (0.0532 g; 0.21 mmol; 1 éq) dissous dans le diméthylformamide (3 mL), est ajouté du 3,5-*bis*-trifluorométhyl-1*H*-pyrazolate de potassium (0.150 g; 0.62 mmol; 3 éq) puis le mélange résultant est agité à 500 rpm, à 50°C pendant 16 h (l'évolution du milieu de réaction est suivi par CCM sur alumine). Le solvant du milieu de réaction est ensuite éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite puis sous le vide d'une pompe à palettes. Le résidu d'évaporation est extrait au dichlorométhane (3 x 20 mL). Les phases

organiques sont jointes, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre puis filtrées sur coton. Cette phase organique est concentrée à l'évaporateur rotatif sous pression réduite pour donner une huile jaune qui est séchée sous le vide d'une pompe à palettes (10<sup>-2</sup> mm Hg) pendant 12 h.



**Rdt (%)**: 71

**État physique**: huile jaune foncé

**M (g/mol)**: 361.28

**SMHR, *m/z***: masse théorique 384.1117 (trouvée 384.1117 pour C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub>Na: [M+Na]<sup>+</sup>).

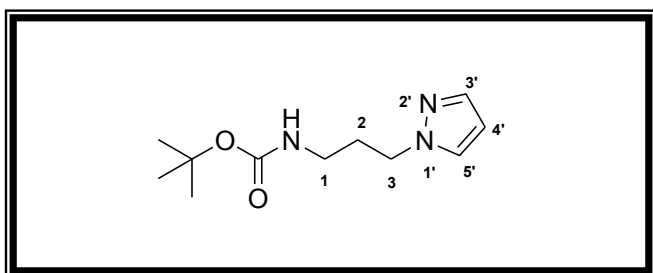
**RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: -62.41 (CF<sub>3</sub>); -59.94 (CF<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.44 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 2.11 (p, 2H, *J* = 6.9 Hz, H-2); 3.16-3.22 (m, 2H, H-1); 4.34 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-3); 4.76 (sl, 1H, NH); 6.87 (s, 1H, H-4').

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 28.46 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 30.45 (C-2); 37.67 (C-1); 49.69 (C-3); 79.83 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 106.20 (C-4'); 117.55 (CF<sub>3</sub>); 121.12 (CF<sub>3</sub>); 133.19 (C-5'); 133.72 (C-3'); 156.19 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

À une solution de *tert*-butyl(3-hydroxypropyl)carbamate de méthanesulfonyle (0.1292 g; 0.51 mmol; 1 éq) dissous dans le diméthylformamide (3 mL), est ajouté le 1*H*-pyrazolate de potassium ou le 1*H*-imidazolate de potassium (0.1624 g; 1.53 mmol; 3 éq) puis le mélange résultant est agité à 500 rpm, à température ambiante pendant 24 h (l'évolution du milieu de réaction est suivi par CCM sur alumine). Le solvant du milieu de réaction est ensuite éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite puis sous le vide d'une pompe à palettes. Le résidu d'évaporation est extrait au dichlorométhane (3 x 20 mL). Les phases organiques sont jointes, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre puis filtrées sur coton. Cette phase organique est concentrée à l'évaporateur rotatif sous pression réduite pour donner une huile jaune qui est séchée sous le vide d'une pompe à palettes (10<sup>-2</sup> mm Hg) pendant 12 h.

### **(3-Pyrazol-1-yl-propyl)carbamate de *tert*-butyle 172b**



**Rdt (%)**: 66

**État physique**: huile jaune pâle

**M (g/mol)**: 225.29

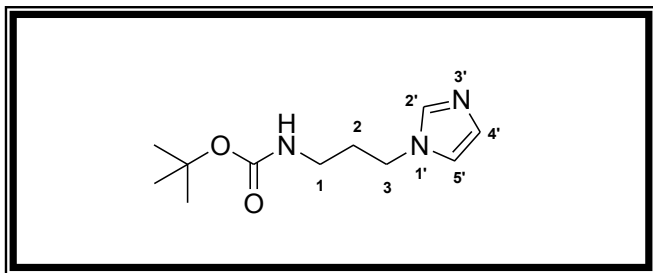
**SMHR, *m/z***: masse théorique 248.1369 (trouvée 248.1370 pour C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na: [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.43 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 2.02 (p, 2H, *J* = 6.6 Hz, H-2); 3.06-3.12 (q, 2H, *J* = 6.3 Hz, H-1); 4.19 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz, H-3); 4.81 (sl, 1H, NH); 6.24 (t, 1H, *J* = 2.1 Hz, H-4'); 7.40-7.62 (m, 2H, H-3', H-5').

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 28.54 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 30.96 (C-2); 37.79 (C-1); 49.69 (C-3); 79.42 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 105.70 (C-4'); 129.34 (C-5'); 139.46 (C-3'); 156.17 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).



**(3-Imidazol-1-yl-propyl)carbamate de tert-butyle 172c**



**Rdt (%)**: 78

**État physique**: huile jaune-orangé

**M (g/mol)**: 225.29

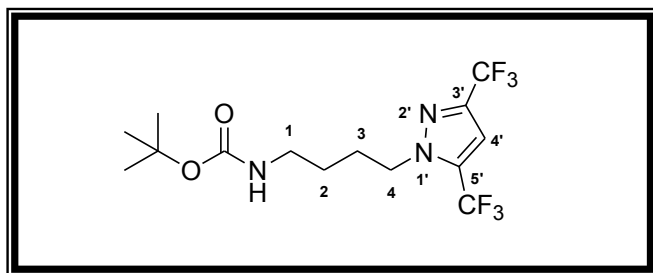
**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 226.155 (trouvée 226.1548 pour  $C_{11}H_{20}N_3O_2$ :  $[M+H]^+$ ).  
masse théorique 248.1369 (trouvée 248.1365 pour  $C_{11}H_{19}N_3O_2Na$ :  $[M+Na]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 1.43 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.96 (p, 2H,  $J$  = 6.8 Hz, H-2); 3.09-3.16 (m, 2H, H-1); 3.98 (t, 2H,  $J$  = 7.0 Hz, H-3); 4.72 (sl, 1H, NH); 6.93-7.05 (d, 2H,  $J$  = 36.1 Hz, H-4', H-5'); 7.48 (s, 1H, H-2').

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 28.50 ( $(CH_3)_3CO$ ); 31.82 (C-2); 37.82 (C-1); 44.50 (C-3); 79.75 ( $(CH_3)_3CO$ ); 118.95 (C-4'); 129.68 (C-5'); 137.21 (C-2'); 156.16 (NHCOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**[4-(3,5-Bis-trifluorométhyl-pyrazol-1-yl)-butyl]carbamate de tert-butyle 172d**

À une solution de *tert*-butyl(4-hydroxybutyl)carbamate de méthanesulfonyle (0.067 g; 0.25 mmol; 1 éq) dissous dans le diméthylformamide (3 mL), est ajouté du 3,5-*bis*-trifluorométhyl-1*H*-pyrazolate de potassium (0.1804 g; 0.74 mmol; 3 éq) puis le mélange résultant est agité à 500 rpm, à 50°C pendant 16 h (l'évolution du milieu de réaction est suivi par CCM sur alumine). Le solvant du milieu de réaction est ensuite éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite puis sous le vide d'une pompe à palettes. Le résidu d'évaporation est extrait au dichlorométhane (3 x 20 mL). Les phases organiques sont jointes, séchées sur  $MgSO_4$  anhydre puis filtrées sur coton. Cette phase organique est concentrée à l'évaporateur rotatif sous pression réduite pour donner une huile jaune à jaune-orangé qui est séchée sous le vide d'une pompe à palettes ( $10^{-2}$  mm Hg) pendant 12 h.



**Rdt (%)**: 75

**État physique**: huile jaune-orangé

**M (g/mol)**: 375.31

**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 398.1274 (trouvée 398.1277 pour  $C_{14}H_{19}N_3O_2F_6Na$ :  $[M+Na]^+$ ).

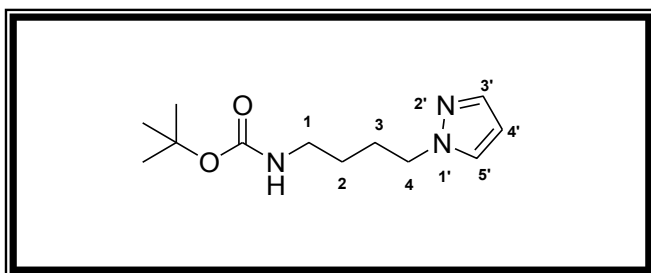
**RMN  $^{19}F$  (282 MHz,  $CDCl_3$ )**: -62.40 ( $CF_3$ ); -59.84 ( $CF_3$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 1.43 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.46-1.58 (m, 2H, H-2); 1.91-2.01 (m, 2H, H-3); 3.12-3.19 (m, 2H, H-1); 4.28 (t, 2H,  $J$  = 7.3 Hz, H-4); 4.58 (sl, 1H, NH); 6.86 (s, 1H, H-4').

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  = 27.19 (C-3); 27.30 (C-2); 28.50 ( $(CH_3)_3CO$ ); 39.96 (C-1); 51.81 (C-4); 79.60 ( $(CH_3)_3CO$ ); 106.05 (C-4'); 117.58 ( $CF_3$ ); 121.15 ( $CF_3$ ); 122.32 (C-5'); 133.10 (C-3'); 156.17 (NHCOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

À une solution de *tert*-butyl(4-hydroxybutyl)carbamate de méthanesulfonyle (0.3208 g; 1.2 mmol; 1 éq) dissous dans le diméthylformamide (4-8 mL), est ajouté le 1*H*-pyrazolate de potassium ou le 1*H*-imidazolate de potassium (0.3822 g; 3.6 mmol; 3 éq) puis le mélange résultant est agité à 500 rpm, à température ambiante pendant 24 h (l'évolution du milieu de réaction est suivi par CCM sur alumine). Le solvant du milieu de réaction est ensuite éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite puis sous le vide d'une pompe à palettes. Le résidu d'évaporation est extrait au dichlorométhane (3 x 20 mL). Les phases organiques sont jointes, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre puis filtrées sur coton. Cette phase organique est concentrée à l'évaporateur rotatif sous pression réduite pour donner une huile jaune qui est séchée sous le vide d'une pompe à palettes (10<sup>-2</sup> mm Hg) pendant 12 h.

**(4-Pyrazol-1-yl-butyl)carbamate de *tert*-butyle 172e**



**Rdt (%)**: 64

**État physique**: huile jaune

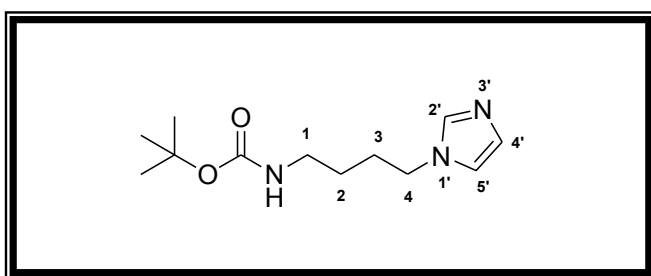
**M (g/mol)**: 239.31

**SMHR, *m/z***: masse théorique 262.1526 (trouvée 262.1529 pour C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na: [M+Na]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.42 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.45-1.50 (m, 2H, H-2); 1.83-1.92 (m, 2H, H-3); 3.07-3.13 (m, 2H, H-1); 4.13 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, H-4); 4.69 (sl, 1H, NH); 6.22 (t, 1H, *J* = 2.0 Hz, H-4'); 7.36-7.48 (dd, 2H, *J* = 1.8, 35.5 Hz, H-3', H-5').

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 27.22 (C-3); 27.70 (C-2); 28.47 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 39.96 (C-1); 51.63 (C-4); 79.22 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 105.35 (C-4'); 129.08 (C-5'); 139.24 (C-3'); 156.08 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**(4-Imidazol-1-yl-butyl)carbamate de *tert*-butyle 172f**



**Rdt (%)**: 77

**État physique**: huile jaune

**M (g/mol)**: 239.31

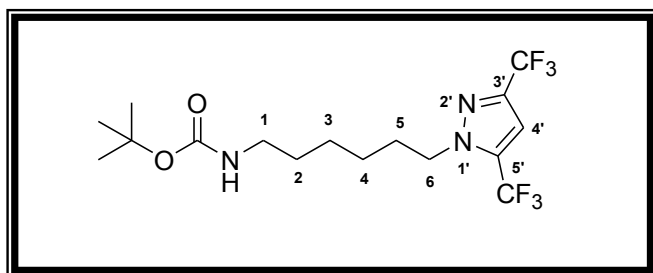
**SMHR, *m/z***: masse théorique 240.1706 (trouvée 240.1708 pour C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.42 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.45-1.50 (m, 2H, H-2); 1.74-1.84 (m, 2H, H-3); 3.09-3.16 (m, 2H, H-1); 3.95 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-4); 4.61 (sl, 1H, NH); 6.89 (t, 1H, *J* = 1.2 Hz, H-5'); 7.04 (t, 1H, *J* = 0.9 Hz, H-4'); 7.45 (s, 1H, H-2').

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 27.28 (C-3); 28.29 (C-2); 28.44 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 39.70 (C-1); 46.58 (C-4); 79.32 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 118.81 (C-4'); 129.40 (C-5'); 137.04 (C-2'); 156.14 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

## [6-(3,5-Bis-trifluorométhyl-pyrazol-1-yl)hexyl]carbamate de *tert*-butyle 172g

À une solution de *tert*-butyl(6-hydroxyhexyl)carbamate de méthanesulfonyle (0.0738 g; 0.25 mmol; 1 éq) dissous dans le diméthylformamide (3 mL), est ajouté du 3,5-*bis*-trifluorométhyl-1*H*-pyrazolate de potassium (0.1809 g; 0.75 mmol; 3 éq) puis le mélange résultant est agité à 500 rpm, à 50°C pendant 16 h (l'évolution du milieu de réaction est suivi par CCM sur alumine). Le solvant du milieu de réaction est ensuite éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite puis sous le vide d'une pompe à palettes. Le résidu d'évaporation est extrait au dichlorométhane (3 x 20 mL). Les phases organiques sont jointes, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre puis filtrées sur coton. Cette phase organique est concentrée à l'évaporateur rotatif sous pression réduite pour donner une huile jaune à jaune-orangé qui est séchée sous le vide d'une pompe à palettes (10<sup>-2</sup> mm Hg) pendant 12 h.



**Rdt (%)**: 90

**État physique**: huile jaune

**M (g/mol)**: 403.36

**SMHR, *m/z***: masse théorique 426.1586 (trouvée 426.1586 pour C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub>Na: [M+Na]<sup>+</sup>).

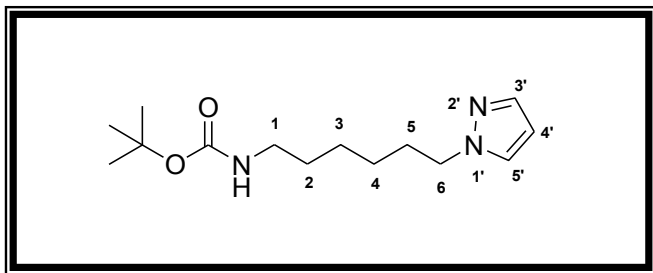
**RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: -62.36 (CF<sub>3</sub>); -59.85 (CF<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 1.33-1.38 (m, 4H, H-3, H-4); 1.44 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1.47-1.50 (m, 2H, H-2); 1.87-1.97 (m, 2H, H-5); 3.07-3.13 (m, 2H, H-1); 4.22-4.27 (m, 2H, H-6); 4.50 (sl, 1H, NH); 6.85 (s, 1H, H-4').

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 26.17 (C-3, C-4); 26.28 (C-5); 28.54 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 30.01 (C-2); 40.50 (C-1); 52.17 (C-6); 79.33 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 105.98 (C-4'); 117.62 (CF<sub>3</sub>); 118.19 (CF<sub>3</sub>); 121.19 (C-5'); 132.99 (C-3'); 156.18 (NHCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

À une solution de *tert*-butyl(6-hydroxyhexyl)carbamate de méthanesulfonyle (0.350 g; 1.2 mmol; 1 éq) dissous dans le diméthylformamide (4-6 mL), est ajouté le 1*H*-pyrazolate de potassium ou le 1*H*-imidazolate de potassium (0.3822 g; 3.6 mmol; 3 éq) puis le mélange résultant est agité à 500 rpm, à température ambiante pendant 24 h (l'évolution du milieu de réaction est suivi par CCM sur alumine). Le solvant du milieu de réaction est ensuite éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite puis sous le vide d'une pompe à palettes. Le résidu d'évaporation est extrait au dichlorométhane (3 x 20 mL). Les phases organiques sont jointes, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre puis filtrées sur coton. Cette phase organique est concentrée à l'évaporateur rotatif sous pression réduite pour donner une huile jaune qui est séchée sous le vide d'une pompe à palettes (10<sup>-2</sup> mm Hg) pendant 12 h.

### (6-Pyrazol-1-yl-hexyl)carbamate de tert-butyle 172h



Rdt (%): 80

État physique: huile jaune

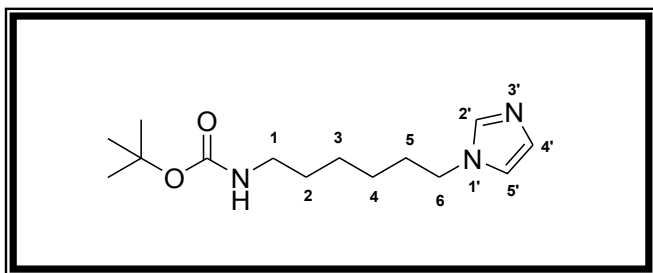
M (g/mol): 267.37

SMHR,  $m/z$ : masse théorique 290.1839 (trouvée 290.1839 pour  $C_{14}H_{25}N_3O_2Na$ :  $[M+Na]^+$ ).

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.28-1.35 (m, 4H, H-3, H-4); 1.43 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.45-1.50 (m, 2H, H-2); 1.81-1.90 (m, 2H, H-5); 3.05-3.11 (m, 2H, H-1); 4.11 (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz, H-6); 4.52 (sl, 1H, NH); 6.22 (t, 1H,  $J = 2.1$  Hz, H-4'); 7.35-7.36 (dd, 1H,  $J = 0.4, 2.2$  Hz, H-5'); 7.48-7.50 (dd, 1H,  $J = 0.3, 1.8$  Hz, H-3').

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 26.37 (C-3, C-4); 28.56 ( $(CH_3)_3CO$ ); 30.03 (C-5); 30.48 (C-2); 40.50 (C-1); 52.09 (C-6); 79.19 ( $(CH_3)_3CO$ ); 105.32 (C-4'); 128.95 (C-5'); 139.20 (C-3'); 156.10 (NHCOO $(CH_3)_3$ ).

### (6-Imidazol-1-yl-hexyl)carbamate de tert-butyle 172i



Rdt (%): 68

État physique: huile jaune

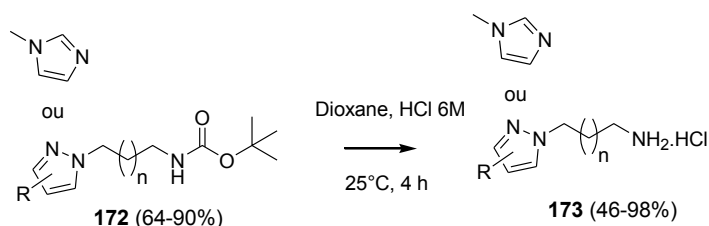
M (g/mol): 267.37

SMHR,  $m/z$ : masse théorique 268.2019 (trouvée 268.2021 pour  $C_{14}H_{26}N_3O_2$ :  $[M+H]^+$ ).

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.29-1.33 (m, 4H, H-3, H-4); 1.43 (s, 9H,  $(CH_3)_3CO$ ); 1.47 (m, 2H, H-2); 1.71-1.81 (m, 2H, H-5); 3.05-3.11 (m, 2H, H-1); 3.91 (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz, H-6); 4.54 (sl, 1H, NH); 6.89 (t, 1H,  $J = 1.1$  Hz, H-5'); 7.04 (t, 1H,  $J = 0.8$  Hz, H-4'); 7.44 (s, 1H, H-2').

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 26.35 (C-3, C-4); 28.54 ( $(CH_3)_3CO$ ); 30.07 (C-5); 31.13 (C-2); 40.47 (C-1); 47.05 (C-6); 79.26 ( $(CH_3)_3CO$ ); 118.87 (C-4'); 129.53 (C-5'); 137.15 (C-2'); 156.11 (NHCOO $(CH_3)_3$ ).

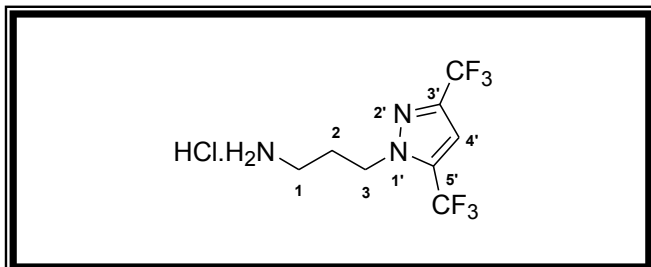
#### IV.4.5 Déprotection des dérivés *N*-substitués du pyrazole et de l'imidazole



À une solution de pyrazole ou d'imidazole monoprotégé (0.32 mmol; 1 éq) dans 2 mL de 1,4-dioxane, est ajoutée goutte à goutte une solution aqueuse de HCl 6M (2 mL) à température ambiante

sous agitation magnétique (500 rpm). Après 4 h d'agitation, le solvant du milieu réactionnel est éliminé sous le vide d'une pompe à palettes ( $10^{-2}$  mm Hg). Le sel obtenu est mis en suspension dans 2 mL d'éther diéthylique: si ce sel est insoluble, alors cette suspension est agitée (500 rpm) à température ambiante pendant 4 h. Le sel obtenu est soit un solide pulvérulent ou cristallin qui est séparé par filtration sur verre fritté de porosité N°4 puis séché à la rampe pendant 6-12 h, soit un semi-solide et dans ce cas, celui-ci est séché sous le vide d'une pompe à palettes pendant 6-12 h.

### ***Chlorhydrate de 3-(3,5-bis-trifluorométhyl-pyrazol-1-yl)-propylamine 173a***



**Rdt (%)**: 74

**État physique**: poudre blanche

**F (°C)**: 134-136

**M (g/mol)**: 297.63

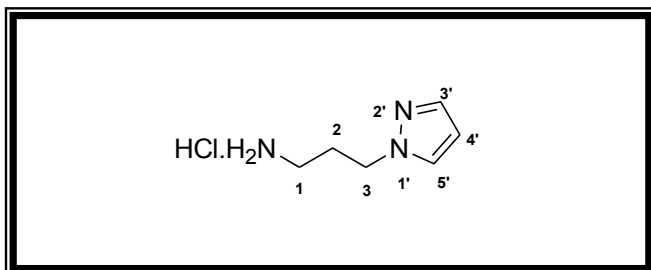
**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 262.0779 (trouvée 262.0777 pour  $C_8H_{10}N_3F_6$ :  $[M+H]^+$ ).  
masse théorique 284.0598 (trouvée 284.0602 pour  $C_8H_9N_3F_6Na$ :  $[M+Na]^+$ ).

**RMN  $^{19}F$  (282 MHz,  $D_2O$ )**: -60.87 ( $CF_3$ ); -58.75 ( $CF_3$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $D_2O$ )**:  $\delta$  = 2.28-2.37 (m, 2H, H-2); 3.06-3.12 (m, 2H, H-1); 4.49-4.53 (t, 2H,  $J$  = 6.9 Hz, H-3); 7.26 (s, 1H, H-4').

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $D_2O$ )**:  $\delta$  = 26.98 (C-2); 36.60 (C-1); 48.67 (C-3); 106.83 (C-4'); 118.40 ( $CF_3$ ); 121.99 ( $CF_3$ ); 133.40 (C-5'); 133.93 (C-3').

### ***Chlorhydrate de 3-pyrazol-1-yl-propylamine 173b***



**Rdt (%)**: 98

**État physique**: semi-solide blanc  
hygroscopique

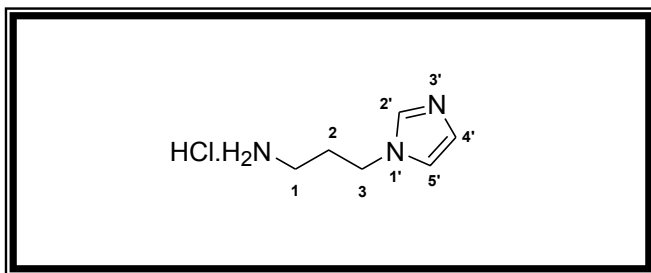
**M (g/mol)**: 161.63

**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 126.1026 (trouvée 126.1028 pour  $C_6H_{12}N_3$ :  $[M+H]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $D_2O$ )**:  $\delta$  = 2.28 (p, 2H,  $J$  = 7.5 Hz, H-2); 2.99-3.04 (m, 2H, H-1); 4.47 (t, 2H,  $J$  = 7.0 Hz, H-3); 6.62 (t, 1H,  $J$  = 2.5 Hz, H-4'); 7.40-7.62 (dd, 2H,  $J$  = 2.5, 16.7 Hz, H-3', H-5').

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $D_2O$ )**:  $\delta$  = 27.10 (C-2); 36.53 (C-1); 48.48 (C-3); 107.33 (C-4'); 133.98 (C-5'); 137.17 (C-3').

### Chlorhydrate de 3-imidazol-1-yl-propylamine 173c



**Rdt (%)**: 98

**État physique**: semi-solide jaune

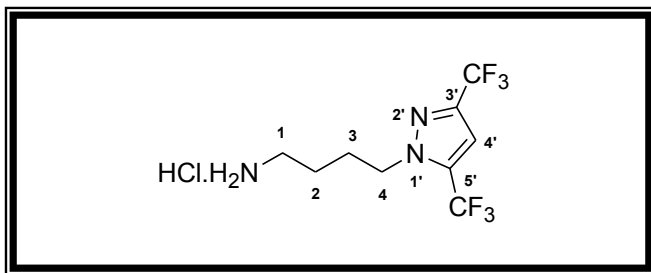
**M (g/mol)**: 161.63

**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 126.1026 (trouvée 126.1027 pour  $C_6H_{12}N_3$ :  $[M+H]^+$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 2.17 (p, 2H,  $J$  = 6.9 Hz, H-2); 2.75-2.79 (m, 2H, H-1); 4.39 (t, 2H,  $J$  = 6.7 Hz, H-3); 7.70-7.88 (dt, 2H,  $J$  = 1.5, 50.0 Hz, H-4', H-5'); 8.41 (sl, 3H,  $NH_2$ , HCl); 9.33 (s, 1H, H-2').

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 27.61 (C-2); 35.46 (C-1); 45.58 (C-3); 119.88 (C-4'); 121.99 (C-5'); 135.38 (C-2').

### Chlorhydrate de 4-(3,5-bis-trifluorométhyl-pyrazol-1-yl)-butylamine 173d



**Rdt (%)**: 46

**État physique**: cristaux jaunes  
hygroscopiques

**F (°C)**: 89

**M (g/mol)**: 311.66

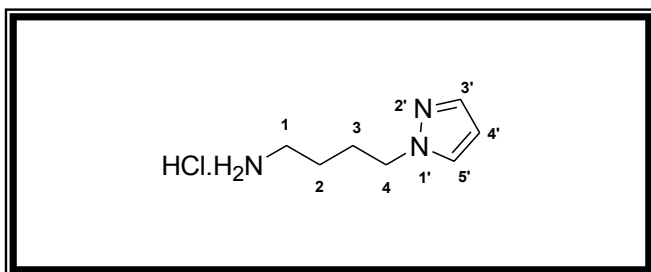
**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 276.0930 (trouvée 276.0929 pour  $C_9H_{12}N_3F_6$ :  $[M+H]^+$ ).

**RMN  $^{19}F$  (282 MHz, DMSO- $d_6$ )**: -60.81 ( $CF_3$ ); -58.57 ( $CF_3$ ).

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 1.52-1.60 (m, 2H, H-2); 1.87-1.95 (m, 2H, H-3); 2.81 (t, 2H,  $J$  = 5.7 Hz, H-1); 4.36 (t, 2H,  $J$  = 7.0 Hz, H-4); 7.58 (s, 1H, H-4'); 7.81 (sl, 3H,  $NH_2$ , HCl).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 24.04 (C-3); 26.32 (C-2); 30.70 (C-1); 51.28 (C-4); 107.11 (C-4'); 119.23 ( $CF_3$ ); 120.44 ( $CF_3$ ); 121.90 (C-5'); 132.73 (C-3').

### Chlorhydrate de 4-pyrazol-1-yl-butylamine 173e



**Rdt (%)**: 72

**État physique**: semi-solide blanc  
hygroscopique

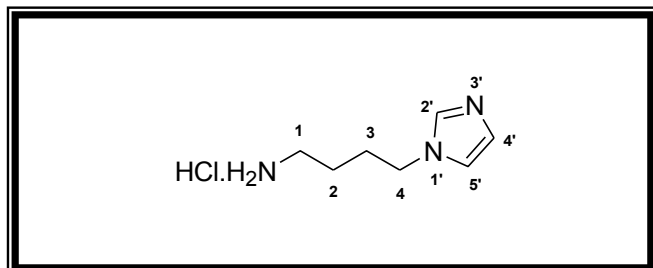
**M (g/mol)**: 175.66

**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 140.1188 (trouvée 140.1182 pour  $C_7H_{14}N_3$ :  $[M+H]^+$ ).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 1.44-1.54 (m, 2H, H-2); 1.76-1.86 (m, 2H, H-3); 2.69-2.81 (m, 2H, H-1); 4.13 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, H-4); 6.23-6.24 (m, 1H, H-4'); 7.45-7.75 (m, 2H, H-3', H-5'); 7.96 (sl, 3H, NH<sub>2</sub>, HCl).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 24.20 (C-3); 26.98 (C-2); 44.51 (C-1); 50.45 (C-4); 105.09 (C-4'); 130.04 (C-5'); 138.45 (C-3').

### *Chlorhydrate de 4-imidazol-1-yl-butylamine 173f*



**Rdt (%)**: 98

**État physique**: semi-solide orange

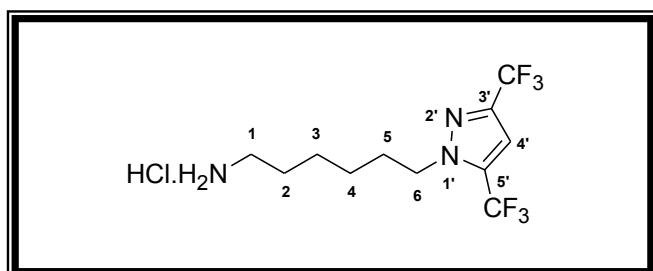
**M (g/mol)**: 175.66

**SMHR, *m/z***: masse théorique 140.1182 (trouvée 140.1182 pour C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ = 1.68-1.79 (m, 2H, H-2); 1.97-2.08 (m, 2H, H-3); 3.08 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, H-1); 4.33 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, H-4); 7.51-7.57 (m, 2H, H-4', H-5'); 8.79 (s, 1H, H-2').

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ = 23.61 (C-3); 26.44 (C-2); 38.79 (C-1); 48.56 (C-4); 119.82 (C-4'); 121.70 (C-5'); 134.43 (C-2').

### *Chlorhydrate de 6-(3,5-bis-trifluorométhyl-pyrazol-1-yl)-hexylamine 173g*



**Rdt (%)**: 76

**État physique**: semi-solide jaune pâle

**M (g/mol)**: 339.71

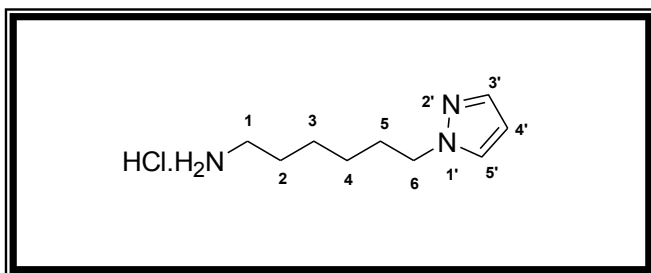
**SMHR, *m/z***: masse théorique 304.1243 (trouvée 304.1241 pour C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>F<sub>6</sub>: [M+H]<sup>+</sup>).

**RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, D<sub>2</sub>O):** -60.83 (CF<sub>3</sub>); -58.67 (CF<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ = 1.31-1.46 (m, 4H, H-3, H-4); 1.61-1.71 (m, 2H, H-2); 1.89-1.98 (m, 2H, H-5); 2.99 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, H-1); 4.37 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, H-6); 7.22 (s, 1H, H-4').

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ = 24.95 (C-3); 25.02 (C-4); 26.44 (C-5); 28.94 (C-2); 39.29 (C-1); 51.76 (C-6); 106.45 (C-4'); 117.21 (CF<sub>3</sub>); 118.54 (CF<sub>3</sub>); 120.77 (C-5'); 133.79 (C-3').

### Chlorhydrate de 6-pyrazol-1-yl-hexylamine 173h



Rdt (%): 97

État physique: semi-solide jaune pâle

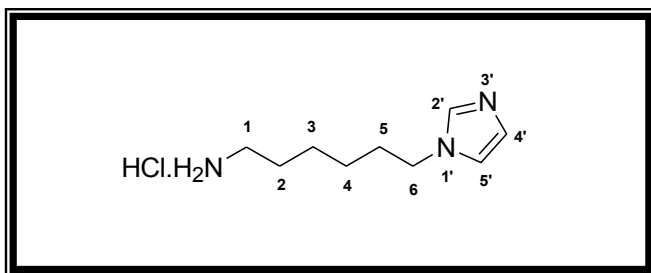
M (g/mol): 203.71

SMHR,  $m/z$ : masse théorique 168.1501 (trouvée 168.1495 pour  $C_9H_{18}N_3$ :  $[M+H]^+$ ).

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.12-1.35 (m, 4H, H-3, H-4); 1.48-1.60 (m, 2H, H-2); 1.70-1.80 (m, 2H, H-5); 2.64-2.74 (m, 2H, H-1); 4.15 (t, 2H,  $J$  = 7.0 Hz, H-6); 6.29 (t, 1H,  $J$  = 2.1 Hz, H-4'); 7.57 (d, 1H,  $J$  = 1.6 Hz, H-5'); 7.84-7.85 (d, 1H,  $J$  = 2.0 Hz, H-3'); 8.13 (sl, 3H,  $NH_2$ , HCl).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 25.26 (C-3); 25.38 (C-4); 26.74 (C-5); 29.63 (C-2); 30.74 (C-1); 50.83 (C-6); 105.02 (C-4'); 130.15 (C-5'); 138.06 (C-3').

### Chlorhydrate de 6-imidazol-1-yl-hexylamine 173i



Rdt (%): 95

État physique: semi-solide jaune pâle

M (g/mol): 203.71

SMHR,  $m/z$ : masse théorique 168.1495 (trouvée 168.1494 pour  $C_9H_{18}N_3$ :  $[M+H]^+$ ).

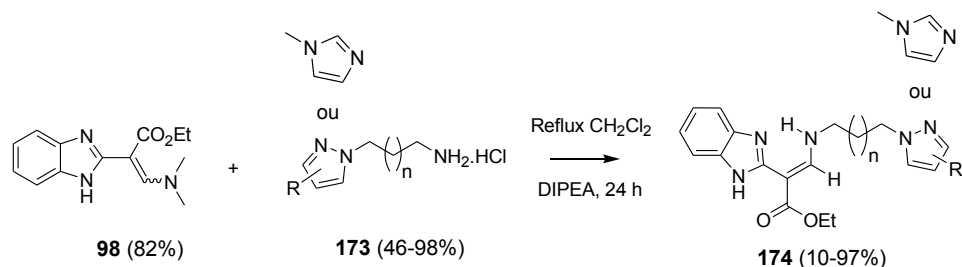
RMN  $^1H$  (300 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta$  = 1.31-1.47 (m, 4H, H-3, H-4); 1.60-1.70 (m, 2H, H-2); 1.86-1.96 (m, 2H, H-5); 2.95-3.00 (m, 2H, H-1); 4.24 (t, 2H,  $J$  = 7.2 Hz, H-6); 7.45-7.51 (m, 2H, H-4', H-5'); 8.72 (t, 1H,  $J$  = 1.3 Hz, H-2').

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta$  = 24.87 (C-3); 25.01 (C-4); 26.47 (C-5); 29.00 (C-2); 39.31 (C-1); 49.18 (C-6); 119.58 (C-4'); 121.69 (C-5'); 134.21 (C-2').

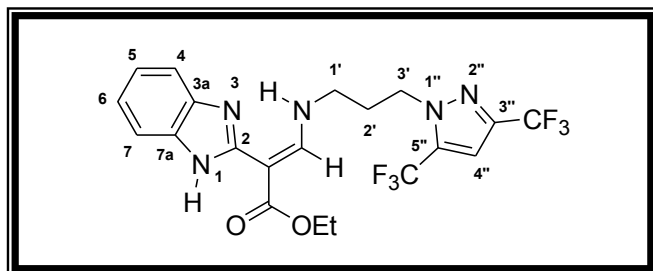
#### IV.4.6 Synthèse des pyrazoles et des imidazoles substitués par transamination

À une solution de pyrazole ou d'imidazole monoprotégé (0.19 mmol; 1 éq) dans du dichlorométhane de qualité HPLC (10 mL) mis sous agitation magnétique (0.5-1 h, 500 rpm), une solution de *N,N*-diisopropyléthylamine (0.049 g; 0.38 mmol; 63  $\mu$ L; 2 éq) dans du dichlorométhane de qualité HPLC (6 mL) est ajoutée goutte à goutte sous agitation magnétique (500 rpm) pendant 15-20 mn. Après 1-2 h d'agitation à température ambiante, l'on y ajoute, le sel de benzimidazole (0.049 g; 0.19 mmol; 1 éq). Puis, le mélange réactionnel est porté au reflux du dichlorométhane pendant 24 h. La solution jaune à jaune-orangé obtenue est concentrée à l'évaporateur rotatif. Puis, on y ajoute l'eau déionisée préalablement refroidie à 0°C pour faire précipiter le résidu. La suspension résultante est filtrée et lavée avec de l'eau déionisée (10 à 20 x 2 mL) et avec l'hexane (10 à 20 x 2 mL) pour obtenir un produit pulvérulent ou cristallin (Voir *Tableau 18, p 253*).





**2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-[3-(3,5-bis-trifluorométhyl-pyrazol-1-yl)-propylamino]acrylate d'éthyle 174a**



**Rdt (%)**: 70

**État physique**: poudre marron clair

**F (°C)**: 82-84

**M (g/mol)**: 475.39

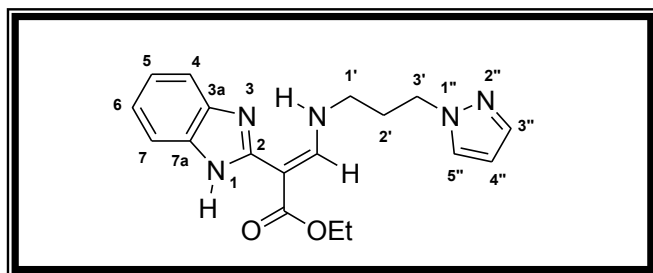
**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 476.1521 (trouvée 476.1522 pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_2\text{F}_6$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz, DMSO- $d_6$ )**: -60.89 ( $\text{CF}_3$ ); -58.70 ( $\text{CF}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 1.29 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.19-2.26 (m, 2H, H-2'); 3.56-3.61 (m, 2H, H-1'); 4.19-4.26 (q, 2H,  $J$  = 7.1 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.44 (t, 2H,  $J$  = 6.8 Hz, H-3'); 7.07-7.21 (m, 2H, H-5, H-6); 7.46-7.57 (m, 3H, H-4'', H-4, H-7); 8.08-8.12 (d, 1H,  $J$  = 13.4 Hz, C=CH, NH); 10.85 (m, 1H, NH); 11.79 (sl, 1H, NH).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 14.55 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 30.67 (C-2'); 45.55 (C-1'); 49.19 (C-3'); 59.09 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 86.15 (C=CH); 107.21 (C-4''); 111.44 (C-4, C-7); 116.57 ( $\text{CF}_3$ ); 120.93 ( $\text{CF}_3$ ); 124.15 (C-5, C-6); 132.52 (C-5''); 132.81 (C-3''); 141.67 (C-3a, C-7a); 151.81 (C-2); 153.92 (C=CH); 166.60 (COOEt).

