



**HAL**  
open science

# Synthèse et évaluation biologique de nouveaux composés hétérocycliques potentiellement inhibiteurs de protéine-kinases

Boris Letribot

► **To cite this version:**

Boris Letribot. Synthèse et évaluation biologique de nouveaux composés hétérocycliques potentiellement inhibiteurs de protéine-kinases. Chimie organique. Université de La Rochelle, 2015. Français. NNT : 2015LAROS002 . tel-01694272

**HAL Id: tel-01694272**

**<https://theses.hal.science/tel-01694272>**

Submitted on 27 Jan 2018

**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.

**Université de LA ROCHELLE**

UFR Sciences Fondamentales et Sciences pour l'Ingénieur

**THESE**

Présentée pour l'obtention du grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LA ROCHELLE**

Discipline : Chimie Organique

Par

**Boris LETRIBOT**

**SYNTHESE ET EVALUATION BIOLOGIQUE DE NOUVEAUX  
COMPOSES HETEROCYCLIQUES POTENTIELLEMENT  
INHIBITEURS DE PROTEINE-KINASES**

Soutenu publiquement le 26 janvier 2015

Membres du jury

F. Mongin	Professeure, Université de Rennes	Rapporteur
S. Routier	Professeur, Université d'Orléans	Rapporteur
T. Besson	Professeur, Université de Rouen	Examineur
C. Logé	Maître de Conférences , Université de Nantes	Examineur
P. Moreau	Professeure, Université de Clermont-Ferrand	Examineur
V. Thiéry	Professeure, Université de La Rochelle	Directrice de Thèse

## Remerciements

Ces travaux de thèse ont été effectués au sein de l'équipe AMES (Approches Moléculaires, Environnement-Santé) du laboratoire LIENSs (LIttoral ENvironnement et Sociétés) UMR 7266 de l'université de La Rochelle et ont été financés par une allocation du Conseil Général de la Charente-Maritime.

Je tiens tout d'abord à remercier la professeure Valérie Thiéry de m'avoir accordé sa confiance, ses conseils, sa patience et sa disponibilité pendant ses trois ans y compris dans les moments plus difficiles.

Je remercie la professeure Florence Mongin de l'université de Rennes et le professeur Sylvain Routier de l'université d'Orléans d'avoir accepté de juger ce travail en tant que rapporteur. Je remercie également le professeur Sylvain Routier de m'avoir accueilli au sein des locaux de l'ICOA pour effectuer mes premiers essais d'ozonolyse.

Je remercie le docteur Cédric Logé de l'université de Nantes, la professeure Pascale Moreau de l'université de Clermont-Ferrand et le professeur Thierry Besson de l'université de Rouen d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie les partenaires du Cancérôpole Grand Ouest qui ont réalisé les évaluations biologiques : Sébastien Bach, Olivier Lozach et Sandrine Ruchaud de la Station Biologique de Roscoff, le docteur Rémy Le Guével de la plateforme ImpACcell de Rennes et la docteure Hélène Bénédicti du CBM d'Orléans.

Je remercie mes collègues chimistes les Docteurs Maria de Fatima Pereira, Jean-René Chérouvrier, Lisianne Domon et Hervé Rouillard pour leur soutien et conseils pendant ces trois ans. Merci également au docteur Régis Delatouche avec qui j'ai partagé les « joies » olfactives du sel d'Appel. Merci à toi pour tes conseils, discussions et blagues chimiques ou autres.

Je remercie Philippe Jéhan et Fabian Lambert du CRMPO de Rennes pour les analyses spectrométriques de masse.

Je tiens à remercier Antoine Bonnet du CCA de La Rochelle pour avoir permis d'effectuer mes RMN dans les meilleures conditions mais aussi pour toutes les analyses HRMS. Merci à toi, pour ta disponibilité et l'intérêt que tu as porté à chacune de mes analyses mais aussi pour ton soutien et les bons moments en dehors du labo.

Je souhaite remercier mes collègues biochimistes et notamment Valérie Sopéna pour sa serviabilité, Vivianne Biou pour sa gentillesse et son aide administrative ainsi que les stagiaires passés au laboratoire pendant ces trois ans Valérica, Elena, Marion, Florian, Rémy et Vivien pour la bonne ambiance apportée au labo. Merci également à Vivien qui a participé au synthèse d'analogues de la flustramine.

J'adresse un grand merci à Caroline, pour avoir accepté mon choix de partir un peu loin et pour ta patience, parce que c'était quand même long ces trois ans à faire des aller-retour Clermont-La Rochelle! Merci à toi, pour les bons moments passés malgré la distance et ton soutien pendant la rédaction.

Enfin, j'adresse un grand merci à mes parents pour leur soutien sans faille durant mes études ou en dehors.

## LISTE DES ABBREVIATIONS

Ac : acétyle	IC50 : concentration d'inhibition 50
Acétone- <i>d</i> <sub>6</sub> : acétone deutérée	IR: infrarouge
ADN : acide désoxyribonucléique	<i>m</i> : multiplet
ADP : adénosine diphosphate	M : masse molaire
APTS : acide <i>para</i> -toluènesulfonique	Me : méthyle
Ar : aryle	MeCN : acétonitrile
ATP : adénosine triphosphate	MeOH : méthanol
Bn : benzyle	NBS : <i>N</i> -bromosuccinimide
Boc : <i>tert</i> -butoxycarbonyle	NOESY : Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
CDCl <sub>3</sub> : chloroforme deutéré	Pf : point de fusion
CDK : kinase dépendante des cyclines	Pi3k : phosphoinositide 3-kinase
CK1 : caséine kinase 1	Ph : phényle
CLK1 : Cdc2-like kinase	PMB : <i>para</i> -méthoxybenzyle
<i>d</i> : doublet	PPh <sub>3</sub> : triphénylphosphine
D <sub>2</sub> O : eau deutérée	ppm : partie par million
<i>dd</i> : doublet de doublet	<i>q</i> : quadruplet
<i>dt</i> : doublet de triplet	RMN : résonance magnétique nucléaire
DYRK1A: dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 1A	RTK : récepteur à activité tyrosine kinase
DIB : diacétoxyiodobenzène	S <sub>8</sub> : soufre moléculaire
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène	<i>s</i> : singulet
DMF : <i>N,N</i> -diméthylformamide	Ser : sérine
DMSO : diméthylsulfoxyde	<i>t</i> : triplet
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : diméthylsulfoxyde deutéré	t.a. : température ambiante
EA : électroattracteur	<i>td</i> : triplet dédoublé
ECACC : European Collection of Cell Cultures	TfOH : acide trifluorométhane sulfonique
ES : électrospray	SMHR : spectrométrie de masse haute résolution
FDA : Food and Drug Administration	TFA : acide trifluoroacétique
GI50 : concentration inhibant 50 % de la croissance cellulaire	THF : tétrahydrofurane
GP : groupement protecteur	Ts : tosyle
GSK3 : glycogène synthase kinase 3	Tyr : tyrosine

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
<b>CHAPITRE I : ETAT DE L'ART</b> .....	<b>8</b>
I. LES KINASES.....	9
i. <i>Présentation</i> .....	9
ii. <i>Pathologies impliquant les kinases</i> .....	11
1. Le cancer.....	11
2. La maladie d'Alzheimer.....	14
3. La maladie de Parkinson.....	18
4. Kinases impliquées dans ces pathologies.....	23
II. INHIBITEURS DE KINASES.....	33
i. <i>Introduction</i> .....	33
ii. <i>Inhibiteurs de CDK5, CK1, CLK1, GSK3 et DYRK1A</i> .....	34
1. Roscovitine et dérivés .....	34
2. Imidazoles.....	37
3. Pyrazoles.....	39
4. Thiazoles.....	40
5. Indoles et diazaindoles.....	41
6. Pyridopyrimidines.....	44
7. Quinazolines .....	45
8. Aminopyrimidines .....	45
9. Maléimides.....	46
10. 3-Alcényl-oxindoles.....	47
III. LA FAMILLES DES 3-ALCÉNYL-OXINDOLES .....	48
i. <i>3-Alcényl-oxindoles d'origine naturelle</i> .....	48
1. Pyrrolo-3-alcényl-oxindoles.....	49
2. Vinyle et aryle 3-alcényl-oxindoles trisubstitués .....	50
3. Imino et alkyloxy-3-alcényl-oxindoles .....	52
4. Cycle additionnel fusionné avec le 3-alcényl-oxindole.....	52
ii. <i>3-Alcényl-oxindoles inhibiteurs de kinases</i> .....	54
1. Le sunitinib et ses dérivés .....	54
2. 3-benzylidène-oxindoles .....	57
3. Amino-3-alcényl-oxindoles.....	58
4. Thiéno et furano-3-alcényl-oxindoles .....	60
5. Thiazolidinone-3-alcényl-oxindoles.....	61
6. 3-Alcényl-azaoxindoles .....	62
iii. <i>Voies d'accès aux 3-alcényl-oxindoles</i> .....	62
1. Condensation aldolique.....	63
2. Réaction des ylures avec l'isatine .....	64
3. Par cyclisation intramoléculaire.....	65

<b>OBJECTIFS .....</b>	<b>69</b>
<b>CHAPITRE II : SYNTHÈSE DE 3-ALCÉNYL-OXINDOLES ORIGINAUX PAR LA CHIMIE DU SEL D'APPEL .....</b>	<b>73</b>
I. LA CHIMIE DU SEL D'APPEL.....	75
i. Synthèse des sels de (1,2,3)-dithiazolium.....	75
ii. Réactivité du sel d'Appel avec les amines aromatiques primaires .....	76
iii. Réactivité des N-aryliminodithiazoles.....	77
1. Ouverture des N-aryliminodithiazoles avec des bases.....	77
2. Synthèse d'hétérocycles originaux par ouverture du cycle dithiazole .....	78
3. Les benzothiazoles.....	79
4. Réactivité avec des petits hétérocycles .....	81
iv. Autres réactivités du sel d'Appel.....	82
II. SYNTHÈSE ET REACTIVITÉ DES 3-(4-CHLORO-5H-1,2,3-DITHIAZOL-5-YLIDÈNE)INDOLIN-2-ONES ET ANALOGUES AZOTES .....	84
i. Préparation des synthons aza et diazaoxindoles.....	84
1. Alkylation des aza et diazaïndoles .....	84
2. Synthèse des aza ou diazaoxindoles.....	85
ii. Réactivité du sel d'Appel avec les dérivés d'oxindole.....	87
1. Condensation du sel d'Appel avec les méthylènes actifs .....	88
2. Réactivité avec le méthylène actif des oxindoles et azadérivés.....	88
iii. Réactivité des 3-(4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidène)indolin-2-ones et analogues azotés.....	92
1. Réactivité avec la triphénylphosphine supportée .....	92
2. Réactivité avec des bases .....	95
3. Réactivité avec les amines .....	101
iv. Synthèse de nouvelles séries de 3-alcényl-oxindoles et 3-alcényl-azaïndoles.....	102
1. Série thiométhyl-acrylonitrile .....	102
2. Série amino-acrylonitrile.....	104
3. Série bis-oxindole .....	109
<b>CHAPITRE III : SYNTHÈSE D'AZA, DIAZA ET TRIAZAINDIGOÏDES .....</b>	<b>111</b>
I. INTRODUCTION SUR LES DÉRIVÉS D'INDIGOÏDES.....	112
i. Les dérivés de l'indirubine.....	112
ii. Les dérivés de l'isoindigo .....	114
iii. Précurseurs d'indigoïdes .....	114
1. Identification de précurseurs d'origine naturelle.....	114
2. Synthèse de dérivés d'indirubines et d'azairubines.....	116
II. SYNTHÈSE DE NOUVEAUX AZA ET DIAZAINDIGOÏDES.....	117
i. Synthèse des précurseurs .....	118
1. Série azaïndole.....	118
2. Série 5,7-diazaïndole.....	121
ii. Couplage des synthons précurseurs : synthèse des indigoïdes .....	129

1.	Aza et diazaindirubines .....	129
2.	Aza, diaza et triazaisoindigos.....	131
<b>CHAPITRE IV :</b>	<b>EVALUATIONS BIOLOGIQUES .....</b>	<b>136</b>
I.	INTRODUCTION .....	137
i.	<i>Plateformes et méthodes utilisées</i> .....	138
1.	Evaluations réalisées à la station biologique de Roscoff.....	138
II.	EVALUATIONS BIOLOGIQUES DES ISOINDIGOÏDES ET INDIRUBINOÏDES.....	143
i.	<i>Mesure de l'activité inhibitrice de kinases</i> .....	143
1.	CDK5, GSK3, DYRK1A, CK1 et CLK1 .....	143
2.	Pi3k $\alpha$ .....	145
ii.	<i>Tests cellulaires</i> .....	148
1.	Toxicité à 25 $\mu$ M.....	148
2.	Détermination des IC50 .....	149
3.	Mesure des marqueurs du cycle cellulaire .....	150
III.	EVALUATIONS BIOLOGIQUES DES SERIES 3-ALCENYL-OXINDOLES.....	153
i.	<i>Série dithiazoloylidène</i> .....	153
1.	Mesure de l'activité inhibitrice de kinases .....	153
2.	Tests cellulaires.....	154
ii.	<i>Série mercapto-acrylonitrile</i> .....	159
1.	Mesure de l'activité inhibitrice de kinases .....	159
2.	Tests cellulaires.....	161
iii.	<i>Série amino-acrylonitrile</i> .....	162
1.	Mesure de l'activité inhibitrice de kinases .....	163
2.	Tests cellulaires.....	164
iv.	<i>Série thiométhyl-acrylonitrile</i> .....	167
1.	Mesure de l'activité inhibitrice de kinases .....	167
2.	Tests cellulaires.....	168
<b>CONCLUSION GENERALE .....</b>	<b>176</b>	
<b>PARTIE EXPERIMENTALE .....</b>	<b>182</b>	
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>283</b>	

# INTRODUCTION

Le cancer et les pathologies neurodégénératives telles que Alzheimer et Parkinson sont des problèmes majeurs de santé publique. Ces maladies sont au centre de projets de recherches impulsées par des plans ministériels contre le cancer (2014-2019), Alzheimer (2008-2012) et Parkinson (2011-2014).

Ces pathologies ont en commun le dérèglement de la machinerie cellulaire en raison de l'activité aberrante des protéines kinases qui contrôlent de nombreuses fonctions cellulaires et ont été identifiées comme une cible pertinente pour traiter ces maladies. Initié dans les années 80, le développement d'inhibiteurs de kinases, est en progression avec plus de 25 molécules ayant reçu l'approbation de la FDA depuis 2000. La majorité de ces inhibiteurs est utilisée pour traiter des cancers.

Afin d'élargir l'éventail des agents thérapeutiques disponibles et surtout trouver des molécules encore plus efficaces, la recherche de nouveaux principes actifs demeure la préoccupation constante des chimistes et des pharmacologues. Dans le contexte de la découverte de nouveaux médicaments, les produits naturels ont un rôle important. En effet, 50 % des molécules approuvées par la FDA sont d'origine naturelle ou directement dérivés de produits naturels. Alors que la majorité est issue d'organismes terrestres, il y a aujourd'hui un intérêt grandissant autour des molécules d'origine marine. Du fait des particularités environnementales dans lesquelles elles sont synthétisées, ces molécules présentent des caractéristiques spécifiques à ce monde marin qui ne sont pas retrouvées chez les analogues terrestre. Avec plus de 80% des espèces existantes, le monde aquatique renferme une multitude d'organismes méconnus : algues, invertébrés, tuniciers, éponges, mollusques, coraux...qui constituent un formidable filon de molécules originales.

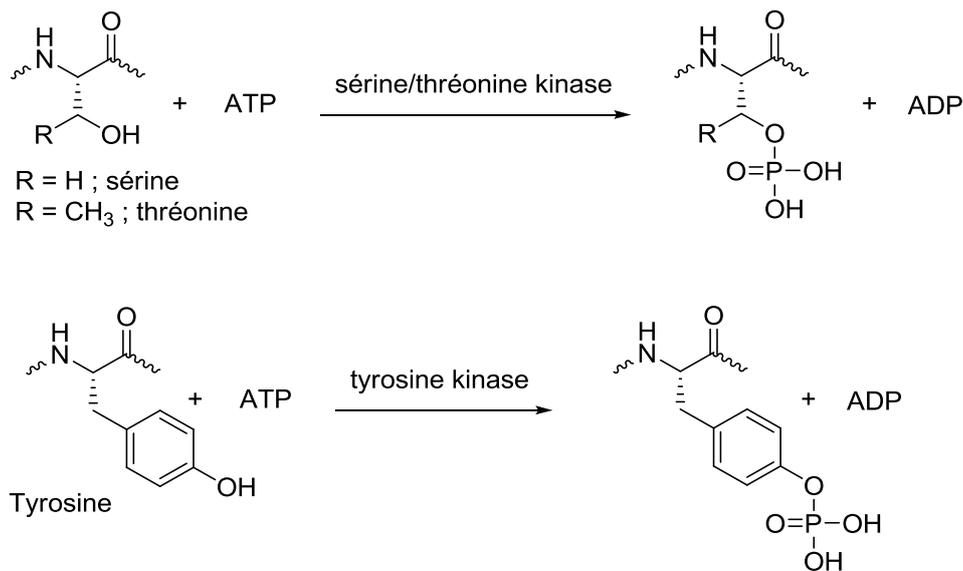
Ces travaux de thèse s'inscrivent dans la continuité des recherches de l'équipe de chimie du laboratoire, sur le développement de nouveaux inhibiteurs pharmacologiques de protéines kinases applicables à de nombreux domaines thérapeutiques, parmi lesquels les cancers et les maladies neurodégénératives. Partant de molécules d'origine naturelle, nous avons envisagé la synthèse de nouveaux 3-alcényl-oxindoles potentiellement inhibiteurs des kinases CDK5, CK1, CDK1, DYRK1A et GSK3 impliquées dans ces pathologies.

# **CHAPITRE I : état de l'art**

# I. LES KINASES

## i. Présentation

Les protéines kinases sont une famille d'enzymes qui catalysent le transfert d'un groupement phosphate de l'ATP vers un résidu aminoacide spécifique, d'un substrat spécifique (protéine, lipide, sucre). Le kinome regroupe les 512 kinases humaines réparties par famille partageant des similitudes de structures et de substrats. Ainsi on distingue deux grandes familles : les sérine/thréonine kinases qui phosphorylent le groupement alcool des résidus sérine et thréonine et les tyrosines kinases qui phosphorylent le groupement phénol des résidus tyrosine (Schéma 1). Les kinases à double spécificité peuvent phosphoryler les résidus sérine, thréonine et tyrosine. Il existe également une famille de kinases histidines qui catalysent le transfert d'un groupement phosphate sur l'amine de ce résidu.



*Schéma 1: phosphorylation des résidus sérine, thréonine et tyrosine par les kinases.*

Les kinases sont constituées de deux lobes appelés lobe N-terminal et C-terminal. Le site actif de ces kinases est situé entre ces deux lobes où se trouve une poche dédiée à l'interaction avec l'ATP. Plusieurs régions clés de cette voute interagissent avec l'ATP (Figure 1). Ainsi, l'adénine de l'ATP forme deux liaisons hydrogène avec deux résidus aminoacides de la région charnière qui est une petite séquence peptidique qui lie les deux lobes. Des interactions hydrophiles sont également formées entre le ribose et la poche hydrophile dédiée à ce dernier et également entre le triphosphate ionisé, deux ions métalliques et plusieurs résidus

aminoacides de la région appelée DFG par l'intermédiaire de liaisons hydrogène.

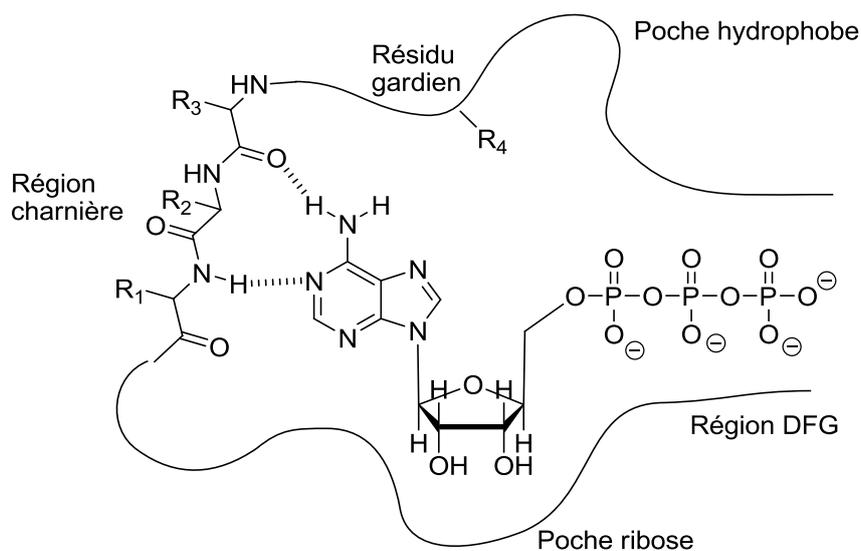


Figure 1: régions clés du site actifs des kinases

Les kinases présentent une conformation active et inactive. Le passage d'une conformation à une autre est contrôlée par la boucle d'activation. Pour qu'une kinase soit active il faut que cette boucle d'activation soit phosphorylée sur l'un de ses résidus. La phosphorylation provoque un mouvement de la boucle rendant le site actif accessible à ses substrats.

Les protéines kinases peuvent se trouver dans les différents compartiments cellulaires ou intégrées à la membrane cellulaire. Ces dernières ont une double fonction : une fonction extracellulaire de récepteur et intracellulaire pour l'activité kinase. Ainsi, suite à différents stimuli, les kinases assurent la transduction de signaux jusqu'au noyau de la cellule. Par activations (ou désactivations) d'autres protéines exercent un fin contrôle sur la régulation de voies métaboliques impliquées dans des fonctions cellulaires importantes tels que la croissance, la différenciation, la prolifération et la survie<sup>1</sup>. Il est de plus connu que certaines de ces kinases sont suractivées en raison de l'excès de messagers extracellulaires (hormones ou facteurs de croissances) ou d'une trop forte production de ces kinases qui se retrouvent surexprimées (suite à des mutations génétiques). Des phosphorylations anormales dues au dysfonctionnement de ces kinases ont ainsi été constatées pour différentes maladies comme le cancer ou les pathologies neurodégénératives<sup>2</sup>.

(1) Zhang, J.; Yang, P. L.; Gray, N. S. Targeting Cancer with Small Molecule Kinase Inhibitors. *Nat. Rev. Cancer* **2009**, *9* (1), 28–39.  
(2) Cohen, P. Protein Kinases—the Major Drug Targets of the Twenty-First Century? *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1* (4), 309–315.

## ii. Pathologies impliquant les kinases

### 1. Le cancer

Le cancer se développe à partir d'une cellule saine qui acquiert des caractéristiques oncogéniques. Du fait de la défaillance des systèmes de régulation, cette cellule peut proliférer anarchiquement jusqu'à la formation d'un amas de cellules cancéreuses, appelé une tumeur. Cette dernière va se développer aux dépens d'autres organes essentiels à l'organisme y compris en formant d'autres tumeurs appelées métastases.

#### a. Epidémiologie

Le cancer est un problème de santé public majeur. En 2012, on estimait à 14.1 millions le nombre de nouveaux cas diagnostiqués et 8.2 millions le nombre de décès attribués au cancer dans le monde. Les cancers les plus diagnostiqués sont le cancer du poumon (13.0%), du sein (11.9%) puis le cancer colorectal (9.7%). Les plus mortels sont le cancer du poumon (19.1%), du foie (9.1%) et de l'estomac (8.8%)<sup>3</sup>. L'Organisation Mondiale de la Santé prédit une augmentation de 50% de ces chiffres au cours de la prochaine décennie en raison de l'augmentation et du vieillissement de la population mondiale mais aussi à cause de l'augmentation de la fréquence des cancers.

En Europe, le nombre de nouveaux cas estimé en 2012 est de 3.45 millions et 1.75 millions de décès seraient liés au cancer. Le cancer le plus répandu est le cancer du sein suivi du cancer colorectal, de la prostate et des poumons. La mortalité la plus élevée est constatée pour le cancer du poumon suivi du cancer colorectal, du sein et de l'estomac. La répartition du nombre de nouveaux cas est de 54% pour les hommes et 46% pour les femmes et respectivement de 56% et 44% pour la répartition du nombre de décès<sup>4</sup>.

En France, le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en 2011 est de 20700 chez l'homme et de 158500 chez la femme. Le nombre de décès par cancer est estimé à 84500 chez l'homme et de 63000 chez la femme. Les cancers les plus diagnostiqués chez l'homme sont les cancers de la prostate, du poumon puis le cancer colorectal. En terme de mortalité, le cancer de la prostate devance le cancer du poumon et le cancer colorectal. Chez la femme, c'est le cancer

---

(3) Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Ervik, M.; Dikshit, R.; Eser, S.; Mathers, C.; Rebelo, M.; Parkin, D. M.; Forman, D.; Bray, F. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. *Lyon Fr.* **2013**.

(4) Ferlay, J.; Steliarova-Foucher, E.; Lortet-Tieulent, J.; Rosso, S.; Coebergh, J. W. W.; Comber, H.; Forman, D.; Bray, F. Cancer Incidence and Mortality Patterns in Europe: Estimates for 40 Countries in 2012. *Eur. J. Cancer* **2013**, *49* (6), 1374–1403.

du sein qui a été le plus diagnostiqué suivi du cancer colorectal et du poumon. Le cancer du sein est le plus mortel suivi du cancer du poumon et du cancer colorectal<sup>5</sup>.

### **b. Mécanismes du développement tumoral<sup>6</sup>**

Trois familles de gènes sont impliquées dans le développement de cellules cancéreuses:

- Les oncogènes favorisant la prolifération et la survie cellulaire
- Les gènes suppresseurs de tumeurs inhibant la croissance cellulaire
- Les gènes de maintien de l'intégrité de l'ADN chargés de réparer les lésions de l'ADN

Dans une cellule saine, un fin équilibre règne entre l'expression de ces différents gènes. En revanche, suite à des expositions diverses (chimiques, physiques, virales) ou à des facteurs héréditaires, le matériel génétique peut être altéré (mutations, délétions, amplifications réarrangements...). Ces lésions du génome contribuent à déstabiliser l'équilibre entre ces trois familles de gènes. Dans le cas d'une cellule normale ces lésions conduisent soit à l'arrêt du cycle cellulaire soit à l'apoptose par le biais de l'activation de la protéine p53 (protéine du maintien de l'intégrité cellulaire). En revanche, des cellules anormales échappent à ce type de mécanisme (p53 est altérée dans deux tiers des cancers) et ces lésions de l'ADN persistent conduisant à une cellule tumorale.

Ces cellules présentent diverses caractéristiques qui lui permettent de proliférer et d'échapper à l'apoptose :

- Une capacité de croissance exagérée, indépendante vis-à-vis des signaux de prolifération (facteurs de croissance). La cellule peut elle même produire ces facteurs de croissance, induire cette production par le stroma tumoral ou surexprimer les récepteurs aux facteurs de croissance. Les maillons des voies de transduction des signaux mitogènes peuvent également être activés par des mutations ou des surexpressions.
- Insensibilité aux signaux anti-prolifératifs : inactivation des mécanismes de contrôle du cycle cellulaire (Rb, p53, p16 et inhibiteurs de Cdks), échappement à la différenciation cellulaire.

---

(5) Projection de L'incidence et de La Mortalité Par Cancer En France En 2011 – Synthèse Des Résultats. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2011. 2 P. Disponible À Partir de l'URL : [Http://www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr).

(6) Collège Français des Pathologistes (CoPath). Cellule Cancéreuse et Tissu Cancéreux, 2011.

- Résistance à l'apoptose notamment par l'activation de la voie de signalisation Akt
- Prolifération illimitée (perte de la sénescence) : maintien des télomères à l'extrémité des chromosomes (la disparition du télomère induit un arrêt de la prolifération) par dépression du gène de la télomérase.
- Capacité à induire l'angiogénèse nécessaire pour la croissance tumorale.
- Capacité d'invasion tissulaire et de diffusion métastatique.

### **c. Les traitements**

#### **1) Les traitements non-médicamenteux**

En raison de la diversité des cancers, les traitements des cancers sont différents d'un malade à l'autre. Le traitement est également adapté en fonction du stade de la prise en charge. Ainsi, les traitements du cancer sont nombreux. On en distingue trois types qui peuvent être appliqués séparément ou en synergie.

La chirurgie est l'ablation chirurgicale de la tumeur et de ses extensions. L'exérèse consiste à retirer la tumeur et une marge autour de celle-ci afin de ne laisser localement aucune cellule cancéreuse. Cette méthode, à l'origine très invasive a cependant évolué pour certains cancers afin de retirer le moins possible de tissus sains.

La radiothérapie est un traitement local dont l'objectif est de détruire les cellules par l'intermédiaire de rayonnements de haute énergie ou de rayonnements gamma émis par des sources radioactives. Ces rayonnements agissent en altérant le matériel génétique de sorte que les cellules malignes ne peuvent plus être à l'origine de cellules filles. Elle peut être administrée par un faisceau émis par un accélérateur de particules dirigé sur la tumeur par la méthode des feux croisés. La radiothérapie peut également être délivrée par voie interne par des aiguilles, des billes ou des fils radioactifs implantés dans le tissu tumoral, ce qui permet de délivrer une dose de rayons limitée à la tumeur, en respectant les tissus sains environnants.

#### **2) Les traitements médicamenteux**

- La chimiothérapie consiste en un traitement général ou vectorisé visant à détruire les cellules tumorales par injection ou ingestion de médicaments toxiques pour ces cellules cancéreuses (inhibiteurs de topoisomérase, poisons du fuseau mitotique, agents intercalants...).

- L'hormonothérapie est utilisée dans le cas des cancers hormonodépendants (cancer du sein et de la prostate). L'objectif est de créer un environnement hormonal peu propice à la prolifération cellulaire.
- L'immunothérapie vise à activer la réponse immunitaire afin de stimuler la reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire et de déclencher une réponse efficace contre les tumeurs. Elle repose également sur l'utilisation d'anticorps ciblant spécifiquement les cellules tumorales afin de vectoriser des drogues ou des agents radio-thérapeutiques.
- Les thérapie ciblées visent des éléments précis des mécanismes de la cellule tumorale afin de les enrayer. Ces thérapies reposent sur une très bonne connaissance de ces mécanismes. Parmi ces cibles se trouvent notamment des kinases comme le récepteur HER2.

## 2. La maladie d'Alzheimer

Originellement décrite par le Dr. Aloïs Alzheimer en 1907, la maladie d'Alzheimer est la plus commune cause de démence<sup>7</sup>.

Cette maladie est liée au vieillissement avec une évolution progressive des troubles neurodégénératifs. Elle est caractérisée par la détérioration des fonctions cognitives et de la mémoire accompagnés de symptômes neuropsychiatriques et de troubles du comportement<sup>8</sup>.

### **a. Epidémiologie**

Seulement 2% des cas d'Alzheimer sont diagnostiqués chez des personnes de moins de 65 ans. Ce pourcentage s'élève rapidement jusqu'à 30% pour les personnes âgées de 85 ans<sup>9</sup>.

En France, on estime à 900000 le nombre de personnes souffrant de cette maladie. Compte tenu de l'augmentation de l'espérance de vie, le nombre de nouveau cas en 2020 est estimé à 1.3 millions<sup>10</sup>.

---

(7) Stelzmann, R. A.; Norman Schnitzlein, H.; Reed Murtagh, F. An English Translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über Eine Eigenartige Erkrankung Der Hirnrinde." *Clin. Anat.* **1995**, *8* (6), 429–431.

(8) Cummings, J. L. Alzheimer's Disease. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *351* (1), 56–67.

(9) Jorm, A. F. Cross-National Comparisons of the Occurrence of Alzheimer's and Vascular Dementias. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **1991**, *240* (4-5), 218–222.

(10) [Http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-Sciences-Cognitives-Neurologie-Psychiatrie/dossiers-D-Information/alzheimer](http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-Sciences-Cognitives-Neurologie-Psychiatrie/dossiers-D-Information/alzheimer).

## **b. Signes et symptômes**

La maladie d'Alzheimer provoque des démences progressives. La première et principale manifestation est la perte de la mémoire à court terme. Au cours du développement de la maladie, la mémoire à long-terme est également affectée.

D'autres signes et symptômes du dysfonctionnement du lobe pariétal et temporal apparaissent au cours de la maladie. Des troubles du langage se développent dans les premiers stades de démence et interfèrent considérablement dans la communication. Les personnes atteintes sont également sujets à des désorientations spatiales, l'acalculi (perte des notions mathématiques) et l'apraxie (dysfonctionnement des fonctions motrices). Il existe des variantes de la maladie d'Alzheimer avec des symptômes prédominants non-mémoriels (atrophie postérieure corticale, variante de Benson), des problèmes de langage (aphasie sémantique) ou des troubles comportementaux (variante frontale)<sup>11</sup>.

La majeure partie des personnes atteintes d'Alzheimer présentent des troubles du comportement au cours de leur maladie<sup>12</sup>. La dépression, les troubles du sommeil, et l'apathie peuvent aussi être présents au début de la maladie. Des symptômes psychotiques, l'agitation, l'agressivité verbale et physique ainsi que des comportements sexuels inappropriés sont présents pendant les stades ultérieurs de maladie<sup>13</sup>. Dans les stades avancés, les patients souffrent de tremblements, de troubles de la marche, d'incontinences et de myoclonie (contraction involontaire des muscles). En phase terminale de la maladie les patients sont à l'état végétatif avec de faibles signes d'activité cérébrale.

## **c. Physiopathologie**

La neuropathologie de la maladie d'Alzheimer inclut des plaques d'amyloïdes extracellulaires, des enchevêtrements neurofibrillaires (NFTs), la détérioration des synapses et la mort des neurones. L'hypothèse de la cascade d'amyloïdes postule que les plaques amyloïdes  $\beta$  ( $A\beta$ s) interfèrent avec l'activité des synapses et initient une série d'effets responsables des dysfonctionnements inter- et intraneuronaux puis conduisent à la mort cellulaire<sup>14</sup>.

---

(11) Dubois, B.; Feldman, H. H.; Jacova, C.; DeKosky, S. T.; Barberger-Gateau, P.; Cummings, J.; Delacourte, A.; Galasko, D.; Gauthier, S.; Jicha, G. Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease: Revising the NINCDS-ADRDA Criteria. *Lancet Neurol.* **2007**, *6* (8), 734–746.

(12) Savva, G. M.; Zaccai, J.; Matthews, F. E.; Davidson, J. E.; McKeith, I.; Brayne, C. Prevalence, Correlates and Course of Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia in the Population. *Br. J. Psychiatry* **2009**, *194* (3), 212–219.

(13) Ballard, C. G.; Gauthier, S.; Cummings, J. L.; Brodaty, H.; Grossberg, G. T.; Robert, P.; Lyketsos, C. G. Management of Agitation and Aggression Associated with Alzheimer Disease. *Nat. Rev. Neurol.* **2009**, *5* (5), 245–255.

(14) Ballard, C.; Gauthier, S.; Corbett, A.; Brayne, C.; Aarsland, D.; Jones, E. Alzheimer's Disease. *Lancet* **2011**, *377* (9770), 1019–1031.

### 1) Plaques amyloïdes

Bien que les plaques amyloïdes sont divisées en plusieurs familles en fonction de leur composition, elles contiennent toutes des formes de la protéine amyloïde  $\beta$ . Cette protéine est synthétisée par clivage de protéines précurseurs d'amyloïdes (APP) par la  $\beta$ -sécrétase et la  $\gamma$ -sécrétase produisant majoritairement les protéines  $A\beta_{1-40}$  et  $A\beta_{1-42}$ . Un surplus d' $A\beta_{1-42}$  provoque l'agrégation d'amyloïdes en oligomères et fibrilles qui s'assemblent en plaques d'amyloïdes<sup>15</sup>. Les formes familiales (1 % des cas) résultent de mutations, notamment sur le gène APP. Celles-ci seraient responsables d'un catabolisme aberrant d'APP accompagnée d'une hyperproduction de  $A\beta_{1-42}$ . Dans les formes sporadiques (99 % des cas) il semble qu'il y ait un dysfonctionnement d'APP, secondaire à un traumatisme, une ischémie ou une réaction inflammatoire, avec production préférentielle de  $A\beta_{1-42}$  et  $A\beta_{1-40}$ . Dans les deux cas ces peptides s'accumulent sous forme de plaques.

### 2) Enchevêtrements neurofibrillaires

Tau est une protéine impliquée dans l'assemblage de la microtubule. Elle est essentielle pour la croissance des axones et le développement neuronal. Cependant, les protéines Tau hyperphosphorylées s'agrègent en enchevêtrements neurofibrillaires au niveau des neurones du lobe temporal médian (en particulier de l'hippocampe), de la région latérale pariétotemporales et du cortex frontal. Le rôle important des enchevêtrements fibrillaires dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer est suggéré par la corrélation entre la localisation et la densité de ces enchevêtrements et les symptômes et la sévérité des troubles neurologiques observés<sup>14</sup>.

### 3) Perte des neurones et des synapses

La distribution de la mort cellulaire et de la perte des synapses est similaire aux enchevêtrements neurofibrillaires. Typiquement, la mort des neurones dans le noyau basal de Meynert (situé à la base du cerveau), conduit à un déficit en acétylcholine (ACh), un neurotransmetteur impliqué dans la mémoire. Ce déficit cholinergique est la cible de la plupart des traitements. Dans le tronc cérébral, la perte de neurones conduit au déficit en sérotonine et en norépinephrine. Des activités cérébrales anormales sérotoninergiques et

---

(14) Ballard, C.; Gauthier, S.; Corbett, A.; Brayne, C.; Aarsland, D.; Jones, E. Alzheimer's Disease. *Lancet* **2011**, *377* (9770), 1019–1031.

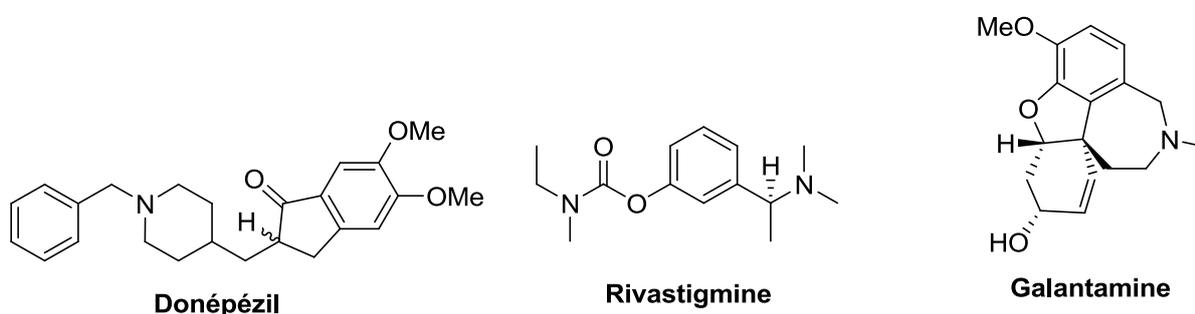
(15) Castillo-Carranza, D. L.; Guerrero-Muñoz, M. J.; Kaye, R. Immunotherapy for the Treatment of Alzheimer's Disease: Amyloid-B or Tau, Which Is the Right Target? *ImmunoTargets Ther.* **2014**, *3*, 19–28.

adrénergiques contribuent à la perturbation de l'humeur et à l'insomnie dans la maladie d'Alzheimer<sup>16</sup>.

#### **d. Traitements**

Il n'y a pas encore de traitement réduisant la progression de la maladie, mais le déclin symptomatique peut être ralenti par différents médicaments approuvés par la FDA.

Les inhibiteurs de la cholinestérase augmentent le niveau d'acétylcholine en retardant la dégradation enzymatique. Les inhibiteurs donépézil, galantamine et rivastigmine (Figure 2) sont indiqués pour des démences légères et modérées. Le donépézil et la rivastigmine le sont aussi pour des démences sévères. Ils ont tous trois des mécanismes d'actions différents. Le donépézil est un inhibiteur non-compétitif et réversible<sup>17</sup>. Le galantamine interagit avec le site actif de l'acétylcholinestérase de manière réversible et est également un modulateur allostérique des récepteurs de l'acétylcholine<sup>18</sup>. La rivastigmine est inhibiteur de type carbamate qui interagit avec le site actif de l'acétylcholinestérase. Ces dernier est un inhibiteur pseudoréversible en raison de son inhibition prolongée de l'enzyme (jusqu'à 10 heures)<sup>19</sup>.



*Figure 2: inhibiteurs de la cholinestérase*

La mémantine (Figure 3) est un antagoniste non compétitif des récepteurs *N*-méthyl-*D*-aspartate (NMDA) destiné à réduire l'excitotoxicité neuronale glutaminergique dans le cas de démences modérées et sévères. Une augmentation de glutamate est observée dans la fente synaptique du fait d'un déséquilibre entre sa libération et sa capture. Le glutamate sature les

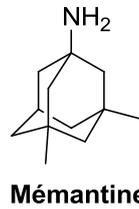
(16) Meeks, T. W.; Ropacki, S. A.; Jeste, D. V. The Neurobiology of Neuropsychiatric Syndromes in Dementia. *Curr. Opin. Psychiatry* **2006**, *19* (6), 581–586.

(17) Wilkinson, D. G. The Pharmacology of Donepezil: A New Treatment of Alzheimer's Disease. *Expert Opin. Pharmacother.* **1999**, *1* (1), 121–135.

(18) Lenzken, S. C.; Lanni, C.; Govoni, S.; Lucchelli, A.; Schettini, G.; Racchi, M. Nicotinic Component of Galantamine in the Regulation of Amyloid Precursor Protein Processing. *Chem. Biol. Interact.* **2007**, *165* (2), 138–145.

(19) Jann, M. W. Rivastigmine, a New-Generation Cholinesterase Inhibitor for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.* **2000**, *20* (1), 1–12.

récepteurs NMDA, entraînant une augmentation de la concentration intracellulaire en ions calcium conduisant à la mort neuronale. La mémantine se fixe au niveau du canal cationique du récepteur NMDA stoppant l'entrée de calcium.



*Figure 3: inhibiteur non compétitif des récepteurs NMDA*

Le traitement des démences de la maladie d'Alzheimer a montré des effets significatifs sur le taux de progression des symptômes. Cependant, l'effet clinique global est faible et souvent temporaire. Il n'existe pas encore de traitements asymptomatiques ou de la déficience cognitive légère approuvés par la FDA.

Les troubles comportementaux ne présentent pas non plus de traitements médicamenteux. Les essais cliniques sur des antipsychotiques ont fourni de faibles résultats avec parfois des effets néfastes sérieux sur les patients<sup>20</sup>.

Il y a un intérêt grandissant autour des soins non médicamenteux tels que les stratégies psychologiques, les ajustements environnementaux, une stimulation cognitive et une rééducation orthophonique et psychomotrice qui sont utilisés en synergie avec les médicaments<sup>13</sup>.

### **3. La maladie de Parkinson**

La maladie de Parkinson a été décrite pour la première fois en 1817. Elle est une affection dégénérative du système nerveux central caractérisée par un dysfonctionnement des neurones producteurs de dopamine du système dopaminergique. Les patients souffrent de tremblements en combinaison avec divers degrés de rigidité et bradykinésie (difficulté à réaliser des gestes simples).

---

(13) Ballard, C. G.; Gauthier, S.; Cummings, J. L.; Brodaty, H.; Grossberg, G. T.; Robert, P.; Lyketsos, C. G. Management of Agitation and Aggression Associated with Alzheimer Disease. *Nat. Rev. Neurol.* **2009**, *5* (5), 245–255.

(20) Rochon, P. A.; Normand, S.-L.; Gomes, T.; Gill, S. S.; Anderson, G. M.; Melo, M.; Sykora, K.; Lipscombe, L.; Bell, C. M.; Gurwitz, J. H. Antipsychotic Therapy and Short-Term Serious Events in Older Adults with Dementia. *Arch. Intern. Med.* **2008**, *168* (10), 1090–1096.

### **a. Epidémiologie**

La maladie de Parkinson est la deuxième pathologie neurodégénérative derrière la maladie d'Alzheimer. Sa prévalence estimée aujourd'hui est de l'ordre de 150 000 en France et son incidence d'environ 15 pour 100 000 habitants et par an. Il y a peu de différence entre les deux sexes même si les hommes semblent légèrement plus touchés. La maladie de Parkinson est rarissime avant 45 ans et 1% de la population de plus 65 ans est atteinte. L'âge moyen de début se situe entre 44 ans et 66 ans. Le risque d'être atteint augmente avec l'âge mais 15% des parkinsoniens débutent leur maladie avant 40 ans voire avant 20 ans. Le pic de fréquence se situe vers 70 ans.

### **b. Signes et symptômes<sup>21</sup>**

La maladie de Parkinson est diagnostiquée cliniquement d'après cinq critères : tremblements au repos, rigidité, bradykinésie, instabilité posturale et immobilisation soudaine. Le patient est dit atteint lorsque deux des cinq critères sont remplis si un des deux critères est les tremblements ou la bradykinésie.

Les manifestations de la maladie sont nombreuses. Elle peuvent être d'ordre moteur comme des tremblements, une diminution de la dextérité, une mobilité réduite des bras, une diminution des expressions faciales, une difficulté à marcher et une rigidité des membres. D'autres troubles neurologiques sont également constatés comme des troubles du sommeil, une diminution de l'odorat, la dépression ou l'anhédonie (incapacité à éprouver des émotions positives).

---

(21) <http://emedicine.medscape.com/article/1831191-Overview>.

La progression de la maladie est décrite en cinq étapes selon l'échelle d'Hoehn et Yahr :

- Stade I : premiers signes unilatéraux, ne gênant pas la vie quotidienne.
- Stade II : signes unilatéraux entraînant une gêne.
- Stade III : signes bilatéraux, posture modifiée, pas de handicap grave, autonomie complète.
- Stade IV : handicap plus sévère, marche encore possible, autonomie limitée.
- Stade V : marche impossible (fauteuil roulant, alitement), perte complète de l'autonomie.

### ***c. Ethiologie***

L'un des facteurs entraînant le développement de ces troubles neurologiques est la mort de neurones producteurs de dopamines dans la substance noire liée à l'âge<sup>22</sup>. On estime qu'au cours de sa vie, un individu perd entre 9 et 13% de ces neurones et qu'avant les premiers signes de la maladie 70 à 80% de ces neurones sont morts.

#### *1) Facteurs environnementaux*

Après la découverte de la MPTP (1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-1-méthyl-4-phenylpyridinium), une neurotoxine des cellules productrices de dopamines<sup>23</sup>, il a été montré que les neurotoxines environnementales contribuent au développement de la maladie de Parkinson. Les facteurs de risques couramment associés sont l'utilisation de pesticides, la consommation d'eau de puits, l'exposition aux herbicides et la proximité d'installations industrielles et de carrières<sup>24</sup>.

#### *2) Hypothèse de l'oxydation*

Cette hypothèse suggère que les radicaux libres, résultant du métabolisme oxydatif de la dopamine, seraient impliqués dans le développement de la maladie de Parkinson. Le métabolisme oxydatif de la dopamine produit du peroxyde d'hydrogène qui est nettoyé par les glutathions. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer il y a une augmentation de la

---

(22) Fearnley, J. M.; Lees, A. J. Ageing and Parkinson's Disease: Substantia Nigra Regional Selectivity. *Brain J. Neurol.* **1991**, *114* (Pt 5), 2283–2301.

(23) Vingerhoets, F. J.; Snow, B. J.; Tetrud, J. W.; Langston, J. W.; Schulzer, M.; Calne, D. B. Positron Emission Tomographic Evidence for Progression of Human MPTP-Induced Dopaminergic Lesions. *Ann. Neurol.* **1994**, *36* (5), 765–770.

(24) Wirdefeldt, K.; Adami, H.-O.; Cole, P.; Trichopoulos, D.; Mandel, J. Epidemiology and Etiology of Parkinson's Disease: A Review of the Evidence. *Eur. J. Epidemiol.* **2011**, *26*, S1–S58.

métabolisation de la dopamine, une diminution du mécanisme protecteur des glutathions et une augmentation d'agents oxydatifs comme le fer dans la substance noire. Ces processus conduisent à une augmentation de peroxyde d'hydrogène provoquant la dégradation des membranes lipidiques et des dommages cellulaires.

Une troisième composante est la prédisposition génétique des patients qui semble jouer un rôle dans le développement de la maladie<sup>25</sup>.

### 3) Changement de conformation de l' $\alpha$ -synucléine et formation d'agrégats

Des mutations sur le gène codant pour l' $\alpha$ -synucléine sont également impliquées dans la maladie d'Alzheimer<sup>26</sup>. Normalement, il existe un équilibre entre la synthèse et la dégradation d' $\alpha$ -synucléine. Cependant, plusieurs mutations génétiques sont responsables de ce déséquilibre comme la multiplication de SNCA (gène codant pour l' $\alpha$ -synucléine) et des mutations du gène codant pour GBA ( $\beta$ -glucocérébrosidase) provoquant la diminution de cette protéine responsable de la dégradation de l' $\alpha$ -synucléine. Le dysfonctionnement de l' $\alpha$ -synucléine joue ainsi un rôle essentiel dans la pathogenèse de la maladie de Parkinson.

En s'associant aux phospholipides des membranes ou des vésicules, l' $\alpha$ -synucléine s'organise en structure  $\alpha$ -hélicoïdale. On trouve ces  $\alpha$ -synucléines au niveau des terminaux neuronaux pré-synaptiques. Ils sont impliqués dans l'assemblage et le fonctionnement des protéines SNARE (Soluble *N*-ethylmaleimide-sensitive-factor Attachment protein REceptor) qui assurent la libération de neurotransmetteurs. Dans certaines conditions, les  $\alpha$ -synucléines s'agrègent en oligomères qui sont convertis en structures fibrillaires riches en feuillets  $\beta$  qui forment les corps de Lewy. Ce sont ces oligomères intermédiaires solubles qui sont responsables de la toxicité sur les neurones.

---

(25) Hardy, J.; Cookson, M. R.; Singleton, A. Genes and Parkinsonism. *Lancet Neurol.* **2003**, 2 (4), 221–228.

(26) Polymeropoulos, M. H.; Lavedan, C.; Leroy, E.; Ide, S. E.; Dehejia, A.; Dutra, A.; Pike, B.; Root, H.; Rubenstein, J.; Boyer, R.; Stenroos, E. S.; Chandrasekharappa, S.; Athanassiadou, A.; Papapetropoulos, T.; Johnson, W. G.; Lazzarini, A. M.; Duvoisin, R. C.; Di Iorio, G.; Golbe, L. I.; Nussbaum, R. L. Mutation in the Alpha-Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease. *Science* **1997**, 276 (5321), 2045–2047.

Ils agissent en favorisant la perméabilité ionique des pores des membranes des neurones en augmentant l'entrée d'ions calcium. La formation aberrante de pores peut également conduire à la fuite de neurotransmetteurs. De plus, la surexpression de l' $\alpha$ -synucléine perturbe l'activité des complexes mitochondriaux et les oligomères d' $\alpha$ -synucléines pourraient avoir un effet direct sur les membranes mitochondriales. Ces oligomères provoqueraient des perturbations du cytosquelette probablement par un effet sur la protéine Tau, stabilisatrice de la microtubule<sup>27</sup>.

#### ***d. Traitements***

La prise en charge de la maladie est complexe et fait intervenir différents traitements en fonction du stade de la maladie et des symptômes.

Il existe des traitements non médicamenteux comme la rééducation qui vise à stimuler les neurones du patient mais aussi des traitements chirurgicaux comme la neurostimulation.

Les traitements médicamenteux peuvent être divisés en deux classes : les traitements symptomatiques et les traitements neuroprotecteurs.

Le lévodopa (Figure 4) couplé avec le carbidopa (un inhibiteur de la décarboxylase) est le traitement symptomatique le plus utilisé. Le carbidopa empêche la décarboxylation de la dopamine du lévodopa dans la circulation systémique permettant une meilleure distribution du lévodopa dans le système nerveux central. Cette molécule sera convertie en dopamine au niveau du cerveau et permet une amélioration des troubles moteurs<sup>28</sup>. Il existe d'autres traitements symptomatiques appelés dopaminergiques car ils visent à remplacer la dopamine qui n'est plus produite. Pour cela deux molécules ont été approuvées par la FDA : le ropinirole<sup>29</sup> et le pramipexole<sup>30</sup> (Figure 4). Ces traitements symptomatiques montrent un blocage des symptômes moteurs pendant plusieurs années avant une reprise de la progression de maladie et l'apparition de troubles moteurs à long terme.

---

(27) Vekrellis, K.; Xilouri, M.; Emmanouilidou, E.; Rideout, H. J.; Stefanis, L. Pathological Roles of A-Synuclein in Neurological Disorders. *Lancet Neurol.* **2011**, *10* (11), 1015–1025.

(28) Fahn, S.; Shoulson, I.; Marek, K. Levodopa and the Progression of Parkinson's Disease. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *351* (24), 2498–2508.

(29) Ravikumar, K.; Sridhar, B. Ropinirole Hydrochloride, a Dopamine Agonist. *Acta Crystallogr. C* **2006**, *62* (5), 265–267.

(30) Shannon, K. M.; Bennett, J. P.; Friedman, J. H. Efficacy of Pramipexole, a Novel Dopamine Agonist, as Monotherapy in Mild to Moderate Parkinson's Disease. *Neurology* **1997**, *49* (3), 724–728.

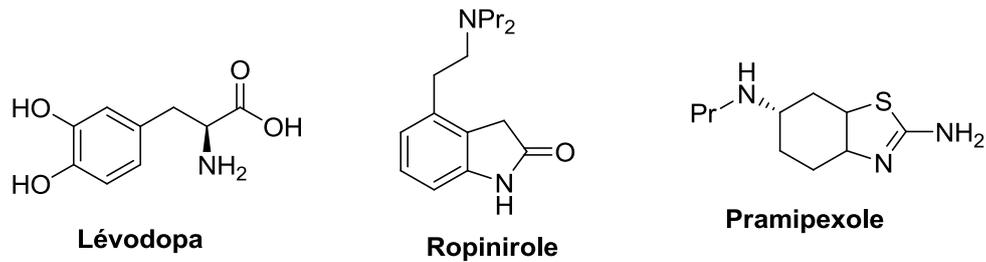
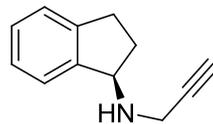


Figure 4: molécules utilisées pour les traitements symptomatiques.

Bien qu'il n'existe pas encore de traitement neuroprotecteur il y a un intérêt autour des inhibiteurs de monoamine oxydase (MAO-B) pour moduler la formation de radicaux libres et stabiliser l'homéostasie calcique. La rasagiline (Figure 5) est un inhibiteur irréversible de MAO-B ayant reçu l'approbation de la FDA pour traiter les premiers stades de la maladie ou comme adjuvant de la lévodopa dans les stades plus avancés<sup>31</sup>.



Rasagiline

Figure 5: molécule utilisée pour un traitement neuroprotecteur.

## 4. Kinases impliquées dans ces pathologies

Le développement d'inhibiteurs de kinases ou l'utilisation de modèles cellulaires ou animaux présentant des mutations génétiques contribuant à amplifier ou éteindre l'expression d'un gène codant pour une kinase ont permis d'éclaircir le rôle de ces protéines. D'ores et déjà, de nombreuses kinases ont été identifiées comme étant dérégulées dans ces pathologies (cancers et maladies neurodégénératives) comme les kinases CDK5, GSK3, DYRK1A, CK1 et CLK1.