**2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-(3-pyrazol-1-yl-propylamino)acrylate d'éthyle 174b**



**Rdt (%)**: 97

**État physique**: poudre marron clair

**F (°C)**: 92-95

**M (g/mol)**: 339.39

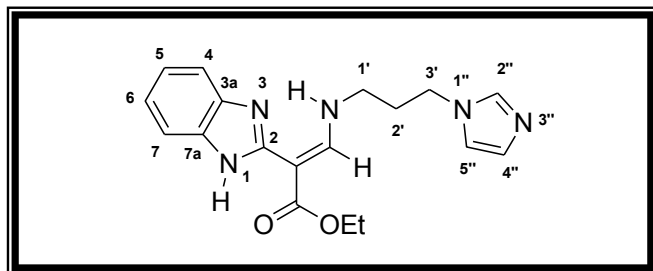
**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 362.1593 (trouvée 362.1591 pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{Na}$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 1.30 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.11-2.14 (m, 2H, H-2'); 3.43-3.47 (m, 2H, H-1'); 4.20-4.26 (m, 4H, H-3',  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 6.26 (t, 1H,  $J$  = 1.8 Hz, H-4''); 7.08-7.10 (m, 2H, H-5, H-6); 7.47-7.57 (m, 3H, H-5'', H-4, H-7); 7.77 (d, 1H,  $J$  = 1.8 Hz, H-3''); 8.06-8.10 (d, 1H,  $J$  = 13.4 Hz, C=CH, NH); 10.87 (m, 1H, NH); 11.78 (sl, 1H, NH).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 14.56 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 31.50 (C-2'); 45.84 (C-1'); 48.19 (C-3'); 59.05 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 85.93 (C=CH); 105.13 (C-4''); 111.39 (C-4); 116.61 (C-7); 120.91 (C-5); 121.00 (C-6);

129.81 (C-5''); 132.50 (C-3''); 138.69 (C-3a); 141.65 (C-7a); 151.87 (C-2); 153.97 (C=CH); 166.61 (COOEt).

### 2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-(3-imidazol-1-yl-propylamino)acrylate d'éthyle 174c



Rdt (%): 87

État physique: poudre marron clair

F (°C): 89-92

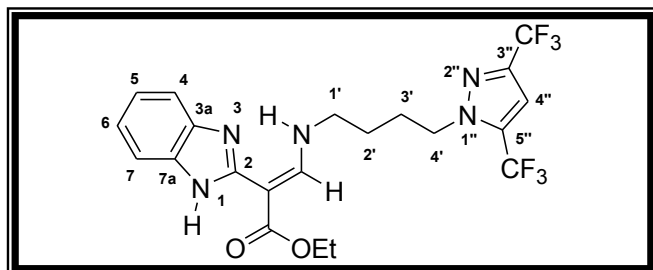
M (g/mol): 339.39

SMHR, *m/z*: masse théorique 362.1593 (trouvée 362.1595 pour C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Na: [M+Na]<sup>+</sup>).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.30 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.11-2.14 (m, 2H, H-2'); 3.43-3.47 (m, 2H, H-1'); 4.20-4.26 (m, 4H, H-3', CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.26 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz, H-4''); 7.08-7.10 (m, 2H, H-5, H-6); 7.47-7.57 (m, 3H, H-5'', H-4, H-7); 7.77 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, H-3''); 8.06-8.10 (d, 1H, *J* = 13.4 Hz, C=CH, NH); 10.87 (m, 1H, NH); 11.78 (sl, 1H, NH).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 14.63 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 31.91 (C-2'); 43.37 (C-1'); 45.81 (C-3'); 59.13 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 86.05 (C=CH); 111.46 (C-4); 116.64 (C-7); 119.33 (C-4''); 121.07 (C-5''); 128.57 (C-5); 132.55 (C-6); 137.27 (C-2''); 141.64 (C-3a, C-7a); 151.89 (C-2); 153.91 (C=CH); 166.62 (COOEt).

### 2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-[4-(3,5-bis-trifluorométhyl-pyrazol-1-yl)-butylamino]acrylate d'éthyle 174d



Rdt (%): 31

État physique: cristaux translucides

F (°C): 114-116

M (g/mol): 489.41

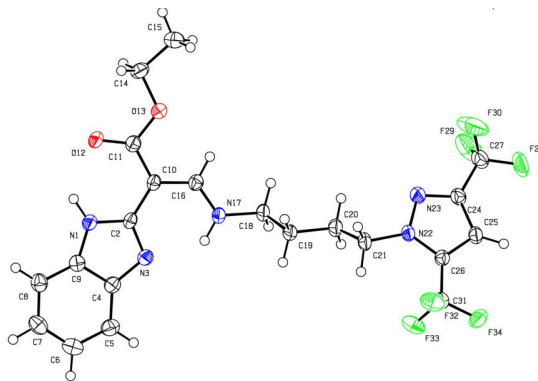
SMHR, *m/z*: masse théorique 512.1497 (trouvée 512.1496 pour C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub>Na: [M+Na]<sup>+</sup>).

RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): -60.85 (CF<sub>3</sub>); -58.67 (CF<sub>3</sub>).

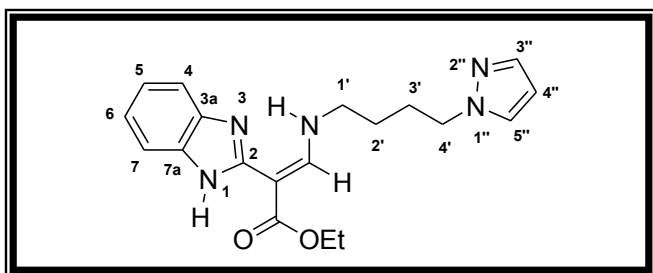
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.29 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.61-1.69 (p, 2H, *J* = 5.4 Hz, H-2'); 1.91-1.98 (p, 2H, *J* = 5.4 Hz, H-3'); 3.51-3.56 (m, 2H, H-1'); 4.20-4.25 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.41 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, H-4'); 7.06-7.10 (m, 2H, H-5, H-6); 7.44-7.56 (m, 3H, H-4'', H-4, H-7); 8.08-8.12 (d, 1H, *J* = 13.4 Hz, C=CH, NH); 10.88 (m, 1H, NH); 11.76 (sl, 1H, NH).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 14.53 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 26.55 (C-3'); 27.57 (C-2'); 47.77 (C-1'); 51.39 (C-4'); 59.01 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 85.71 (C=CH); 107.04 (C-4''); 111.37 (C-4, C-7); 116.49 (CF<sub>3</sub>); 120.86 (CF<sub>3</sub>); 120.98 (C-5, C-6); 121.88 (C-5''); 132.47 (C-3''); 141.62 (C-3a, C-7a); 151.92 (C-2); 153.78 (C=CH); 166.61 (COOEt).

## Diffraction RX:



### 2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-(4-pyrazol-1-yl-butylamino)acrylate d'éthyle 174e



Rdt (%): 22

État physique: cristaux blancs

F (°C): 134-136

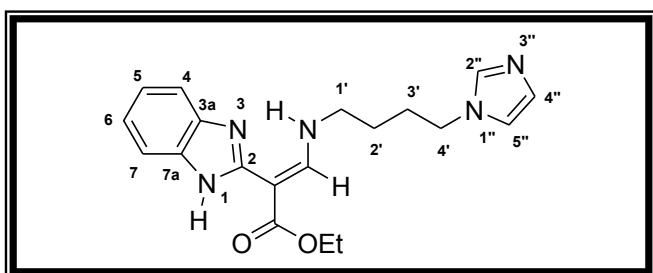
M (g/mol): 353.42

SMHR,  $m/z$ : masse théorique 376.1749 (trouvée 376.1748 pour  $C_{19}H_{23}N_5O_2Na$ :  $[M+Na]^+$ ).

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.29 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz,  $CH_2CH_3$ ); 1.51-1.58 (m, 2H, H-2'); 1.81-1.88 (m, 2H, H-3'); 3.46-3.50 (m, 2H, H-1'); 4.17 (t, 2H,  $J$  = 6.9 Hz, H-4'); 4.20-4.25 (q, 2H,  $J$  = 7.1 Hz,  $CH_2CH_3$ ); 6.22 (t, 1H,  $J$  = 1.8 Hz, H-4''); 7.07-7.09 (m, 2H, H-5, H-6); 7.42-7.43 (d, 1H,  $J$  = 1.1 Hz, H-5''); 7.47-7.49 (m, 1H, H-4, Ar); 7.54-7.56 (m, 1H, H-7, Ar); 7.72-7.73 (d, 1H,  $J$  = 1.8 Hz, H-3''); 8.06-8.10 (d, 1H,  $J$  = 13.4 Hz, C=CH, NH); 10.84 (m, 1H, NH); 11.76 (sl, 1H, NH).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 14.60 ( $CH_2CH_3$ ); 27.13 (C-3'); 27.91 (C-2'); 47.96 (C-1'); 50.58 (C-4'); 59.06 ( $CH_2CH_3$ ); 85.63 (C=CH); 104.91 (C-4''); 111.39 (C-4); 116.59 (C-7); 120.93 (C-5); 121.01 (C-6); 129.74 (C-5''); 132.49 (C-3''); 138.52 (C-3a); 141.65 (C-7a); 151.96 (C-2); 153.83 (C=CH); 166.65 (COOEt).

### 2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-(4-imidazol-1-yl-butylamino)acrylate d'éthyle 174f



Rdt (%): 10

État physique: cristaux blancs

F (°C): 165-167

M (g/mol): 353.42

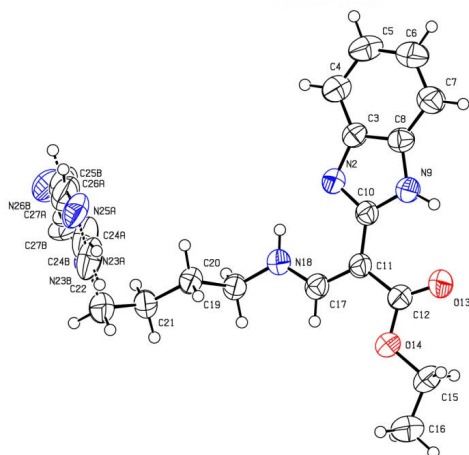
SMHR,  $m/z$ : masse théorique 376.1749 (trouvée 376.1751 pour  $C_{19}H_{23}N_5O_2Na$ ):  $[M+Na]^+$ ).

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.30 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz,  $CH_2CH_3$ ); 1.49-1.58 (m, 2H, H-2'); 1.74-1.83 (m, 2H, H-3'); 3.47-3.54 (m, 2H, H-1'); 4.03 (t, 2H,  $J$  = 6.9 Hz, H-4'); 4.19-4.26 (q, 2H,  $J$  = 7.1 Hz,  $CH_2CH_3$ ); 6.88 (t, 1H,  $J$  = 1.3 Hz, H-5''); 7.06-7.12 (m, 2H, H-5, H-6); 7.18 (t, 1H,  $J$  = 1.3

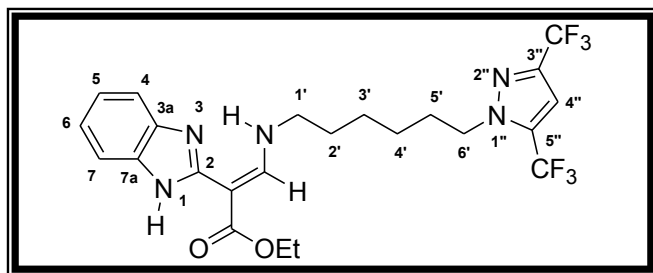
Hz, H-4''); 7.46-7.49 (m, 1H, H-4, Ar); 7.54-7.57 (m, 1H, H-7, Ar); 7.64 (t, 1H,  $J = 1.3$  Hz, H-2''); 8.07-8.12 (d, 1H,  $J = 13.4$  Hz, C=CH, NH); 10.85 (m, 1H, NH); 11.78 (sl, 1H, NH).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 14.62$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 27.80 (C-2', C-3'); 45.46 (C-1'); 47.92 (C-4'); 59.07 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 85.66 (C=CH); 111.41 (C-4); 116.57 (C-7); 119.26 (C-4''); 120.94 (C-5); 121.02 (C-6); 128.41 (C-5''); 132.50 (C-2''); 137.25 (C-3a); 141.63 (C-7a); 151.94 (C-2); 153.83 (C=CH); 166.63 (COEt).

### Diffraction RX:



### 2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-[6-(3,5-bis-trifluorométhyl-pyrazol-1-yl)-hexylamino]acrylate d'éthyle 174g



**Rdt (%)**: 76

**État physique**: cristaux jaunes

**F (°C)**: 76-78

**M (g/mol)**: 517.47

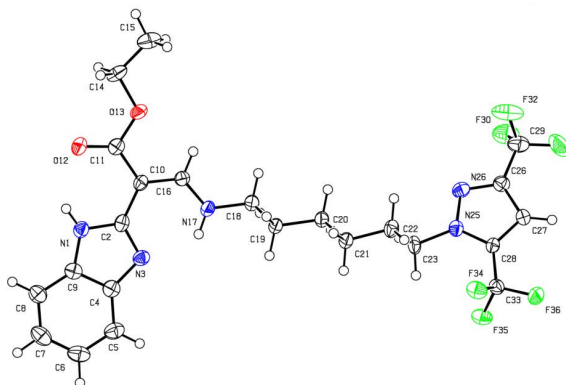
**SMHR,  $m/z$** : masse théorique 540.1810 (trouvée 540.1802 pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_6\text{Na}$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz, DMSO- $d_6$ ):** -60.84 ( $\text{CF}_3$ ); -58.70 ( $\text{CF}_3$ ).

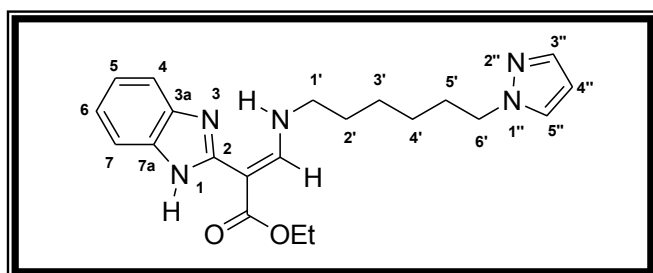
**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 1.29$  (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.34-1.43 (m, 4H, H-3', H-4'); 1.55-1.63 (m, 2H, H-2''); 1.83-1.91 (m, 2H, H-5'); 3.45-3.50 (m, 2H, H-1'); 4.20-4.25 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.32 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz, H-6'); 7.05-7.10 (m, 2H, H-5, H-6); 7.44-7.47 (m, 1H, H-4, Ar); 7.52 (s, 1H, H-4''); 7.54-7.56 (m, 1H, H-7, Ar); 8.07-8.11 (d, 1H,  $J = 13.4$  Hz, C=CH, NH); 10.87 (m, 1H, NH); 11.76 (sl, 1H, NH).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 14.53$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 25.17 (C-3'); 25.33 (C-4'); 29.14 (C-5'); 30.31 (C-2'); 48.33 (C-6'); 51.67 (C-1'); 58.98 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 85.49 (C=CH); 106.96 (C-4''); 111.35 (C-4, C-7); 116.47 ( $\text{CF}_3$ ); 120.45 ( $\text{CF}_3$ ); 120.85 (C-5, C-6); 120.95 (C-5''); 132.46 (C-3''); 141.63 (C-3a, C-7a); 151.99 (C-2); 153.77 (C=CH); 166.63 (COEt).

## Diffraction RX:



### 2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-(6-pyrazol-1-yl-hexylamino)acrylate d'éthyle 174h



Rdt (%): 62

État physique: poudre marron clair

F (°C): 88-90

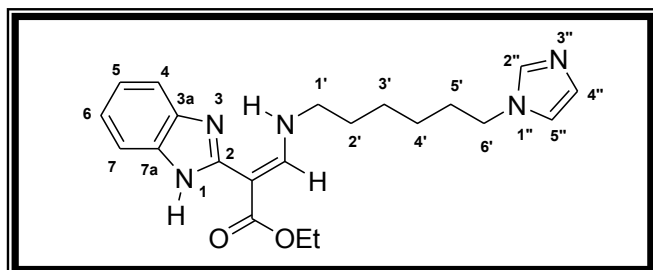
M (g/mol): 381.47

SMHR,  $m/z$ : masse théorique 382.2237 (trouvée 382.2239 pour  $C_{21}H_{28}N_5O_2$ :  $[M+H]^+$ ).

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.29 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz,  $CH_2CH_3$ ); 1.24-1.42 (m, 4H, H-3', H-4'); 1.54-1.61 (m, 2H, H-2'); 1.73-1.83 (m, 2H, H-5'); 3.44-3.51 (m, 2H, H-1'); 4.09 (t, 2H,  $J$  = 7.0 Hz, H-6'); 4.19-4.26 (q, 2H,  $J$  = 7.1 Hz,  $CH_2CH_3$ ); 6.19 (t, 1H,  $J$  = 2.0 Hz, H-4''); 7.07-7.11 (m, 2H, H-5, H-6); 7.40-7.41 (dd, 1H,  $J$  = 0.5, 1.8 Hz, H-5''); 7.46-7.49 (m, 1H, H-4, Ar); 7.54-7.57 (m, 1H, H-7, Ar); 7.68-7.69 (dd, 1H,  $J$  = 0.5, 2.2 Hz, H-3''); 8.07-8.12 (d, 1H,  $J$  = 13.5 Hz, C=CH, NH); 10.88 (m, 1H, NH); 11.78 (sl, 1H, NH).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 14.59 ( $CH_2CH_3$ ); 25.50 (C-3', C-4'); 29.84 (C-5'); 30.46 (C-2'); 48.42 (C-6'); 50.93 (C-1'); 59.02 ( $CH_2CH_3$ ); 85.49 (C=CH); 104.78 (C-4''); 111.36 (C-4); 116.53 (C-7); 120.95 (C-5); 129.54 (C-6); 132.52 (C-5''); 138.31 (C-3''); 141.65 (C-3a, C-7a); 152.01 (C-2); 153.80 (C=CH); 166.66 (COOEt).

### 2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-(6-imidazol-1-yl-hexylamino)acrylate d'éthyle 174i



Rdt (%): 60

État physique: poudre marron clair

F (°C): 61-62

M (g/mol): 381.47

SMHR,  $m/z$ : masse théorique 382.2237 (trouvée 382.2239 pour  $C_{21}H_{28}N_5O_2$ ):  $[M+H]^+$ ).

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.29 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz,  $CH_2CH_3$ ); 1.24-1.43 (m, 4H, H-3', H-4'); 1.55-1.64 (m, 2H, H-2'); 1.68-1.78 (m, 2H, H-5'); 3.45-3.51 (m, 2H, H-1'); 3.94 (t, 2H,  $J$  = 6.8

Hz, H-6'); 4.19-4.26 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 6.88-7.62 (m, 7H, H-2'', H-4'', H-5'', H-4, H-5, H-6, H-7); 8.08-8.12 (d, 1H,  $J = 13.3$  Hz,  $\text{C}=\text{CH}$ ,  $\text{NH}$ ); 10.88 (m, 1H,  $\text{NH}$ ); 11.78 (sl, 1H,  $\text{NH}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 14.62$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 25.48 (C-3', C-4'); 30.38 (C-5'); 30.48 (C-2'); 46.13 (C-6'); 48.46 (C-1'); 59.07 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 85.54 ( $\text{C}=\text{CH}$ ); 116.56 (C-4, C-7); 119.51 (C-4''); 120.99 (C-5''); 127.46 (C-5, C-6); 136.99 (C-2''); 141.77 (C-3a, C-7a); 152.04 (C-2); 153.83 ( $\text{C}=\text{CH}$ ); 166.69 ( $\text{COOEt}$ ).

**Tableau 18:** Récapitulatif des traitements et des rendements des 2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-(pyrazol-1-yl-alkylamino)acrylates et 2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-(imidazol-1-yl-alkylamino)acrylates 174

Composés	Structures	Masse avant traitement (mg)	Traitement	Masse après traitement (mg)	Rdts (%)
174a		60.4	Précipitation à 0°C (2 mL d'eau déionisée) + filtration (10 x 2 mL d'eau déionisée + (2 x 2 mL) de pentane)	29.7	70
174b		129.9	Précipitation à 0°C (2 mL d'eau déionisée) + filtration (10 x 2 mL d'eau déionisée + (2 x 2 mL) de pentane)	79.5	97
174c		111.4	Précipitation à 0°C (2 mL d'eau déionisée) + filtration (10 x 2 mL d'eau déionisée + (2 x 2 mL) de pentane)	62.3	87
174d		40.5	Précipitation à 0°C (2 mL d'eau déionisée) + filtration (10 x 2 mL d'eau déionisée + (2 x 2 mL) de pentane)	9.2	31
174e		165	Précipitation (1 mL d'EtOH absolu + 2 mL d'Et <sub>2</sub> O, 0°C, 30 min) + filtration (5 x 1 mL d'EtOH absolu)	23.5	22
174f		405.2	Précipitation (3 mL d'acétone, 500 rpm, 4 h) + filtration (5 x 1 mL d'acétone)	22.3	10
174g		100.2	Précipitation à 0°C (2 mL d'eau déionisée) + filtration (15 x 2 mL d'eau déionisée + (2 x 2 mL) de pentane)	55	76
174h		277.7	Précipitation (2 mL d'eau déionisée à 0°C pendant 30 min + 1 mL de pentane) + filtration (10 x 2 mL d'eau déionisée + (2 x 2 mL) de pentane)	112.9	62
174i		593.7	Précipitation (3 mL d'eau déionisée à 0°C + 1 mL de pentane) + filtration (10 x 2 mL d'eau déionisée + (2 x 2 mL) de pentane + (10 x 2 mL) d'hexane)	216.3	60





**CHAPITRE V**  
**TESTS BIOLOGIQUES**





## **V.1 Protocole du criblage phénotypique et enzymatique**

Les composés **47**, **49(a-l)**, **50(a-l)**, **56**, **58(a-l)**, **99(a-d)**, **100(a-l)** et **174(a-i)** synthétisés dans les *chapitres II, III* et *IV* de ces travaux, ont été l'objet d'évaluations biologiques à la plateforme « ImPACcell » du Campus Médical de Villejean à l'Université de Rennes 1 (tests d'inhibition sur les lignées cellulaires) et à la plateforme « KISSf » de la Station Biologique CNRS de Roscoff (tests de l'activité enzymatique des protéines kinases).

Afin de mieux cerner les protocoles expérimentaux utilisés en biologie cellulaire et biochimie pour ces deux types de tests, deux stages dont l'un à la station biologique d'ImPACcell (01-05/06/15) et l'autre, à la plateforme KISSf de la Station Biologique CNRS de Roscoff (06-08/07/15) ont été effectués. Le descriptif de ces tests est indiqué ci-dessous.

### **V.1.1 Criblage phénotypique ou tests d'inhibition sur les lignées cellulaires**

La détermination de la concentration inhibitrice 50 (CI<sub>50</sub>) de nos composés nécessite 5 jours (J):

*J1 : ensemencement de x plaques de cellules par lignées*

*J2 : ajout des molécules*

*J3 : -*

*J4 : fixation et coloration*

*J5 : lecture sur le Cellomics pour la détermination de la CI<sub>50</sub>*

#### **V.1.1.1 Ensemencement des plaques à 96 puits**

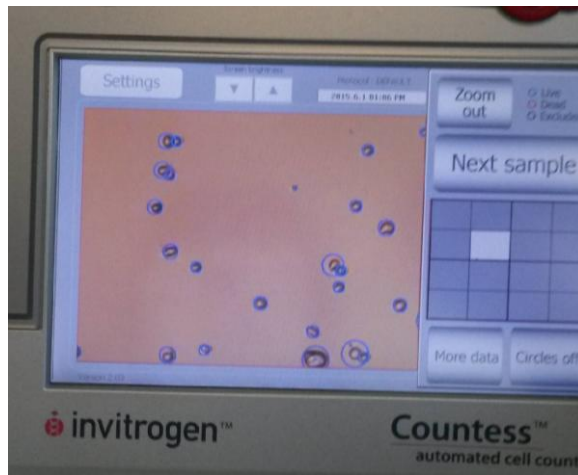
Lors du repiquage des lignées de routine, l'ensemencement d'une plaque à 96 puits par lignée est effectué pour réaliser un test de « dose unique » ou l'ensemencement de 3 plaques à 96 puits est effectué pour réaliser un test de CI<sub>50</sub>.

Pour permettre la multiplication ou la prolifération des cellules dans la plaque, celles-ci sont placées dans leur milieu de culture et mises à incuber dans un incubateur de marque Thermo Scientific à une température de 37.3 à 37.5 °C et, contenant un taux de dioxyde de carbone de 5% (conditions favorables à l'incubation). L'ensemencement doit se faire dans un cadre stérile et consiste à réaliser deux techniques : le « trypsinage » et le comptage des cellules.

Trypsiner les cellules consiste à mettre en premier lieu, 2 mL de PBS (Phosphate Buffered Saline ou tampon phosphate salin) dans le milieu de culture (flasque de 25 cm<sup>2</sup>) et ensuite mettre 1 mL de trypsine afin de pouvoir décoller les cellules pour enfin les observer au microscope. Si la trypsine se trouble, alors cela signifie que les cellules sont décollées ou détachées. Dans ce cas, on peut procéder à la neutralisation de la trypsine en y rajoutant 3 fois le volume du milieu de culture (3 mL). Après neutralisation, il est nécessaire de centrifuger pendant 3 min à 1500 rpm (pour enlever toute la trypsine), de laisser sédimenter les cellules au fond du tube conique qui a servi à la centrifugation et de retirer le surnageant avec l'aspiration mécanique.

Compter les cellules consiste à déterminer la concentration cellulaire et le taux de viabilité des cellules (*Figure 22*). Pour faire le comptage, il faut :

- Ajouter 3 mL de milieu de culture aux cellules qui ont sédimenté
- Prendre 10 µL de ce mélange et y ajouter 10 µL de bleu de trypan
- Mettre le mélange sur une cellule de comptage
- Procéder au comptage des cellules ou faire la numération: les cellules mortes se chargent en colorant bleu et sont entourées en rouge et les cellules vivantes sont entourées en bleu (4000 cellules dans 100 µL)



**Figure 22:** Numération sur le compteur des cellules

### V.1.1.2 Ajout des molécules

Avant la mise en contact des cellules avec les drogues, il faut préparer des suspensions cellulaires (cellules centrifugées et milieux de culture). Après l'homogénéisation du mélange, on procède de la manière suivante:

- Mettre 100  $\mu\text{L}$  de suspension cellulaire dans chacun des 96 puits pour l'ensemble des 3 plaques qui serviront pour le triplicat (pour chaque type de cellules)
- Laisser reposer pendant 1 h en immobilisant la plaque afin d'éviter les effets de bord
- Mettre les plaques dans l'incubateur pendant 24 h pour que les cellules adhèrent au polystyrène de la plaque.

### V.1.1.3 Fixation des Cellules et Coloration

Après 48 h de traitement, on procède à la visualisation des plaques pour voir si les cellules ont proliféré. La fixation consiste à enlever le milieu de culture et à arrêter la prolifération des cellules à l'aide d'un fixateur. Dans notre cas, ce fixateur est constitué de 60  $\mu\text{L}$  d'un mélange EtOH 90% / acide acétique 5% /  $\text{H}_2\text{O}$  5%. Ainsi, pour fixer les cellules :

1. on met le fixateur
2. on laisse fixer pendant 30 min
3. on élimine le fixateur et on sèche à l'air libre les plaques pendant 30 min

La coloration est faite en l'absence de lumière, donc dans l'obscurité car le colorant utilisé (trichlorhydrate de *bis*-benzamide H33342 ou Hoechst 33342) est photosensible. La coloration nécessite une concentration de 20 mg/mL du colorant. Pour colorer, il faut:

- mettre 60  $\mu\text{L}$  de colorant (q.s.p. la coloration) dans les puits contenant les cellules séchées
- laisser colorer 20 à 30 min (dans l'obscurité totale)
- enlever le colorant
- mettre 80  $\mu\text{L}$  de PBS pour rincer les cellules
- Faire le comptage des noyaux des cellules sur le Cellomics (appareil de comptage des noyaux).

En cas d'indisponibilité de l'appareil, il faut recouvrir la plaque de papier aluminium et la conserver au réfrigérateur (4°C) pendant 24 h.

### V.1.1.4 Dose Unique

Les molécules envoyées par les chimistes sont mises en présence des cellulesensemencées la veille, en plaque à 96 puits. Ici, il s'agit de tester une seule dose, la concentration 25 $\mu\text{M}$  en général,

afin de distinguer les molécules ayant une activité biologique intéressante. Celles-ci seront par la suite testées dans une gamme de concentrations afin de déterminer leur  $CI_{50}$ .

#### ***V.1.1.4.1 Re-suspension des molécules à tester***

Les molécules, le plus souvent sous forme pulvérulente, sont re-suspendues dans du DMSO, généralement à la concentration stock de 10 mM.

#### ***V.1.1.4.2 Préparation de la plaque de dilutions des molécules à tester***

Les molécules témoins de la plateforme sont le **DMSO**, la **doxorubicine**, la **roscovitine** et le **taxol**. Elles sont stockées à  $-20^{\circ}\text{C}$ . On transfère 20  $\mu\text{L}$  de solution de chaque molécule dans des tubes Eppendorf à 10 mM dans une plaque à 96 puits à fond V pour ensuite faire les dilutions au 100  $\mu\text{M}$ .

#### ***V.1.1.4.3 Préparation des dilutions intermédiaires à 100 $\mu\text{M}$ dans les milieux de culture correspondant aux lignées.***

On fait une dilution au  $\frac{1}{4}$  de la concentration finale des cellules qui est à **25  $\mu\text{M}$** . En conséquence, cela induit de préparer les dilutions intermédiaires pour les 3 triplicats. Les volumes sont calculés pour transférer 33  $\mu\text{L}$  de molécules diluées à 100  $\mu\text{M}$  dans 100  $\mu\text{L}$  de cellules ( $d_{1/4}$ ). Pour les 3 triplicats d'une lignée, cela donne  $3 \times 33 \mu\text{L}$ . On arrondit à 250  $\mu\text{L}$  pour tenir compte des volumes morts (2.5  $\mu\text{L}$  de molécules à 10 mM + 247.5  $\mu\text{L}$  du milieu de culture correspondant). On fait le transfert de 33  $\mu\text{L}$  de la plaque à 100  $\mu\text{M}$  dans cette plaque en réalisant les 2 triplicats sur une première plaque puis le dernier sur une seconde plaque (donc 2 plaques par lignée). Lorsque les drogues sont ajoutées aux cellules, les plaques sont remises à l'étuve pendant **48 h** pour traitement.

À la fin du traitement, les cellules seront fixées avec un mélange Éthanol - Acide acétique puis colorées au Hoechst 33342 pour un comptage des noyaux sur le Cellomics.

#### **V.1.1.5 La Concentration inhibitrice 50**

Après la dose unique qui a permis le « screening » d'échantillons présentant une activité biologique intéressante, est faite une analyse supplémentaire qui est la détermination de la  $CI_{50}$ . On teste alors une gamme de concentrations sur les différentes lignées cellulaires du laboratoire.

##### ***V.1.1.5.1 Molécules à tester***

Suite au test de « Dose Unique », un tableau-bilan des molécules à tester en  $CI_{50}$  est généré. Les concentrations stocks des molécules conservées à  $-20^{\circ}\text{C}$  sont généralement à 10 mM.

##### ***V.1.1.5.2 Préparation de la plaque des molécules à tester***

Les molécules témoins de la plateforme (DMSO, Doxorubicine, Roscovitine et Taxol) sont stockées à  $-20^{\circ}\text{C}$ . Les molécules à tester sont transférées dans des tubes Eppendorf à 10 mM dans une plaque à 96 puits à fond V pour ensuite faire les dilutions à 100  $\mu\text{M}$ .

##### ***V.1.1.5.3 Préparation de la plaque de dilution intermédiaire à 100 $\mu\text{M}$ (4X)***

#### ***En salle de culture cellulaire***

La plaque se divise en deux parties qui sont des colonnes de 1 à 6 gammes de concentrations pour les 8 premières molécules puis des colonnes de 7 à 12 gammes de concentrations des 8 dernières molécules. Les plus fortes concentrations sont situées dans les colonnes 6 et 12: il s'agit de la

concentration à **25 µM**. Ensuite, il s'agit de faire des **dilutions en cascade** (*Figure 23*) d'une colonne à l'autre au 1/3; ce qui donne la concentration la plus faible sur les cellules de **0.1 µM**.

### Préparation de la plaque

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Plaques de culture de cellules	A					DMSO						Mol4
	B					ROSCO						Mol5
	C					DOXO						Mol6
	D					TAXOL						Mol7
	E					Mol1						Mol8
	F					Mol2						Mol9
	G					Mol3						Mol10
[C]dilutions	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/100	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/100
	0.411	1.23	3.70	11.1	33.3	100 µM	0.411	1.23	3.70	11.1	33.3	100 µM
[C]finale avec cellules	0.103	0.308	0.926	2.77	8.3	25 µM	0.103	0.308	0.926	2.77	8.3	25 µM

*Figure 23: Dilutions en cascades*

Les dilutions intermédiaires de cette plaque sont calculées pour être transvasées dans les 3 plaques de cellulesensemencées la veille.

### Test par lignée

Il faut commencer par répartir 247,5 µL de milieu de culture de la lignée correspondante dans les colonnes 6 et 12 et 140 µL dans les autres colonnes. Ensuite, les molécules à tester sont réparties dans les colonnes **6** et **12** de la plaque et cela correspond à la dilution au 1/100<sup>ème</sup>; dilutions des molécules re-suspendues dans le DMSO (10 mM), dans du milieu de culture des lignées, pour atteindre une concentration finale  $[C_f] = 100 \mu\text{M}$ .

**2,5µL de molécules à 10 mM dans 245,7 µL de milieu de culture =  $d = 1/100$ ;  $[C_f] = 100 \mu\text{M}$ .**

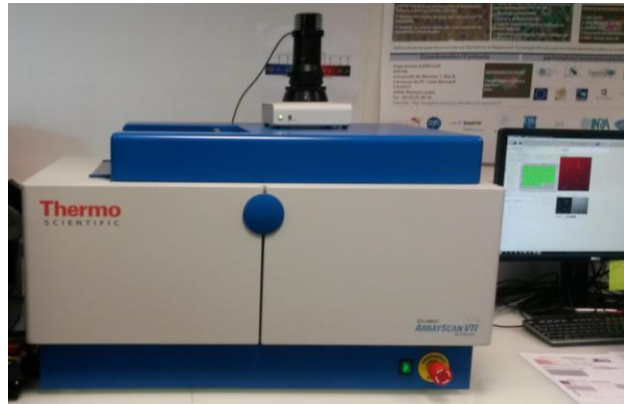
Lorsque toutes les molécules sont diluées au 1/100 dans les colonnes 6 et 12, il faut enclencher des dilutions en cascades. À l'aide d'une pipette multicanaux (P8canaux), il faut prélever 70 µL de la colonne 6 et les transférer dans la colonne 5. Le système Aspiration / Refoulement permet une bonne homogénéisation. Ensuite, il faut prélever 70 µL de la colonne 5 et les transférer dans la colonne 4 et ainsi de suite jusqu'à la colonne 1. Les dilutions en cascades de la 1<sup>ère</sup> partie de la plaque sont effectuées et il faut procéder de façon similaire pour la seconde partie: de la colonne 12 à la colonne 7.

#### V.1.1.5.4 Ajout des molécules diluées sur une lignée (dilution au 1/4 des molécules diluées) $[C_f]_{\text{max}} = 25 \mu\text{M}$

A l'aide d'une pipette multicanaux (P8canaux), il faut prélever 33 µL de la colonne 1 de la plaque de dilution et les répartir dans la colonne 1 des trois plaques de cellules. Ensuite, il faut prélever la colonne 2 des dilutions que l'on distribue dans les 3 plaques de cellules. Il en est de même jusqu'à la colonne 6. Pour la deuxième partie de la plaque, il faut changer de canaux et procéder de manière similaire à la première partie. Après distribution des molécules dans les plaques de cultures, celles-ci sont remises à l'étuve à 37°C. Les molécules testées à 10 mM dans le DMSO sont conservées à -20°C en général.

#### V.1.1.5.5 Détermination de la $CI_{50}$

Le microscope Cellomics Array SCAN VTI HCS Reader (**Figure 24**) permet de photographier et de compter les noyaux. La courbe de  $CI_{50}$  rend compte du nombre de noyaux de cellules qui est fonction de la gamme de concentrations utilisées (6).



**Figure 24:** Cellomics pour le comptage des noyaux

### V.1.2 Criblage enzymatique ou tests de l'activité enzymatique des protéines kinases

#### V.1.2.1 Origine, production et purification de quelques protéines kinases

Il existe deux types de kinases qui sont les kinases recombinantes et les kinases natives. Les kinases recombinantes sont issues de protéines recombinantes provenant de parasites (*LmCK1*, *LdTlk*, *PfGSK3*). Les kinases natives sont issues de cerveau de porc (GSK3) ou d'éponges de mer (CDK1).

À la station biologique de Roscoff, l'IPTG est utilisé pour induire l'expression des protéines recombinantes. Les bactéries portant un plasmide et contenant un gène d'intérêt sont alors cultivées en l'absence d'IPTG, jusqu'à ce que la densité cellulaire atteigne un niveau suffisant (0.5 dans notre cas). L'addition d'IPTG dans la culture permet d'induire la production de la protéine au moment désiré.

Les purifications effectuées sur quelques protéines kinases sont sous-mentionnées:

➤ CDK1/cycline B est extrait dans un tampon d'homogénéisation d'oocystes d'étoiles de mer (*Marthasterias glacialis*) en phase M et purifié par chromatographie d'affinité sur des billes de Sépharose-p9<sup>CKShs1</sup> puis élué avec du p9<sup>CKShs1</sup> libre.

➤ CDK5-p25: CDK5 et p25 sont purifiées séparément. Les protéines recombinantes GST-CDK5 et GST-p25 sont produites à partir du vecteur pGEX-CDK5 ou pGEX-p25 dans la souche bactérienne *E. coli* BL21 et purifiées par chromatographie d'affinité sur agarose-glutathion. Les deux protéines sont mélangées pour donner le complexe CDK5-p25 actif.

➤ DYRK1A est produite dans *E. coli* à partir d'un fragment d'ADN de rat inséré dans un vecteur pGEX-2TK couplé à la GST puis purifiée par chromatographie d'affinité sur agarose-glutathion.

#### V.1.2.2 Criblage primaire ou criblage *in vitro* des composés synthétisés

Les activités enzymatiques de chaque kinase sont testées dans un tampon A (10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EGTA, 1 mM DTT, 25 mM Tris-HCl pH 7.5, 50 µg/ml d'héparine) ou B (60 mM β-glycérophosphate, 30 mM *p*-nitrophényl-phosphate, 25 mM Mops (pH 7.0), 5 mM EGTA, 15 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 0.1 mM de vanadate de sodium), en présence de 15 µM d'ATP radioactif ([γ-<sup>33</sup>P] = 3,000 Ci/mmol; 10 mCi/ml) et dans un volume final de 30 µL. Après 30 min d'incubation à 30 °C

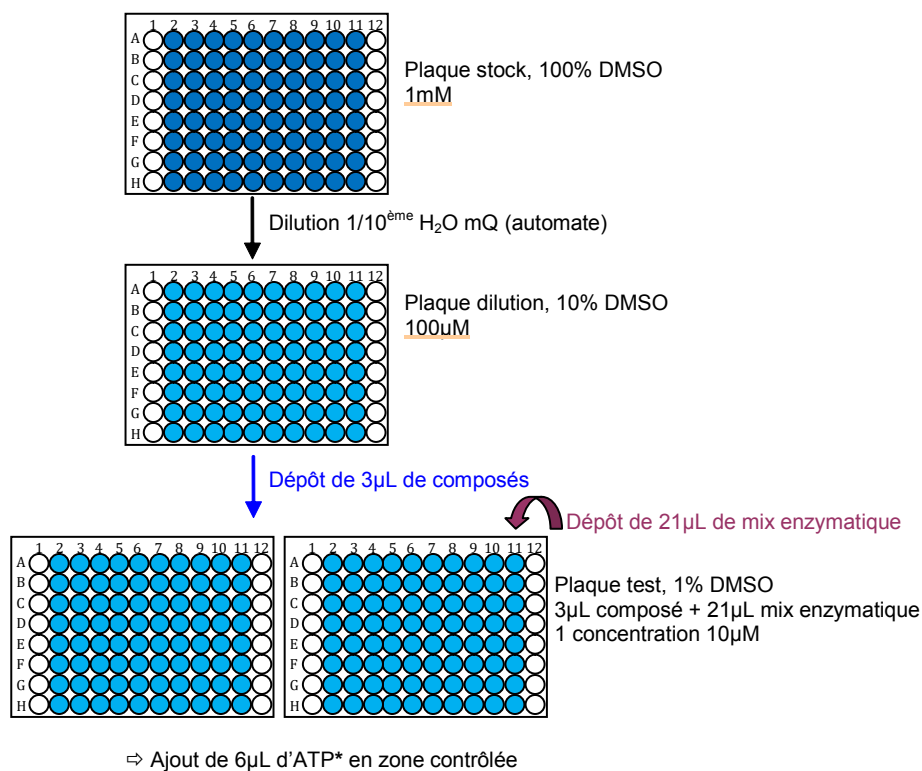
(conditions pour avoir une activité enzymatique optimale), le filtrage avec le papier de phosphocellulose P81 (GE Healthcare) permet la fixation des substrats phosphorylés. Ensuite, est suivi le lavage avec l'acide phosphorique 1% qui permet l'élimination des substrats aspécifiques. Le filtre est séché et, on y ajoute le liquide de scintillation (20  $\mu$ L). La radioactivité des substrats phosphorylés (**Tableau 19**) mesurée à l'aide d'un appareil Top Count, rend compte de l'activité enzymatique des protéines kinases (**Annexe 4 - Criblage enzymatique**). Les valeurs du blanc (DMSO) sont soustraites et les activités des protéines kinases sont exprimées en % en fonction de l'activité enzymatique maximale; **l'inhibiteur de référence étant l'indirubine (p 75, Figure 34)**.