### a. CDK5 une CDK atypique

#### 1) Présentation

Les kinases dépendantes des cyclines (CDKs) sont des sérine/thréonine kinases. Le génome humain code pour 20 CDKs et 29 cyclines<sup>32</sup>. Les cyclines constituent la sous-unité régulatrice

(31) Weinreb, O.; Amit, T.; Bar-Am, O.; Youdim, M. B. Rasagiline: A Novel Anti-Parkinsonian Monoamine Oxidase-B Inhibitor with Neuroprotective Activity. *Prog. Neurobiol.* **2010**, *92* (3), 330–344.

(32) Malumbres, M.; Harlow, E.; Hunt, T.; Hunter, T.; Lahti, J. M.; Manning, G.; Morgan, D. O.; Tsai, L.-H.; Wolgemuth, D. J. Cyclin-Dependent Kinases: A Family Portrait. *Nat. Cell Biol.* **2009**, *11* (11), 1275–1276.

de ces protéines. Seules sont activées les CDKs qui sont associées à leur cycline.

Ces kinases dépendantes des cyclines interviennent notamment dans le processus de division cellulaire. Elles déclenchent et contrôlent les différentes phases du cycle cellulaire. Certaines d'entre elles comme les CDKs 1,2,4 et 6 interviennent directement dans la régulation du cycle cellulaire. D'autres ont un rôle indirect comme la kinase CDK7 qui active par phosphorylation d'autres CDKs ou encore les CDKs 8 et 9 qui participent à la transcription de gènes impliqués dans la division cellulaire<sup>33</sup>.

La kinase CDK5 est abondamment exprimée dans les neurones et semble être moins impliquée que les autres CDKs dans la régulation du cycle cellulaire<sup>34</sup>. C'est une kinase CDK atypique puisque son activation est effectuée par des protéines qui ne sont pas des cyclines : p25, p35 et p39<sup>35</sup>. Alors que la plupart des CDKs requiert une phosphorylation au niveau de leur domaine catalytique pour être activée, il a été montré que cette phosphorylation n'est pas nécessaire pour l'activation de CDK5<sup>36</sup>.

Cette kinase CDK se distingue également par son activité neuronale qui lui a été initialement attribuée. Des études récentes tendent à montrer que CDK5 serait aussi impliquée dans de nombreuses autres fonctions<sup>37</sup>.

## 2) Fonctions neuronales et implications dans les pathologies neurodégénératives

### Fonctions neuronales

La kinase CDK5 est impliquée dans le développement du cerveau à différents stades de la migration neuronale corticale, dans la formation des dendrites et des axones ainsi que dans le développement du cervelet et dans la plasticité des synapses<sup>38</sup>. CDK5 intervient également dans la plasticité des synapses. Il a en effet été montré que CDK5 phosphoryle des kinases impliquées dans la régulation des microtubules<sup>39</sup>, la protéine p27 favorisant l'organisation de

---

(33) Carassou, P.; Meijer, L.; Le Moulec, S.; Aoun, J.; Bengrine-Lefèvre, L. Cell Cycle and Molecular Targets: CDK Inhibition. *Bull. Cancer (Paris)* **2012**, *99* (2), 163–171.

(34) Tsai, L.-H.; Takahashi, T.; Caviness, V. S.; Harlow, E. D. Activity and Expression Pattern of Cyclin-Dependent Kinase 5 in the Embryonic Mouse Nervous System. *Development* **1993**, *119* (4), 1029–1040.

(35) Lalioti, V.; Pulido, D.; Sandoval, I. V. Cdk5, the Multifunctional Surveyor. *Cell Cycle* **2010**, *9* (2), 284–311.

(36) Tarricone, C.; Dhavan, R.; Peng, J.; Areces, L. B.; Tsai, L.-H.; Musacchio, A. Structure and Regulation of the CDK5-p25 Complex. *Mol. Cell* **2001**, *8* (3), 657–669.

(37) Arif, A. Extraneuronal Activities and Regulatory Mechanisms of the Atypical Cyclin-Dependent Kinase Cdk5. *Biochem. Pharmacol.* **2012**, *84* (8), 985–993.

(38) Kawauchi, T. Cdk5 Regulates Multiple Cellular Events in Neural Development, Function and Disease. *Dev. Growth Differ.* **2014**, *56* (5), 335–348.

(39) Contreras-Vallejos, E.; Utreras, E.; Bórquez, D. A.; Prochazkova, M.; Terse, A.; Jaffe, H.; Toledo, A.; Arruti, C.; Pant, H. C.; Kulkarni, A. B. Searching for Novel cdk5 Substrates in Brain by Comparative Phosphoproteomics of Wild Type and cdk5<sup>-/-</sup> Mice. *PLoS One* **2014**, *9* (3), e90363.

l'actine<sup>40</sup> mais aussi régule des filaments intermédiaires qui interviennent au niveau du cytosquelette neuronal<sup>41</sup>. De plus il a été montré qu'un certain niveau de CDK5 doit être maintenu pour la survie neuronale puisque celle-ci a comme substrat la protéine anti-apoptotique bcl-2<sup>42</sup> ainsi que la protéine p27 qui empêche la transcription de gène du cycle cellulaire.

Des conditions pathologiques comme l'ischémie, des lésions cérébrales, le stress oxydatif, des dysfonctionnements mitochondriaux ou des inflammations peuvent conduire à la perturbation de l'homéostasie calcique et à la suractivation de calpaïne<sup>43</sup>. Or, cette protéine clive l'activateur de CDK5 p35 en p25<sup>44</sup>. Cette association beaucoup plus stable confère de nouvelles propriétés à CDK5.

#### Implication dans la maladie d'Alzheimer

Le complexe CDK5/p25 phosphoryle fortement la protéine Tau et des protéines associées à la microtubule qui forment des enchevêtrements fibrillaires observés chez des patients atteints d'Alzheimer au contraire du complexe CDK5/p35<sup>45</sup>. Ce complexe est aussi responsable de la formation d'agrégats  $\beta$ -amyloïdes responsables de la perte neuronale<sup>46</sup>. Le rôle de CDK5 dans la régulation de la plasticité et les fonctions synaptiques contribue aux anomalies synaptiques observées dans la maladie d'Alzheimer<sup>47</sup>.

#### Implication dans la maladie de Parkinson

Il a également été montré que le complexe CDK5/p25 est impliqué dans la dégénération de neurones dopaminergiques de la maladie de Parkinson<sup>48</sup>. Le stress oxydatif qui serait l'un des mécanismes pathogéniques majeur de Parkinson est indirectement favorisé par CDK5 qui

---

(40) Nikolic, M.; Dudek, H.; Kwon, Y. T.; Ramos, Y. F.; Tsai, L.-H. The cdk5/p35 Kinase Is Essential for Neurite Outgrowth during Neuronal Differentiation. *Genes Dev.* **1996**, *10* (7), 816–825.

(41) Nguyen, M. D.; Larivière, R. C.; Julien, J.-P. Deregulation of Cdk5 in a Mouse Model of ALS: Toxicity Alleviated by Perikaryal Neurofilament Inclusions. *Neuron* **2001**, *30* (1), 135–148.

(42) Cheung, Z. H.; Gong, K.; Ip, N. Y. Cyclin-Dependent Kinase 5 Supports Neuronal Survival through Phosphorylation of Bcl-2. *J. Neurosci.* **2008**, *28* (19), 4872–4877.

(43) Shukla, V.; Skuntz, S.; Pant, H. C. Deregulated Cdk5 Activity Is Involved in Inducing Alzheimer's Disease. *Arch. Med. Res.* **2012**, *43* (8), 655–662.

(44) Kusakawa, G.; Saito, T.; Onuki, R.; Ishiguro, K.; Kishimoto, T.; Hisanaga, S. Calpain-Dependent Proteolytic Cleavage of the p35 Cyclin-Dependent Kinase 5 Activator to p25. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275* (22), 17166–17172.

(45) Kawachi, T.; Chihama, K.; Nishimura, Y. V.; Nabeshima, Y.; Hoshino, M. MAP1B Phosphorylation Is Differentially Regulated by Cdk5/p35, Cdk5/p25, and JNK. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, *331* (1), 50–55.

(46) Zheng, Y.-L.; Amin, N. D.; Hu, Y.-F.; Rudrabhatla, P.; Shukla, V.; Kanungo, J.; Kesavapany, S.; Grant, P.; Albers, W.; Pant, H. C. A 24-Residue Peptide (p5), Derived from p35, the Cdk5 Neuronal Activator, Specifically Inhibits Cdk5-p25 Hyperactivity and Tau Hyperphosphorylation. *J. Biol. Chem.* **2010**, *285* (44), 34202–34212.

(47) Cheung, Z. H.; Ip, N. Y. Cdk5: A Multifaceted Kinase in Neurodegenerative Diseases. *Trends Cell Biol.* **2012**, *22* (3), 169–175.

(48) Smith, P. D.; Crocker, S. J.; Jackson-Lewis, V.; Jordan-Sciutto, K. L.; Hayley, S.; Mount, M. P.; O'Hare, M. J.; Callaghan, S.; Slack, R. S.; Przedborski, S. Cyclin-Dependent Kinase 5 Is a Mediator of Dopaminergic Neuron Loss in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2003**, *100* (23), 13650–13655.

inhibe l'enzyme anti-oxydante peroxydase par phosphorylation<sup>49</sup>. CDK5 phosphoryle également des protéines mitochondriales<sup>50</sup> ainsi que des protéines régulant l'induction de l'autophagie<sup>51</sup> connues pour être impliquées dans cette maladie.

Des études montrent que CDK5 régule négativement GSK3<sup>52</sup>. L'équilibre ou la coopération entre ces deux kinases pourrait jouer un rôle important dans ces pathologies.

### 3) Fonctions et implications dans les pathologies non-neuronales

Ces dernières années, des études ont mis en évidence l'intervention de CDK5 dans des fonctions non-neuronales. Ainsi, cette CDK intervient lors de la transcription génétique, le transport vésiculaire, l'apoptose, l'adhésion et la migration cellulaire dans des tissus pancréatiques et musculaires<sup>53</sup>. Ces nouvelles fonctions sont attribuées à la découverte de nouveaux substrats de CDK5 comme le facteur de transcription p53<sup>54</sup> mais aussi à un nouvel isoforme de cette kinase<sup>55</sup>. CDK5 peut également s'associer avec les cyclines I et G1 favorisant la production d'oncoprotéines telles que c-Myc<sup>56</sup> et Bcr-abl<sup>57</sup>. CDK5 pourrait ainsi être impliquée dans différentes pathologies dans le cas où elle serait dérégulée et constituerait une cible pertinente pour le traitement de cancers.

## b. GSK3

### 1) Présentation

La kinase GSK3 (glycogène synthase 3) est une sérine/thréonine initialement découverte pour son rôle dans la phosphorylation et l'inactivation de la glycogène synthase, la dernière enzyme à être impliquée dans la biosynthèse du glycogène<sup>58</sup>. Aujourd'hui, plus de 50

---

(49) Qu, D.; Rashidian, J.; Mount, M. P.; Aleyasin, H.; Parsanejad, M.; Lira, A.; Haque, E.; Zhang, Y.; Callaghan, S.; Daigle, M. Role of Cdk5-Mediated Phosphorylation of Prx2 in MPTP Toxicity and Parkinson's Disease. *Neuron* **2007**, *55* (1), 37–52.

(50) Fitzgerald, J. C.; Camprubi, M. D.; Dunn, L.; Wu, H.-C.; Ip, N. Y.; Kruger, R.; Martins, L. M.; Wood, N. W.; Plun-Favreau, H. Phosphorylation of HtrA2 by Cyclin-Dependent Kinase-5 Is Important for Mitochondrial Function. *Cell Death Differ.* **2011**, *19* (2), 257–266.

(51) Wong, A. S.; Lee, R. H.; Cheung, A. Y.; Yeung, P. K.; Chung, S. K.; Cheung, Z. H.; Ip, N. Y. Cdk5-Mediated Phosphorylation of Endophilin B1 Is Required for Induced Autophagy in Models of Parkinson's Disease. *Nat. Cell Biol.* **2011**, *13* (5), 568–579.

(52) Wen, Y.; Planel, E.; Herman, M.; Figueroa, H. Y.; Wang, L.; Liu, L.; Lau, L.-F.; Yu, W. H.; Duff, K. E. Interplay between Cyclin-Dependent Kinase 5 and Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$  Mediated by Neuregulin Signaling Leads to Differential Effects on Tau Phosphorylation and Amyloid Precursor Protein Processing. *J. Neurosci.* **2008**, *28* (10), 2624–2632.

(53) Contreras-Vallejos, E.; Utreras, E.; Gonzalez-Billault, C. Going out of the Brain: Non-Nervous System Physiological and Pathological Functions of Cdk5. *Cell. Signal.* **2012**, *24* (1), 44–52.

(54) Zhang, J.; Krishnamurthy, P. K.; Johnson, G. V. Cdk5 Phosphorylates p53 and Regulates Its Activity. *J. Neurochem.* **2002**, *81* (2), 307–313.

(55) Li, Q.; Liu, X.; Zhang, M.; Ye, G.; Qiao, Q.; Ling, Y.; Wu, Y.; Zhang, Y.; Yu, L. Characterization of a Novel Human CDK5 Splicing Variant That Inhibits Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling. *Mol. Biol. Rep.* **2010**, *37* (5), 2415–2421.

(56) Seo, H. R.; Kim, J.; Bae, S.; Soh, J.-W.; Lee, Y.-S. Cdk5-Mediated Phosphorylation of c-Myc on Ser-62 Is Essential in Transcriptional Activation of Cyclin B1 by Cyclin G1. *J. Biol. Chem.* **2008**, *283* (23), 15601–15610.

(57) Brinkkoetter, P. T.; Olivier, P.; Wu, J. S.; Henderson, S.; Kroffit, R. D.; Pippin, J. W.; Hockenbery, D.; Roberts, J. M.; Shankland, S. J. Cyclin I Activates Cdk5 and Regulates Expression of Bcl-2 and Bcl-XL in Postmitotic Mouse Cells. *J. Clin. Invest.* **2009**, *119* (10), 3089–3101.

(58) Woodgett, J. R. Molecular Cloning and Expression of Glycogen Synthase Kinase-3/factor A. *EMBO J.* **1990**, *9* (8), 2431.

substrats de GSK3 ont été identifiés. Cette kinase intervient dans de nombreux processus cellulaires telles que l'expression génétique, la prolifération, la différenciation et la mort cellulaire<sup>59</sup>.

Il existe deux isoformes de GSK3 : GSK3 $\alpha$  et GSK3 $\beta$  encodés par deux gènes fortement homologues<sup>58</sup>. Ces deux isoformes ont une préférence<sup>58</sup> pour les substrats dits amorcés, c'est-à-dire phosphorylés au préalable par une autre kinase<sup>60</sup>. GSK3 fait partie des quelques kinases qui sont inhibées par la stimulation des récepteurs cellulaires<sup>61</sup>. L'activité basale des GSK3 est très importante dans les cellules au repos alors qu'elle est réduite jusqu'à 70% dans des cellules exposées aux facteurs de croissance et à l'insuline. L'inhibition de GSK3 est effective par phosphorylation sur les résidus Ser21 pour GSK3 $\alpha$ <sup>62</sup> et Ser9 pour GSK3 $\beta$ <sup>63</sup>. Inversement, les deux isoformes sont activés par phosphorylation des résidus tyrosine (Tyr216 et 219 pour GSK3 $\beta$  et  $\alpha$ ) essentielle pour le repliement du domaine catalytique. Cette autophosphorylation se produit lors de la synthèse de GSK3<sup>64</sup>. Cependant ces deux protéines ont deux rôles distincts qui ne peuvent se compenser et ont quelques différences au niveau de leur spécificité de substrats<sup>61</sup>. GSK3 $\beta$  est l'isoforme le plus étudié. Il a été montré que GSK3 $\alpha$  est impliquée dans des mécanismes de résistances médicamenteuses et dans des cancers<sup>65</sup>.

## 2) Implication dans les cancers

En fonction du type de tissu tumoral GSK3 semblerait agir soit comme suppresseur tumeur soit comme promoteur.

Dans les cellules cancéreuses du pancréas, l'isoforme GSK3 $\beta$  est lié à la forte concentration de la protéine anti-apoptotique bcl-2 et des facteurs de croissance VEGFR<sup>66</sup>. GSK3 serait également impliquée dans le cancer du colon<sup>67</sup>. En phosphorylant, la protéine LRP5 et 6

---

(59) Kockeritz, L.; Doble, B.; Patel, S.; Woodgett, J. R. Glycogen Synthase Kinase-3-an Overview of an over-Achieving Protein Kinase. *Curr. Drug Targets* **2006**, *7* (11), 1377–1388.

(60) Dajani, R.; Fraser, E.; Roe, S. M.; Young, N.; Good, V.; Dale, T. C.; Pearl, L. H. Crystal Structure of Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$ : Structural Basis for Phosphate-Primed Substrate Specificity and Autoinhibition. *Cell* **2001**, *105* (6), 721–732.

(61) McCubrey, J. A.; Steelman, L. S.; Bertrand, F. E.; Davis, N. M.; Sokolosky, M.; Abrams, S. L.; Montalto, G.; D'Assoro, A. B.; Libra, M.; Nicoletti, F.; Maestro, R.; Basecke, J.; Rakus, D.; Gizak, A.; Demidenko, Z.; Cocco, L.; Martelli, A. M.; Cervello, M. GSK-3 as Potential Target for Therapeutic Intervention in Cancer. *Oncotarget* **2014**, *5* (10), 2881–2911.

(62) Sutherland, C.; Cohen, P. The A-Isoform of Glycogen Synthase Kinase-3 from Rabbit Skeletal Muscle Is Inactivated by p70 S6 Kinase or MAP Kinase-Activated Protein Kinase-1 in Vitro. *FEBS Lett.* **1994**, *338* (1), 37–42.

(63) Sutherland, C.; Leighton, I. A.; Cohen, P. Inactivation of Glycogen Synthase Kinase-3 Beta by Phosphorylation: New Kinase Connections in Insulin and Growth-Factor Signalling. *Biochem J* **1993**, *296*, 15–19.

(64) Cole, A.; Frame, S.; Cohen, P. Further Evidence That the Tyrosine Phosphorylation of Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK3) in Mammalian Cells Is an Autophosphorylation Event. *Biochem J* **2004**, *377*, 249–255.

(65) Banerji, V.; Frumm, S. M.; Ross, K. N.; Li, L. S.; Schinzel, A. C.; Hahn, C. K.; Kakoza, R. M.; Chow, K. T.; Ross, L.; Alexe, G. The Intersection of Genetic and Chemical Genomic Screens Identifies GSK-3 $\alpha$  as a Target in Human Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Invest.* **2012**, *122* (3), 935–947.

(66) Zhou, W.; Wang, L.; Gou, S.; Wang, T.; Zhang, M.; Liu, T.; Wang, C. ShRNA Silencing Glycogen Synthase Kinase-3 Beta Inhibits Tumor Growth and Angiogenesis in Pancreatic Cancer. *Cancer Lett.* **2012**, *316* (2), 178–186.

(67) Luo, J. Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) in Tumorigenesis and Cancer Chemotherapy. *Cancer Lett.* **2009**, *273* (2), 194–200.

GSK3 régule positivement la voie Wnt/ $\beta$ -caténine impliquée dans la cancérogenèse<sup>61</sup>.

Le facteur de transcription p53 qui régule la transcription de gènes impliqués dans la division et la mort cellulaire et qui est éteint dans de nombreux cancers est activé par GSK3<sup>68</sup>. GSK3 agit également comme suppresseur de tumeurs en inactivant la voie Wnt/ $\beta$ -caténine en phosphorylant la  $\beta$ -caténine<sup>69</sup> dans les cancers du sein et de la peau. GSK3 régulerait négativement la voie PI3k/Akt/mTor, impliquée dans de nombreux cancers, en phosphorylant la protéine TSC2<sup>70</sup>.

Avec ces deux fonctions contradictoires le rôle de GSK3 dans les différentes voies de signalisations cellulaires reste à éclaircir.

### 3) Implication dans la maladie d'Alzheimer

Il a été rapporté que l'isoforme GSK3 $\alpha$  est impliqué dans l'accumulation d'amyloïdes  $\beta$  par phosphorylation de protéines précurseurs d'amyloïdes. Ces protéines sont à l'origine de la production d'amyloïdes  $\beta$ <sup>71</sup> et la phosphorylation anormale de la protéine Tau<sup>72</sup> observée chez des patients atteints d'Alzheimer. Ces événements favorisent les dégénérescences neurofibrillaires et la formation de plaques séniles. Des niveaux anormalement élevés de GSK3 ont été relevés dans le cerveau de patients atteints d'Alzheimer et corrélés avec la mort de cellules neuronales<sup>73</sup>. La dérégulation de l'activité de GSK3 est ainsi liée à l'altération du système cholinergique, à la détérioration du transport des axones, à l'apoptose, à la perte synaptique et à l'inflammation néfaste au bon fonctionnement du système neuronal<sup>74</sup>.

---

(61) McCubrey, J. A.; Steelman, L. S.; Bertrand, F. E.; Davis, N. M.; Sokolosky, M.; Abrams, S. L.; Montalto, G.; D'Assoro, A. B.; Libra, M.; Nicoletti, F.; Maestro, R.; Basecke, J.; Rakus, D.; Gizak, A.; Demidenko, Z.; Cocco, L.; Martelli, A. M.; Cervello, M. GSK-3 as Potential Target for Therapeutic Intervention in Cancer. *Oncotarget* **2014**, *5* (10), 2881–2911.

(68) Zhang, M.; Zhang, J.; Chen, X.; Cho, S.-J.; Chen, X. Glycogen Synthase Kinase 3 Promotes p53 mRNA Translation via Phosphorylation of RNP1. *Genes Dev.* **2013**, *27* (20), 2246–2258.

(69) Farago, M.; Dominguez, I.; Landesman-Bollag, E.; Xu, X.; Rosner, A.; Cardiff, R. D.; Seldin, D. C. Kinase-Inactive Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$  Promotes Wnt Signaling and Mammary Tumorigenesis. *Cancer Res.* **2005**, *65* (13), 5792–5801.

(70) McCubrey, J. A.; Steelman, L. S.; Chappell, W. H.; Abrams, S. L.; Montalto, G.; Cervello, M.; Nicoletti, F.; Fagone, P.; Malaponte, G.; Mazzarino, M. C. Mutations and Deregulation of Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR Cascades Which Alter Therapy Response. *Oncotarget* **2012**, *3* (9), 954–987.

(71) Ryder, J.; Su, Y.; Ni, B. Akt/GSK3 $\beta$  Serine/threonine Kinases: Evidence for a Signalling Pathway Mediated by Familial Alzheimer's Disease Mutations. *Cell. Signal.* **2004**, *16* (2), 187–200.

(72) Hanger, D. P.; Hughes, K.; Woodgett, J. R.; Brion, J.-P.; Anderton, B. H. Glycogen Synthase Kinase-3 Induces Alzheimer's Disease-like Phosphorylation of Tau: Generation of Paired Helical Filament Epitopes and Neuronal Localisation of the Kinase. *Neurosci. Lett.* **1992**, *147* (1), 58–62.

(73) Chiu, C.-T.; Wang, Z.; Hunsberger, J. G.; Chuang, D.-M. Therapeutic Potential of Mood Stabilizers Lithium and Valproic Acid: Beyond Bipolar Disorder. *Pharmacol. Rev.* **2013**, *65* (1), 105–142.

(74) Llorens-Maritin, M.; Jurado, J.; Hernandez, F.; Avila, J. GSK-3 $\beta$ , a Pivotal Kinase in Alzheimer Disease. *Front. Mol. Neurosci.* **2014**, *7*.

#### 4) Implication dans la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson se traduit par la mort de neurones dopaminergiques et l'apparition de lésions sur les neurones composés de corps de Lewy ( $\alpha$ -synucléine et synphilin-1). L'une des origines de ces lésions est le dysfonctionnement des mitochondries. GSK3 serait impliquée dans l'apoptose des mitochondries en régulant positivement la protéine pro-apoptotique Bax<sup>75</sup> ainsi que dans la voie d'induction apoptotique déclenchée par l'ouverture de port de transition de perméabilité mitochondriale<sup>76</sup>. GSK3 phosphoryle également l' $\alpha$ -synucléine et contribue à l'augmentation du taux de cette protéine qui provoque des dysfonctionnements neuronaux<sup>77</sup>.

Cette kinase est également impliquée dans d'autres troubles neurologiques comme la maladie de Huntington<sup>78</sup>, la sclérose latérale amyotrophique<sup>79</sup> et les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles<sup>80</sup>.

Comme GSK3 est une kinase pléiotropique, de nombreuses autres maladies sont liées au dysfonctionnement de cette kinase comme le diabète non insulino-dépendant, les maladies inflammatoires et cardiaques.

### c. DYRK1A

#### 1) Présentation

La kinase DYRK1A appartient à la famille des kinases DYRK (dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase) initialement décrite comme des régulateurs clés de la croissance et la différenciation cellulaire chez la drosophile et des levures<sup>81</sup>. La kinase humaine DYRK1A a été découverte comme étant le produit d'un gène situé dans la région critique du syndrome de Down sur le chromosome 21. En raison de la surexpression de DYRK1A chez des patients atteints de la trisomie 21, la contribution de cette kinase a été

---

(75) Tan, J.; Zhuang, L.; Leong, H.-S.; Iyer, N. G.; Liu, E. T.; Yu, Q. Pharmacologic Modulation of Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$  Promotes p53-Dependent Apoptosis through a Direct Bax-Mediated Mitochondrial Pathway in Colorectal Cancer Cells. *Cancer Res.* **2005**, *65* (19), 9012–9020.

(76) Li, D.-W.; Liu, Z.-Q.; Wei-Chen; Min-Yao; Li, G.-R. Association of Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$  With Parkinson's Disease (Review). *Mol. Med. Rep.* **2014**, *9* (6), 2043–2050.

(77) Kozikowski, A. P.; Gaisina, I. N.; Petukhov, P. A.; Sridhar, J.; King, L. T.; Blond, S. Y.; Duka, T.; Rusnak, M.; Sidhu, A. Highly Potent and Specific GSK-3 $\beta$  Inhibitors That Block Tau Phosphorylation and Decrease Alpha-Synuclein Protein Expression in a Cellular Model of Parkinson's Disease. *ChemMedChem* **2006**, *1* (2), 256–266.

(78) Carmichael, J.; Sugars, K. L.; Bao, Y. P.; Rubinsztein, D. C. Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$  Inhibitors Prevent Cellular Polyglutamine Toxicity Caused by the Huntington's Disease Mutation. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277* (37), 33791–33798.

(79) Yang, W.; Leystra-Lantz, C.; Strong, M. J. Upregulation of GSK3 $\beta$  Expression in Frontal and Temporal Cortex in ALS with Cognitive Impairment (ALSci). *Brain Res.* **2008**, *1196*, 131–139.

(80) Perez, M.; Rojo, A.; Wandosell, F.; Diaz-Nido, J.; Avila, J. Prion Peptide Induces Neuronal Cell Death through a Pathway Involving Glycogen Synthase Kinase 3. *Biochem J* **2003**, *372*, 129–136.

(81) Becker, W.; Joost, H.-G. Structural and Functional Characteristics of Dyrk, a Novel Subfamily of Protein Kinases with Dual Specificity. *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **1998**, *62*, 1–17.

amplement étudiée<sup>82</sup>. Elle est activée par l'autophosphorylation d'un résidu tyrosine au niveau de la boucle d'activation. Cette activation constitutive est opérée lors de la production de la protéine<sup>83</sup>.

### 2) Implication dans les cancers

Des études ont montré que la kinase DYRK1A est un régulateur négatif du cycle cellulaire. En régulant positivement la protéine DREAM qui favorise l'entrée en quiescence et en sénescence des cellules, DYRK1A aurait un rôle suppresseur de tumeur<sup>84</sup>. DYRK1A limiterait également la croissance de cellules tumorales épithéliales et lymphoïdes<sup>85</sup>. Il a également été montré que l'inhibition de DYRK1A dans le cas de glioblastomes favorise la dégradation des kinases membranaires EGFR et réduit la taille des tumeurs<sup>86</sup>.

En revanche dans le contexte pathologique de la trisomie 21, DYRK1A aurait un rôle d'oncoprotéine en inhibant la voie de signalisation NFAT. L'inhibition de cette voie, aussi observée pour GSK3 et CK1, favorise la formation de tumeurs malignes de mégacaryocytes<sup>87</sup>.

Cette kinase est également impliquée dans les mécanismes de résistances des cellules tumorales aux signaux pro-apoptotiques et plusieurs voies de signalisation stimulant la division et la survie cellulaire<sup>88</sup>.

Ainsi le caractère suppresseur de tumeur ou oncoprotéique de DYRK1A dépend de l'environnement dans la quelle elle se trouve.

### 3) Implication dans les pathologies neurodégénératives

Il a été observé que la kinase DYRK1A est surexprimée chez des patients atteints d'Alzheimer ou de la maladie de Pick<sup>89</sup>. Cette kinase phosphoryle la protéine Tau provoquant

---

(82) Park, J.; Song, W.-J.; Chung, K. C. Function and Regulation of Dyrk1A: Towards Understanding Down Syndrome. *Cell. Mol. Life Sci.* **2009**, *66* (20), 3235–3240.

(83) Becker, W.; Sippl, W. Activation, Regulation, and Inhibition of DYRK1A. *FEBS J.* **2011**, *278* (2), 246–256.

(84) Litovchick, L.; Florens, L. A.; Swanson, S. K.; Washburn, M. P.; DeCaprio, J. A. DYRK1A Protein Kinase Promotes Quiescence and Senescence through DREAM Complex Assembly. *Genes Dev.* **2011**, *25* (8), 801–813.

(85) Malinge, S.; Bliss-Moreau, M.; Kirsammer, G.; Diebold, L.; Chlon, T.; Gurbuxani, S.; Crispino, J. D. Increased Dosage of the Chromosome 21 Ortholog Dyrk1a Promotes Megakaryoblastic Leukemia in a Murine Model of Down Syndrome. *J. Clin. Invest.* **2012**, *122* (3), 948–962.

(86) Pozo, N.; Zahonero, C.; Fernandez, P.; Linares, J. M.; Ayuso, A.; Hagiwara, M.; Perez, A.; Ricoy, J. R.; Hernandez-Lain, A.; Sepulveda, J. M.; Sanchez-Gomez, P. Inhibition of DYRK1A Destabilizes EGFR and Reduces EGFR-Dependent Glioblastoma Growth. *J. Clin. Invest.* **2013**, *123* (6), 2475–2487.

(87) Birger, Y.; Izraeli, S. DYRK1A in Down Syndrome: An Oncogene or Tumor Suppressor? *J. Clin. Invest.* **2012**, *122* (3), 807–810.

(88) Ionescu, A.; Dufrasne, F.; Gelbcke, M.; Jabin, I.; Kiss, R.; Lamoral-Theys, D. DYRK1A Kinase Inhibitors with Emphasis on Cancer. *Mini Rev. Med. Chem.* **2012**, *12* (13), 1315–1329.

(89) Ferrer, I.; Barrachina, M.; Puig, B.; Martinez de Lagran, M.; Martí, E.; Avila, J.; Dierssen, M. Constitutive Dyrk1A Is Abnormally Expressed in Alzheimer Disease, Down Syndrome, Pick Disease, and Related Transgenic Models. *Neurobiol. Dis.* **2005**, *20* (2), 392–400.

la formation d'agrégats observée lors de la maladie d'Alzheimer<sup>90</sup>. Il existe également un lien entre la suractivité de DYRK1A et la formation d'amyloïdes  $\beta$ <sup>91</sup>. La formation d'agrégats d' $\alpha$ -synucléines et la fibrillation dans les corps de Lewy observées dans la maladie de Parkinson sont également favorisées par la kinase DYRK1A. La multitude de substrats phosphorylés par DYRK1A combinée à la dérégulation de celle-ci peut ainsi conduire à la dégénération, la perte des neurones et la démence<sup>92</sup>.

#### ***d. CK1***

##### ***1) Présentation***

Les CK1 sont une famille de kinases pléiotropiques qui jouent un rôle majeur dans de nombreux processus cellulaires. Sept gènes distincts codent pour les différents isoformes de cette kinase :  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma 1$ ,  $\gamma 2$ ,  $\gamma 3$ ,  $\delta$ , et  $\epsilon$ . Ces différents isoformes sont impliqués dans des processus de réparation de l'ADN, de prolifération, de différenciation et de survie cellulaire. CK1 est capable d'altérer l'activité de kinases clés de voies de transduction et de signalisation.

##### ***2) Implication dans la cancérogenèse***

Des mutations ou des aberrations dans l'expression de cette kinase sont fréquemment reportées dans les cancers du rein, du sein, des voies orales, du pancréas, des ovaires, de choriocarcinome et d'adénocarcinome<sup>93</sup>. La voie de signalisation cellulaire Wnt impliquée dans la migration, la prolifération et la différenciation est régulée positivement par différents isoformes de CK1<sup>94</sup>, en collaboration avec GSK3. Suite à des mutations ou des dérégulations, la voie de signalisation cellulaire Hedgehog est associée à la cancérogenèse et également stimulée par CK1<sup>95</sup>. La protéine p53, suppresseur de tumeur, est dégradée par MDM2. Or, il a été montré qu'en phosphorylant MDM2, CK1 contribue à la dégradation de p53 et à la cancérogenèse<sup>96</sup>.

---

(90) Liu, F.; Liang, Z.; Wegiel, J.; Hwang, Y.-W.; Iqbal, K.; Grundke-Iqbal, I.; Ramakrishna, N.; Gong, C.-X. Overexpression of Dyrk1A Contributes to Neurofibrillary Degeneration in Down Syndrome. *FASEB J.* **2008**, *22* (9), 3224–3233.

(91) Ryoo, S.-R.; Cho, H.-J.; Lee, H.-W.; Jeong, H. K.; Radnaabazar, C.; Kim, Y.-S.; Kim, M.-J.; Son, M.-Y.; Seo, H.; Chung, S.-H. Dual-Specificity Tyrosine (Y)-Phosphorylation Regulated Kinase 1A-Mediated Phosphorylation of Amyloid Precursor Protein: Evidence for a Functional Link between Down Syndrome and Alzheimer's Disease. *J. Neurochem.* **2008**, *104* (5), 1333–1344.

(92) Wegiel, J.; Gong, C.-X.; Hwang, Y.-W. The Role of DYRK1A in Neurodegenerative Diseases. *FEBS J.* **2011**, *278* (2), 236–245.

(93) Knippschild, U.; Kruger, M.; Richter, J.; Xu, P.; Garcia-Reyes, B.; Peifer, C.; Halekotte, J.; Bakulev, V.; Bischof, J. The CK1 Family: Contribution to Cellular Stress Response and Its Role in Carcinogenesis. *Front. Oncol.* **2014**, *4*.

(94) Peters, J. M.; McKay, R. M.; McKay, J. P.; Graff, J. M. Casein Kinase I Transduces Wnt Signals. *Nature* **1999**, *401* (6751), 345–350.

(95) Chen, Y.; Sasai, N.; Ma, G.; Yue, T.; Jia, J.; Briscoe, J.; Jiang, J. Sonic Hedgehog Dependent Phosphorylation by CK1 $\alpha$  and GRK2 Is Required for Ciliary Accumulation and Activation of Smoothened. *PLoS Biol* **2011**, *9* (6), e1001083.

(96) Huart, A.-S.; MacLaine, N. J.; Narayan, V.; Hupp, T. R. Exploiting the MDM2-CK1 $\alpha$  Protein-Protein Interface to Develop Novel Biologics That Induce UBL-Kinase-Modification and Inhibit Cell Growth. *PLoS One* **2012**, *7* (8), e43391.

### 3) Implication dans les maladies neurodégénératives

CK1 est également impliquée dans les pathologies neuronales comme Alzheimer, Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique. Des études ont montré que CK1 régule la transmission synaptique glutaminergique par les récepteurs NMDA qui sont impliqués dans de multiples fonctions cérébrales<sup>97</sup>. L'isoforme CK1 $\delta$  est surexprimé chez des patients atteints d'Alzheimer<sup>98</sup>. En collaboration avec GSK3, cet isoforme de CK1 phosphoryle de plus la protéine Tau impliquée dans plusieurs pathologie neurodégénératives<sup>99</sup>. L'isoforme CK1 $\epsilon$  est associé à l'augmentation de la production d'amyloïdes  $\beta$ <sup>100</sup>. Les  $\alpha$ -synucléines qui sont les constituants majeurs des corps de Lewy, marqueurs de la maladie de Parkinson, sont phosphorylées par CK1 révélant un rôle de cette kinase dans cette maladie<sup>101</sup>.

#### e. CLK1

Les CLKs (Cdc2-like kinase) sont des kinases à double spécificité appartenant à la grande famille de CMGC (CDK, MAPK, GSK et CDK-like). Les CLKs sont composés de quatre membres CLK 1,2,3 et 4. La kinase CLK1 est notamment impliquée dans l'épissage génétique de l'ARN en phosphorylant les facteurs d'épissage riches en arginines et en sérines (protéines SR). Ces kinases sont également associées aux pathologies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer en phosphorylant les résidus sérine des protéines SR<sup>102</sup>. Des études ont également montré que CLK1 régule le facteur d'épissage SPF45 qui est surexprimé dans plusieurs cancers et impliqué dans l'invasion et la migration cellulaire<sup>103</sup>.

---

(97) Chergui, K.; Svenningsson, P.; Greengard, P. Physiological Role for Casein Kinase 1 in Glutamatergic Synaptic Transmission. *J. Neurosci.* **2005**, *25* (28), 6601–6609.

(98) Yasojima, K.; Kuret, J.; DeMaggio, A. J.; McGeer, E.; McGeer, P. L. Casein Kinase 1 Delta mRNA Is Upregulated in Alzheimer Disease Brain. *Brain Res.* **2000**, *865* (1), 116–120.

(99) Schwab, C.; DeMaggio, A. J.; Ghoshal, N.; Binder, L. I.; Kuret, J.; McGeer, P. L. Casein Kinase 1 Delta Is Associated with Pathological Accumulation of Tau in Several Neurodegenerative Diseases. *Neurobiol. Aging* **2000**, *21* (4), 503–510.

(100) Flajolet, M.; He, G.; Heiman, M.; Lin, A.; Nairn, A. C.; Greengard, P. Regulation of Alzheimer's Disease Amyloid-Beta Formation by Casein Kinase I. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2007**, *104* (10), 4159–4164.

(101) Okochi, M.; Walter, J.; Koyama, A.; Nakajo, S.; Baba, M.; Iwatsubo, T.; Meijer, L.; Kahle, P. J.; Haass, C. Constitutive Phosphorylation of the Parkinson's Disease Associated Alpha-Synuclein. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275* (1), 390–397.

(102) Jain, P.; Karthikeyan, C.; Hari Narayana Moorthy, N. S.; Kumar Waiker, D.; Kumar Jain, A.; Trivedi, P. Human CDC2-Like Kinase 1 (CLK1): A Novel Target for Alzheimer's Disease. *Curr. Drug Targets* **2014**, *15* (5), 539–550.

(103) Liu, Y.; Conaway, L.; Rutherford Bethard, J.; Al-Ayoubi, A. M.; Thompson Bradley, A.; Zheng, H.; Weed, S. A.; Eblen, S. T. Phosphorylation of the Alternative mRNA Splicing Factor 45 (SPF45) by Clk1 Regulates Its Splice Site Utilization, Cell Migration and Invasion. *Nucleic Acids Res.* **2013**, *41* (9), 4949–4962.

## II. INHIBITEURS DE KINASES

### i. Introduction

L'un des moyens envisagés pour traiter ces troubles associés aux kinases consiste à rétablir l'équilibre au sein des cellules affectées. Pour cela l'activité anormale de ces kinases peut être régulée en inhibant l'activité catalytique de celles-ci.

Comme les kinases utilisent l'ATP comme agent de phosphorylation, elles possèdent une poche dédiée à ce cofacteur à proximité de laquelle se trouve une poche où s'insérera le substrat à phosphoryler. En théorie, les deux poches peuvent être utilisées pour inhiber l'activité de la kinase mais les meilleurs résultats ont été obtenus en bloquant l'accès de la poche à ATP. Bien que l'ATP soit commun à toutes les kinases, les problèmes de sélectivité sont limités par le fait que chaque kinase présente une poche à ATP qui lui est spécifique avec son propre enchaînement d'acides aminés. Le site actif de ces kinases possède ainsi plusieurs régions importantes pour établir des interactions avec les inhibiteurs qui sont la poche hydrophobe, un résidu gardien à l'entrée de cette poche et la région charnière qui lie les deux lobes de la kinase.

#### Caractéristiques des inhibiteurs de kinases

La majorité des inhibiteurs de kinases sont des petites molécules essentiellement pour des raisons pharmacologiques à savoir la bonne biodisponibilité de la molécule et sa capacité à atteindre ses cibles intracellulaires (capacité à pénétrer les membranes). Ces petites molécules ont en commun des fonctions donneuses et accepteuses de liaisons hydrogène ainsi que des groupements hydrophobes comme des cycles aromatiques qui leur permettent d'établir des interactions avec leurs cibles.

#### Utilisation d'inhibiteurs de kinases comme médicament

Les caractéristiques du site actif des kinases sont ainsi exploitées pour le développement d'inhibiteurs sélectifs. Initiés lors de la deuxième moitié du siècle dernier, ces travaux ont abouti en 1999 à la première autorisation de mise sur le marché de la Rapamycine. Ce macrolide cible la kinase mTor et est utilisé comme immunodépresseur lors de transplantations rénales. L'Imatinib, développé par les laboratoires Novartis, est la première petite molécule inhibitrice de kinase à avoir reçu l'approbation de la FDA pour traiter

certaines leucémies et tumeurs stromales gastro-intestinales. Cette molécule agit en inhibant les kinases Bcr-abl, kit et PDGFR. Au total, 26 inhibiteurs ont obtenu une autorisation de la FDA avec une augmentation ces dernières années. La très grande majorité est indiquée pour le traitement de cancers. Actuellement, une centaine de petites molécules inhibitrices de kinases sont en essais cliniques<sup>1</sup>.

## ii. Inhibiteurs de CDK5, CK1, CLK1, GSK3 et DYRK1A

Les cinq kinases CDK5, CK1, CLK1, GSK3 et DYRK1A ont un lien de parenté relativement étroit. Il est ainsi difficile d'identifier des inhibiteurs sélectifs pour l'une ou l'autre de ces kinases. Bien souvent ces inhibiteurs sont actifs sur plusieurs de ces kinases avec des sélectivités plus ou moins importantes.

De plus, en raison de la conservation des aminoacides le long de la poche de liaison à l'ATP des kinases de la famille des CDKs, les inhibiteurs de CDK5 inhibent généralement les CDK1 et 2. Les séquences peptidiques de ces kinases présentent en effet de nombreuses similitudes<sup>104,105</sup>. Plusieurs inhibiteurs de CDKs sont actuellement en essais cliniques. Cependant, ces composés ont été retenus pour leur activité antiproliférative et donc leurs activités sur les CDK1 et 2 plutôt que pour leur pouvoir inhibiteur de CDK5.

La famille des CLK est relativement conservée par rapport à la famille des kinases DYRK. De nombreux inhibiteurs de CLK sont ainsi actifs sur les kinases DYRK<sup>102</sup>.

### 1. Roscovitine et dérivés

#### La roscovitine

La roscovitine (Figure 6) inhibe sélectivement les kinases cdc2, CDK2 et CDK5 avec des IC50 respectives de 0.65, 0.7 et 0.16  $\mu$ M et présente une activité antiproliférative sur des lignées de cellules cancéreuses avec une IC50 moyenne de 16  $\mu$ M. Elle présente également une légère affinité pour les kinases CK1 $\alpha$  et  $\delta$  ainsi que pour DYRK1A avec des IC50 de

---

(1) Zhang, J.; Yang, P. L.; Gray, N. S. Targeting Cancer with Small Molecule Kinase Inhibitors. *Nat. Rev. Cancer* **2009**, *9* (1), 28–39.  
(102) Jain, P.; Karthikeyan, C.; Hari Narayana Moorthy, N. S.; Kumar Waiker, D.; Kumar Jain, A.; Trivedi, P. Human CDC2-Like Kinase 1 (CLK1): A Novel Target for Alzheimer's Disease. *Curr. Drug Targets* **2014**, *15* (5), 539–550.  
(104) Knockaert, M.; Greengard, P.; Meijer, L. Pharmacological Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases. *Trends Pharmacol. Sci.* **2002**, *23* (9), 417–425.  
(105) Meyerson, M.; Enders, G. H.; Wu, C. L.; Su, L. K.; Gorka, C.; Nelson, C.; Harlow, E.; Tsai, L. H. A Family of Human cdc2-Related Protein Kinases. *EMBO J.* **1992**, *11* (8), 2909–2917.

l'ordre du micromolaire. Cet inhibiteur de la famille des purines provoque un arrêt du cycle cellulaire à la transition des phases G2/M (accumulation de cellules en G2) mais aussi en G1 induisant l'apoptose<sup>106</sup>. La roscovitine est en cours d'essais cliniques de phase II pour la maladie de Cushing et a atteint les essais cliniques de phase II pour le cancer du poumon à petites cellules. Ce dérivé de la purine a été co-cristallisé avec le complexe CDK5/p25 révélant que cette kinase a une meilleure affinité pour le stéréoisomère (*R*) de la roscovitine. Elle interagit avec CDK5 en compétition avec l'ATP par l'intermédiaire de deux interactions hydrogènes avec des résidus de la région charnière et une interaction hydrogène supplémentaire par l'intermédiaire de l'hydroxyle<sup>107</sup>.

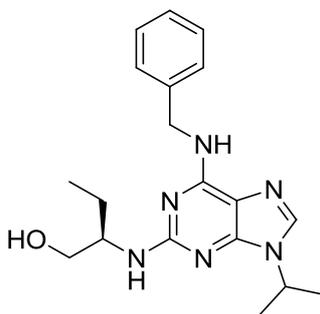


Figure 6: la roscovitine.

#### Dérivés de la roscovitine inhibiteurs de CDK5

Un dérivé de la roscovitine, le purvalanol A (Figure 7), s'est avéré actif vis-à-vis des kinases DYRK1A et CDKs avec des IC50 submicromolaires<sup>108</sup>. Par la suite, plusieurs analogues du purvalanol A où le phényle a été remplacé par diverses azines (pyridazine, pyridine) ont montré un profil d'inhibition différent (Figure 7). Ces dérivés sont notamment actifs sur la kinase CDK5 avec une IC50 de 20 nM et sélectif par rapport à CK1 et DYRK1A (IC50 = 300 nM). Ces composés présentent une activité antiproliférative significative avec une IC50 de l'ordre de 5 µM. Les études de modélisation moléculaire montrent que ces dérivés aminoaryliques forment une nouvelle interaction avec CDK5 par rapport à ce qui avait été observé avec la roscovitine par l'intermédiaire de l'azote de la pyridine ou de la pyridazine<sup>109</sup>.

(106) Meijer, L.; Borgne, A.; Mulner, O.; Chong, J. P.; Blow, J. J.; Inagaki, N.; Inagaki, M.; Delcros, J. G.; Moulinoux, J. P. Biochemical and Cellular Effects of Roscovitine, a Potent and Selective Inhibitor of the Cyclin-Dependent Kinases cdc2, cdk2 and cdk5. *Eur. J. Biochem. FEBS* **1997**, *243* (1-2), 527–536.

(107) Mapelli, M.; Massimiliano, L.; Crovace, C.; Seeliger, M. A.; Tsai, L.-H.; Meijer, L.; Musacchio, A. Mechanism of CDK5/p25 Binding by CDK Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (3), 671–679.

(108) Bain, J.; McLauchlan, H.; Elliott, M.; Cohen, P. The Specificities of Protein Kinase Inhibitors: An Update. *Biochem. J.* **2003**, *371* (Pt 1), 199–204.

(109) Demange, L.; Abdellah, F. N.; Lozach, O.; Ferandin, Y.; Gresh, N.; Meijer, L.; Galons, H. Potent Inhibitors of CDK5 Derived from Roscovitine: Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Modelling. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (1), 125–131.

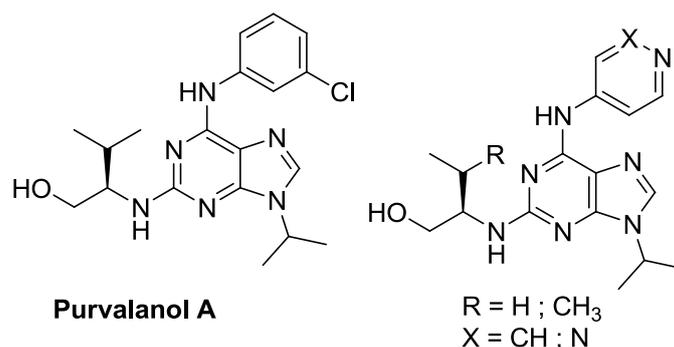


Figure 7: dérivés de la roscovitine inhibiteurs de CDK5.

Dérivés de la roscovitine inhibiteurs de CK1

Le DRF-53 (Figure 8) est une purine dérivée de la roscovitine où le benzyle de cette dernière a été remplacé par une phénylpyridine. Cette modification améliore l'activité de cette série sur les kinases CK1 et CDK5 avec des IC<sub>50</sub> respectifs de 10 et 80 nM pour la purine DRF-53. En remplaçant le phénylpyridine par un phénylpyrimidine (Figure 8), une sélectivité peut être conférée à ces dérivés de purines. Dans ce cas, le composé inhibe sélectivement CK1 par rapport à CDK5 et CLK1<sup>110</sup>.

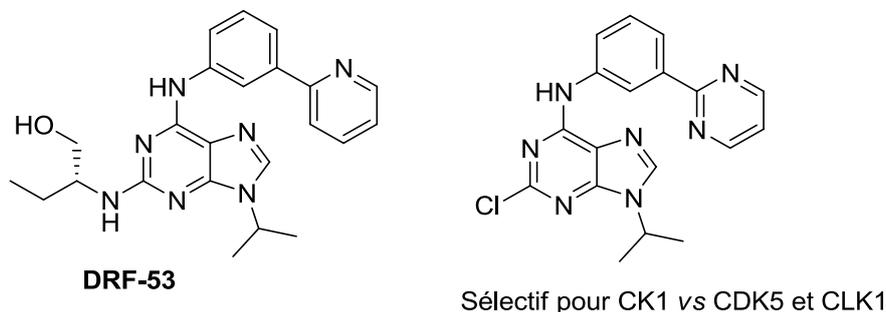


Figure 8: dérivés de la roscovitine inhibiteurs de CK1.

(110) Demange, L.; Lozach, O.; Ferandin, Y.; Hoang, N. T.; Meijer, L.; Galons, H. Synthesis and Evaluation of New Potent Inhibitors of CK1 and CDK5, Two Kinases Involved in Alzheimer's Disease. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22 (7), 3247–3258.

## 2. Imidazoles

### Inhibiteurs de CDK5

Plusieurs imidazoles sont actifs sur les kinases CDKs. Aussi, en exploitant de subtiles différences entre les sites actifs de CDK2 et CDK5, une série de 4-aminoimidazoles a montré une sélectivité 30 fois supérieure pour CDK5 vis-à-vis de CDK2 pour le meilleur des composés (Figure 9). Ce dernier présente une forte affinité pour CDK5 avec une IC<sub>50</sub> de 6 nM<sup>111</sup>. Cette série de composés présente un intérêt dans le contexte du traitement de la maladie d'Alzheimer en inhibant légèrement l'activité de la kinase GSK3 $\beta$ <sup>112</sup>.

L'hyménialdisine (Figure 9) est un imidazole d'origine naturel extrait d'éponges marines. Il inhibe à la fois CDK5 et GSK3 $\beta$  bloquant ainsi la phosphorylation de la protéine Tau<sup>113</sup>.

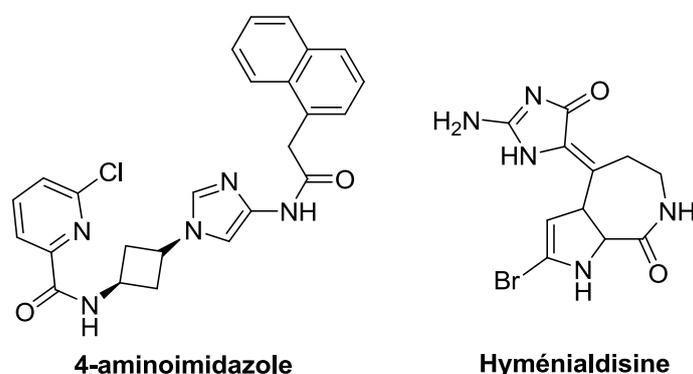


Figure 9: imidazoles inhibiteurs de CDK.

### Inhibiteurs de CK1

Plusieurs dérivés d'imidazoles ont montré de bonnes activité pour la kinase CK1.

Notamment le D4476 (Figure 10) qui est un inhibiteur compétitif de l'ATP de CK1 avec une bonne sélectivité pour cette kinase. Grâce à une bonne pénétration cellulaire et une activité inhibitrice de CK1 *in cellulo* de 0.3  $\mu$ M, ce composé est utilisé pour déterminer l'implication de CK1 dans différents processus cellulaires ou des pathologies comme la leichmaniose<sup>114</sup>.

(111) Rath, S. L.; Senapati, S. Molecular Basis of Differential Selectivity of Cyclobutyl-Substituted Imidazole Inhibitors against CDKs: Insights for Rational Drug Design. *PLoS ONE* **2013**, *8* (9), e73836.

(112) Helal, C. J.; Kang, Z.; Lucas, J. C.; Gant, T.; Ahlijanian, M. K.; Schachter, J. B.; Richter, K. E. G.; Cook, J. M.; Menniti, F. S.; Kelly, K.; Mente, S.; Pandit, J.; Hosea, N. Potent and Cellularly Active 4-Aminoimidazole Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinase 5/p25 for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19* (19), 5703–5707.

(113) Meijer, L.; Thunnissen, A. M.; White, A. W.; Garnier, M.; Nikolic, M.; Tsai, L. H.; Walter, J.; Cleverley, K. E.; Salinas, P. C.; Wu, Y. Z.; Biernat, J.; Mandelkow, E. M.; Kim, S. H.; Pettit, G. R. Inhibition of Cyclin-Dependent Kinases, GSK-3 $\beta$  and CK1 by Hymenialdisine, a Marine Sponge Constituent. *Chem. Biol.* **2000**, *7* (1), 51–63.

(114) Rena, G.; Bain, J.; Elliott, M.; Cohen, P. D4476, a Cell-Permeant Inhibitor of CK1, Suppresses the Site-Specific Phosphorylation and Nuclear Exclusion of FOXO1a. *EMBO Rep.* **2004**, *5* (1), 60–65.

Le PF-670 (Figure 10) est un inhibiteur des isoformes CK1 $\delta$  et  $\epsilon$  (IC<sub>50</sub> de 13 et 80 nM). Il altère l'activité de CK1 $\delta$  et  $\epsilon$  dans le rythme circadien des cellules avec des IC<sub>50</sub> de l'ordre 100nM<sup>115</sup>.

Une série de dérivés difluoro-dioxolo-benzoimidazol-benzamides a également montré une bonne affinité pour les isoformes  $\delta$  et  $\epsilon$  de CK1. Le meilleur de ces composés (Figure 10) inhibe les deux isoformes avec des IC<sub>50</sub> de l'ordre de 20 nM et présente des activités antiprolifératives sur diverses lignées de cellules cancéreuses<sup>116</sup>.

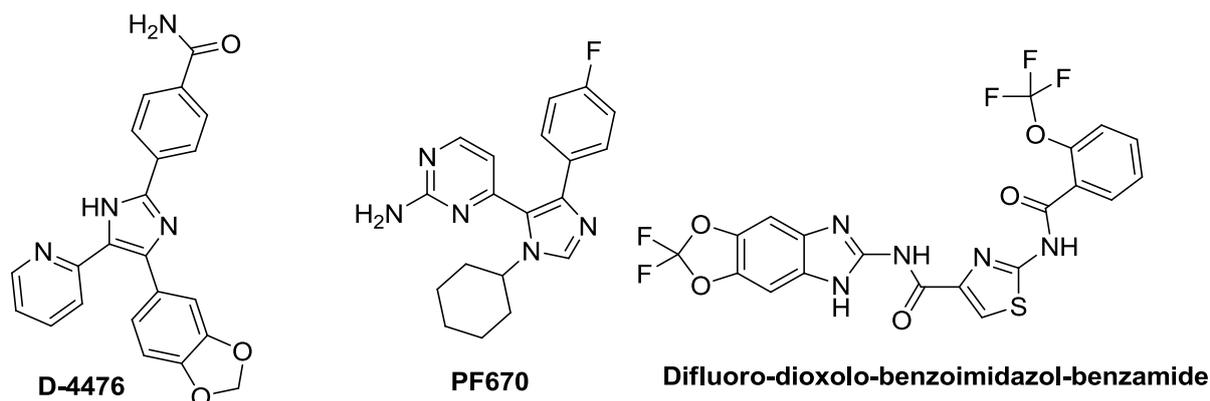


Figure 10: imidazoles inhibiteurs de CK1.

#### Inhibiteurs de CLK1 et DYRK1A

La leucétine L<sub>41</sub>, (Figure 11), un imidazole inspiré d'un produit naturel, inhibe les kinases CLK1 et DYRK1A avec des IC<sub>50</sub> de l'ordre de 30 nM<sup>117</sup>.

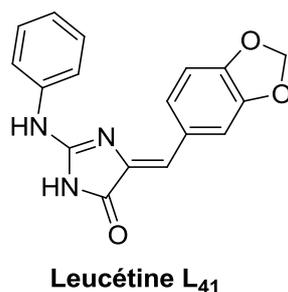


Figure 11 : imidazoles inhibiteurs de CLK1 et DYRK1A.

(115) Bryant, C. D.; Graham, M. E.; Distler, M. G.; Munoz, M. B.; Li, D.; Vezina, P.; Sokoloff, G.; Palmer, A. A. A Role for Casein Kinase 1 Epsilon in the Locomotor Stimulant Response to Methamphetamine. *Psychopharmacology (Berl.)* **2009**, *203* (4), 703–711.

(116) Richter, J.; Bischof, J.; Zaja, M.; Kohlhof, H.; Othersen, O.; Vitt, D.; Alscher, V.; Pospiech, L.; Garcia-Reyes, B.; Berg, S.; Leban, J.; Knippschild, U. Difluoro-Dioxolo-Benzoimidazol-Benzamides As Potent Inhibitors of CK1 $\delta$  and  $\epsilon$  with Nanomolar Inhibitory Activity on Cancer Cell Proliferation. *J. Med. Chem.* **2014**.

(117) 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. Leucettines, a Class of Potent Inhibitors of cdc2-like Kinases and Dual Specificity, Tyrosine Phosphorylation Regulated Kinases Derived from the Marine Sponge Leucettamine B: Modulation of Alternative Pre-RNA Splicing. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (12), 4172–4186.

### 3. Pyrazoles

#### Inhibiteurs de CDK5

Le dinaciclib (Figure 12) est un inhibiteur des kinases CDK1, 2, 5 et 9 de la famille des pyrazolopyrimidines avec respectivement des IC50 comprises entre 1 et 4 nM. Ce composé est fortement sélectif pour la famille des CDKs. Sur différentes lignées de cellules cancéreuses, le dinaciclib a montré de fortes activités antiprolifératives avec des IC50 de 6 à 17 nM<sup>118</sup>. Il est entré en essai clinique pour différents cancers et est actuellement en phase 3 pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique.

Le PHA-793887 (Figure 12) est un autre pyrazole inhibiteur sélectif des kinases CDK5, 2, 7 et 1 avec des IC50 de 5 à 60 nM et des activités antiprolifératives sub-nanomolaires sur plusieurs lignées de cellules cancéreuses. Conformément aux résultats obtenus avec les inhibiteurs de CDKs, PHA-793887 induit un arrêt du cycle cellulaire aux transitions G2/M et G1/S<sup>119</sup>. Les essais cliniques de ce pyrrolopyrazole pour des patients présentant des tumeurs solides avancées ont été stoppés en phase I.

#### Inhibiteur de CK1

Le PF-480 (Figure 12) est un inhibiteur sélectif de l'isoforme CK1ε avec un IC50 de 32 nM. Il est 20 fois plus sélectif pour l'isoforme ε que pour son homologue structurel, l'isoforme δ<sup>120</sup>.

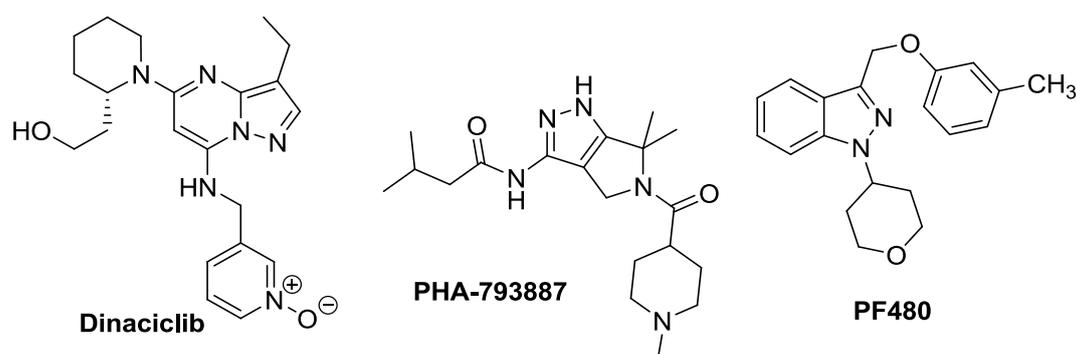


Figure 12: pyrazoles inhibiteurs de kinsases.

(118) Parry, D.; Guzi, T.; Shanahan, F.; Davis, N.; Prabhavalkar, D.; Wiswell, D.; Seghezzi, W.; Paruch, K.; Dwyer, M. P.; Doll, R.; Nomeir, A.; Windsor, W.; Fischmann, T.; Wang, Y.; Oft, M.; Chen, T.; Kirschmeier, P.; Lees, E. M. Dinaciclib (SCH 727965), a Novel and Potent Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor. *Mol. Cancer Ther.* **2010**, *9* (8), 2344–2353.

(119) Brasca, M. G.; Albanese, C.; Alzani, R.; Amici, R.; Avanzi, N.; Ballinari, D.; Bischoff, J.; Borghi, D.; Casale, E.; Croci, V.; Fiorentini, F.; Isacchi, A.; Mercurio, C.; Nesi, M.; Orsini, P.; Pastori, W.; Pesenti, E.; Pevarello, P.; Roussel, P.; Varasi, M.; Volpi, D.; Vulpetti, A.; Ciomei, M. Optimization of 6,6-Dimethyl pyrrolo[3,4-C]pyrazoles: Identification of PHA-793887, a Potent CDK Inhibitor Suitable for Intravenous Dosing. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18* (5), 1844–1853.

(120) Long, A. M.; Zhao, H.; Huang, X. Structural Basis for the Potent and Selective Inhibition of Casein Kinase 1 Epsilon. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (22), 10307–10311.

## 4. Thiazoles

### Inhibiteurs de CDK5 et GSK3

Le benzothiazol-2-yl-thiophène-2-sulfonamide (*Figure 13*) s'est avéré sélectif pour CDK5 vis-à-vis de CDK2 et GSK3 $\beta$ . Il forme une interaction inédite avec le site actif de CDK5 par l'intermédiaire de l'azote du thiazole qui interagit avec deux résidus de la région charnière *via* une molécule d'eau. Ce composé a cependant une IC50 relativement élevée de 6  $\mu$ M<sup>121</sup>.

Une série de 2-aminothiazoles a montré de bonnes activités pour les kinases CDK5 et CDK2. Parmi ceux-ci, le LDN-193594 (*Figure 13*) présente des IC50 de l'ordre de 30 nM sur ces deux kinases. Ce diaminothiazole stable vis-à-vis de la métabolisation des microsomes présente également une affinité importante pour la kinase GSK3 $\beta$  avec une IC50 de 60 nM<sup>122</sup>. Le LDN-193594 a également montré de bons résultats sur des modèles de souris présentant des tauopathies avec peu de toxicité et le recouvrement de la mémoire dans certaines conditions (« fear conditioning »)<sup>123</sup>.

Le thiazole AR-A014418 (*Figure 13*) empêche la phosphorylation de Tau en inhibant sélectivement GSK3 (104 nM) et protège les cellules neuronales de l'apoptose<sup>124</sup>. Il présente également une activité antiproliférative envers des cellules de neuroblastomes en bloquant la phosphorylation de GSK3 $\alpha$  au sein des cellules<sup>125</sup>. Ce composé a montré une sélectivité 100 fois supérieure pour GSK3 vis-à-vis des deux kinases CDK2 et 5 en raison de résidus défavorables aux interactions avec le thiazole au sein de la poche de CDK2 et 5 et grâce à une meilleure interaction du groupement nitro avec GSK3<sup>124</sup>.

---

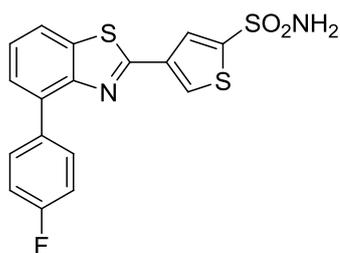
(121) Malmström, J.; Viklund, J.; Slivo, C.; Costa, A.; Maudet, M.; Sandelin, C.; Hiller, G.; Olsson, L.-L.; Aagaard, A.; Geschwindner, S.; Xue, Y.; Vasänge, M. Synthesis and Structure-Activity Relationship of 4-(1,3-Benzothiazol-2-Yl)-Thiophene-2-Sulfonamides as Cyclin-Dependent Kinase 5 (cdk5)/p25 Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (18), 5919–5923.

(122) Laha, J. K.; Zhang, X.; Qiao, L.; Liu, M.; Chatterjee, S.; Robinson, S.; Kosik, K. S.; Cuny, G. D. Structure-activity Relationship Study of 2,4-Diaminothiazoles as Cdk5/p25 Kinase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (7), 2098–2101.

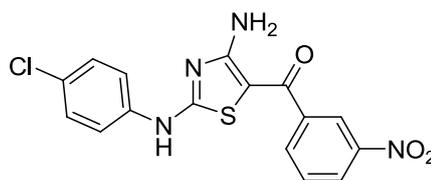
(123) Zhang, X.; Hernandez, I.; Rei, D.; Mair, W.; Laha, J. K.; Cornwell, M. E.; Cuny, G. D.; Tsai, L.-H.; Steen, J. A. J.; Kosik, K. S. Diaminothiazoles Modify Tau Phosphorylation and Improve the Tauopathy in Mouse Models. *J. Biol. Chem.* **2013**, *288* (30), 22042–22056.

(124) Bhat, R.; Xue, Y.; Berg, S.; Hellberg, S.; Örmö, M.; Nilsson, Y.; Radesäter, A.-C.; Jerning, E.; Markgren, P.-O.; Borgegård, T.; Nylöf, M.; Giménez-Cassina, A.; Hernández, F.; Lucas, J. J.; Díaz-Nido, J.; Avila, J. Structural Insights and Biological Effects of Glycogen Synthase Kinase 3-Specific Inhibitor AR-A014418. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278* (46), 45937–45945.

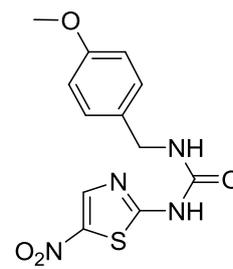
(125) Carter, Y. M.; Kunnimalaiyaan, S.; Chen, H.; Gamblin, T. C.; Kunnimalaiyaan, M. Specific Glycogen Synthase Kinase-3 Inhibition Reduces Neuroendocrine Markers and Suppresses Neuroblastoma Cell Growth. *Cancer Biol. Ther.* **2014**, *15* (5), 510–515.



**benzothiazol-2-yl-thiophene-2-sulfonamide**



**LDN-193594**



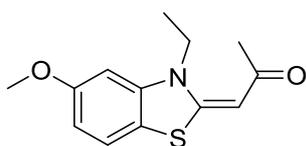
**AR-A014418**

*Figure 13: thiazoles inhibiteurs de GSK3 et CDK5.*

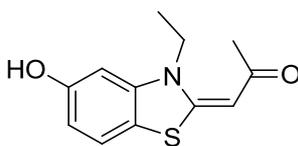
#### Inhibiteurs de DYRK1A et CLK1

Le TG-003 (Figure 14) est un benzothiazole qui a une forte affinité pour les kinases DYRK1A et CLK1 avec des IC<sub>50</sub> respectives de 12 et 10 nM.

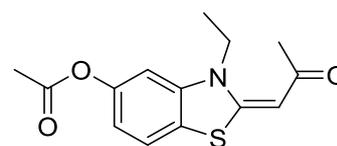
Un analogue de ce benzothiazole, INDY (Figure 14), est actif sur les deux isoformes de DYRK avec des IC<sub>50</sub> de l'ordre de 0.2 µM. Cet inhibiteur compétitif de l'ATP inverse les phosphorylations aberrantes de Tau induites par la surexpression de DYRK1A. La version prodrogue de cet inhibiteur, pro-INDY (Figure 14), empêche des malformations cérébrales sur des modèles de batraciens surexprimant DYRK1A<sup>126</sup>.



**TG-003**



**INDY**



**pro-INDY**

*Figure 14: thiazoles inhibiteurs de DYRK1A et CLK1.*

## 5. Indoles et diazaindoles

#### Inhibiteurs de CDK5 et GSK3

L'aloesine est une pyrrolopyrazine (Figure 15) inhibant les CDK1,2 et 5 avec des IC<sub>50</sub> de l'ordre de 0.1 µM et l'isoforme GSK3α avec une IC<sub>50</sub> de 0.5 µM<sup>127</sup>. Elle établit trois interactions hydrogènes avec le site actif de CDK5 par l'intermédiaire des trois azotes. Un autre diazaindole, le TWS-119 (Figure 15), inhibe GSK3β avec une IC<sub>50</sub> de 30 nM et induit une neuroprotection<sup>128</sup>.

(126) Ogawa, Y.; Nonaka, Y.; Goto, T.; Ohnishi, E.; Hiramatsu, T.; Kii, I.; Yoshida, M.; Ikura, T.; Onogi, H.; Shibuya, H.; Hosoya, T.; Ito, N.; Hagiwara, M. Development of a Novel Selective Inhibitor of the Down Syndrome-Related Kinase Dyrk1A. *Nat. Commun.* **2010**, *1*, 86.

(127) Mettey, Y.; Gompel, M.; Thomas, V.; Garnier, M.; Leost, M.; Ceballos-Picot, I.; Noble, M.; Endicott, J.; Vierfond, J.; Meijer, L. Aloisines, a New Family of CDK/GSK-3 Inhibitors. SAR Study, Crystal Structure in Complex with CDK2, Enzyme Selectivity, and Cellular Effects. *J. Med. Chem.* **2003**, *46* (2), 222–236.

(128) Ding, S.; Schultz, P. G. A Role for Chemistry in Stem Cell Biology. *Nat. Biotechnol.* **2004**, *22* (7), 833–840.

Plusieurs composés de la famille des paullones inhibent les kinases CDK5 et GSK3 avec des IC50 de l'ordre de 20 nM<sup>129</sup>. Cette famille a montré de bonnes activités antiprolifératives sur différentes lignées de cellules cancéreuses notamment pour l'alsterpaullone (Figure 15)<sup>130</sup>.

L'AZD1080 (Figure 15) est un indole 14 fois plus sélectif pour GSK3 vis-à-vis de CDK2 et 5. Avec des IC50 de respectivement 7 et 31 nM sur GSK3 $\alpha$  et  $\beta$ , il empêche la phosphorylation de la protéine Tau sur des lignées de cellules humaines avec une IC50 de 300 nM. Cette activité se traduit sur des modèles de rats présentant des pathologies neurodégénératives par une inversion des troubles neurologiques<sup>131</sup>.

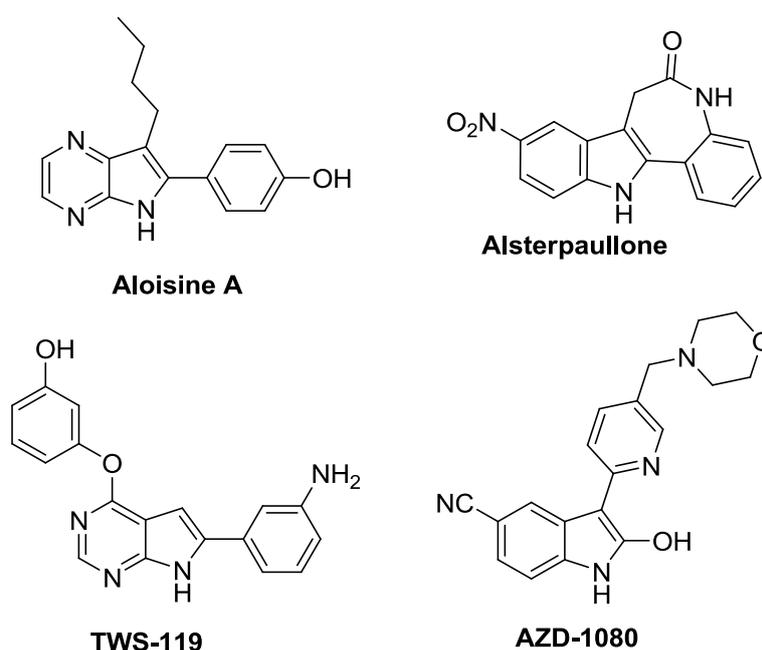


Figure 15: indoles et diazaindoles inhibiteurs de CDK5 et GSK3.

#### Inhibiteurs de DYRK1A et CLK1

Plusieurs indoles d'origine naturelle ou inspirés de produits naturels sont actifs sur les kinases DYRK1A et CLK1. L'harmine (Figure 16) est une  $\beta$ -carboline extraite d'une plante active sur la kinase CLK1 et les deux isoformes de DYRK qui présentent une homologie, DYRK1A et DYRK1B. Elle présente une légère sélectivité pour DYRK1A par rapport à DYRK1B avec

(129) Kunick, C.; Lauenroth, K.; Wieking, K.; Xie, X.; Schultz, C.; Gussio, R.; Zaharevitz, D.; Leost, M.; Meijer, L.; Weber, A.; Jørgensen, F. S.; Lemcke, T. Evaluation and Comparison of 3D-QSAR CoMSIA Models for CDK1, CDK5, and GSK-3 Inhibition by Paullones. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (1), 22–36.

(130) Schultz, C.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Sausville, E. A.; Meijer, L.; Kunick, C. Paullones, a Series of Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors: Synthesis, Evaluation of CDK1/Cyclin B Inhibition, and in Vitro Antitumor Activity. *J. Med. Chem.* **1999**, *42* (15), 2909–2919.

(131) Georgievska, B.; Sandin, J.; Doherty, J.; Mörtberg, A.; Neelissen, J.; Andersson, A.; Gruber, S.; Nilsson, Y.; Schött, P.; Arvidsson, P. I.; Hellberg, S.; Osswald, G.; Berg, S.; Fälting, J.; Bhat, R. V. AZD1080, a Novel GSK3 Inhibitor, Rescues Synaptic Plasticity Deficits in Rodent Brain and Exhibits Peripheral Target Engagement in Humans. *J. Neurochem.* **2013**, *125* (3), 446–456.

des IC<sub>50</sub> respectives de 80 et 190 nM<sup>132</sup>. Les évaluations *in vitro* montrent que l'harmine empêche la phosphorylation de Tau sans affecter la viabilité des cellules<sup>133</sup>. La famille des chroménoindoles a également montré une bonne activité sur la kinase DYRK1A avec une IC<sub>50</sub> de 74 nM pour le meilleur composé. Celui-ci est sélectif vis-à-vis de CDK5 et GSK3<sup>134</sup>.

La méridianine (Figure 16) et plusieurs analogues de cet alcaloïde marin sont actifs sur les kinases DYRK1A, CK1, CLK1 et GSK3 avec notamment des IC<sub>50</sub> submicromolaires sur les kinases DYRK1A et CLK1<sup>135</sup>.

L'indole KH-CB19 (Figure 16), inspiré de la bauerine C d'origine naturelle, inhibe les kinases CLK1 et DYRK1A avec des IC<sub>50</sub> de 20 et 55 nM<sup>136</sup>. Des évaluations sur cellules montre que cet indole inhibe la phosphorylation des protéines SR et influe sur l'épissage génétique<sup>137</sup>.

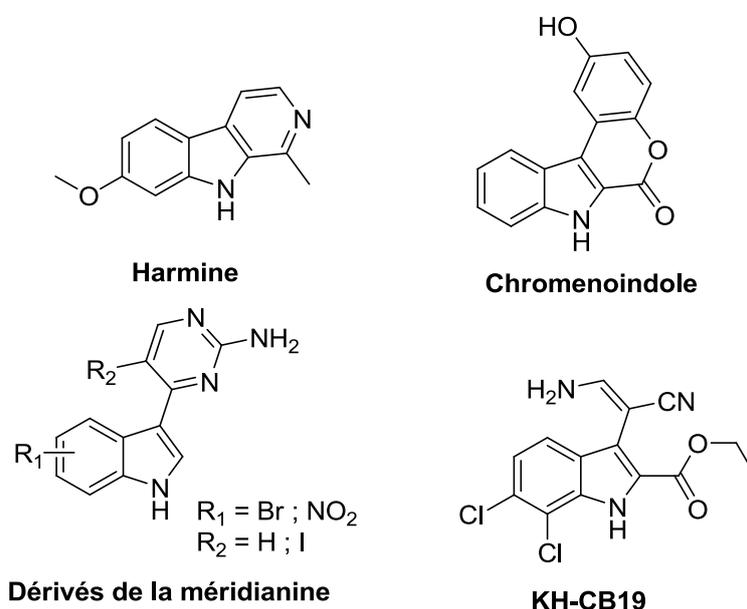


Figure 16: indoles inhibiteurs de DYRK1A et CLK1.

(132) Göckler, N.; Jofre, G.; Papadopoulos, C.; Soppa, U.; Tejedor, F. J.; Becker, W. Harmine Specifically Inhibits Protein Kinase DYRK1A and Interferes with Neurite Formation. *FEBS J.* **2009**, *276* (21), 6324–6337.

(133) Frost, D.; Meechoovet, B.; Wang, T.; Gately, S.; Giorgetti, M.; Shcherbakova, I.; Dunckley, T. B-Caroline Compounds, Including Harmine, Inhibit DYRK1A and Tau Phosphorylation at Multiple Alzheimer's Disease-Related Sites. *PLoS ONE* **2011**, *6* (5), e19264.

(134) Neagoie, C.; Vedrenne, E.; Buron, F.; Mérour, J.-Y.; Rosca, S.; Bourg, S.; Lozach, O.; Meijer, L.; Baldeyrou, B.; Lansiaux, A.; Routier, S. Synthesis of chromeno[3,4-B]indoles as Lamellarin D Analogues: A Novel DYRK1A Inhibitor Class. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *49*, 379–396.

(135) Giraud, F.; Alves, G.; Debiton, E.; Nauton, L.; Théry, V.; Durieu, E.; Ferandin, Y.; Lozach, O.; Meijer, L.; Anizon, F.; Pereira, E.; Moreau, P. Synthesis, Protein Kinase Inhibitory Potencies, and in Vitro Antiproliferative Activities of Meridianin Derivatives. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (13), 4474–4489.

(136) Fedorov, O.; Huber, K.; Eisenreich, A.; Filippakopoulos, P.; King, O.; Bullock, A. N.; Szklarczyk, D.; Jensen, L. J.; Fabbro, D.; Trappe, J.; Rauch, U.; Bracher, F.; Knapp, S. Specific CLK Inhibitors from a Novel Chemotype for Regulation of Alternative Splicing. *Chem. Biol.* **2011**, *18* (1), 67–76.

(137) Fedorov, O.; Huber, K.; Eisenreich, A.; Filippakopoulos, P.; King, O.; Bullock, A. N.; Szklarczyk, D.; Jensen, L. J.; Fabbro, D.; Trappe, J.; Rauch, U.; Bracher, F.; Knapp, S. Specific CLK Inhibitors from a Novel Chemotype for Regulation of Alternative Splicing. *Chem. Biol.* **2011**, *18* (1), 67–76.

## 6. Pyridopyrimidines

Plusieurs pyridopyrimidinones se sont avérées actives sur la kinase DYRK1A. Un dérivé 2-anilino-pyridopyrimidinone (Figure 17) a notamment montré une sélectivité 18 fois plus importante pour CDK5 vis-à-vis de CDK2 avec une IC<sub>50</sub> de 30 nM<sup>138</sup>.

Avec cette fois-ci un substituant amide en position 7 (Figure 17), une série de 7-oxo-pyridopyrimidinones a montré une très bonne affinité pour les kinases DYRK1A et DYRK1B avec des IC<sub>50</sub> respectives de 9 et 17 nM pour le composé le plus actif. Celui-ci inhibe la prolifération de la lignée de cellule cancéreuse SW620 (EC 50 = 45 nM)<sup>139</sup>.

Une série de pyridopyrimidines, analogues aromatisés de ces pyridopyrimidinones, s'est avérée active sur les kinases DYRK1A et CDK5. Le meilleur composé, le 7-thiophényl-pyridinopyrimidine (Figure 17), inhibe DYRK1A et CDK5 avec des IC<sub>50</sub> respectives de 110 et 24 nM. Le remplacement du substituant arylique sur le carbone en position 7 par une pipéridinone (Figure 17) conduit à une sélectivité pour DYRK1A vis-à-vis de CDK5 en conservant une bonne activité pour DYRK1A (60 nM)<sup>140</sup>.

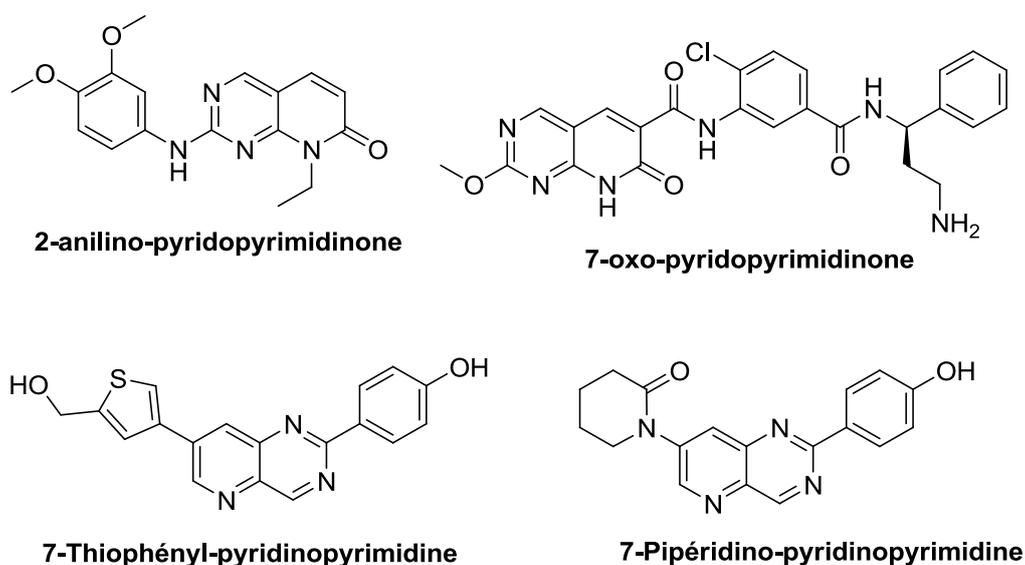


Figure 17: pyridopyrimidines inhibiteurs de DYRK1A.

(138) Booth, R.; Malone, R. Pyridopyrimidinone Derivatives for Treatment of Neurodegenerative Disease. WO2001055148 A1, 2001.

(139) Anderson, K.; Chen, Y.; Chen, Z.; Dominique, R.; Glenn, K.; He, Y.; Janson, C.; Luk, K.-C.; Lukacs, C.; Polonskaia, A.; Qiao, Q.; Raikar, A.; Rossman, P.; Sun, H.; Xiang, Q.; Vilenchik, M.; Wovkulich, P.; Zhang, X. Pyrido[2,3-D]pyrimidines: Discovery and Preliminary SAR of a Novel Series of DYRK1B and DYRK1A Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (24), 6610–6615.

(140) Dehbi, O.; Tikad, A.; Bourg, S.; Bonnet, P.; Lozach, O.; Meijer, L.; Aadil, M.; Akssira, M.; Guillaumet, G.; Routier, S. Synthesis and Optimization of an Original V-Shaped Collection of 4-7-Disubstituted Pyrido[3,2-D]pyrimidines as CDK5 and DYRK1A Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 352–363.

## 7. Quinazolines

Des dérivés de la quinazoline se sont avérés actifs sur les kinases CLK1 et DYRK1A. le thiophényl-aminoquinazoline (Figure 18) présente une forte activité pour ces deux kinases avec des IC<sub>50</sub> de l'ordre de 30 nM<sup>141</sup>. Ces deux composés ont de légères activités sur CLK4 et sur DYRK1B deux kinases relativement proches de CLK1 et DYRK1B. Un dérivé de cette quinazoline, le thiazolo-aminoquinazoline (Figure 18) s'est également avéré actif sur les deux kinases DYRK1A et DYRK1B ainsi que les kinases CLK1 et CLK2 avec des IC<sub>50</sub> de 11 à 25 nM.

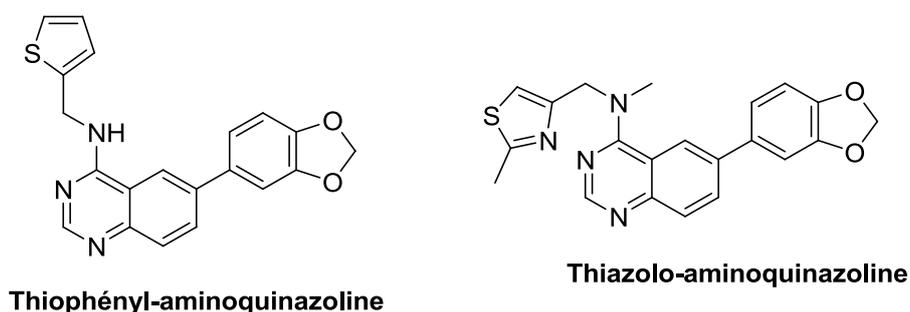


Figure 18: quinazolines inhibiteurs de CLK1 et DYRK1A.

## 8. Aminopyrimidines

Une série d'aminopyrimidines, dérivés de ces aminoquinazolines, ont également montré de bonnes activités sur les kinases CLK1 et DYRK1A. Le meilleur composé, un benzylamino-pyrimidine (Figure 19), est actif sur ces deux kinases avec une légère sélectivité en faveur de CLK1 (60 nM) par rapport à DYRK1A (282 nM)<sup>142</sup>.

Une autre famille d'aminopyrimidines a montré une forte affinité pour les deux isoformes de GSK3. Le CHIR-98014 (Figure 19) présente notamment des IC<sub>50</sub> sub-nanomolaires de 0.65 et 0.58 nM pour respectivement GSK3 $\alpha$  et GSK3 $\beta$ . Cet inhibiteur compétitif de l'ATP discrimine également de nombreuses kinases dont son homologue le plus proche, cdc2, avec une activité 7000 fois supérieure sur CDK5 vis-à-vis de cdc2. L'inhibition de GSK3 par CHIR-98014 active de plus la glycogène synthase et favorise ainsi le stockage du glucose sur

(141) Mott, B. T.; Tanega, C.; Shen, M.; Maloney, D. J.; Shinn, P.; Leister, W.; Marugan, J. J.; Inglese, J.; Austin, C. P.; Misteli, T.; Auld, D. S.; Thomas, C. J. Evaluation of Substituted 6-Arylquinazolin-4-Amines as Potent and Selective Inhibitors of cdc2-like Kinases (Clk). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19* (23), 6700–6705.

(142) Coombs, T. C.; Tanega, C.; Shen, M.; Wang, J. L.; Auld, D. S.; Gerritz, S. W.; Schoenen, F. J.; Thomas, C. J.; Aubé, J. Small-Molecule Pyrimidine Inhibitors of the cdc2-like (Clk) and Dual Specificity Tyrosine Phosphorylation-Regulated (Dyrk) Kinases: Development of Chemical Probe ML315. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (12), 3654–3661.

des modèles de rats présentant un diabète de type II (non insulino-dépendant, résistant au traitement à l'insuline)<sup>143</sup>. Des études *in vivo* sur des modèles de rats et des lignées de cellules neuronales humaines montrent que ce composé empêche la phosphorylation de la protéine Tau<sup>144</sup>. L'inhibition de GSK3 par ce composé induit de plus une suractivation de la voie de signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine<sup>145</sup>.

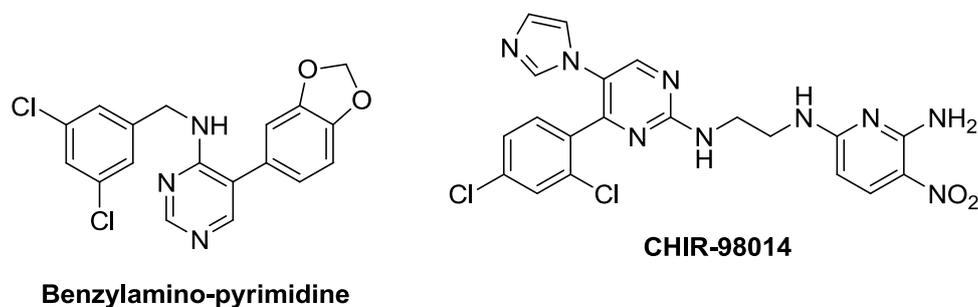


Figure 19: aminopyrimidines inhibiteurs de kinases.

## 9. Maléimides

Plusieurs composés de la famille des maléimides sont fortement actifs sur la kinase GSK3 avec de plus une bonne sélectivité. LY2090314 (Figure 20) est actif sur les deux isoformes de GSK3 avec des IC<sub>50</sub> de 1 nM. Il est en essai clinique pour différents cancers : cancer du pancréas métastatique, les cancers avancés ou métastatiques en combinaison avec le méthotrexate ou la carboplatine et la leucémie aiguë<sup>146</sup>.

Le SB-216763 (Figure 20) inhibe sélectivement les deux isoformes de GSK3 avec des IC<sub>50</sub> de l'ordre de 30 nM. Des évaluations *in vitro* ont révélé qu'il prévient la mort de des neurones, empêche la phosphorylation de Tau dans les cellules neuronales<sup>147</sup> et réduit la viabilité de cellules cancéreuses du pancréas<sup>148</sup>.

(143) Ring, D. B.; Johnson, K. W.; Henriksen, E. J.; Nuss, J. M.; Goff, D.; Kinnick, T. R.; Ma, S. T.; Reeder, J. W.; Samuels, I.; Slabiak, T.; Wagman, A. S.; Hammond, M.-E. W.; Harrison, S. D. Selective Glycogen Synthase Kinase 3 Inhibitors Potentiate Insulin Activation of Glucose Transport and Utilization In Vitro and In Vivo. *Diabetes* **2003**, *52* (3), 588–595.

(144) Selenica, M.-L.; Jensen, H. S.; Larsen, A. K.; Pedersen, M. L.; Helboe, L.; Leist, M.; Lotharius, J. Efficacy of Small-Molecule Glycogen Synthase Kinase-3 Inhibitors in the Postnatal Rat Model of Tau Hyperphosphorylation. *Br. J. Pharmacol.* **2007**, *152* (6), 959–979.

(145) Naujok, O.; Lentjes, J.; Diekmann, U.; Davenport, C.; Lenzen, S. Cytotoxicity and Activation of the Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathway in Mouse Embryonic Stem Cells Treated with Four GSK3 Inhibitors. *BMC Res. Notes* **2014**, *7*, 273.

(146) Zamek-Gliszczynski, M. J.; Abraham, T. L.; Alberts, J. J.; Kulanthaivel, P.; Jackson, K. A.; Chow, K. H.; McCann, D. J.; Hu, H.; Anderson, S.; Furr, N. A.; Barbuch, R. J.; Cassidy, K. C. Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of the Gsk-3 Inhibitor Ly2090314 in Rats, Dogs, and Humans: A Case Study in Rapid Clearance by Extensive Metabolism with Low Circulating Metabolite Exposures. *Drug Metab. Dispos.* **2013**, *41*, 471–476.

(147) Cross, D. A.; Culbert, A. A.; Chalmers, K. A.; Facci, L.; Skaper, S. D.; Reith, A. D. Selective Small-Molecule Inhibitors of Glycogen Synthase Kinase-3 Activity Protect Primary Neurons from Death. *J. Neurochem.* **2001**, *77* (1), 94–102.

(148) Ougolkov, A. V.; Fernandez-Zapico, M. E.; Savoy, D. N.; Urrutia, R. A.; Billadeau, D. D. Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$  Participates in Nuclear Factor  $\kappa$ B-Mediated Gene Transcription and Cell Survival in Pancreatic Cancer Cells. *Cancer Res.* **2005**, *65* (6), 2076–2081.

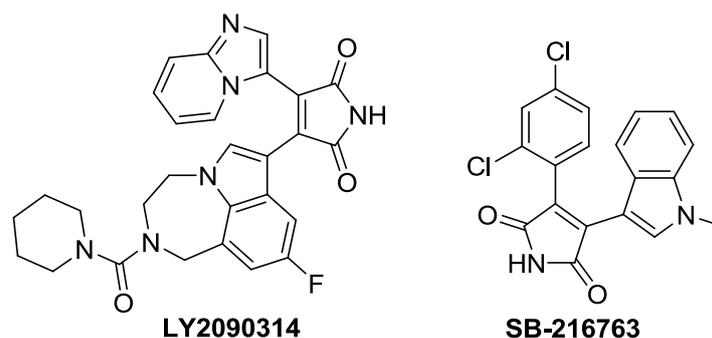


Figure 20: maléimides inhibiteurs de GSK3.

## 10. 3-Alcényl-oxindoles

Le 6-bromo-indirubine-3'-oxime (BIO) (Figure 21) est un dérivé synthétique de l'alcaloïde naturel indirubine. Cet alcaloïde inhibe GSK3 avec une IC<sub>50</sub> de 5 nM et présente une affinité pour la kinase CDK5 (IC<sub>50</sub> = 30 nM). En bloquant l'activité de ces deux protéines, BIO empêche la phosphorylation de la protéine Tau<sup>149</sup>. Il est en essai clinique pour de multiples pathologies comme le cancer colorectal métastatique, la rougeole, la rubéole, l'atrophie de la crête alvéolaire...

IC261 est un 3-alcényl-oxindole (Figure 21) inhibiteur compétitif de l'ATP des deux isoformes CK1 $\delta$  et  $\epsilon$  (IC<sub>50</sub> de l'ordre de 1  $\mu$ M). En général, les deux isomères de 3-alcényl-oxindoles sont actifs sur les tyrosines kinases<sup>150</sup>. Cependant, la co-cristallisation de CK1 $\delta$  avec les deux isomères de l'alcène a dévoilé que seul l'isomère (*E*) présente des interactions énergétiquement favorables à l'inhibition de CK1<sup>151</sup>. Cet isomère interagit avec CK1 $\delta$  par des liaisons hydrogène avec ses substituants méthoxy et l'amine du lactame mais aussi par des interactions hydrophobes avec le noyau aromatique l'oxindole. Ce 3-alcényl-indolin-2-one a démontré son potentiel thérapeutique sur des modèles de rats avec des xénogreffes de tumeurs pancréatiques<sup>152</sup>. Cependant, l'activité anti-proliférative de ce composé ne serait pas due à l'inhibition des isoformes CK1 $\delta$  et  $\epsilon$ . L'effet cellulaire de cet inhibiteur serait en partie

(149) Meijer, L.; Skaltsounis, A.-L.; Magiatis, P.; Polychronopoulos, P.; Knockaert, M.; Leost, M.; Ryan, X. P.; Vonica, C. A.; Brivanlou, A.; Dajani, R.; Crovace, C.; Tarricone, C.; Musacchio, A.; Roe, S. M.; Pearl, L.; Greengard, P. GSK-3-Selective Inhibitors Derived from Tyrian Purple Indirubins. *Chem. Biol.* **2003**, *10* (12), 1255–1266.

(150) Sun, L.; Tran, N.; Tang, F.; App, H.; Hirth, P.; McMahon, G.; Tang, C. Synthesis and Biological Evaluations of 3-Substituted Indolin-2-Ones: A Novel Class of Tyrosine Kinase Inhibitors That Exhibit Selectivity toward Particular Receptor Tyrosine Kinases. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (14), 2588–2603.

(151) Mashhoon, N.; DeMaggio, A. J.; Tereshko, V.; Bergmeier, S. C.; Egli, M.; Hoekstra, M. F.; Kuret, J. Crystal Structure of a Conformation-Selective Casein Kinase-1 Inhibitor. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275* (26), 20052–20060.

(152) Brockschmidt, C.; Himer, H.; Huber, N.; Eismann, T.; Hillenbrand, A.; Giamas, G.; Radunsky, B.; Ammerpohl, O.; Bohm, B.; Henne-Bruns, D.; Kalthoff, H.; Leithäuser, F.; Trauzold, A.; Knippschild, U. Anti-Apoptotic and Growth-Stimulatory Functions of CK1 Delta and Epsilon in Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas Are Inhibited by IC261 in Vitro and in Vivo. *Gut* **2008**, *57* (6), 799–806.

similaire à un poison du fuseau, la colchicine. Il provoque l'apoptose en dépolymérisant les microtubules<sup>153</sup>.

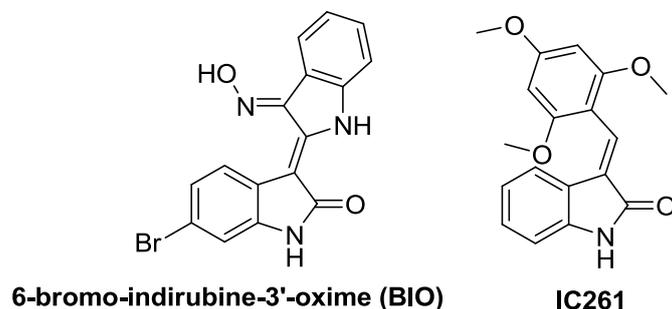


Figure 21: 3-alcényl-oxindoles inhibiteurs de kinases.

### III. LA FAMILLES DES 3-ALCENYL- OXINDOLES

Il est nécessaire d'identifier de nouveaux inhibiteurs encore plus sélectifs et plus puissants comme outil pour les biologistes afin d'éclaircir le rôle de ces kinases et leurs implications dans différentes pathologies. L'objectif est également de fournir des alternatives aux traitements actuels du cancer accompagnés d'effets secondaires mais aussi apporter des solutions pour le traitement des maladies neurodégénératives.

Plusieurs inhibiteurs de ces kinases appartiennent à la famille des 3-alcényl-oxindoles comme le BIO (inhibiteur de GSK3 et CDKs) et IC261 (inhibiteur de CK1) suggérant le potentiel de cette famille d'alcaloïde en tant qu'inhibiteur de kinase.

#### i. 3-Alcényl-oxindoles d'origine naturelle

Le squelette 3-alcényl-oxindole est présent dans de nombreuses molécules d'origine naturelle. Celles-ci présentent notamment la particularité d'être diversement substituées sur l'alcène par des groupements pyrrolo, vinyloxy, aryles, imino, alkoxy et par des cycles additionnels fusionnés au squelette aromatique. Ces alcaloïdes, extraits de plantes, d'organismes marins de bactéries ou d'agents pathogènes, constituent une source d'inspiration pour la conception de nouveaux inhibiteurs de kinases.

---

(153) Stoter, M.; Kruger, M.; Banting, G.; Henne-Bruns, D.; Knippschild, U. Microtubules Depolymerization Caused by the CK1 Inhibitor IC261 May Be Not Mediated by CK1 Blockage. *PLoS ONE* **2014**, *9* (6).

## 1. Pyrrolo-3-alcényl-oxindoles

Historiquement, le premier de ces 3-alcényl-oxindoles à avoir été identifié est la violacéine, un alcényle tétrasubstitué avec un pyrrole directement joint à l'alcène (Figure 22). Il a été isolé en 1934<sup>154</sup> d'une bactérie amazonienne *Chromobacterium violaceum* et a montré des activités anti-tumorales<sup>155</sup>. Par la suite, deux analogues de ce pigment, la deoxyviolacéine<sup>156</sup> et la pseudodéoxyviolacéine<sup>157</sup>, ont également été identifiés chez cette bactérie amazonienne.

L'arcyriaverdine C, un bis alcényl-oxindole, et l'arcyroxindole A (Figure 22) ont tous deux été extraits d'un myxomycète (Figure 22), *Arcyria denudata*<sup>158</sup>.

L'indirubine (Figure 22) a été identifiée dans du plasma sanguin et des urines de patients urémiques<sup>159</sup>. Ce pyrrolo-3-alcényl-oxindole est aussi retrouvé dans l'indigotier et dans les mollusques gastéropodes méditerranéens producteurs de précurseurs du colorant pourpre tyrien, *Hexaplex trunculus*<sup>160</sup> et *Murex brandaris*<sup>161</sup> (cf Chapitre III.I.iii.1). L'isoindigo (Figure 22) est un bis-oxindole isomère de l'indirubine dont des précurseurs ont été identifiés chez une plante asiatique, *Isatis tinctoria*<sup>162</sup>.

---

(154) Wrede, F.; Rothhaas, A. Über Das Violacein, Den Violetten Farbstoff Des Bacillus Violaceus. I. Mit 3 Figuren Auf Tafel I. *Hoppe-Seyler Z. Für Physiol. Chem.* **1934**, *223* (3-4), 113–118.

(155) Melo, P. S.; Justo, G. Z.; de Azevedo, M.; Durán, N.; Haun, M. Violacein and Its B-Cyclodextrin Complexes Induce Apoptosis and Differentiation in HL60 Cells. *Toxicology* **2003**, *186* (3), 217–225.

(156) Ballantine, J. A.; Beer, R. J. S.; Crutchley, D. J.; Dodd, G. M.; Palmer, D. R. The Synthesis of Violacein and Related Compounds. *Proc. Chem. Soc.* **1958**, 232–233.

(157) Hoshino, T.; Hayashi, T.; Uchiyama, T. Pseudodeoxyviolacein, a New Red Pigment Produced by the Tryptophan Metabolism of *Chromobacterium violaceum*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1994**, *58* (2), 279–282.

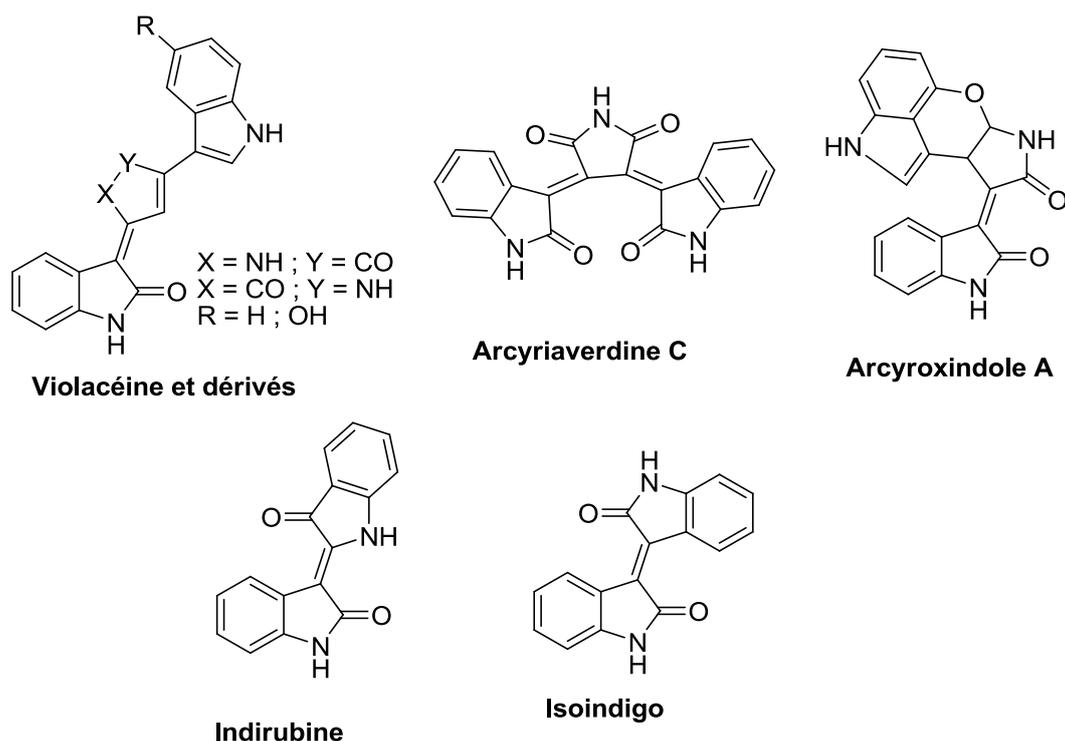
(158) Steglich, W. Slime Moulds (Myxomycetes) as a Source of New Biologically Active Metabolites. *Pure Appl Chem* **1989**, *61*, 281–288.

(159) Laatsch, H.; Ludwig-Köhn, H. Isolierung Des Indigoiden Pigmentes Candidin Aus Urin Und Hämofiltrat von Urämikern. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, *1986* (11), 1847–1853.

(160) Chen, D. H.; Xie, J. X. Chemical Constituents of Traditional Chinese Medicine Qing Dai. *Chin. Trad Herb Drugs* **1984**, *15*, 6–8.

(161) Mantzouris, D.; Karapanagiotis, I. Identification of Indirubin and Monobromoindirubins in *Murex Brandaris*. *Dyes Pigments* **2014**, *104*, 194–196.

(162) Maugard, T.; Enaud, E.; Choisy, P.; Legoy, M. D. Identification of an Indigo Precursor from Leaves of *Isatis Tinctoria* (Woad). *Phytochemistry* **2001**, *58* (6), 897–904.



*Figure 22 : pyrrolo-3-alcényl-oxindoles.*

## 2. Vinyle et aryle 3-alcényl-oxindoles trisubstitués

Les deux isomères (*E*) et (*Z*) du 3-(3'-methylbut-2'-enylidène)indolin-2-one sont deux pigments provenant d'une plante, *Cimicifuga dahurica*, utilisé dans la médecine traditionnelle chinoise<sup>163</sup> et ont été synthétisés quelques années plus tard par la même équipe confirmant la structure supposée<sup>164</sup>. Un analogue de ces pigments, la souliéotine avec un hydroxyle en position 6 de l'oxindole (Figure 23), a été identifié dans une plante asiatique (*souliea vaginata*) utilisée en médecine traditionnelle chinoise pour ses propriétés anti-inflammatoires. L'exploration des plantes utilisées en médecines traditionnelles a également permis d'identifier le (*E*)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthoxybenzylidène)indolin-2-one (Figure 23) des racines d'*Isatis indigotica*<sup>165</sup>. Ce dérivé synthétisé pour la première fois en 2009 suivant une cyclisation intramoléculaire pallado-catalysée<sup>166</sup> a montré des activités anti-prolifératives. Les néolaugérines (Figure 23) sont une famille de 3-alcényl-indolin-2-ones trisubstituées extraites

(163) Hata, K.; Kozawa, M.; Baba, K. The Structure of Yellow Pigment from the Rhizomes of *Cimicifuga Dahurica*. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1978**, *26* (7), 2279–2280.

(164) Kozawa, M.; Baba, K.; Okuda, K.; Fukumoto, T.; Hata, K. Studies on Chemical Components of Bai-Zhi., On Coumarins from Japanese Bai-Zhi. *Shoyakugaku Zasshi* **1981**, *35*, 90–95.

(165) Wu, X.; Liu, Y.; Sheng, W.; Sun, J.; Qin, G. Chemical Constituents of *Isatis Indigotica*. *Planta Med.* **1997**, *63* (01), 55–57.

(166) Millemaggi, A.; Perry, A.; Whitwood, A. C.; Taylor, R. J. K. Telescoped Enolate Arylation/HWE Procedure for the Preparation of 3-Alkenyl-Oxindoles: The First Synthesis of Soulieotine. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, No. 18, 2947–2952.

d'une même plante, le *Neolaugeria resinoa*, présent aux Bahamas et aux Antilles<sup>167</sup>. Récemment, l'exploration des constituants d'une plante asiatique, *Trigonostemon chinensis*, a permis de découvrir un nouveau 3-alcényl-oxindole : le trigonostemon F avec un groupement indole sur l'alcène(Figure 23)<sup>168</sup>.

Plusieurs 3-alcényl-oxindoles sont retrouvés chez des agents pathogènes. Deux isomères trisubstitués, les (*E*)- et (*Z*)-3-éthylidène-1,3-dihydroindol-2-ones (Figure 23), ont été identifiés chez un agent pathogène s'attaquant aux fraises, le *Collectorichim fragariae*<sup>169</sup>. La schizocommunine (Figure 23) a été extraite d'un milieu de culture d'un champignon prélevé sur les bronches d'un patient avec une mycose bronchopulmonaire allergique, le *Schizophyllum commune*<sup>170</sup>. Ce 3-alcényl-oxindole a montré une forte cytotoxicité sur une lignée de cellules de lymphome de souris et ces deux isomères ont été synthétisés en 2013<sup>171</sup>.