Il faut préciser que l'activité enzymatique et le pourcentage d'inhibition des protéines kinases évoluent en sens inverse. Par exemple, **100% d'activité enzymatique** correspondent à **0% d'inhibition des protéines kinases** par nos composés. En d'autres termes, **plus l'activité enzymatique des protéines kinases est faible, plus l'activité inhibitrice de nos composés testés est élevée (donc, plus nos composés sont de bons inhibiteurs de kinases)**. Ainsi, le criblage primaire va consister à dessiner un nuage de points correspondant à l'activité enzymatique en fonction du numéro du puits (**Annexe 4 - Criblage enzymatique**).

Les contrôles du bruit de fond, de l'activité et de l'inhibition sont faits avec des dilutions appropriées de DMSO (**Figure 25**). Les composés testés ont des concentrations de 1 mM dans 100% de DMSO.

Kinase	Substrat	Concentration
<i>Hs_AURKB/INCENP</i>	MBP	0,2mg/ml
<i>Hs_CDK2/CyclinA</i>	H1	1mg/ml
<i>Hs_CDK5/p25</i>	H1	1mg/ml
<i>Hs_CDK9/CyclinT</i>	Tide	100 $\mu$ M
<i>Hs_HASPIN</i>	H3 (1-21)	333 $\mu$ M
<i>Hs_PIM1</i>	H1	1mg/ml
<i>Hs_RIPK3</i>	MBP	0,1mg/ml
<i>Lm_CK1</i>	CKs	25 $\mu$ M
<i>Ld_TLK</i>	Caséine	0,6mg/ml
<i>Mm_CLK1</i>	RS	1 $\mu$ g
<i>Pf_GSK3</i>	GS1	4 $\mu$ M
<i>Rn_DYRK1A</i>	Woodtide	1,5 $\mu$ g
<i>Ssc_CK1<math>\delta/\epsilon</math></i>	CKs	25 $\mu$ M
<i>Ssc_GSK3<math>\alpha/\beta</math></i>	GS1	4 $\mu$ M

**Tableau 19:** Substrats et concentrations des protéines kinases testées

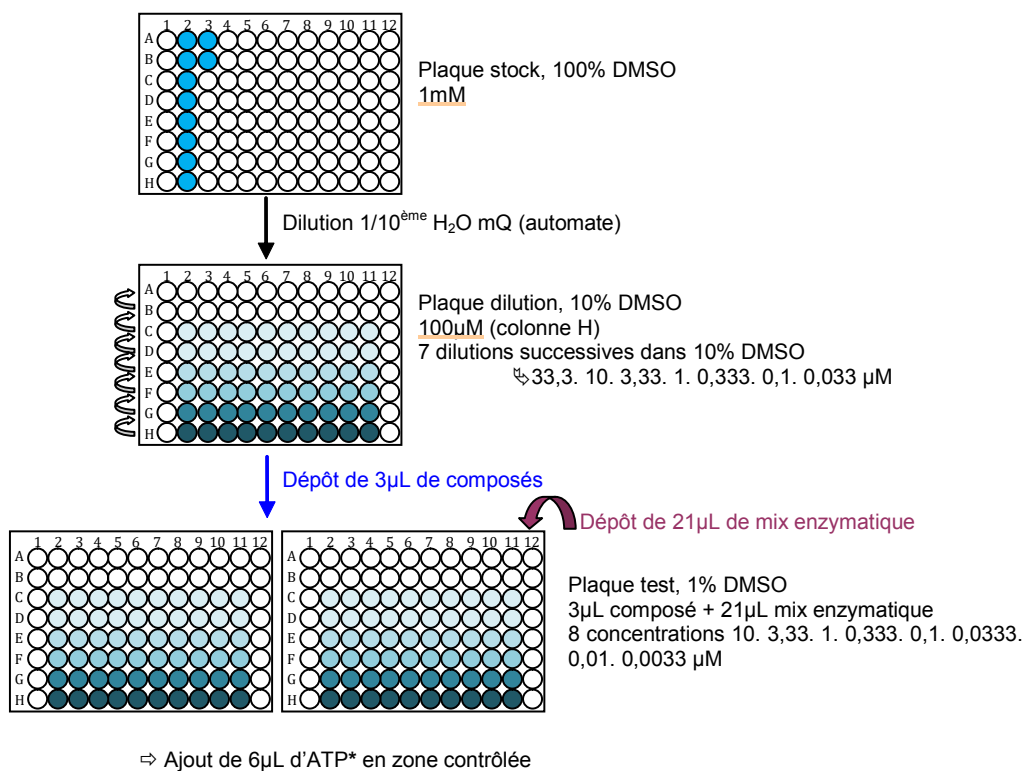


*Figure 25: Dilutions effectuées pour le criblage primaire*

### V.1.2.3 Détermination des CI<sub>50</sub> des composés

Le même protocole effectué pour le criblage primaire est également appliqué pour la détermination de la CI<sub>50</sub> avec les gammes de dilutions appropriées (*Figure 26*). Une courbe dose-réponse est tracée pour déterminer la CI<sub>50</sub> des composés ayant permis d'observer une faible activité enzymatique. La courbe de CI<sub>50</sub> se fait à l'aide du logiciel Graph Pad Prism ou de l'application Excel.





**Figure 26:** Dilutions effectuées pour la détermination de la  $CI_{50}$

## V.2 Résultats et discussion du criblage phénotypique et enzymatique de nos composés

### V.2.1 Criblage phénotypique ou tests d'inhibition sur les lignées cellulaires

Les polyamines sont essentielles pour les facteurs de croissance cellulaire. Les cellules cancéreuses ont montré des taux élevés en polyamines et ont des systèmes de transport actif en polyamines pour importer des polyamines exogènes. Des travaux menés par Kaur *et al.* ont décrit la bioactivité des motuporamines qui sont des polyamines isolées de *Xestospongia exigua*, une éponge de mer issue du récif de l'île de Motupore de la Papouasie-Nouvelle-Guinée.<sup>254</sup> La motuporamine C et la dihydromotuporamine contiennent chacun 15 membres macrocycles annulés avec un motif 3,3-triamine et ont non seulement démontré une haute cytotoxicité contre les cellules cancéreuses du sein MDA-MB-231 mais ont aussi des propriétés anti-invasives contre les cellules tumorales. Ces deux molécules présentent des motifs moléculaires similaires et ce fait peut être tributaire de leurs modes d'action similaires au point de vue biologique.<sup>254</sup>

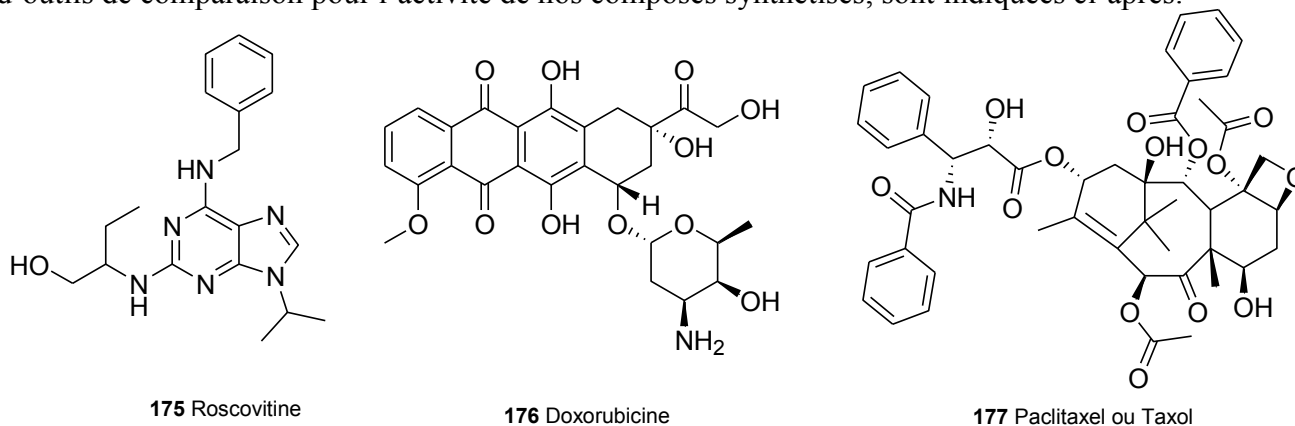
Sur la base des travaux antérieurs, nous avons décidé de tester nos composés synthétisés à partir de diamines commerciales (*Chapitres II et III*) et d'aminoalcools (*Chapitre IV*) sur 8 lignées cellulaires cancéreuses et aussi sur les cellules humaines saines de la peau qui sont:

Huh7 D12	Caco2	MDA	HCT116	PC3	NCI-H727	MCF7	HaCat	Fibroblast
Lignée d'hépatome humain	lignée tumorale humaine du colon	lignée tumorale du sein	Lignée tumorale humaine du colon	lignée tumorale humaine de prostate	lignée tumorale humaine pulmonaire	lignée tumorale du sein	lignée de kératinocytes humains	lignée diploïde de fibroblastes de peau humaine saine

Les résultats de l'activité antiproliférative de nos composés sont représentés dans des tableaux où sont indiquées entre parenthèses, les valeurs des  $CI_{50}$  qui sont les moyennes de 3 essais (avec une incertitude de  $\pm 0.5 \mu\text{M}$ ) et les pourcentages de survivants ou de cellules ayant proliféré (et relativement, les pourcentages d'inhibition) mesurés à  $25 \mu\text{M}$  (après 48 heures avec une dose unique, triplicate ou moyenne de 3 essais). Les  $CI_{50}$  sont déterminées pour des pourcentages de survivants inférieurs ou avoisinant 50%.

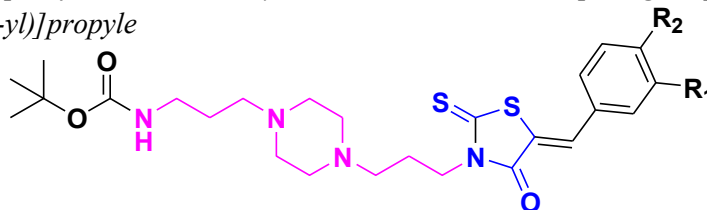
Les tests de cytotoxicité sont effectués dans une solution de DMSO à  $25 \mu\text{M}$ ; le DMSO est utilisé comme témoin (blanc) car il est non cytotoxique ( $CI_{50} > 25 \mu\text{M}$ , **Tableaux 20-25**).

Les structures chimiques des molécules de référence (**Figure 27**) utilisées et qui servent donc d'outils de comparaison pour l'activité de nos composés synthétisés, sont indiquées ci-après:



**Figure 27:** Structures de molécules de référence utilisées pour les tests sur lignées cellulaires

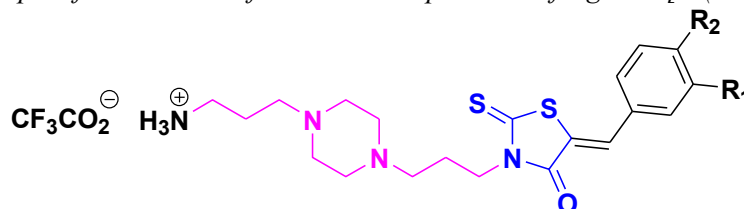
**Tableau 20:** Activité antiproliférative des 5-arylidènes rhodanines monoprotégées portant le fragment [4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyle



Composés	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Toxicité à $25 \mu\text{M}$ (48 h dose unique) & $CI_{50}$ (48 h; 6 concentrations de $0.1$ à $0.25 \mu\text{M}$ )								
			Huh7	Caco2	MDA	HCT116	PC3	NCI	MCF7	HaCat	Fibroblast
49a		OCH <sub>2</sub> O	61 (5)	76 (7)	86 (8)	93 (10)	76 (13)	82 (10)	NT	73 (7)	88 (18)
49b	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	24 (4)	6 (12)	21 (10)	6 (10)	32 (15)	12 (11)	NT	13 (9)	44 (21)
49c	OCH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub>	38 (7)	18 (18)	26 (11)	27 (9)	35 (24)	19 (>25)	NT	22 (12)	71 (11)
49d	OCH <sub>3</sub>	OH	13 (5)	48 (4)	19 (5)	6 (8)	49 (9)	35 (10)	NT	15 (5)	43 (14)
49e	OH	OCH <sub>3</sub>	2 (5)	7 (4)	16 (4)	4 (4)	23 (11)	4 (22)	NT	8 (7)	27 (54)
49f	H	Br	29 (4)	12 (12)	28 (13)	7 (10)	29 (15)	31 (30)	NT	11 (8)	44 (15)
49g	H	Cl	49 (7)	43 (17)	71 (18)	71 (17)	63 (28)	68 (>25)	NT	60 (13)	82 (>25)
49h	H	OCH <sub>3</sub>	34 (6)	5 (12)	18 (13)	19 (11)	33 (16)	20 (19)	NT	15 (11)	49 (16)
49i	H	CN	17 (4)	11 (6)	33 (4)	11 (4)	29 (11)	29 (22)	NT	17 (7)	71 (54)
49j	H	OH	32 (4)	10 (9)	29 (13)	18 (12)	27 (9)	21 (15)	NT	15 (11)	72 (>25)
49k	H	CH <sub>3</sub>	41 (9)	43 (17)	63 (14)	59 (14)	46 (16)	48 (16)	NT	50 (12)	79 (23)
DMSO	-	-	100 (>25)	100 (>25)	100 (>25)	100 (>25)	100 (>25)	100 (>25)	-	100 (>25)	100 (>25)
Roscovitine	-	-	21 (15)	3 (15)	21 (12)	10 (9)	24 (13)	30 (43)	-	6 (11)	53 (125)
Doxorubicine	-	-	63 (0.03)	43 (0.03)	82 (0.01)	22 (0.03)	34 (0.03)	65	-	88 (0.02)	74 (>25)
Taxol	-	-	34 (0.003)	29 (0.04)	41 (0.04)	9 (<0.001)	35 (<0.001)	59	-	11 (0.001)	76 (>25)

Sur 11 composés testés, seul le composé **49a** n'a manifesté aucune cytotoxicité sur toutes les lignées cellulaires cancéreuses. Les composés **49b**, **49d**, **49e**, **49f** et **49h** sont cytotoxiques et ce, même sur les fibroblastes humains sains. Pour cette série de composés *tert*-butyl[(4-{{(5*Z*)-5-(phénylméthylidène)-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl}propyl}-pipérazin-1-yl) carbamates **49**, il n'y a pas de sélectivité sur les lignées cellulaires cancéreuses (**Tableau 20**).

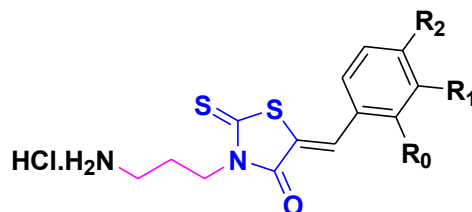
**Tableau 21:** Activité antiproliférative des trifluoroacétates portant le fragment [4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyle



Composés	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Toxicité à 25 µM (48 h dose unique) & CI <sub>50</sub> (48 h; 6 concentrations de 0.1 à 0.25 µM)								
			Huh7	Caco2	MDA	HCT116	PC3	NCI	MCF7	HaCat	Fibroblast
<b>47</b>	-	-	46 (3)	24 (4)	56 (15)	42 (9)	61 (14)	81	NT (15)	67 (13)	NT
<b>50a</b>		OCH <sub>3</sub> O	3 (4)	3 (5)	1 (2)	1 (2)	17 (5)	4 (4)	NT	4 (3)	7 (2)
<b>50b</b>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	2 (5)	11 (18)	18 (4)	4 (4)	27 (10)	15 (8)	NT	20 (6)	21 (4)
<b>50c</b>	OCH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub>	1 (4)	4 (4)	5 (2)	2 (4)	20 (4)	6 (4)	NT	21 (3)	3 (4)
<b>50d</b>	OCH <sub>3</sub>	OH	5 (9)	29 (18)	13 (9)	1 (10)	66 (18)	19 (11)	NT	5 (9)	26 (14)
<b>50e</b>	OH	OCH <sub>3</sub>	2 (8)	13 (7)	35 (8)	17 (9)	39 (11)	23 (9)	NT	31 (7)	10 (14)
<b>50f</b>	H	Br	2 (4)	2 (8)	2 (2)	0 (3)	6 (6)	3 (7)	NT	3 (3)	2 (3)
<b>50g</b>	H	Cl	2 (3)	1 (4)	0 (2)	0 (4)	0 (5)	7 (3)	NT	2 (3)	5 (4)
<b>50h</b>	H	OCH <sub>3</sub>	5 (5)	8 (5)	18 (2)	3 (4)	21 (4)	6 (4)	NT	25 (3)	3 (5)
<b>50i</b>	H	CN	1 (6)	4 (4)	4 (8)	10 (8)	32 (7)	12 (6)	NT	19 (5)	4 (14)
<b>50j</b>	H	OH	15 (6)	28 (6)	18 (8)	11 (10)	45 (7)	23 (7)	NT	17 (8)	59 (24)
<b>50k</b>	H	CH <sub>3</sub>	1 (2)	3 (4)	1 (3)	0 (2)	5 (5)	16	NT (>25)	2 (2)	NT
<b>50l</b>	H	H	2 (6)	15 (7)	29 (5)	5 (10)	36 (10)	11 (9)	NT	32 (6)	7 (10)
<b>DMSO</b>	-	-	100 (>25)	100 (>25)	100 (>25)	100 (>25)	100 (>25)	100 (>25)	-	100 (>25)	100 (>25)
<b>Roscovitine</b>	-	-	21 (15)	3 (15)	21 (12)	10 (9)	24 (13)	30 (43)	-	6 (11)	53 (125)
<b>Doxorubicine</b>	-	-	63 (0.03)	43 (0.03)	82 (0.01)	22 (0.03)	34 (0.03)	65	-	88 (0.02)	74 (>25)
<b>Taxol</b>	-	-	34 (0.003)	29 (0.04)	41 (0.04)	9 (<0.001)	35 (<0.001)	59	-	11 (0.001)	76 (>25)

La cytotoxicité des trifluoroacétates **47** et **50** sur les 8 lignées cellulaires est manifeste et ce, même sur les fibroblastes sains. L'activité cytotoxique manifestée par ces composés pourrait être liée d'une part à la nature du sel et d'autre part à la présence du fragment 3-(aminopropyl)pipérazin-1-yle dans ces structures. Selon la littérature,<sup>152</sup> la toxicité de nos composés (**Tableau 21**) pourrait aussi être due à leur inactivité et / ou à leur non spécificité sur les CDKs. Seul le composé **50d** n'a pas une cytotoxicité sur les lignées tumorales humaines de prostate PC3.

**Tableau 22:** Tests d'inhibition sur lignées cellulaires cancéreuses avec les chlorhydrates portant le linker 1,3-diaminopropyle

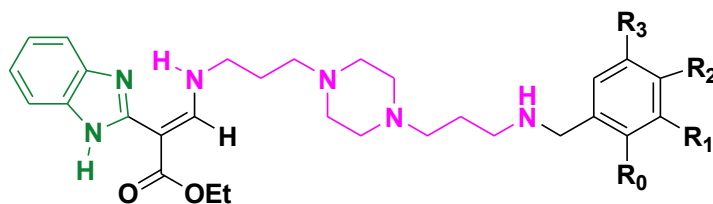


Toxicité à 25 $\mu$ M (48 h dose unique) & $CI_{50}$ (48 h; 6 concentrations de 0.1 à 0.25 $\mu$ M)												
Composés	R <sub>0</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Huh7	Caco2	MDA	HCT116	PC3	NCI	MCF7	HaCat	Fibroblast
56	-	-	-	100	93	105	84	106	140	NT	88	NT
58a	H	OCH <sub>2</sub> O		57 (23)	75 (23)	130 (>25)	93 (33)	71 (26)	47	NT	91 (>25)	NT (>25)
58b	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	77	75	85	77	67	95	NT	96	NT
58c	H	OCH <sub>3</sub>	OH	119	74	95	85	70	108	NT	92	NT
58d	H	OH	OCH <sub>3</sub>	91	72	114	94	100	105	NT	91	NT
58e	H	H	Br	72	76	125	73	65	65	NT	83	NT
58f	H	H	Cl	89	70	100	73	77	83	NT	82	NT
58g	Cl	H	H	79	69	74	86	64	77	NT	79	NT
58h	OH	H	H	63 (>25)	48 (>25)	62 (>25)	76 (>25)	54 (>25)	37	NT	81 (>25)	NT (>25)
58i	H	H	OCH <sub>3</sub>	59 (>25)	56 (>25)	56 (>25)	73 (>25)	66 (>25)	52	NT	76 (>25)	NT (>25)
58j	H			117	74	112	90	79	111	NT	97	NT
58k	H	H	CN	100	78	114	95	86	133	NT	89	NT
58l	H	CH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub>	75	69	94	79	72	89	NT	89	NT
58m	-			59 (>25)	45 (11)	47 (26)	38 (14)	57 (20)	98	NT (21)	71 (28)	NT
58n	H	CH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	85	83	78	74	85	134	NT	97	NT
58o	H	OCH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	73	85	96	98	89	140	NT	94	NT
58p	H	H	NO <sub>2</sub>	104	68	115	87	70	67	NT	90	NT
58q	H	H	CH <sub>3</sub>	71	62 (>25)	68 (>25)	52 (>25)	77 (>25)	62 (>25)	NT (>25)	50 (>25)	NT
58r	H	H	H	78	83	78	71	85	93	NT	80	NT
DMSO	-	-	-	100 (>25)	100 (>25)	100 (>25)	100 (>25)	100 (>25)	100 (>25)	-	100 (>25)	100 (>25)
Roscovitine	-	-	-	21 (15)	3 (15)	21 (12)	10 (9)	24 (13)	30 (43)	-	6 (11)	53 (125)
Doxorubicine	-	-	-	63 (0.03)	43 (0.03)	82 (0.01)	22 (0.03)	34 (0.03)	65	-	88 (0.02)	74 (>25)
Taxol	-	-	-	34 (0.003)	29 (0.04)	41 (0.04)	9 (<0.001)	35 (<0.001)	59	-	11 (0.001)	76 (>25)

Tout en recherchant une activité voire une sélectivité inhibitrice des composés synthétisés, nous avons « raccourci » le linker. En effet, nous avons substitué le linker [4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyle par le linker 1,3-diaminopropyle. Pour vérifier notre hypothèse émise avec le linker 3-(aminopropyl)pipérazin-1-yle, les 5-arylidènes rhodanines dissymétriques synthétisées avec le 1,3-diaminopropane ont été déprotégées avec de l'acide chlorhydrique (6M).

Les tests d'inhibition sur les lignées cellulaires ont révélé une activité ou inactivité uniquement de 5 sels chlorhydrates (58a, 58h, 58i, 58m et 58q) contrairement aux sels trifluoroacétates qui étaient cytotoxiques sur la quasi-totalité des lignées cellulaires (Tableaux 21,22).

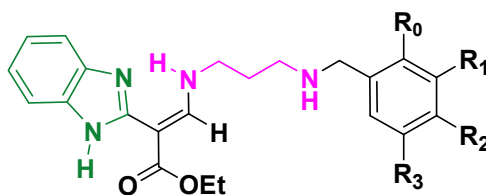
**Tableau 23:** Activité antiproliférative des 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-(3-{4-[3-(4-benzylamino)propyl]-pipérazin-1-yl}-propylamino)acrylates d'éthyle



Toxicité à 25 µM (48 h dose unique) & CI <sub>50</sub> (48 h; 6 concentrations de 0.1 à 0.25 µM)													
Composés	R <sub>0</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Huh7	Caco2	MDA	HCT116	PC3	NCI	MCF7	HaCat	Fibroblast
<b>99a</b>	H		OCH <sub>2</sub> O	H	17 (4.1)	10 (9)	11 (8)	13 (7)	34 (10)	30 (8)	27 (9)	-	10
<b>99b</b>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	21 (4)	11 (8)	17 (4)	9 (5)	12 (10)	23 (3)	4 (9)	-	5
<b>99c</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	15 (4)	9 (8)	14 (6)	9 (7)	11 (10)	17 (5)	5 (10)	-	8
<b>99d</b>	H	H	Cl	H	18 (3)	9 (6)	12 (4)	14 (4)	13 (10)	16 (4)	8 (8)	-	6
<b>DMSO</b>		-	-	-	100 (>25)	100 (>25)	100 (>25)	100 (>25)	100 (>25)	100 (>25)	-	100 (>25)	100 (>25)
<b>Roscovitine</b>		-	-	-	21 (15)	3 (15)	21 (12)	10 (9)	24 (13)	30 (43)	-	6 (11)	53 (125)
<b>Doxorubicine</b>		-	-	-	63 (0.03)	43 (0.03)	82 (0.01)	22 (0.03)	34 (0.03)	65	-	88 (0.02)	74 (>25)
<b>Taxol</b>		-	-	-	34 (0.003)	29 (0.04)	41 (0.04)	9 (<0.001)	35 (<0.001)	59	-	11 (0.001)	76 (>25)

Les composés testés **99(a-d)** ont une toxicité avérée sur toutes les lignées cellulaires cancéreuses et ce même sur les fibroblastes, si l'on compare leur toxicité à 25 µM avec celle de la roscovitine (**Tableau 23**).

**Tableau 24:** Activité antiproliférative des 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-[3-(benzylamino)propylamino]acrylates d'éthyle

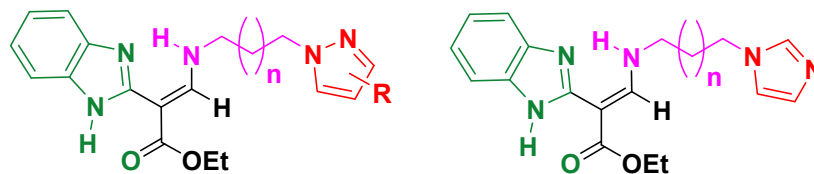


Toxicité à 25 µM (48 h dose unique) & CI <sub>50</sub> (48 h; 6 concentrations de 0.1 à 0.25 µM)													
Composés	R <sub>0</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Huh7	Caco2	MDA	HCT116	PC3	NCI	MCF7	HaCat	Fibroblast
<b>100a</b>	H		OCH <sub>2</sub> O	H	13 (5)	15 (9)	25 (10)	20 (11)	46 (17)	32 (10)	40 (20)	-	
<b>100b</b>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	13 (8)	31 (8)	24 (10)	6 (11)	66 (14)	84	NT (8)	37 (9)	NT
<b>100c</b>	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	20 (3)	48 (4)	27 (10)	11 (10)	72 (15)	85	NT (5.5)	16 (10)	NT
<b>100d</b>	H	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	15 (7)	14 (9)	23 (9)	9 (10)	50 (13)	45 (13)	46 (13)	-	NT
<b>100e</b>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	23 (9)	72 (10)	53 (11)	47 (10)	82 (23)	107	NT (17)	46 (11)	NT
<b>100f</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	<b>9 (4)</b>	<b>2</b>	<b>5 (9)</b>	<b>0 (8)</b>	<b>28 (9)</b>	<b>26</b>	NT (10)	<b>2 (6)</b>	NT
<b>100g</b>	H	H	Cl	H	14 (9)	11 (10)	24 (10)	12 (9)	38 (10)	29 (10)	25 (10)	-	NT
<b>100h</b>	Cl	H	H	H	56 (10)	72 (3)	121 (>25)	95 (>25)	95 (31)	122	NT (>25)	76 (>25)	NT
<b>100i</b>	H	H	CN	H	44 (6)	30 (7)	88	48 (7)	72	65	68	-	NT
<b>100j</b>					38 (14)	10 (10)	36 (8)	22 (7)	45 (14)	45 (12)	44 (10)	-	NT
<b>100k</b>					18 (8)	17 (6)	67 (18)	31 (10)	56 (23)	50 (14)	38 (11)	-	NT
<b>100l</b>	H	H	H	H	16 (7)	28 (6)	51 (10)	17 (10)	65 (24)	59 (20)	56 (19)	-	NT
<b>DMSO</b>		-	-		100 (>25)	100 (>25)	100 (>25)	100 (>25)	100 (>25)	100 (>25)	-	100 (>25)	100 (>25)
<b>Roscovitine</b>		-	-		21 (15)	3 (15)	21 (12)	10 (9)	24 (13)	30 (43)	-	6 (11)	53 (125)
<b>Doxorubicine</b>		-	-		63 (0.03)	43 (0.03)	82 (0.01)	22 (0.03)	34 (0.03)	65	-	88 (0.02)	74 (>25)
<b>Taxol</b>		-	-		34 (0.003)	29 (0.04)	41 (0.04)	9 (<0.001)	35 (<0.001)	59	-	11 (0.001)	76 (>25)

Aiello *et al.* ont caractérisé et comparé des inhibiteurs de *Bacillus anthracis* et de *Staphylococcus aureus*. Parmi ces composés possédant un noyau rhodanine, quatre ont été identifiés comme les inhibiteurs les plus actifs et ayant sensiblement la même activité inhibitrice sur l'hélicase de ces bactéries, avec des valeurs de CI<sub>50</sub> comprises entre 1 et 4 µM. De plus, trois sur quatre de ces composés n'ont présenté aucune activité cytotoxique notable (CC<sub>50</sub> > 100 µM). Mais, le remplacement du substituant chloré en position 4 par un groupement nitro influe sur la cytotoxicité (CC<sub>50</sub> = 11 µM).<sup>299</sup> Dans nos travaux, la présence d'un groupe méthyle en position *para* du composé **100f** influe sur la cytotoxicité. En effet, il a eu les plus petites valeurs de CI<sub>50</sub> comprises entre 4 et 9 µM (**Tableau 24**).

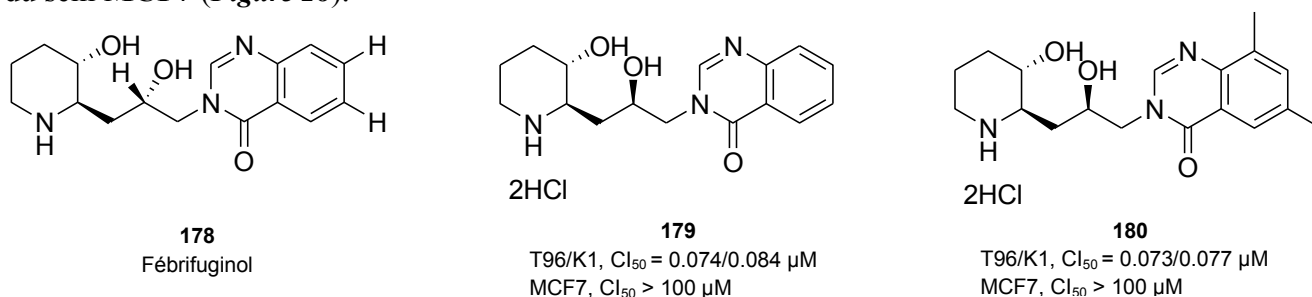
<sup>299</sup> Aiello, D.; Barnes, M. H.; Biswas, E. E.; Biswas, S. B.; Gu, S.; Williams, J. D.; Bowlin, T. L.; Moir, D. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17* (13), 4466.

**Tableau 25:** Activité antiproliférative des 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-(pyrazol-1-yl-alkylamino)acrylates d'éthyle et 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-(imidazol-1-yl-alkylamino)acrylates d'éthyle



Toxicité à 25 $\mu$ M (48 h dose unique) & $CI_{50}$ (48 h; 6 concentrations de 0.1 à 0.25 $\mu$ M)											
Composés	n	Hétérocycle	Huh7	Caco2	MDA	HCT116	PC3	NCI	MCF7	HaCat	Fibroblast
174a	1		79	73	103	132	94	93	76	-	NT
174b	1		76	95	114	139	89	81	76	-	NT
174c	1		83	68	109	120	83	88	86	-	NT
174d	2		81	103	103	116	100	87	88	-	NT
174e	2		70	77	100	124	97	82	71	-	NT
174f	2		60 (33)	52 (>25)	80	79	87	71	78	-	> 25
174g	4		93	93	103	141	98	79	93	-	NT
174h	4		69	97	110	134	99	99	85	-	NT
174i	4		24 (5)	6 (5)	17 (6)	8 (9)	26 (7)	22 (7)	18 (7)	-	4
DMSO	-	-	100 (>25)	100 (>25)	100 (>25)	100 (>25)	100 (>25)	100 (>25)	-	100 (>25)	100 (>25)
Roscovitine	-	-	21 (15)	3 (15)	21 (12)	10 (9)	24 (13)	30 (43)	-	6 (11)	53 (125)
Doxorubicine	-	-	63 (0.03)	43 (0.03)	82 (0.01)	22 (0.03)	34 (0.03)	65	-	88 (0.02)	74 (>25)
Taxol	-	-	34 (0.003)	29 (0.04)	41 (0.04)	9 (<0.001)	35 (<0.001)	59	-	11 (0.001)	76 (>25)

Des analogues du fébrifuginol ont été synthétisés et évalués pour leur activité antipaludique et cytotoxique. Parmi ceux-ci, les composés **179** et **180** ont une activité antipaludique significative sur les souches T96 et K1 de *Plasmodium falciparum* mais sont non cytotoxiques sur les cellules cancéreuses du sein MCF7 (**Figure 28**).<sup>300</sup>



**Figure 28:** Activité antipaludique et cytotoxique des analogues du fébrifuginol<sup>300</sup>

Dans notre série de composés **174(a-i)**, seul le composé **174i** a révélé une cytotoxicité sur les cellules MCF7, avec une  $CI_{50}$  de 7  $\mu$ M. Toutefois, il n'a pas de sélectivité puisqu'il est cytotoxique sur toutes les lignées cancéreuses (**Tableau 25**).

<sup>300</sup> Doan Thi Mai, H.; Vo Thanh, G.; Tran, V. H.; Vu, V. N.; Vu, V. L.; Truong, B. N.; Phi, T. D.; Chau, V. M.; Pham, V. C. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55 (52), 7226.

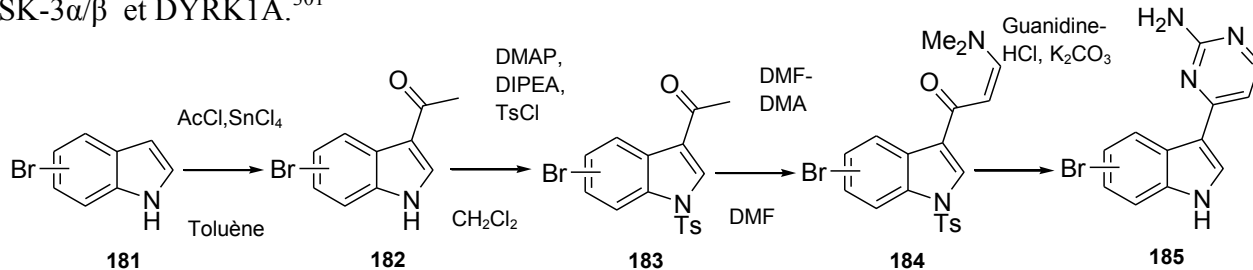
## V.2.2 Criblage enzymatique ou tests de l'activité enzymatique des protéines kinases

Les tests biologiques effectués à la plateforme KISSf de la Station Biologique CNRS de Roscoff ont nécessité l'utilisation de 14 protéines kinases dont nous ferons un rappel:

- **CDK5-p25** (cycline-dépendante des kinases 5-p25) impliquée dans les maladies neurodégénératives
- **CDK2/ Cycline A** (cycline-dépendante des kinases 2-Cycline A) qui intervient pendant la mitose
- **CDK9/ Cycline T** (cycline-dépendante des kinases 9-Cycline T) qui intervient dans la différenciation du muscle squelettique
- **CLK1** (cdc2-like kinase 1) impliquée dans la régulation du spliceosome
- **DYRK1A** (dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase) qui joue un rôle dans la prolifération et la mort cellulaire
- **GSK-3 $\alpha/\beta$**  (glycogene synthase kinase-3 $\alpha/\beta$ ) impliquée dans la prolifération cellulaire
- **PfGSK3** (*Plasmodium falciparum* glycogene synthase kinase-3) impliquée dans la malaria
- **CK1 $\delta/\epsilon$**  (caseine kinase 1  $\delta/\epsilon$ ) impliquée dans la prolifération cellulaire
- **LmCK1** (*Leishmania major* cdc2-like kinase) impliquée dans la leishmaniose
- **Pim1** (proviral insertion site in murine leukemia virus) impliquée dans le cancer
- **LdTlk** (*Leishmania donovani* tousled like kinase) impliquée dans la leishmaniose
- **Haspin** (Haploid Germ Cell-Specific Nuclear Protein Kinase, aussi appelé Germ Cell-Specific Gene 2) qui phosphoryle la thréonine Thr-3 sur l'histone H3 dans la mitose
- **RIPK3** (Receptor-interacting serine-threonine protein kinase 3) qui joue un rôle dans la nécroptose et l'apoptose
- **Aurora B** (sérine/thréonine kinase) impliquée dans la division cellulaire et active pendant la mitose

La plupart des inhibiteurs de kinases ont montré une faible sélectivité parmi les kinases.<sup>179</sup>

Par exemple, les méridianines A-G, composés caractérisés comme des dérivés indoliques, substitués en position C-3 par un noyau 2-aminopyrimidine inhibent diverses protéines kinases et ont également une activité antitumorale. De même, la famille des analogues synthétiques 7-azaindoles méridianines a été décrite pour son activité inhibitrice potentielle sur les kinases et aussi pour ses propriétés antiprolifératives.<sup>301</sup> Dans cette même optique, Giraud *et al.* ont synthétisé des dérivés de méridianines (**Schéma 28**) qui ont révélé un potentiel inhibiteur submicromolaire sur les kinases CDK5/p25, CK1 $\delta/\epsilon$ , GSK-3 $\alpha/\beta$  et DYRK1A.<sup>301</sup>



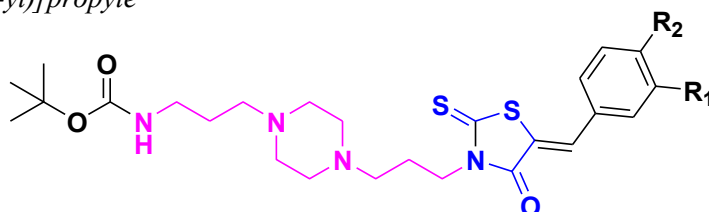
**Schéma 28:** Synthèse des dérivés de méridianines<sup>301</sup>

<sup>301</sup> Giraud, F.; Alves, G.; Debiton, E.; Nauton, L.; Théry, V.; Durieu, E.; Ferandin, Y.; Lozach, O.; Meijer, L.; Anizon, F.; Pereira, E.; Moreau, P. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (13), 4474.

Durant ces dernières années, la tendance a été orientée vers une plus grande sélectivité des inhibiteurs en vue de minimiser les risques des effets secondaires. Mais, en réalité, très peu de médicaments sont sélectifs pour une seule cible.<sup>179</sup>

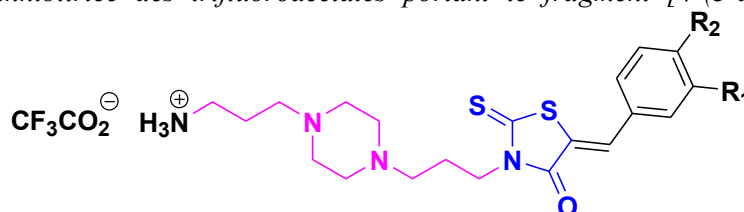
L'introduction d'un groupe aryle fluoré dans les composés pharmaceutiques améliore leur efficacité thérapeutique et ce fait serait lié aux interactions des liaisons hydrogène des composés fluorés aux sites enzymatiques actifs. De plus, les médicaments fluorés présentent une meilleure solubilité, une stabilité métabolique et une biodisponibilité.<sup>152</sup> En se basant sur le fait qu'un groupe fluoroaryle distant du fragment nucléoside (par le biais d'interactions hydrophobes optimales au site enzymatique actif) pouvait inhiber les protéines kinases et particulièrement CDK5,<sup>152</sup> nous avons testé notre série de 12 composés [(4-[(5Z)-5-(phénylméthylidène)-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl]propyl]pipérazin-1-yl]carbammates de *tert*-butyle **49(a-l)**, leurs sels trifluoroacétates correspondants **50(a-l)** ainsi que l'intermédiaire réactionnel déprotégé **47** (*Tableaux 26-27*) sur 7 protéines kinases pures (CDK5-p25, GSK-3 $\alpha/\beta$ , *Pf*GSK3, CK1 $\delta/\epsilon$ , *Lm*CK1, *Ld*Tlk et Haspin).