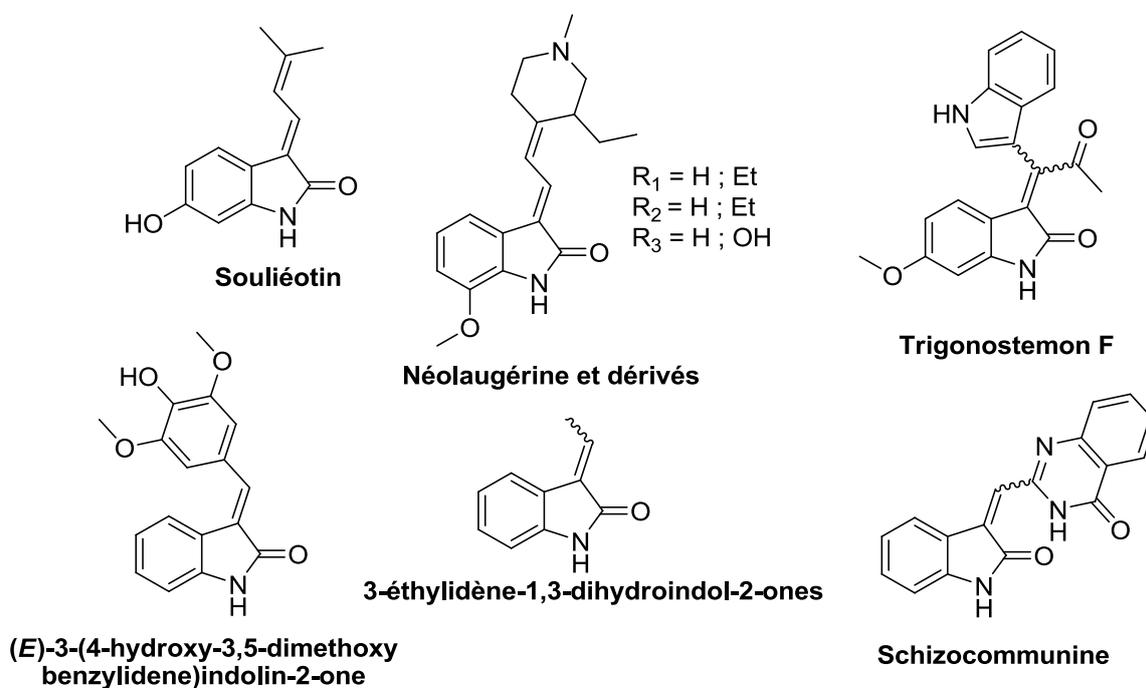


Figure 23 : vinyl et aryl 3-alcényl-oxindoles trisubstitués.

(167) Weniger, B.; Jiang, Y.; Anton, R.; Bastida, J.; Varea, T.; Quirion, J.-C. Oxindole Alkaloids from *Neolaugeria Resinosa*. *Phytochemistry* **1993**, *32* (6), 1587–1590.

(168) Zhu, Q.; Tang, C.-P.; Ke, C.-Q.; Li, X.-Q.; Liu, J.; Gan, L.-S.; Weiss, H.-C.; Gesing, E.-R.; Ye, Y. Constituents of *Trigonostemon Chinensis*. *J. Nat. Prod.* **2009**, *73* (1), 40–44.

(169) Inoue, M.; Mori, N.; Yamanaka, H.; Tsurushima, T.; Miyagawa, H.; Ueno, T. Self-Germination Inhibitors from *Colletotrichum Fragariae*. *J. Chem. Ecol.* **1996**, *22* (11), 2111–2122.

(170) Hosoe, T.; Nozawa, K.; Kawahara, N.; Fukushima, K.; Nishimura, K.; Miyaji, M.; Kawai, K. Isolation of a New Potent Cytotoxic Pigment along with Indigotin from the Pathogenic Basidiomycetous Fungus *Schizophyllum Commune*. *Mycopathologia* **1999**, *146* (1), 9–12.

(171) Uehata, K.; Kimura, N.; Hasegawa, K.; Arai, S.; Nishida, M.; Hosoe, T.; Kawai, K.; Nishida, A. Total Synthesis of Schizocommunin and Revision of Its Structure. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76* (11), 2034–2039.

### 3. Imino et alkyloxy-3-alcényl-oxindoles

La Costinone A et B (Figure 24) sont deux alkyloxy-alcényl-oxindoles *N*-alkylés isolés d'une autre variété d'*Isatis*, *Isatis costata*. Ce sont des inhibiteurs de la lipoxygénase et de la butylcholinestérase<sup>172</sup>. Deux autres alkyloxy-3-alcényl-oxindoles ont été identifiés chez cette variété d'*Isatis*, l'isatonone A et l'isatinone B (Figure 24) qui présentent des activités antifongiques<sup>173</sup>. En 1999, deux phytoalexines, la wasalexine A et B qui sont deux isomères (*E*) et (*Z*) avec une fonction imidodithioate (Figure 24), ont été isolées du Wasabi poussant au Japon<sup>175</sup>. Ces alcényl-oxindoles présentent une activité anti-fongique.

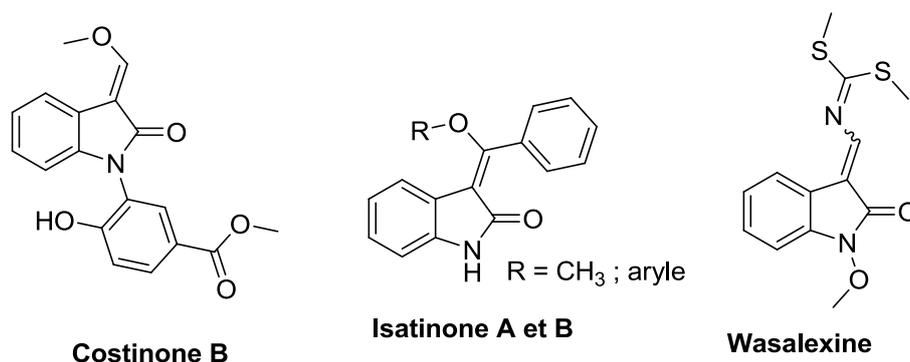


Figure 24 : imino et alkyloxy-3-alcényl-oxindoles.

### 4. Cycle additionnel fusionné avec le 3-alcényl-oxindole

L'anhydrohapaloxindole A (Figure 25), un alcényl-oxindole avec deux cycles non-aromatiques supplémentaires, a été extrait d'une algue terrestre, la *Hapalosiphon fontinalis*<sup>174</sup>.

De nombreux 3-alcényl-oxindoles présentent une portion alcényle incorporée au sein d'un cycle aromatique dont, pour certains, un chromophore phénanthrène. Les aristolactames (Figure 25) qui, pour la plupart, sont extraits de plantes appartenant à la famille des *Aristolochiaceae*<sup>175</sup> affichent de bonnes activités antiprolifératives<sup>176</sup>. Un de ces analogues inhibe notamment la kinase CDK2 avec une IC<sub>50</sub> de 35nM<sup>177</sup>.

(172) Fatima, I.; Ahmad, I.; Nawaz, S. A.; Malik, A.; Afza, N.; Luttfallah, G. Enzyme Inhibition Studies of Oxindole Alkaloids from *Isatis Costata*. *Heterocycles* **2006**, *68* (7), 1421–1428.

(173) Fatima, I.; Ahmad, I.; Anis, I.; Malik, A.; Afza, N. Isatinones A and B, New Antifungal Oxindole Alkaloids from *Isatis Costata*. *Molecules* **2007**, *12* (2), 155–162.

(174) Moore, R. E.; Yang, X. Q. G.; Patterson, G. M. Fontonamide and Anhydrohapaloxindole A, Two New Alkaloids from the Blue-Green Alga *Hapalosiphon Fontinalis*. *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (17), 3773–3777.

(175) Mix, D. B.; Guinaudeau, H.; Shamma, M. The Aristolochic Acids and Aristolactams. *J. Nat. Prod.* **1982**, *45* (6), 657–666.

(176) Choi, Y. L.; Kim, J. K.; Choi, S.-U.; Min, Y.-K.; Bae, M.; Kim, B. T.; Heo, J.-N. Synthesis of Aristolactam Analogues and Evaluation of Their Antitumor Activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19* (11), 3036–3040.

(177) Hegde, V. R.; Borges, S.; Pu, H.; Patel, M.; Gullo, V. P.; Wu, B.; Kirschmeier, P.; Williams, M. J.; Madison, V.; Fischmann, T. Semi-Synthetic Aristolactams—Inhibitors of CDK2 Enzyme. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (4), 1384–1387.

La prioline et l'eupolauramine (Figure 25) qui présentent une partie aromatique accolée, ont été respectivement isolées d'une herbe employée dans la médecine traditionnelle chinoise et de l'écorce d'un arbuste australien, *Eupomatia laurina*<sup>178,179</sup>. Les organismes marins représentent également une source de 3-alcényl-oxindoles non négligeable. Le champignon marin *Coniothyrium cereale* produit la céréolactame qui présente un chromophore naphtofurane<sup>180</sup>. Ce composé a montré des activités anticancéreuses et antibactériennes. L'alpkinidine avec un motif acridine a été extraite d'une éponge marine<sup>181</sup>. L'amosamide B (Figure 25) a isolée de la source marine CNR-698 du *Streptomyce*<sup>182</sup>, a montré des propriétés de modulateurs de cycle cellulaire par l'inhibition de la myosine<sup>183</sup>.

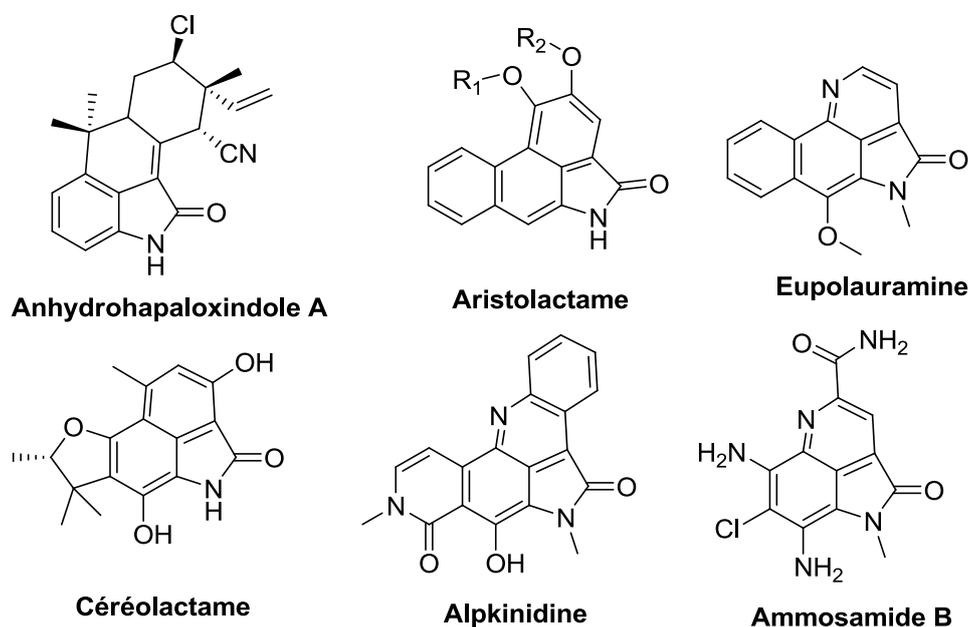


Figure 25 : cycle additionnel fusionné avec le 3-alcényl-oxindole.

Ces découvertes mettent en avant les importantes chimio et pharmaco diversités des molécules naturelles présentant un squelette de type 3-alcényl-oxindoles. Certains d'entre eux se sont avérés être de bons inhibiteurs de kinases. La synthèse de nouveaux alcényl-oxindoles a, de ce fait, généré un vif intérêt de la part des chercheurs.

- (178) Li, M.; Zhang, J.-S.; Ye, Y.-M.; Fang, J.-N. Constituents of the Roots of *Salvia P Rionitis*. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63* (1), 139–141.  
(179) Bowden, B.; Ritchie, E.; Taylor, W. Constituents of *Eupomatia* Species. II. Isolation and Structure Determination of Further Eupomatenoid Lignans from the Bark of *Eupomatia Laurina*. *Aust. J. Chem.* **1972**, *25* (12), 2659–2669.  
(180) Elsebai, M. F.; Natesan, L.; Kehraus, S.; Mohamed, I. E.; Schnakenburg, G.; Sasse, F.; Shaaban, S.; Gütschow, M.; König, G. M. HLE-Inhibitory Alkaloids with a Polyketide Skeleton from the Marine-Derived Fungus *Coniothyrium Cereale*. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74* (10), 2282–2285.  
(181) Thale, Z.; Johnson, T.; Tenney, K.; Wenzel, P. J.; Lobkovsky, E.; Clardy, J.; Media, J.; Pietraszkiewicz, H.; Valeriote, F. A.; Crews, P. Structures and Cytotoxic Properties of Sponge-Derived Bisannulated Acridines. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (26), 9384–9391.  
(182) Hughes, C. C.; MacMillan, J. B.; Gaudêncio, S. P.; Jensen, P. R.; Fenical, W. The Ammosamides: Structures of Cell Cycle Modulators from a Marine-Derived *Streptomyces* Species. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (4), 725–727.  
(183) Hughes, C. C.; MacMillan, J. B.; Gaudêncio, S. P.; Fenical, W.; La Clair, J. J. Ammosamides A and B Target Myosin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (4), 728–732.

## ii. 3-Alcényl-oxindoles inhibiteurs de kinases

### 1. Le sunitinib et ses dérivés

Avec comme composé « leader » le Sunitinib, les pyrrolo-3-alcényl-oxindoles sont fortement actifs sur plusieurs familles de kinases. La stéréochimie de ces pyrrolo-3-alcényl-indolin-2-ones est exclusivement en faveur de l'isomère (*Z*) stabilisé par l'interaction hydrogène entre l'amine du pyrrole et le carbonyle de l'oxindole.

Le Sunitinib ou SU-11248, Sutent® (Figure 26) découvert par la société Sugen<sup>184</sup> puis commercialisé par Pfizer, est prescrit pour le traitement du cancer du rein et des tumeurs stromales gastro-intestinales. Il est également en essais cliniques pour de nombreux cancers<sup>185</sup>. Cet agent antitumoral est actif par voie orale et agit en inhibant plusieurs récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) : VEGFR 1 - 3, PDGFR  $\alpha$  et  $\beta$ <sup>186</sup>, CSF - 1R<sup>187</sup>, Flt - 3<sup>188</sup> et Kit<sup>189</sup> avec des IC50 de 1 à 69 nM. L'étude par diffraction aux rayons X du co-cristal constitué de la kinase Kit et du sunitinib montre que cet inhibiteur interagit avec le site actif de la kinase par l'intermédiaire de deux liaisons hydrogène entre l'amine du lactame donneur d'hydrogène et le carbonyle accepteur de liaisons hydrogène<sup>190</sup>.

---

(184) Tang, P. C.; Miller, T. a.; Li, X.; Sun, L.; Wei, C. C.; Shirazian, S.; Liang, C.; Vojtkovsky, T.; Nematalla, A. S.; Hawley, M. Pyrrole Substituted 2-Indolinone Protein Kinase Inhibitors. US2002156292 (A1), October 24, 2002.

(185) <https://www.pfizerpro.com/clinicaltrials>.

(186) Mendel, D. B.; Laird, A. D.; Xin, X.; Louie, S. G.; Christensen, J. G.; Li, G.; Schreck, R. E.; Abrams, T. J.; Ngai, T. J.; Lee, L. B. In Vivo Antitumor Activity of SU11248, a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Targeting Vascular Endothelial Growth Factor and Platelet-Derived Growth Factor Receptors Determination of a Pharmacokinetic/pharmacodynamic Relationship. *Clin. Cancer Res.* **2003**, *9* (1), 327–337.

(187) Murray, L. J.; Abrams, T. J.; Long, K. R.; Ngai, T. J.; Olson, L. M.; Hong, W.; Keast, P. K.; Brassard, J. A.; O'Farrell, A. M.; Cherrington, J. M. SU11248 Inhibits Tumor Growth and CSF-1R-Dependent Osteolysis in an Experimental Breast Cancer Bone Metastasis Model. *Clin. Exp. Metastasis* **2003**, *20* (8), 757–766.

(188) O'Farrell, A.-M.; Abrams, T. J.; Yuen, H. A.; Ngai, T. J.; Louie, S. G.; Yee, K. W.; Wong, L. M.; Hong, W.; Lee, L. B.; Town, A. SU11248 Is a Novel FLT3 Tyrosine Kinase Inhibitor with Potent Activity in Vitro and in Vivo. *Blood* **2003**, *101* (9), 3597–3605.

(189) Abrams, T. J.; Lee, L. B.; Murray, L. J.; Pryer, N. K.; Cherrington, J. M. SU11248 Inhibits KIT and Platelet-Derived Growth Factor Receptor B in Preclinical Models of Human Small Cell Lung Cancer. *Mol. Cancer Ther.* **2003**, *2* (5), 471–478.

(190) Gajiwala, K. S.; Wu, J. C.; Christensen, J.; Deshmukh, G. D.; Diehl, W.; DiNitto, J. P.; English, J. M.; Greig, M. J.; He, Y.-A.; Jacques, S. L.; Lunney, E. A.; McTigue, M.; Molina, D.; Quenzer, T.; Wells, P. A.; Yu, X.; Zhang, Y.; Zou, A.; Emmett, M. R.; Marshall, A. G.; Zhang, H.-M.; Demetri, G. D. KIT Kinase Mutants Show Unique Mechanisms of Drug Resistance to Imatinib and Sunitinib in Gastrointestinal Stromal Tumor Patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2009**, *106* (5), 1542–1547.

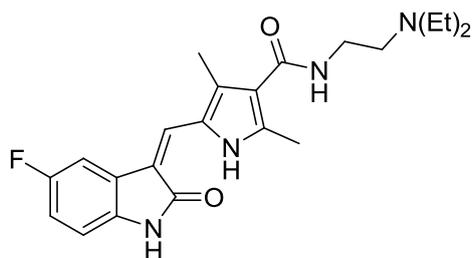


Figure 26 : le sunitinib.

Les composés parents à partir desquels Sugen a conçu le Sunitinib ont des activités légèrement inférieures à ce dernier. Le Sémaxanib ou SU-5416 (Figure 27) a été en essais cliniques pour différents cancers et a atteint la phase III pour le cancer colo-rectal avant d'être finalement stoppé par manque de bénéfices thérapeutiques. Ce dernier a été identifié lors d'un screening d'alcényl-oxindoles sur différents récepteurs de tyrosine kinase<sup>150</sup>. Il a été montré qu'il inhibe sélectivement VEGFR 2, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFRb, CSF-1R, et Flt-3<sup>191</sup>. SU-6668, SU-10944 et l'isomère SU-5402 (Figure 27) inhibent également des récepteurs à activité tyrosine kinase avec des IC<sub>50</sub> de l'ordre du nanomolaire<sup>192</sup>. Le SU-9516 (Figure 27) est quant à lui un inhibiteur de la kinase Cdk 2 (IC<sub>50</sub> : 0.24 µM)<sup>193</sup>.

(150) Sun, L.; Tran, N.; Tang, F.; App, H.; Hirth, P.; McMahon, G.; Tang, C. Synthesis and Biological Evaluations of 3-Substituted Indolin-2-Ones: A Novel Class of Tyrosine Kinase Inhibitors That Exhibit Selectivity toward Particular Receptor Tyrosine Kinases. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (14), 2588–2603.

(191) Manley, P. W.; Bold, G.; Brüggem, J.; Fendrich, G.; Furet, P.; Mestan, J.; Schnell, C.; Stolz, B.; Meyer, T.; Meyhack, B. Advances in the Structural Biology, Design and Clinical Development of VEGF-R Kinase Inhibitors for the Treatment of Angiogenesis. *Biochim. Biophys. Acta BBA-Proteins Proteomics* **2004**, *1697* (1), 17–27.

(192) Patel, N.; Sun, L.; Moshinsky, D.; Chen, H.; Leahy, K. M.; Le, P.; Moss, K. G.; Wang, X.; Rice, A.; Tam, D. A Selective and Oral Small Molecule Inhibitor of Vascular Epithelial Growth Factor Receptor (VEGFR)-2 and VEGFR-1 Inhibits Neovascularization and Vascular Permeability. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, *306* (3), 838–845.

(193) Lane, M. E.; Yu, B.; Rice, A.; Lipson, K. E.; Liang, C.; Sun, L.; Tang, C.; McMahon, G.; Pestell, R. G.; Wadler, S. A Novel cdk2-Selective Inhibitor, SU9516, Induces Apoptosis in Colon Carcinoma Cells. *Cancer Res.* **2001**, *61* (16), 6170–6177.

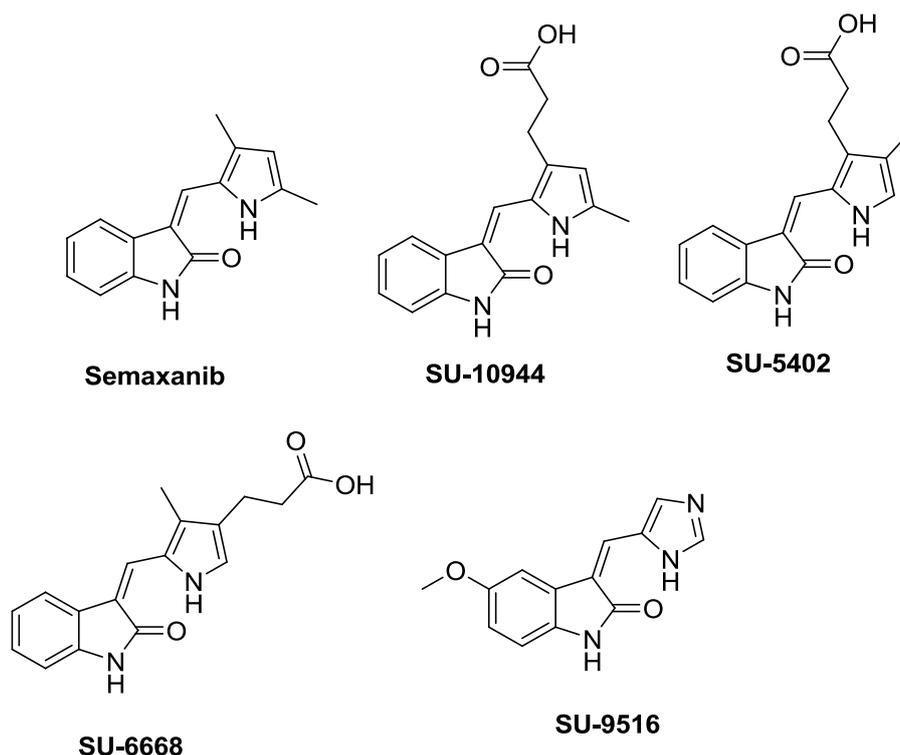


Figure 27 : composés parents du sunitinib.

Les bons résultats obtenus par le Sunitinib et ses analogues ont encouragé le développement de nouveaux inhibiteurs de kinases de type pyrrolo-3-alcényl-oxindoles. En apportant des modifications sur le noyau aromatique de nouvelles sélectivités ont été conférées à cette famille de 3-alcényl-oxindoles. Les laboratoires Hoffmann-La Roche ont ainsi développé un inhibiteur de CDK2, le 4-imidazol-3-alcényl-oxindole (Figure 28), avec une IC<sub>50</sub> de 39 nM<sup>194</sup>.

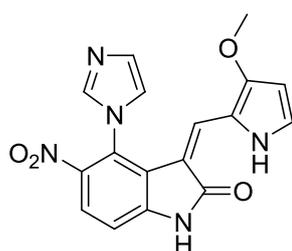


Figure 28 : le 4-imidazol-3-alcényl-oxindole

L'incorporation d'une urée en position 5 de l'oxindole a permis d'identifier de nouvelles activités de cette famille de composés. Ainsi le pyrrolo-5-urée-3-alcényl-oxindole, BX-517

(194) Dermatakis, A.; Luk, K.-C.; DePinto, W. Synthesis of Potent Oxindole CDK2 Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11* (8), 1873–1881.

(Figure 29) inhibe cAkt (une oncoprotéine) avec une bonne sélectivité et une IC<sub>50</sub> de 6 nM<sup>195</sup>. La position du substituant uréique est également déterminante pour l'activité. L'évaluation de plusieurs séries de 3-alcényl-oxindoles où les substituants uréiques sont en position 4,5 ou 6 a révélé que les meilleures activités ont été attribuées au 6-uréido-3-alcényl-oxindole (Figure 29) sur des kinases de la famille des RTKs<sup>196</sup>.

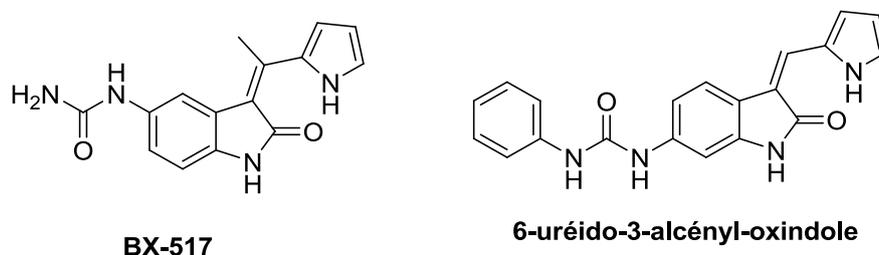


Figure 29 : uréido-3-alcényl-oxindole

En 2013, un pyrrolo-3-alcényl-oxindole ferrocène a été identifié comme inhibiteur de la kinase DYRK. Testés sur les quatre isoformes de DYRK, les deux isomères (*Z*) et (*E*) (Figure 30) se sont avérés sélectifs pour les isoformes DYRK3 et 4 avec des IC<sub>50</sub> micromolaires et submicromolaires.<sup>197</sup>

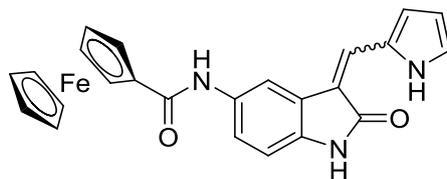


Figure 30 : pyrrolo-3-alcényl-oxindole ferrocène.

## 2. 3-benzylidène-oxindoles

Le SU-4984 (Figure 31), une 3-benzylidène-indolin-2-one, inhibe le récepteur tyrosine kinase FGFR 1 avec une IC<sub>50</sub> de 10 μM<sup>198</sup>. ST-280 et ST-458 dont les structures sont très proches inhibent également un récepteur tyrosine kinase EGFR avec des IC<sub>50</sub> de 440 nM<sup>199</sup>.

(195) Islam, I.; Bryant, J.; Chou, Y.-L.; Kochanny, M. J.; Lee, W.; Phillips, G. B.; Yu, H.; Adler, M.; Whitlow, M.; Ho, E.; Lentz, D.; Polokoff, M. A.; Subramanyam, B.; Wu, J. M.; Zhu, D.; Feldman, R. I.; Arnaiz, D. O. Indolinone Based Phosphoinositide-Dependent Kinase-1 (PKD1) Inhibitors. Part 1: Design, Synthesis and Biological Activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (14), 3814–3818.

(196) Khanwelkar, R. R.; Chen, G. S.; Wang, H.-C.; Yu, C.-W.; Huang, C.-H.; Lee, O.; Chen, C.-H.; Hwang, C.-S.; Ko, C.-H.; Chou, N.-T.; Lin, M.-W.; Wang, L.; Chen, Y.-C.; Hseu, T.-H.; Chang, C.-N.; Hsu, H.-C.; Lin, H.-C.; Shih, Y.-C.; Chou, S.-H.; Tseng, H.-W.; Liu, C.-P.; Tu, C.-M.; Hu, T.-L.; Tsai, Y.-J.; Chern, J.-W. Synthesis and Structure-activity Relationship of 6-Arylureido-3-Pyrrolo-2-Ylmethylideneindolin-2-One Derivatives as Potent Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18* (13), 4674–4686.

(197) Amin, J.; Chuckowree, I. S.; Wang, M.; Tizzard, G. J.; Coles, S. J.; Spencer, J. Synthesis of Oxindole-Based Bioorganometallic Kinase Inhibitors Incorporating One or More Ferrocene Groups. *Organometallics* **2013**, *32* (20), 5818–5825.

(198) Mohammadi, M.; McMahon, G.; Sun, L.; Tang, C.; Hirth, P.; Yeh, B. K.; Hubbard, S. R.; Schlessinger, J. Structures of the Tyrosine Kinase Domain of Fibroblast Growth Factor Receptor in Complex with Inhibitors. *Science* **1997**, *276* (5314), 955–960.

(199) Shiraiishi, T.; Domoto, T.; Imai, N.; Shimada, Y.; Watanabe, K. Specific Inhibitors of Tyrosine-Specific Protein Kinase, Synthetic 4-Hydroxycinnamamide Derivatives. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1987**, *147* (1), 322–328.

Après une pharmacomodulation autour de ces deux composés, le GW-5074 (Figure 31) développé par GlaxoSmithKline's, s'est avéré actif sur la kinase cRaf1 avec une IC50 de 9 nM<sup>200</sup>. Dans cette série de composés, il a été montré qu'à un pH de 7, les deux isomères de GW-5074 sont présents en solution en proportions égales<sup>200</sup>.

Récemment, Radoslaw et al. ont découvert un nouvel inhibiteur de la kinase Polo-like 4 avec une IC50 de 0.6 nM. Cet alcényle substitué par un indazole, CFI400437 (Figure 31), possède également un bon pouvoir anti-prolifératif<sup>201</sup>.

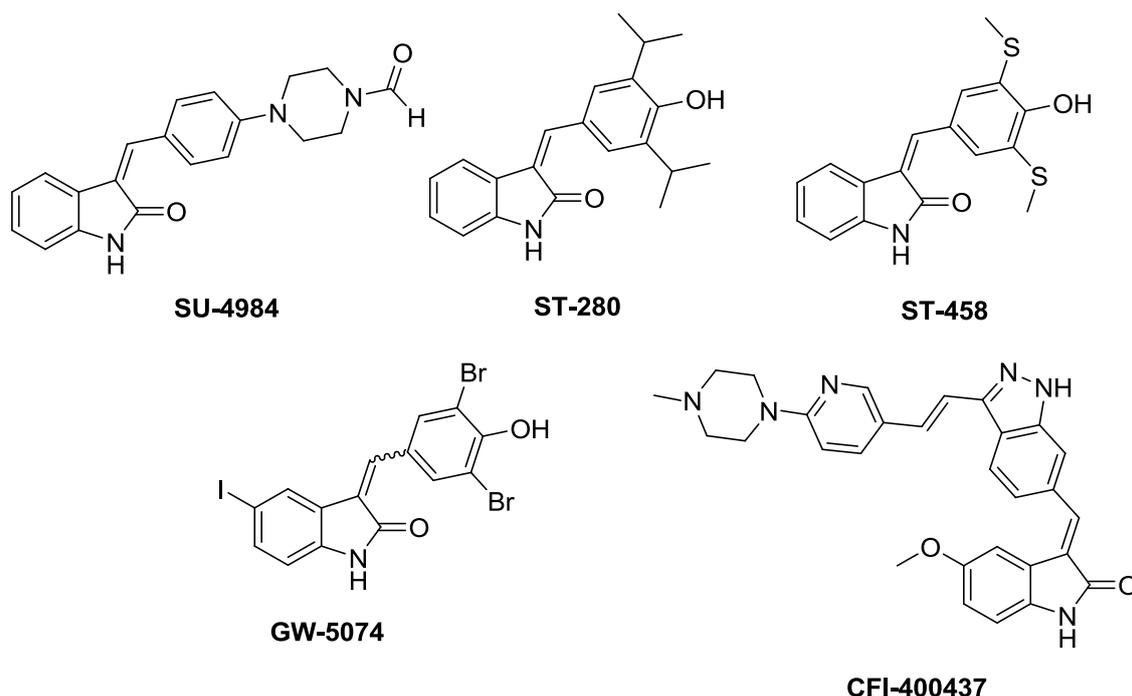


Figure 31 : 3-benzylidènes-oxindoles.

### 3. Amino-3-alcényl-oxindoles

Les 3-alcényl-oxindoles possédant une amine en  $\alpha$  de l'alcène ont pour « leader » le BIBF-1120 (Figure 32). Ce dernier développé par Boehringer Ingelheim est actuellement en essai clinique pour différents cancers et notamment en phase III pour traiter les fibroses pulmonaires idiopathiques<sup>202</sup>. Le BIBF-1120 agit en inhibant spécifiquement les récepteurs de

(200) Lackey, K.; Cory, M.; Davis, R.; Frye, S. V.; Harris, P. A.; Hunter, R. N.; Jung, D. K.; McDonald, O. B.; McNutt, R. W.; Peel, M. R. The Discovery of Potent cRaf1 Kinase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10* (3), 223–226.

(201) Laufer, R.; Forrest, B.; Li, S.-W.; Liu, Y.; Sampson, P.; Edwards, L.; Lang, Y.; Awrey, D. E.; Mao, G.; Plotnikova, O. The Discovery of PLK4 Inhibitors:(E)-3-((1 H-Indazol-6-Yl) Methylene) Indolin-2-Ones as Novel Antiproliferative Agents. *J. Med. Chem.* **2013**, *56* (15), 6069–6087.

(202) Richeldi, L.; du Bois, R. M.; Raghu, G.; Azuma, A.; Brown, K. K.; Costabel, U.; Cottin, V.; Flaherty, K. R.; Hansell, D. M.; Inoue, Y.; Kim, D. S.; Kolb, M.; Nicholson, A. G.; Noble, P. W.; Selman, M.; Taniguchi, H.; Brun, M.; Le Maulf, F.; Girard, M.; Stowasser, S.; Schlenker-Herceg, R.; Disse, B.; Collard, H. R. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *370* (22), 2071–2082.

tyrosine kinase VEGFR (IC 50 de 13 à 34 nM), FGFR (IC 50 de 37 à 610 nM) et PDGFR (IC 50 de 59 à 65 nM)<sup>203</sup>. Conformément à ce qui a été observé avec le sunitinib et Kit, le BIBF 1120 forme également deux interactions hydrogènes par l'intermédiaire de l'amine et du carbonyle du lactame avec la kinase VEGFR<sup>204</sup>. Il a été montré que plusieurs dérivés de cet amino-3-alcényl-oxindole substitué en position 6 dont le BIBF-0775 (Figure 32), inhibent sélectivement le récepteur à activité tyrosine kinase TGFR avec une IC<sub>50</sub> de 34 nM offrant une nouvelle approche pour le traitement de cancers et des pathologies fibrotiques<sup>205</sup>.

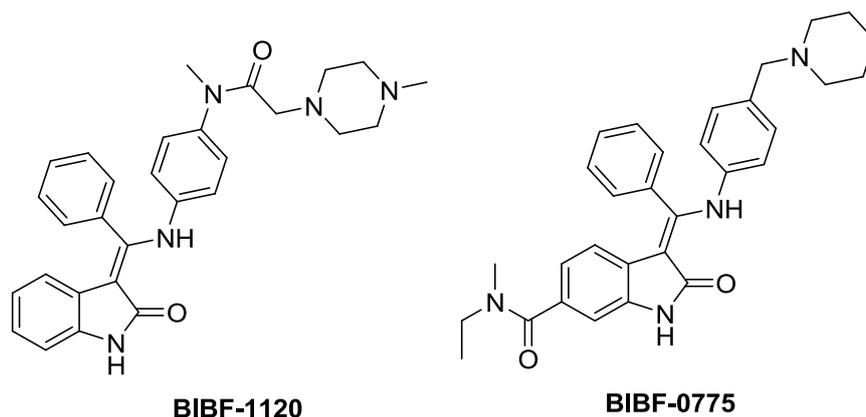


Figure 32 : amino-3-benzylidène-oxindoles.

Le GW-8510 (Figure 33) est un inhibiteur de CDK2 et de CDK5 avec des IC<sub>50</sub> de l'ordre du nanomolaire. Des évaluations sur des cellules neuronales ont montré que ce composé empêche la mort de ces cellules. Ce neuroprotecteur inhibe faiblement les kinases impliquées dans la division cellulaire contrairement à CDK5 sur ces cultures de neurones<sup>206</sup>. C'est aussi un inhibiteur du récepteur à activité tyrosine kinase TrKa impliqué dans l'invasion neurale et la douleur associées à plusieurs cancers avec une IC<sub>50</sub> de 9 nM. A partir du GW-8510, Wood et al. ont développé de nouveaux inhibiteurs (Figure 33) spécifiques à TrKa par suppression du cycle thiazole fusionné à l'oxindole. Ces dérivés inhibent Trka avec des IC<sub>50</sub> de l'ordre du nanomolaire<sup>207</sup>.

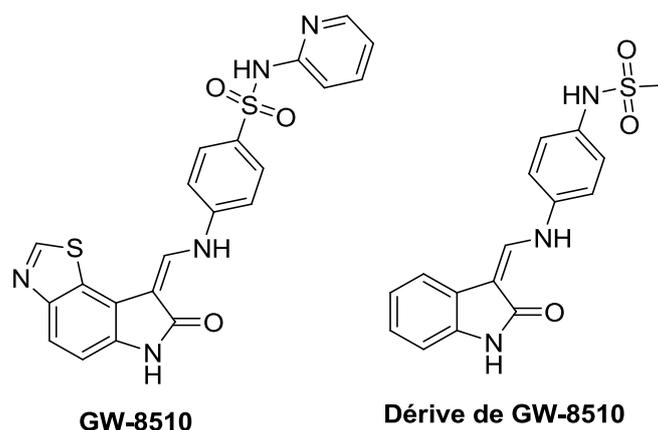
(203) Roth, G. J.; Heckel, A.; Colbatzky, F.; Handschuh, S.; Kley, J.; Lehmann-Lintz, T.; Lotz, R.; Tontsch-Grunt, U.; Walter, R.; Hilberg, F. Design, Synthesis, and Evaluation of Indolinones as Triple Angiokinase Inhibitors and the Discovery of a Highly Specific 6-Methoxycarbonyl-Substituted Indolinone (BIBF 1120). *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (14), 4466–4480.

(204) Hilberg, F.; Roth, G. J.; Krssak, M.; Kautschitsch, S.; Sommergruber, W.; Tontsch-Grunt, U.; Garin-Chesa, P.; Bader, G.; Zoephel, A.; Quant, J.; Heckel, A.; Rettig, W. J. BIBF 1120: Triple Angiokinase Inhibitor with Sustained Receptor Blockade and Good Antitumor Efficacy. *Cancer Res.* **2008**, *68* (12), 4774–4782.

(205) Roth, G. J.; Heckel, A.; Brandl, T.; Grauert, M.; Hoerer, S.; Kley, J. T.; Schnapp, G.; Baum, P.; Mennerich, D.; Schnapp, A.; Park, J. E. Design, Synthesis, and Evaluation of Indolinones as Inhibitors of the Transforming Growth Factor B Receptor 1 (TGFβRI). *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (20), 7287–7295.

(206) Johnson, K.; Liu, L.; Majdzadeh, N.; Chavez, C.; Chin, P. C.; Morrison, B.; Wang, L.; Park, J.; Chugh, P.; Chen, H.-M.; D'Mello, S. R. Inhibition of Neuronal Apoptosis by the Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor GW8510: Identification of 3' Substituted Indolones as a Scaffold for the Development of Neuroprotective Drugs. *J. Neurochem.* **2005**, *93* (3), 538–548.

(207) Wood, E. R.; Kuyper, L.; Petrov, K. G.; Hunter III, R. N.; Harris, P. A.; Lackey, K. Discovery and in Vitro Evaluation of Potent TrkA Kinase Inhibitors: Oxindole and Aza-Oxindoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14* (4), 953–957.



*Figure 33 : amino-3-alcényl-oxindoles.*

De nombreux dérivés de l'alcaloïde naturel indirubine, sont actifs sur les kinases de la famille des Cdks et GSK-3. Le dérivé avec une oxime en 3' et disubstitué en 5 et 5' a montré de bonnes activités avec des IC<sub>50</sub> de 1.7 nM sur Cdk 2 et submicromolaires sur plusieurs lignées de cellules cancéreuses<sup>208</sup>. Cette famille de 3-alcényl-oxindole de type bis-oxindoles sera plus amplement détaillée dans le Chapitre III.

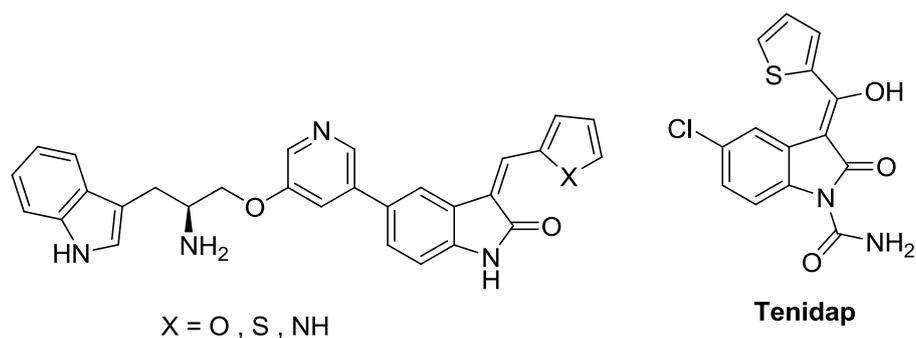
#### 4. Thiéno et furano-3-alcényl-oxindoles

En 2006, Zhu et al. ont identifié une nouvelle série d'alcényl-oxindoles substitués en position 5 comme étant des inhibiteurs sélectifs d'un isoforme d'Akt avec des IC<sub>50</sub> subnanomolaires. L'activité de ces derniers varie suivant la nature de l'hétérocycle porté par l'alcényle (Figure 34). Ces composés inhibent la croissance de xénogreffes chez des souris accompagnée d'une forte cytotoxicité.

Le tenidap (Figure 34), un thiophényl-alcényl-oxindole a été découvert et développé par Pfizer pour ses propriétés inhibitrices de cyclooxygénase<sup>209</sup> et pour le traitement d'arthrite rhumatoïde et d'ostéoarthrite. Le lancement de ce médicament a cependant été limité en raison d'effets secondaires provoquant une réduction de la densité minérale des os.

(208) Choi, S.-J.; Lee, J.-E.; Jeong, S.-Y.; Im, I.; Lee, S.-D.; Lee, E.-J.; Lee, S. K.; Kwon, S.-M.; Ahn, S.-G.; Yoon, J.-H.; Han, S.-Y.; Kim, J.-I.; Kim, Y.-C. 5,5'-Substituted Indirubin-3'-Oxime Derivatives as Potent Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors with Anticancer Activity. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (9), 3696–3706.

(209) Carty, T. J.; Sweeney, F. J.; Griffiths, R. J.; Eskra, J. D.; Ernest, M. J.; Pillar, J. S.; Cheng, J. D.; Loose, L. D.; Joseph, P. A.; Pazoles, P. P. Tenidap Inhibits 5-Lipoxygenase Product Formation in Vitro, but This Activity Is Not Observed in Three Animal Models. *Inflamm. Res.* **1997**, *46* (5), 168–179.



*Figure 34*

Seulement quelques exemples de furano-3-alcényl-oxindoles ont été rapportés dans la littérature. Comme la plupart des analogues arylés ce sont des inhibiteurs de kinase RTKs<sup>150</sup> mais aussi de RET, PT 1B, Akt et de Pim<sup>210</sup>.

## 5. Thiazolidinone-3-alcényl-oxindoles

Le motif thiazolidinone qui a fait l'objet de nombreuses études est retrouvé dans des molécules présentant des activités anticonvulsive, hypnotique, antituberculeuse, antiparasitaire, cardiovasculaire, antibactérienne, anticancéreuse, antihistaminique, antifongique, antivirale et anti-inflammatoire<sup>211</sup>. Plusieurs équipes ont ainsi rapporté la synthèse et l'évaluation biologique des dérivés de type thiazolidinone-3-alcényl-oxindoles. Wang et al. ont mis en évidence l'activité de certains de ces dérivés (Figure 35) sur des lignées de cellules cancéreuses avec des IC<sub>50</sub> proches du nanomolaire<sup>212</sup>.

(150) Sun, L.; Tran, N.; Tang, F.; App, H.; Hirth, P.; McMahon, G.; Tang, C. Synthesis and Biological Evaluations of 3-Substituted Indolin-2-Ones: A Novel Class of Tyrosine Kinase Inhibitors That Exhibit Selectivity toward Particular Receptor Tyrosine Kinases. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (14), 2588–2603.

(210) Haddach, M.; Michaux, J.; Schwaebe, M. K.; Pierre, F.; O'Brien, S. E.; Borsan, C.; Tran, J.; Raffaele, N.; Ravula, S.; Drygin, D.; Siddiqui-Jain, A.; Darjania, L.; Stansfield, R.; Proffitt, C.; Macalino, D.; Streiner, N.; Bliesath, J.; Omori, M.; Whitten, J. P.; Anderes, K.; Rice, W. G.; Ryckman, D. M. Discovery of CX-6258. A Potent, Selective, and Orally Efficacious Pan-Pim Kinases Inhibitor. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3* (2), 135–139.

(211) Verma, A.; Saraf, S. K. 4-Thiazolidinone – A Biologically Active Scaffold. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43* (5), 897–905.

(212) Wang, S.; Zhao, Y.; Zhu, W.; Liu, Y.; Guo, K.; Gong, P. Synthesis and Anticancer Activity of Indolin-2-One Derivatives Bearing the 4-Thiazolidinone Moiety. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2012**, *345* (1), 73–80.

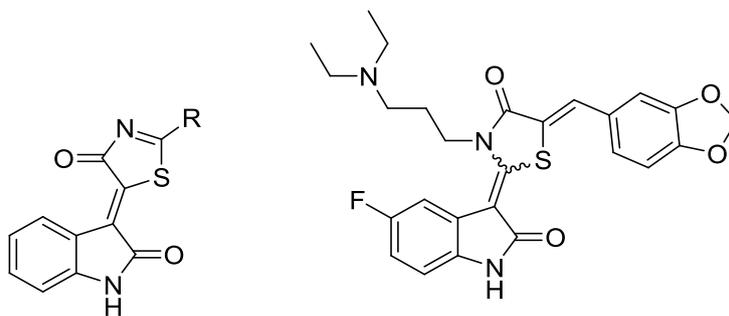


Figure 35 : thiazolidinone-3-alcényl-oxindoles.

## 6. 3-Alcényl-azaoxindoles

Plusieurs exemples de 3-alcényl-azaoxindoles ont été récemment cités dans la littérature dont de nouveaux analogues du Sunitinib, des dérivés pyridinono- et indolo-3-alcényl-oxindoles (Figure 36). L'introduction d'un ou plusieurs atomes d'azote sur le noyau aromatique n'a cependant pas permis d'améliorer l'activité biologique de ces composés<sup>213</sup>. Les oxindoles ne comportant pas d'atome d'azote supplémentaire ont montré de meilleures activités sur les cibles biologiques testées.

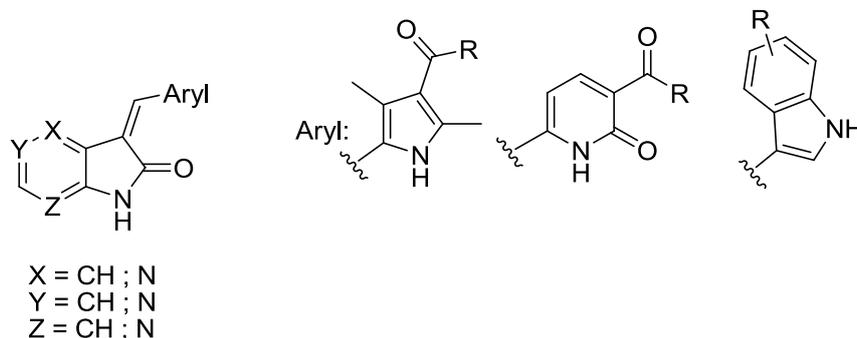


Figure 36 : 3-alcényl-azaoxindoles.

### iii. Voies d'accès aux 3-alcényl-oxindoles

L'intérêt pharmacologique des molécules présentant un squelette 3-alcényl-oxindole a conduit de nombreuses équipes de recherche à développer plusieurs voies de synthèse originales. Parmi les différentes approches de synthèse, une des plus communes et anciennes concerne l'aldolisation au départ d'intermédiaires oxygénés type oxindole ou isatine (Schéma 2).

(213) Zou, H.; Zhang, L.; Ouyang, J.; Giulianotti, M. A.; Yu, Y. Synthesis and Biological Evaluation of 2-Indolinone Derivatives as Potential Antitumor Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46 (12), 5970–5977.

# 1. Condensation aldolique

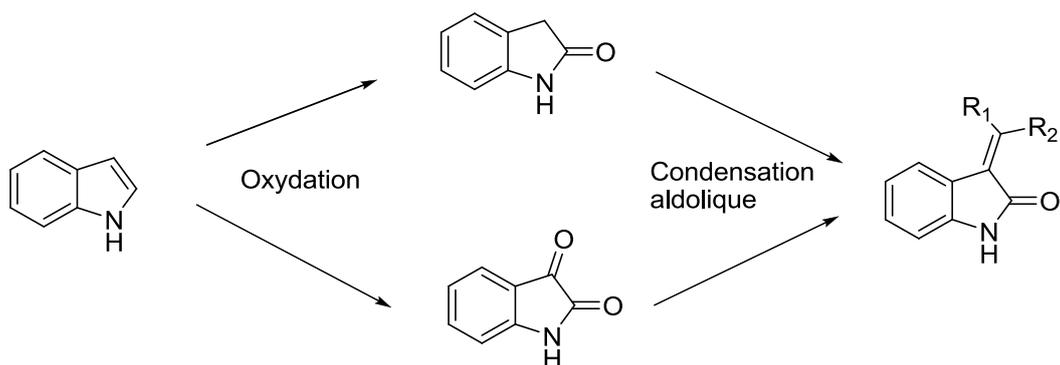


Schéma 2 : synthèse de 3-alcényl-indolin-2-one par condensation aldolique.

## a. A partir d'oxindoles

Les 3-alcényl-oxindoles poly-substitués peuvent être formés par une simple réaction de condensation de Knoevenagel entre le méthylène actif de l'oxindole et un aldéhyde (ou une cétone). Un des premiers exemples de condensation aldolique à partir d'oxindole décrit dans la littérature en 1909 concerne la préparation du (*E*)-3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ylméthylène)indolin-2-one. Ce composé est obtenu avec une bonne stéréosélectivité en raison de l'encombrement stérique<sup>214</sup>. La simplicité de cette approche a été reprise par de nombreuses équipes dans des programmes de drug-design, pour préparer facilement et rapidement de nouvelles séries de 3-alcényl-oxindoles en vue d'établir les relations structure-activité (RSA) et identifier de nouveaux composés chef de file (ou « lead compound »). C'est ainsi que plusieurs composés parents du Sunitinib ont été identifiés<sup>150</sup>. Le Sunitinib et ses dérivés ont été synthétisés avec une très bonne stéréosélectivité ; seul l'isomère (*Z*) est obtenu par interaction hydrogène intramoléculaire entre l'amine du pyrrole et le carbonyle de l'oxindole.

Plus généralement, si l'alcényl-oxindole formé ne présente pas une de ces caractéristiques : encombrement stérique<sup>215</sup> ou une interaction hydrogène intramoléculaire favorisant un isomère, la condensation aldolique résulte en un mélange d'isomère (*E*) et (*Z*).

(150) Sun, L.; Tran, N.; Tang, F.; App, H.; Hirth, P.; McMahon, G.; Tang, C. Synthesis and Biological Evaluations of 3-Substituted Indolin-2-Ones: A Novel Class of Tyrosine Kinase Inhibitors That Exhibit Selectivity toward Particular Receptor Tyrosine Kinases. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (14), 2588–2603.

(214) Wahl, M. M. A.; Bagard, P. Sur Un Nouvel Isomère de L'indigo. *Comptes Rendus Hebd. Séances Académie Sci.* **1909**, 716–719.

(215) Rasso, G.; Zambrano, V.; Pinna, L.; Curti, C.; Battistini, L.; Sartori, A.; Pelosi, G.; Zanardi, F.; Casiraghi, G. Direct Regio-, Diastereo-, and Enantioselective Vinylogous Michael Addition of Prochiral 3-Alkylideneoxindoles to Nitroolefins. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355* (9), 1881–1886.

### **b. A partir d'isatine**

L'isatine et ses dérivés sont également à même de subir des condensations aldoliques régiosélectives en C3 avec des composés présentant un méthylène actif. Cette voie d'accès est très largement utilisée depuis le début du vingtième siècle. A titre d'exemple, en 1902, Walter et al. ont réalisé la condensation du malononitrile avec l'isatine<sup>216</sup>. Plus récemment, McLaughlin et al. ont suivi cette même approche pour synthétiser un dérivé de la violacéine<sup>217</sup>. Les 3-alcényl-oxindoles sont obtenus avec de bons rendements et généralement sous forme d'un mélange d'isomères alcéniques. Il est à noter qu'une bonne stéréosélectivité peut être observée lorsque l'alcène formé présente soit un groupement volumineux engendrant une gêne stérique ou une amine libre susceptible de former une liaison hydrogène avec le carbonyle du lactame<sup>218</sup>.

## **2. Réaction des ylures avec l'isatine**

Les réactions de type Wittig sont également très développées et étudiées pour l'obtention de nouveaux 3-alcényl-oxindoles poly-substitués, à partir d'isatine et d'un ylure de phosphore. Cette réaction conduit aux produits recherchés avec des bons rendements et une bonne stéréosélectivité. En présence d'ylures stabilisés, par exemple avec des groupements carbonylés ou cyanés (Schéma 3), l'isomère (*E*) est formé en quasi exclusivité<sup>219</sup>. Des résultats similaires sont obtenus par réaction de Horner–Wadsworth–Emmons en présence d'ylures de phosphonates stabilisés ; ces réactions conduisant majoritairement à l'isomère (*E*) avec des rendements similaires<sup>220</sup>.

---

(216) Walter, W. Ueber Condensationsproducte Aus Aromatischen Aldehyden Und Malonitril. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, 35 (2), 1320–1321.

(217) McLaughlin, E. C.; Norman, M. W.; Ko Ko, T.; Stolt, I. Three-Component Synthesis of Disubstituted 2H-Pyrrol-2-Ones: Preparation of the Violacein Scaffold. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55 (16), 2609–2611.

(218) Hui, L.; Li, H.-Y.; Yan, C.-G. Molecular Diversity of Three-Component Reactions of N-Benzylbenzimidazolium Salts, Isatin, and Malononitrile or Ethyl Cyanoacetate. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012 (16), 3157–3164.

(219) Cao, S.-H.; Zhang, X.-C.; Wei, Y.; Shi, M. Chemoselective Reduction of Isatin-Derived Electron-Deficient Alkenes Using Alkylphosphanes as Reduction Reagents. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011 (14), 2668–2672.

(220) Palumbo, C.; Mazzeo, G.; Mazziotta, A.; Gambacorta, A.; Loreto, M. A.; Migliorini, A.; Superchi, S.; Tofani, D.; Gasperi, T. Noncovalent Organocatalysis: A Powerful Tool for the Nucleophilic Epoxidation of A-Ylideneoxindoles. *Org. Lett.* **2011**, 13 (23), 6248–6251.

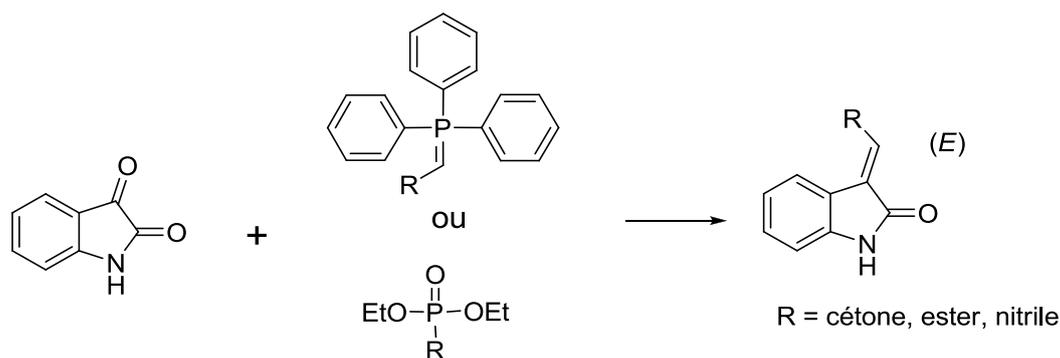


Schéma 3 : synthèse de 3-alcényl-oxindoles par réaction des ylures avec l'isatine.