**Tableau 26:** Activité inhibitrice des 5-arylidènes rhodanines monoprotégées portant le fragment [4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyle



Composés	CI <sub>50</sub> (μM)													
	CDK5-p25	CDK2/Cyclin A	CDK9/Cyclin T	CLK1	DYRK1A rat	GSK-3 $\alpha/\beta$	<i>Pf</i> GSK3	CK1 $\delta/\epsilon$	<i>Lm</i> CK1	PIM1	<i>Ld</i> Tlk	Haspin	RIPK3	Aurora B
49(a-l)	>10	-	-	-	-	>10	>10	>10	>10	-	>10	>10	-	-

**Tableau 27:** Activité inhibitrice des trifluoroacétates portant le fragment [4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyle



Composés	CI <sub>50</sub> (μM)													
	CDK5-p25	CDK2/Cyclin A	CDK9/Cyclin T	CLK1	DYRK1A rat	GSK-3 $\alpha/\beta$	<i>Pf</i> GSK3	CK1 $\delta/\epsilon$	<i>Lm</i> CK1	PIM1	<i>Ld</i> Tlk	Haspin	RIPK3	Aurora B
47	>10	-	-	-	-	>10	>10	>10	>10	-	>10	>10	-	-
50(a-l)	>10	-	-	-	-	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	-	-

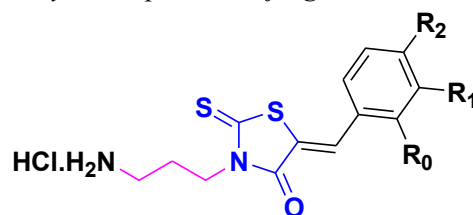
Selon Mahmoudi *et al.* et Wilcox *et al.*, un composé pur est considéré comme **très actif** si sa CI<sub>50</sub> < 0.06 μM, **actif** si 0.06 μM ≤ CI<sub>50</sub> ≤ 5 μM, **moyennement actif** si 5 μM ≤ CI<sub>50</sub> ≤ 10 μM et **inactif** si CI<sub>50</sub> > 10 μM.<sup>302</sup>

L'étude biologique des 5-arylidènes rhodanines monoprotégées **49(a-l)** (*Tableau 26*) et des sels trifluoroacétates **47**, **50(a-l)** (*Tableau 27*) a montré que tous les produits synthétisés avec le fragment [4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyle se sont révélés inactifs vis-à-vis de ces protéines kinases (CI<sub>50</sub> > 10 μM).

<sup>302</sup> Onguéné, P. A.; Ntie-Kang, F.; Mbah, J. A.; Lifongo, L. L.; Ndom, J. C.; Sippl, W.; Mbaze, L. M. *Org. Med. Chem. Lett.* **2014**, 4 (1).



**Tableau 28:** Activité inhibitrice des chlorhydrates portant le fragment 1,3-diaminopropyle



Composés	CI <sub>50</sub> (μM)															
	R <sub>0</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	CDK5-p25	CDK2/Cyclin A	CDK9/Cyclin T	CLK1	DYRK1A rat	GSK-3 α/β	Pf GSK3	CK1 δ/ε	Lm CK1	PIM1	LdTlk/Haspin	RIPK3	Aurora B
56	-	-	-	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
58a	H	OCH <sub>2</sub> O		>10	-	-	6.2	>10	>10	NT	>10	NT	-	>10	>10	>10
58b	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	>10	-	-	>10	>10	>10	NT	>10	NT	-	>10	>10	>10
58c	H	OCH <sub>3</sub>	OH	>10	-	-	7.8	4.2	>10	NT	>10	NT	-	>10	>10	>10
58d	H	OH	OCH <sub>3</sub>	>10	-	-	>10	>10	>10	NT	>10	NT	-	>10	>10	>10
58e	H	H	Br	>10	-	-	>10	>10	>10	NT	>10	NT	-	>10	>10	>10
58f	H	H	Cl	>10	-	-	>10	>10	>10	NT	>10	NT	-	>10	>10	>10
58g	Cl	H	H	>10	-	-	>10	>10	>10	NT	>10	NT	-	>10	>10	>10
58h	OH	H	H	>10	-	-	>10	>10	>10	NT	>10	NT	-	>10	>10	>10
58i	H	H	OCH <sub>3</sub>	>10	-	-	>10	>10	>10	NT	>10	NT	-	>10	>10	>10
58j	H			>10	-	-	>10	>10	4.9	NT	5.1	NT	-	>10	2.1	1.2
58k	H	H	CN	>10	-	-	>10	>10	>10	NT	>10	NT	-	>10	>10	>10
58l	H	CH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub>	>10	-	-	2.7	>10	>10	NT	>10	NT	-	>10	>10	>10
58m	-			>10	>10	>10	2.5	>10	>10	>10	>10	NT	4.5	>10	>10	>10
58n	H	CH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
58o	H	OCH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
58p	H	H	NO <sub>2</sub>	>10	-	-	>10	>10	>10	NT	>10	NT	-	>10	>10	>10
58q	H	H	CH <sub>3</sub>	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
58r	H	H	H	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10

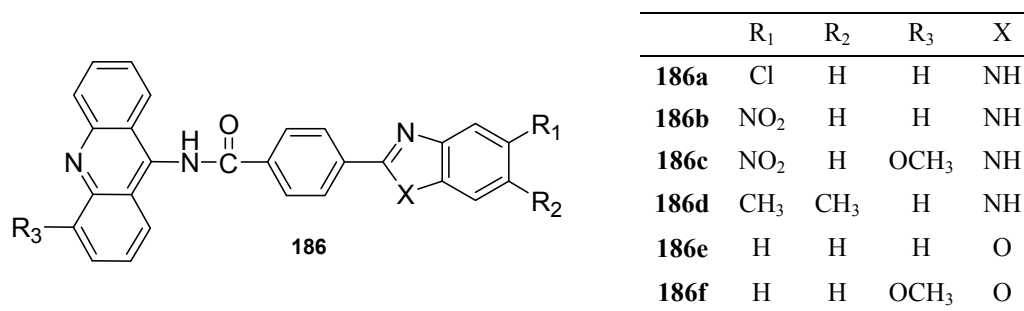
L'étude biologique de cette nouvelle famille de 18 composés 5-arylidène-2-thioxo-1,3-thiazolidine-4-ones a été effectuée sur 14 protéines kinases. Pour ces produits **58**, les tests d'inhibition ont révélé une activité de 5 chlorhydrates (CI<sub>50</sub> < 10 μM, **Tableau 28**).<sup>302</sup>

L'activité enzymatique des chlorhydrates sur CLK1 est notablement influencée par le type de substituant du noyau phényle dans le fragment 5-arylidène. En effet, les composés **58a** et **58l** ont eu une inhibition sélective sur CLK1. L'introduction d'un groupe CH<sub>2</sub>- en position *mé*ta du composé **58l** réduit de moitié son activité inhibitrice (**2.7 μM**) comparativement au composé **58a** qui a une CI<sub>50</sub> de **6.2 μM**. L'inhibition sélective de CDK5/p25 voire de CDK5/p35 et d'autres kinases CDK est un objectif visé dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et dans d'autres maladies neurologiques. La roscovitine fait l'objet de tests cliniques en tant qu'un inhibiteur de kinases dans la maladie d'Alzheimer même si elle n'est pas un inhibiteur sélectif de CDK5.<sup>152</sup> Dans notre cas, le composé **58c** qui possède un groupe méthoxy en position *mé*ta et un groupe hydroxyle en position *para*, a eu une activité inhibitrice sur les deux protéines kinases structurellement très proches CLK1 (liée au cancer) avec une CI<sub>50</sub> de **7.8 μM** et DYRK1A (liée à la maladie d'Alzheimer) avec une CI<sub>50</sub> de **4.2 μM**. Par contre, son isomère de position **58d** s'est révélé inactif sur toutes les protéines kinases. Le composé **58j** a manifesté une activité sur 4 protéines kinases (GSK-3α/β, CK1δ/ε, RIPK3 et Aurora B) avec des CI<sub>50</sub> respectives de **4.9**, **5.1**, **2.1** et **1.2 μM**. La présence du fragment 6-benzo[1,3]dioxo-5-ylpyridin-2-yle sur le composé **58m** améliore de 2 fois l'inhibition sur CLK1 (**2.5 μM**) comparativement à celle de **58a**. Sa valeur de CI<sub>50</sub> est similaire à celle de **58l**; en ce sens, la présence de ce fragment n'affecte pas l'inhibition sur CLK1. Ce composé inhibe aussi **PIM1** avec une CI<sub>50</sub> de **4.5 μM**. Cependant, les autres

analogues qui possèdent des groupes électrodonneurs (**58b**, **58n**, **58o** et **58q**) et des groupements électroattracteurs (**58(e-h)**, **58k** et **58p**) se révèlent inactifs.

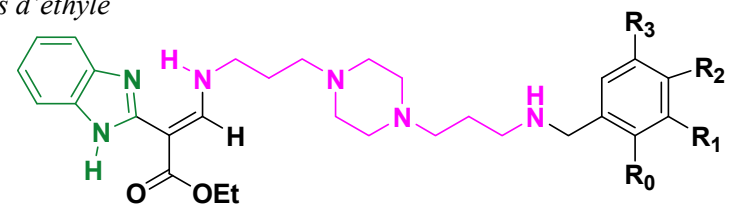
Au regard de ces résultats, nous pouvons dire que ces 5 chlorures **58(a,c,j,l,m)** qui n'ont manifesté aucune activité inhibitrice sur les protéines kinases impliquées dans les maladies tropicales (*Pf*GSK3, *Lm*CK1, *Ld*Tlk) ont un potentiel anticancéreux notable et peuvent donner accès à la construction d'une nouvelle plateforme de molécules prometteuses inhibitrices de kinases.

Des dérivés de benzimidazoles possèdent une activité inhibitrice sur les kinases. La publication de Sondhi *et al.* porte sur la synthèse des benzimidazoles/benzoxazoles (**Figure 29**) et leur activité anti-inflammatoire, analgésique et inhibitrice sur les kinases (CDK-1, CDK-5 et GSK-3).



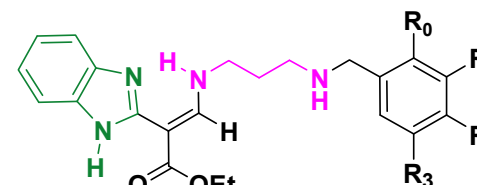
**Figure 29:** Benzimidazoles/benzoxazoles synthétisés par Sondhi *et al.*<sup>303</sup>

**Tableau 29:** Activité inhibitrice des 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-(3-{4-[3-(4-benzylamino)propyl]-pipérazin-1-yl}propylamino)acrylates d'éthyle



Composés	CI <sub>50</sub> (μM)													
	CDK5-p25	CDK2/Cyclin A	CDK9/Cyclin T	CLK1	DYRK1A rat	GSK-3α/β	<i>Pf</i> GSK3	CK1 δ/ε	<i>Lm</i> CK1	PIM1	<i>Ld</i> Tlk	Haspin	RIPK3	Aurora B
<b>99(a-d)</b>	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10

**Tableau 30:** Activité inhibitrice des 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-[3-benzylamino)propylamino]acrylates d'éthyle

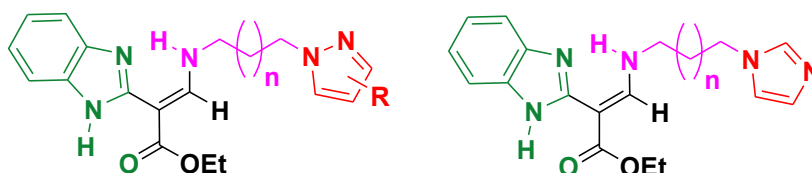


Composés	CI <sub>50</sub> (μM)													
	CDK5-p25	CDK2/Cyclin A	CDK9/Cyclin T	CLK1	DYRK1A rat	GSK-3α/β	<i>Pf</i> GSK3	CK1 δ/ε	<i>Lm</i> CK1	PIM1	<i>Ld</i> Tlk	Haspin	RIPK3	Aurora B
<b>100(a-l)</b>	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10

<sup>303</sup> Sondhi, S. M.; Singh, N.; Kumar, A.; Lozach, O.; Meijer, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14* (11), 3758.

En 1993, Sun *et al.* ont synthétisé une série de bisbenzimidazoles et ont affirmé qu'ils ont la capacité de se fixer au sillon mineur de l'ADN. En effet, ils ont indiqué que la présence du fragment pipérazinyle et d'une alkylamine tertiaire liée aux groupes méthylène en position 5 optimiseraient l'activité cytotoxique de ces composés.<sup>273</sup> Dans notre cas, aucun des 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-3-(3-{4-[3-(benzylamino)propyl]pipérazin-1-yl}-propylamino)acrylate d'éthyle **99(a-d)** (Tableau 29) et des 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-3-[3-(benzylamino)propylamino]acrylates d'éthyle **100(a-l)** (Tableau 30) n'a eu une activité inhibitrice sur les protéines kinases.

**Tableau 31:** Activité inhibitrice des 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-3-(pyrazol-1-yl-alkylamino)acrylates d'éthyle et 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-3-(imidazol-1-yl-alkylamino)acrylates d'éthyle



Composés	n	Hétérocycle	CI <sub>50</sub> (μM)														
			CDK5-p25	CDK2/Cyclin A	CDK9/Cyclin T	CLK1	DYRK1A rat	GSK-3 α/β	PfGSK3	CK1 δ/ε	LmCK1	PIM1	LdTlk	Haspin	RIPK3	Aurora B	
174a	1		>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
174b	1		>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
174c	1		>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
174d	2		>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
174e	2		>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	8.9
174f	2		>10	>10	>10	9.8	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
174g	4		>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
174h	4		>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
174i	4		>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10

Pour les 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-3-[(pyrazol-1-yl)-alkylamino]acrylates d'éthyle et les 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-3-[(imidazol-1-yl)-alkylamino]acrylates d'éthyle **174(a-i)**, seul le composé **174f** possédant un noyau imidazole et son isomère de position **174e** (Tableau 31) ont révélé une activité inhibitrice moyenne. En effet, le composé **174f** a manifesté une inhibition moyenne sur CLK1 avec une CI<sub>50</sub> de **9.8 μM** et le composé **174e** a inhibé Aurora B avec une CI<sub>50</sub> de **8.9 μM**.

## **CONCLUSION GÉNÉRALE**

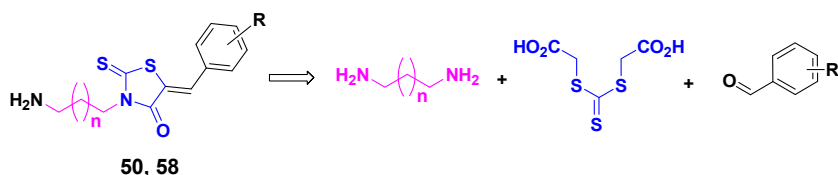


Ce projet de thèse en co-tutelle concerne le développement d'une stratégie de synthèse multi-étapes de nouveaux composés comportant plusieurs plateformes hétérocycliques (rhodanine, benzimidazole, pyrazole et imidazole) à visée thérapeutique contre la malaria, la leishmaniose et le cancer. Les stratégies de synthèse des composés ont été élaborées sur la base de pharmacomodulations à partir du modèle de la pentamidine **36** (substitution de sa partie « Ouest » par une plateforme rhodanine ou benzimidazole et substitution de sa partie « Est » par un système aromatique plan ou un système azole).

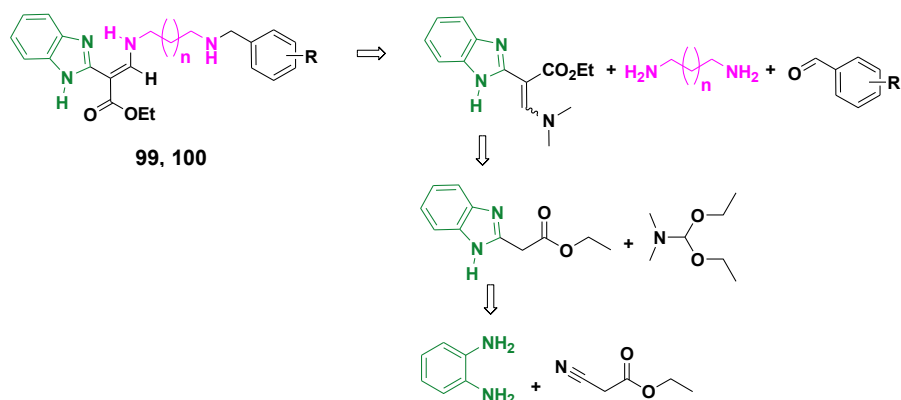


Le *chapitre I* aborde des généralités relatives aux pathologies tropicales (malaria, leishmaniose), au cancer (en plus des maladies neurodégénératives dont entre autres la maladie d'Alzheimer et la trisomie 21), aux protéines kinases et à la technologie micro-onde.

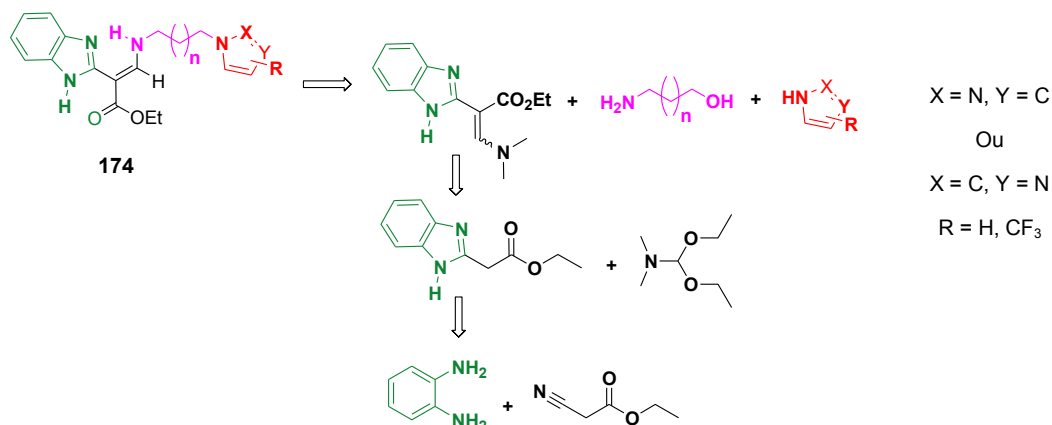
Le *chapitre II* est dédié à la synthèse d'une nouvelle famille de 5-arylidènes rhodanines comportant deux types de linkers (des trifluoroacétates de 3-{3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]-propyl}-5-(arylidène)-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-ones **50** et des chlorures de 3-(3-aminopropyl)-5-arylidène-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-ones **58**). La plateforme 2-thioxo-1,3-thiazolidine-4-one ou rhodanine a été construite selon la méthode d'Holmberg et a été appliquée respectivement à deux amines commerciales (la 1,4-bis-(3-aminopropyl)pipérazine et le 1,3-diaminopropane). Après la construction de cette plateforme rhodanine, celle-ci a été soumise à une réaction de condensation avec des aldéhydes aromatiques fonctionnalisés de façon à introduire non seulement le fragment 5-arylidène mais aussi de la diversité moléculaire. Cette réaction a conduit à la formation unique ou majoritaire du stéréoisomère *Z* avec un ratio  $Z/E \geq 98/2$ .



Dans le *chapitre III* de ces travaux, une synthèse convergente de 2 voies d'accès comportant 8 étapes chacune, a été élaborée afin d'obtenir des « aza » analogues de la pentamidine **99** et **100**, porteurs respectivement d'une plateforme 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle pour la partie « Ouest » de la pentamidine et un motif benzylamino pour la partie « est »; ces deux plateformes sont reliées entre elles par un linker diaminé dérivé de la 1,4-bis-(3-aminopropyl)pipérazine et du 1,3-diaminopropane. La première voie d'accès aux 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-3-(3-{4-[3-(4-benzylamino)propyl]pipérazin-1-yl}-propylamino)acrylates d'éthyle **99** et aux 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-3-[3-(benzylamino)propylamino]acrylates d'éthyle **100** a été privilégiée afin de faciliter la purification des produits et en vue d'améliorer leurs rendements.

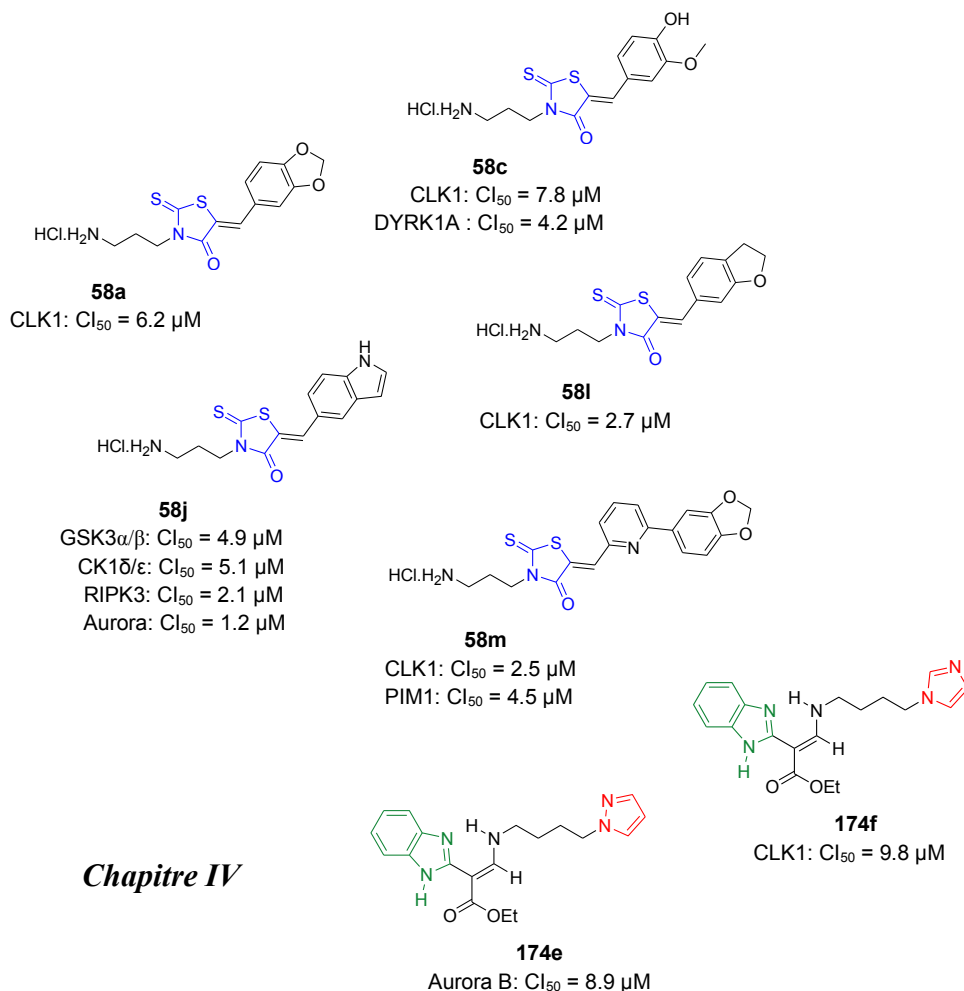


Le *chapitre IV* concerne le développement de dérivés « aza azoles » **174** de la pentamidine. Comme dans le chapitre précédent, la plateforme benzimidazole pour la partie « Ouest » de la pentamidine est conservée (utilisation à nouveau du 3-diméthylamino-2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)acrylate d'éthyle comme réactif permettant d'introduire le linker par transamination) et la partie « Est » est substituée par des plateformes pyrazole ou imidazole. Le lien entre les plateformes « Ouest » et « Est » a été fait en utilisant des amino-alcools (dans la stratégie de synthèse qui a été mise en place, le site nucléophile aminé a été transformé en fonction du carbamate *tert*-butylique et le site électrophile hydroxylé a été converti en groupement mésylate afin qu'il soit propice à l'installation de la plateforme « azole ») aliphatiques comportant 3, 4, ou 6 carbones afin d'évaluer l'impact de l'allongement de la chaîne sur les activités biologiques. La diffraction des rayons X des 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-3-[(pyrazol-1-yl)-amino]acrylates d'éthyle et/ou 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-3-[(imidazol-1-yl)-amino]acrylates d'éthyle **174** confirme leur conformation (*E*)-*s*-cis/trans.



Les composés synthétisés dans les *chapitres II, III et IV* (**50, 58, 99, 100** et **174**) de ce manuscrit ont non seulement été évalués pour leur activité antiproliférative sur les lignées cellulaires (Huh7, Caco2, MDA-MB-231, HCT116, PC3, NCI-H727, MCF7, HaCat et Fibroblastes) mais aussi pour leur activité inhibitrice sur diverses protéines kinases (CDK2, CDK5, CDK9, CLK1, DYRK1A, GSK3, *Pf*GSK3, CK1, *Lm*CK1, PIM1, *Ld*Tlk, Haspin, RIPK3 et Aurora B). Les résultats de ces tests révèlent une activité inhibitrice de l'ordre du micromolaire, de 7 composés qui présentent aussi une cytotoxicité modérée sur les lignées cellulaires:

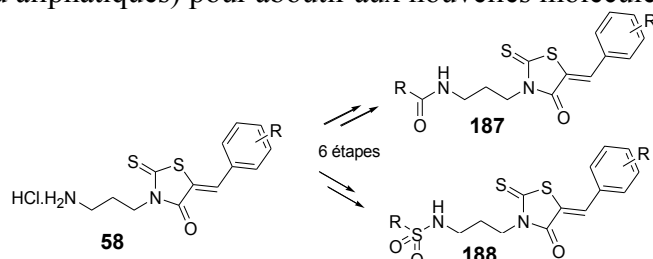
## Chapitre II



## Chapitre IV

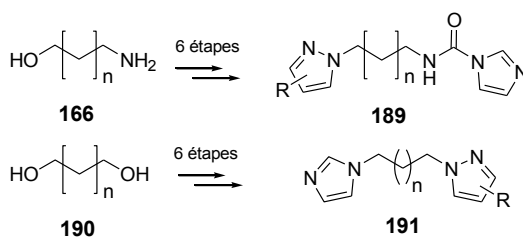
Ces résultats préliminaires sont fort encourageants et nous permettent d'envisager des perspectives:

- soit faire d'autres pharmacomodulations sur la fonction amine primaire libre des rhodanines **58** (*Schéma 29*) avec divers électrophiles (halogénures d'acides ou halogénures d'acyle, halogénures de sulfonyle aromatiques ou aliphatiques) pour aboutir aux nouvelles molécules **187** ou **188**



*Schéma 29: Extensions envisagées sur la fonction amine des rhodanines 58*

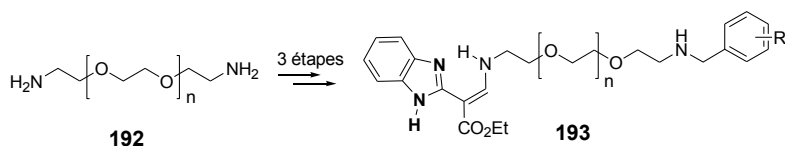
- soit développer des « bis aza azoles » **189** ou **191** en substituant la plateforme benzimidazole des composés **174** par une plateforme imidazole ou pyrazole (*Schéma 30*)



*Schéma 30: Synthèse de bis aza azoles à partir d'aminoalcools ou de diols*



- soit faire une étude spécifique de variation de la nature du linker diaminé **192** porteur d'une chaîne PEG, pour accéder aux nouvelles molécules **193** (*Schéma 31*).



*Schéma 31: Extensions envisagées par variation de la nature du linker*

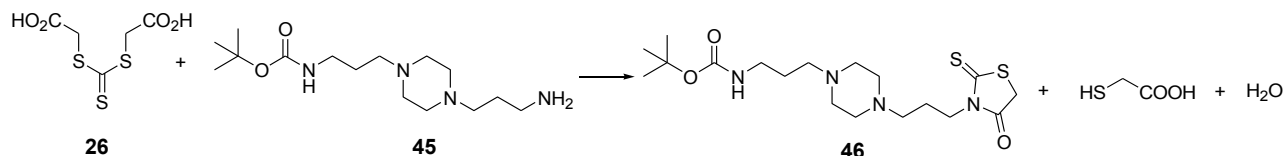
Ainsi, le développement de ces nouvelles molécules originales conduirait à renforcer la collaboration actuelle de notre laboratoire (NoTeSO-CiT) avec la plateforme KISSf de la Station Biologique CNRS (équipe du Dr Sandrine Ruchaud et Dr Stéphane Bach), la plateforme ImpACcell du Campus médical de Villejean de notre Université (équipe des Dr Rémy Le Guével et Anne Corlu) et de poursuivre activement la collaboration entre l'Université de Rennes 1 et l'Université Nangui Abrogoua d'Abidjan-Côte d'Ivoire.

## ANNEXES



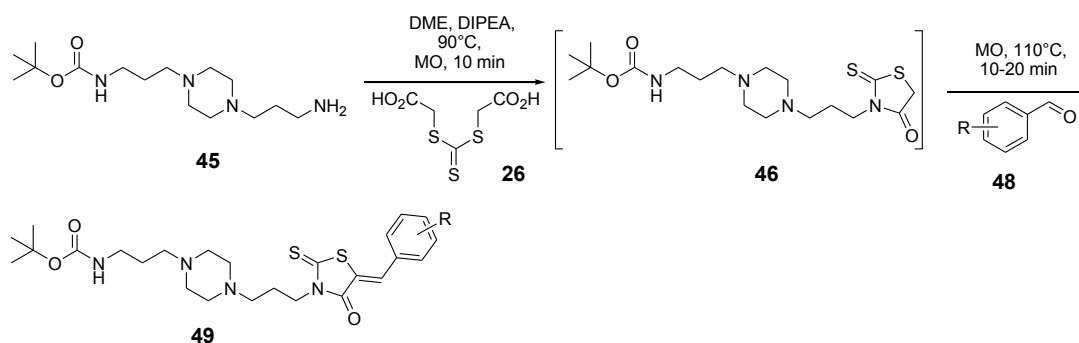
## ANNEXE 1-Chapitre II

**Tableau 32:** Optimisation de la réaction de cyclisation entre le bis-carboxyméthyltrithiocarbonate et le {3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}carbamate de tert-butyle

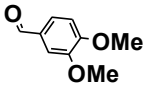
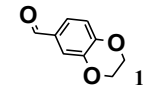
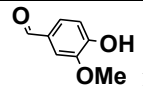
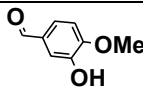
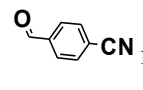
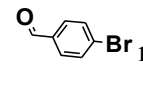
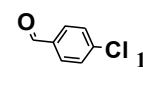
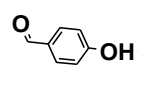


Conditions opératoires						
Essais	Composé 26	Amine 45	Solvant et réactif	Température de réaction (T)	Temps de réaction (t)	Traitement
1	1 éq	1 éq	DME, TEA (1 éq)	MO, 90° C	15 min	Extraction liquide-liquide (H <sub>2</sub> O, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
2	1 éq	1 éq	TEA (1 éq)	MO, 90° C	15 min	Extraction liquide-liquide (H <sub>2</sub> O, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
3	1 éq	1 éq	DME, DIPEA (1 éq)	MO, 90° C	10 min	Extraction liquide-liquide (H <sub>2</sub> O, AcOEt)

**Tableau 33:** Optimisation de la condensation de Knoevenagel entre le (3-{4-[3-(4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl)propyl]pipérazin-1-yl}propyl)carbamate de tert-butyle 46 et les aldéhydes aromatiques 48



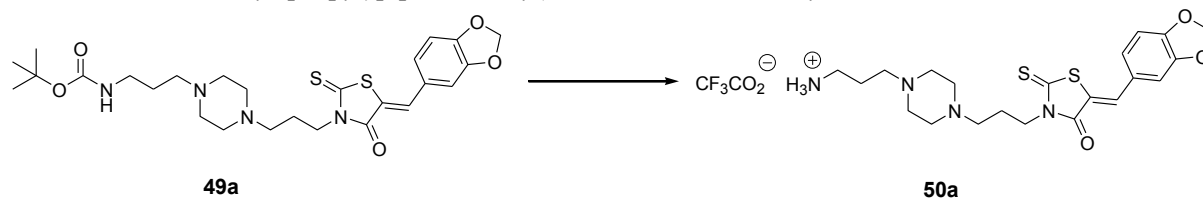
Conditions opératoires									
Essais	Composé 26	Amine 45	T et t de réaction - MO 1	Solvant et réactif	Aldéhyde 48	T et t de réaction - MO 2	Taux de conversion (ζ, %)	Traitement	Rdt (%)
1	1 éq	1 éq	90° C, 10 min	DME, TEA (1 éq)	1 éq	110° C, 5 min	62	MeOH C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> Et <sub>2</sub> O	22
2	1 éq	1 éq	90° C, 10 min	DME, TEA (1 éq)	1 éq	110° C, 7 min	-	MeOH C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	12
3	1 éq	1 éq	90° C, 10 min	iPrOH, TEA (1 éq)	1 éq	110° C, 20 min	75	Et <sub>2</sub> O/EtOH abs EtOH abs/H <sub>2</sub> O	25
4	1 éq	1 éq	90° C, 10 min	DME, TEA (1 éq)	1 éq	110° C, 20 min	75	Et <sub>2</sub> O/EtOH abs EtOH abs/H <sub>2</sub> O	30
5	1 éq	1 éq	90° C, 10 min	DME, <b>DIPEA</b> (*) (1 éq)	1 éq	110° C, 20 min	75	H <sub>2</sub> O, Et <sub>2</sub> O	<b>68</b> (*)
6	1 éq	1 éq	90° C, 10 min	DME, TEA (1 éq)	0,9 éq	110° C, 20 min	75	H <sub>2</sub> O, Et <sub>2</sub> O	46

7	1 éq	1 éq	90° C, 10 min	DME, TEA (1 éq)	 1 éq diméthoxybenzaldéhyde	110° C, 20 min	85	H <sub>2</sub> O, Et <sub>2</sub> O	51
8	1 éq	1 éq	90° C, 10 min	DME, TEA (1 éq)	 1 éq 2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-6-carbaldéhyde	110° C, 20 min	70	H <sub>2</sub> O, Et <sub>2</sub> O (lavage à froid puis à chaud)	25
9	1 éq	1 éq	90° C, 10 min	DME, DIPEA (1 éq)	 1 éq Vanilline	110° C, 20 min	79	H <sub>2</sub> O, Et <sub>2</sub> O (lavage à froid puis à chaud)	41
10	1 éq	1 éq	90° C, 10 min	DME, DIPEA (1 éq)	 1 éq Isovanilline	110° C, 20 min	69	H <sub>2</sub> O, Et <sub>2</sub> O (lavage à froid puis à chaud)	21
11	1 éq	1 éq	90° C, 10 min	DME, TEA (1 éq)	 1 éq <i>p</i> -cyanobenzaldéhyde	110° C, 10 min	100	H <sub>2</sub> O, Et <sub>2</sub> O (lavage à froid puis à chaud)	29
12	1 éq	1 éq	90° C, 10 min	DME, DIPEA (1 éq)	 1 éq <i>p</i> -bromobenzaldéhyde	110° C, 10 min	89	H <sub>2</sub> O, Et <sub>2</sub> O (lavage à froid puis à chaud)	54
13	1 éq	1 éq	90° C, 10 min	DME, DIPEA (1 éq)	 1 éq <i>p</i> -chlorobenzaldéhyde	110° C, 20 min	85	H <sub>2</sub> O, Et <sub>2</sub> O (lavage à froid puis à chaud)	31
14	1 éq	1 éq	90° C, 10 min	DME, DIPEA (1 éq)	 1 éq <i>p</i> -hydroxybenzaldéhyde	110° C, 10 min	82	Et <sub>2</sub> O, H <sub>2</sub> O	48

(\*) L'essai 5 dans lequel la **DIPEA** a été utilisée, est celui qui a permis d'obtenir le rendement le plus élevé (**68%**). Le **DIPEA** est une amine tertiaire essentiellement utilisée à la place de la TEA en raison de son encombrement stérique plus important autour de l'atome d'azote limitant sa nucléophilie. En effet, l'atome d'azote est lié à deux groupes isopropyles et un groupe éthyle, et seul un proton H<sup>+</sup> est assez petit pour venir s'y lier. Elle est une base organique plutôt forte, cependant faiblement nucléophile, à l'image de la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine; ce qui en fait un réactif organique très utile.<sup>304</sup> De plus, contrairement aux sels de TEA qui sont plus lipophiles, les sels de DIPEA sont plus hydrophiles donc plus faciles à éliminer; ce fait facilite donc la purification des diamines monoprotégées **49(a-l)** et **57(a-r)**.

<sup>304</sup> <https://fr.wikipedia.org/wiki/N,N-Diisopropyl%C3%A9thylamine>. October 28, 2014.

**Tableau 34:** Optimisation de la déprotection du [(4-{[(5Z)-5-(1,3-benzodioxol-5-ylméthylidène)-4-oxo-2-thio-1,3-thiazolidin-3-yl]propyl}pipérazin-1-yl)carbamate de tert-butyle **49a**

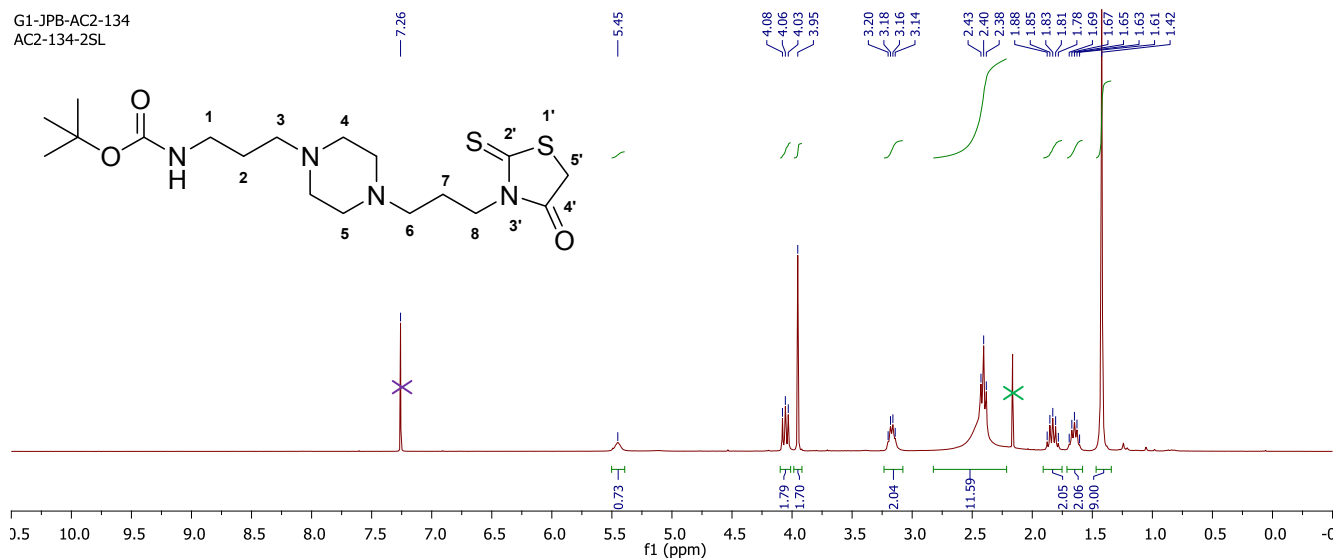


Essais	Conditions opératoires		T et t de réaction	Traitement	Résultats
1	MeSO <sub>3</sub> H, 20 éq	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / Dioxane 9 : 1	Agitation (T.A., 450 rpm, 24 h)	H <sub>2</sub> O Ether Lyophilisation CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	D'après spectre RMN, « débocage » et déplacement des CH <sub>2</sub> du –NH-Boc plus déblindés; il semblerait que la réaction ait marché puisque produit insoluble dans CDCl <sub>3</sub> mais soluble dans D <sub>2</sub> O; produit pas totalement purifié et spectre RMN <sup>1</sup> H difficile à interpréter
2	MO CEM	EtOH abs, H <sub>2</sub> O	120°C, 40 min	-	<b>Pas de débocage</b>
3	MO Anton Paar	EtOH abs, H <sub>2</sub> O	140 °C, 30 min	-	<b>Pas de débocage</b> et produit certainement « dégradé » car spectre RMN <sup>1</sup> H très moche (arrondissement de la ligne de base au niveau des H aromatiques)
4	TFA, 20 éq	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Agitation, TA, 4h	Éther	Débocage total et produit purifié: obtention de l'amine déprotégée sous forme de sel; produit stable
5	TFA, 20 éq	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Agitation, TA, 4h	NaHCO <sub>3</sub> (s)* H <sub>2</sub> O	Obtention de l'amine déprotégée sous forme d'amine libre (avec NH <sub>2</sub> terminal libre) mais difficile à malléer

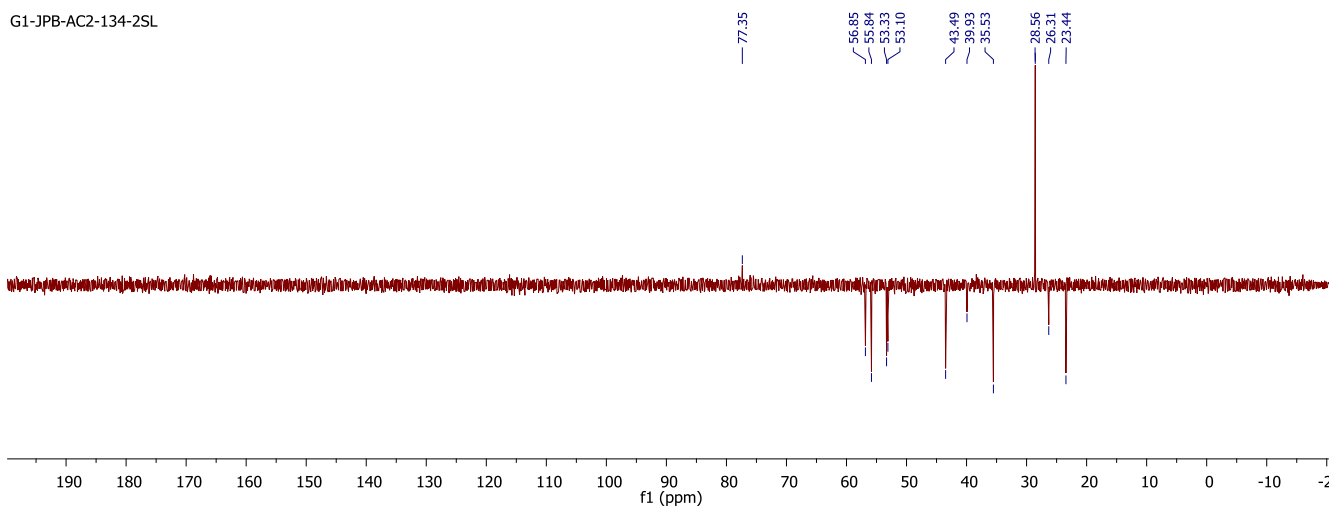
\*(s) : saturée

Spectre 1: Spectres RMN <sup>1</sup>H, DEPT 135 et <sup>13</sup>C de 46

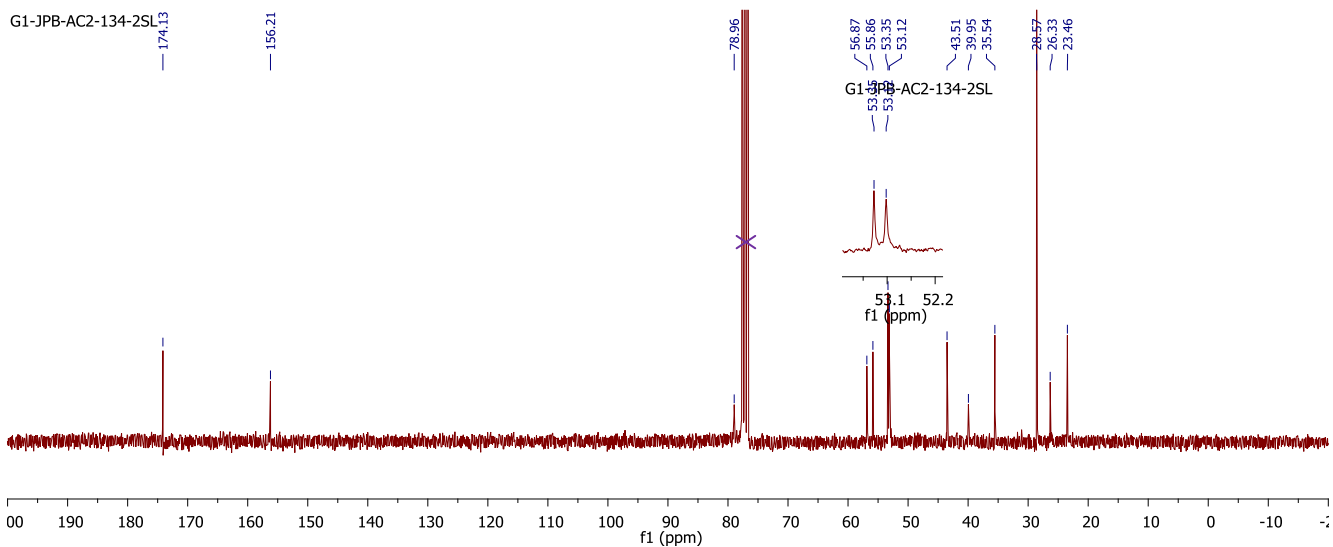
G1-JPB-AC2-134  
AC2-134-2SL



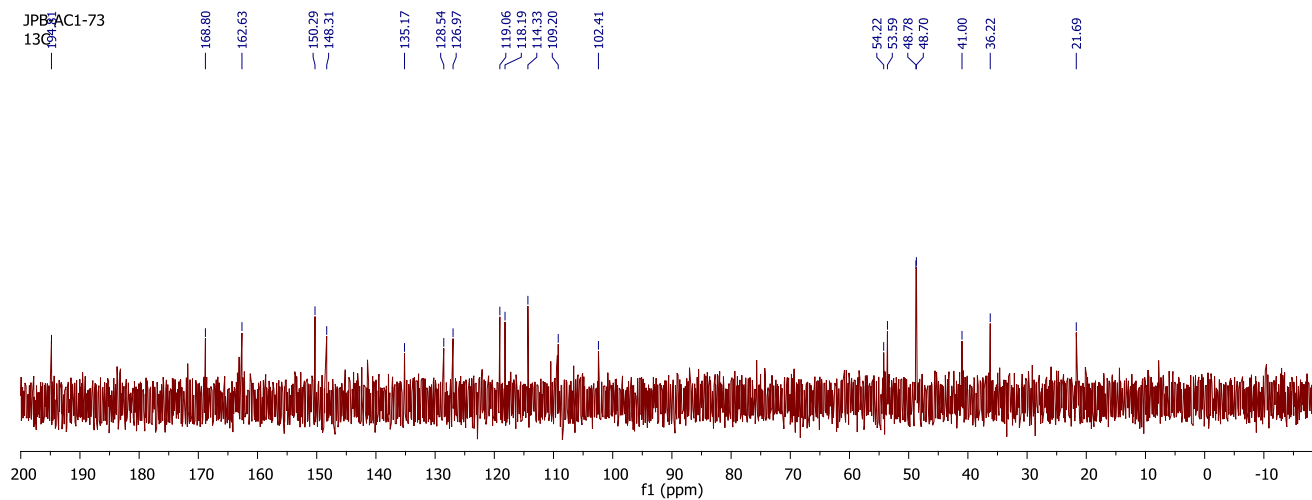
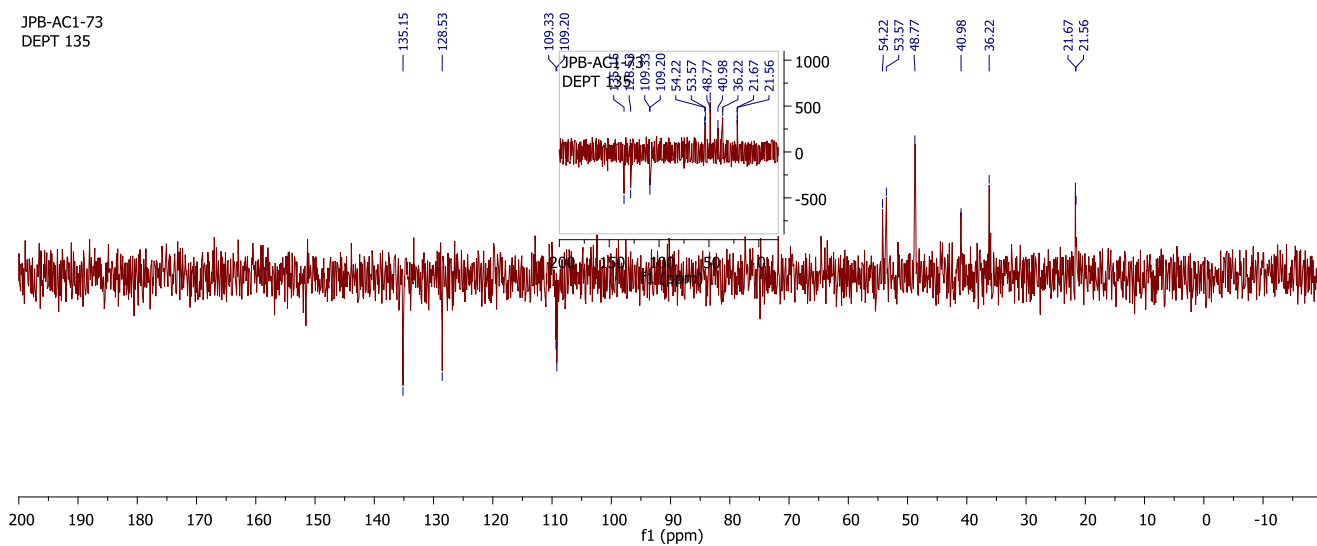
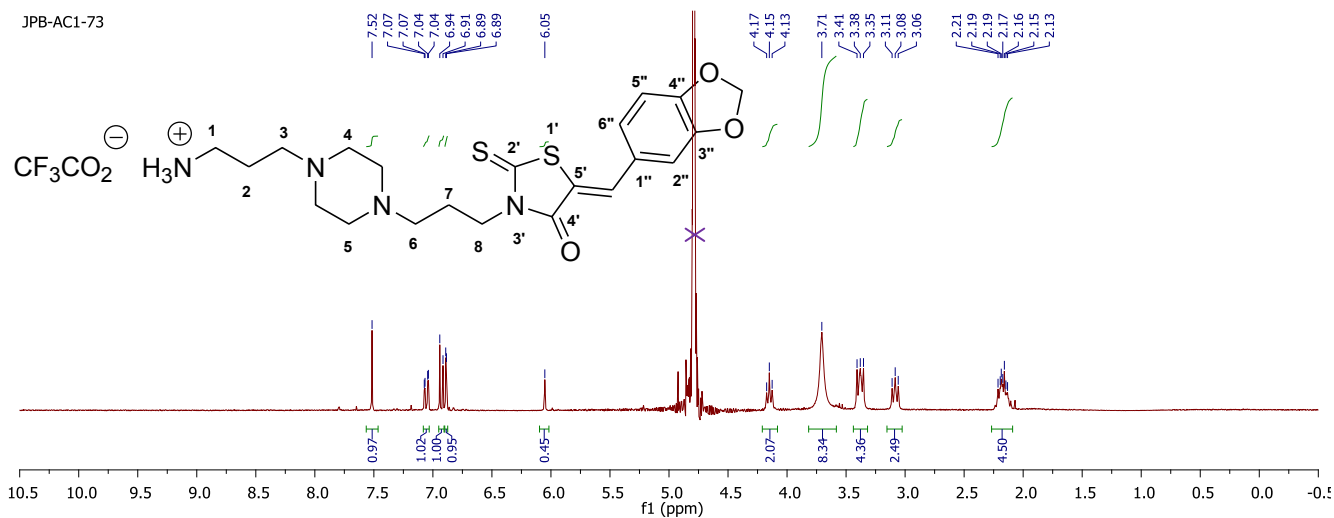
G1-JPB-AC2-134-2SL



G1-JPB-AC2-134-2SL13



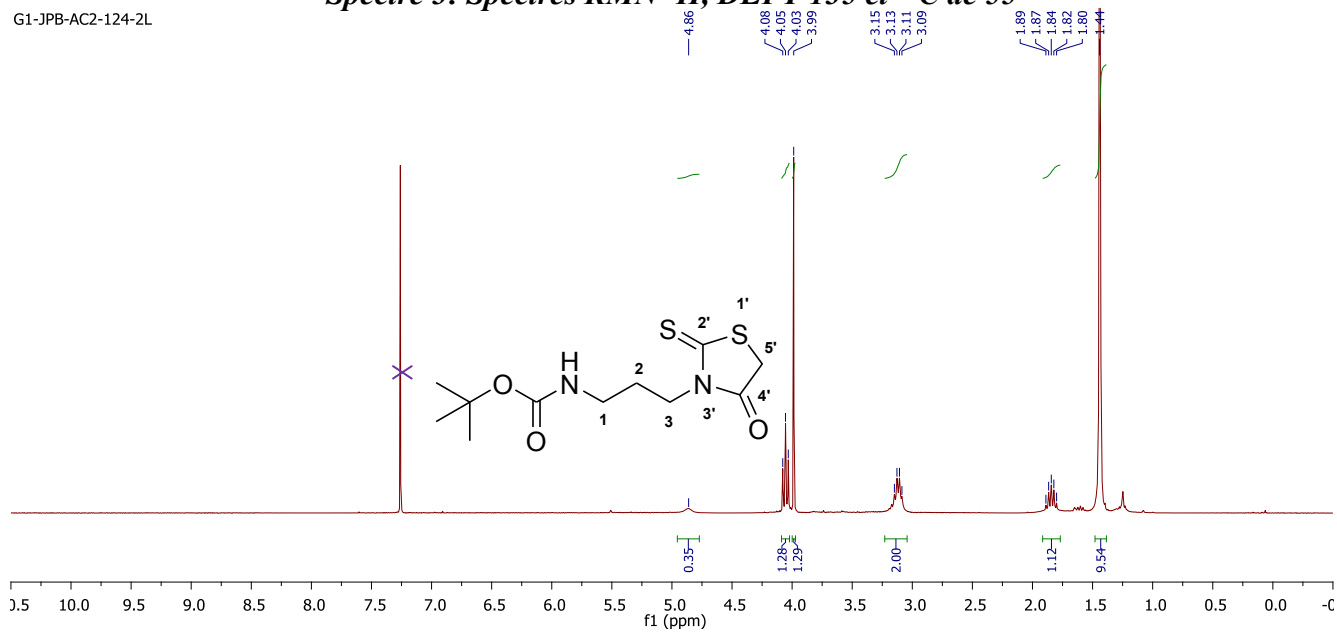
Spectre 2: Spectres RMN  $^1\text{H}$ , DEPT 135 et  $^{13}\text{C}$  de 50a



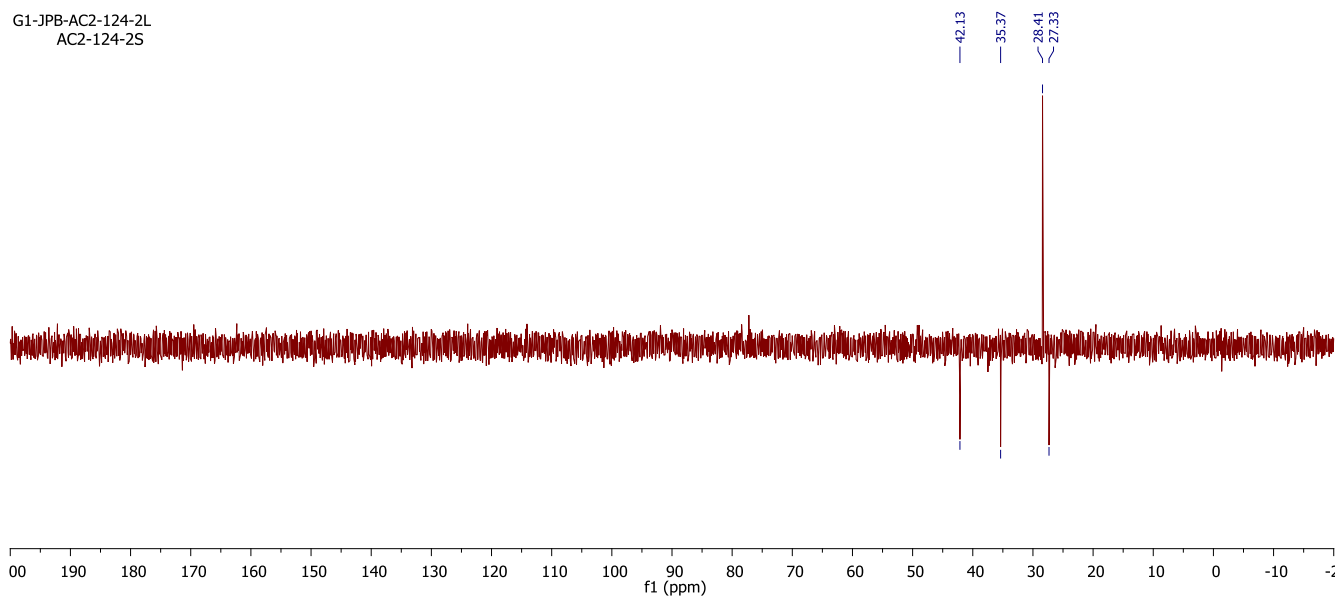


Spectre 3: Spectres RMN <sup>1</sup>H, DEPT 135 et <sup>13</sup>C de 55

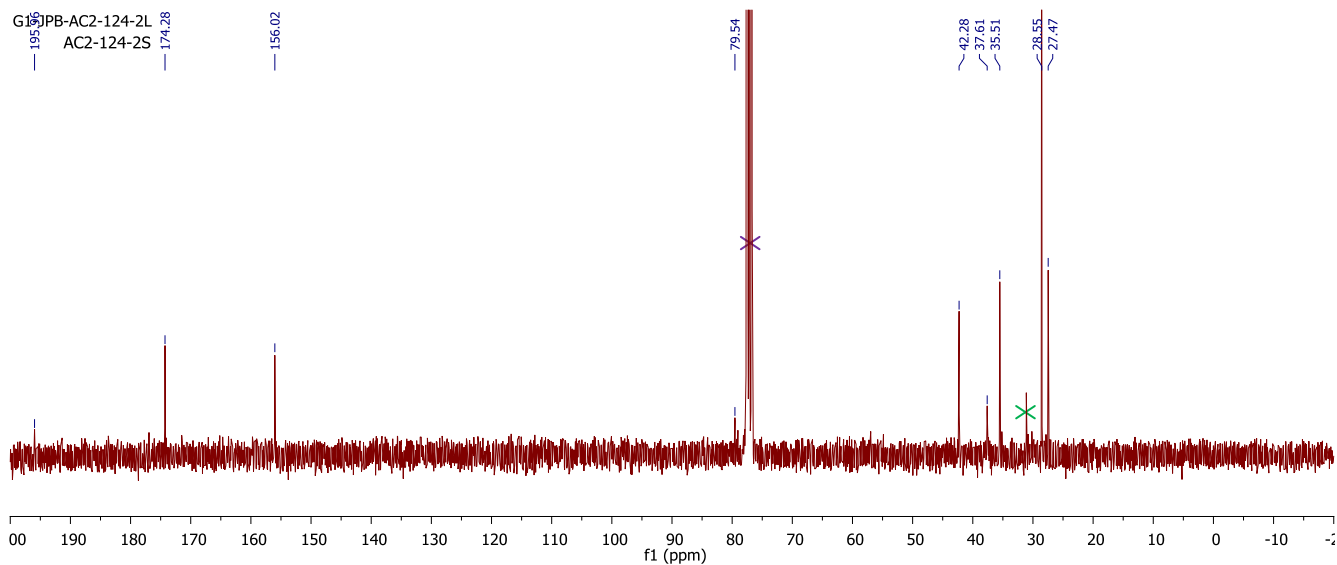
G1-JPB-AC2-124-2L



G1-JPB-AC2-124-2L  
AC2-124-2S

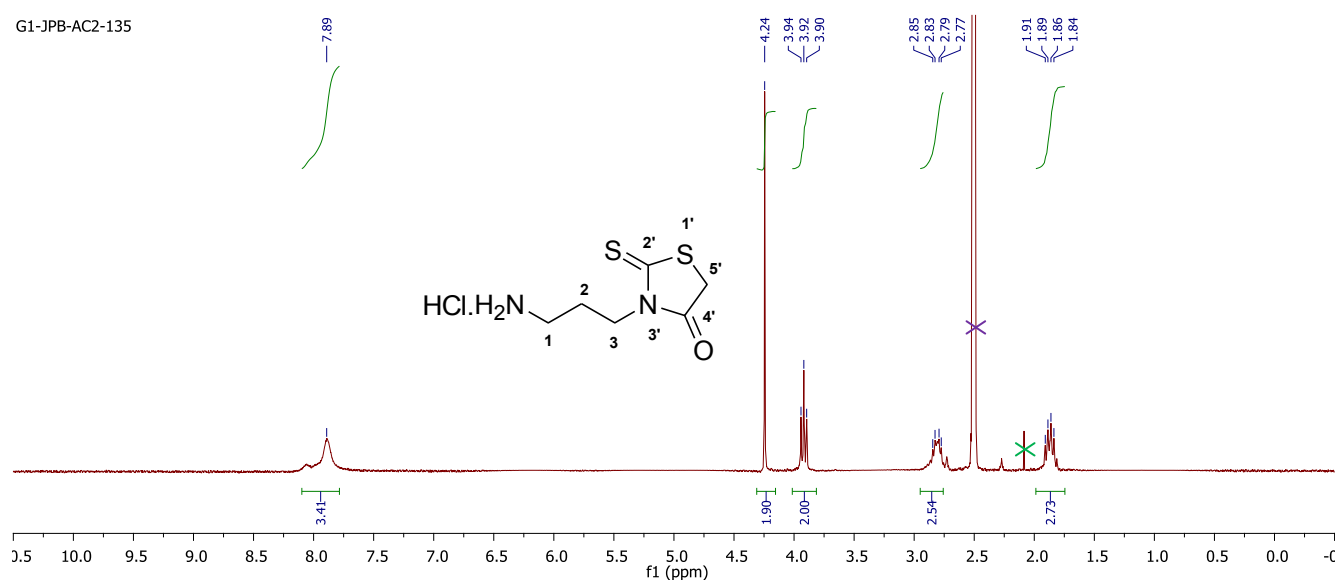


G1-JPB-AC2-124-2L  
AC2-124-2S

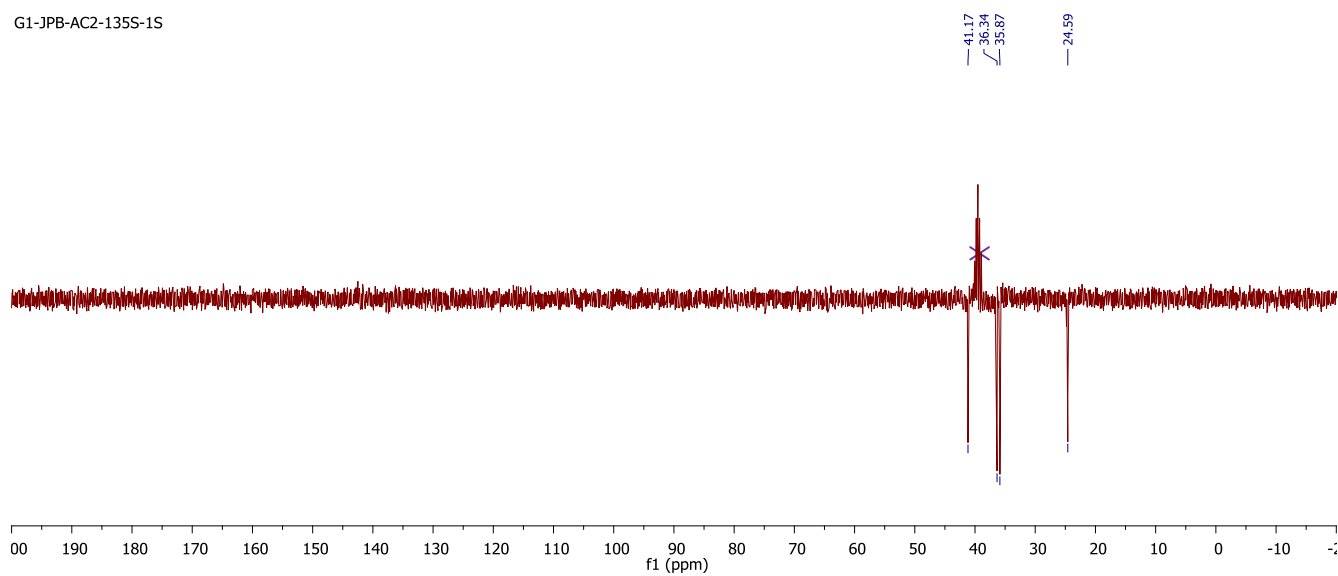


Spectre 4: Spectres RMN  $^1\text{H}$ , DEPT 135 et  $^{13}\text{C}$  de 56

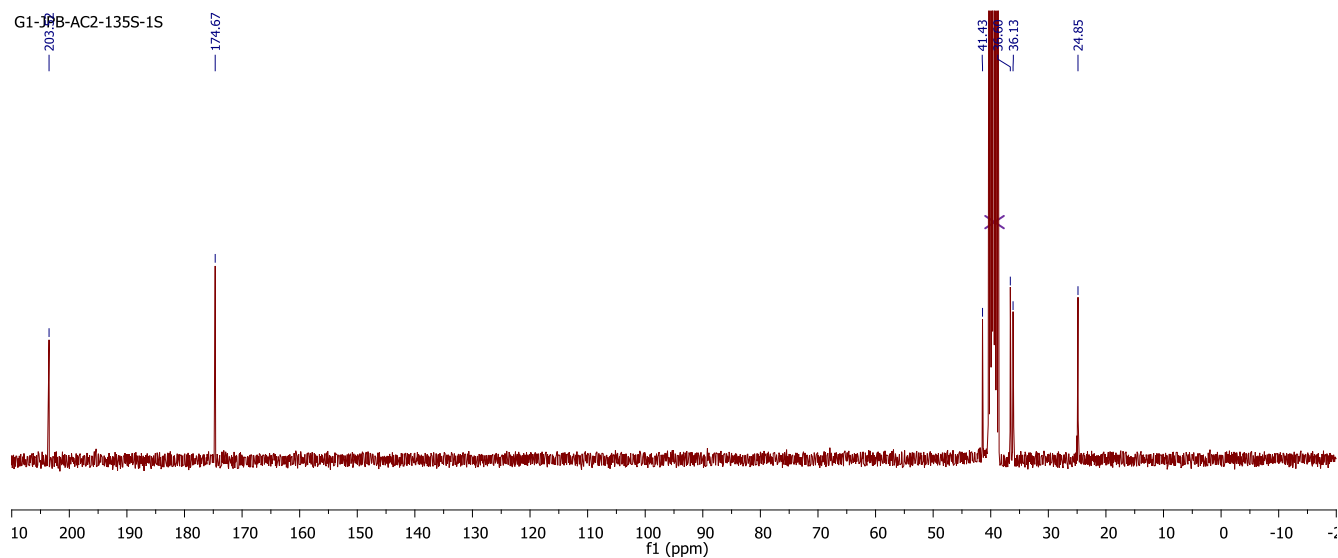
G1-JPB-AC2-135



G1-JPB-AC2-135S-1S

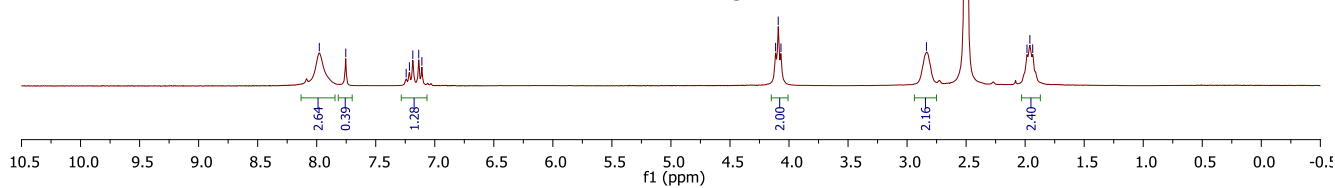
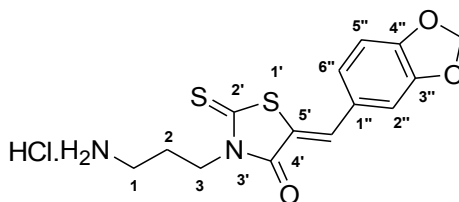
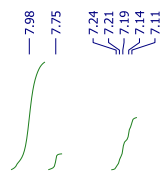


G1-JPB-AC2-135S-1S

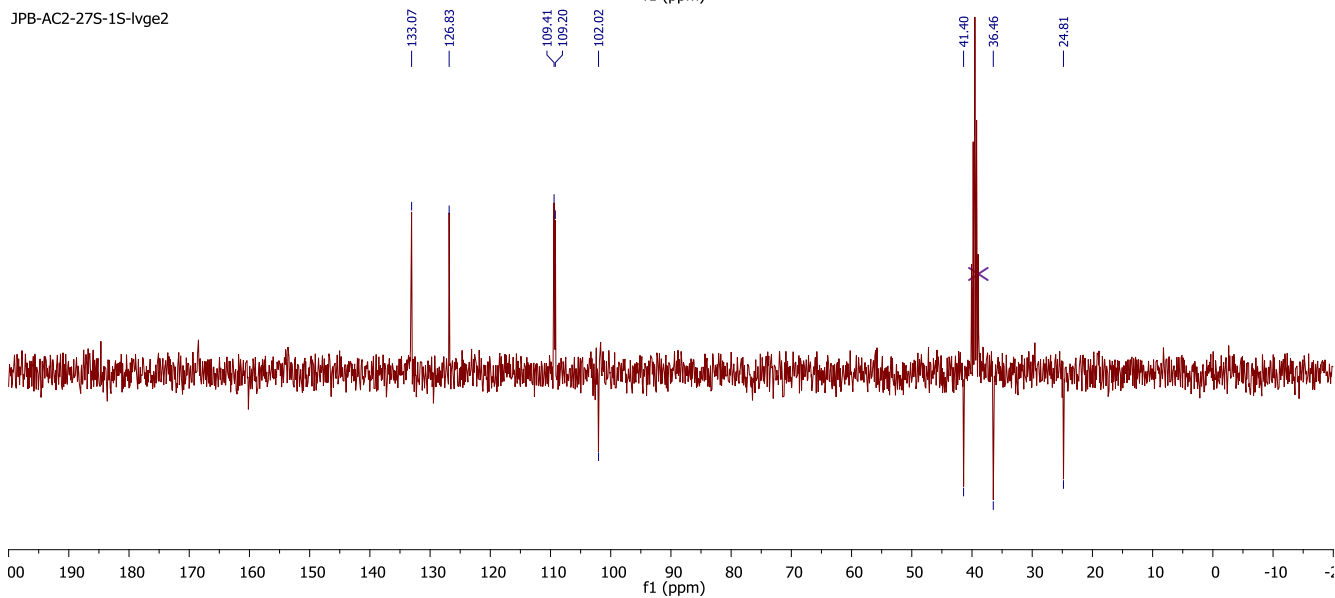


**Spectre 5: Spectres RMN <sup>1</sup>H, DEPT 135 et <sup>13</sup>C de 58a**

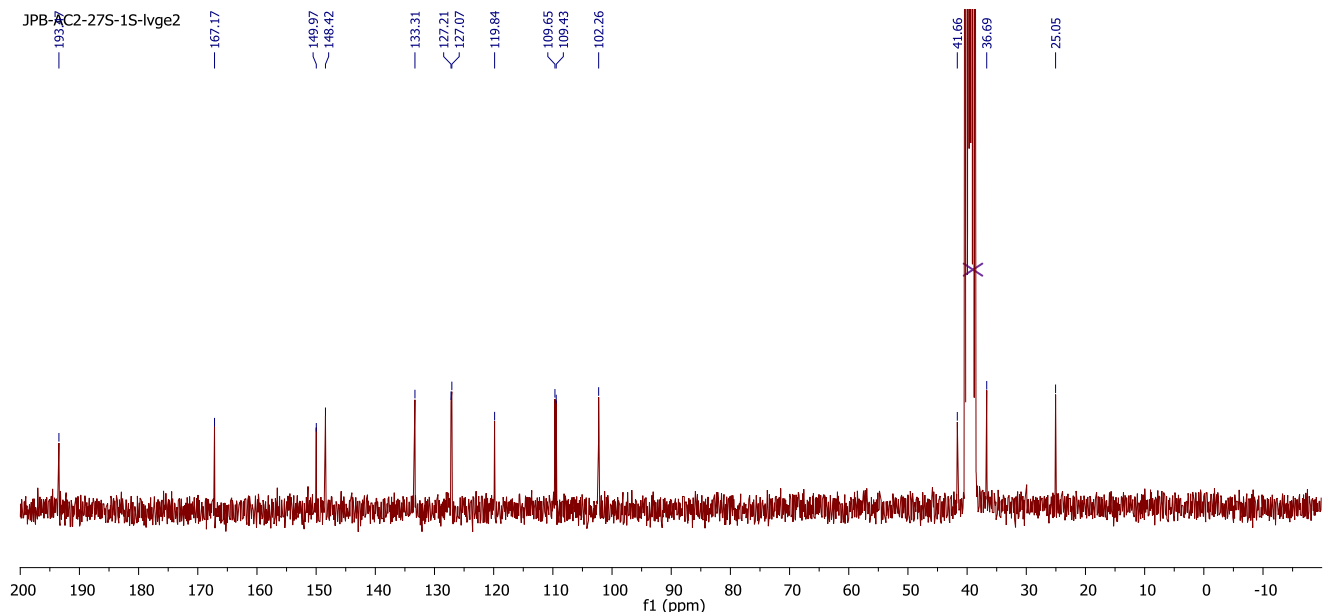
JPB-AC2-27S-1S-lvge2



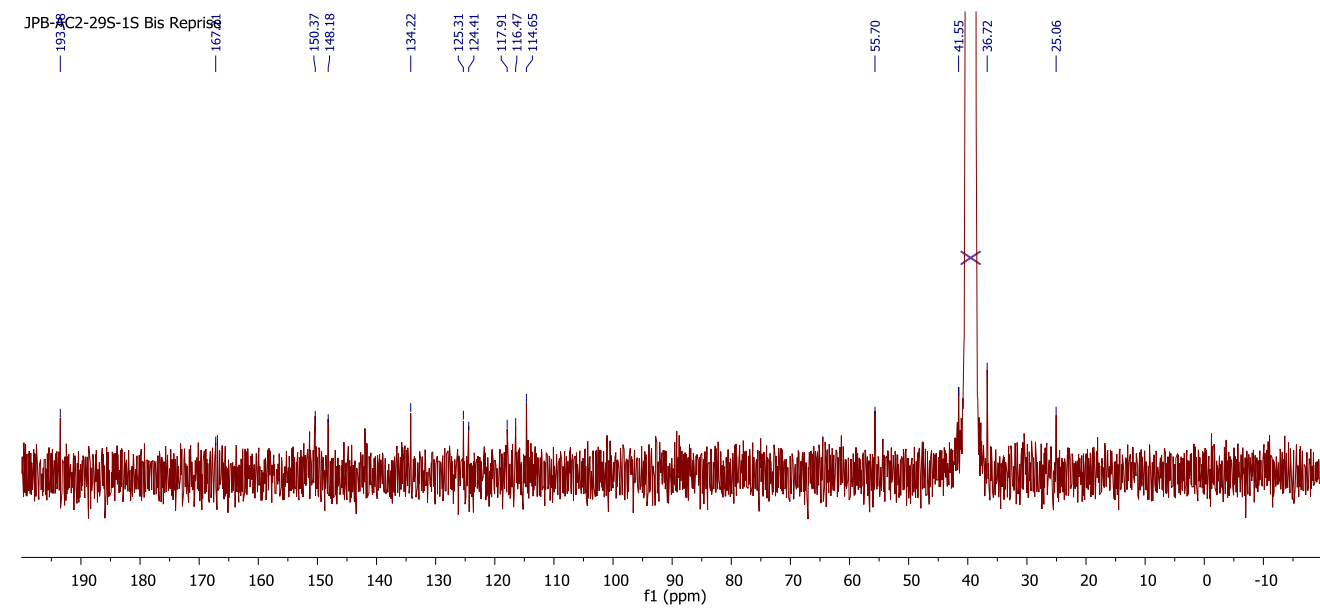
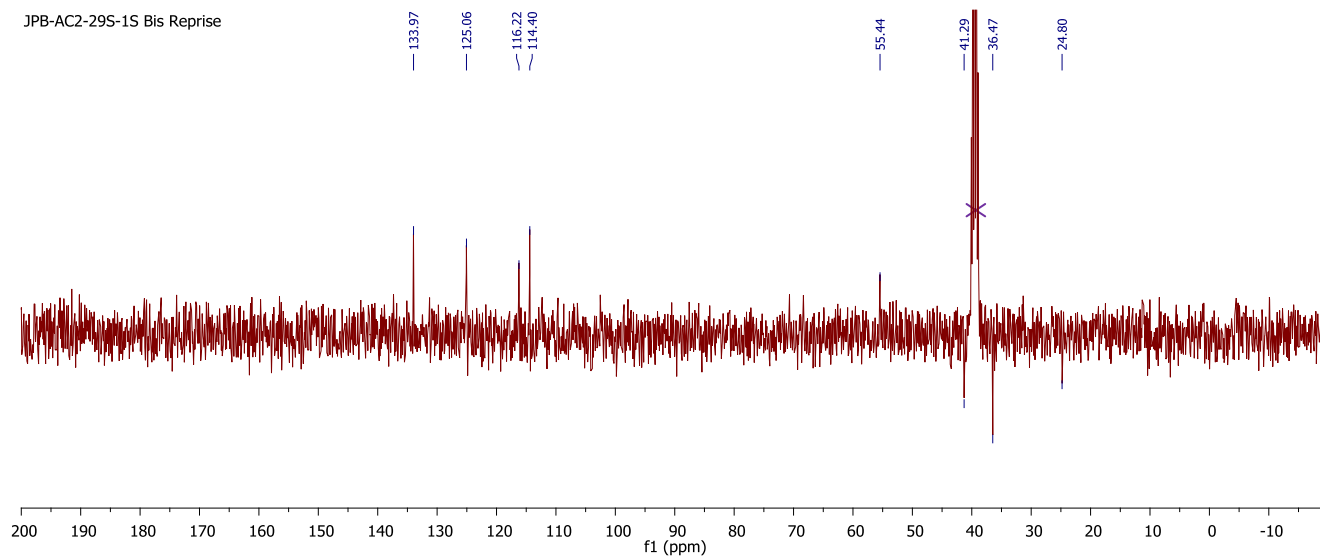
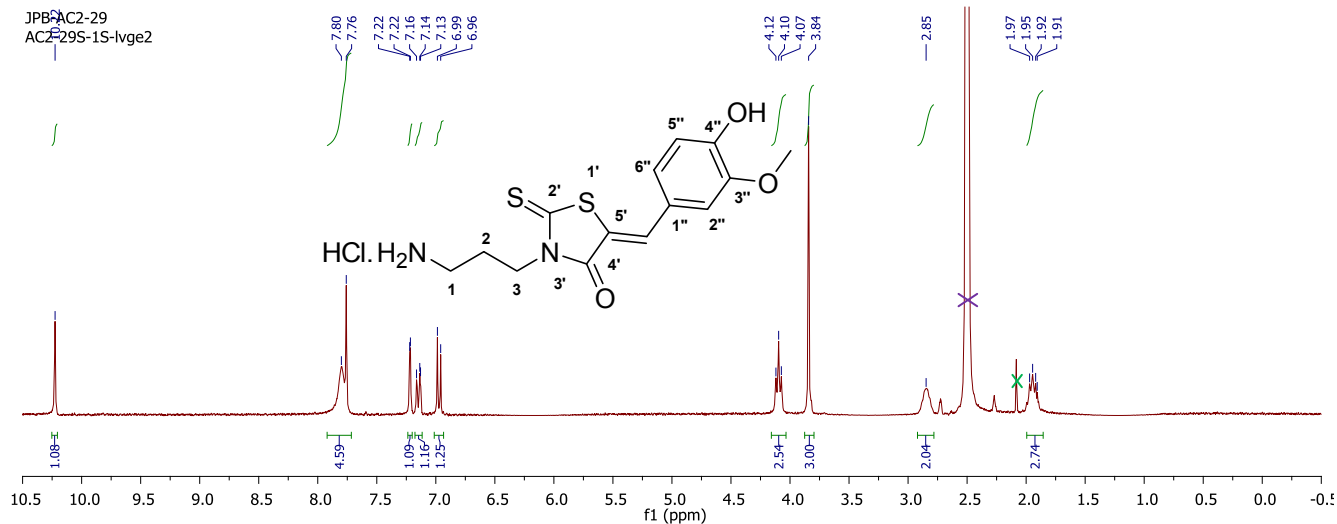
JPB-AC2-27S-1S-lvge2