### 3. Par cyclisation intramoléculaire

Au départ d'oxindole ou d'isatine, la synthèse de 3-alcényl-oxindoles repose uniquement sur la formation de la double liaison C-C en position 3. Mise à part ces deux voies d'accès relativement accessibles compte tenu de la disponibilité des produits initiaux et des conditions expérimentales aisées à mettre en œuvre, la littérature regorge d'exemples de synthèses de 3-alcényl-oxindoles métallo-catalysées par formation en « one-pot » du cycle lactame et de la double liaison. On distingue deux types d'approche : la cyclisation entre les carbones C2-C3 ou C3-C4.

#### a. Cyclisation C2-C3

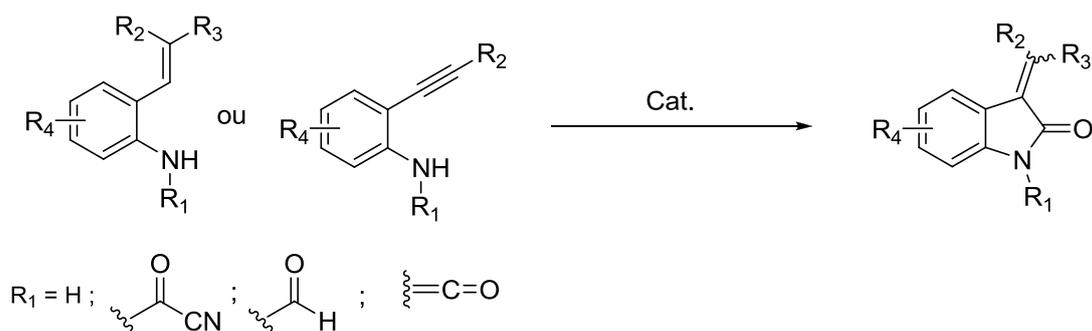
Les cyclisations entre les carbones C2 et C3 sont réalisées à partir de vinyl arylamines ou d'alcyne arylamines. Les deux carbones de l'alcène exocycliques proviennent de l'alcyne ou du vinyle. En ce qui concerne le carbonyle du lactame deux approches sont possibles :

- une cyclisation/carbonylation catalysée par un métal (rhodium, cobalt, palladium) en présence de monoxyde de carbone et d'une ynylaniline<sup>221</sup> ou d'une énylaniline<sup>222</sup> (Schéma 4 ; R<sub>1</sub> = H). Le carbonyle du lactame provient ainsi soit du monoxyde de carbone utilisé pour réaliser la cyclisation.
- Une cyclisation metallocatalysée (palladium, rhodium, fer) où le carbonyle provient d'un groupement d'isocyanate, de formamide ou de cyanofornamide<sup>223</sup> porté par l'amine (Schéma 4).

(221) Tang, S.; Yu, Q.-F.; Peng, Li, J.-H.; Zhong, P.; Tang, R.-Y. Palladium-Catalyzed Carbonylative Annulation Reaction of 2-(1-Alkynyl)benzenamines: Selective Synthesis of 3-(Halomethylene)indolin-2-Ones. *Org. Lett.* **2007**, 9 (17), 3413–3416.

(222) Yang, X.-H.; Li, K.; Song, R.-J.; Li, J.-H. Room-Temperature Palladium-Catalyzed Intramolecular Oxidative Aminocarbonylation of Vinylic C(sp<sup>2</sup>)-H Bonds with Amines and CO. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3 (3), 616–623.

(223) Miura, T.; Toyoshima, T.; Ito, Y.; Murakami, M. Synthesis of Stereodefined 3-Alkylideneoxindoles by Palladium-Catalyzed Reactions of 2-(Alkynyl)aryl Isocyanates with Thiols and Alcohols. *Chem. Lett.* **2009**, 38 (12), 1174–1175.



*Schéma 4 : cyclisation C2 - C3.*

### **b. Cyclisation C3-C4**

Le cycle lactame de l'alcényl-oxindole peut être formé par cyclisation entre les carbones C3 et C4. Pour cette approche synthétique, l'amide est déjà formée et selon la stratégie celui-ci est substitué soit par un alcyne (arylpropionamide halogéné ou non) soit par un alcène (arylacrylamide).

#### *1) Arylpropionamides halogénés*

La réaction de Heck-Sonogashira en présence d'un éthylnylbenzène et de catalyseur au palladium et au cuivre conduit à la synthèse stéréosélective d'alcényl-oxindoles substitués par un alcyne<sup>224</sup> (Schéma 5). Le couplage de Heck peut aussi être combiné à la réaction de Suzuki-Miyaura en présence d'un catalyseur au palladium et d'un acide boronique pour introduire un second substituant sur l'alcène. Ces réactions conduisent à des 3-alcényl-oxindoles trisubstitués avec d'excellents rendements et une très bonne stéréosélectivité déterminée lors du premier couplage de Heck et conservée lors du couplage de Suzuki<sup>225</sup> (Schéma 5).

(224) D'Souza, D. M.; Rominger, F.; Muller, T. J. J. A Domino Sequence Consisting of Insertion, Coupling, Isomerization, and Diels-Alder Steps Yields Highly Fluorescent Spirocycles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (1), 153–158.

(225) Cheung, W. S.; Patch, R. J.; Player, M. R. A Tandem Heck-Carbocyclization/Suzuki-Coupling Approach to the Stereoselective Syntheses of Asymmetric 3,3-(Diarylmethylene)indolinones. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (9), 3741–3744.

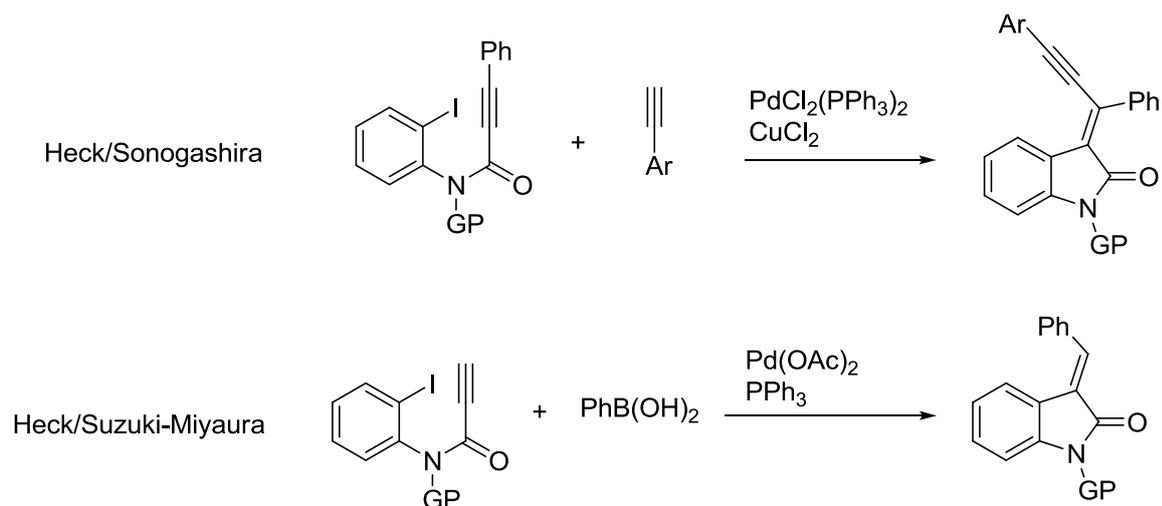


Schéma 5: cyclisation C3 - C4 à partir d'arylpropionamides halogénés.

## 2) Arylpropionamides non-halogénés

A partir d'arylpropionamides non halogénés, les alcényl-oxindoles peuvent être synthétisés par une approche de type activation C-H aromatique. Cette voie d'accès est bien décrite dans la littérature pour les alcényl-oxindoles polysubstitués. Cette synthèse pallado-catalysée est réalisée au départ d'un arylpropionamide soit en présence d'un iodure d'aryle et d'une base<sup>226</sup> soit en présence d'acide acétique ou de phtalimide et d'un oxydant DIB (diacétoxyiodobenzène)<sup>227</sup> (Schéma 6).

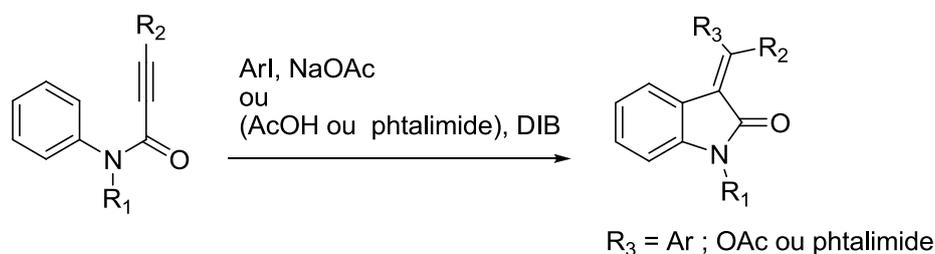


Schéma 6 : cyclisation C3 - C4 à partir d'arylpropionamides non-halogénés.

## 3) Acrylamide

La synthèse de 3-alcényl-oxindoles par couplage entre les carbones C3-C4 est également réalisée au départ d'arylacrylamide. Heck et al. ont appliqué les conditions de la réaction de

(226) Pinto, A.; Neuville, L.; Retailleau, P.; Zhu, J. Synthesis of 3-(Diarylmethylenyl)oxindole by a Palladium-Catalyzed Domino Carbopalladation/C-H Activation/C-C Bond-Forming Process. *Org. Lett.* **2006**, *8* (21), 4927-4930.

(227) Tang, S.; Peng, Pi, S.-F.; Liang, Y.; Wang, N.-X.; Li, J.-H. Sequential Intermolecular Aminopalladation/ortho-Arene C-H Activation Reactions of N-Phenylpropionamides with Phthalimide. *Org. Lett.* **2008**, *10* (6), 1179-1182.

Mizoroki-Heck pour réaliser cette synthèse au départ d'acrylamide halogéné<sup>228</sup>. Récemment, la synthèse de 3-alcényl-oxindoles par la réaction de Heck *via* une activation CH aromatique catalysée par le palladium a été rapportée dans la littérature par Nagasawa et al.<sup>229</sup>. Dans les deux cas, les 3-alcényl-oxindoles monosubstitués sont obtenus avec des rendements corrects mais sans stéréosélectivité (Schéma 7).

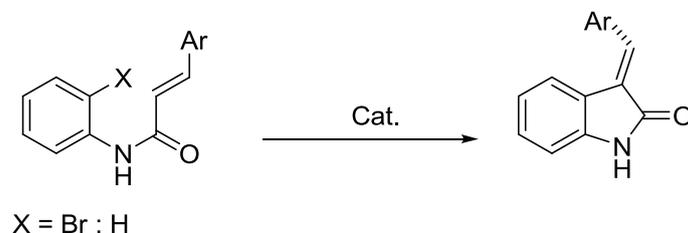


Schéma 7: cyclisation C3 - C4 à partir d'acrylamides halogénés.

#### 4) Activation CH aromatique

Comme décrit précédemment avec les réactions de Wittig ou d'Horner (*cf* Chapitre I.III.iii.2), les 3-alcényl-oxindoles peuvent être synthétisés par réaction entre une isatine et un phosphonate. La synthèse de ces composés en présence d'un phosphonate porté par ce qui sera le carbone C3 du 3-alcényl-oxindole fait intervenir dans un premier temps une étape de cyclisation pour former la liaison C3-C4. L'intermédiaire avec le cycle lactame substitué par un phosphonate réagit ensuite selon la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons avec un aldéhyde pour former l'alcényle<sup>230</sup> (Schéma 8).

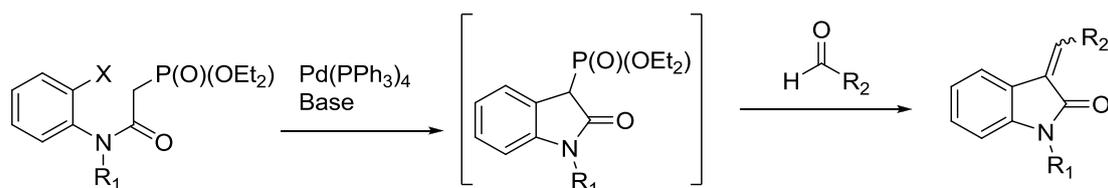


Schéma 8: cyclisation C3 - C4 par activation CH aromatique puis réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons.

(228) Terpko, M. O.; Heck, R. F. Rearrangement in the Palladium-Catalyzed Cyclization of .alpha.-Substituted N-Acryloyl-O-Bromoanilines. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (18), 5281–5283.

(229) Ueda, S.; Okada, T.; Nagasawa, H. Oxindole Synthesis by Palladium-Catalysed Aromatic C–H Alkenylation. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (14), 2462–2464.

(230) Lubkoll, J.; Millemaggi, A.; Perry, A.; Taylor, R. J. K. Tandem Horner–Wadsworth–Emmons/Heck Procedures for the Preparation of 3-Alkenyl-Oxindoles: The Synthesis of Semaxanib and GW441756. *Tetrahedron* **2010**, *66* (33), 6606–6612.

# OBJECTIFS

Les kinases Cdk5, GSK3, DYRK1A, CK1 et CLK1 sont impliquées dans de nombreux processus cellulaires. Leurs dysfonctionnements sont associés à plusieurs maladies comme le cancer et les pathologies neurodégénératives. Afin de comprendre et décrypter le rôle des kinases impliquées dans ces pathologies, proposer de nouvelles solutions pour le traitement de ces dérèglements cellulaires, la recherche et le développement d'inhibiteurs de kinases plus sélectifs, plus puissants demeurent une préoccupation majeure des chercheurs.

Dans la continuité des travaux menés au laboratoire depuis plusieurs années concernant la conception et la synthèse de nouveaux inhibiteurs de kinases de type indigoïdes, bis-oxindoles diversement substitués sur la partie benzénique, nous nous sommes focalisés sur la conception de nouveaux dérivés originaux à sous-structure 3-alcényl-oxindole. Autour de ce squelette 3-ylidène-indolin-2-one, commun à toutes les molécules présentées dans ce manuscrit, nous avons envisagé des modulations à deux niveaux : sur la partie aromatique de l'oxindole et sur la double liaison exocyclique (Figure 37).

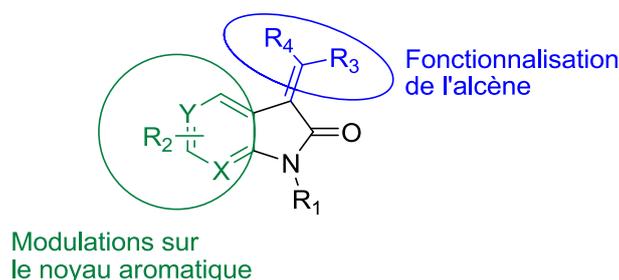
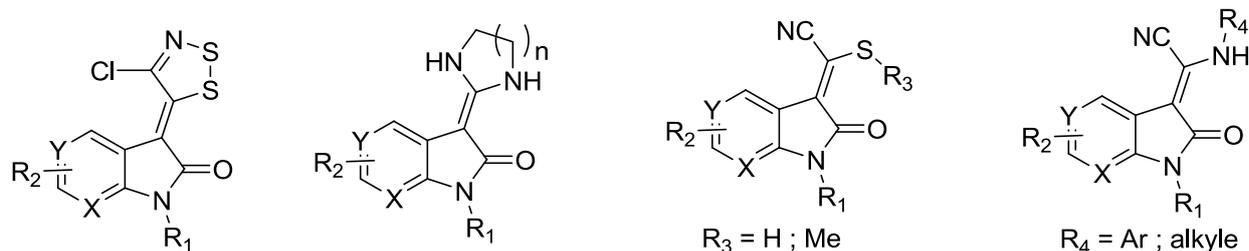


Figure 37 : modulations envisagées pour la conception de nouveaux 3-alcényl-oxindoles

Dans un premier temps, nous nous sommes concentrés sur la synthèse de nouveaux dérivés à sous-structure 3-ylidène-oxindoles, 3-ylidène-7-aza-oxindoles et 3-ylidène-5,7-diaza-oxindoles où l'alcène sera fonctionnalisé par des hétérocycles (dithiazole, imidazolidine, hexahydropyrimidine), des groupements thiocyanés (mercapto-acrylonitriles, thiométhyl-acrylonitrile) et des amino-acrylonitriles (aromatiques et aliphatiques) (Figure 38).

Fonctionnalisation de l'alcène :



Modulations sur le noyau aromatique :

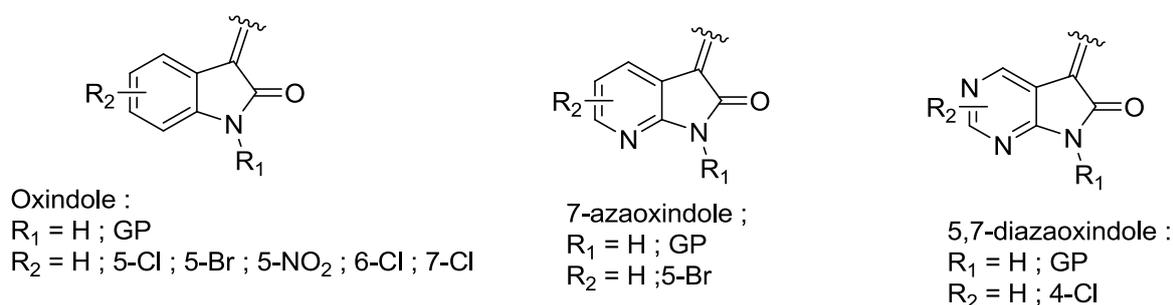


Figure 38: nouvelles séries de 3-alcényl-oxindoles envisagées.

Pour ce faire, nous avons envisagé de préparer ces nouvelles séries d'alcényl-oxindoles au départ de précurseurs originaux azotés de type (1,2,3-dithiazol-ylidène) en C-3 *via* la chimie du chlorure de 4,5-dichloro-1,2,3-dithiazolium (ou sel d'Appel). La réactivité de tels composés n'ayant pas, à notre connaissance, été explorée, nous avons décidé d'étudier l'ouverture du cycle dithiazole en présence de différents nucléophiles ou bases pour obtenir une diversité moléculaire au niveau de l'alcène. La plupart des travaux cités dans la littérature sur la chimie du sel d'Appel concerne la création de liaison N=C, via la préparation et l'ouverture de *N*-aryliminodithiazoles. Tout comme les rares équipes travaillant sur cette thématique (Pr Besson, , Pr Rakitin, Pr Koutentis) le laboratoire a une très bonne expertise dans le domaine de la réactivité et de l'évaluation biologique des dérivés des *N*-aryliminodithiazoles. Au cours de cette thèse, nous avons développé la création de liaison C=C au départ d'oxindoles, d'aza-oxindoles et de diaza-oxindoles en vue d'obtenir de nouveaux dithiazolo-3-alcényl-oxindoles. Par des réactions d'ouverture, ces dithiazoles ouvrent la voie à la synthèse de dérivés 3-alcényl-indolin-2-one originaux : cyanés, thiocyanés, thioéthers, aminés, ou encore hétérocycliques : imidazolidine, hexahydropyrimidine (Schéma 9).

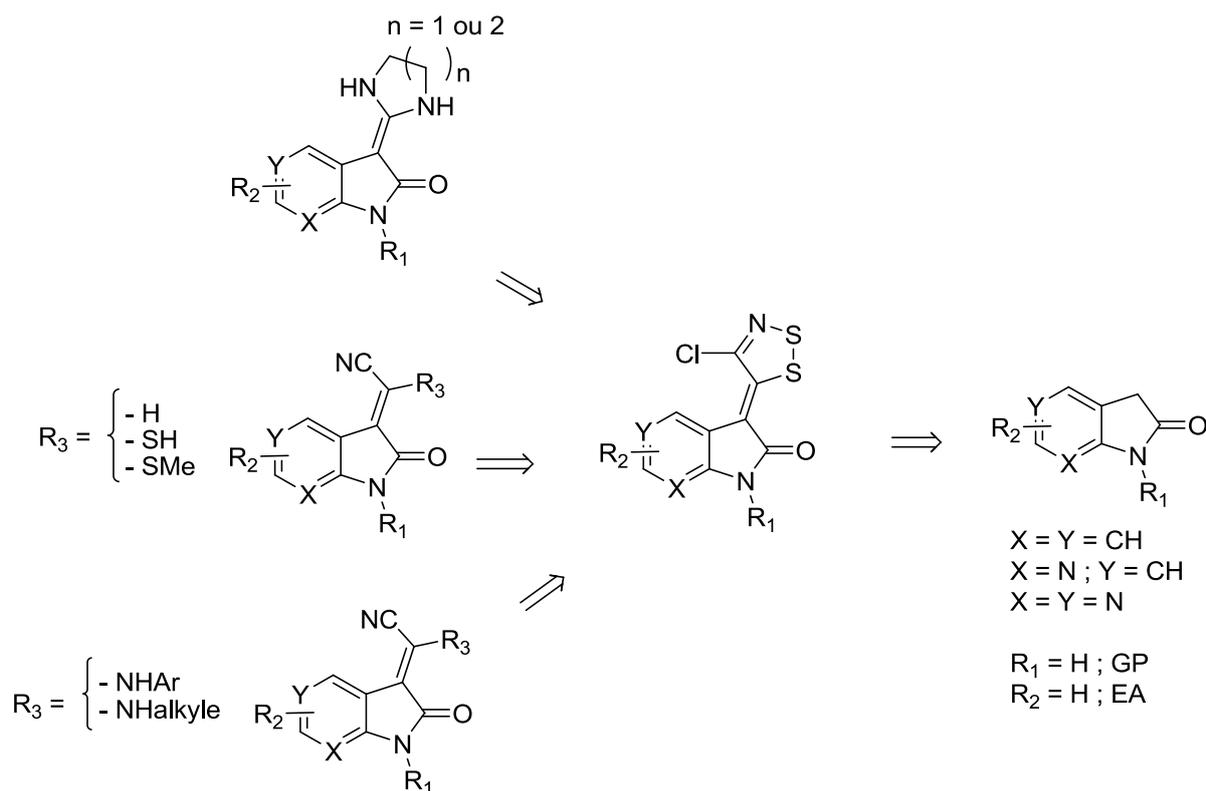
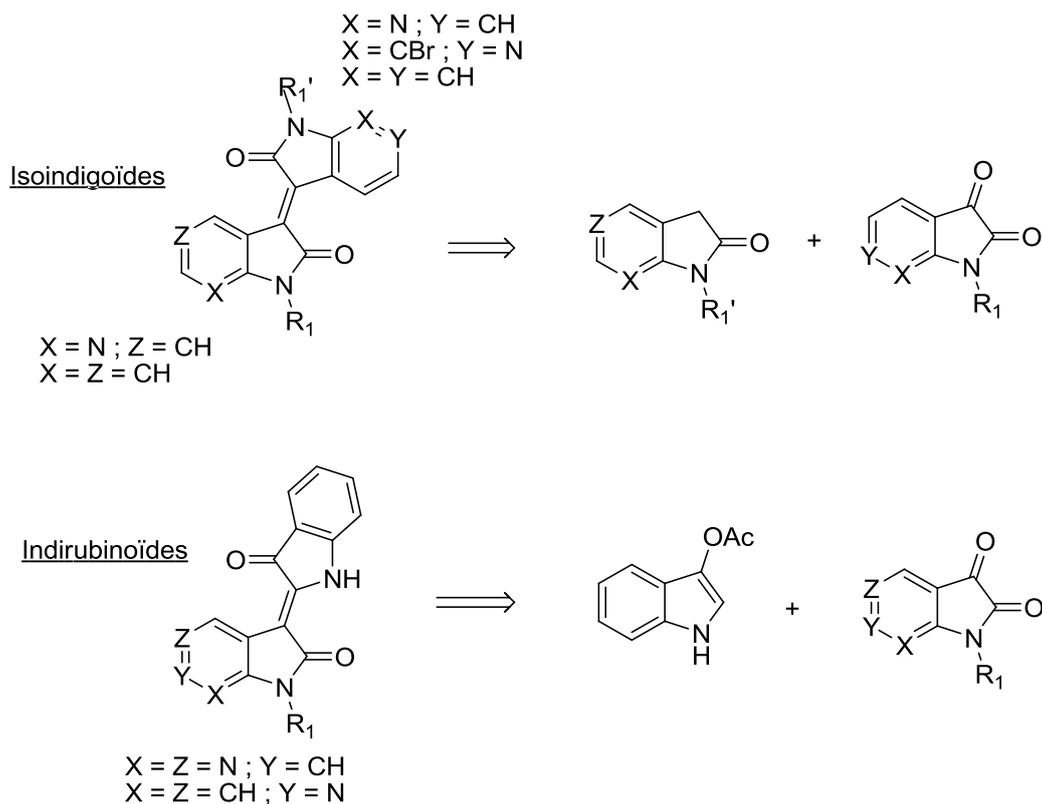


Schéma 9: rétrosynthèse de 3-ylidènes-oxindoles originaux par la chimie du sel d'Appel.

Dans une seconde partie, de nouveaux dérivés 3-alcényl-oxindoles azotés originaux fonctionnalisés sur l'alcène par des 2-oxindoles et 3-oxindoles ont été synthétisés. La préparation de ces nouveaux isoindigoïdes et azaindirubinoïdes repose sur l'élaboration d'une petite chimiothèque de synthons précurseurs originaux oxindoles, indoxylacétates et isatines. La condensation de ces synthons conduira aux dérivés indigoïdes correspondants (Schéma 10). Nous avons mis à profit l'obtention des nouveaux synthons dithiazolo-ylidènes, pour développer une nouvelle voie d'accès à certains dérivés d'isatines, pour former par la suite des isoindigos et azaindirubines originaux indolo, azaindolo ou encore diazaindolo. Ces travaux s'inscrivent dans la continuité de nos recherches sur la synthèse et l'évaluation biologique de mimes d'alcaloïdes marins dérivés de l'indirubine, un bis-oxindole inhibiteur de protéine kinase.



*Schéma 10 : rétrosynthèse d'indigoïdes.*

Après une partie bibliographique concernant l'état de l'art sur certains inhibiteurs de kinases et les pathologies associées, l'intérêt biologique et synthétique des dérivés ylidènes-oxindoles, le second chapitre de ce mémoire sera consacré au développement d'une nouvelle méthodologie de synthèse pour accéder à des 3-alcényl-oxindoles originaux faisant intervenir la chimie du sel d'Appel. Le troisième chapitre détaillera la synthèse de nouveaux isoindigoïdes et indirubinoïdes et de leurs précurseurs oxindole, indoxylacétate et isatine. Une nouvelle méthodologie menant aux dérivés d'isatines au départ de dithiazolo-ylidènes sera également décrite. L'évaluation biologique sur kinases et cellules cancéreuses sera détaillée et discutée dans un dernier chapitre.

# **Chapitre II : Synthèse de 3-alcényl-oxindoles originaux par la chimie du sel d'Appel**

Le squelette 3-alcényl-oxindole est retrouvé dans de nombreuses molécules inhibitrices de kinases comme le sunitinib, l'indirubine-3'-oxime, le BIBF 1120 ou encore l'IC261. Mis à part ce point commun, ces inhibiteurs présentent tous des différences au niveau des groupements portés par l'alcène.

La synthèse de nouveaux 3-alcényl-indolinones, 3-alcényl-azaindolinones et 3-alcényl-diazaindolinones présente ainsi un double intérêt compte tenu de l'activité biologique potentielle de ces composés mais aussi du challenge synthétique qu'elle représente. Comme nous l'avons précédemment rappelé dans le premier chapitre, de nombreuses voies de synthèse ont d'ores et déjà été décrites. Toutefois ces réactions présentent quelques limites. Les condensations aldoliques ne sont stéréosélectives que sous certaines conditions. La réaction de Wittig, bien que stéréosélective, génère des produits secondaires toxiques. De plus l'isatine nécessaire à cette réaction n'est disponible commercialement qu'en série indole. La synthèse d'aza ou diazaisatine est beaucoup plus délicate (*cf chapitre III.II.i.2.c.1*). Les cyclisations intramoléculaires ont l'avantage d'être pour la plupart stéréosélectives. Cependant, elles requièrent l'utilisation de catalyseurs toxiques et parfois onéreux. De plus, ces cyclisations sont décrites en série indolique. Ces réactions pourraient être plus délicates en séries aza et diazaindole étant donné les changements de densités électroniques générés par l'incorporation d'un ou plusieurs azotes au sein d'un aromatique.

Par l'intermédiaire de la chimie du sel d'Appel ou chlorure de 4,5-dichloro-1,2,3-dithiazolium, nous espérons concevoir des 3-ylidène-oxindoles de manière stéréosélective et sur un large panel de substrats en série indole, azaindole et diazaindole.

# I. LA CHIMIE DU SEL D'APPEL

## i. Synthèse des sels de (1,2,3)-dithiazolium

Le sel d'appel (ou chlorure de 4,5-dichloro-1,2,3-dithiazolium) est un hétérocycle aromatique à cinq chaînons. Il a été décrit pour la première fois par Appel et al. en 1985. Il est obtenu par réaction entre le monochlorure de soufre et le chlororacétonitrile<sup>231</sup> (Schéma 11).

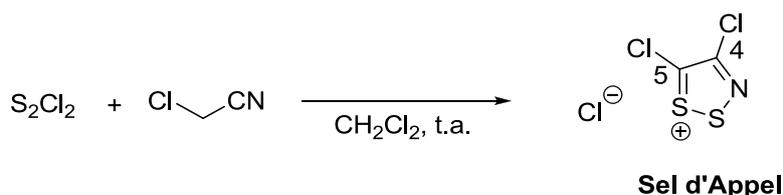


Schéma 11: synthèse du sel d'Appel.

Le chlore en position 4 du cycle dithiazole ne peut pas être déplacé. Afin d'effectuer des modulations au niveau de ce carbone, il est possible de former un sel de dithazolium au départ de différentes oximes en présence de monochlorure de soufre. Ces derniers, instables, sont convertis en iminodithiazoles avec une amine primaire ou en dithiazolethione avec le thioacétamide ou encore en dithiazolone avec l'acide formique<sup>232</sup> (Schéma 12).

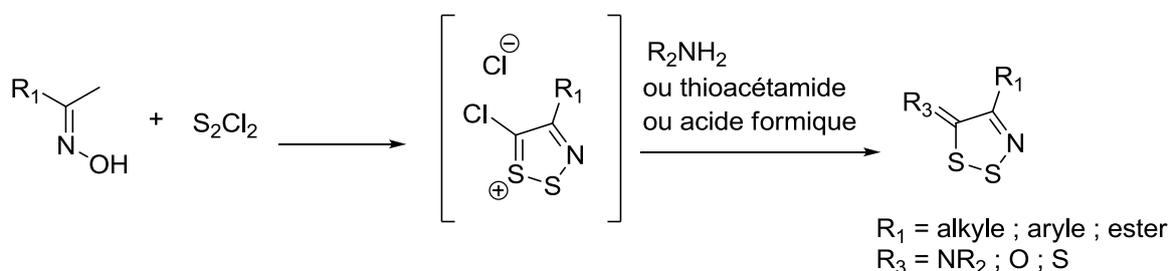


Schéma 12: synthèse de dérivés du sel d'Appel substitués en position 4.

Les dithiazoles fonctionnalisés en position 4 et 5 peuvent conduire par ouverture de cycle à de nouveaux composés hétérocycliques poly azotés et soufrés. Les dithiazolothiones et dithiazolones conduisent aux thiadiazolones après traitement avec une amine primaire aliphatique (Schéma 13). Traités par des amines secondaires, les dithiazolothiones et

(231) Appel, R.; Janssen, H.; Siray, M.; Knoch, F. Synthese Und Reaktionen Des 4,5-Dichlor-1,2,3-Dithiazolium-Chlorids. *Chem. Ber.* **1985**, *118* (4), 1632–1643.

(232) Konstantinova, L. S.; Bol'shakov, O. I.; Obruchnikova, N. V.; Laborie, H.; Tanga, A.; Sopéna, V.; Lanneluc, I.; Picot, L.; Sablé, S.; Thiéry, V. One-Pot Synthesis of 5-Phenylimino, 5-Thieno or 5-Oxo-1, 2, 3-Dithiazoles and Evaluation of Their Antimicrobial and Antitumor Activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19* (1), 136–141.

dithiazolones sont convertis respectivement en dérivés iminoacétamides et oxoéthanones (Schéma 13)<sup>233</sup>.

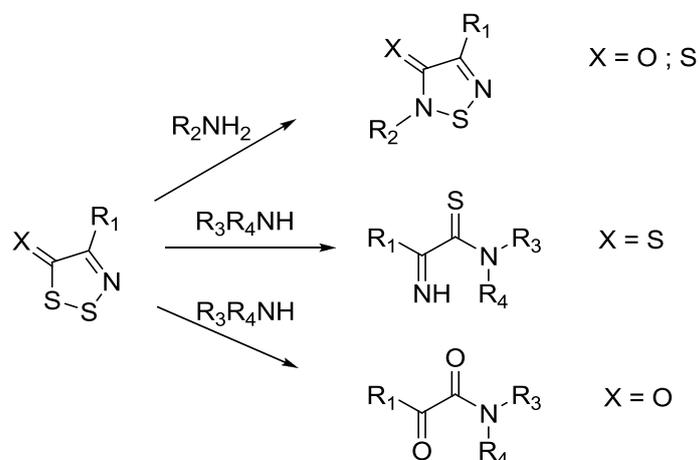


Schéma 13: réactivité des dérivés du sel d'Appel substitués en position 4.

Le chlore porté en position C-5 du sel d'Appel peut être déplacé par un grand nombre de nucléophiles et de bases.

## ii. Réactivité du sel d'Appel avec les amines aromatiques primaires

Les amines aromatiques primaires se condensent aisément avec le chlorure de 4,5-dichloro-1,2,3 dithiazolium généralement en présence d'une base azotée (amine tertiaire) pour conduire aux *N*-aryliminodithiazoles correspondants (Schéma 14). Initialement décrite avec de simples anilines diversement substituées sur le noyau aromatique par Appel et al. en 1985, la réactivité du chlorure de 4,5-dichloro-1,2,3-dithiazolium a été étendue à des amines aromatiques plus complexes polycycliques et azines<sup>234</sup>. L'efficacité de la réaction avec les azines dépend de la position de l'azote au sein du cycle aromatique qui augmente ou diminue la nucléophilie de l'amine<sup>235</sup>.

(233) Konstantinova, L. S.; Bol'shakov, O. I.; Obruchnikova, N. V.; Golova, S. P.; Nelyubina, Y. V.; Lyssenko, K. A.; Rakitin, O. A. Reactions of 4-Substituted 5H-1,2,3-Dithiazoles with Primary and Secondary Amines: Fast and Convenient Synthesis of 1,2,5-Thiadiazoles, 2-Iminothioacetamides and 2-Oxoacetamides. *Tetrahedron* **2010**, *66* (24), 4330–4338.

(234) Koutentis, P. A.; Koyioni, M.; Michaelidou, S. S. The Conversion of [(4-Chloro-5H-1,2,3-Dithiazol-5-Ylidene)amino]azines into Azine Fused Thiazole-2-Carbonitriles. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *11* (4), 621–629.

(235) Koutentis, P. A.; Koyioni, M.; Michaelidou, S. S. Synthesis of [(4-Chloro-5H-1,2,3-Dithiazol-5-Ylidene)amino]azines. *Molecules* **2011**, *16* (11), 8992–9002.

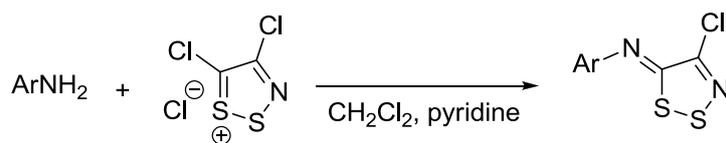


Schéma 14: réactivité du sel d'Appel avec les amines aromatiques.

### iii. Réactivité des *N*-aryliminodithiazoles

Les *N*-aryliminodithiazoles formés sont des composés stables qui peuvent subir des réactions d'ouverture sélectives de cycle sous certaines conditions. La force motrice de ces réactions d'ouverture du cycle dithiazole est la présence d'un nitrile latent. En fonction de la nature et de la fonctionnalisation du noyau aromatique portant l'iminodithiazole, différentes structures hétérocycles sont alors envisageables par des réactions de cyclisation intramoléculaire, au niveau des atomes de soufre en position 1 ou 2, ou sur le carbone en position 5 du cycle dithiazole.

#### 1. Ouverture des *N*-aryliminodithiazoles avec des bases

Le traitement des *N*-arylimino-1,2,3-dithiazoles en présence d'hydruure de sodium conduit aux arylisothiocyanates correspondants<sup>236</sup>. Récemment, Koutentis et al ont montré qu'en présence de DBU à basse température, les cyanothioformamides sont obtenus avec de bons rendements tandis qu'à température ambiante les isothiocyanates se forment (Schéma 15)<sup>237</sup>.

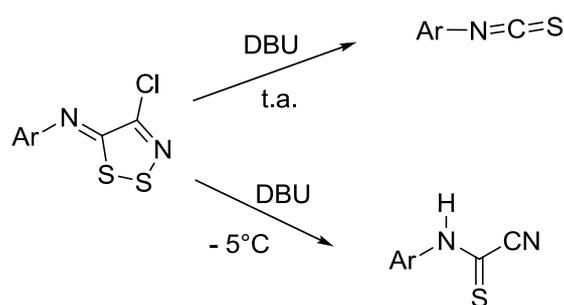


Schéma 15: ouverture des *N*-aryliminodithiazoles avec le DBU.

(236) Besson, T.; Guillard, J.; Rees, C. W.; Thiéry, V. New Syntheses of Aryl Isothiocyanates. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1998**, No. 5, 889–892.

(237) Michaelidou, S.; Koutentis, P. The Synthesis of 2-Cyano-Cyanothioformanilides from 2-(4-Chloro-5H-1,2,3-Dithiazol-5-Ylideneamino)benzonitriles Using DBU. *Synthesis* **2009**, 24, 4167–4174.

## 2. Synthèse d'hétérocycles originaux par ouverture du cycle dithiazole

Les *N*-aryliminodithiazoles substitués en position *ortho* de l'imine par des groupements nucléophiles (NH<sub>2</sub>, OH, SH) conduisent par thermolyse aux 2-cyanobenzothiazoles, 2-cyanobenzimidazoles ou 2-cyanobenzoxazoles. En présence de fonctions alcoxy ou ester en *ortho* de l'imine, on peut alors obtenir en présence de nucléophiles comme la triphénylphosphine, des benzoxazines, benzothiazines.

En présence d'une base, il est possible d'obtenir des dérivés de quinazolines. De très nombreuses publications ont été rapportées ces dernières années par Besson, Koutentis, Thiéry. A titre d'exemples, différentes classes d'hétérocycles ont été obtenues comme suit (Schéma 16) :

- Avec un acide carboxylique, la thermolyse conduit aux benzoxazines et l'attaque nucléophile avec la triphénylphosphine aux benzothiazépines<sup>238</sup>.
- Avec un nitrile, l'attaque nucléophile de PPh<sub>3</sub> puis l'addition d'un alcool conduit aux quinazolines<sup>239</sup>. Le traitement avec PPh<sub>3</sub> en milieu aqueux conduit aux 3-amino-2-carbonitriles<sup>240</sup>.
- Avec une benzamidine, les iminodithiazoles se réarrangent en quinazolinimines<sup>241</sup>.
- Avec une fonction ester, le traitement avec une amine primaire conduit aux pyrimidinones<sup>242</sup>.
- Avec une amine secondaire, la thermolyse conduit aux benzimidazoles<sup>243</sup>.
- Avec une pyridine fusionnée à l'arylamine, les quinolino-iminodithiazoles sont convertis en imidazoquinolinethiones par thermolyse<sup>244</sup>.
- Avec un hydroxyéthyle, le traitement avec la PPh<sub>3</sub> conduit au *N*-cyanothioformyl-indoline<sup>245</sup>.

---

(238) Besson, T.; Emayan, K.; Rees, C. W. 3,1-Benzoxazin-4-Ones, 3,1-Benzothiazin-4-Ones and *N*-Arylcyanothioformamides. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 14 (14), 1419–1420.

(239) Besson, T.; Rees, C. W. New Route to 4-Alkoxyquinazoline-2-Carbonitriles. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1996**, 23 (23), 2857–2860.

(240) Michaelidou, S. S.; Koutentis, P. A. The Conversion of 2-(4-Chloro-5H-1,2,3-Dithiazolylideneamino)benzonitriles into 3-Aminoindole-2-Carbonitriles Using Triphenylphosphine. *Tetrahedron* **2009**, 65 (40), 8428–8433.

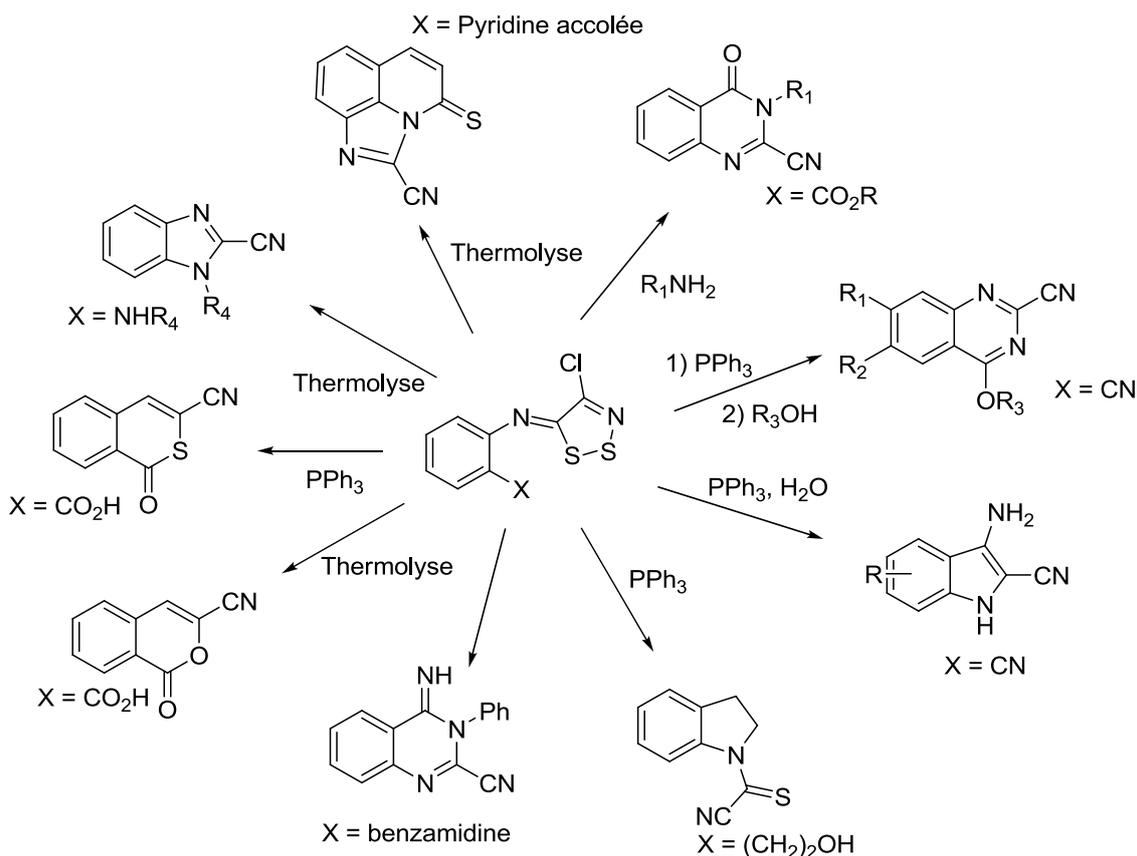
(241) Mirallai, S. I.; Manos, M. J.; Koutentis, P. A. One-Step Conversion of 2-Amino-*N'*-Arylbzamidines into 3-Aryl-4-Imino-3,4-Dihydroquinazoline-2-Carbonitriles Using 4,5-Dichloro-1,2,3-Dithiazolium Chloride. *J. Org. Chem.* **2013**, 78 (19), 9906–9913.

(242) Lee, H.-S.; Chang, Y.-G.; Kim, K. A Facile Synthesis of 3-Substituted 2-Cyanoquinazolin-4(3H)-Ones and 3-Alkyl-2-cyanothieno[3,2-D]pyrimidin-4(3H)-Ones via 1,2,3-Dithiazoles. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, 35 (3), 659–668.

(243) Rakitin, O. A.; Rees, C. W.; Vlasova, O. G. Direct Synthesis of 2-Cyanobenzimidazoles and the Generation of S2. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37 (26), 4589–4592.

(244) Rees, C. W.; Roe, D. G.; Thiéry, V. Imidazoquinolinethiones from Quinolines: A New Molecular Rearrangement. *Chem. Commun.* **1996**, 24 (24), 2775–2776.

(245) Besson, T.; Guillaumet, G.; Lamazzi, C.; Rees, C. W.; Thiéry, V. *N*-(Cyanothioformyl)indoline; a New Indoline Ring Forming Reaction. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1998**, 24 (24), 4057–4060.



*Schéma 16: réactivité des N-aryliminodithiazoles.*

### 3. Les benzothiazoles

Les phényl-iminodithiazoles substitués ou non par un halogène en position *ortho* de l'imine conduisent à des cyanobenzothiazoles par thermolyse.

Les benzothiazoles étant connus pour leur activité antitumorale, cette rapide voie d'accès a été utilisée pour accéder à des benzothiazoles fusionnés avec un hétérocycle comme des analogues de l'ellipticine<sup>246</sup>, des tricycles dioxinobenzothiazoles angulaire ou linéaire<sup>247</sup>, des thiazolobenzotriazoles angulaires<sup>248</sup>, des benzothiazoles trisubstitués<sup>249</sup>, substitués par un soufre<sup>250</sup> ou un acétamide<sup>251</sup> sur le phényle. Besson et al. ont également mis au point la

(246) Chabane, H.; Lamazzi, C.; Thiéry, V.; Guillaumet, G.; Besson, T. Synthesis of Novel 2-Cyanothiazolocarbazoles Analogues of Ellipticine. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (14), 2483–2486.

(247) Guillard, J.; Besson, T. Synthesis of Novel Dioxinobenzothiazole Derivatives. *Tetrahedron* **1999**, *55* (16), 5139–5144.

(248) Beauchard, A.; Chabane, H.; Sinbandhit, S.; Guenot, P.; Thiéry, V.; Besson, T. Synthesis of Original thiazoloindolo[3,2-C]quinoline and Novel 8-N-Substituted-11H-indolo[3,2-C]quinoline Derivatives from Benzotriazoles. Part I. *Tetrahedron* **2006**, *62* (8), 1895–1903.

(249) Bénéteau, V.; Besson, T.; Guillard, J.; Léonce, S.; Pfeiffer, B. Synthesis and in Vitro Antitumour Evaluation of Benzothiazole-2-Carbonitrile Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34* (12), 1053–1060.

(250) Besson, T.; Guillard, J.; Rees, C. W. Rapid Synthesis of 2-Cyanobenzothiazole, Isothiocyanate and Cyanoformanilide Derivatives of Dapsone. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **2000**, *4* (4), 563–566.

(251) Vu, C. B.; Milne, J. C.; Carney, D. P.; Song, J.; Choy, W.; Lambert, P. D.; Gagne, D. J.; Hirsch, M.; Cote, A.; Davis, M.; Lainez, E.; Meade, N.; Normington, K.; Jirousek, M. R.; Perni, R. B. Discovery of Benzothiazole Derivatives as Efficacious and Enterocyte-Specific MTP Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19* (5), 1416–1420.

synthèse la synthèse régiosélective de dérivés thiazoloquinazolines à partir d'iminothiazoloquinazolines bromées en position *ortho* de l'imine (Schéma 17)<sup>252</sup>. Ces composés ont montré un intérêt biologique puisqu'en additionnant une diamine ou un alcool sur le nitrile, un nouvel inhibiteur de la kinase GSK3 et de CDK1 a été identifié<sup>253</sup>. Récemment Guillon et al. ont mis en évidence l'activité antifongique à large spectre de dérivés thiazoloquinazolines<sup>254</sup>.

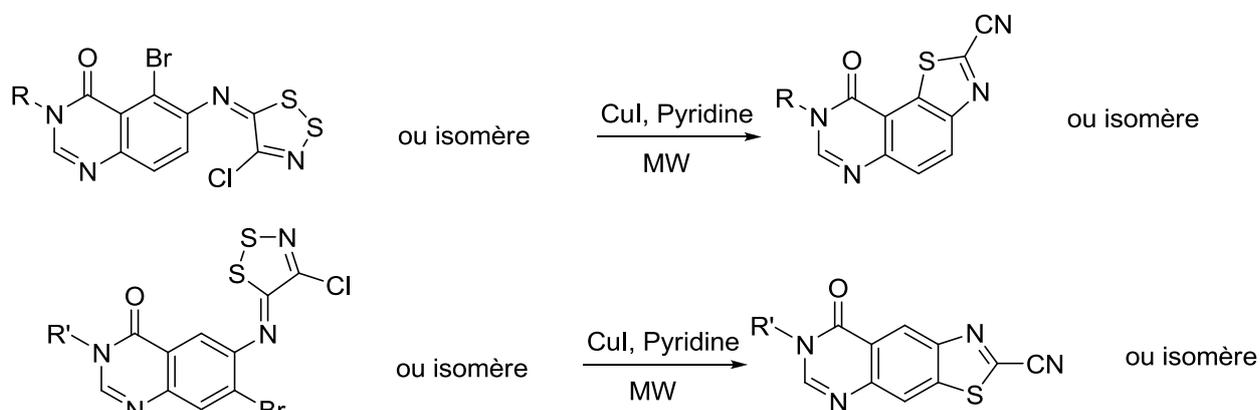


Schéma 17: synthèse de thiazoloquinazolines.

Les pyridino-, pyrazino- et pyrimidino-thiazoles ont pu être synthétisés en deux étapes par thermolyse de différentes amino-azines chlorées en *ortho* de l'imine (Schéma 18.). La formation du cycle thiazole peut être aidée par un thiophile tel que l'iodure de triéthylbenzylammonium<sup>234</sup> ou catalysée par l'iodure de cuivre. En 2014, la synthèse de thiazolopyridines<sup>255</sup> et de thiazolopyridines diversement fonctionnalisés<sup>256</sup> a été décrite en utilisant ce catalyseur.

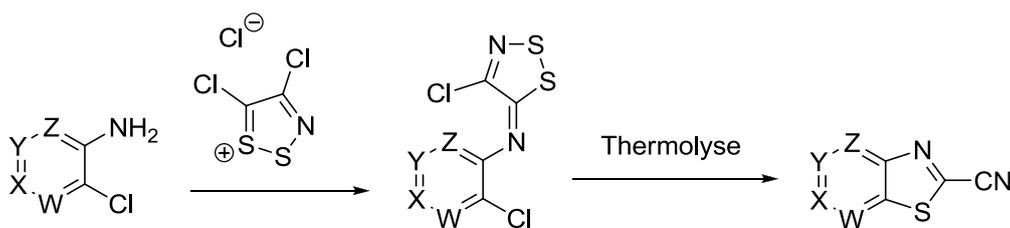


Schéma 18: synthèse de pyridino, pyrazino et pyrimidino-thiazoles.

(252) Hédou, D.; Guillon, R.; Lecointe, C.; Logé, C.; Chosson, E.; Besson, T. Novel Synthesis of Angular thiazolo[5,4-F] and [4,5-H]quinazolines, Preparation of Their Linear thiazolo[4,5-G] and [5,4-G]quinazoline Analogs. *Tetrahedron* **2013**, *69* (15), 3182–3191.

(253) Logé, C.; Testard, A.; Thiéry, V.; Lozach, O.; Blairvacq, M.; Robert, J.-M.; Meijer, L.; Besson, T. Novel 9-Oxo-thiazolo[5,4-F]quinazoline-2-Carbonitrile Derivatives as Dual Cyclin-Dependent Kinase 1 (CDK1)/glycogen Synthase Kinase-3 (GSK-3) Inhibitors: Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Modeling Studies. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43* (7), 1469–1477.

(254) Guillon, R.; Pagniez, F.; Picot, C.; Hédou, D.; Tonnerre, A.; Chosson, E.; Duflos, M.; Besson, T.; Logé, C.; Le Pape, P. Discovery of a Novel Broad-Spectrum Antifungal Agent Derived from Albaconazole. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4* (2), 288–292.

(255) Deau, E.; Dubouilh-Benard, C.; Levacher, V.; Besson, T. Microwave-Assisted Synthesis of Novel N-(4-Phenylthiazol-2-Yl)-Benzo[d]thiazole-, thiazolo[4,5-B]pyridine-, thiazolo[5,4-B]pyridine- and Benzo[d]oxazole-2-Carboximidamides Inspired by Marine Toposentines and Nortoposentines. *Tetrahedron* **2014**, *70* (35), 5532–5540.

(256) Hédou, D.; Deau, E.; Harari, M.; Sanselme, M.; Fruit, C.; Besson, T. Rational Multistep Synthesis of a Novel Polyfunctionalized Benzo[d]thiazole and Its thiazolo[5,4-B]pyridine Analogue. *Tetrahedron* **2014**, *70* (35), 5541–5549.

### Analogues de la luciférine

Plusieurs analogues de la luciférine avec des noyaux aromatiques de type benzothiazole, benzimidazole ou benzofurane ont également été synthétisés au départ des *N*-aryliminodithiazoles (Schéma 19)<sup>257</sup>.

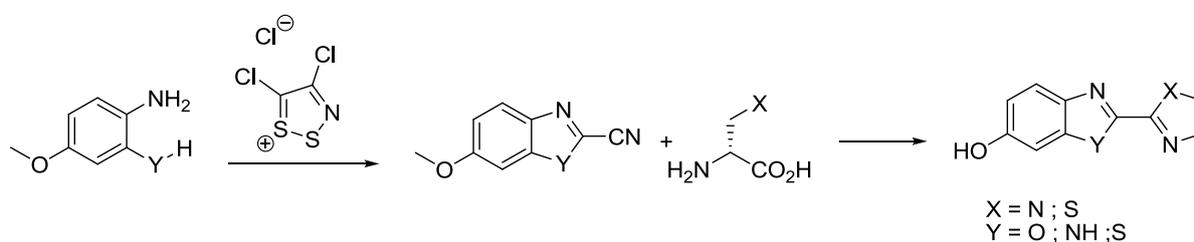


Schéma 19: synthèse d'analogues de la luciférine.

## 4. Réactivité avec des petits hétérocycles

Il est à noter que des petits amino-hétérocycles aromatiques à 5 chaînons (amino-thiophènes, triazoles, pyrazoles, imidazoles)<sup>258</sup> portant une fonction CN ou autre en ortho de l'amine, ont permis d'obtenir de nouveaux *N*-imino-dithiazoles. En présence d'un groupement nitrile en position *ortho* de l'imine, la réactivité du dithiazole demeure inchangée et conduit aux dérivés triazolo-, pyrazolo-, et imidazolo-pyrimidines correspondants. Les dérivés thiéno[3,2-*d*]pyrimidin-one et thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-one sont quant à eux été préparés respectivement à partir de thiophéno-3-iminodithiazole-2-carboxylates et thiophéno-2-iminodithiazole-3-carboxylates par addition d'une amine comme nucléophile pour réaliser la cyclisation (Schéma 20)<sup>259</sup>.