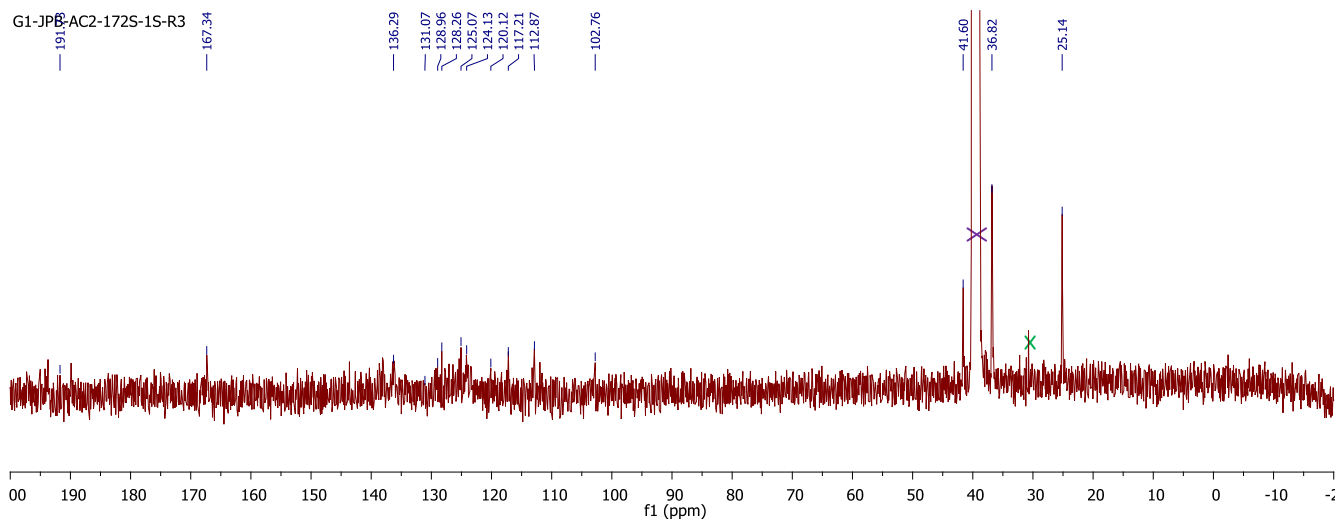
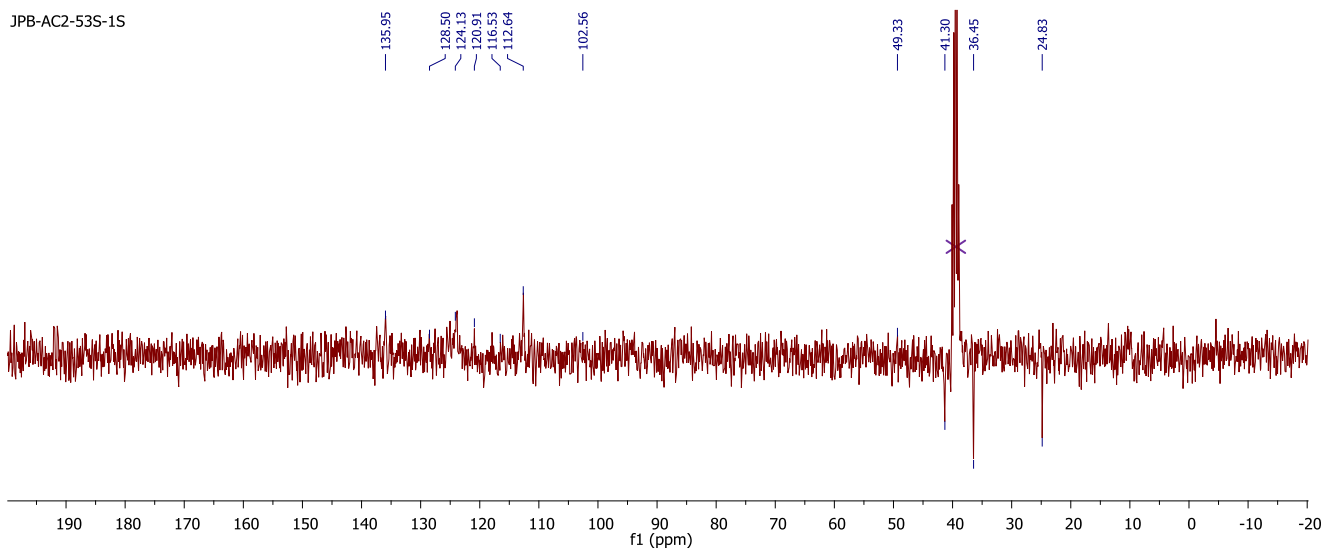
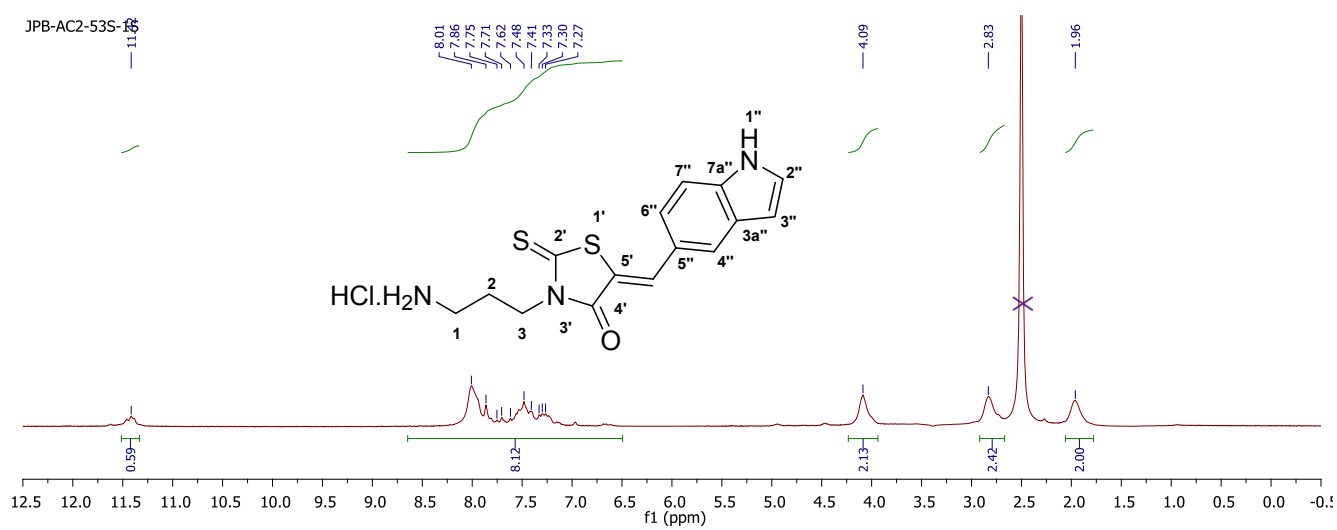
JPB-AC2-27S-1S-lvge2



Spectre 6: Spectres RMN  $^1\text{H}$ , DEPT 135 et  $^{13}\text{C}$  de 58c

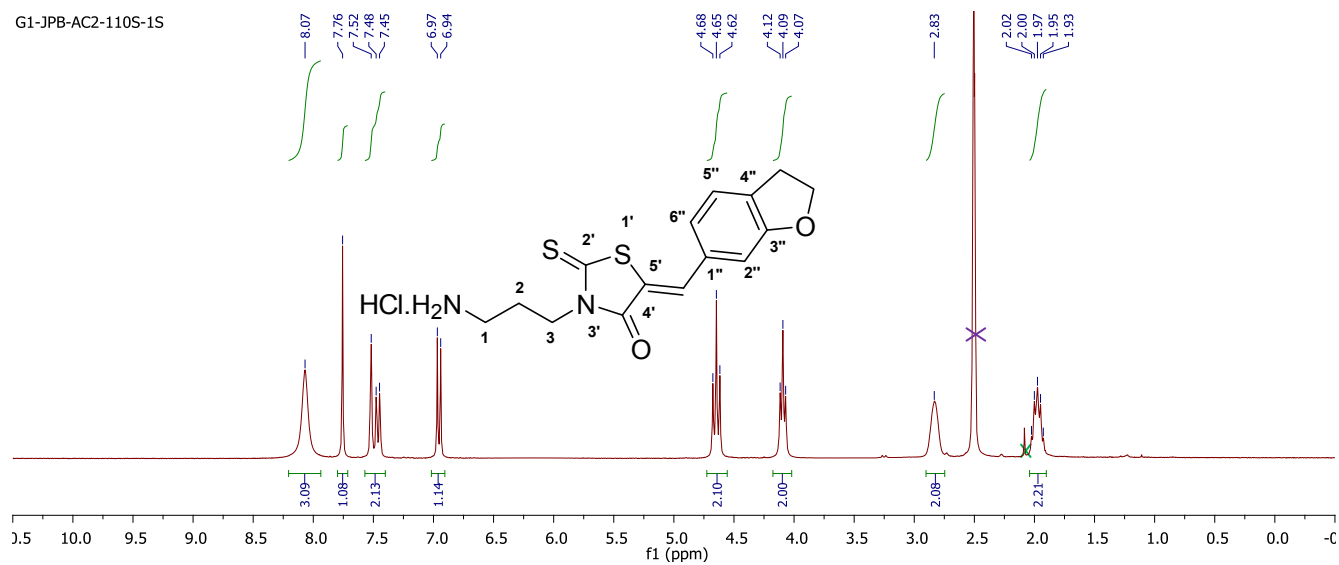


Spectre 7: Spectres RMN <sup>1</sup>H, DEPT 135 et <sup>13</sup>C de 58j

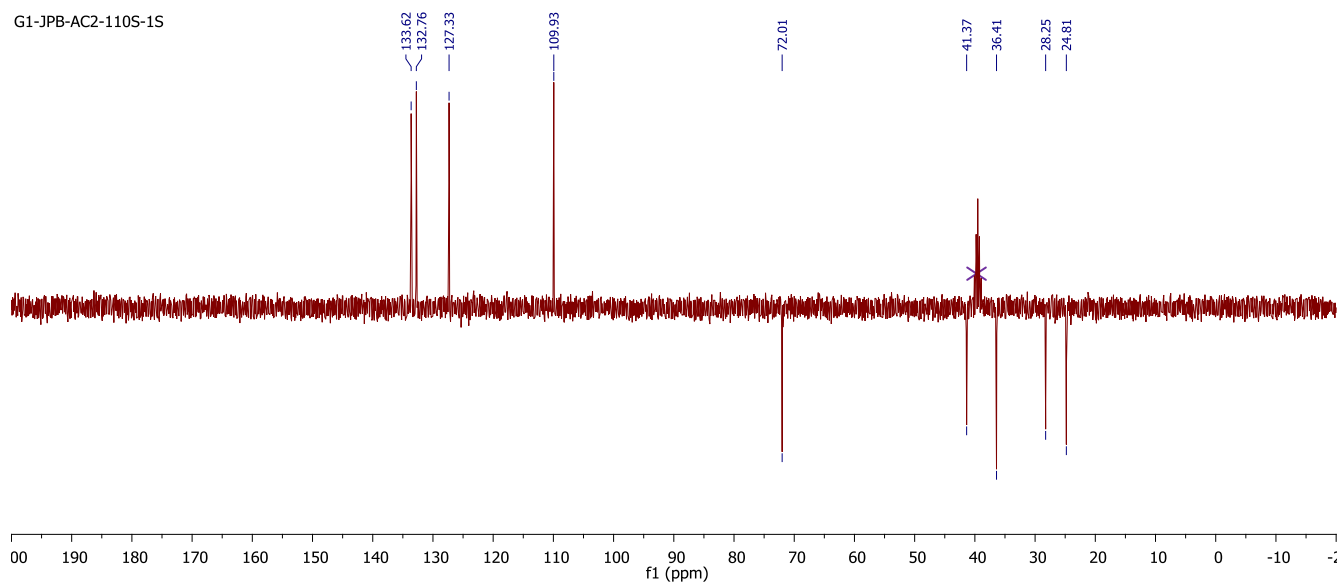


Spectre 8: Spectres RMN<sup>1</sup>H, DEPT 135 et <sup>13</sup>C de 581

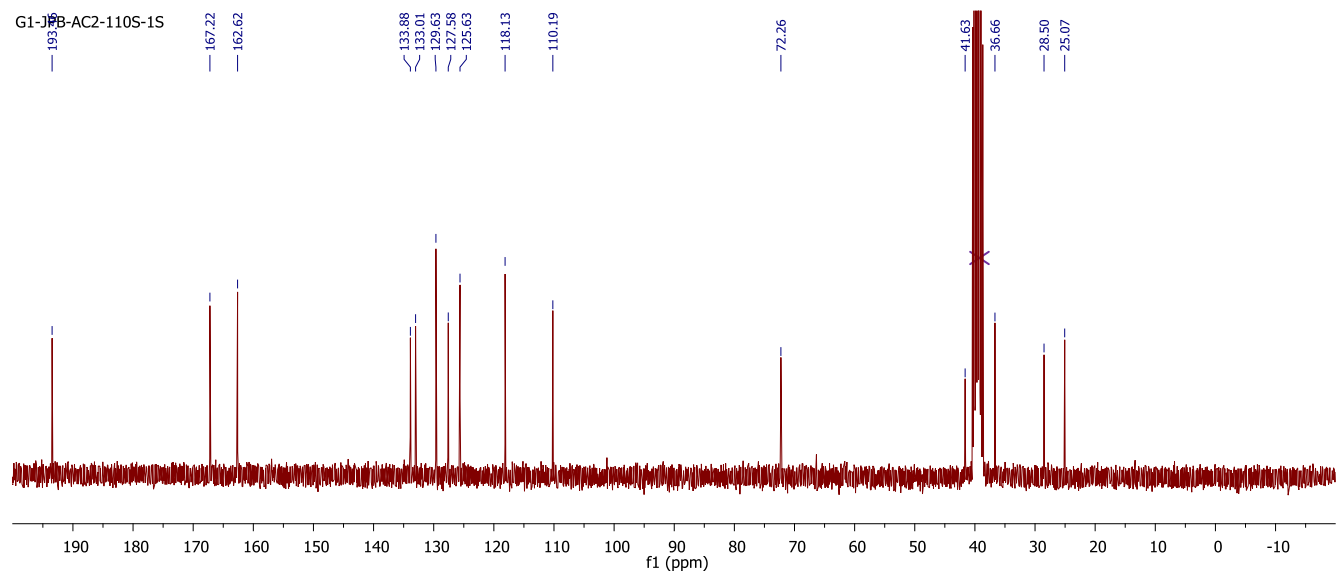
G1-JPB-AC2-110S-1S



G1-JPB-AC2-110S-1S

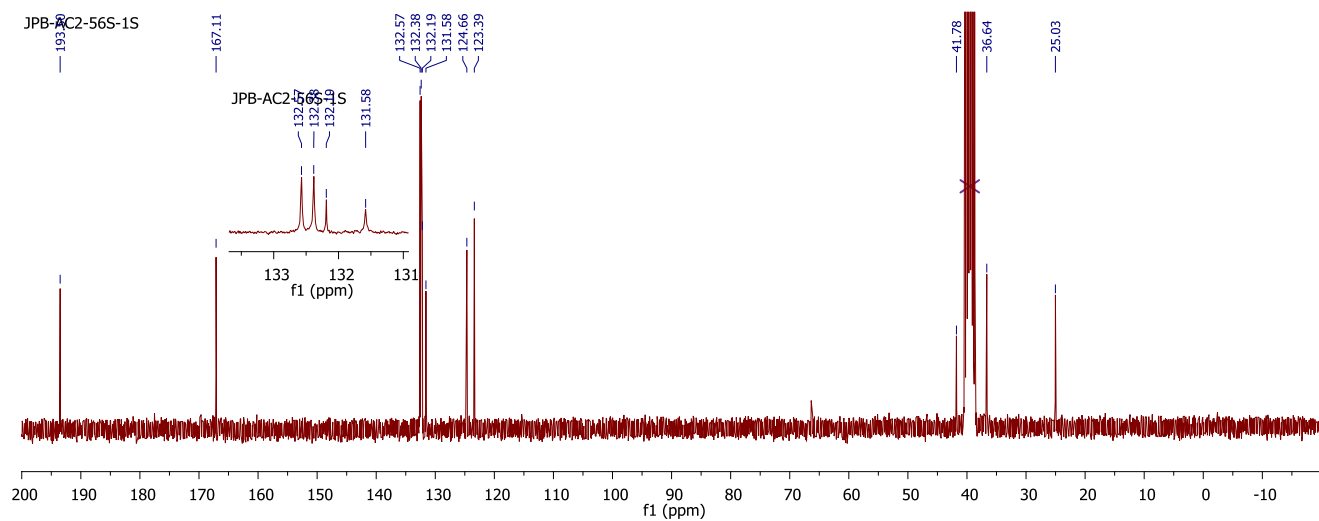
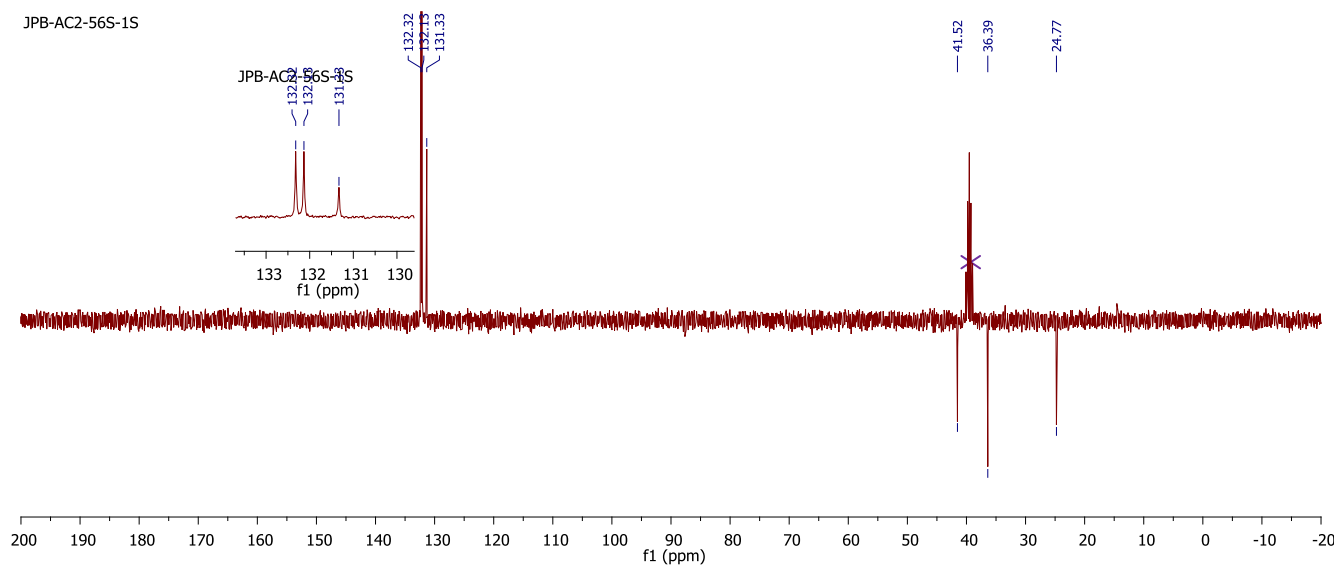
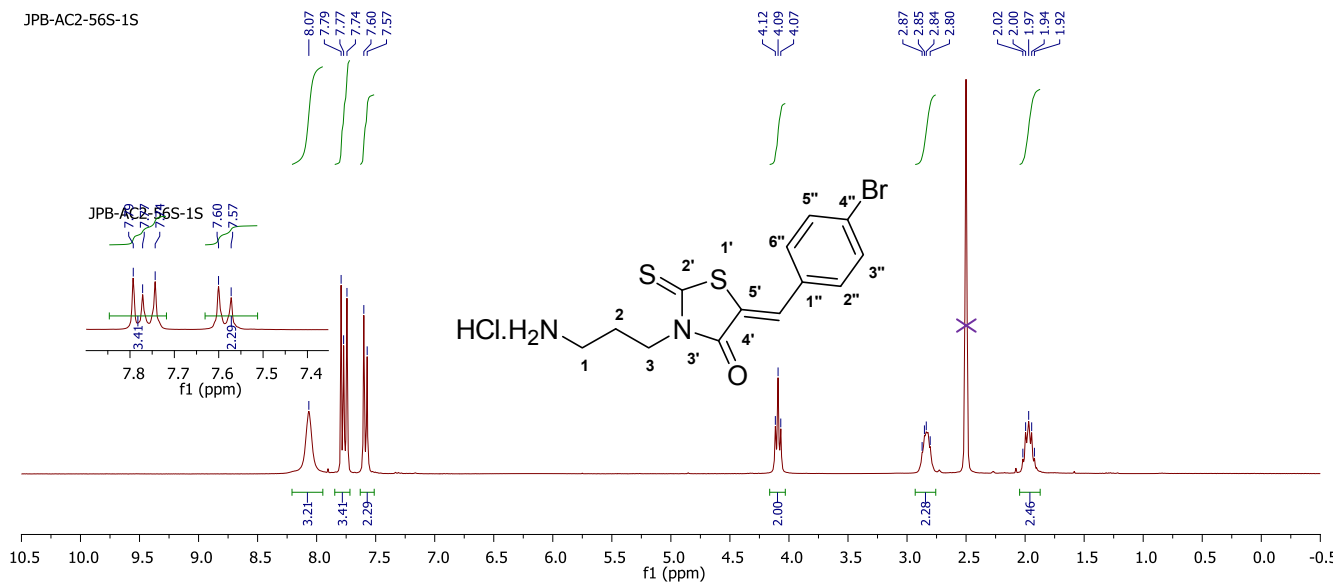


G1-JPB-AC2-110S-1S





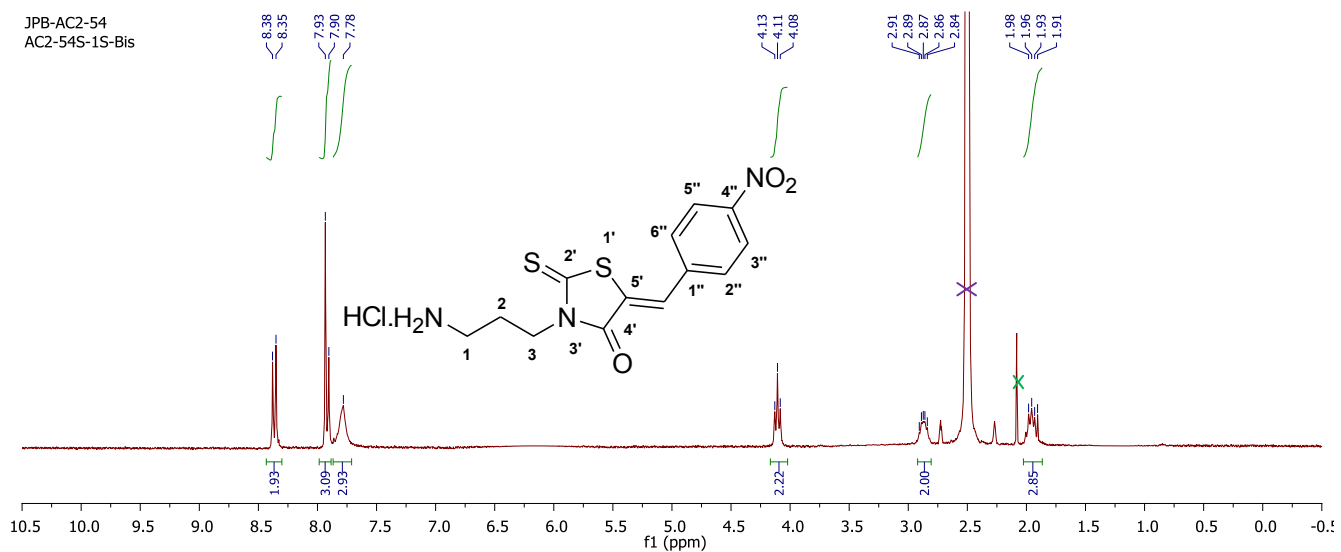
Spectre 10: Spectres RMN  $^1\text{H}$ , DEPT 135 et  $^{13}\text{C}$  de 58e



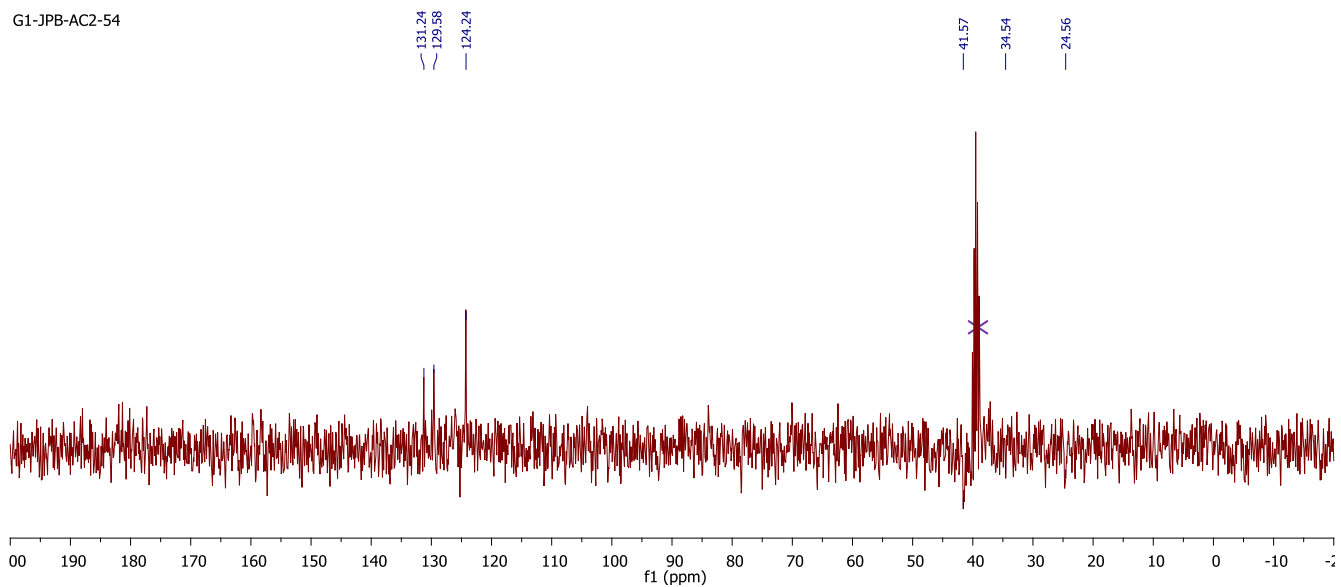


Spectre 11: Spectres RMN  $^1\text{H}$ , DEPT 135 et  $^{13}\text{C}$  de 58p

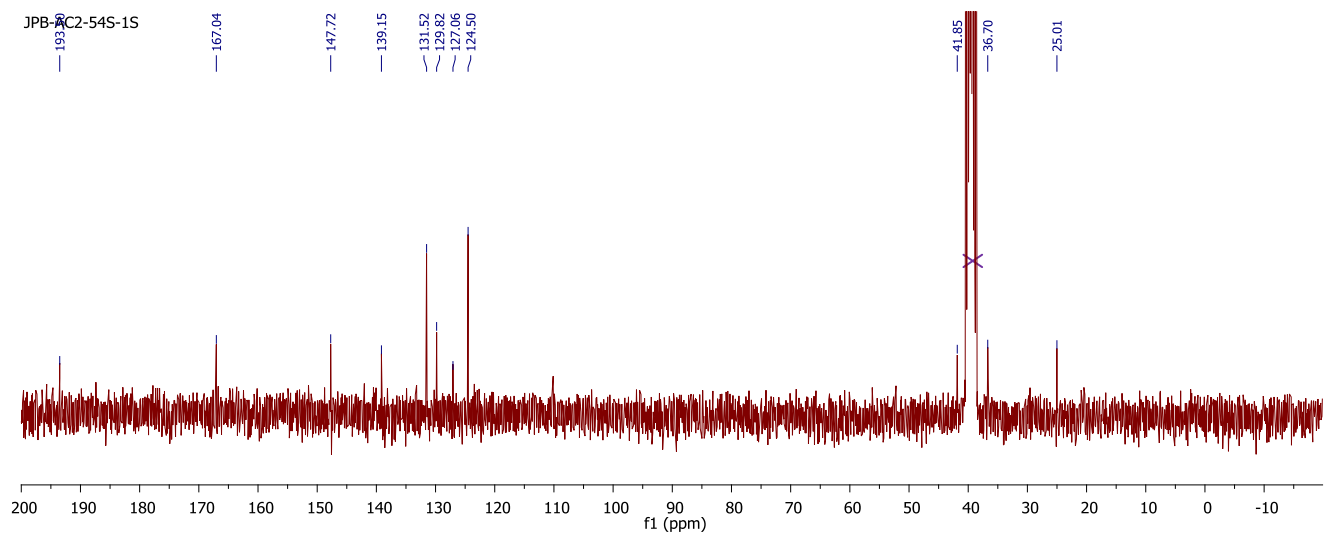
JPB-AC2-54  
AC2-54S-1S-Bis



G1-JPB-AC2-54

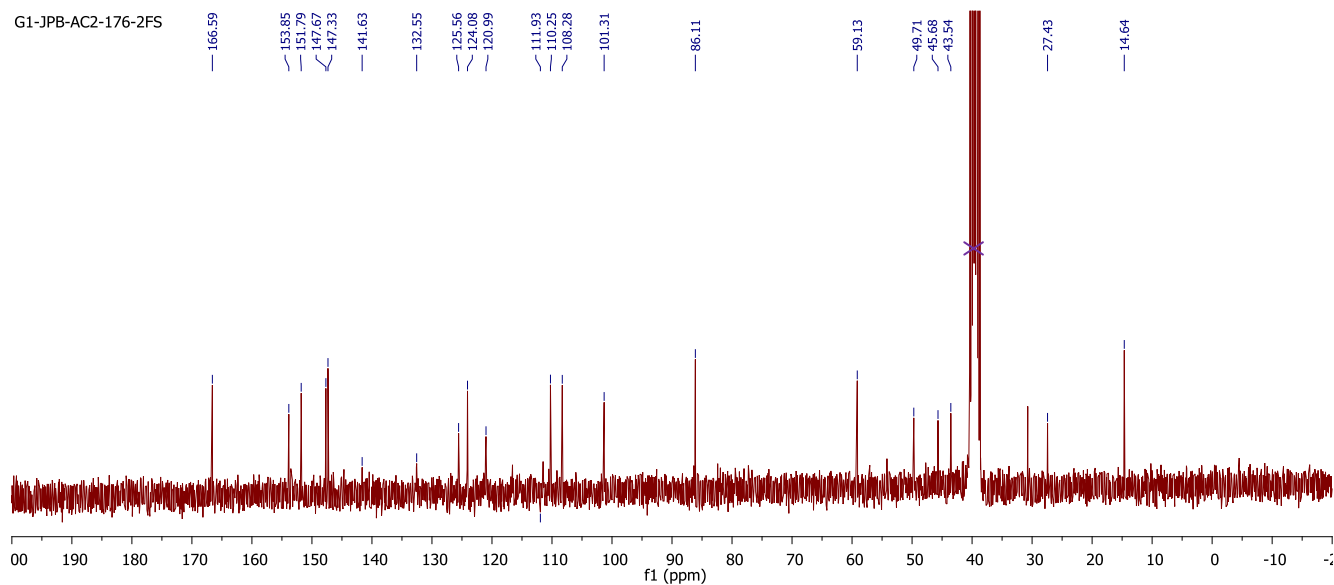
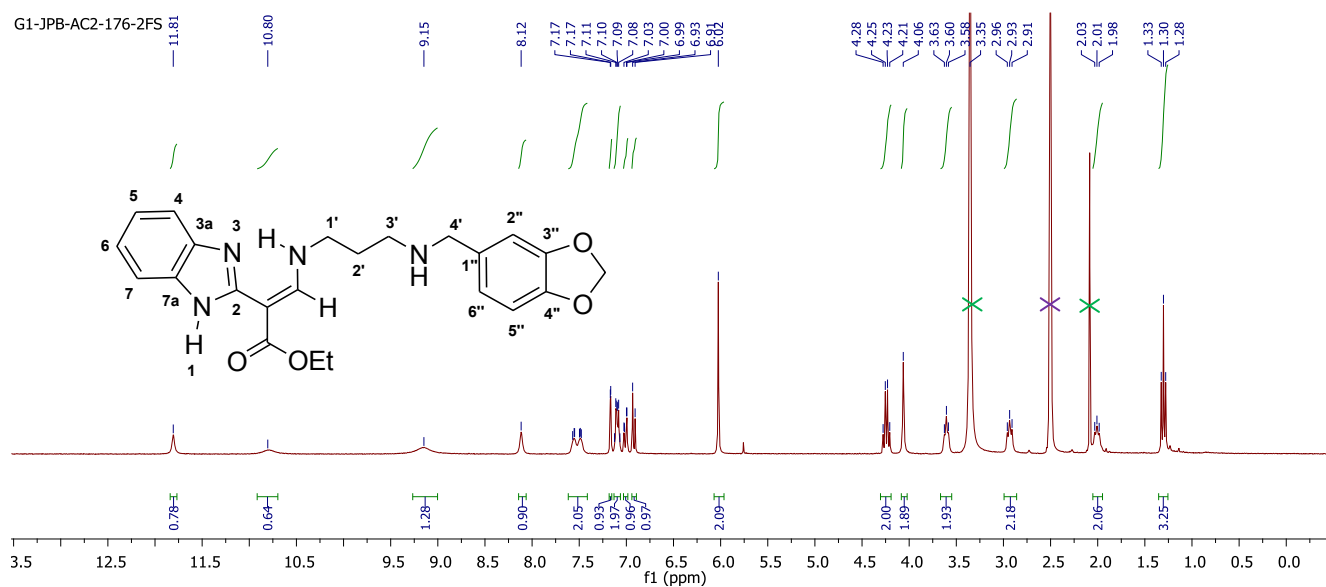


JPB-AC2-54S-1S

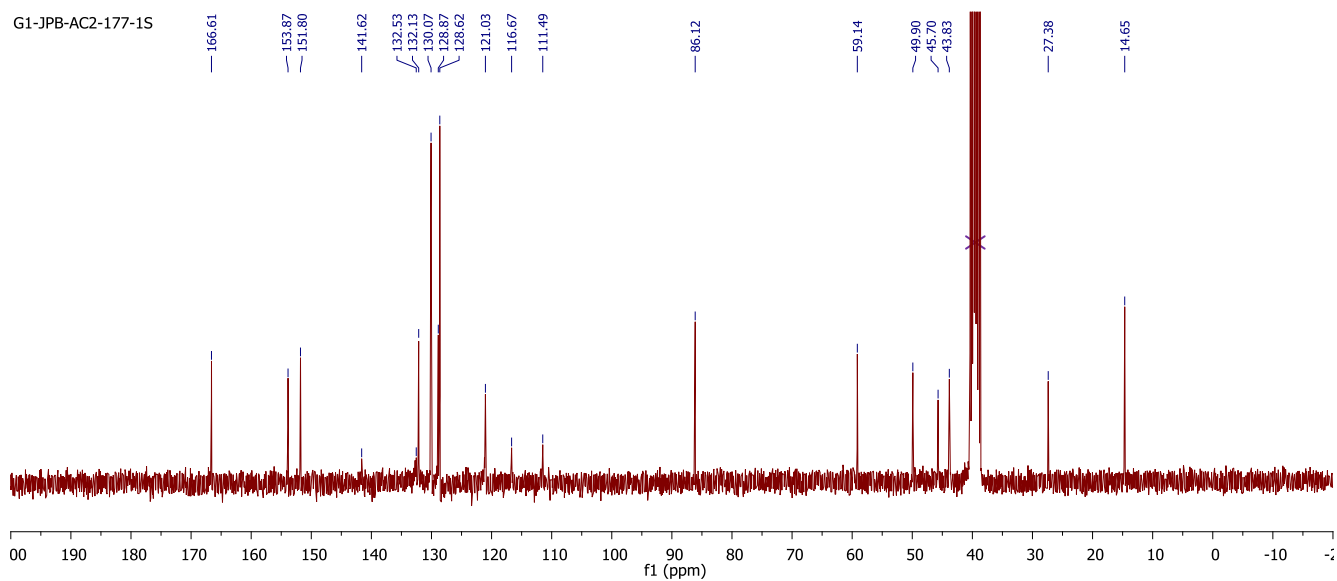
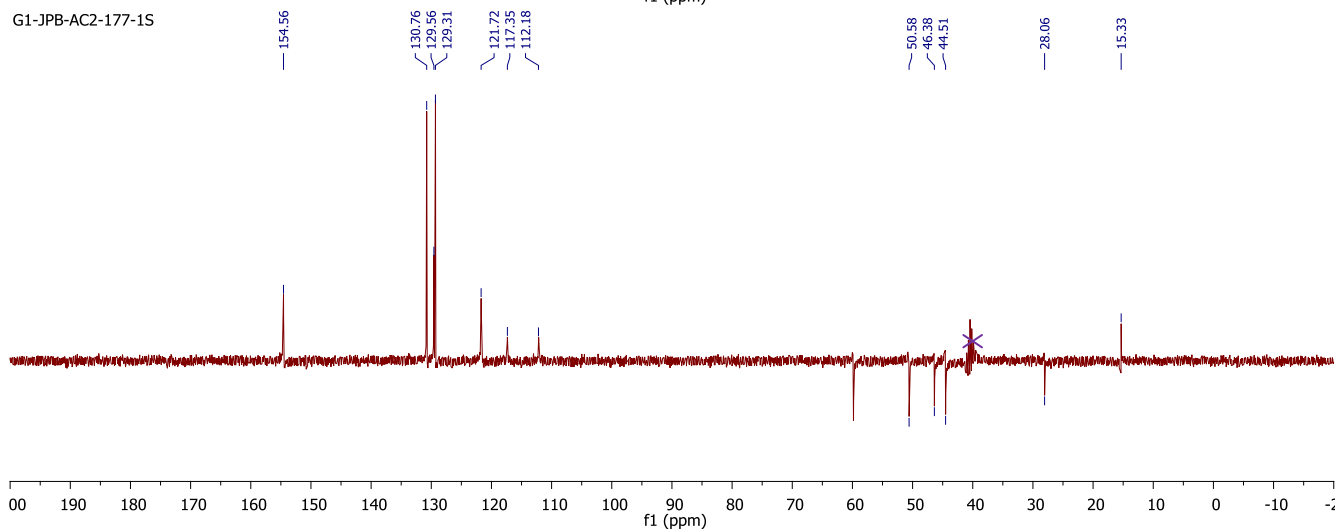
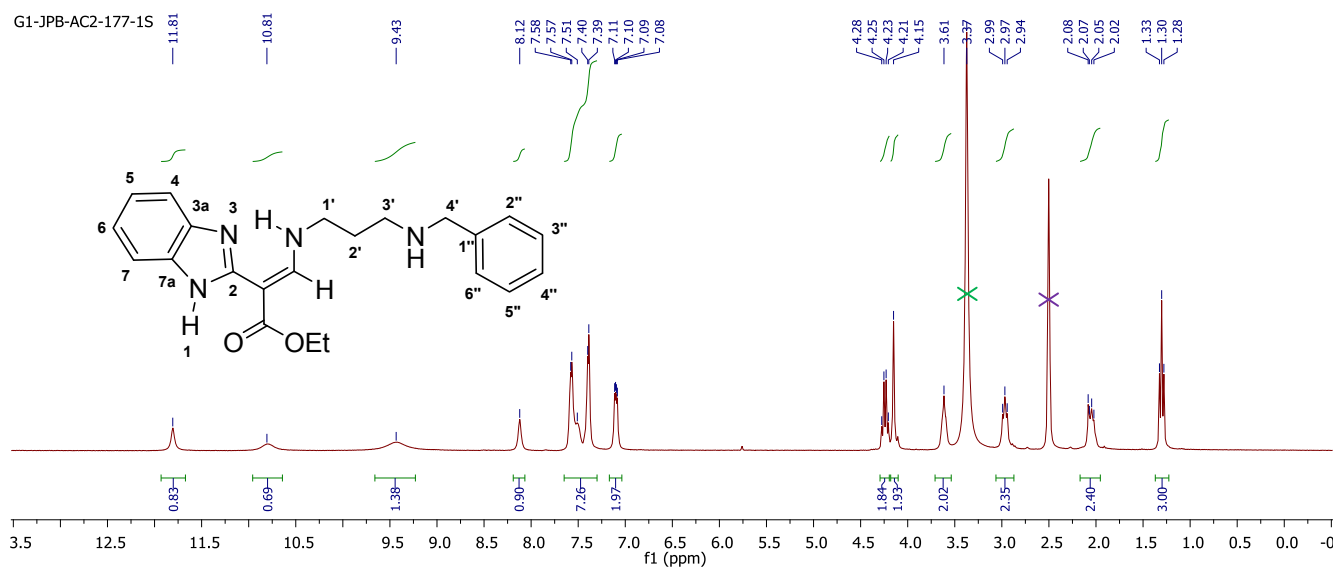


# ANNEXE 2-Chapitre III

## Spectre 12: Spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C de 100a

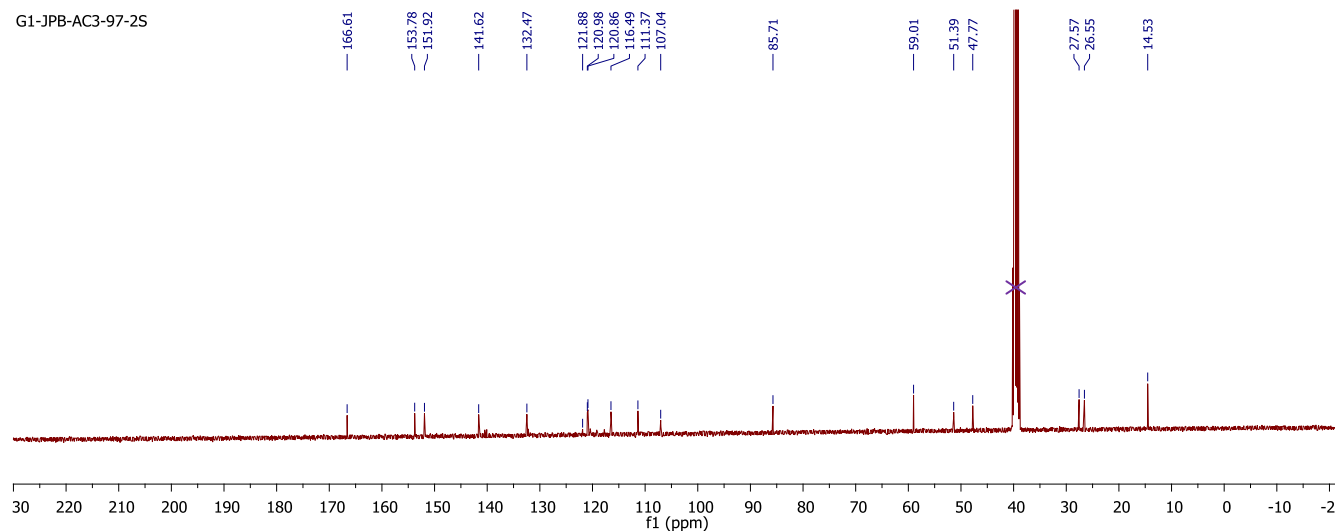
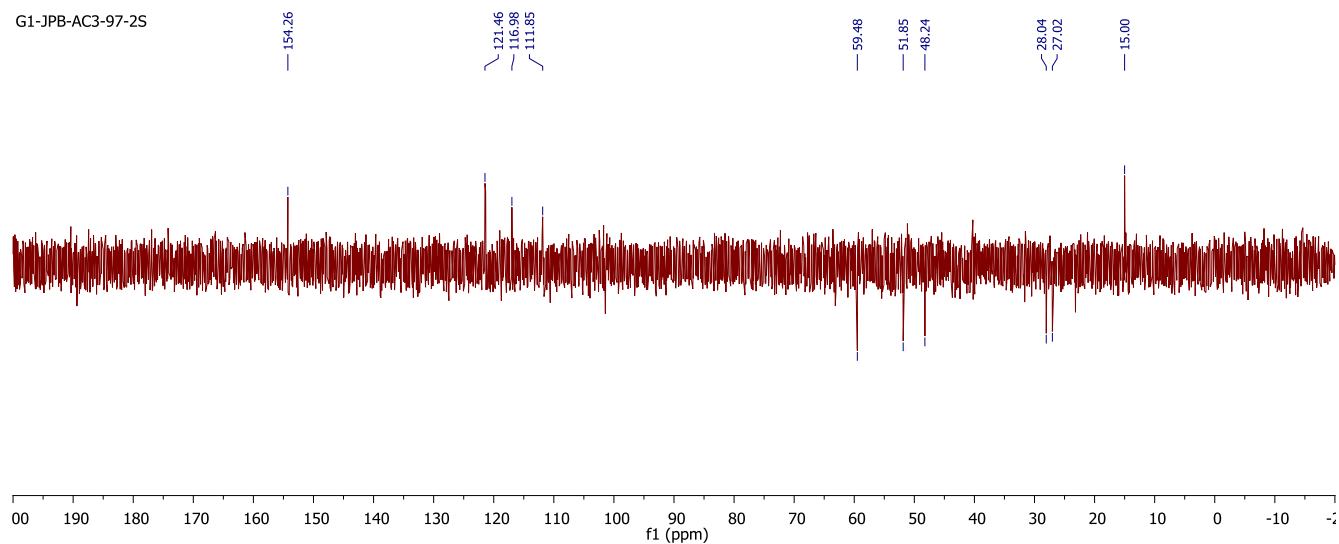
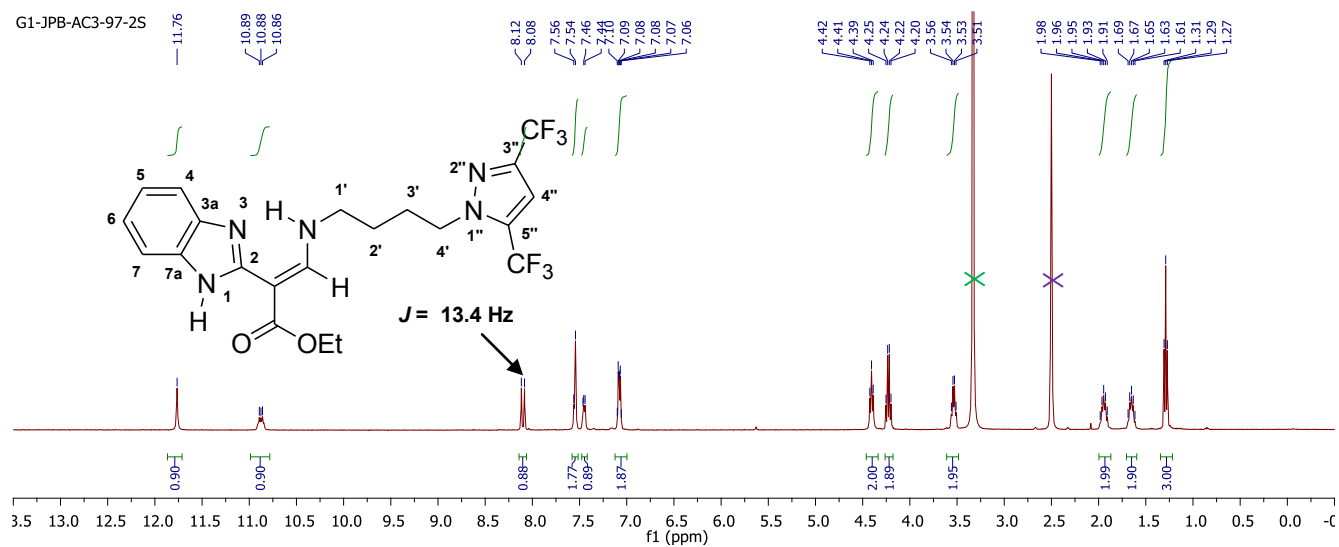


Spectre 13: Spectres RMN  $^1\text{H}$ , DEPT 135 et  $^{13}\text{C}$  de 100I

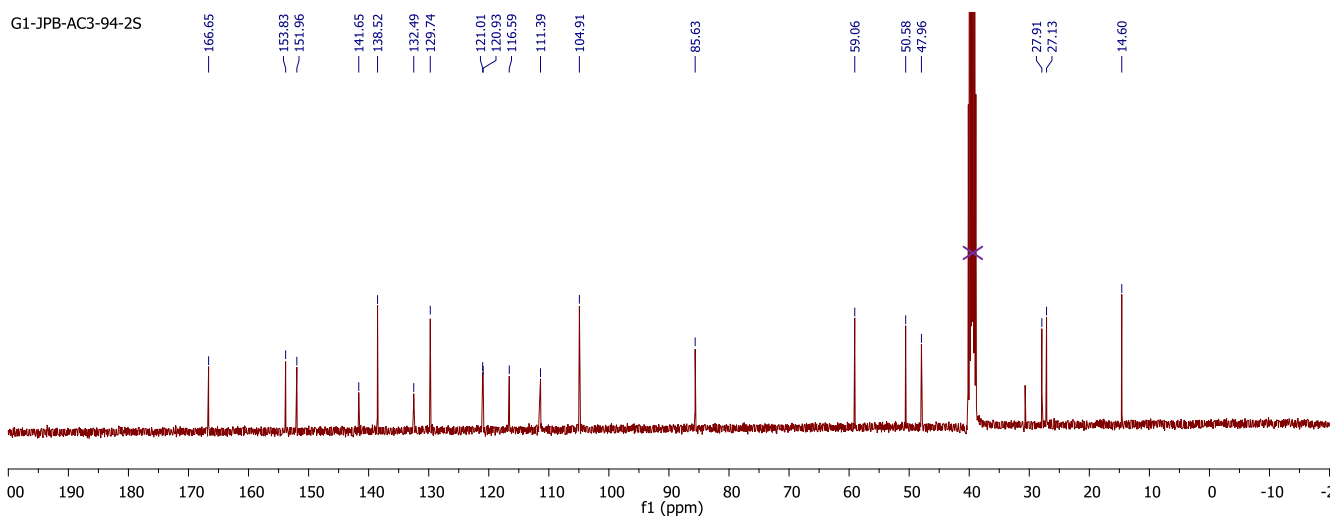
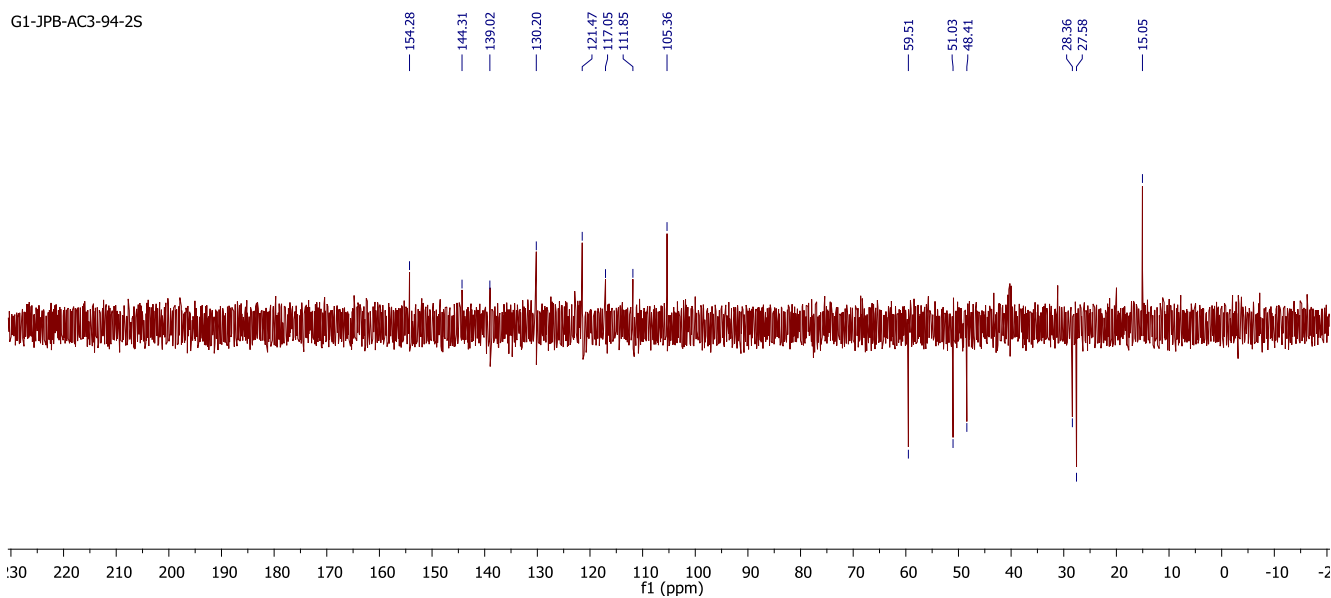
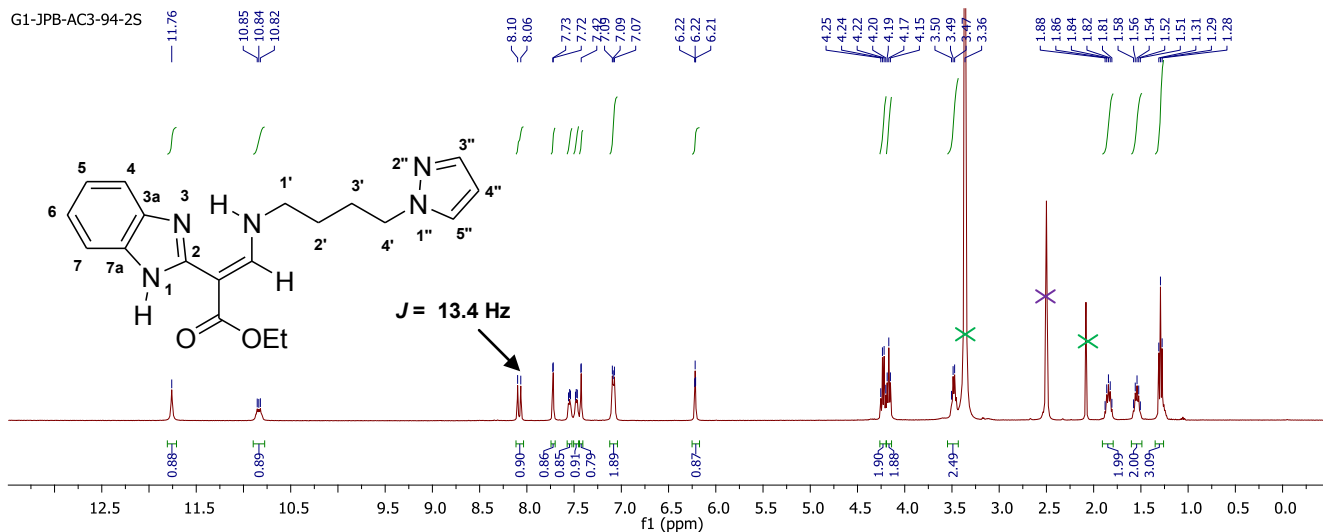


# ANNEXE 3-Chapitre IV

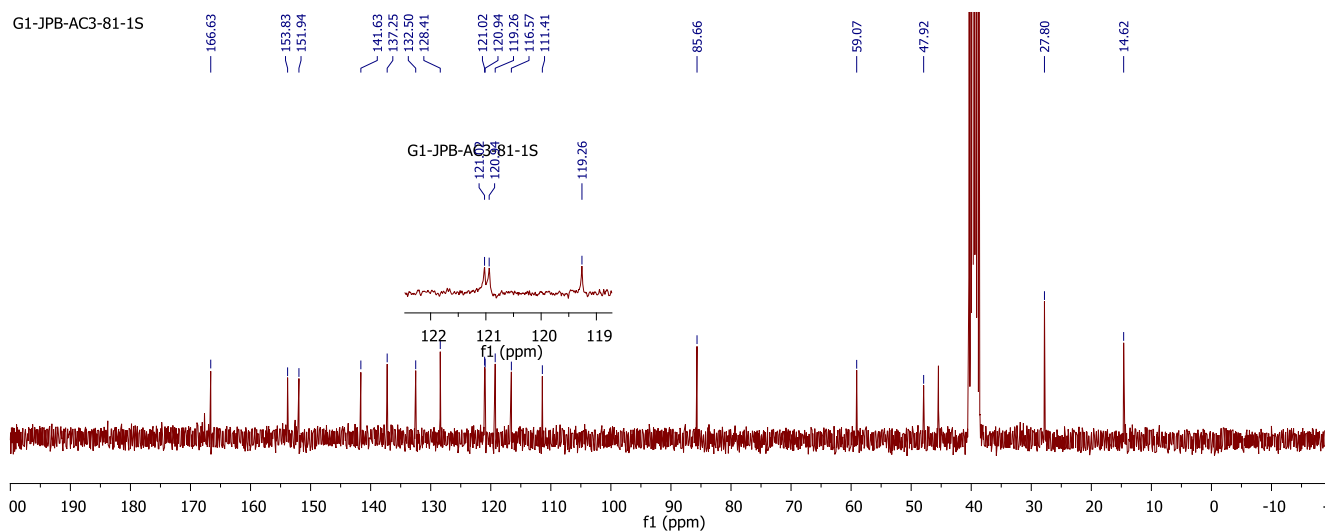
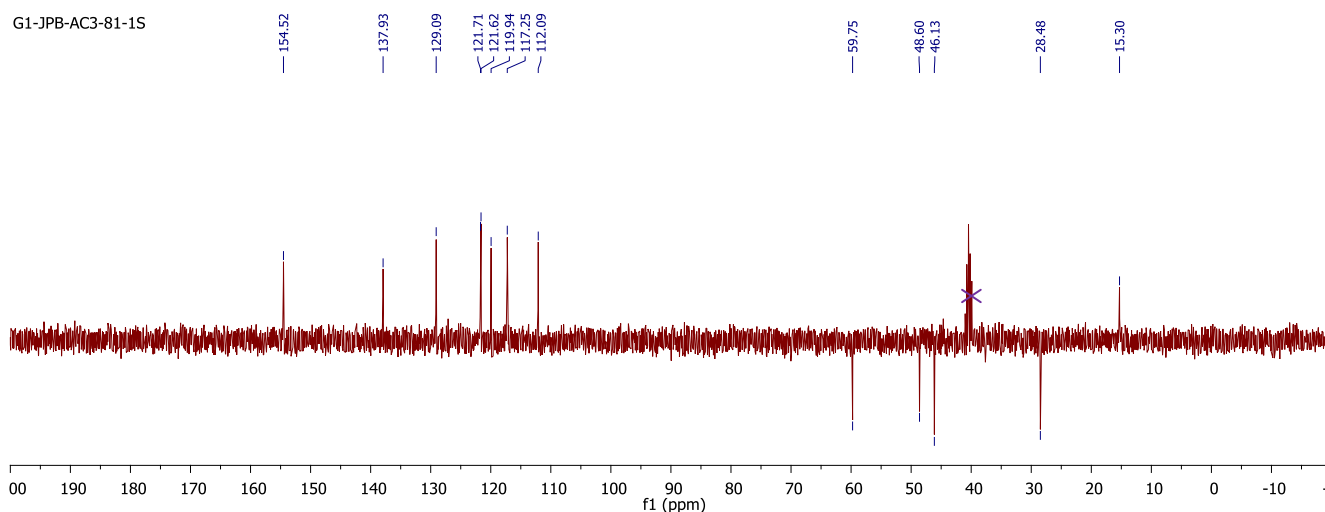
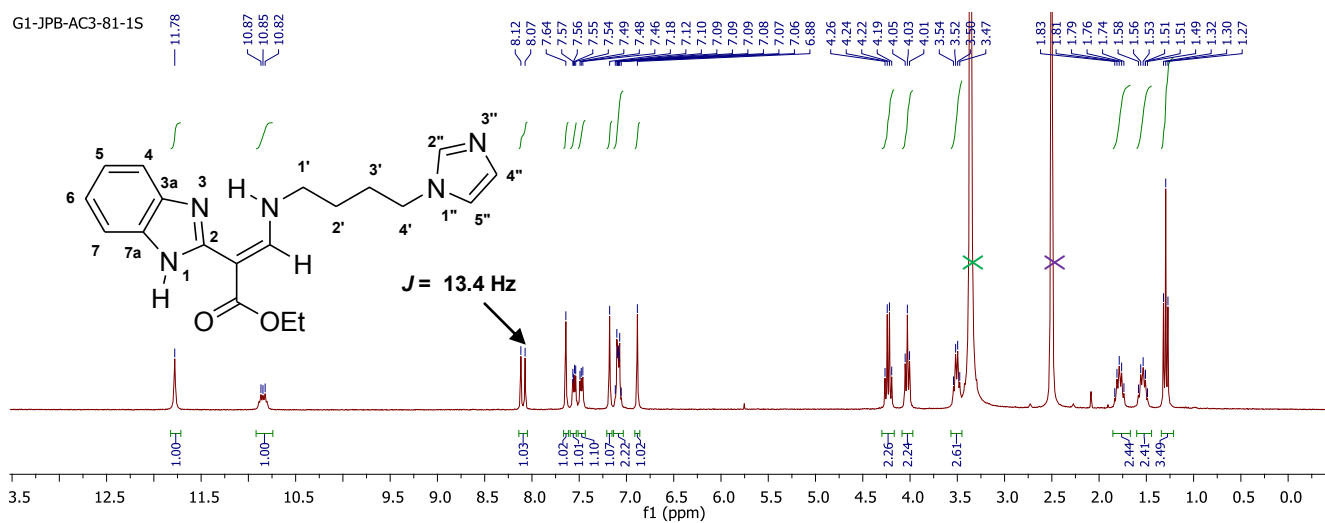
## Spectre 14: Spectres RMN <sup>1</sup>H, DEPT 135 et <sup>13</sup>C de 174d



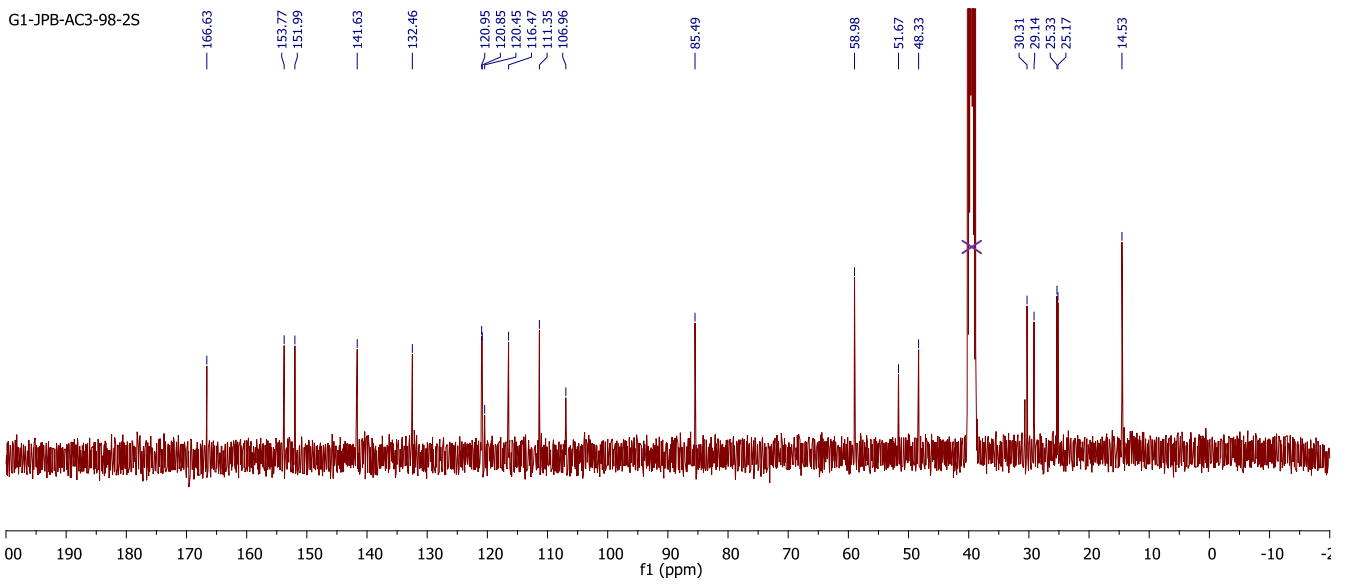
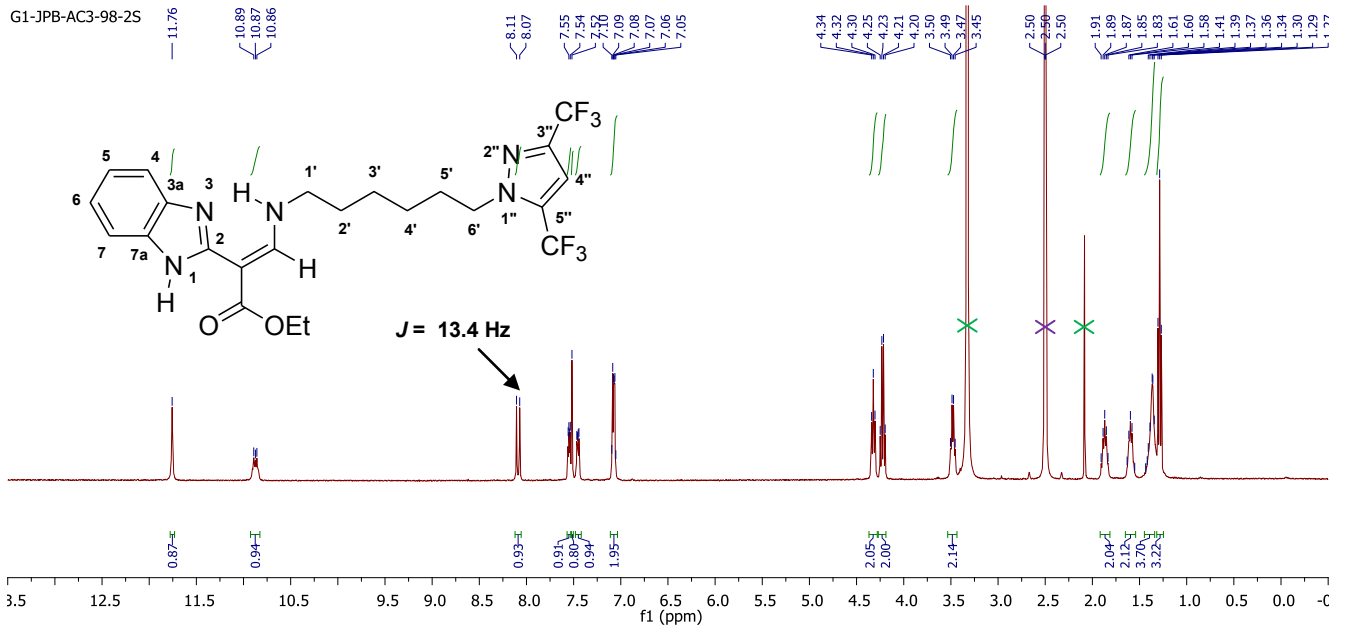
**Spectre 15: Spectres RMN <sup>1</sup>H, DEPT 135 et <sup>13</sup>C de 174e**



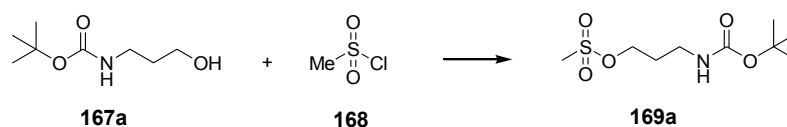
**Spectre 16: Spectres RMN <sup>1</sup>H, DEPT 135 et <sup>13</sup>C de 174f**



**Spectre 17: Spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C de 174g**



**Tableau 35:** Optimisation de la réaction de méthylation avec le (3-hydroxypropyl)carbamate de tert-butyle **167a**



Essais	Conditions opératoires	T et t de réaction	Traitement	Résultats	
1	<b>167a</b> (2 éq), <b>168</b> (1 éq) <b>TEA</b> (10 éq)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> HPLC	Agitation (500 rpm, 0°C, 1 h puis à TA, 12 h)	NaOH 4M  Purification sur colonne CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH 95:5	Produit non purifié avec reste d'aminoalcool de départ
2	<b>167a</b> (1 éq), <b>168</b> (1 éq) <b>TEA</b> (10 éq)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> HPLC	Agitation (500 rpm, 0°C, 1 h puis à TA, 12 h)	NaOH 4M Filtration sur gel de silice  22 mL d'AcOEt + filtration sur gel de silice	Produit non purifié avec reste d'aminoalcool de départ
3	<b>167a</b> (1 éq), <b>168</b> (1 éq) <b>TEA</b> (1.5 éq)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> HPLC	Agitation (500 rpm, 0°C, 1 h puis à TA, 12 h)	7 mL d'Et <sub>2</sub> O (Agitation à TA, 500 rpm, 1 h) + 7 mL de CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> + filtration sur fritté  6 mL d'Et <sub>2</sub> O (Agitation à TA, 500 rpm, 1 h) + filtration sur fritté	Produit partiellement purifié
4	<b>167a</b> (1 éq), <b>168</b> (1 éq) <b>TEA</b> (1.5 éq)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> HPLC	Agitation (500 rpm, 0°C, 15 min)	10 mL d'Et <sub>2</sub> O (Agitation à TA, 500 rpm, 1h) + filtration sur fritté	Produit purifié et escompté



*checkCIF/PLATON report 174d*

*Atomic coordinates, site occupancy (%) and equivalent isotropic displacement parameters (Å<sup>2</sup>). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.*

Atom	x	y	z	occ.	U (eq)
N1	0.1532 (2)	0.3671 (2)	-0.17199 (12)	1	0.0271 (4)
H1	0.153 (3)	0.415 (3)	-0.2267 (17)	1	0.041
C2	0.2870 (3)	0.3512 (3)	-0.10422 (13)	1	0.0236 (5)
N3	0.2618 (2)	0.2673 (2)	-0.03638 (12)	1	0.0266 (4)
C4	0.1020 (3)	0.2264 (3)	-0.06200 (15)	1	0.0278 (5)
C5	0.0108 (3)	0.1370 (3)	-0.01747 (16)	1	0.0349 (6)
H5	0.0553	0.0933	0.0399	1	0.042
C6	-0.1469 (3)	0.1143 (3)	-0.06001 (18)	1	0.0389 (6)
H6	-0.2116	0.0545	-0.0308	1	0.047
C7	-0.2135 (3)	0.1761 (3)	-0.14404 (17)	1	0.0365 (6)
H7	-0.3223	0.1571	-0.1708	1	0.044
C8	-0.1263 (3)	0.2646 (3)	-0.19012 (16)	1	0.0321 (5)
H8	-0.1719	0.3072	-0.2477	1	0.039
C9	0.0330 (3)	0.2878 (3)	-0.14702 (15)	1	0.0269 (5)
C10	0.4379 (3)	0.4201 (3)	-0.10692 (13)	1	0.0246 (5)
C11	0.4543 (3)	0.4977 (3)	-0.18729 (14)	1	0.0279 (5)
O12	0.35079 (19)	0.5044 (2)	-0.25717 (10)	1	0.0363 (4)
O13	0.59598 (19)	0.5684 (2)	-0.17911 (10)	1	0.0324 (4)
C14	0.6244 (3)	0.6379 (3)	-0.25940 (15)	1	0.0340 (6)
H14A	0.5391	0.7148	-0.2867	1	0.041
H14B	0.6278	0.5518	-0.3031	1	0.041
C15	0.7800 (3)	0.7239 (3)	-0.23273 (18)	1	0.0417 (6)
H15A	0.8038	0.7723	-0.2854	1	0.063
H15B	0.8633	0.6465	-0.2056	1	0.063
H15C	0.7749	0.809	-0.1897	1	0.063
C16	0.5671 (3)	0.4119 (3)	-0.03367 (14)	1	0.0264 (5)
H16	0.6623	0.4607	-0.0394	1	0.032
N17	0.5702 (2)	0.3427 (2)	0.04322 (12)	1	0.0276 (4)
H17	0.476 (3)	0.295 (3)	0.0474 (17)	1	0.041
C18	0.7123 (3)	0.3387 (3)	0.11673 (14)	1	0.0293 (5)
H18A	0.803	0.378	0.0954	1	0.035
H18B	0.7344	0.2253	0.1366	1	0.035
C19	0.6978 (3)	0.4412 (3)	0.19558 (14)	1	0.0276 (5)
H19A	0.6091	0.4011	0.2185	1	0.033
H19B	0.6754	0.5549	0.1765	1	0.033
C20	0.8513 (3)	0.4323 (3)	0.26859 (15)	1	0.0309 (5)
H20A	0.8655	0.3206	0.2922	1	0.037
H20B	0.9409	0.4569	0.2426	1	0.037
C21	0.8554 (3)	0.5485 (3)	0.34463 (14)	1	0.0325 (5)
H21A	0.8332	0.6596	0.3209	1	0.039
H21B	0.7721	0.5184	0.3745	1	0.039
N22	1.0109 (2)	0.5449 (3)	0.40969 (11)	1	0.0280 (4)
N23	1.1408 (2)	0.5584 (3)	0.37948 (12)	1	0.0328 (5)
C24	1.2599 (3)	0.5546 (3)	0.45192 (14)	1	0.0297 (5)
C25	1.2103 (2)	0.5382 (3)	0.52990 (14)	1	0.0284 (5)
H25	1.2731	0.5323	0.5894	1	0.034
C26	1.0486 (2)	0.5329 (3)	0.49980 (14)	1	0.0258 (5)
C27	1.4241 (3)	0.5708 (4)	0.44315 (17)	1	0.0403 (6)
F28	1.52543 (18)	0.5832 (3)	0.52144 (11)	1	0.0750 (7)
F29	1.4708 (2)	0.4466 (3)	0.40226 (14)	1	0.0791 (7)
F30	1.4439 (2)	0.7007 (3)	0.39729 (15)	1	0.0840 (7)
C31	0.9294 (3)	0.5264 (3)	0.55208 (15)	1	0.0302 (5)
F32	0.84619 (18)	0.66231 (18)	0.54655 (10)	1	0.0447 (4)
F33	0.82420 (17)	0.40759 (17)	0.52650 (10)	1	0.0455 (4)
F34	0.99850 (18)	0.5027 (2)	0.63776 (9)	1	0.0587 (5)

### *Anisotropic displacement parameters (Å<sup>2</sup>)*

Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N1	0.0255 (10)	0.0327 (11)	0.0221 (9)	0.0023 (8)	0.0045 (8)	0.0016 (9)
C2	0.0263 (12)	0.0254 (11)	0.0180 (10)	-0.0018 (9)	0.0039 (9)	0.0035 (10)
N3	0.0284 (11)	0.0274 (11)	0.0243 (10)	-0.0008 (8)	0.0074 (8)	0.0012 (9)
C4	0.0304 (13)	0.0275 (12)	0.0266 (11)	-0.0044 (9)	0.0094 (10)	0.0009 (10)
C5	0.0394 (15)	0.0343 (14)	0.0325 (13)	0.0031 (10)	0.0120 (11)	-0.0016 (12)
C6	0.0361 (15)	0.0362 (15)	0.0486 (16)	0.0016 (11)	0.0184 (12)	-0.0035 (12)
C7	0.0279 (13)	0.0341 (14)	0.0477 (15)	-0.0032 (11)	0.0100 (12)	0.0008 (11)
C8	0.0279 (13)	0.0338 (13)	0.0334 (13)	-0.0021 (10)	0.0055 (11)	0.0040 (11)
C9	0.0264 (13)	0.0263 (11)	0.0280 (12)	-0.0018 (9)	0.0067 (10)	0.0019 (10)
C10	0.0261 (12)	0.0269 (11)	0.0198 (10)	-0.0026 (8)	0.0040 (9)	0.0007 (10)
C11	0.0278 (12)	0.0306 (12)	0.0248 (11)	-0.0008 (9)	0.0059 (10)	0.0017 (10)
O12	0.0285 (9)	0.0567 (12)	0.0217 (8)	0.0070 (7)	0.0030 (7)	-0.0006 (8)
O13	0.0300 (9)	0.0409 (10)	0.0256 (8)	0.0054 (7)	0.0057 (7)	-0.0051 (8)
C14	0.0366 (14)	0.0396 (14)	0.0277 (12)	0.0076 (10)	0.0116 (11)	0.0022 (12)
C15	0.0408 (16)	0.0467 (16)	0.0411 (15)	0.0023 (12)	0.0168 (12)	-0.0085 (13)
C16	0.0289 (13)	0.0264 (12)	0.0232 (11)	-0.0023 (9)	0.0051 (9)	-0.0009 (10)
N17	0.0265 (11)	0.0317 (11)	0.0217 (9)	0.0018 (8)	0.0007 (8)	-0.0047 (9)
C18	0.0262 (13)	0.0345 (13)	0.0232 (11)	0.0021 (10)	-0.0011 (10)	-0.0019 (10)
C19	0.0258 (12)	0.0301 (12)	0.0245 (11)	0.0040 (9)	0.0018 (10)	-0.0029 (10)
C20	0.0276 (13)	0.0349 (13)	0.0265 (11)	0.0009 (10)	0.0002 (10)	-0.0003 (11)
C21	0.0224 (11)	0.0455 (14)	0.0257 (11)	-0.0012 (11)	-0.0009 (9)	0.0002 (11)
N22	0.0198 (9)	0.0395 (11)	0.0229 (9)	-0.0021 (9)	0.0023 (7)	-0.0013 (9)
N23	0.0241 (10)	0.0470 (12)	0.0273 (10)	-0.0033 (9)	0.0065 (8)	-0.0015 (10)
C24	0.0248 (12)	0.0363 (13)	0.0280 (11)	-0.0073 (10)	0.0072 (9)	-0.0026 (11)
C25	0.0227 (11)	0.0349 (13)	0.0252 (11)	-0.0026 (10)	0.0017 (9)	0.0007 (10)
C26	0.0246 (12)	0.0261 (11)	0.0253 (10)	0.0010 (9)	0.0038 (9)	0.0003 (10)
C27	0.0260 (13)	0.0571 (18)	0.0385 (14)	-0.0107 (13)	0.0098 (11)	-0.0038 (13)
F28	0.0209 (8)	0.152 (2)	0.0485 (11)	-0.0239 (11)	0.0019 (7)	-0.0106 (10)
F29	0.0413 (11)	0.0965 (16)	0.1089 (16)	-0.0565 (13)	0.0362 (11)	-0.0065 (10)
F30	0.0456 (11)	0.0959 (16)	0.1202 (18)	0.0373 (14)	0.0391 (11)	-0.0049 (10)
C31	0.0242 (12)	0.0357 (14)	0.0289 (11)	0.0030 (10)	0.0035 (9)	-0.0005 (11)
F32	0.0402 (9)	0.0388 (8)	0.0623 (10)	-0.0026 (7)	0.0263 (8)	0.0033 (7)
F33	0.0381 (9)	0.0362 (9)	0.0655 (10)	0.0004 (7)	0.0192 (8)	-0.0116 (7)
F34	0.0355 (9)	0.1129 (16)	0.0274 (7)	0.0178 (8)	0.0075 (7)	0.0033 (10)

### *Hydrogen bonds [Å and deg.]*

N1	- H1	.... O12	0.94 (3)	2.04 (3)	2.682 (2)	124 (2)
N1	- H1	.... F34	0.94 (3)	2.31 (3)	3.132 (2)	145 (2)
N17	- H17	.... N3	0.93 (3)	2.00 (3)	2.738 (3)	135 (2)

**Bond lengths [ $\text{\AA}$ ]**

N1	-	C2	=	1.368	(3)
N1	-	C9	=	1.377	(3)
N1	-	H1	=	0.94	(3)
C2	-	N3	=	1.327	(3)
C2	-	C10	=	1.448	(3)
N3	-	C4	=	1.395	(3)
C4	-	C5	=	1.394	(3)
C4	-	C9	=	1.402	(3)
C5	-	C6	=	1.382	(3)
C5	-	H5	=	0.95	
C6	-	C7	=	1.386	(4)
C6	-	H6	=	0.95	
C7	-	C8	=	1.381	(3)
C7	-	H7	=	0.95	
C8	-	C9	=	1.397	(3)
C8	-	H8	=	0.95	
C10	-	C16	=	1.387	(3)
C10	-	C11	=	1.444	(3)
C11	-	O12	=	1.226	(3)
C11	-	O13	=	1.347	(3)
O13	-	C14	=	1.453	(3)
C14	-	C15	=	1.498	(3)
C14	-	H14A	=	0.99	
C14	-	H14B	=	0.99	
C15	-	H15A	=	0.98	
C15	-	H15B	=	0.98	
C15	-	H15C	=	0.98	
C16	-	N17	=	1.320	(3)
C16	-	H16	=	0.95	
N17	-	C18	=	1.459	(3)
N17	-	H17	=	0.93	(3)
C18	-	C19	=	1.522	(3)
C18	-	H18A	=	0.99	
C18	-	H18B	=	0.99	
C19	-	C20	=	1.524	(3)
C19	-	H19A	=	0.99	
C19	-	H19B	=	0.99	
C20	-	C21	=	1.517	(3)
C20	-	H20A	=	0.99	
C20	-	H20B	=	0.99	
C21	-	N22	=	1.475	(3)
C21	-	H21A	=	0.99	
C21	-	H21B	=	0.99	
N22	-	N23	=	1.341	(2)
N22	-	C26	=	1.359	(3)
N23	-	C24	=	1.326	(3)
C24	-	C25	=	1.395	(3)
C24	-	C27	=	1.483	(3)
C25	-	C26	=	1.373	(3)
C25	-	H25	=	0.95	
C26	-	C31	=	1.477	(3)
C27	-	F28	=	1.315	(3)
C27	-	F30	=	1.325	(3)
C27	-	F29	=	1.326	(3)
C31	-	F32	=	1.330	(3)
C31	-	F34	=	1.330	(3)
C31	-	F33	=	1.335	(3)

**Torsion angles [ $^\circ$ ]**

C9	-	N1	-	C2	-	N3	=	-0.4	(2)
C9	-	N1	-	C2	-	C10	=	-179.8	(2)
N1	-	C2	-	N3	-	C4	=	0.1	(2)
C10	-	C2	-	N3	-	C4	=	179.5	(2)
C2	-	N3	-	C4	-	C5	=	179.1	(2)
C2	-	N3	-	C4	-	C9	=	0.2	(2)
N3	-	C4	-	C5	-	C6	=	-179.5	(2)
C9	-	C4	-	C5	-	C6	=	-0.7	(3)
C4	-	C5	-	C6	-	C7	=	0.5	(4)
C5	-	C6	-	C7	-	C8	=	-0.2	(4)
C6	-	C7	-	C8	-	C9	=	0.1	(4)
C2	-	N1	-	C9	-	C8	=	-179.5	(2)
C2	-	N1	-	C9	-	C4	=	0.5	(2)
C7	-	C8	-	C9	-	N1	=	179.7	(2)
C7	-	C8	-	C9	-	C4	=	-0.3	(3)
C5	-	C4	-	C9	-	N1	=	-179.4	(2)
N3	-	C4	-	C9	-	N1	=	-0.4	(2)
C5	-	C4	-	C9	-	C8	=	0.6	(3)
N3	-	C4	-	C9	-	C8	=	179.6	(2)
N3	-	C2	-	C10	-	C16	=	-4.7	(3)
N1	-	C2	-	C10	-	C16	=	174.7	(2)
N3	-	C2	-	C10	-	C11	=	174.9	(2)
N1	-	C2	-	C10	-	C11	=	-5.7	(3)
C16	-	C10	-	C11	-	O12	=	176.0	(2)
C2	-	C10	-	C11	-	O12	=	-3.6	(3)
C16	-	C10	-	C11	-	O13	=	-5.5	(3)
C2	-	C10	-	C11	-	O13	=	174.84	(19)
O12	-	C11	-	O13	-	C14	=	-6.0	(3)
C10	-	C11	-	O13	-	C14	=	175.48	(19)
C11	-	O13	-	C14	-	C15	=	174.2	(2)
C11	-	C10	-	C16	-	N17	=	-178.8	(2)
C2	-	C10	-	C16	-	N17	=	0.8	(4)
C10	-	C16	-	N17	-	C18	=	179.5	(2)
C16	-	N17	-	C18	-	C19	=	112.1	(2)
N17	-	C18	-	C19	-	C20	=	-179.20	(19)
C18	-	C19	-	C20	-	C21	=	172.3	(2)
C19	-	C20	-	C21	-	N22	=	-175.30	(19)
C20	-	C21	-	N22	-	N23	=	49.3	(3)
C20	-	C21	-	N22	-	C26	=	-132.2	(2)
C26	-	N22	-	N23	-	C24	=	0.0	(3)
C21	-	N22	-	N23	-	C24	=	178.8	(2)
N22	-	N23	-	C24	-	C25	=	0.2	(3)
N22	-	N23	-	C24	-	C27	=	-178.6	(2)
N23	-	C24	-	C25	-	C26	=	-0.3	(3)
C27	-	C24	-	C25	-	C26	=	178.3	(3)
N23	-	N22	-	C26	-	C25	=	-0.2	(3)
C21	-	N22	-	C26	-	C25	=	-178.8	(2)
N23	-	N22	-	C26	-	C31	=	176.2	(2)
C21	-	N22	-	C26	-	C31	=	-2.3	(4)
C24	-	C25	-	C26	-	N22	=	0.3	(3)
C24	-	C25	-	C26	-	C31	=	-175.9	(2)
N23	-	C24	-	C27	-	F28	=	172.7	(3)
C25	-	C24	-	C27	-	F28	=	-5.8	(4)
N23	-	C24	-	C27	-	F30	=	53.1	(3)
C25	-	C24	-	C27	-	F30	=	-125.5	(3)
N23	-	C24	-	C27	-	F29	=	-67.0	(3)
C25	-	C24	-	C27	-	F29	=	114.5	(3)
N22	-	C26	-	C31	-	F32	=	-65.0	(3)
C25	-	C26	-	C31	-	F32	=	110.6	(3)
N22	-	C26	-	C31	-	F34	=	175.4	(2)
C25	-	C26	-	C31	-	F34	=	-8.9	(4)
N22	-	C26	-	C31	-	F33	=	55.3	(3)
C25	-	C26	-	C31	-	F33	=	-129.0	(3)