(257) McCutcheon, D. C.; Paley, M. A.; Steinhardt, R. C.; Prescher, J. A. Expedient Synthesis of Electronically Modified Luciferins for Bioluminescence Imaging. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (18), 7604–7607.

(258) Baraldi, P. G.; Pavani, M. G.; Nuñez, M. del C.; Brigidi, P.; Vitali, B.; Gambari, R.; Romagnoli, R. Antimicrobial and Antitumor Activity of *N*-Heteroimine-1,2,3-Dithiazoles and Their Transformation in Triazolo-, Imidazo-, and Pyrazolopyrimidines. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10* (2), 449–456.

(259) De Fatima Pereira, M.; Thiery, V.; Besson, T. Synthesis of Novel 2, 3-Condensed Thieno [2, 3-D] Pyrimidin-4-Ones via Appel's Salt Chemistry. *J. Sulfur Chem.* **2006**, *27* (1), 49–55.

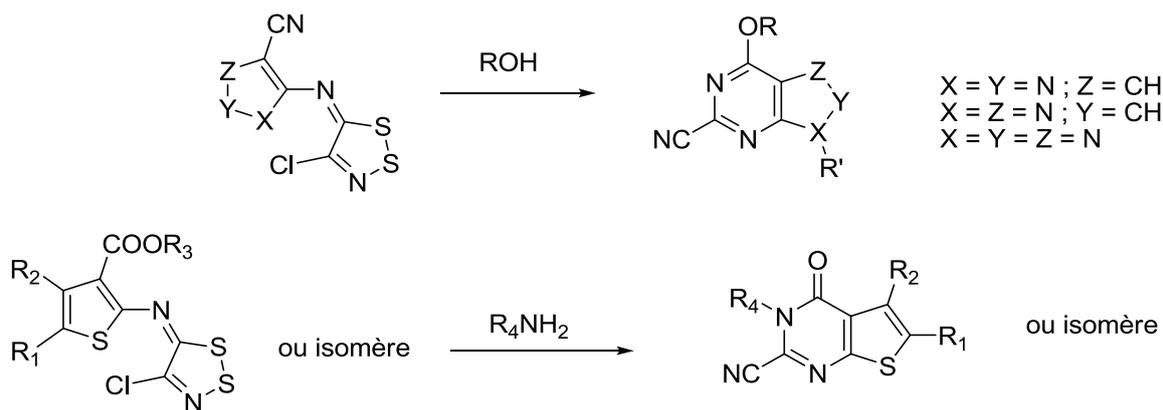


Schéma 20

Koutentis et al. ont récemment préparé une série de pyrazolo-iminodithiazoles à partir de 2-amino-pyrazoles<sup>260</sup>. Du fait de l'absence de substituants sur le carbone en position 4, les 2-amino-pyrazoles sont des nucléophiles ambivalents. Le sel d'Appel peut réagir soit avec l'amine exo cyclique soit avec le carbone énaminique en position 4 du pyrazole. L'attaque de l'amine est favorisée lorsque la condensation est effectuée en milieu acide. La thermolyse de ces iminodithiazoles conduit aux pyrazolo-thiazoles avec de bons rendements (Schéma 21).

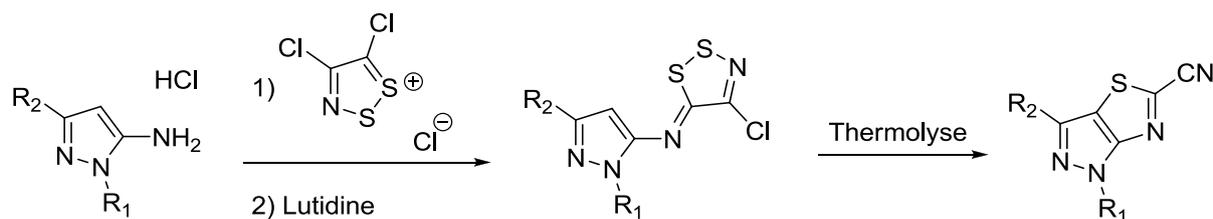


Schéma 21: synthèse et réactivité des pyrazolo-iminodithiazoles.

#### iv. Autres réactivités du sel d'Appel

Le sel de d'Appel est sensible à l'attaque des nucléophiles en présence de composés polaires (SH, NH OH). Des exemples ont également été rapportés de manière plus ponctuelle, sur la réactivité du sel vis-à-vis des phénols, des amines silylées, des sulfonamides. De rares exemples principalement en présence de malononitrile, font état de la réactivité en présence de composés 1,3-dicyanés à méthylènes actifs (Schéma 22)<sup>231</sup>. Cette réactivité a été étendue par la suite à des hydrazines aromatiques<sup>261</sup> et des amidines<sup>262</sup>.

(260) Koyioni, M.; Manoli, M.; Manolis, M. J.; Koutentis, P. A. Reinvestigating the Reaction of 1H-Pyrazol-5-Amines with 4,5-Dichloro-1,2,3-Dithiazolium Chloride: A Route to Pyrazolo[3,4-C]isothiazoles and Pyrazolo[3,4-D]thiazoles. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (9), 4025–4037.

(261) Cuadro, A. M.; Alvarez-Buila, J. 4,5-Dichloro-1,2,3-Dithiazolium Chloride (Appel's Salt): Reactions with N-Nucleophiles. *Tetrahedron* **1994**, *50* (33), 10037–10046.

(262) Rakitin, O. A.; Rees, C. W.; Vlasova, O. G. 1,2,4-Thiadiazole 4-Oxides. *Chem. Commun.* **1996**, *11* (11), 1273–1274.

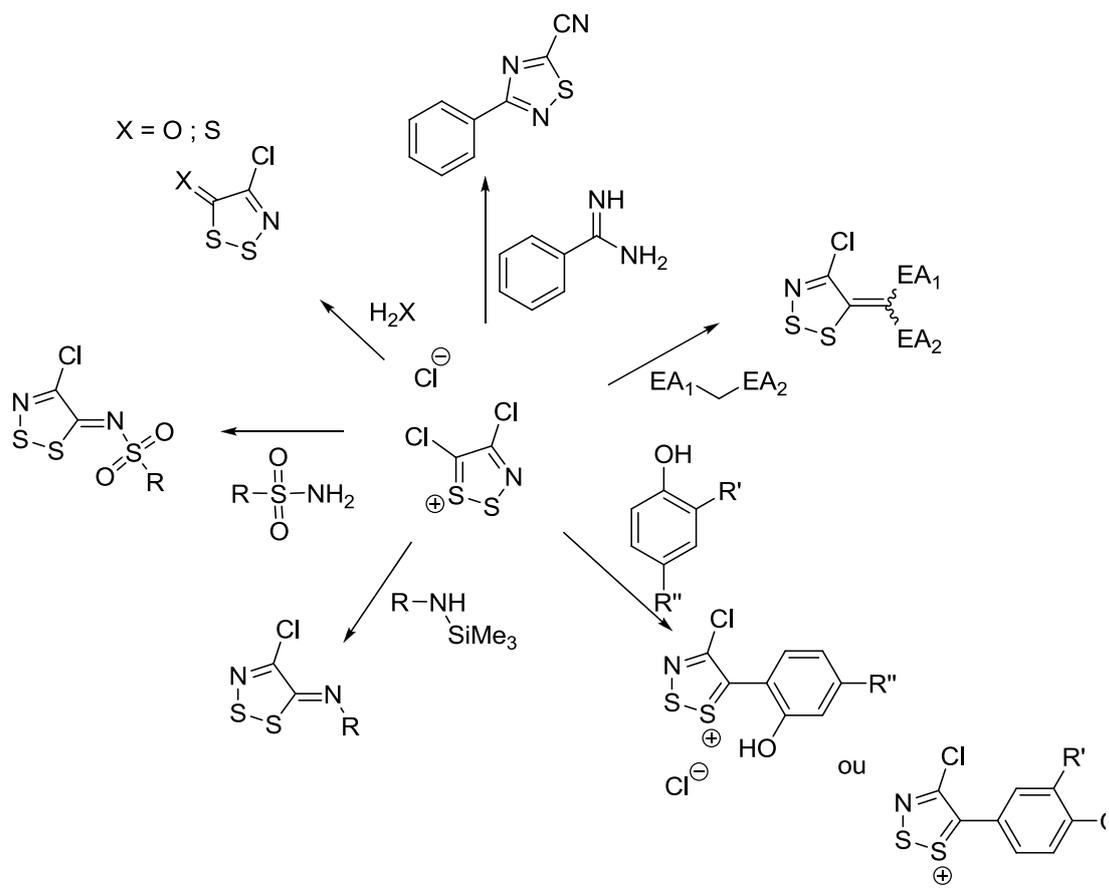


Schéma 22: réactivités du sel d'Appel.

## **II. SYNTHÈSE ET REACTIVITE DES 3-(4-CHLORO-5H-1,2,3-DITHIAZOL-5-YLIDENE)INDOLIN-2-ONES ET ANALOGUES AZOTES**

La synthèse de nouveaux 3-ylidène-indolinones, 3-ylidène-azaindolinones et 3-ylidène-diazaïndolinones est réalisée en s'appuyant sur la réactivité du sel d'Appel vis-à-vis des méthylènes actifs, par condensation entre un dérivé d'oxindole qui présente un méthylène actif en position 3 et le sel d'Appel.

### **i. Préparation des synthons aza et diazaoxindoles**

De nombreux oxindoles nus, *N*-alkylés, ou substitués en C-5, C-6, ou C-7 par des groupements électro-attracteurs sont disponibles dans le commerce. En revanche, les analogues en série aza ou diazaoxindole ne le sont pas. Afin de réaliser l'étude de la réactivité du sel d'Appel sur un large panel de dérivés d'indolin-2-ones et élargir notre chimiothèque de 3-alcényl-oxindoles, les synthons 2-oxo dérivés en série aza et diazaïndole ont tout d'abord été préparés.

Pour ce faire, nous nous sommes inspirés d'une voie de synthèse décrite en série indole et azaindole, à savoir la réaction d'oxybromation d'indoles en présence de *N*-bromosuccinimide ou de tribromure de pyridinium. Quelque soit le réactif utilisé, des rendements similaires sont obtenus. Cependant le tribromure de pyridinium s'avère être plus doux, plus sélectif et également réactif en série diazaïndole.

#### **1. Alkylation des aza et diazaïndoles**

Afin de disposer des analogues *N*-alkylés pour étudier par la suite l'influence de tels groupements sur la réactivité des oxindoles vis-à-vis du sel d'Appel mais aussi sur l'activité biologique de ces composés, les composés azotés ont été alkylés ou protégés par les groupements méthyle et benzyle.

### En série 7-azaindole

Les groupements protecteurs méthyle et benzyle ont été introduits sur le 7-azaindole et le 5-bromo-7-azaindole avec de bons rendements dans le DMF en présence d'hydrure de sodium et de l'haloalkyle correspondant (Schéma 23).

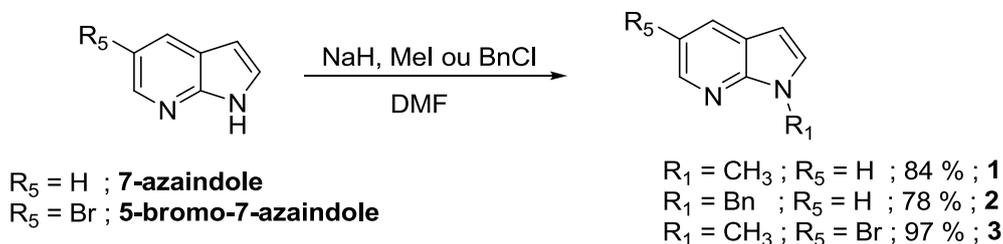


Schéma 23

### En série 5,7-diazaindole :

Pour la série diazaindole, le 4-chloro-5,7-diazaindole est le réactif initial disponible commercialement qui a été choisi.

A partir de ce 4-chloro-5,7-diazaindole, les dérivés *N*-méthyle **4** et *N*-benzyl-diazaindoles **5** ont été synthétisés suivant la même méthodologie de synthèse que pour les azaindoles avec des rendements respectifs de 63 et 83 % (Schéma 24).

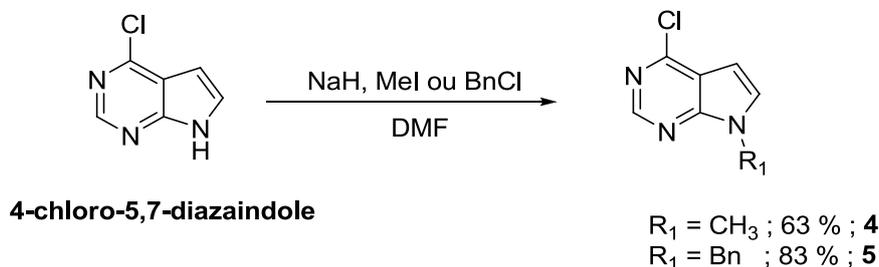


Schéma 24

## 2. Synthèse des aza ou diazaoxindoles

### Dérivés 7-azaoxindoles :

Les 7-azaoxindoles **6 - 10** sont synthétisés en deux étapes au départ des précurseurs suivants : le 7-azaindole commercial, les azaindoles *N*-alkylés **1-3**, le 5-bromo-7-azaindole. L'oxybromation est réalisée dans un premier temps par un excès de tribromure de pyridinium dans le *tert*-butanol. Les 3,3-dibromoazaoxindoles obtenus sans purification sont réduits en présence d'un excès d'un zinc dans l'acide acétique conduisant aux azaindolin-2-ones

correspondants avec des rendements variables de 38 à 84 % (Schéma 25).

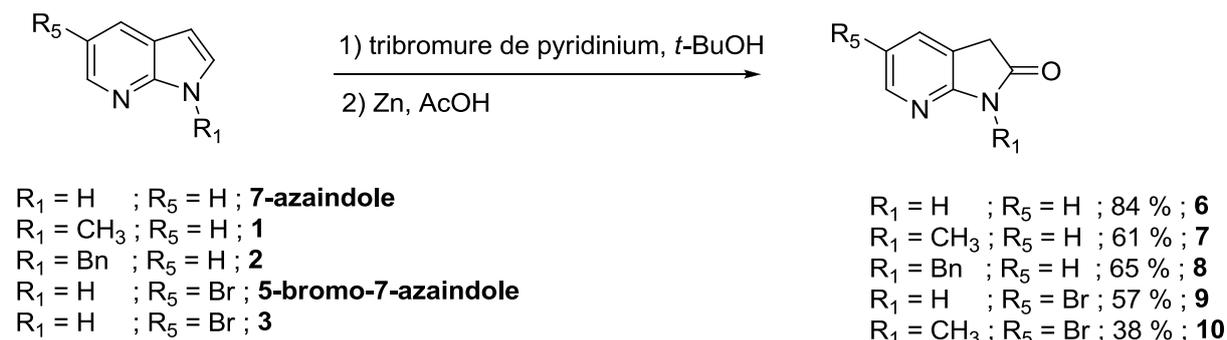


Schéma 25

### 5,7-Diazaoxindoles

Les dérivés du 4-chloro-5,7-diazaoxindole sont obtenus dans les mêmes conditions opératoires au départ du 4-chloro-5,7-diazaindole, des dérivés *N*-méthylé **4** et *N*-benzylé **5**. Le 4-chloro-5,7-diazaindolin-2-one **11** est obtenu avec un rendement de 77 % et les dérivés *N*-méthylé **12** et *N*-benzylé **13** avec des rendements de 38 et 62 % (Schéma 26).

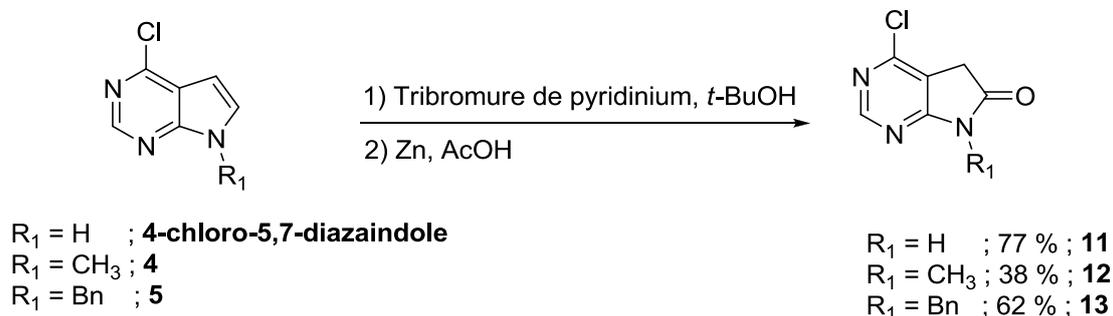
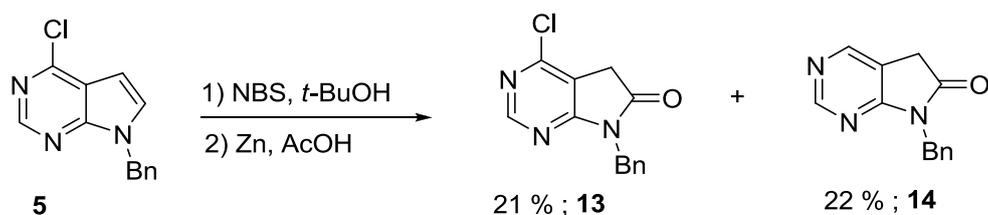


Schéma 26

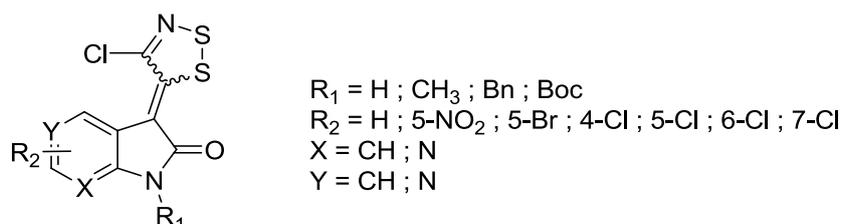
En présence de *N*-bromosuccinimide l'oxybromation du 4-chloro-5,7-diazaindole conduit au dérivé **11** avec un rendement similaire. Cependant au départ du dérivé *N*-benzylé **5**, un mélange de deux produits 1-benzyl-4-chloro-5,7-diazaoxindole **13** et 1-benzyl-5,7-diazaoxindole **14** est obtenu avec des rendements respectifs modestes de 21 et 22 % (Schéma 27). Lors de l'étape d'oxybromation avec le *N*-bromosuccinimide, on constate la déhalogénéation du cycle pyrimidine.



*Schéma 27*

## ii. Réactivité du sel d'Appel avec les dérivés d'oxindole

L'étape clé pour la conception de nos nouveaux ylidène-indolin-2-ones est la création de la liaison C=C entre ces synthons oxindoles et le sel d'Appel. Cette condensation permet d'accéder à de nouveaux dérivés dithiazolo-ylidène-oxindoles qui n'ont pas encore été décrits et qui pourraient présenter des activités biologiques (Figure 39).



*Figure 39: séries de dithiazolo-ylidène-oxindoles envisagées.*

Des analogues de ces dérivés dithiazoles que nous souhaitons synthétiser, les thiazolidino-3-alcényl-oxindoles (Figure 40), sont bien décrits dans la littérature. Certains de ces composés ont montré de bonnes activités antitumorales avec des GI50 submicromolaires sur plusieurs lignées de cellules cancéreuses (HOP-92, HCT116, SNB-75, NCI et RXF393)<sup>263</sup>. En 2014, Langer et al. ont synthétisé une série de thiazolidino-3-ylidène-oxindoles glycosylés sur le lactame ou le thiazole. Ces composés ont montré de légères activités antiprolifératives sur une lignée du cancer du poumon H157 avec 45% d'inhibition à 100 $\mu\text{M}$ <sup>264</sup>.

(263) Havrylyuk, D.; Zimenkovsky, B.; Vasylenko, O.; Gzella, A.; Lesyk, R. Synthesis of New 4-Thiazolidinone-, Pyrazoline-, and Isatin-Based Conjugates with Promising Antitumor Activity. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (20), 8630–8641.

(264) Erben, F.; Michalik, D.; Feist, H.; Kleeblatt, D.; Hein, M.; Matin, A.; Iqbal, J.; Langer, P. Synthesis and Antiproliferative Activity of (Z)-1-Glycosyl-3-(5-Oxo-2-Thioxoimidazolidin-4-Ylidene)indolin-2-Ones and (Z)-3-(2-Glycosylsulfanyl-4-Oxo-4,5-Dihydro-Thiazol-5-Ylidene)indolin-2-Ones. *RSC Adv.* **2014**, *4* (21), 10879–10893.

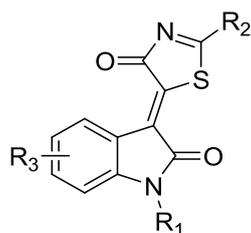


Figure 40: dérivés thiazolidino-3-alcényl-oxindoles.

## 1. Condensation du sel d'Appel avec les méthylènes actifs

Plusieurs travaux ont décrit la synthèse de dithiazolo-ylidènes par condensation du sel d'Appel avec des méthylènes actifs.

Koutentis et al ont montré que le sel d'Appel réagissait sur un large panel de cyanoacétates et de composés dicarboxylés cycliques ou non pour conduire aux dithiazolo-ylidènes correspondants avec des rendements variables<sup>265,266</sup> (Figure 41).

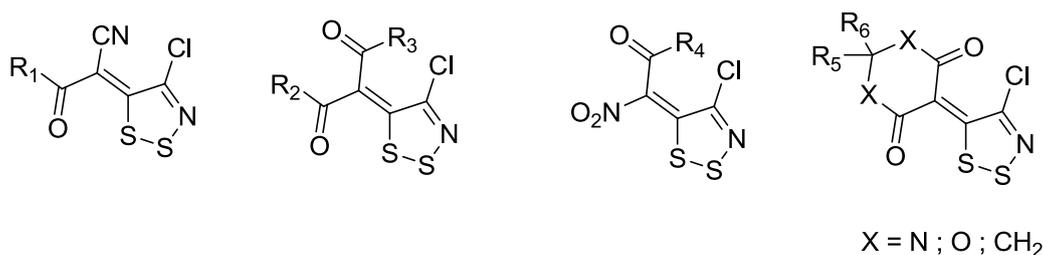


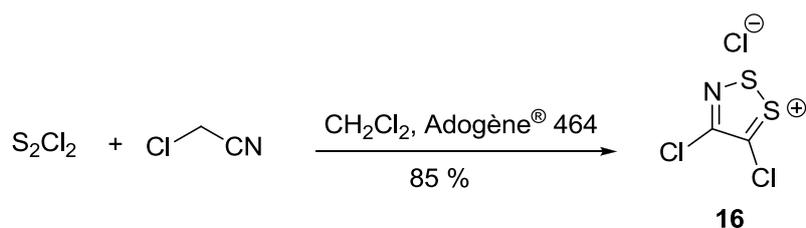
Figure 41

## 2. Réactivité avec le méthylène actif des oxindoles et azadérivés

Le sel d'Appel **16** a été préparé par réaction entre le monochlorure de soufre et le chloroacétonitrile en présence de quelques gouttes d'Adogène<sup>®</sup> 464 avec un rendement de 85 % (Schéma 28).

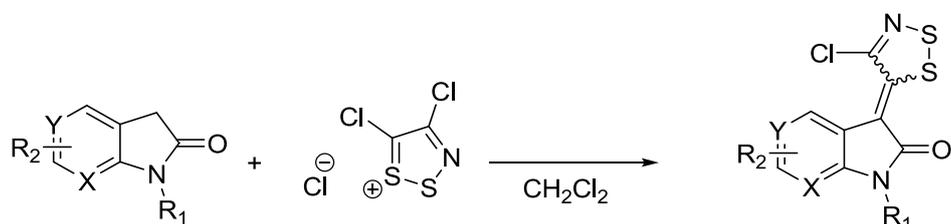
(265) Lee, H.-S.; Kim, K. (E)-and (Z)-3-(4-Chloro-5H-Dithiazol-5-Ylidene)-1,1,1-Trifluoropentane-2,4-Diones and Their Analogs: Stereochemistry and Their Mechanisms of Formation. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (32), 5781–5784.

(266) Jeon, M.-K.; Kim, K. Synthesis of new 5-Alkylidene-4-Chloro-5H-1,2,3-Dithiazoles and Their Stereochemistry. *Tetrahedron* **1999**, *55* (32), 9651–9667.



*Schéma 28*

Réalisée à température ambiante au sein du dichlorométhane en absence d'ajout de base tertiaire, la condensation du sel d'Appel sur les dérivés oxindoles, azaoxindoles et diazaoxindoles conduit aux dithiazolo-yidènes attendus avec de bons rendements (Schéma 29).



*Schéma 29*

Oxindole	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Y	Dithiazole	Rendement (%)
<b>oxindole</b>	H	H	CH	CH	<b>17</b>	96
<b>5-bromooxindole</b>	H	5-Br	CH	CH	<b>18</b>	96
<b>5-chlorooxindole</b>	H	5-Cl	CH	CH	<b>19</b>	99
<b>5-nitrooxindole</b>	H	5-NO <sub>2</sub>	CH	CH	<b>20</b>	85
<b>6-chlorooxindole</b>	H	6-Cl	CH	CH	<b>21</b>	95
<b>7-chlorooxindole</b>	H	7-Cl	CH	CH	<b>22</b>	96
<b>N-méthyloxindole</b>	CH <sub>3</sub>	H	CH	CH	<b>23</b>	65
<b>15</b>	Boc	H	CH	CH	<b>24</b>	63
<b>6</b>	H	H	N	CH	<b>25</b>	92
<b>8</b>	Bn	H	N	CH	<b>26</b>	69
<b>9</b>	H	5-Br	N	CH	<b>27</b>	92
<b>10</b>	CH <sub>3</sub>	5-Br	N	CH	<b>28</b>	77
<b>11</b>	H	4-Cl	N	N	<b>29</b>	55
<b>13</b>	Bn	4-Cl	N	N	<b>30</b>	91
<b>14</b>	Bn	H	N	N	<b>31</b>	43

*Tableau 1*

La formation des dérivés dithiazolo-ylidènes est accompagnée d'un dégagement d'acide chlorhydrique selon le mécanisme décrit ci-dessous (Schéma 30). La synthèse du dithiazolo-ylidène **24** réalisée au départ du *N*-Boc-oxindole **15**, requière ainsi l'ajout de deux équivalents de pyridine afin de neutraliser l'acide chlorhydrique formé.

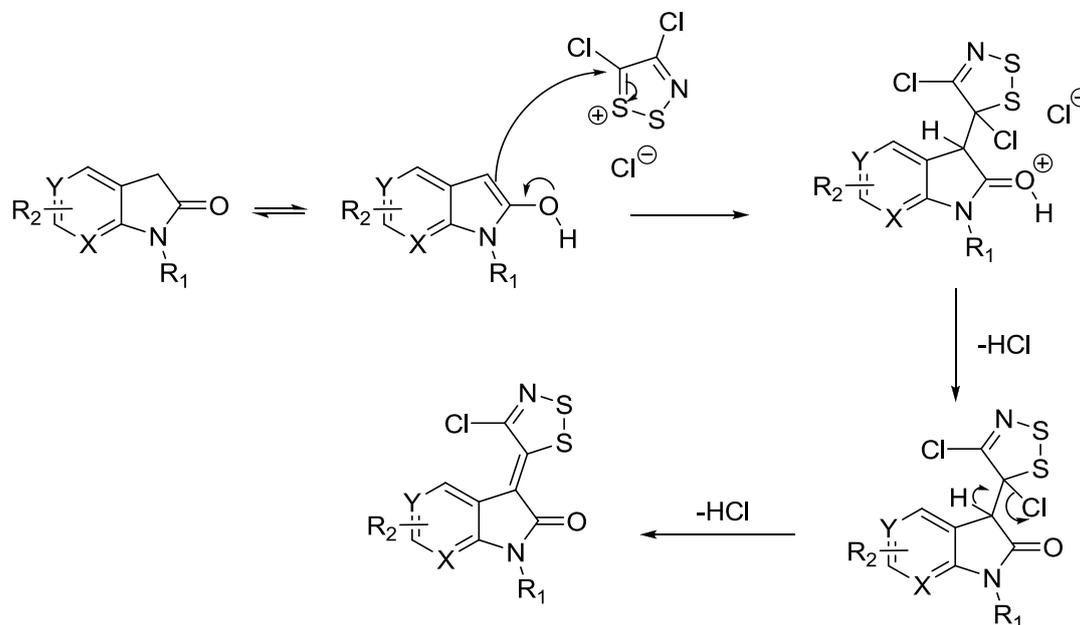


Schéma 30 : mécanisme de la condensation du sel d'Appel avec le méthylène actif des oxindoles.

Les oxindoles et azaoxindoles non alkylés sur l'azote en position 1 conduisent aux dérivés dithiazol-ylidène-indolin-2-ones **17** – **22** et dithiazol-ylidène-azaindolin-2-ones **25** et **27** avec d'excellents rendements de 85 à 99 %. Les dérivés protégés conduisent aux dithiazolylidène-indolin-2-ones **23**, **24**, **26** et **27** avec des rendements de 65 à 77 %, légèrement inférieurs à leurs analogues non alkylés. Ces caractéristiques ne sont pas retrouvées en série diazaoxindole où le 1-benzyl-dithiazol-ylidène-5,7-diazaindolin-2-one **30** est obtenu avec un excellent rendement de 91 % (Tableau 1).

## Stéréochimie

Les analyses spectroscopiques RMN des différents dithiazolylidènes montrent toutes un seul jeu de signaux aromatiques, suggérant que seul un isomère alcène est formé.

Dans la littérature, plusieurs études sur la stéréosélectivité de cette réaction ont été menées à partir des dérivés carbonylés par Kim et al. Ces auteurs ont montré que la condensation du sel d'Appel avec leurs composés à méthylènes actifs est stéréosélective si l'un des substituants du méthylène actif interagit plus fortement que l'autre avec le soufre électrodéficient en position 1 du cycle dithiazole<sup>265</sup>. Au départ d'un cyanoacétate, l'isomère (*Z*) est obtenu en raison de la forte interaction avec entre le carbonyle et le soufre en position 1. En revanche, au départ du méthylène actif substitué par un nitro et carbonyle, l'interaction avec le nitro est plus importante conduisant à l'isomère (*Z*) (Figure 42)<sup>266</sup>.

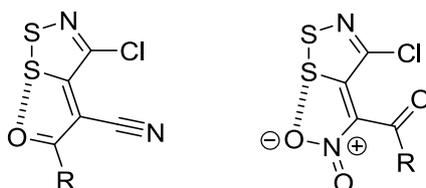


Figure 42: stéréochimie des dithiazolo-ylidènes.

Cela laisse à penser que le carbonyle du lactame de l'oxindole pourrait stabiliser l'isomère (*Z*) du dithiazolo-ylidène en interagissant avec le soufre électrodéficient en position 1 du cycle dithiazole. De plus, il existe une forme mésomère sur laquelle les interactions attractives du dipole  $O^-S^+$  renforceraient la stabilité de cet isomère (Figure 43).

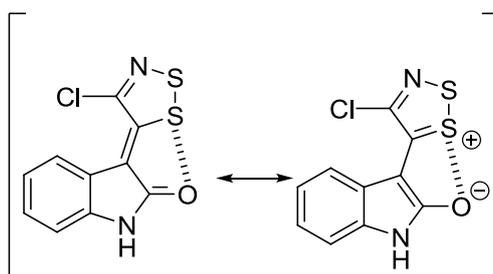


Figure 43: formes mésomères des dithiazolo-3-alcényl-oxindoles.

(266) Jeon, M.-K.; Kim, K. Synthesis of new 5-Alkylidene-4-Chloro-5H-1,2,3-Dithiazoles and Their Stereochemistry. *Tetrahedron* 1999, 55 (32), 9651–9667.

Malgré ces constatations, des analyses cristallographiques seraient nécessaires pour déterminer avec certitude la stéréochimie de l'alcène. A ce jour, nous n'avons pas réussi à obtenir des cristaux satisfaisants. De plus, en série 4-chloro-5,7-diazaindolin-2-one, bien qu'il y ait compétition entre l'attraction du carbonyle et la répulsion entre le chlore du dithiazole et le chlore du diazaoxindole, un seul isomère est formé des composé **29** et **30**. Les données cristallographiques permettraient d'identifier quelle interaction est déterminante.

### iii. Réactivité des 3-(4-chloro-5*H*-1,2,3-dithiazol-5-ylidène)indolin-2-ones et analogues azotés

L'étude de la réactivité du cycle dithiazole a été réalisée en présence de différents nucléophiles neutres et bases : nucléophile thiophilique, triphénylphosphine, bases fortes, hydrure de sodium, organomagnésien CH<sub>3</sub>MgBr et amines. Ces réactions d'ouverture devraient nous permettre d'accéder à de nouveaux 3-alcényl-oxindoles substitués par divers groupes fonctionnels. La force motrice de ces ouvertures de dithiazoles est la formation du nitrile. Ainsi, les cibles de nos synthèses sont des alcényles cyanés substitués par des groupement thiole, thiométhyle et amines (Figure 44).

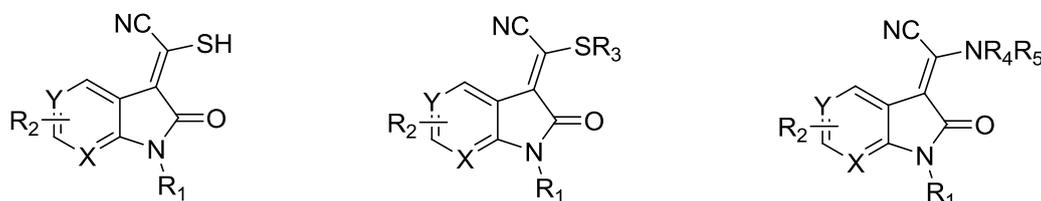


Figure 44: nouveaux cyano 3-alcényl-indolin-2-ones envisagés.

#### 1. Réactivité avec la triphénylphosphine supportée

Au début des années 2000, de nombreux travaux de Besson et Thiéry, ont montré que l'ouverture du cycle dithiazole des *N*-aryliminodithiazoles en présence de triphénylphosphine permettait d'obtenir après attaque en S-2, des cyanothioformamides avec des rendements variables ; le point limitant étant la purification des produits contaminés par l'oxyde de triphénylphosphine. Plus récemment en 2009, Christoforou et al. ont réalisé cette même réaction en présence de la triphénylphosphine supportée au départ d'un bis-dithiazole<sup>267</sup> Le

(267) Christoforou, I. C.; Kalogirou, A. S.; Koutentis, P. A. The Preparation of Dicyano-1,3,4-Thiadiazole and Tricyanothiazole via 1,2,3-Dithiazole Chemistry. *Tetrahedron* **2009**, *65* (48), 9967–9972.

bis-dithiazole est converti en thiazole en raison de la présence d'un second site nucléophile porté par la molécule (Schéma 31).

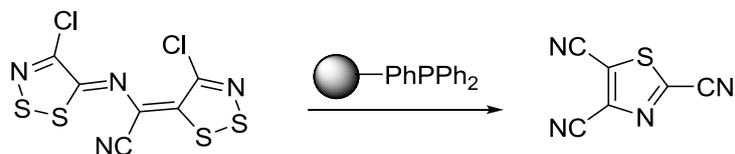
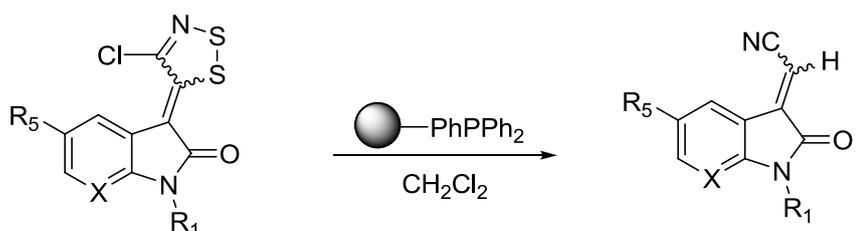
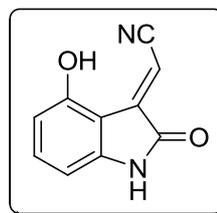


Schéma 31: ouverture de dithiazolo-ylidènes avec la triphénylphosphine.

Les réactions d'ouverture des 3-(4-chloro-5*H*-1,2,3-dithiazol-5-ylidène)indolin-2-ones sont menées dans le dichlorométhane en présence de la triphénylphosphosphine supportée à température ambiante (Schéma 32). Ces réactions conduisent à un produit d'ouverture inattendu : l'acrylonitrile trisubstitué, un analogue de l'alcaloïde naturel (*E*)-4-hydroxy-3-acrylonitrile-oxindole qui a été extrait de l'*Isatis indigotica*<sup>268</sup> (Schéma 32).



- X = CH ; R<sub>1</sub> = H ; R<sub>5</sub> = H ; **17**  
 X = CH ; R<sub>1</sub> = H ; R<sub>5</sub> = Br ; **18**  
 X = CH ; R<sub>1</sub> = H ; R<sub>5</sub> = Cl ; **19**  
 X = CH ; R<sub>1</sub> = H ; R<sub>5</sub> = NO<sub>2</sub> ; **20**  
 X = N ; R<sub>1</sub> = Bn ; R<sub>5</sub> = H ; **26**



(*E*)-4-hydroxy-3-acrylonitrile-oxindole  
extrait d'*Isatis indigotica*

Schéma 32

Selon les travaux réalisés sur les *N*-aryliminodithiazoles, l'ouverture des 3-(4-chloro-5*H*-1,2,3-dithiazol-5-ylidène)indolin-2-ones devrait conduire aux dérivés mecaptoacrylonitriles correspondants par attaque en S-2. Cependant, la formation de l'acrylonitrile suggère que la triphénylphosphosphine attaque sur le S-1 du cycle dithiazole. Le sel

(268) Chen, M.; Gan, L.; Lin, S.; Wang, X.; Li, L.; Li, Y.; Zhu, C.; Wang, Y.; Jiang, B.; Jiang, J.; Yang, Y.; Shi, J. Alkaloids from the Root of *Isatis Indigotica*. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75* (6), 1167–1176.

de phosphonium formé est ensuite hydrolysé pour conduire aux alcènes cyanés trisubstitués (Schéma 33).

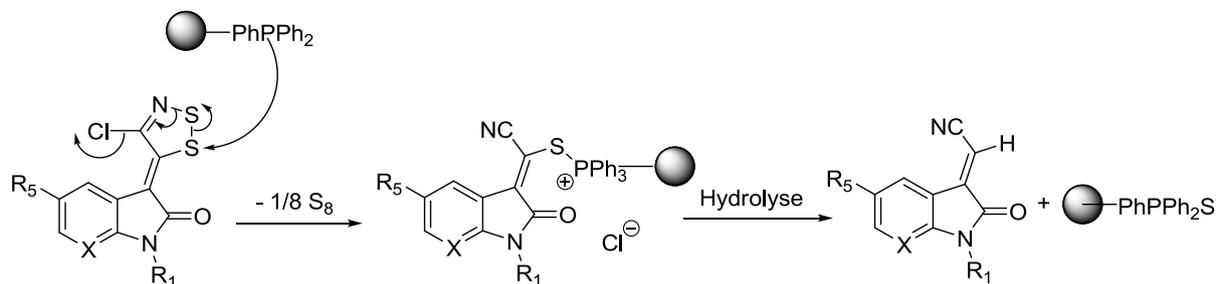


Schéma 33: mécanisme de formation des dérivés acrylonitriles.

L'alcène cyané **32** est obtenu avec un bon rendement de 88% (Tableau 2). Les données spectroscopiques RMN sont conformes à celles obtenues par Osman et al. qui a synthétisé le 3-acrylonitril-indolin-2-one par réaction de Wittig entre l'isatine et le cyanométhylène(triphényl)phosphorane<sup>269</sup>. Les auteurs ont montré que la réaction conduit à un mélange d'isomères avec l'isomère (*E*) majoritaire (Schéma 34).

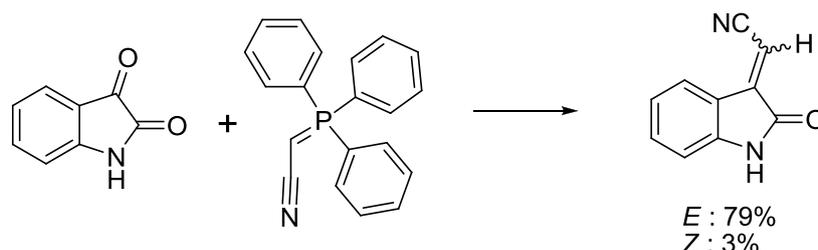
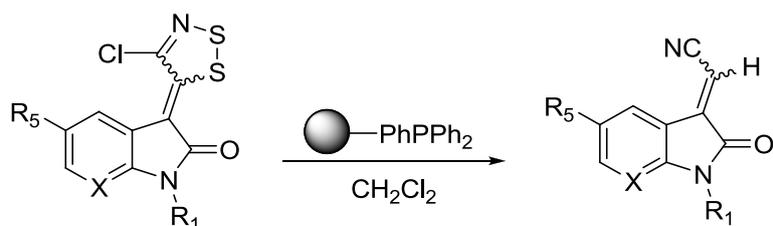


Schéma 34 : synthèse du 3-acrylonitril-indolin-2-one selon Osman et al.

Les alcènes cyanés trisubstitués **32**, **33**, **34** et **35** sont obtenus avec des rendements plus modestes en raison de la difficulté à les décrocher de la résine sur laquelle est fixée la triphénylphosphine lors de l'étape d'hydrolyse (Tableau 2).

(269) Osman, F. H.; El-Samahy, F. A. On the Reaction of Isatin with Cyanomethylene(triphenyl)-Phosphorane. A Nucleophilic Attack of Alkyl Phosphites on the Carbon–Carbon Double Bond of (*E*)-Oxindolylideneacetonitrile. *Tetrahedron* **2000**, *56* (13), 1863–1871.



Dithiazole	R <sub>1</sub>	R <sub>5</sub>	X	Acrylonitrile trisubstitué	Rendement (%)	Stereochimie
						Ratio E/Z
<b>17</b>	H	H	CH	<b>32</b>	88	4/1
<b>18</b>	H	Br	CH	<b>33</b>	26	4/1
<b>19</b>	H	Cl	CH	<b>34</b>	27	6/1
<b>20</b>	H	NO <sub>2</sub>	CH	<b>35</b>	56	5/1
<b>26</b>	Bn	H	N	<b>36</b>	7	<i>E</i>

Tableau 2

### Stereochimie des dérivés acrylonitriles

Il apparaît que l'isomère (*E*) est majoritairement obtenu. La stéréochimie des composés **32** – **35** a été déterminée par analyses spectroscopiques RMN 2D NOESY. Un couplage longue distance entre le proton éthylénique de l'isomère (*Z*) avec le proton en position 4 de l'oxindole apparaît (Figure 45). La stéréochimie de l'isomère (*E*) **36** a été confirmée par l'observation d'un couplage entre le proton éthylénique et un proton aromatique du benzyle (Figure 45). Les ratios d'isomères observés pourraient s'expliquer par l'isomérisation des alcènes en solution conduisant à un mélange d'isomères.

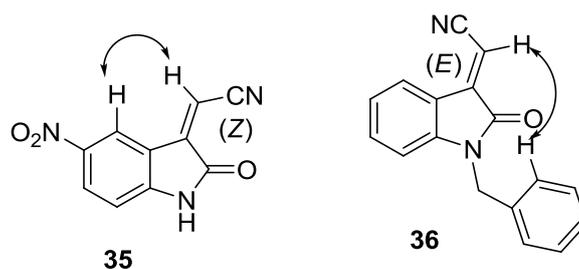


Figure 45: détermination de la stéréochimie des acrylonitriles par RMN 2D NOESY.

## 2. Réactivité avec des bases

Afin d'accéder aux intermédiaires thio-cyanés recherchés, nous avons étudié l'ouverture du cycle dithiazole en présence de bases : NaH et CH<sub>3</sub>MgBr. Les réactions menées dans le THF en présence d'un excès d'hydrure de sodium ou de CH<sub>3</sub>MgBr conduisent aux dérivés thio-

acrylonitriles recherchés. Il est à noter que pour certains dérivés les dimères présentant un pont disulfure ont été isolés (Schéma 35).

Les dérivés thio-acrylonitriles **37**, **39**, **41**, **43 – 46**, **48 – 52** sont obtenus avec d'excellents rendements lorsque l'ouverture est réalisée avec l'hydrure de sodium. Les réactions avec le réactif de Grignard fournissent les mêmes produits mais avec des rendements inférieurs. Dans la majorité des cas, les mercapto-acrylonitriles sont exclusivement formés. Les dimères soufrés de l'oxindole nu **37**, bromé **39**, chloré **41** et *N*-méthylé **46** ont été isolés et caractérisés (Tableau 3). Dans ces cas, la séparation des deux composés étant délicate, les rendements ont été calculés en comparant les intensités des intégrations des spectres RMN.

## Schéma 35

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Rendement (%)					
					NaH	CH <sub>3</sub> MgBr		NaH	CH <sub>3</sub> MgBr
<b>17</b>	H	H	CH	<b>37</b>	49	33	<b>38</b>	49	33
<b>18</b>	H	5-Br	CH	<b>39</b>	66	25	<b>40</b>	33	5
<b>19</b>	H	5-Cl	CH	<b>41</b>	68	n.d.	<b>42</b>	30	n.d.
<b>20</b>	H	5-NO <sub>2</sub>	CH	<b>43</b>	88	n.d.	/	n.d.	n.d.
<b>21</b>	H	6-Cl	CH	<b>44</b>	90	n.d.	/	0	n.d.
<b>22</b>	H	7-Cl	CH	<b>45</b>	92	n.d.	/	0	n.d.
<b>23</b>	CH <sub>3</sub>	H	CH	<b>46</b>	46	n.d.	<b>47</b>	46	n.d.
<b>24</b>	Boc	H	CH	<b>48</b>	88	n.d.	/	0	n.d.
<b>25</b>	H	H	N	<b>49</b>	64	n.d.	/	0	n.d.
<b>26</b>	Bn	H	N	<b>50</b>	57	41	/	0	0
<b>27</b>	H	5-Br	N	<b>51</b>	88	n.d.	/	0	n.d.
<b>28</b>	CH <sub>3</sub>	5-Br	N	<b>52</b>	77	n.d.	/	0	n.d.

Tableau 3

Les mercapto-acrylonitriles n'avaient jusque là pas encore été identifiés comme produits d'ouverture des dithiazolylidènes. Ils seraient formés selon deux mécanismes différents : l'hydrure attaquerait sur le soufre en position 1 tandis que le carbanion du Grignard attaquerait sur le soufre en position 2 (Schéma 36). Ces attaques conduisant au même produit d'ouverture sont en accord avec les travaux de Besson et Thiéry sur les arylisothiocyanates<sup>236</sup>.

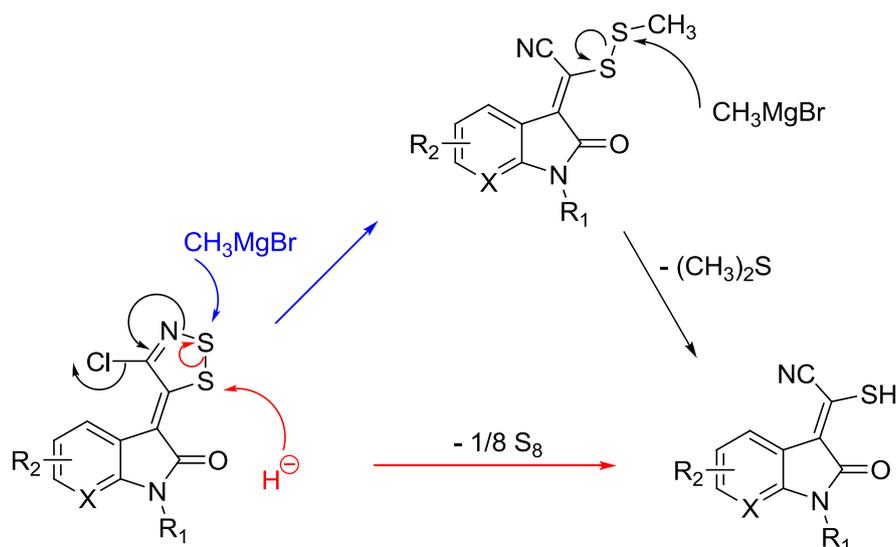
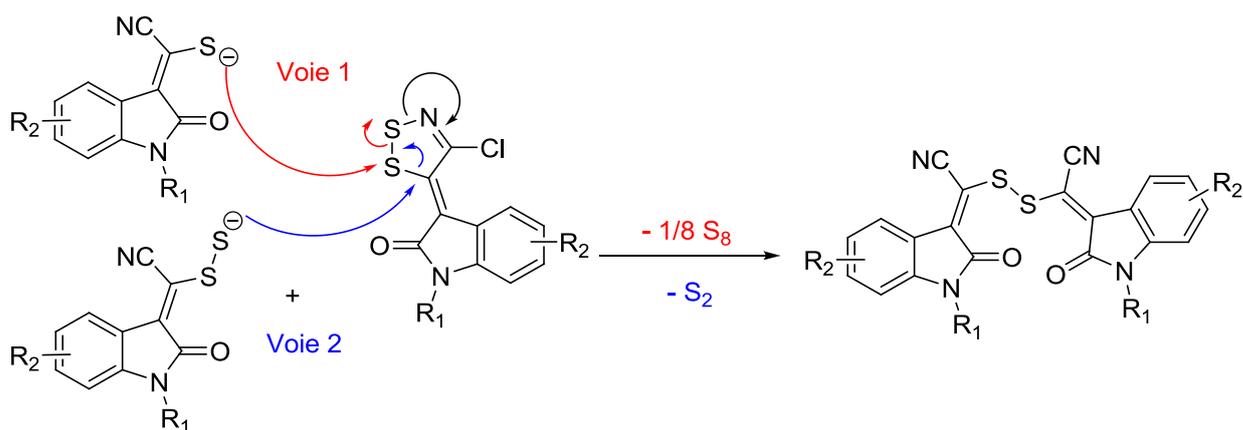


Schéma 36: mécanismes d'ouverture des dithiazolo-ylidène-oxindoles avec le NaH et le  $\text{CH}_3\text{MgBr}$ .

La formation des dérivés disulfure **38**, **40**, **42** et **47** pourrait s'expliquer par l'attaque d'un thiolate, formé en milieu alcalin, sur le soufre en position 1 d'un autre cycle dithiazole (Schéma 37, voie 1). Bien que l'attaque de l'hydrure est généralement décrite sur le soufre en position 1, un autre mécanisme peut être envisagé pour la formation de ces dérivés. L'attaque de l'hydrure pourrait ainsi s'effectuer sur le soufre en position 2. Les disulfures seraient ensuite formés par l'attaque du thiolate sur le carbone en position 5 du cycle dithiazole (Schéma 37, voie 2).

Attaque de l'hydrure en S-1



Attaque de l'hydrure en S-2

Schéma 37: mécanismes de formation du pont disulfure.

En série 4-chloro-5,7-diazaindolin-2-one, un nouveau produit d'ouverture tricyclique **53** a été

isolé avec un rendement de 31%. Le chlore en position 4 du diazaoxindole est substitué par une chaîne de trois atomes de soufre formant un hétérocycle original à 7 chaînons inédit de type trithiazépine (Schéma 39). Le formation de ce cycle trithiazépine a également été observé très récemment par Koutentis et al. suite à l'ouverture d'iminodithiazole-pyrazoles avec une amine. Ces réactions conduisent à des dithiazines qui sont en équilibre avec la formation de trithiazépine en présence de soufre (Schéma 38)<sup>270</sup>.

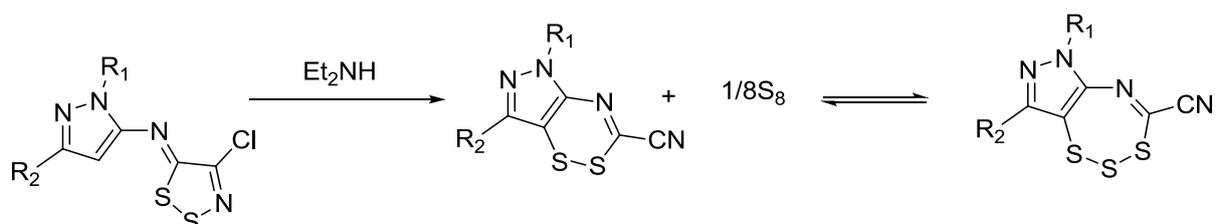
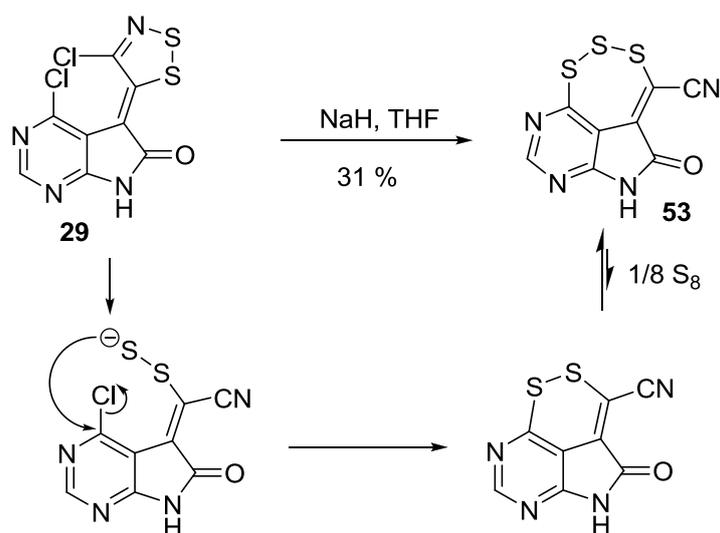


Schéma 38: synthèse de trithiazépine à partir d'iminodithiazole-pyrazoles.

A partir de notre dérivé **29**, le cycle trithiazépine serait ainsi formé suite à l'attaque d'un hydrure en S-2 du cycle dithiazole et formerait une dithiazine intermédiaire. Comme le décrivent les travaux de Koutentis et al., celle-ci serait en équilibre avec la formation de la trithiazépine en présence de soufre. Il semblerait que pour le 3-alcényl-5,7-diazaoxindole, cet équilibre est fortement en faveur de la trithiazépine puisqu'aucune trace du dérivé dithiazépine n'a été observée. Le dérivé **53** est ainsi obtenu avec un rendement de 31 % au départ du dithiazole **29** en présence de l'hydrure de sodium (Schéma 39).



(270) Koyioni, M.; Manoli, M.; Koutentis, P. A. Synthesis of Fused 1,2,4-Dithiazines and 1,2,3,5-Trithiazepines. *J. Org. Chem.* **2014**, *20*, 9717–9727.

Schéma 39

La formation de ce cycle additionnel peut être contournée au départ du 1-benzyl-5,7-diazaoxindole. Dans ce cas, seul le dérivé mercapto-acrylonitrile correspondant **54** est obtenu avec un excellent rendement de 94 % (Schéma 40).