*checkCIF/PLATON report 174f*

*Atomic coordinates, site occupancy (%) and equivalent isotropic displacement parameters (Å<sup>2</sup>). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.*

Atom	x	y	z	occ.	U (eq)
N2	0.52650 (12)	0.7342 (4)	0.3678 (5)	1	0.0484 (8)
C3	0.54248 (14)	0.8858 (5)	0.3195 (5)	1	0.0452 (9)
C4	0.51665 (18)	0.9992 (6)	0.2301 (7)	1	0.0616 (13)
H4	0.4825	0.9798	0.1932	1	0.074
C5	0.5420 (2)	1.1414 (6)	0.1962 (7)	1	0.0707 (14)
H5	0.525	1.221	0.1355	1	0.085
C6	0.5924 (2)	1.1685 (6)	0.2510 (8)	1	0.0754 (16)
H6	0.6089	1.2673	0.2272	1	0.09
C7	0.61872 (19)	1.0579 (5)	0.3373 (7)	1	0.0641 (13)
H7	0.6533	1.0763	0.3716	1	0.077
C8	0.59257 (16)	0.9172 (5)	0.3726 (6)	1	0.0501 (10)
N9	0.60668 (12)	0.7817 (4)	0.4532 (5)	1	0.0512 (9)
H9	0.6365	0.7662	0.5008	1	0.061
C10	0.56634 (14)	0.6750 (5)	0.4467 (5)	1	0.0448 (9)
C11	0.56656 (14)	0.5190 (5)	0.5190 (5)	1	0.0457 (9)
C12	0.61314 (15)	0.4625 (5)	0.5958 (6)	1	0.0506 (10)
O13	0.65433 (11)	0.5320 (4)	0.5986 (5)	1	0.0718 (11)
O14	0.60714 (10)	0.3221 (4)	0.6685 (4)	1	0.0585 (9)
C15	0.65350 (18)	0.2511 (6)	0.7353 (8)	1	0.0707 (15)
H15A	0.6681	0.3229	0.816	1	0.085
H15B	0.68	0.2353	0.6533	1	0.085
C16	0.6395 (3)	0.0972 (8)	0.8044 (10)	1	0.099 (2)
H16A	0.6126	0.1135	0.8834	1	0.148
H16B	0.6702	0.0493	0.8532	1	0.148
H16C	0.6264	0.0254	0.7231	1	0.148
C17	0.52358 (14)	0.4188 (5)	0.5112 (5)	1	0.0474 (10)
H17	0.5261	0.3177	0.5615	1	0.057
N18	0.47962 (12)	0.4526 (4)	0.4398 (5)	1	0.0530 (9)
H18	0.4763	0.5461	0.3933	1	0.064
C19	0.43631 (14)	0.3399 (5)	0.4354 (6)	1	0.0495 (10)
H19A	0.4485	0.2336	0.4712	1	0.059
H19B	0.4243	0.3285	0.3264	1	0.059
C20	0.39086 (14)	0.3932 (5)	0.5369 (6)	1	0.0487 (10)
H20A	0.4019	0.397	0.6473	1	0.058
H20B	0.3798	0.5022	0.5059	1	0.058
C21	0.34601 (15)	0.2784 (5)	0.5196 (7)	1	0.0625 (13)
H21A	0.3593	0.1678	0.531	1	0.075
H21B	0.3319	0.2888	0.4128	1	0.075
C22	0.30198 (18)	0.3018 (6)	0.6342 (8)	1	0.0766 (17)
H22A	0.2744	0.2225	0.6116	1	0.092
H22B	0.3149	0.2807	0.7408	1	0.092
N23A	0.27992 (13)	0.4609 (5)	0.6288 (5)	0.385 (11)	0.0622 (11)
C24A	0.2853 (6)	0.5438 (13)	0.7724 (9)	0.385 (11)	0.086 (4)
H24A	0.3001	0.502	0.8652	0.385 (11)	0.103
N25A	0.2646 (4)	0.7002 (10)	0.7529 (17)	0.385 (11)	0.074 (4)
C26A	0.2464 (9)	0.7140 (11)	0.5973 (19)	0.385 (11)	0.087 (3)
H26A	0.2307	0.806	0.5524	0.385 (11)	0.104
C27A	0.2559 (8)	0.5661 (14)	0.5206 (11)	0.385 (11)	0.071 (3)
H27A	0.2476	0.5418	0.4154	0.385 (11)	0.085
N23B	0.27992 (13)	0.4609 (5)	0.6288 (5)	0.615 (11)	0.0622 (11)
C27B	0.2525 (5)	0.5045 (12)	0.5004 (12)	0.615 (11)	0.071 (3)
H27B	0.2491	0.4378	0.4112	0.615 (11)	0.085
N26B	0.2299 (3)	0.6552 (9)	0.5111 (11)	0.615 (11)	0.080 (3)
C25B	0.2504 (6)	0.7045 (14)	0.6487 (18)	0.615 (11)	0.087 (3)
H25B	0.2458	0.8102	0.6873	0.615 (11)	0.104
C24B	0.2776 (4)	0.5928 (14)	0.7260 (15)	0.615 (11)	0.086 (4)
H24B	0.2924	0.6025	0.827	0.615 (11)	0.103

### *Anisotropic displacement parameters (Å<sup>2</sup>)*

Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N2	0.0409 (16)	0.0518 (17)	0.053 (2)	0.0027 (18)	0.0008 (15)	0.0032 (14)
C3	0.0471 (19)	0.0468 (19)	0.042 (2)	-0.0030 (19)	-0.0008 (18)	0.0061 (16)
C4	0.063 (3)	0.058 (2)	0.065 (4)	0.002 (2)	-0.007 (2)	0.008 (2)
C5	0.087 (3)	0.057 (3)	0.068 (4)	0.005 (3)	-0.020 (3)	0.012 (2)
C6	0.086 (3)	0.052 (2)	0.088 (5)	0.010 (3)	-0.001 (3)	-0.001 (2)
C7	0.064 (3)	0.056 (2)	0.072 (4)	0.004 (3)	-0.006 (2)	-0.007 (2)
C8	0.055 (2)	0.0445 (19)	0.051 (3)	-0.001 (2)	0.001 (2)	0.0037 (17)
N9	0.0451 (16)	0.0519 (18)	0.056 (2)	0.0043 (18)	-0.0078 (17)	-0.0026 (14)
C10	0.0406 (18)	0.051 (2)	0.043 (2)	0.004 (2)	0.0048 (18)	0.0021 (15)
C11	0.0395 (18)	0.053 (2)	0.045 (2)	0.007 (2)	0.0035 (17)	0.0023 (15)
C12	0.046 (2)	0.053 (2)	0.053 (3)	0.005 (2)	-0.0011 (19)	0.0032 (17)
O13	0.0445 (15)	0.077 (2)	0.094 (3)	0.024 (2)	-0.0120 (16)	-0.0080 (14)
O14	0.0465 (14)	0.0577 (16)	0.071 (2)	0.0161 (17)	-0.0059 (14)	0.0030 (12)
C15	0.055 (2)	0.066 (3)	0.091 (4)	0.014 (3)	-0.015 (3)	0.012 (2)
C16	0.084 (4)	0.086 (4)	0.125 (6)	0.049 (4)	0.002 (4)	0.012 (3)
C17	0.0439 (19)	0.054 (2)	0.044 (3)	0.000 (2)	0.0049 (18)	0.0050 (16)
N18	0.0427 (16)	0.0510 (18)	0.065 (3)	0.0045 (19)	-0.0019 (16)	-0.0024 (13)
C19	0.0415 (19)	0.051 (2)	0.056 (3)	-0.001 (2)	0.0001 (19)	0.0014 (16)
C20	0.0412 (18)	0.050 (2)	0.055 (3)	-0.006 (2)	-0.0020 (18)	0.0031 (16)
C21	0.043 (2)	0.057 (2)	0.088 (4)	0.003 (3)	0.005 (2)	-0.0033 (18)
C22	0.050 (2)	0.087 (3)	0.093 (5)	0.021 (3)	0.014 (2)	0.006 (2)
N23A	0.0423 (17)	0.074 (2)	0.070 (3)	-0.005 (2)	0.0043 (18)	0.0005 (17)
C24A	0.046 (4)	0.116 (8)	0.096 (8)	-0.040 (7)	-0.013 (4)	0.007 (5)
N25A	0.047 (6)	0.073 (7)	0.103 (13)	-0.027 (8)	-0.007 (6)	0.017 (5)
C26A	0.055 (4)	0.093 (5)	0.112 (12)	0.002 (6)	-0.019 (6)	0.011 (3)
C27A	0.087 (4)	0.048 (6)	0.077 (5)	0.002 (5)	0.009 (4)	0.031 (6)
N23B	0.0423 (17)	0.074 (2)	0.070 (3)	-0.005 (2)	0.0043 (18)	0.0005 (17)
C27B	0.087 (4)	0.048 (6)	0.077 (5)	0.002 (5)	0.009 (4)	0.031 (6)
N26B	0.080 (5)	0.076 (5)	0.085 (7)	-0.012 (5)	0.002 (5)	0.022 (4)
C25B	0.055 (4)	0.093 (5)	0.112 (12)	0.002 (6)	-0.019 (6)	0.011 (3)
C24B	0.046 (4)	0.116 (8)	0.096 (8)	-0.040 (7)	-0.013 (4)	0.007 (5)

**Bond lengths [ $\text{\AA}$ ]**

N2	-	C10	=	1.325 (5)
N2	-	C3	=	1.393 (5)
C3	-	C4	=	1.388 (6)
C3	-	C8	=	1.394 (6)
C4	-	C5	=	1.385 (7)
C4	-	H4	=	0.95
C5	-	C6	=	1.402 (8)
C5	-	H5	=	0.95
C6	-	C7	=	1.363 (7)
C6	-	H6	=	0.95
C7	-	C8	=	1.387 (6)
C7	-	H7	=	0.95
C8	-	N9	=	1.374 (5)
N9	-	C10	=	1.370 (5)
N9	-	H9	=	0.88
C10	-	C11	=	1.442 (6)
C11	-	C17	=	1.389 (5)
C11	-	C12	=	1.449 (5)
C12	-	O13	=	1.210 (5)
C12	-	O14	=	1.336 (5)
O14	-	C15	=	1.452 (5)
C15	-	C16	=	1.460 (7)
C15	-	H15A	=	0.99
C15	-	H15B	=	0.99
C16	-	H16A	=	0.98
C16	-	H16B	=	0.98
C16	-	H16C	=	0.98
C17	-	N18	=	1.319 (5)
C17	-	H17	=	0.95
N18	-	C19	=	1.460 (5)
N18	-	H18	=	0.88
C19	-	C20	=	1.526 (6)
C19	-	H19A	=	0.99
C19	-	H19B	=	0.99
C20	-	C21	=	1.509 (5)
C20	-	H20A	=	0.99
C20	-	H20B	=	0.99
C21	-	C22	=	1.514 (7)
C21	-	H21A	=	0.99
C21	-	H21B	=	0.99
C22	-	N23A	=	1.445 (6)
C22	-	H22A	=	0.99
C22	-	H22B	=	0.99
N23A	-	C27A	=	1.42
N23A	-	C24A	=	1.42
C24A	-	N25A	=	1.42
C24A	-	H24A	=	0.95
N25A	-	C26A	=	1.42
C26A	-	C27A	=	1.42
C26A	-	H26A	=	0.95
C27A	-	H27A	=	0.95
C27B	-	N26B	=	1.388 (10)
C27B	-	H27B	=	0.95
N26B	-	C25B	=	1.357 (12)
C25B	-	C24B	=	1.343 (14)
C25B	-	H25B	=	0.95
C24B	-	H24B	=	0.95

**Torsion angles [ $^\circ$ ]**

C10	-	N2	-	C3	-	C4	=	178.5 (5)
C10	-	N2	-	C3	-	C8	=	-0.7 (5)
N2	-	C3	-	C4	-	C5	=	-179.0 (5)
C8	-	C3	-	C4	-	C5	=	0.2 (7)
C3	-	C4	-	C5	-	C6	=	0.2 (8)
C4	-	C5	-	C6	-	C7	=	0.6 (10)
C5	-	C6	-	C7	-	C8	=	-1.7 (9)
C6	-	C7	-	C8	-	N9	=	178.9 (5)
C6	-	C7	-	C8	-	C3	=	2.0 (8)
C4	-	C3	-	C8	-	N9	=	-179.0 (4)
N2	-	C3	-	C8	-	N9	=	0.3 (5)
C4	-	C3	-	C8	-	C7	=	-1.3 (7)
N2	-	C3	-	C8	-	C7	=	178.0 (5)
C7	-	C8	-	N9	-	C10	=	-177.1 (5)
C3	-	C8	-	N9	-	C10	=	0.2 (5)
C3	-	N2	-	C10	-	N9	=	0.9 (5)
C3	-	N2	-	C10	-	C11	=	179.7 (4)
C8	-	N9	-	C10	-	N2	=	-0.7 (5)
C8	-	N9	-	C10	-	C11	=	-179.5 (4)
N2	-	C10	-	C11	-	C17	=	-0.5 (7)
N9	-	C10	-	C11	-	C17	=	178.1 (4)
N2	-	C10	-	C11	-	C12	=	176.9 (4)
N9	-	C10	-	C11	-	C12	=	-4.4 (7)
C17	-	C11	-	C12	-	O13	=	173.2 (5)
C10	-	C11	-	C12	-	O13	=	-4.3 (7)
C17	-	C11	-	C12	-	O14	=	-7.5 (6)
C10	-	C11	-	C12	-	O14	=	175.1 (4)
O13	-	C12	-	O14	-	C15	=	-6.3 (7)
C11	-	C12	-	O14	-	C15	=	174.3 (4)
C12	-	O14	-	C15	-	C16	=	-178.2 (5)
C10	-	C11	-	C17	-	N18	=	0.2 (7)
C12	-	C11	-	C17	-	N18	=	-177.2 (4)
C11	-	C17	-	N18	-	C19	=	179.3 (4)
C17	-	N18	-	C19	-	C20	=	108.8 (5)
N18	-	C19	-	C20	-	C21	=	176.3 (4)
C19	-	C20	-	C21	-	C22	=	170.2 (4)
C20	-	C21	-	C22	-	N23A	=	57.5 (7)
C21	-	C22	-	N23A	-	C27A	=	58.0 (16)
C21	-	C22	-	N23A	-	C24A	=	-118.3 (8)
C27A	-	N23A	-	C24A	-	N25A	=	0
C22	-	N23A	-	C24A	-	N25A	=	177.5 (7)
N23A	-	C24A	-	N25A	-	C26A	=	0
C24A	-	N25A	-	C26A	-	C27A	=	0
C24A	-	N23A	-	C27A	-	C26A	=	0
C22	-	N23A	-	C27A	-	C26A	=	-176.4 (10)
N25A	-	C26A	-	C27A	-	N23A	=	0
C27B	-	N26B	-	C25B	-	C24B	=	-7 (2)

*checkCIF/PLATON report 174g*

*Atomic coordinates, site occupancy (%) and equivalent isotropic displacement parameters (Å<sup>2</sup>). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.*

Atom	x	y	z	occ.	U (eq)
N1	0.1458 (2)	0.2196 (3)	0.31861 (11)	1	0.0278 (5)
H1	0.159 (3)	0.265 (3)	0.2758 (16)	1	0.042
C2	0.2704 (3)	0.2092 (3)	0.37904 (13)	1	0.0251 (5)
N3	0.2350 (2)	0.1297 (3)	0.44101 (11)	1	0.0282 (5)
C4	0.0787 (3)	0.0851 (3)	0.41914 (14)	1	0.0296 (6)
C5	-0.0177 (3)	-0.0043 (3)	0.46023 (15)	1	0.0377 (7)
H5	0.0183	-0.0414	0.5125	1	0.045
C6	-0.1672 (3)	-0.0370 (4)	0.42223 (16)	1	0.0404 (7)
H6	-0.235	-0.098	0.4489	1	0.048
C7	-0.2214 (3)	0.0178 (3)	0.34525 (17)	1	0.0406 (7)
H7	-0.325	-0.0069	0.321	1	0.049
C8	-0.1281 (3)	0.1068 (3)	0.30382 (16)	1	0.0344 (6)
H8	-0.1648	0.1438	0.2516	1	0.041
C9	0.0222 (3)	0.1397 (3)	0.34220 (14)	1	0.0277 (5)
C10	0.4228 (3)	0.2754 (3)	0.37475 (13)	1	0.0246 (5)
C11	0.4496 (3)	0.3555 (3)	0.30319 (13)	1	0.0268 (5)
O12	0.3540 (2)	0.3698 (2)	0.24220 (9)	1	0.0355 (4)
O13	0.59382 (19)	0.4194 (2)	0.30978 (9)	1	0.0320 (4)
C14	0.6348 (3)	0.4985 (3)	0.24043 (14)	1	0.0378 (7)
H14A	0.5574	0.5838	0.2204	1	0.045
H14B	0.6379	0.4172	0.1981	1	0.045
C15	0.7924 (3)	0.5738 (4)	0.26583 (17)	1	0.0451 (7)
H15A	0.7873	0.6546	0.3074	1	0.068
H15B	0.8254	0.6278	0.2206	1	0.068
H15C	0.8674	0.4881	0.2861	1	0.068
C16	0.5427 (3)	0.2638 (3)	0.43822 (13)	1	0.0243 (5)
H16	0.639	0.3128	0.4327	1	0.029
N17	0.5356 (2)	0.1905 (3)	0.50606 (11)	1	0.0282 (5)
H17	0.446 (3)	0.150 (3)	0.5138 (15)	1	0.042
C18	0.6614 (3)	0.1936 (3)	0.57349 (12)	1	0.0286 (5)
H18A	0.7535	0.2476	0.5584	1	0.034
H18B	0.6908	0.08	0.5897	1	0.034
C19	0.6134 (3)	0.2846 (3)	0.64206 (12)	1	0.0269 (5)
H19A	0.5231	0.2284	0.6579	1	0.032
H19B	0.5805	0.3968	0.625	1	0.032
C20	0.7452 (3)	0.2941 (3)	0.71290 (12)	1	0.0268 (5)
H20A	0.7739	0.1818	0.7317	1	0.032
H20B	0.8375	0.3443	0.6962	1	0.032
C21	0.7010 (3)	0.3936 (3)	0.78060 (12)	1	0.0273 (5)
H21A	0.6202	0.3334	0.8029	1	0.033
H21B	0.6554	0.4989	0.7596	1	0.033
C22	0.8382 (3)	0.4285 (3)	0.84663 (13)	1	0.0288 (5)
H22A	0.9235	0.479	0.8238	1	0.035
H22B	0.8054	0.5078	0.884	1	0.035
C23	0.8981 (3)	0.2746 (3)	0.89099 (13)	1	0.0295 (6)
H23A	0.8188	0.2344	0.9211	1	0.035
H23B	0.9142	0.1888	0.8526	1	0.035
N25	1.0444 (2)	0.3024 (2)	0.94537 (10)	1	0.0256 (4)
N26	1.1772 (2)	0.3096 (3)	0.91565 (11)	1	0.0297 (5)
C26	1.2874 (3)	0.3361 (3)	0.97836 (13)	1	0.0280 (5)
C27	1.2295 (2)	0.3475 (3)	1.04847 (13)	1	0.0249 (5)
H27	1.2853	0.3661	1.1002	1	0.03
C28	1.0717 (3)	0.3253 (3)	1.02491 (12)	1	0.0231 (5)
C29	1.4517 (3)	0.3491 (4)	0.96766 (16)	1	0.0412 (6)
F30	1.4988 (2)	0.2228 (2)	0.92853 (10)	1	0.0541 (5)
F31	1.54535 (17)	0.3572 (3)	1.03733 (10)	1	0.0647 (6)
F32	1.4789 (2)	0.4827 (2)	0.92692 (12)	1	0.0661 (6)
C33	0.9469 (3)	0.3291 (3)	1.07269 (13)	1	0.0257 (5)
F34	0.84459 (16)	0.44880 (17)	1.05103 (8)	1	0.0362 (4)
F35	0.86487 (17)	0.18932 (17)	1.06926 (9)	1	0.0371 (4)
F36	1.00614 (16)	0.3534 (2)	1.14882 (7)	1	0.0404 (4)

### *Anisotropic displacement parameters (Å<sup>2</sup>)*

Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N1	0.0283 (11)	0.0303 (12)	0.0244 (10)	0.0024 (9)	0.0033 (9)	0.0030 (10)
C2	0.0313 (13)	0.0220 (12)	0.0216 (11)	-0.0051 (10)	0.0038 (10)	0.0047 (11)
N3	0.0310 (11)	0.0295 (11)	0.0258 (10)	-0.0027 (9)	0.0098 (9)	-0.0001 (10)
C4	0.0323 (14)	0.0270 (13)	0.0307 (13)	-0.0069 (11)	0.0090 (11)	0.0020 (12)
C5	0.0422 (17)	0.0388 (16)	0.0354 (14)	-0.0011 (13)	0.0164 (13)	-0.0011 (13)
C6	0.0363 (16)	0.0365 (16)	0.0529 (17)	-0.0036 (14)	0.0209 (14)	-0.0023 (13)
C7	0.0273 (15)	0.0373 (16)	0.0572 (18)	-0.0073 (14)	0.0070 (13)	0.0021 (12)
C8	0.0283 (13)	0.0356 (15)	0.0392 (14)	-0.0004 (12)	0.0057 (11)	0.0039 (12)
C9	0.0285 (13)	0.0230 (12)	0.0328 (13)	-0.0036 (10)	0.0088 (11)	0.0031 (11)
C10	0.0298 (13)	0.0238 (12)	0.0202 (11)	-0.0017 (9)	0.0045 (10)	0.0005 (10)
C11	0.0301 (12)	0.0248 (13)	0.0262 (12)	-0.0030 (11)	0.0073 (10)	0.0047 (11)
O12	0.0360 (9)	0.0454 (11)	0.0239 (8)	0.0053 (8)	0.0016 (7)	0.0007 (9)
O13	0.0334 (10)	0.0374 (10)	0.0261 (8)	0.0113 (8)	0.0075 (7)	-0.0006 (9)
C14	0.0474 (17)	0.0404 (16)	0.0293 (13)	0.0115 (12)	0.0173 (12)	0.0057 (14)
C15	0.0559 (19)	0.0378 (16)	0.0477 (17)	0.0054 (13)	0.0262 (15)	-0.0046 (14)
C16	0.0284 (13)	0.0220 (12)	0.0231 (11)	-0.0037 (9)	0.0063 (10)	-0.0032 (10)
N17	0.0326 (12)	0.0322 (12)	0.0195 (9)	-0.0005 (9)	0.0033 (9)	-0.0054 (10)
C18	0.0297 (13)	0.0311 (13)	0.0235 (12)	0.0019 (11)	0.0008 (10)	-0.0045 (12)
C19	0.0289 (13)	0.0298 (14)	0.0210 (11)	0.0026 (10)	0.0011 (10)	-0.0044 (11)
C20	0.0285 (12)	0.0279 (14)	0.0226 (11)	0.0003 (10)	0.0005 (9)	-0.0041 (11)
C21	0.0286 (13)	0.0296 (14)	0.0225 (11)	0.0024 (10)	0.0010 (10)	-0.0007 (10)
C22	0.0367 (14)	0.0243 (13)	0.0237 (11)	-0.0014 (10)	0.0005 (10)	-0.0019 (12)
C23	0.0319 (13)	0.0286 (14)	0.0243 (12)	-0.0022 (10)	-0.0059 (10)	-0.0056 (11)
N25	0.0269 (10)	0.0245 (11)	0.0243 (9)	0.0007 (8)	0.0011 (8)	0.0003 (9)
N26	0.0321 (11)	0.0312 (12)	0.0278 (10)	-0.0013 (9)	0.0106 (9)	0.0013 (10)
C26	0.0274 (12)	0.0284 (13)	0.0291 (12)	-0.0027 (11)	0.0074 (10)	0.0004 (12)
C27	0.0235 (12)	0.0252 (12)	0.0250 (11)	-0.0011 (10)	0.0016 (9)	0.0002 (11)
C28	0.0255 (12)	0.0232 (12)	0.0198 (10)	-0.0008 (9)	0.0022 (9)	0.0001 (11)
C29	0.0361 (15)	0.0449 (17)	0.0465 (15)	-0.0015 (15)	0.0184 (13)	-0.0004 (15)
F30	0.0460 (10)	0.0555 (11)	0.0686 (11)	-0.0072 (9)	0.0321 (9)	0.0091 (9)
F31	0.0240 (8)	0.1052 (16)	0.0640 (11)	-0.0176 (12)	0.0055 (8)	-0.0057 (10)
F32	0.0610 (13)	0.0513 (11)	0.0986 (14)	0.0049 (11)	0.0491 (11)	-0.0103 (9)
C33	0.0234 (11)	0.0254 (12)	0.0278 (12)	0.0018 (11)	0.0027 (9)	0.0001 (11)
F34	0.0286 (8)	0.0314 (8)	0.0501 (9)	0.0031 (7)	0.0109 (7)	0.0067 (7)
F35	0.0355 (8)	0.0302 (8)	0.0475 (9)	0.0038 (7)	0.0127 (7)	-0.0066 (7)
F36	0.0345 (8)	0.0647 (11)	0.0225 (7)	-0.0045 (7)	0.0071 (6)	-0.0023 (8)

### *Hydrogen bonds [Å and deg.]*

N1	- H1	.... O12	0.85 (3)	2.08 (3)	2.713 (3)	131 (2)
N1	- H1	.... F36	0.85 (3)	2.46 (3)	3.161 (2)	140 (2)
N17	- H17	.... N3	0.88 (3)	2.05 (3)	2.715 (3)	132 (2)



**Bond lengths [ $\text{\AA}$ ]**

N1	- C2	= 1.371 (3)
N1	- C9	= 1.381 (3)
N1	- H1	= 0.85 (3)
C2	- N3	= 1.330 (3)
C2	- C10	= 1.449 (3)
N3	- C4	= 1.399 (3)
C4	- C5	= 1.395 (4)
C4	- C9	= 1.404 (3)
C5	- C6	= 1.381 (4)
C5	- H5	= 0.95
C6	- C7	= 1.401 (4)
C6	- H6	= 0.95
C7	- C8	= 1.378 (4)
C7	- H7	= 0.95
C8	- C9	= 1.389 (3)
C8	- H8	= 0.95
C10	- C16	= 1.379 (3)
C10	- C11	= 1.449 (3)
C11	- O12	= 1.228 (3)
C11	- O13	= 1.349 (3)
O13	- C14	= 1.455 (3)
C14	- C15	= 1.501 (4)
C14	- H14A	= 0.99
C14	- H14B	= 0.99
C15	- H15A	= 0.98
C15	- H15B	= 0.98
C15	- H15C	= 0.98
C16	- N17	= 1.323 (3)
C16	- H16	= 0.95
N17	- C18	= 1.454 (3)
N17	- H17	= 0.88 (3)
C18	- C19	= 1.514 (3)
C18	- H18A	= 0.99
C18	- H18B	= 0.99
C19	- C20	= 1.527 (3)
C19	- H19A	= 0.99
C19	- H19B	= 0.99
C20	- C21	= 1.524 (3)
C20	- H20A	= 0.99
C20	- H20B	= 0.99
C21	- C22	= 1.529 (3)
C21	- H21A	= 0.99
C21	- H21B	= 0.99
C22	- C23	= 1.516 (3)
C22	- H22A	= 0.99
C22	- H22B	= 0.99
C23	- N25	= 1.464 (3)
C23	- H23A	= 0.99
C23	- H23B	= 0.99
N25	- N26	= 1.347 (3)
N25	- C28	= 1.362 (3)
N26	- C26	= 1.333 (3)
C26	- C27	= 1.389 (3)
C26	- C29	= 1.481 (3)
C27	- C28	= 1.379 (3)
C27	- H27	= 0.95
C28	- C33	= 1.474 (3)
C29	- F31	= 1.331 (3)
C29	- F30	= 1.335 (3)
C29	- F32	= 1.340 (3)
C33	- F34	= 1.333 (3)
C33	- F36	= 1.338 (2)
C33	- F35	= 1.344 (3)

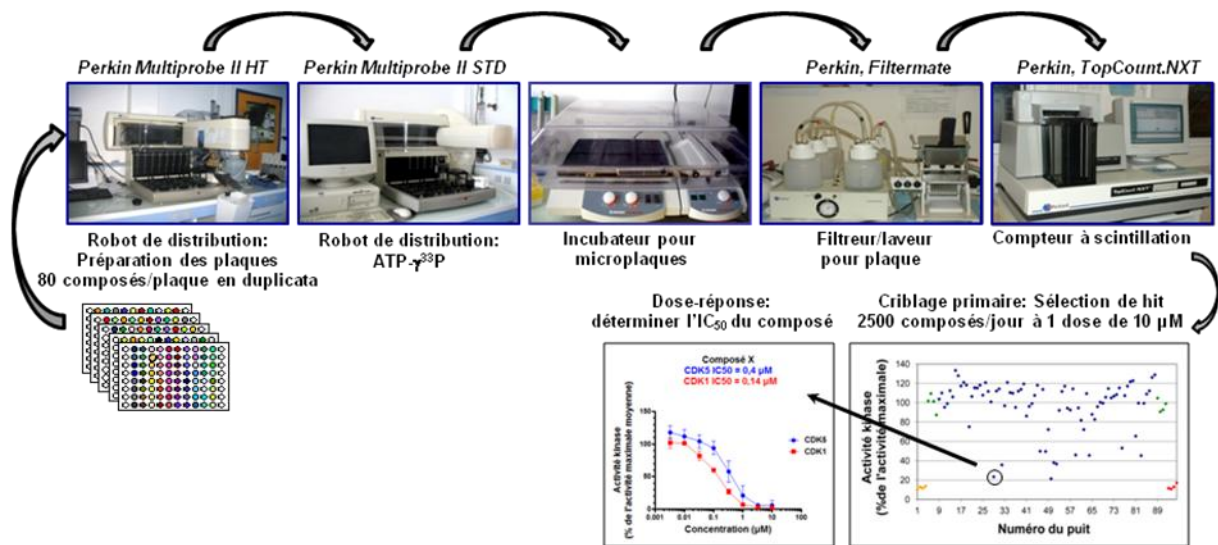
**Torsion angles [ $^\circ$ ]**

C9	- N1	- C2	- N3	= -1.0 (3)
C9	- N1	- C2	- C10	= 178.1 (2)
N1	- C2	- N3	- C4	= 0.4 (3)
C10	- C2	- N3	- C4	= -178.7 (2)
C2	- N3	- C4	- C5	= 178.0 (2)
C2	- N3	- C4	- C9	= 0.3 (3)
N3	- C4	- C5	- C6	= -177.0 (3)
C9	- C4	- C5	- C6	= 0.5 (4)
C4	- C5	- C6	- C7	= -0.2 (4)
C5	- C6	- C7	- C8	= 0.0 (4)
C6	- C7	- C8	- C9	= -0.1 (4)
C2	- N1	- C9	- C8	= -176.8 (3)
C2	- N1	- C9	- C4	= 1.1 (3)
C7	- C8	- C9	- N1	= 178.0 (2)
C7	- C8	- C9	- C4	= 0.4 (4)
C5	- C4	- C9	- N1	= -178.8 (2)
N3	- C4	- C9	- N1	= -0.8 (3)
C5	- C4	- C9	- C8	= -0.7 (4)
N3	- C4	- C9	- C8	= 177.3 (2)
N3	- C2	- C10	- C16	= -2.3 (3)
N1	- C2	- C10	- C16	= 178.7 (2)
N3	- C2	- C10	- C11	= 178.1 (2)
N1	- C2	- C10	- C11	= -0.9 (3)
C16	- C10	- C11	- O12	= 178.0 (2)
C2	- C10	- C11	- O12	= -2.4 (4)
C16	- C10	- C11	- O13	= -3.5 (3)
C2	- C10	- C11	- O13	= 176.1 (2)
O12	- C11	- O13	- C14	= -3.2 (3)
C10	- C11	- O13	- C14	= 178.2 (2)
C11	- O13	- C14	- C15	= 174.0 (2)
C11	- C10	- C16	- N17	= -178.1 (2)
C2	- C10	- C16	- N17	= 2.2 (4)
C10	- C16	- N17	- C18	= -174.6 (2)
C16	- N17	- C18	- C19	= 115.1 (2)
N17	- C18	- C19	- C20	= -178.3 (2)
C18	- C19	- C20	- C21	= 176.80 (19)
C19	- C20	- C21	- C22	= -170.63 (19)
C20	- C21	- C22	- C23	= -68.0 (3)
C21	- C22	- C23	- N25	= 170.6 (2)
C22	- C23	- N25	- N26	= -78.3 (3)
C22	- C23	- N25	- C28	= 100.8 (3)
C28	- N25	- N26	- C26	= 0.5 (3)
C23	- N25	- N26	- C26	= 179.8 (2)
N25	- N26	- C26	- C27	= -0.4 (3)
N25	- N26	- C26	- C29	= 179.2 (2)
N26	- C26	- C27	- C28	= 0.1 (3)
C29	- C26	- C27	- C28	= -179.4 (3)
N26	- N25	- C28	- C27	= -0.4 (3)
C23	- N25	- C28	- C27	= -179.6 (2)
N26	- N25	- C28	- C33	= 177.9 (2)
C23	- N25	- C28	- C33	= -1.3 (4)
C26	- C27	- C28	- N25	= 0.2 (3)
C26	- C27	- C28	- C33	= -178.0 (2)
N26	- C26	- C29	- F31	= -173.1 (3)
C27	- C26	- C29	- F31	= 6.5 (4)
N26	- C26	- C29	- F30	= -52.6 (3)
C27	- C26	- C29	- F30	= 127.0 (3)
N26	- C26	- C29	- F32	= 67.2 (3)
C27	- C26	- C29	- F32	= -113.3 (3)
N25	- C28	- C33	- F34	= -60.4 (3)
C27	- C28	- C33	- F34	= 117.5 (3)
N25	- C28	- C33	- F36	= 180.0 (2)
C27	- C28	- C33	- F36	= -2.1 (4)
N25	- C28	- C33	- F35	= 60.6 (3)
C27	- C28	- C33	- F35	= -121.5 (3)

# ANNEXE 4-Chapitre V

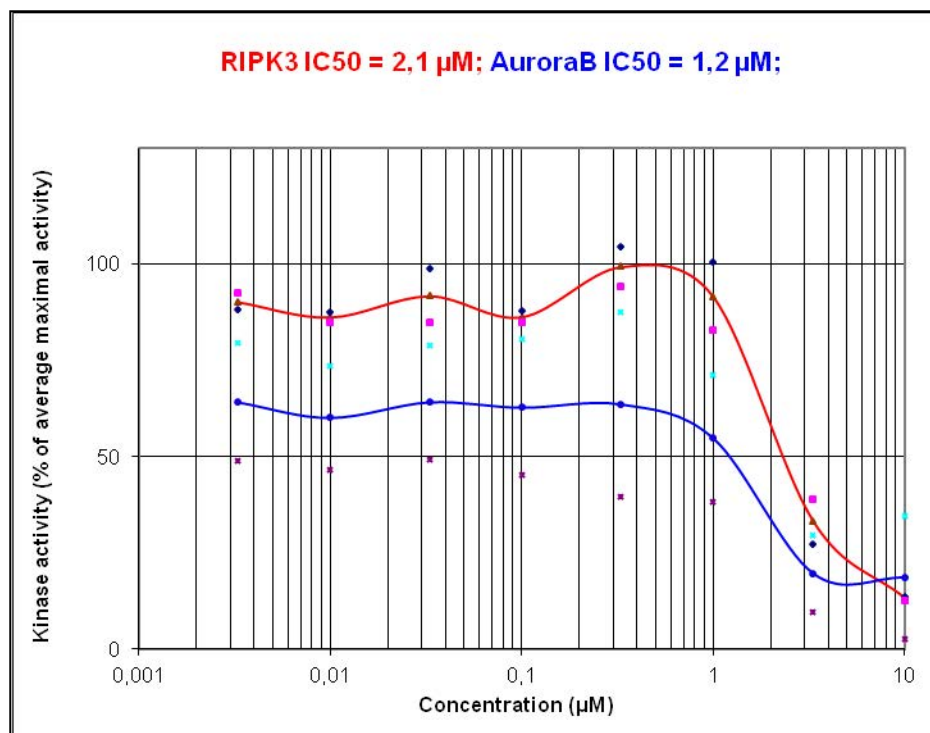
## Criblage enzymatique

### Criblage primaire et détermination de la $CI_{50}$



Baratte *et al.* 2014. Médecine et Sciences

### Courbe $CI_{50}$ de 58j









## RÉSUMÉ

Ce manuscrit de thèse concerne le développement d'une stratégie de synthèse multi-étapes de nouveaux composés comportant plusieurs plateformes hétérocycliques (rhodanine, benzimidazole, pyrazole et imidazole) à visée thérapeutique multiple contre la malaria, la leishmaniose, le cancer et les maladies neurodégénératives (*chapitre I*). Ainsi, ces travaux de recherche ont permis la synthèse de **169 composés**.

Les pharmacomodulations de ces composés ont été élaborées sur la base du modèle de la pentamidine **36** comportant 2 motifs benzamidines (parties « Ouest » et « Est »). En effet, la substitution de sa partie « Ouest » par une plateforme rhodanine ou benzimidazole et de sa partie « Est » par un système aromatique plan ou système azole (pyrazole, imidazole) a permis d'accéder respectivement aux 5-arylidènes rhodanines **50** et **58** (**66 composés synthétisés en 4 étapes dont 25 testés en biologie**), aux dérivés « aza » **99** et **100** (**67 composés synthétisés en 8 étapes dont 16 testés en biologie**) et aux dérivés « aza azoles » **174** (**36 composés synthétisés en 6 étapes dont 9 testés en biologie**) qui sont des analogues de la pentamidine. Les rendements de ces composés sont respectivement compris entre 26 et 98%, 10 et 93% et 10 et 97%.

Les composés **50**, **58** (*chapitre II*), **99**, **100** (*chapitre III*) et **174** (*chapitre IV*) synthétisés dans ces travaux ont été l'objet d'évaluations biologiques pour leur activité antiproliférative sur les lignées cellulaires et pour leur activité inhibitrice sur les protéines kinases (*chapitre V*).

**Mots clés:** irradiation sous micro-onde, condensation de Knoevenagel, réaction de Holmberg, one-pot two-steps, 5-arylidène rhodanines, benzimidazoles, pyrazoles, imidazoles, inhibiteurs de kinases.

## ABSTRACT

This thesis manuscript is focused on the development of multi-steps synthesis strategy of new compounds bearing several heterocyclic platforms (rhodanine, benzimidazole, pyrazole and imidazole) for multiple therapeutic use to fight malaria, leishmaniasis, cancer and neurodegenerative diseases (*chapter I*). Thus, this research work led to the synthesis of **169 compounds**.

The pharmacomodulations of these compounds were developed from the design of pentamidine **36** which contains 2 fragments benzamidine ("Western" and "Eastern" sides). Indeed, the substitution of its "Western" side by a platform rhodanine or benzimidazole and its "Eastern" side by an "azole" aromatic ring system (pyrazole, imidazole) allowed to access respectively to 5-arylidene rhodanines **50** and **58** (**66 compounds synthesized in 4 steps with 25 tested in biology**), to derivatives "aza" **99** and **100** (**67 compounds synthesized in 8 steps with 16 tested in biology**) and to derivatives "aza azoles" **174** (**36 compounds synthesized in 6 steps with 9 tested in biology**) which are pentamidine analogs. The chemical yields of these compounds are ranging respectively from 26 to 98%, 10 to 93% and 10 to 97%.

The compounds **50**, **58** (*chapter II*), **99**, **100** (*chapter III*) and **174** (*chapter IV*) synthesized in this research work were evaluated for their antiproliferative activity on tumoral cell lines and for their inhibitory activity on protein kinases (*chapter V*).

**Key words:** microwave irradiation, Knoevenagel condensation, Holmberg reaction, one-pot two-steps, 5-arylidene rhodanines, benzimidazoles, pyrazoles, imidazoles, kinase inhibitors.