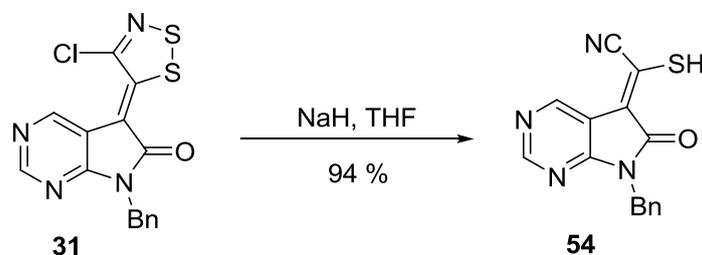


Schéma 40

Hydrolyse des dérivés mercapto-acrylonitriles

Les mélanges bruts des dérivés soufrés **37 – 43**, **46**, **47** et **50** peuvent être hydrolysés en milieu acide en dérivés acrylonitriles **32–36**, **55** par traitement d'une solution molaire d'acide chlorhydrique et de dioxane (Schéma 41). Les acrylonitriles trisubstitués **32–36**, **55** sont obtenus avec des rendements et des ratios isomériques similaires à ceux obtenus lors de l'ouverture des dithiazolo-ylidènes en présence de la triphénylphosphine supportée (Tableau 4).

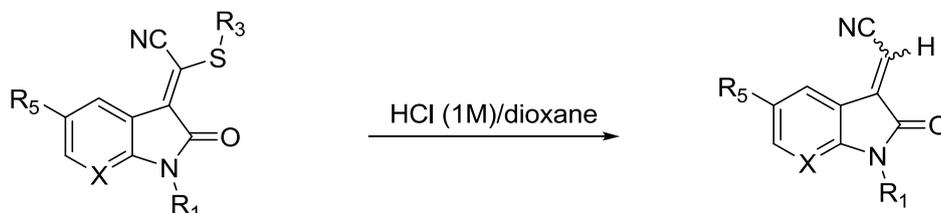


Schéma 41.

Mercapto-acrylonitrile	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>5</sub>	X	Acrylonitrile trisubstitué	Rendement (%)	Stéréochimie
							Ratio E/Z
<b>37 + 38</b>	H	H ; dimère	H	CH	<b>32</b>	74	5/1
<b>39 + 40</b>	H	H ; dimère	Br	CH	<b>33</b>	32	2/1
<b>41 + 42</b>	H	H ; dimère	Cl	CH	<b>34</b>	28	1/1
<b>43</b>	H	H	NO <sub>2</sub>	CH	<b>35</b>	55	5/1
<b>46 + 47</b>	CH <sub>3</sub>	H ; dimère	H	CH	<b>55</b>	40	10/1
<b>50</b>	Bn	H	H	N	<b>36</b>	14	E

Tableau 4

### 3. Réactivité avec les amines

Lee et al.<sup>271</sup> ainsi que Jeon et al.<sup>272</sup> ont mis en évidence la réactivité des dithiazolo-ylidènes avec diverses alkylamines primaires, secondaires ainsi qu'avec des amines aromatiques primaires. Ces réactions conduisent à l'ouverture du cycle par attaque de l'amine sur le carbone en position 5 du cycle et génèrent la formation des dérivés amino-acrylonitriles correspondants (Schéma 42).

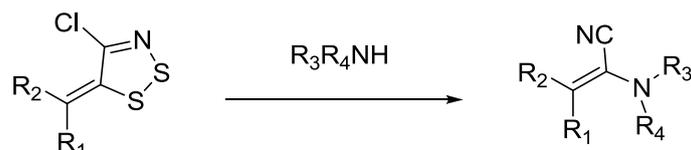


Schéma 42: ouverture de dithiazolo-ylidènes par des amines secondaires.

Parallèlement à notre stratégie de synthèse initiale via des intermédiaires thiocyanés, il nous a semblé important de tester la réactivité des 3-(4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidène)indolin-2-ones **16** et **22** vis-à-vis de l'aniline et de la benzylamine. Les réactions sont conduites à 90-110°C. Dans ces conditions, l'attaque des amines sur le carbone en position 5 du cycle dithiazole permet la formation des dérivés amino-acrylonitriles correspondants **56** et **57** avec de médiocres rendements de 12 à 18% (Schéma 43).

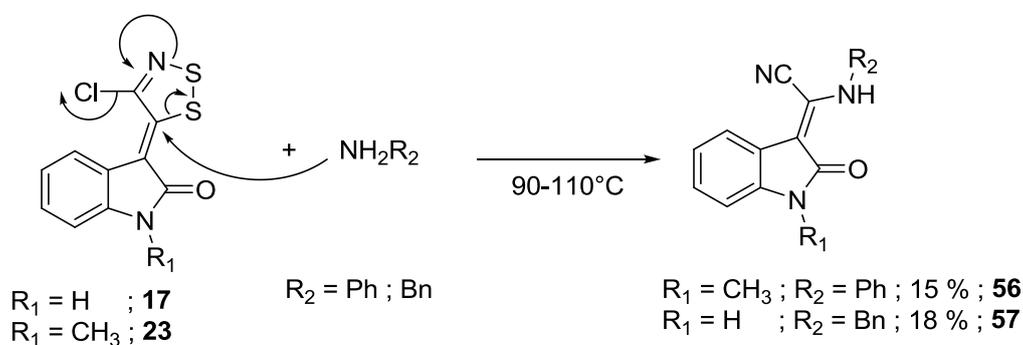


Schéma 43: ouverture de dithiazolo-ylidène-oxindole avec l'aniline et la benzylamine.

Il est à noter que nous avons tenté la substitution directe à partir des bruts constitués des mercapto-acrylonitriles **37/38** et **46/47** afin d'obtenir les amino-acrylonitrile **56** et **57**. Ceux-ci sont obtenus avec des rendements de 32 et 25 % à 110°C (Schéma 44). Bien que l'utilisation

(271) Lee, H.-S.; Kim, K. Formation of 2,5-Dihydro-2-Iminopyrroles, 2,5-Dihydro-2-Iminofurans and (Z)-3-Alkylamino-2,3-dicyanoacrylates via 4-Chloro-5H-1,2,3-Dithiazol-5-Ylidene Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39 (38), 6895–6898.

(272) Jeon, M.-K.; Kim, K. Reactions of 5-(4-Chloro-5H-1,2,3-Dithiazol-5-Ylidene)-2,2-Dimethyl-1,3-Dioxane-4,6-Dione with Primary and Secondary Alkylamines. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **2000**, 18 (18), 3107–3112.

des dérivés mercapto permet d'accroître les rendements, ces réactions ne sont pas concluantes.

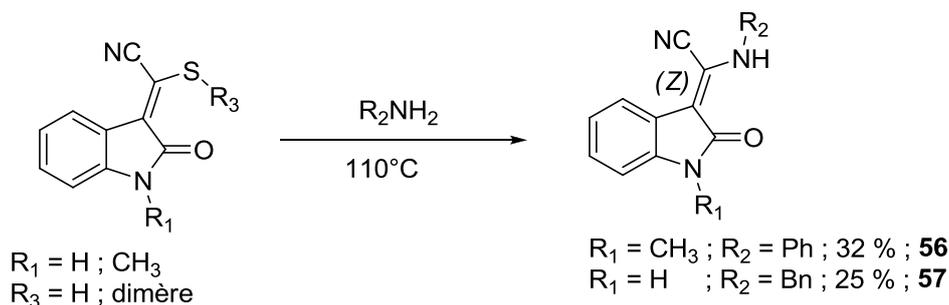


Schéma 44: synthèse de l'anilino-acrylonitriles à partir de dérivés mercapto-acrylonitriles.

## iv. Synthèse de nouvelles séries de 3-alcényl-oxindoles et 3-alcényl-azaoxindoles

### 1. Série thiométhyl-acrylonitrile

Afin d'élargir notre chimiothèque de 3-alcényl-oxindoles, une nouvelle série de 3-alcényl-indolin-2-ones portant une fonction thiométhyle sur l'alcène a été préparée. Le groupement thiométhyle est un bon groupe partant qui nous permettra d'incorporer des amines de manière plus efficace. La méthylation sélective du thiol est réalisée au sein d'une solution molaire d'hydroxyde de sodium en présence d'un équivalent d'iodométhane. L'alkylation des dérivés mercapto-acrylonitriles **37-49**, **51** et **54** conduit à un mélange d'isomères (*E*) et (*Z*). Ces isomères sont isolables mais s'isomérisent rapidement en solution (Schéma 45).

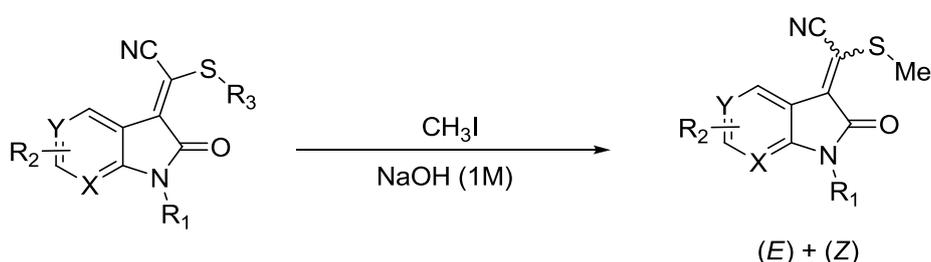
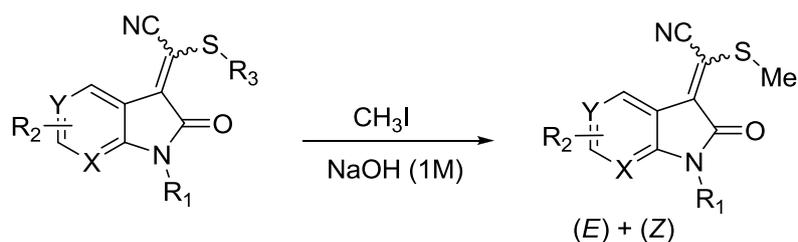


Schéma 45

Les dérivés thiométhyl-acrylonitriles **58 - 68** sont ainsi obtenus avec des rendement variables de 32 à 84 % (Tableau 5). On peut souligner que l'alkylation des mélanges thiol/dimère **37/38**, **39/40**, **41/42** et **46/47** n'affecte nullement les rendements et conduisent aux thioéther-

acrylonitriles attendus **58**, **59**, **62** et **64**.



Mercapto-acrylonitrile	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X	Y	Thiométhyl-acrylonitrile	Rendement (%)
<b>37 + 38</b>	H	H	H ; dimère	CH	CH	<b>58</b>	32
<b>39 + 40</b>	H	5-Br	H ; dimère	CH	CH	<b>59</b>	84
<b>41 + 42</b>	H	5-Cl	H ; dimère	CH	CH	<b>60</b>	76
<b>43</b>	H	5-NO <sub>2</sub>	H	CH	CH	<b>61</b>	54
<b>44</b>	H	6-Cl	H	CH	CH	<b>62</b>	74
<b>45</b>	H	7-Cl	H	CH	CH	<b>63</b>	72
<b>46 + 47</b>	CH <sub>3</sub>	H	H ; dimère	CH	CH	<b>64</b>	60
<b>48</b>	Boc	H	H	CH	CH	<b>65</b>	49
<b>49</b>	H	H	H	N	CH	<b>66</b>	47
<b>51</b>	H	5-Br	H	N	CH	<b>67</b>	66
<b>54</b>	Bn	H	H	N	N	<b>68</b>	44

Tableau 5

Le dérivé **53** avec un cycle à 7 chaînons fusionné avec l'ylidène-diazaindolin-2-one est ouvert en présence d'iodométhane dans une solution à un molaire d'hydroxyde de sodium. Le dérivé dithioéther **69** correspondant est obtenu avec un rendement de 59 % et un mélange d'isomère de l'alcène (Schéma 46). Grâce à la présence de ces deux groupements nucléofuges, deux nucléophiles peuvent être introduits simultanément tel que des diamines pour former un autre hétérocycle fusionné au 3-alcényl-oxindole.

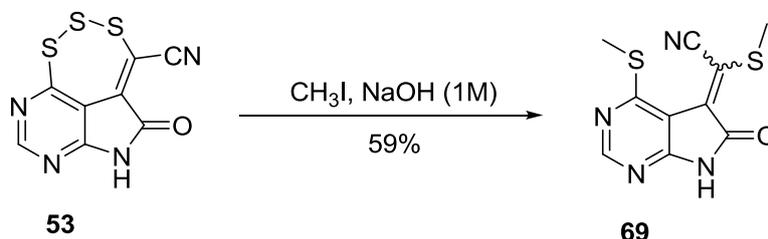


Schéma 46

## 2. Série amino-acrylonitrile

La présence du thioéther permet la synthèse d'une nouvelle série d' amino-acrylonitriles originaux non encore décrits. Afin d'élargir le panel de 3-alcényl-oxindoles en vue des évaluations biologiques ultérieures et les études de relations structure activité, nous avons choisi d'incorporer des amines aliphatiques, aromatiques et des diamines.

### a. Amines aliphatiques

La substitution du groupement thiométhyle par des amines a été dans un premier temps mise au point avec une amine aliphatique : la benzylamine. Au départ des thioéthers **58** – **61**, **64**, **66** et **67**, ces réactions sont réalisées dans le THF et en présence d'un excès de benzylamine. Partant d'un mélange d'isomères (*E*)/(*Z*) de thioéthers, seul les isomères (*Z*) des amino-acrylonitriles sont obtenus en raison de l'interaction hydrogène entre l'amine portée par l'alcène et le carbonyle du lactame (Schéma 47). Ces substituents mènent aux dérivés amino-acrylonitriles **57**, **70** – **75** avec de très bon rendements compris entre 75 et 96% (Tableau 6).

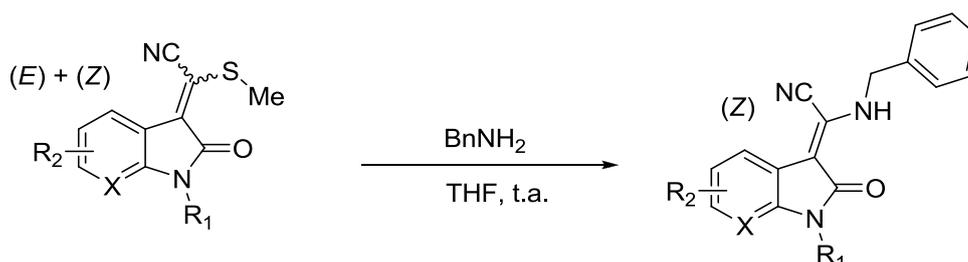


Schéma 47

Thiométhyle	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Aminobenzyle	Rendement (%)
<b>58</b>	H	H	CH	<b>57</b>	80
<b>59</b>	H	5-Br	CH	<b>70</b>	84
<b>60</b>	H	5-Cl	CH	<b>71</b>	76
<b>61</b>	H	5-NO <sub>2</sub>	CH	<b>72</b>	75
<b>64</b>	CH <sub>3</sub>	H	CH	<b>73</b>	96
<b>66</b>	H	H	N	<b>74</b>	82
<b>67</b>	H	5-Br	N	<b>75</b>	84

Tableau 6

Ces conditions opératoires sont également transposables aux amines secondaires. Ainsi, la morpholine a été introduite sur les dérivés thioéthers **58** et **64** avec des rendements respectifs de 72 et 76 % (Schéma 48). En l'absence d'interaction hydrogène, ces réactions mènent à un

mélange d'isomère (*E*) et (*Z*) non séparables par chromatographie.

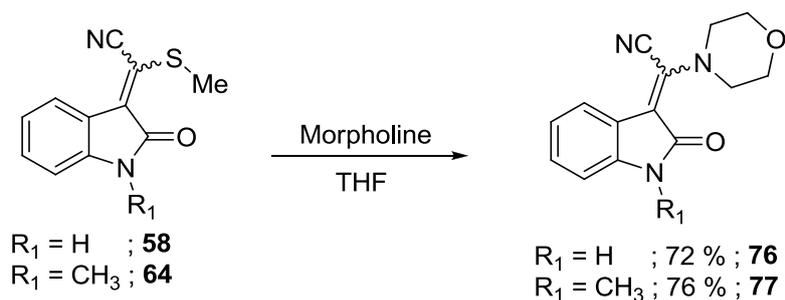


Schéma 48

### **b. Amines aromatiques**

Afin d'élargir la série des amino-acrylonitriles disponibles pour les évaluations biologiques, diverses amines aromatiques ont été introduites sur les dérivés thiométhyles. En raison de la faible nucléophilie de ces amines, il est nécessaire de former dans un premier temps l'amidure correspondant. Les amines aromatiques sont déprotonnées en présence de l'hydrure de sodium et sont ensuite mises en réaction avec le dérivé thioéther *N*-méthylé **64**. Diverses amines aromatiques ont ainsi été introduites pour conduire aux dérivés portant une aniline **56**, un 2-aminobenzothiazole **78**, une phénylènediamine **79** et une 7-aminocoumarine **81** avec des rendements de 36 à 50 % (Schéma 49). Dans le cas de la phénylènediamine, le dimère **80** est également formé avec un rendement de 15 %.

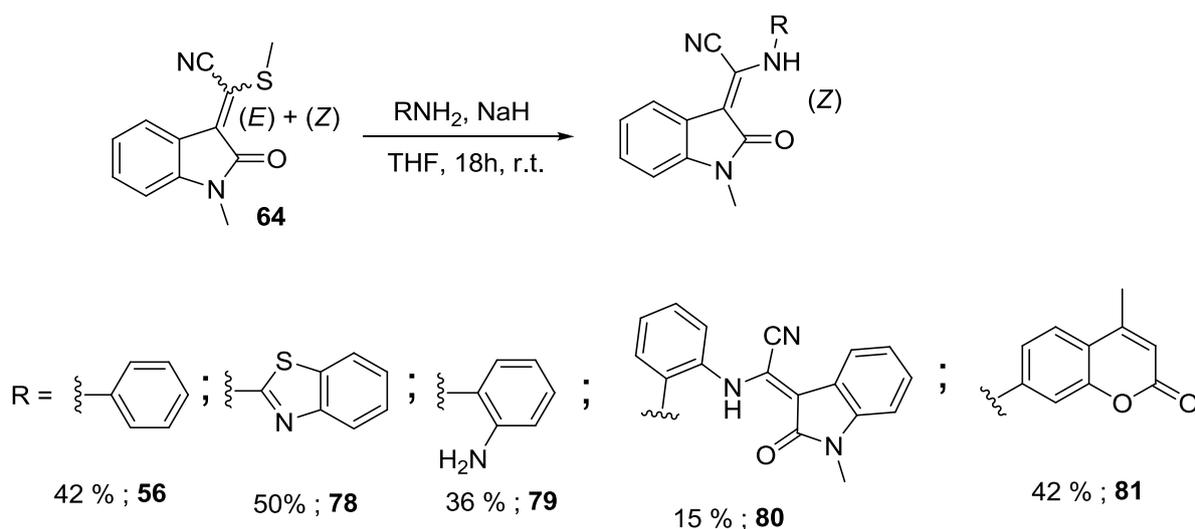


Schéma 49

Ces conditions ne sont pas transposables au thioéther non protégé **58**. Avec ce dérivé, les réactions avec les amidures conduisent à un mélange complexe inexploitable ; aucune trace de dérivé amino-acrylonitrile étant détectée. Afin d'accéder à ces dérivés non protégés, il est nécessaire d'introduire un groupement protecteur. Ainsi, les groupements tosylo, Boc, benzyle et *p*-méthoxybenzyle ont été introduits sur le thiométhyl-acrylonitrile **58** dans le DMF en présence d'hydrure de sodium et respectivement de TsCl, Boc<sub>2</sub>O, BnCl et PMBCl. Ces protections ont été réalisées avec des rendements de 51 à 99 % (Schéma 50).

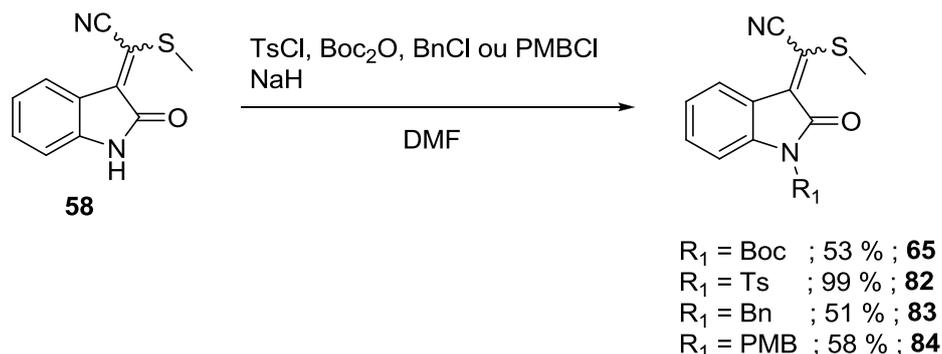


Schéma 50

Ces thioéthers ont été mis en réaction avec l'amidure du 2-aminobenzothiazole. Le groupement tosylo **82** trop sensible au nucléophile ne résiste pas à ces conditions et aucune trace de l'acrylonitrile correspondant n'est observée. En revanche, le Boc **65** résiste à ces conditions permettant la substitution du thiométhyle par l'aminobenzothiazole. Lors de cette réaction le thiolate libéré s'additionne sur le nitrile pour former l'imidothioate correspondant **85** avec un rendement de 16 % (Schéma 51).

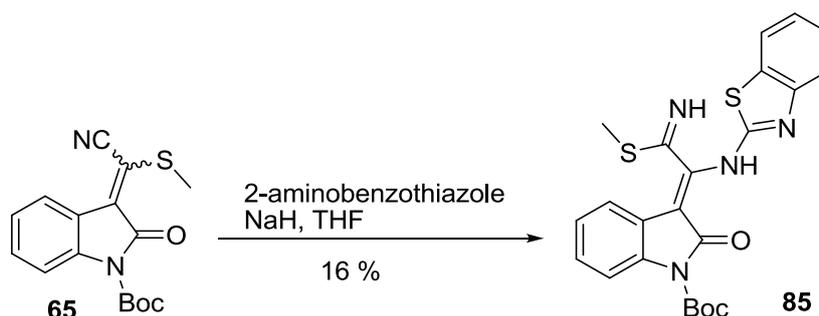
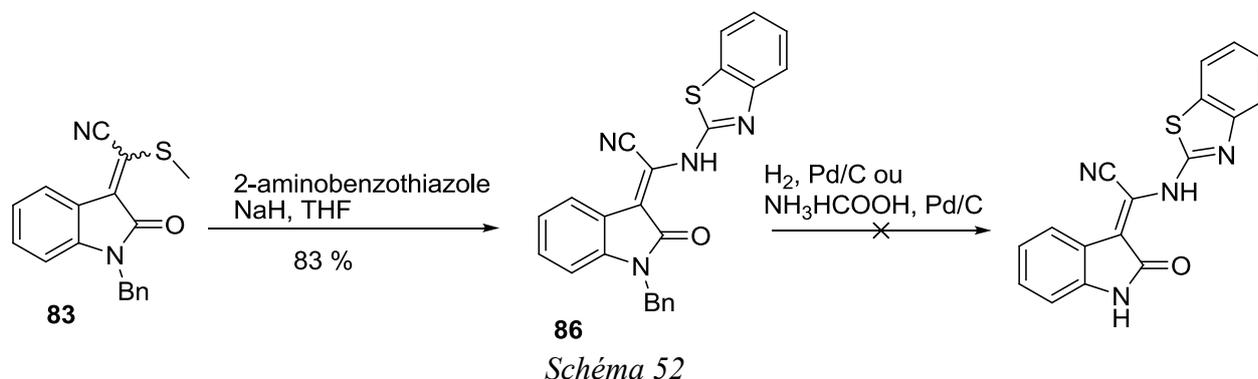


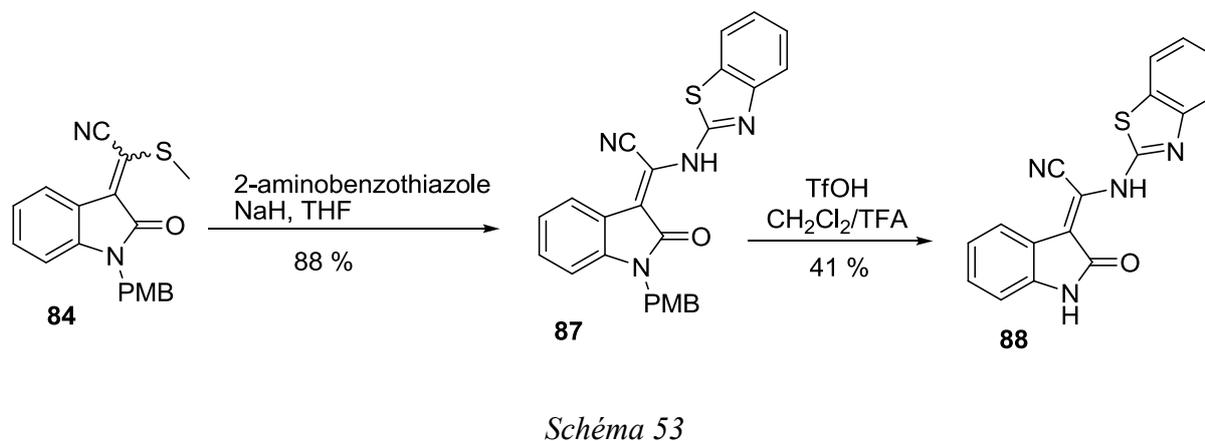
Schéma 51

Le thioéther protégé par un groupement benzyle **83** est converti en aminobenzothiazole **86** avec un bon rendement de 83 %. Cependant, le groupement benzyle n'a pas pu être déplacé

en utilisant les conditions classiques de déprotection (Pd/C et formiate d'ammonium ou Pd/C et hydrogène) (Schéma 52).



Le thioéther protégé par un groupement *p*-méthoxybenzyle **84** est également converti en aminobenzothiazole **87** avec un excellent rendement de 88 %. Le groupement *p*-méthoxybenzyle est déprotégé en présence de l'acide trifluorométhane sulfonique dans un mélange de solvant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA pour conduire à l'aminobenzothiazol-acrylonitrile **88** avec un rendement modeste de 41 % (Schéma 53).



### c. Diamines

En présence de diamines primaires, une nouvelle réactivité est observée par substitution simultanée du thiométhyle et du nitrile. La réaction de l'éthylènediamine avec les thioéthers **58** et **64** conduit aux imidazolidines **89** et **90** avec des rendements de 80 et 75 % (Schéma 54). En présence du propan-1,3-diamine, le thioéther **58** est converti en l'héxahydropyrimidine **91** avec un rendement de 62 %.

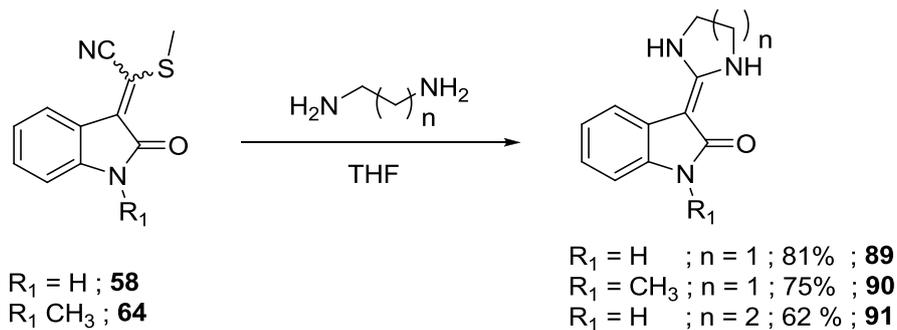


Schéma 54

Cette réactivité n'avait jusque là pas été décrite sur des thiométhyl-acrylonitriles. Cependant, Yarovenko et al. ont décrit en 2004 la synthèse d'une imidazolidine à partir d'un dithiazoloylidène en présence également de l'éthylènediamine avec un rendement de 53 % (Schéma 55)

273

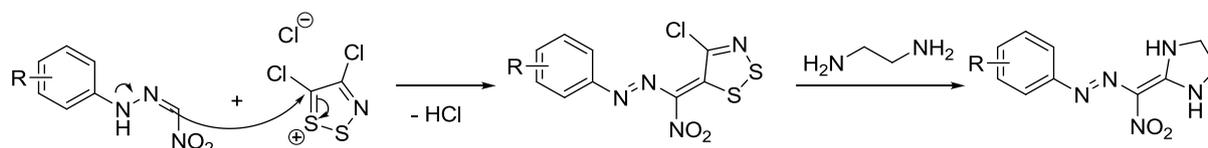


Schéma 55

Afin de conserver la fonction nitrile, la formation de ce cycle imidazolidine peut être contournée en utilisant l'éthylènediamine mono-tosylée. L'amino-acrylonitrile **92** est synthétisée avec un bon rendement de 76 % (Schéma 56).

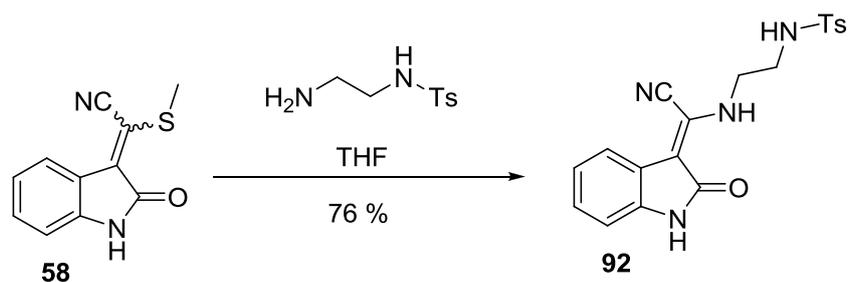


Schéma 56

(273) Yarovenko, V. N.; Es'kov, A. A.; Zatonksy, G. V.; Zavarzin, I. V.; Krayushkin, M. M.; Averkiev, B. B.; Antipin, M. yu. Synthesis of Azomethylene Derivatives of 4-Chloro-5H-1,2,3-Dithiazole. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41* (1), 37-43.

### 3. Série bis-oxindole

La réactivité des thioéthers a également été explorée avec des composés à méthylène actif. Le thioéther **64** a été mis en réaction avec l'oxindole ou le 4-chloro-5,7-diazaoxindole **11** préalablement déprotonnés en présence d'hydruure de sodium. Les 3-alcényl-oxindoles correspondants **93** et **94** sont obtenus avec des rendements de 46 et 26 %. Lors de la formation de **94**, une réaction secondaire est observée avec la substitution du chlore sur la pyrimidine par le thiolate libéré suite à l'attaque de l'oxindole (Schéma 57).

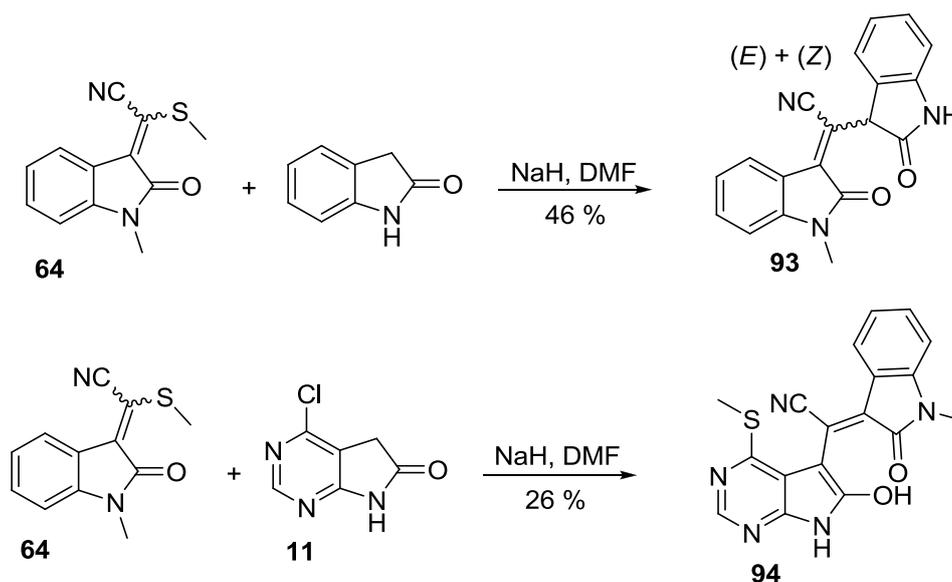


Schéma 57

### Conclusion

Par l'intermédiaire de la chimie du sel d'Appel, nous avons mis au point une nouvelle voie d'accès aux 3-alcényl-oxindoles, 3-alcényl-azaoxindoles et 3-alcényl-diazaoxindoles. Les dithiazolo-ylidènes sont obtenus par condensation stéréosélective du sel d'Appel sur divers indolin-2-ones, azaindolin-2-ones et diazaindolin-2-ones avec d'excellents rendements. L'étude de la réactivité de ces (1,2,3)-dithiazoles vis-à-vis de nucléophiles ou de bases fortes a permis la caractérisation de nouveaux produits d'ouverture de ces cycles : les dérivés acrylonitriles trisubstitués et les mercapto-acrylonitriles. La méthylation du groupement mercapto en thioéther a permis l'incorporation de diverses amines aliphatiques, aromatiques et de méthylènes actifs sur la double liaison exocyclique. Ainsi, *via* la chimie du sel d'Appel, plusieurs nouvelles séries de 3-alcényl-oxindoles ont été synthétisées et exemplifiées sur des

oxindoles diversement substitués, des 7-aza-oxindoles et des 5,7-diaza-oxindoles (Figure 46). Ces 70 nouveaux dérivés dithiazolo-ylidènes, acrylonitriles, mercapto-acrylonitriles, amino-acrylonitriles, imidazolidines, hexahydropyrimidines et bis-oxindoles ont fait l'objet d'évaluations biologiques sur les kinases CDK5, GSK3, DYRK1A, CK1 et CLK1 ainsi que sur différentes lignées de cellules cancéreuses.

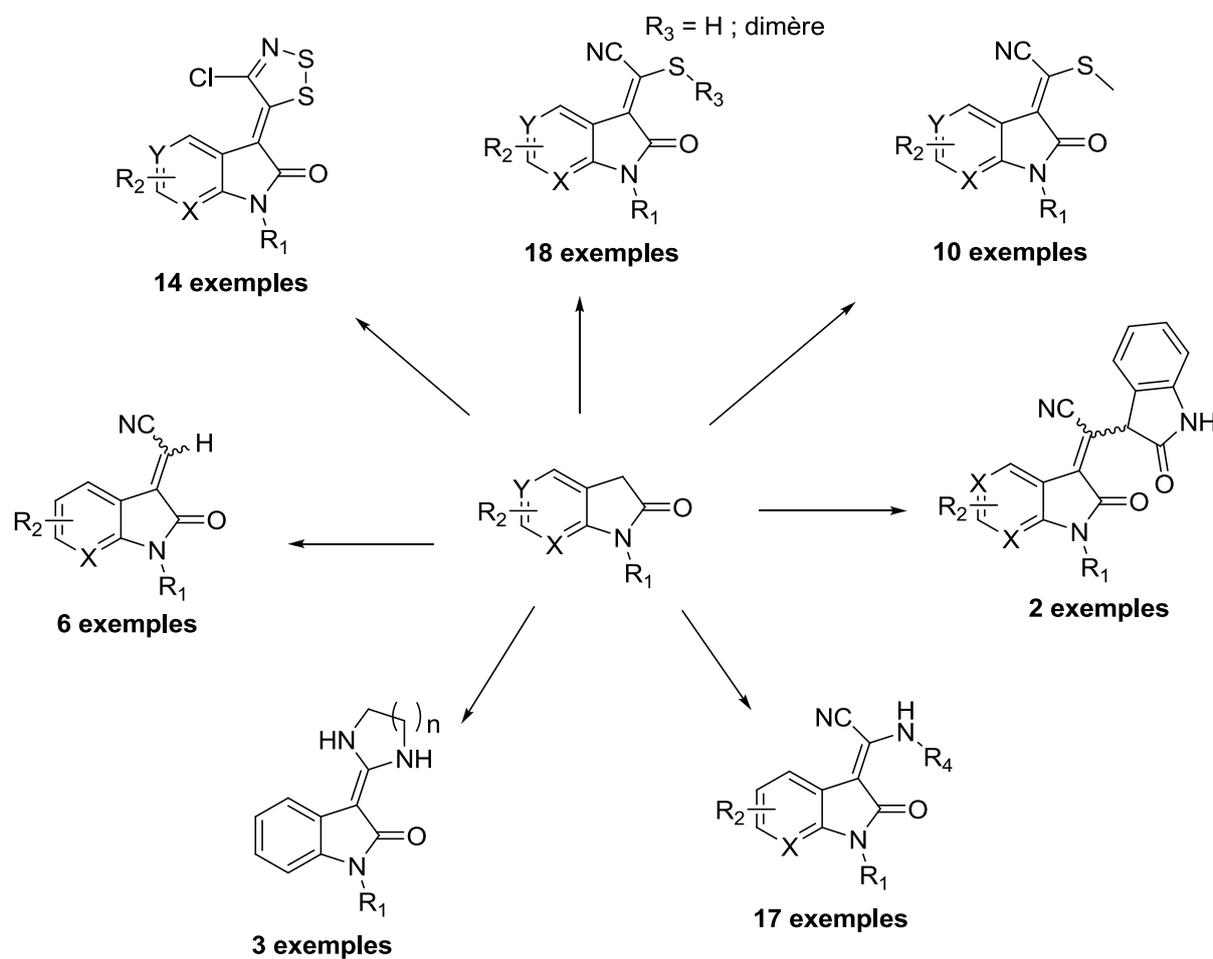


Figure 46

# **Chapitre III : synthèse d'aza, diaza et triazaindigoïdes**

# I. INTRODUCTION SUR LES DERIVES D'INDIGOÏDES

Au cours de ces trois dernières années, nous nous sommes intéressés à la valorisation des produits de la mer en thérapeutique en collaboration avec les partenaires du cancérpôle grand-ouest. Initié en 2003, nous avons continué le programme « conception, synthèse et la pharmacomodulation de nouveaux indigoïdes ».

Mimant les indirubines halogénées isolées du monde marin, nous nous sommes précédemment intéressés à la synthèse de nouveaux bis-oxindoles substitués en position 1, 3', 5', C-5 ou C-6, dans lesquels un des noyaux indole a été remplacé par un noyau 7 ou 4-azaindole, ou benzofurane. Pour définir par la suite l'impact des modifications structurales sur l'activité anti-tumorale, nous avons développé dans le cadre de cette thèse, la synthèse de dérivés originaux de type aza-, diaza-, triazaisoindigos et aza, diazaindirubines.

## i. Les dérivés de l'indirubine

L'indirubine qui est un 3-alcényl-oxindole de type bis-oxindole isomère de l'indigo a montré de bons résultats contre la leucémie myéloïde chronique. Cette alcaloïde est un inhibiteur des kinases de la famille de CDK. Les bonnes activités biologiques sont néanmoins accompagnées d'effets secondaires importants au niveau du tractus gastro-intestinal<sup>274</sup>. Ainsi de nombreuses pharmacomodulations autour du squelette de l'indirubine ont été effectuées avec l'introduction de substituants sur les positions 5<sup>275</sup>, 6<sup>149</sup>, 7<sup>276</sup> et sur l'azote du lactame<sup>277</sup>.

Ces pharmacomodulations ont notamment permis l'identification de nouvelles indirubines inhibitrices de kinases CDK 5 (indirubine-3'-oxime-5-sulphonate), GSK3 (6-bromo-indirubine-3'-oxime) et DYRK1A (7-bromo-indirubine) (Figure 47). Pour la 7-bromo-

---

(149) Meijer, L.; Skaltsounis, A.-L.; Magiatis, P.; Polychronopoulos, P.; Knockaert, M.; Leost, M.; Ryan, X. P.; Vonica, C. A.; Brivanlou, A.; Dajani, R.; Crovace, C.; Tarricone, C.; Musacchio, A.; Roe, S. M.; Pearl, L.; Greengard, P. GSK-3-Selective Inhibitors Derived from Tyrian Purple Indirubins. *Chem. Biol.* **2003**, *10* (12), 1255–1266.

(274) Xiao, Z.; Qian, L.; Liu, B.; Hao, Y. Meisoindigo for the Treatment of Chronic Myelogenous Leukaemia: Correspondence. *Br. J. Haematol.* **2008**, *111* (2), 711–712.

(275) Hoessel, R.; Leclerc, S.; Endicott, J. A.; Nobel, M. E. M.; Lawrie, A.; Tunnah, P.; Leost, M.; Damiens, E.; Marie, D.; Marko, D.; Niederberger, E.; Tang, W.; Eisenbrand, G.; Meijer, L. Indirubin, the Active Constituent of a Chinese Antileukaemia Medicine, Inhibits Cyclin-Dependent Kinases. *Nat. Cell Biol.* **1999**, *1* (1), 60–67.

(276) Polychronopoulos, P.; Magiatis, P.; Skaltsounis, A.-L.; Myrianthopoulos, V.; Mikros, E.; Tarricone, A.; Musacchio, A.; Roe, S. M.; Pearl, L.; Leost, M.; Greengard, P.; Meijer, L. Structural Basis for the Synthesis of Indirubins as Potent and Selective Inhibitors of Glycogen Synthase Kinase-3 and Cyclin-Dependent Kinases. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (4), 935–946.

(277) Libnow, S.; Hein, M.; Langer, P. The First N-Glycosylated Indoxyls and Their Application to the Synthesis of Indirubin-N-Glycosides (Purple Sugars). *Synlett* **2009**, 2 (02), 221–224.

indirubine un mode d'interaction non-conventionnel avec la kinase a été observé. Ce dérivé présente en effet un mode d'interaction dit inversé (par rapport au mode d'interaction calculé avec l'indirubine avec DYRK 2) avec des interactions hydrogènes au niveau du lactame et du carboxylate en 5' de l'inhibiteur<sup>276</sup>.

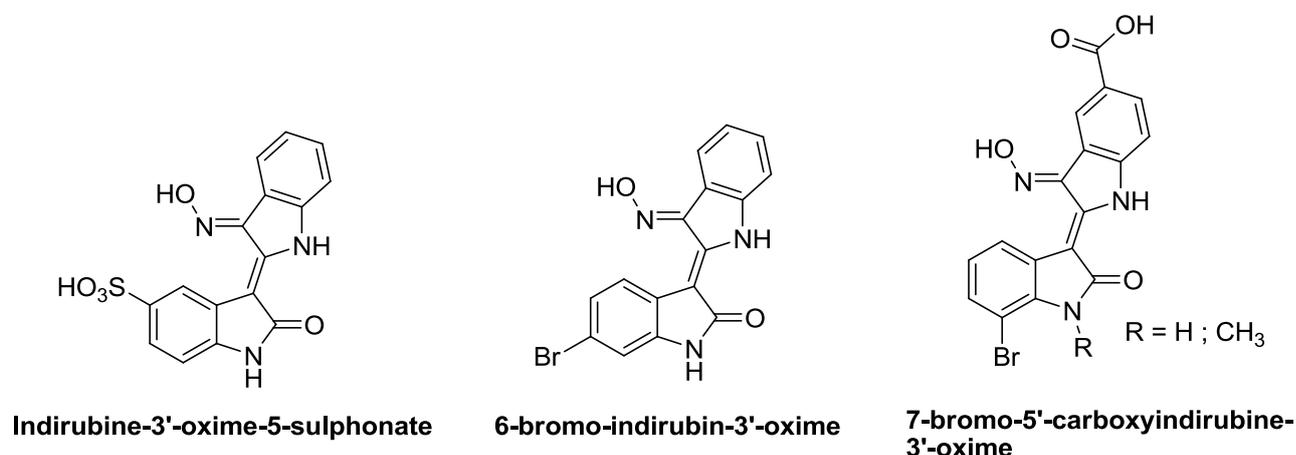


Figure 47

En 2014, l'évaluation biologique de la 7,7'-diazaindirubine (Figure 48) préparée par Cheng et al. a montré d'excellentes IC<sub>50</sub> submicromolaires sur plusieurs lignées de cellules cancéreuses. Ce composé agirait en inhibant sélectivement la caséine kinase CK2 ce qui se traduit au niveau cellulaire par une diminution de l'activation d'Akt. Par ailleurs, il est admis que les indirubines peuvent subir une métabolisation par le cytochrome P450 et être converties en indirubines hydroxylées, ce qui entraîne une baisse d'activité. L'introduction d'atome d'azote sur le noyau aromatique permet d'empêcher cette métabolisation<sup>278</sup>.

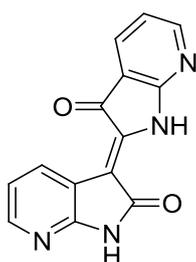


Figure 48 : 7,7'-diazaindirubine.

(278) Cheng, X.; Merz, K.-H.; Vatter, S.; Christ, J.; Wölfl, S.; Eisenbrand, G. 7,7'-Diazaindirubin—A Small Molecule Inhibitor of Casein Kinase 2 in Vitro and in Cells. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22* (1), 247–255.

## ii. Les dérivés de l'isoindigo

Le méisoindigo (Figure 49), un 3-alcényl-oxindole isomère de l'indirubine, a été synthétisé par Whu et al. en 1984<sup>279</sup>. Ce composé est utilisé en Chine pour traiter des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. Récemment, Zuo et al. ont mis en évidence l'inhibition de GSK3 $\beta$  par le méisoindigo<sup>280</sup>. Un analogue du méisoindigo avec une chaîne éthyl-pipérazine sur un des lactames a montré un bon pouvoir antiprolifératif, avec la capacité d'allonger la durée de vie d'animaux avec des xénogreffes<sup>281</sup>.

Le Natura (Figure 49) un isoindigo *N*-alkylé par un glycoside inhibe les kinases CDK 2,4 et 6<sup>282</sup>. Analogue glycosylé du Natura, le 7'-azaisoindigo affiche une activité antiproliférative de l'ordre du micromolaire<sup>283</sup>.

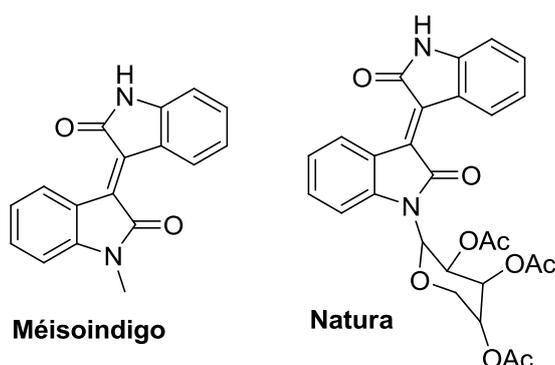


Figure 49

## iii. Précurseurs d'indigoïdes

### 1. Identification de précurseurs d'origine naturelle

Plusieurs mollusques gastéropodes de la famille des muricidés sont connus pour être une source de pigments indigoïdes. Durant l'antiquité, *hexaplex trunculus* et *murex brandaris* étaient collectés par les phéniciens pour extraire de leurs glandes hypobranchiales des

(279) Wu, K.-M.; Zhang, M.-Y.; Fang, Z.; Huang, L. Synthesis of N1-Substituted Derivatives of Indirubin, an Antileukemic Compound. *Acta Pharm. Sin.* **1984**, *7*, 006.

(280) Zuo; Li, Y.; Zhou, J.; Wang, H.; Chen, X. Effect of Meisoindigo on Wnt signal pathway in K562 and HL-60 cells. *J. Exp. Hematol. Chin. Assoc. Pathophysiol.* **2010**, *18* (3), 579–582.

(281) Wee, X. K.; Yang, T.; Go, M. L. Exploring the Anticancer Activity of Functionalized Isoindigos: Synthesis, Drug-like Potential, Mode of Action and Effect on Tumor-Induced Xenografts. *ChemMedChem* **2012**, *7* (5), 777–791.

(282) Wang, L.; Chen, R. Derivatives of Isoindigo, Indigo and Indirubin and Use in Treating Cancer. CA 2469649 A1, 2003.

(283) Bouchikhi, F.; Anizon, F.; Moreau, P. Synthesis and Antiproliferative Activities of Isoindigo and Azaisoindigo Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43* (4), 755–762.

précurseurs de la pourpre de méditerranée Tyr<sup>284</sup>. De nombreuses autres espèces de mollusques gastéropodes ont été par la suite identifiées comme source de pigments indigoïdes comme le *Nucella lapillus* (Royaume uni), le *Purpura pansa* (Mexique, océan Pacifique), le *Purpura patula* (Mexique, océan Atlantique), le *Rapana venosa* (Japon)<sup>149</sup> ou encore des gastéropodes appartenant aux sous-divisions *rapaninae*, *muricinae* et *ocenebrinae*<sup>285</sup>. En 2010, deux espèces invasives de bigorneaux perceurs, *ocinebrellus inornatus* et *ocenbra erinacea* (Figure 50) présentes le long du littoral charentais à Fouras, ont attiré notre attention. Suivis par les équipes de biologistes du LIENSs, ces espèces sont connues pour induire une forte mortalité en ostréiculture sur les bivalves huîtres et moules<sup>286</sup>.

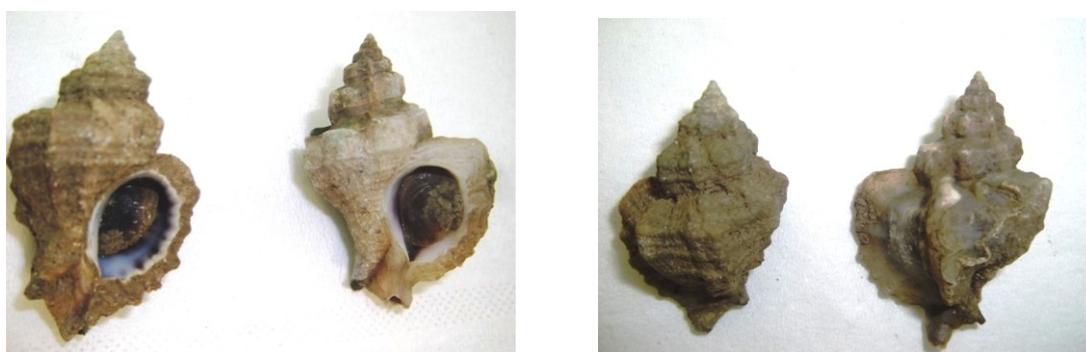


Figure 50: *Ocenebra erinaceus* et *ocinebrellus inornatus*.

Thiéry et al. ont montré que les extraits des glandes hypobranchiales de ces 2 espèces exposés à la lumière s'oxydaient. L'étude UPLC-LC/MS a permis de mettre en évidence dans les glandes hypobranchiales la présence de 6-bromoisatine et de divers indigoïdes bromés, des composés indoxyl-sulfates, thioéthers. Ces observations laissent à penser que les 2 espèces du littoral charentais possèdent des précurseurs semblables à ceux impliqués dans la biosynthèse d'indigoïdes de la famille des muricidés (Schéma 58). Les dérivés incolores indoxyl-sulfates, thioéthers s'oxydent suite à l'exposition à la lumière et à l'oxygène puis se dimérisent en dérivés 6-bromo et 6,6'-dibromoindirubine. Les études sur l'extraction et la caractérisation des précurseurs indoliques présents dans la biosynthèse d'indigoïdes « charentais » sont toujours en cours au sein du laboratoire.

(284) Cooksey, C. J. Tyrian Purple: 6, 6'-Dibromoindigo and Related Compounds. *Molecules* **2001**, 6 (9), 736–769.

(285) Benkendorf, K.; Westley, C. B.; Gallardo, C. S. Observations on the Production of Purple Pigments in the Egg Capsules, Hypobranchial and Reproductive Glands from Seven Species of Muricidae (Gastropoda: Mollusca). *Invertebr. Reprod. Dev.* **2004**, 46 (2-3), 93–102.

(286) Sauriau, P.-G.; Pigeot, J. Contribution à l'inventaire de la macrofaune marine en baie de Marennes-Oléron. *Ann. Société Sci. Nat. Charente-Marit.* **2010**, 10 (1), 23–44.

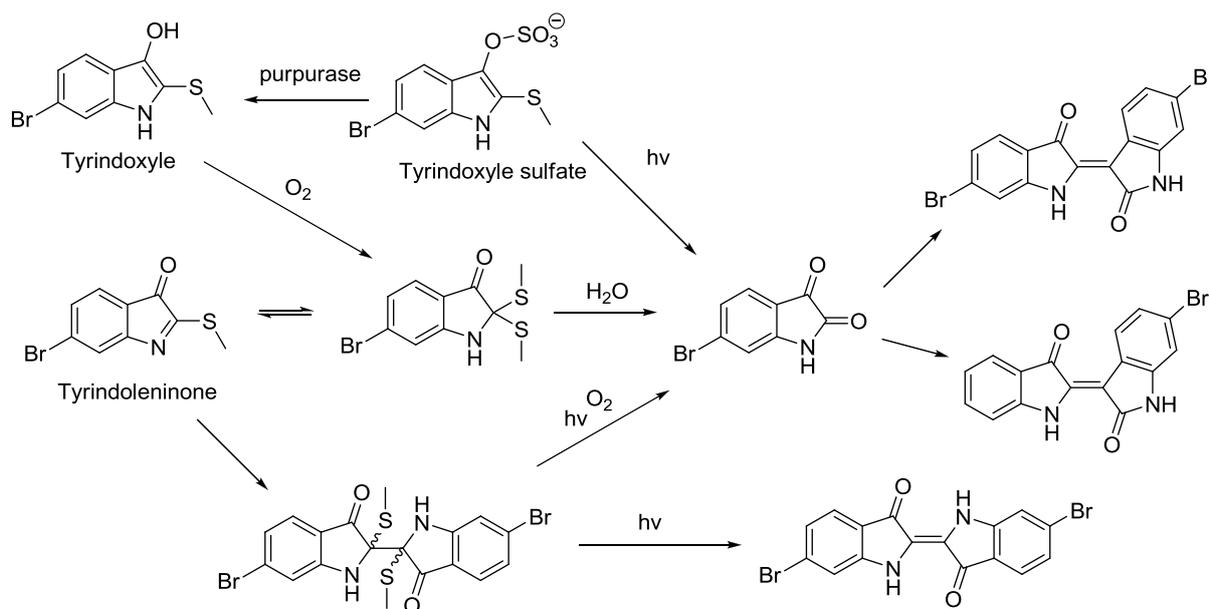


Schéma 58: biosynthèse d'indigoïdes chez les muricidés.

## 2. Synthèse de dérivés d'indirubines et d'azaindirubines

Les recherches menées au laboratoire par le Dr A. Beauchard ont montré que les indirubines substituées en position 5 par un groupement acétamide, nitro ou un atome de brome (Figure 51) affichaient des IC<sub>50</sub> de 2 à 55 nM sur les kinases CDK1, 2 et 5 et GSK3<sup>287</sup>.

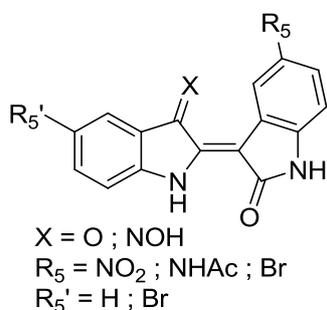


Figure 51

Le Dr H. Laborie a par la suite montré que les azaindirubines monohalogénées sur les positions 6 et 5 et dihalogénées sur les positions 5', 6 ou 5', 5 (Figure 52) présentent une sélectivité pour la kinase GSK3 avec des IC<sub>50</sub> nanomolaires de 2 à 23 nM<sup>288</sup>.

(287) Beauchard, A.; Ferandin, Y.; Frère, S.; Lozach, O.; Blairvacq, M.; Meijer, L.; Thiéry, V.; Besson, T. Synthesis of Novel 5-Substituted Indirubins as Protein Kinases Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14* (18), 6434–6443.

(288) Laborie, H. *Synthèse de Nouveaux Inhibiteurs de Kinases D'origine Marine À Visée Thérapeutique*; La Rochelle, 2009.

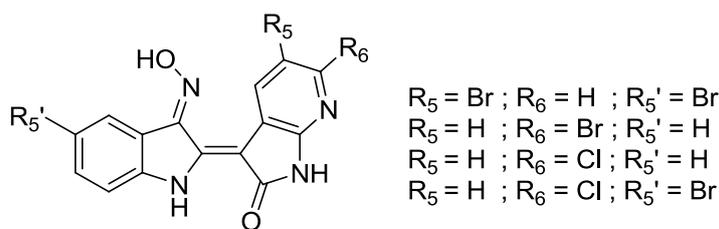


Figure 52

## II. SYNTHÈSE DE NOUVEAUX AZA ET DIAZAINDIGOÏDES

En vue d'identifier de nouveaux inhibiteurs de kinases, nous avons envisagé la préparation de nouvelles séries d'aza-, diaza- et triazaindigoïdes, en développant :

- la synthèse de 5,7-diazaindirubine et 6-diazaindirubine (Figure 53)
- la synthèse d'isoindigos polyazotés au niveau des positions 5, 6 ou 7 sur lesquels la partie inférieure pourra être un oxindole, un 7-azaoxindole ou un 5,7-diazaoxindole et la partie supérieure un oxindole, un 7-azaoxindole ou un 6-azaoxindole (Figure 53).

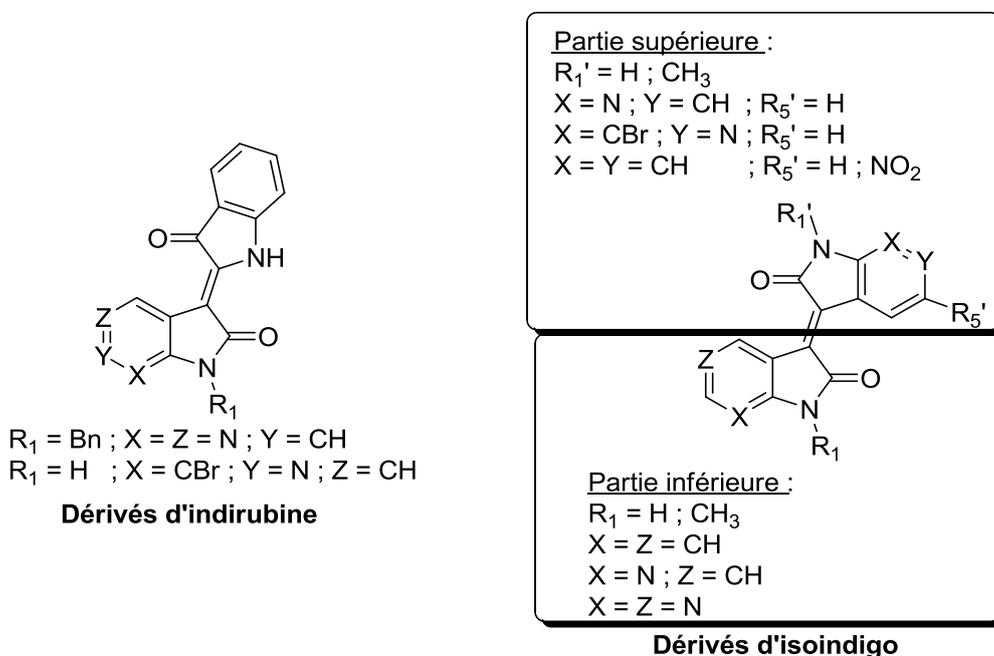


Figure 53 : nouveaux aza, diaza et triazaisoindigoïdes envisagés.

## i. Synthèse des précurseurs

Les indirubinoïdes sont synthétisés par une réaction d'aldolisation en milieu basique entre les dérivés d'isatine et l'indoxylacétate et les isoindigoïdes par un couplage en milieu acide entre les dérivés d'oxindoles et d'isatines. La synthèse de nouveaux isoindigoïdes et indirubinoïdes azotés sur les positions 5,6 ou 7 repose sur la préparation de différents synthons précurseurs originaux dérivés d'indoxylacétates, d'isatines et d'indolin-2-ones à partir des séries 7-azaindole, 7-bromo-6-azaindole et 4-chloro-5,7-diazaindole (Schéma 59).

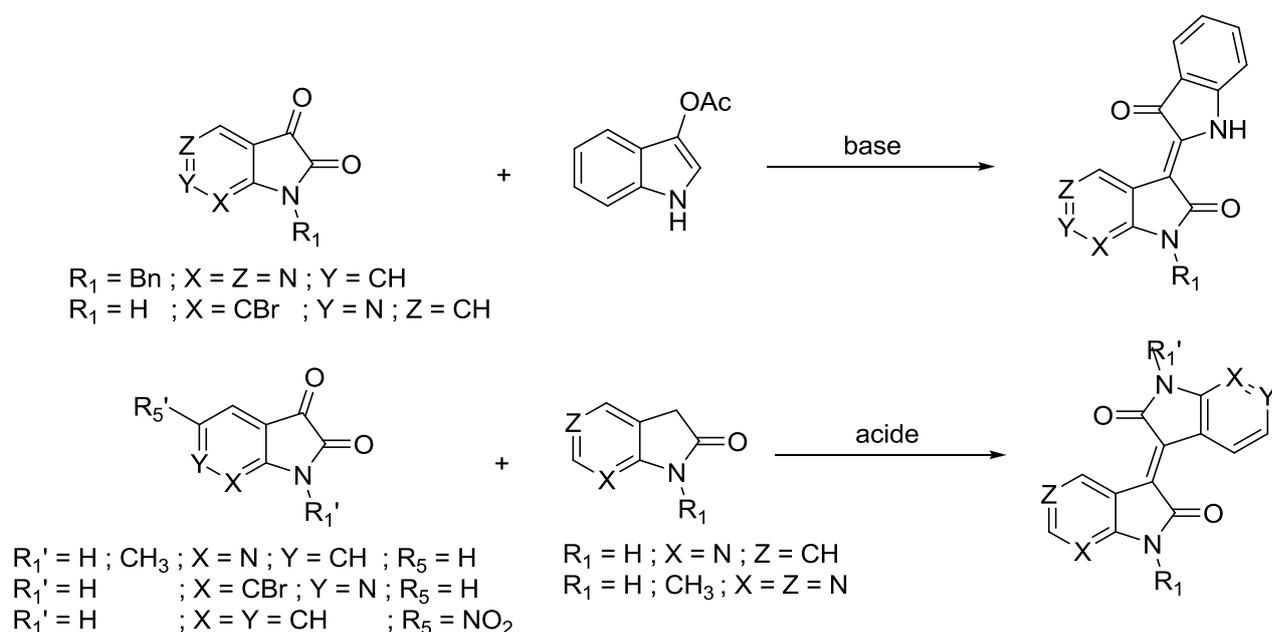


Schéma 59 : synthèse de nouveaux isoindigoïdes et indirubinoïdes azotés par condensation aldolique.

Afin d'accéder à un large panel d'indigoïdes, les synthons précurseurs originaux dérivés d'isatines, d'oxindoles et d'indoxylacétates sur les séries aza et diazaindoles ont dans un premier temps été synthétisés.

### 1. Série azaindole

#### a. azaoxindoles

La synthèse des synthons 7-azaoxindoles (squelette nu ou *N*-alkylé) est réalisée par une étape d'oxybromation en présence du tribromure de pyridinium suivie d'une réduction en présence de zinc et conduit aux synthons recherchés **6** et **7** avec de bons rendements de 84 et 61% (Schéma 60).

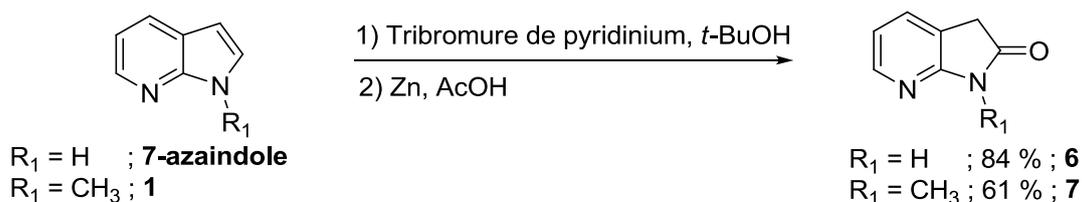


Schéma 60

### **b. azaindoxylacétates**

La synthèse de l'azaindoxylacétate a été peu décrite dans la littérature :

- En 2010, Liu et al. ont rapporté sa synthèse par oxydation de l'azaindole en présence du diacétoxyiodobenzène (DIB) et de l'hydroxyde de potassium dans l'acétonitrile avec un rendement de 43 %<sup>289</sup>.
- En 2014, Cheng et al. ont employé une méthode utilisant du triacétate de thalium conduisant à l'azaindoxylacétate avec un rendement de 32 %<sup>278</sup>.

En employant, la méthodologie décrite par Liu et al, les synthons azaindoxylacétates **95** et **96** ont été synthétisés avec des rendements modestes de 25 et 34 % (Schéma 61).

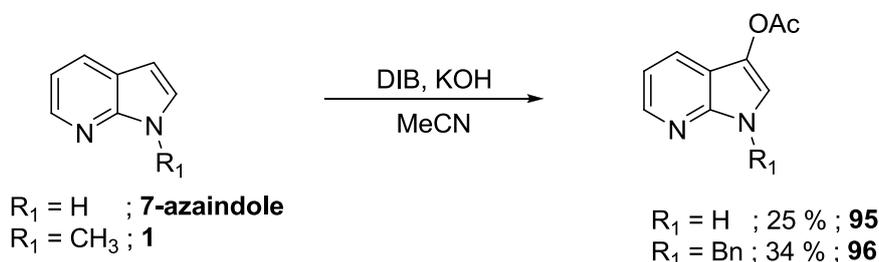


Schéma 61

Quelques soient les conditions opératoires, cette même réaction ne permet pas d'obtenir l'azaindoxylacétate au départ du 7-bromo-6-azaindole.

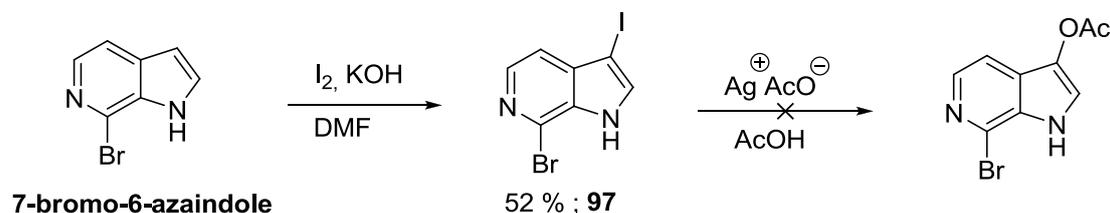
Nous inspirant des travaux de Tanoue et al. en série indole<sup>290</sup>, nous avons entrepris la réaction d'iodation du 7-bromo-6-azaindole en position C-3. L'intermédiaire 3-iodo-7-bromo-6-azaindole **97** est obtenu avec un rendement de 52 %. Les tentatives de substitution du 3-iodo-

(278) Cheng, X.; Merz, K.-H.; Vatter, S.; Christ, J.; Wöfl, S.; Eisenbrand, G. 7,7'-Diazaindirubin—A Small Molecule Inhibitor of Casein Kinase 2 in Vitro and in Cells. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22* (1), 247–255.

(289) Liu, K.; Wen, P.; Liu, J.; Huang, G. A Novel and Efficient Method for the Synthesis of 1H-Indol-3-Yl Acetates. *Synthesis* **2010**, *21* (21), 3623–3626.

(290) Tanoue, Y.; Hara, A.; Kai, N.; Sakata, K.; Hashimoto, M.; Nagai, T. A Revised Synthetic Scheme of 6,6'-Dibromoindirubin. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44* (5), 1135–1137.

7-bromo-6-azaindole sont restées vaines et n'ont pas permis d'obtenir l'azaindoxylacétate correspondant (Schéma 62).



*Schéma 62*

### *c. azaisatines*

Parmi les nombreuses méthodologies permettant l'oxydation des azaindoles en azaisatines, on peut citer l'utilisation :

- de NBS dans le DMSO pour accéder aux 1-alkylazaisatines avec de bons rendements<sup>291</sup>
- de chlorure d'indium<sup>292</sup>.
- du chlorochromate de pyridinium pour préparer l'azaisatine en présence d'un sel de polyaniline comme catalyseur<sup>293</sup> ou de trichlorure d'aluminium comme catalyseur<sup>294</sup>.
- du trichlorure de ruthénium en présence du périodate de sodium dans un mélange de solvant acétonitrile/eau<sup>295</sup>.

Le 7-azaindole nu et son analogue *N*-méthylé **1** sont oxydés avec le trichlorure de ruthénium en présence du périodate de sodium dans un mélange de solvant acétonitrile/eau en 7-azaisatine **98** et 1-méthyl-7-azaisatine **99** avec des rendements modestes de 15 et 25 % (Schéma 63). Au départ du 7-azaindole, le produit d'ouverture **100** résultant de la sur-oxydation du pyrrole a pu être isolé avec un rendement de 21%.

(291) Tatsugi, J.; Zhiwei, T.; Amano, T.; Izawa, Y. A Facile Synthesis of 1-Alkyl-7-Azaisatins. *Heterocycles* **2000**, *53* (5), 1145.

(292) Yadav, J.; Reddy, B.; Reddy, C.; Krishna, A. Indium(III) Chloride/2-Iodoxybenzoic Acid: A Novel Reagent System for the Conversion of Indoles into Isatins. *Synthesis* **2007**, *5* (5), 693–696.

(293) Kumar, C.; Devi, C.; Rao, V.; Palaniappan, S. Use of Pyridinium Chlorochromate and Reusable Polyaniline Salt Catalyst Combination for the Oxidation of Indoles. *Synlett* **2008**, *13*, 2023–2027.

(294) Sriram, R.; Sessa Sai Pavan Kumar, C. N.; Raghunandan, N.; Ramesh, V.; Sarangapani, M.; Rao, V. J. AlCl<sub>3</sub>/PCC-SiO<sub>2</sub>-Promoted Oxidation of Azaindoles and Indoles. *Synth. Commun.* **2012**, *42* (23), 3419–3428.

(295) Gribble, G. W.; Liu, Y. Ruthenium Catalyzed Oxidation of Haloindoles to Isatins. *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33* (6), 615–619.

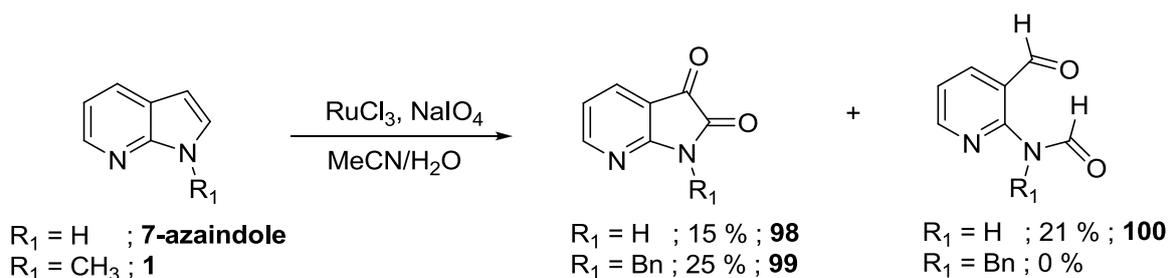


Schéma 63

Dans les mêmes conditions opératoires, la 7-bromo-6-azaisatine **101** est obtenue avec un rendement de 42 % (Schéma 64).

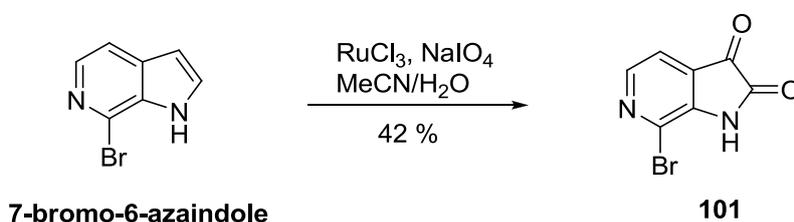


Schéma 64

## 2. Série 5,7-diazaindole

### a. Diazaoxindoles

Les synthons diazaoxindoles **11** et **12** ont été préparés en deux étapes par oxybromation du 4-chloro-5,7-diazaindole et de son analogue *N*-méthylé **4** avec le tribromure de pyridinium suivie d'une réduction en présence de zinc avec des rendements de 77 et 38 % (Schéma 66).

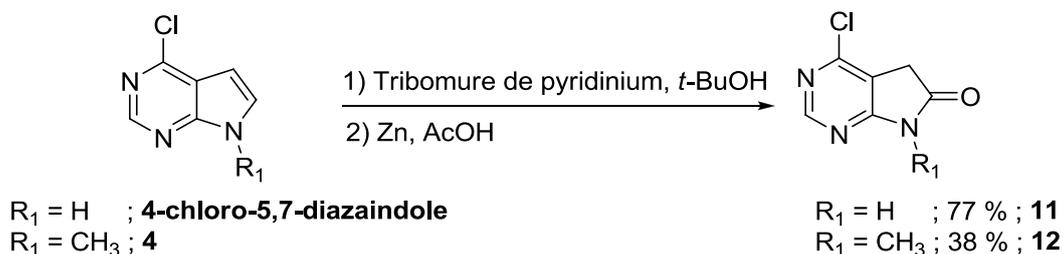
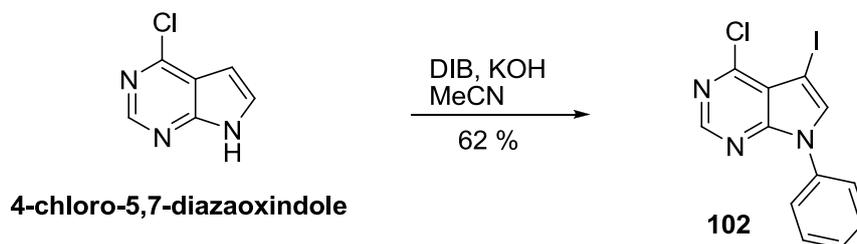


Schéma 65

### b. Diazainoxylacétates

L'utilisation de l'iode trivalent diacétyiodobenzène ne permet pas d'accéder aux diazainoxylacétates du 1-méthyl-5,7-diazaindole **4** et du 1-benzyl-5,7-diazaindole **5**. En

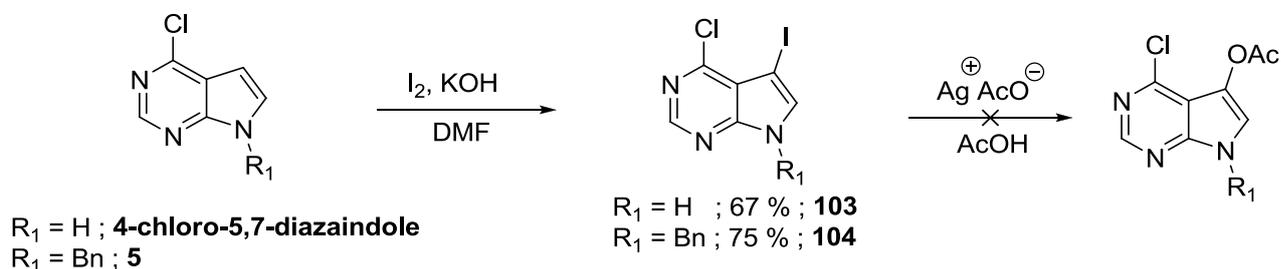
revanche, après réaction du 4-chloro-5,7-diazaoxindole avec le DIB, le composé 1-phényl-3-iodo-4-chloro-5,7-diazaindole **102** est isolé avec un rendement de 62% (Schéma 66).



*Schéma 66*

Afin d'accéder aux synthons diazaindoxylacétates d'autres voies ont été explorées. La réaction d'iodation du 4-chloro-5,7-diazaindole et du 1-benzyl-4-chloro-5,7-diazaindole **5** en présence de diiode et d'hydroxyde de potassium dans le DMF conduit aux composés 3-iodo **103** et **104** avec des rendements respectifs de 67 et 75 % (Schéma 67).

Cependant, les différents essais de substitutions de l'atome d'iode des composés **102**, **103** et **104** par un acétate en présence de l'acétate d'argent au reflux de l'acide acétique n'ont pas conduit aux dérivés diazaindoxylacétates correspondants.



*Schéma 67*

### *c. Diazaisatines*

Bien que les essais pour obtenir le diazaindoxylacétate n'aient pas conduit au produit souhaité, la synthèse de la diazaindirubine est tout de même envisageable par l'intermédiaire du synthon diazaisatine.

Du fait des modifications électroniques engendrées par la présence des deux azotes sur le noyau pyrimidine, le diazaindole a une réactivité différente des séries azaindole et indole. Seuls quelques brevets traitent de la synthèse de 5,7-diazaisatines par des réactions de cyclisation :

- Bischoff et al. ont synthétisé des diazaisatines au départ de 4-amino-5-iodopyrimidines avec de modestes rendements avoisinant les 20 % dans des conditions drastiques : 75 °C, sous une pression de 60 bars de monoxyde de carbone (Schéma 68).

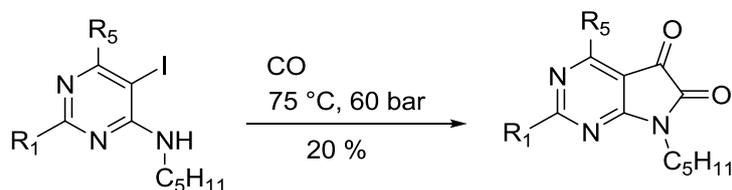


Schéma 68

- Cette cyclisation peut également être réalisée au départ de la 2-amino-4-oxoacétamido-pyrimidine en présence d'acide chlorhydrique à 150 °C avec un rendement de 10 % (Schéma 69)<sup>296</sup>.

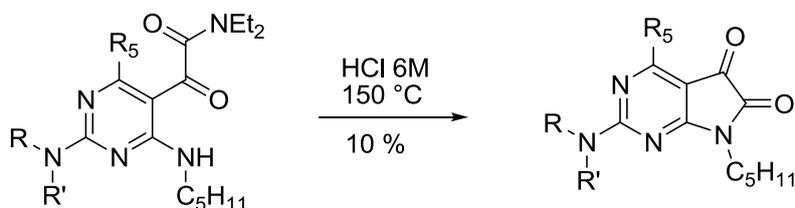


Schéma 69

Les diazaisatines ont également été synthétisées à partir du diazaoxindole avec des rendements de 10 à 18 %<sup>297,298</sup>, en présence de MnO<sub>4</sub> ou sous irradiation microonde en présence d'une diamine à 160°C avec le POCl<sub>3</sub> (Schéma 70).

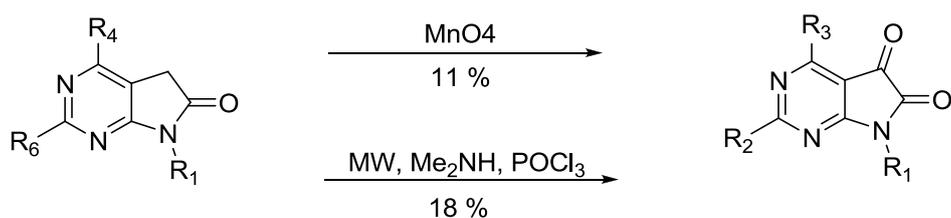


Schéma 70

### 1) Oxydation du 4-chloro-5,7-diazaindole

Etant donné les faibles rendements de formation des diazaisatines obtenus selon ces méthodologies, des essais d'oxydation des 5,7-diazaindoles ont été entrepris à partir du 4-

(296) Bischoff, F.; Kennis, L.; Braeken, M.; Diels, G.; Nakazato, A. Pyrrolopyrimidine Derivatives. WO2005085253 (A1), 2005.

(297) Chen, Y. L. Corticotropin Releasing Factor Antagonists. US6956047 (B1), 2005.

(298) Shepherd, T. A.; Dally, R. D.; Joseph, S. Akt and P70 S6 Kinase Inhibitors. US2010120801 (A1), 2010.

chloro-5,7-diazaindole avec le trichlorure de ruthénium en présence de périodate de sodium dans un mélange de solvant eau/acétonitrile. Aucune trace de diazaisatine est détectée, seule la pyrimidine **105** résultant de l'ouverture du pyrrole est isolée avec un rendement de 18 % (Schéma 71). Ceci suggère une plus forte sensibilité de la pyrrolopyrimidine à cet agent oxydant. Cependant, les essais avec d'autres agents oxydants tels que le chlorochromate de pyridinium, l'acide 2-iodoxybenzoïque et le trioxyde de chrome n'ont pas permis d'oxyder le diazaindole qui demeure inchangé.

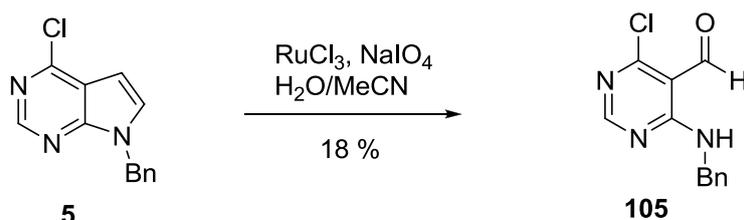


Schéma 71

## 2) Ozonolyse des 3-alcényl-oxindoles

Précédemment, nous avons décrit la synthèse de 3-alcényl-indolin-2-ones sur plusieurs séries d'indoles dont la série 5,7-diazaindole (*cf* chapitre II.II.ii.1). Nous envisageons de réaliser la coupure oxydante de la double liaison exocyclique de ces composés pour accéder aux synthons diazaisatines (Schéma 72). Plus généralement cette méthodologie permettrait d'accéder aux isatines sans avoir recours à des agents toxiques tel les dérivés du chrome utilisés dans les méthodes classiques d'oxydation d'indole.

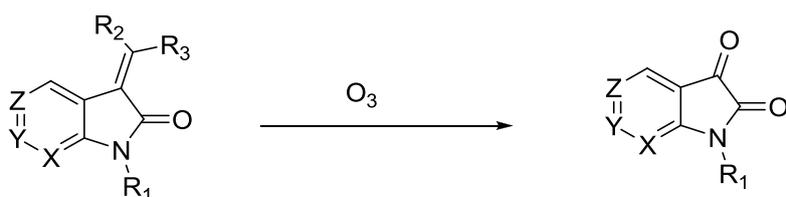


Schéma 72

Deux exemples de coupure oxydante de 3-alcényl-oxindoles ont été décrits dans la littérature en 1981 et 1984, plus dans un objectif de caractérisation d'alcényl-oxindoles d'origine naturelle que de préparation de précurseurs de synthèse. Ainsi les 3-alcényl-indolin-2-ones portant un groupement prényle<sup>299</sup> et la tétraméthylviolacéine<sup>300</sup> ont été ozonolysés en dérivés d'isatine (Schéma 73).

(299) Baba, K.; Kozawa, M.; Hata, K.; Ishida, T.; Inoue, M. The Structures of Yellow Pigments from the Rhizomes of *Cimicifuga Dahurica*. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1981**, 29 (8), 2182–2187.

(300) Laatsch, H.; Thomson, R. H.; Cox, P. J. Spectroscopic Properties of Violacein and Related Compounds: Crystal Structure of Tetramethylviolacein. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1984**, No. 8, 1331–1339.

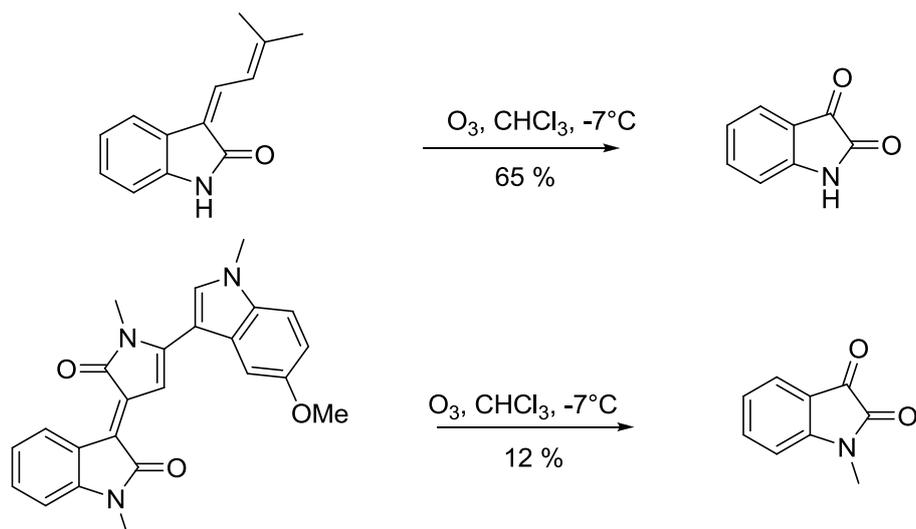


Schéma 73

Cette nouvelle méthodologie d'accès aux isatines a été mise au point sur nos dithiazolylidènes en série indole. Les dithiazolo nus **17**, bromés en position 5 **18** et méthylés en position 1 **23** ont été soumis à un flux d'ozone pendant 15 minutes à une température de  $-18^\circ\text{C}$  dans un mélange de solvant dichlorométhane/acétone. Après un traitement réductif avec un excès de sulfure de diméthyle, les isatines correspondantes **106**, **107** et **108** sont obtenues avec des rendements respectifs de 56, 35 et 62 % (Schéma 74).

Dans les mêmes conditions opératoires, le 1-benzyl-dithiazolylidène-5,7-diazaoxindole **30** est « ozonolysé » pour conduire au 1-benzyl-5,7-diazaaisatine **109**, avec un rendement de 33 %. Ce composé n'a jamais été décrit à ce jour.

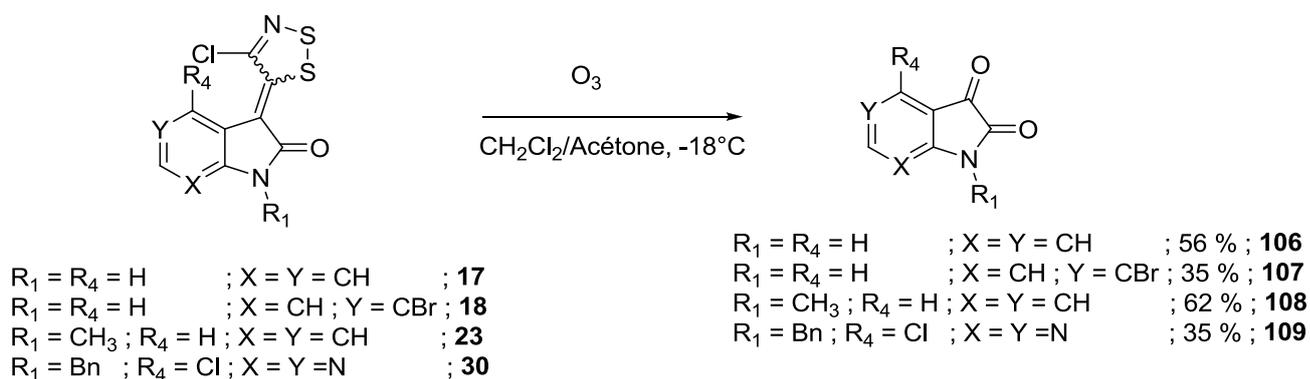


Schéma 74

Il est à noter que l'analyse par spectrométrie de masse à haute résolution du composé **109** montre un pic moléculaire à 305.0567 alors que la masse exacte de l'isatine **109** est de 273.0305. Dans les mêmes conditions, l'analyse par spectrométrie de masse de la N-

méthylisatine **108** affiche également un pic moléculaire à 193.0739 au lieu de 161.0477. Cet écart de 32.0262 correspond au méthanol qui forme un adduit sur le carbone électrophile en position 3 de l'isatine (Figure 54).

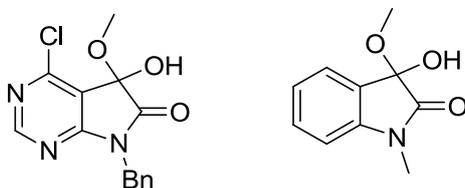
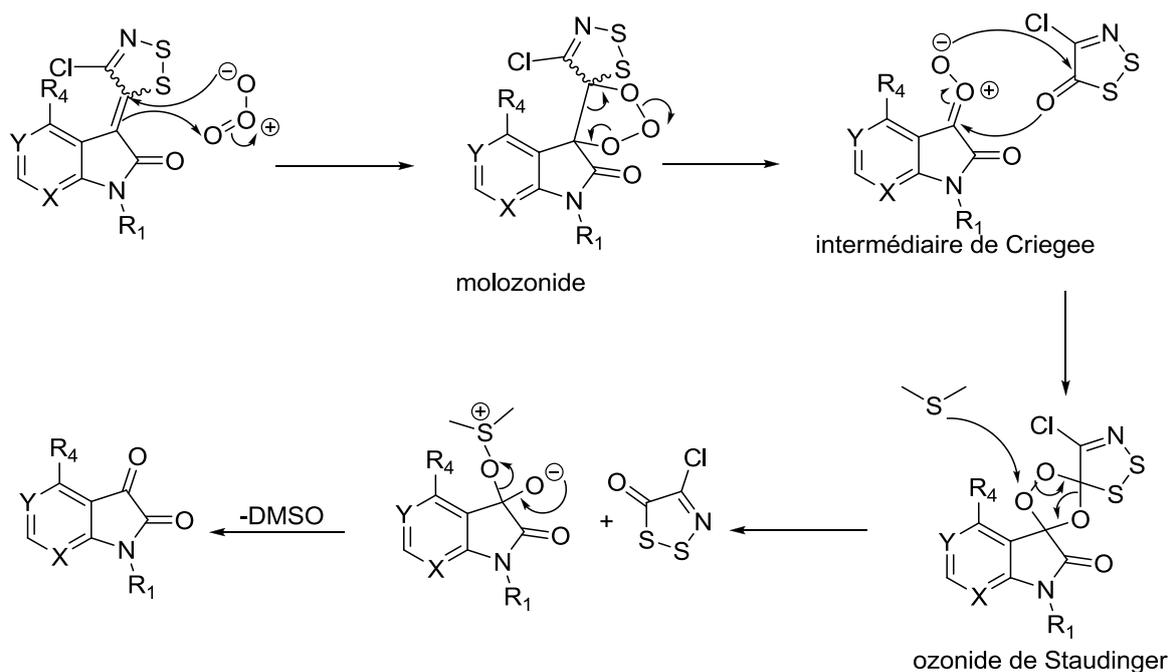


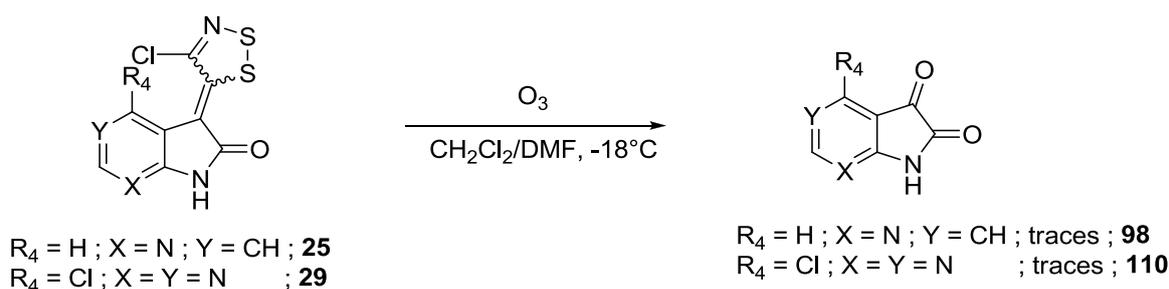
Figure 54 : adduits formés entre les dérivés d'isatine et le méthanol lors de l'analyse par spectrométrie de masse.

La synthèse des isatines **106-109** est accompagnée par la formation d'une dithiazolone issue de la coupure oxydante de la double liaison exocyclique selon le mécanisme décrit ci-dessous dans le cas de solvants aprotiques tel que le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Schéma 75). Dans un premier temps il y a cycloaddition 1,3-dipolaire de l'ozone sur l'alcène conduisant au molozonide (ou ozonide primaire) correspondant. Cette espèce n'étant pas stable à  $-18^\circ\text{C}$ , elle subit une rétro cycloaddition formant un oxyde de carbonyle aussi appelé intermédiaire de Criegee et un carbonyle (la dithiazolone). Cet oxyde de carbonyle est également un composé 1,3-dipolaire qui effectue une cycloaddition 1,3-dipolaire sur la dithiazolone avec une régiosélectivité inverse à celle de l'ozone conduisant à l'ozonide de Staudinger (ozonide secondaire) plus stable que le primaire. Dans le cas présenté c'est le carbonyle du dithiazolone qui est présenté mais ce pourrait également être le carbonyle de l'acétone qui utilisée comme solvant et dans les deux cas les produits finaux sont identiques. Le traitement de cet ozonide de Staudinger avec le sulfure de diméthyle conduit finalement à l'isatine correspondante.



*Schéma 75*

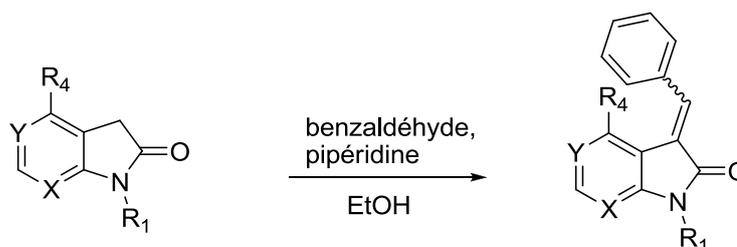
En revanche, les dérivés non alkylés **25** et **29** n'ont pu être convertis en isatines probablement en raison de leur insolubilité dans le système de solvant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /acétone. Ces composés sont solubles uniquement dans des solvants très polaires tels que la pyridine, le DMF ou le DMSO qui ne sont pas des solvants usuels pour les réactions d'ozonolyse. Bien que la totalité des dithiazolylidènes **25** et **29** ait été consommée après 15 minutes d'ozonolyse à basse température ( $-18^\circ\text{C}$ ) dans un mélange de solvant dichlorométhane/DMF, seules des traces des diazaisatines **98** et **110** ont été isolées (Schéma 76).



*Schéma 76*

Le problème de solubilité observé avec les dithiazolylidènes **24** et **28** contraignant l'usage de solvants non usuels pour l'ozonolyse pourrait être la raison pour laquelle ces coupures oxydantes ne permettent pas d'obtenir l'isatine correspondante avec des rendements satisfaisants. La synthèse de 3-alcényl-oxindoles avec un groupement phényle porté par

l'alcène pour augmenter la solubilité de ces 3-alcényl-diazaoxindole a alors été réalisée. Afin d'avoir des éléments de comparaison sur les résultats expérimentaux, la synthèse des 3-benzylidène-oxindoles a été effectuée sur l'oxindole, le 7-azaioxindole, le 4-chloro-5,7-diazaioxindole **11** et le 1-benzyl-4-chloro-5,7-diazaioxindole **13**. Les benzylidènes **111**, **112**, **113** et **114** ont été obtenus par condensation aldolique avec le benzaldéhyde en présence de la pipéridine dans l'éthanol avec des rendements respectifs de 88, 84, 74 et 92 % (Schéma 77).



R<sub>1</sub> = H ; R<sub>4</sub> = H ; X = Y = CH ; **oxindole**  
 R<sub>1</sub> = H ; R<sub>4</sub> = H ; X = N ; Y = CH ; **7-azaioxindole**  
 R<sub>1</sub> = H ; R<sub>4</sub> = Cl ; X = Y = N ; **11**  
 R<sub>1</sub> = Bn ; R<sub>4</sub> = Cl ; X = Y = N ; **13**

R<sub>1</sub> = H ; R<sub>4</sub> = H ; X = Y = CH ; 88 % ; **111**  
 R<sub>1</sub> = H ; R<sub>4</sub> = H ; X = N ; Y = CH ; 84 % ; **112**  
 R<sub>1</sub> = H ; R<sub>4</sub> = Cl ; X = Y = N ; 74 % ; **113**  
 R<sub>1</sub> = Bn ; R<sub>4</sub> = Cl ; X = Y = N ; 92 % ; **114**

*Schéma 77*

Les benzylidènes **111** et **114** sont convertis en isatines correspondantes avec des rendements de 40 et 5 % inférieurs à ceux obtenus lorsque l'ozonolyse est réalisée au départ des dithiazolylidènes **17** et **30**. Alors que les benzylidènes **112** et **113** sont solubles dans le dichlorométhane aucune réaction n'est observée et les alcényl-oxindoles qui sont récupérés intacts après une heure d'ozonolyse (Schéma 78). Le problème de solubilité ne serait donc pas en cause. En revanche, la présence ou non d'un groupement protecteur sur les séries aza et diazaioxindole jouerait un rôle primordial sur l'efficacité des ozonolyses. L'absence de groupement protecteur conduit ainsi à une dégradation des réactifs au départ des dithiazolylidènes et une non réactivité au départ des benzylidènes lors des essais d'ozonolyse.

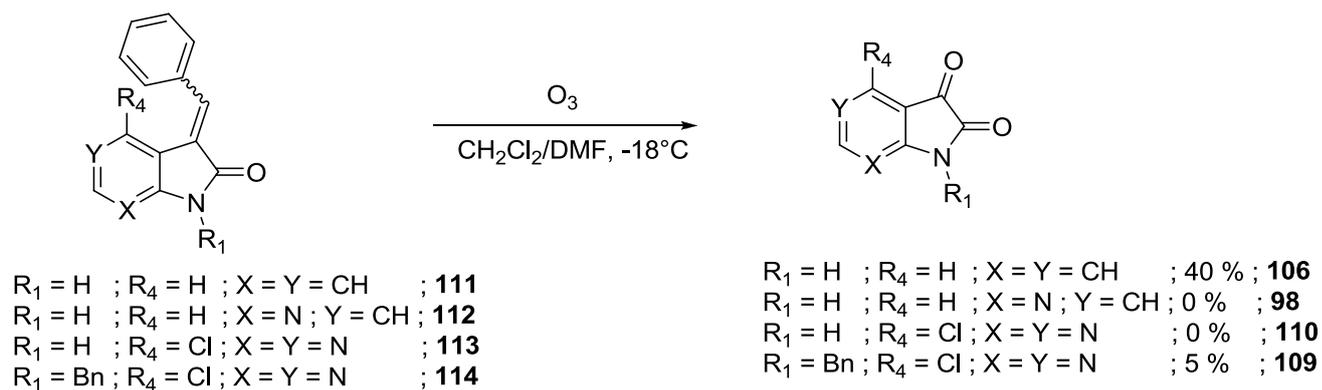


Schéma 78

## ii. Couplage des synthons précurseurs : synthèse des indigoïdes

Les synthons précurseurs en séries aza et diazaindole ont été obtenus avec de moins bons rendements que pour la série indole en raison du ou des azotes présents dans le noyau aromatique. Ceux-ci engendrent une électro-déficiéce du système aromatique et une moins bonne réactivité des séries aza et diazaindole par rapport à la série indole. Malgré cette moins bonne réactivité, plusieurs synthons précurseurs ont pu être préparés sur les série 7-aza, 6-aza et 5,7-diazaindole et permettront d'accéder à des indigoïdes originaux polyazotés.

### 1. Aza et diazaindirubines

La 1-benzyl-4-chloro-5,7-diazaisatine **109** réagit avec l'indoxylacétate en présence de carbonate de sodium dans le méthanol pour conduire à la 4-hydroxy-5,7-diazaindirubine **115** avec un rendement de 21 % (Schéma 79).

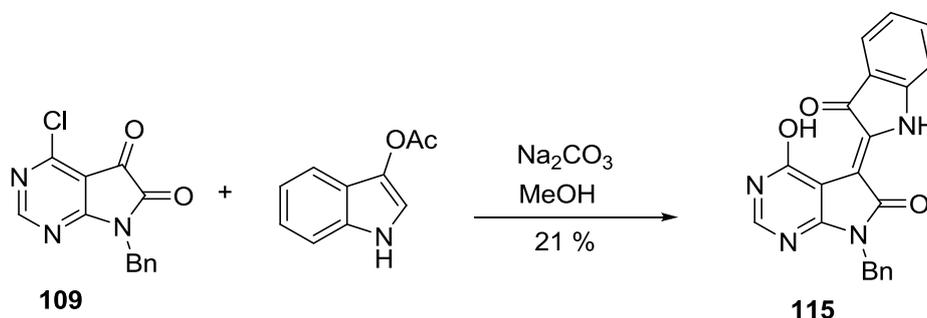


Schéma 79

Cette diazaindirubine est formée par condensation entre l'indoxylacétate et la diazaisatine en

milieu basique. La condensation est initiée par l'attaque de la base sur l'ester. L'énolate formé est stabilisé par résonance conduisant à la forme mésomère avec un carbanion sur le carbone en position 2. Ce carbanion attaque le carbone électrophile en position 3 de l'isatine. L'intermédiaire formé par la C-alkylation se déshydrate conduisant à l'indirubine. Seul l'isomère (Z) de ce 3-alcényl-oxindole est formé. Suite à cette déshydratation en milieu alcalin, les ions hydroxydes formés substituent le chlore en position 4 de la diazaindirubine conduisant à la 4-hydroxy-5,7-diazaindirubine **115** (Schéma 80).

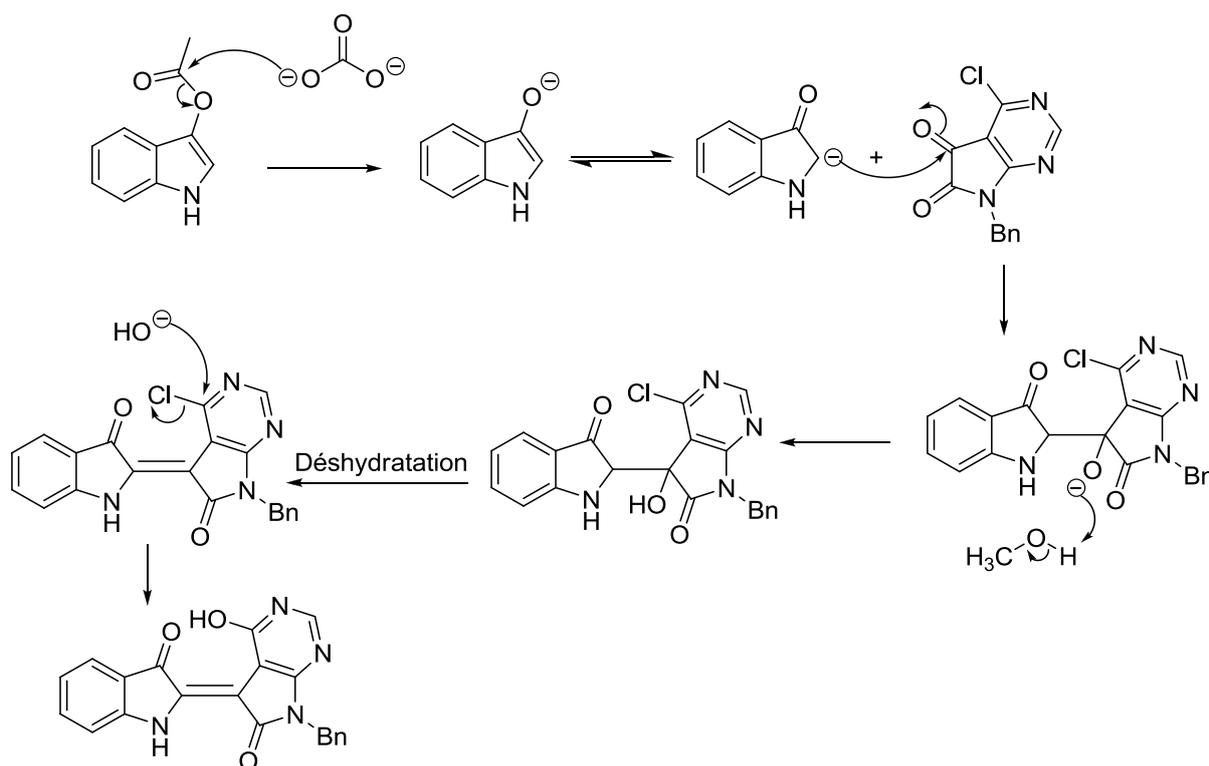
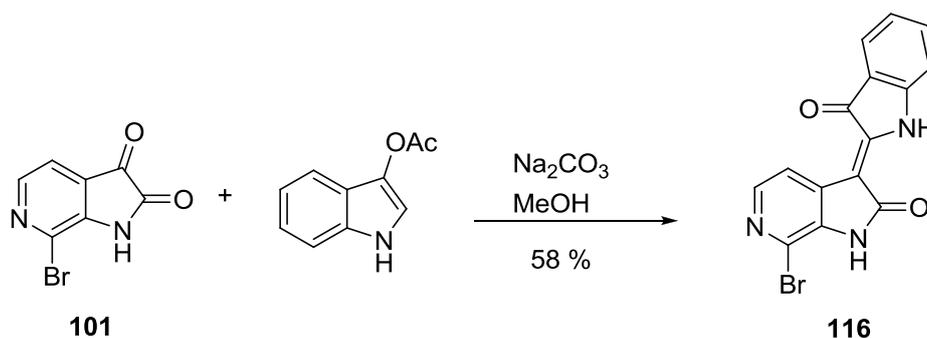


Schéma 80

A notre connaissance aucune triazaindirubine n'a été décrite dans la littérature. Seules des 7-azaindirubines ont été synthétisées. Dans les mêmes conditions opératoires, la condensation de la 7-bromo-6-azaisatine **101** avec l'indoxylacétate en présence de carbonate de sodium dans le méthanol conduit à la 7-bromo-6-azaindirubine **116** avec un rendement de 58 % (Schéma 81).

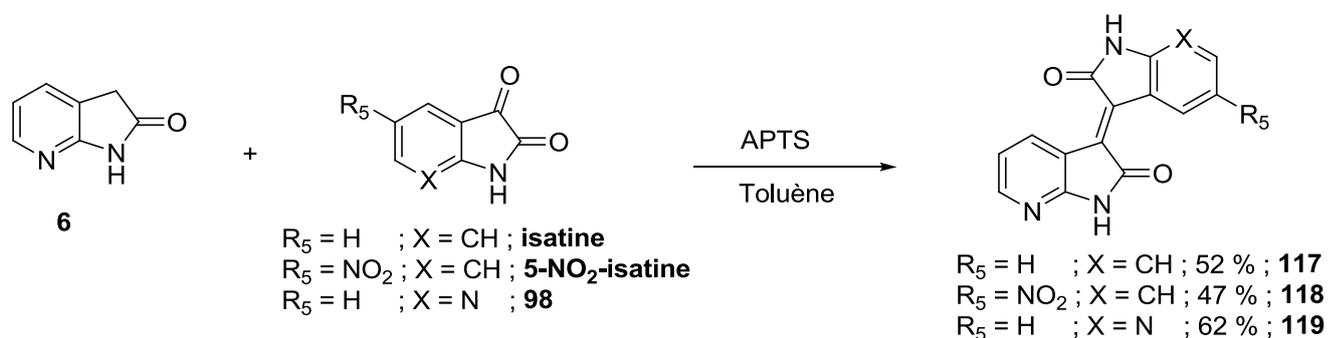


*Schéma 81*

## 2. Aza, diaza et triazaisoindigos

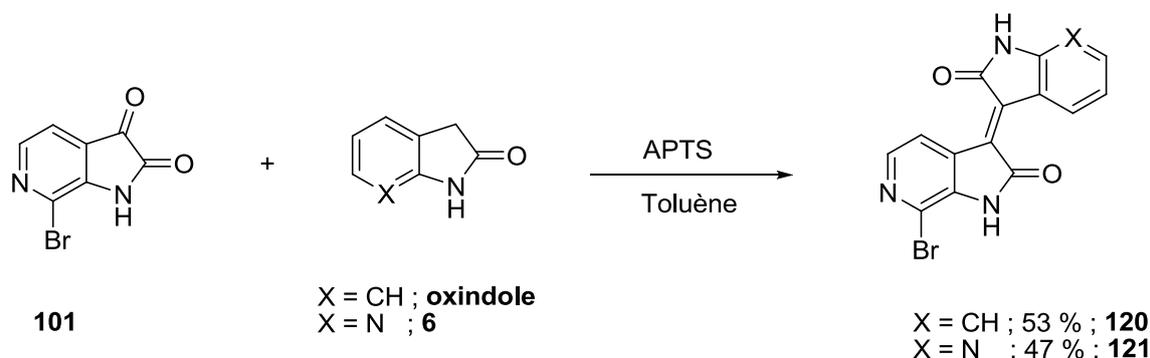
Les aza, diaza et triazaisoindigos sont synthétisés par condensation aldolique en milieu acide entre les synthons précurseurs azotés oxindoles et isatines que nous avons préparés à partir des séries 7-azaindole, 7-bromo-6-azaindole et 4-chloro-5,7-diazaindole.

Le couplage du 7-azaoxindole **6** avec l'isatine, la 5-nitroisatine et l'azaisatine **98** en présence d'acide *p*-toluènesulfonique dans le toluène conduit aux isoindigos attendus **117**, **118** et **119** avec des rendements respectifs de 52, 47 et 62% (Schéma 82).



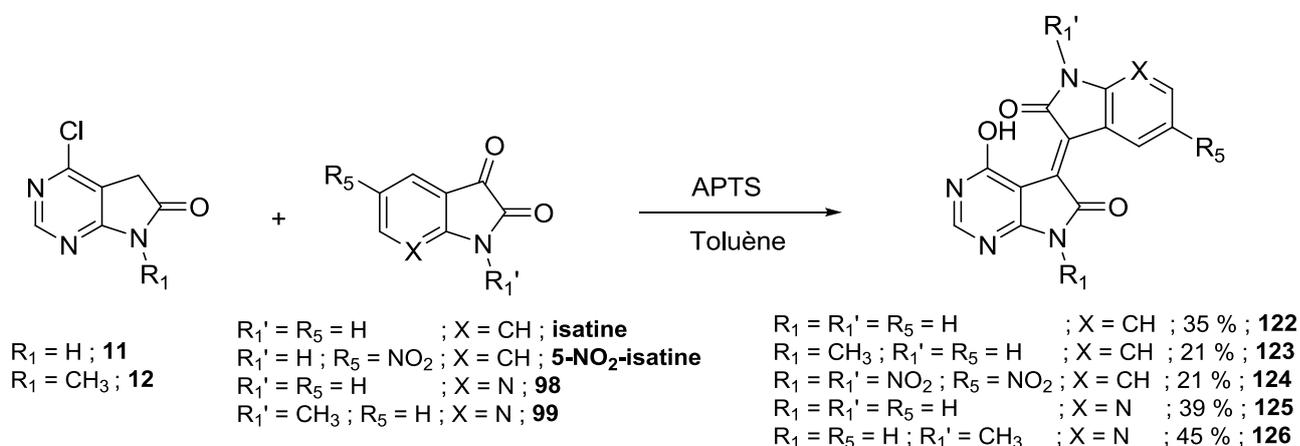
*Schéma 82*

La condensation de la 7-bromo-6-azaisatine **101** avec l'oxindole et le 7-azaioxindole **6** en présence d'APTS dans le toluène permet d'obtenir les 6-azaisoindigo **120** et 6,7'-diazaisoindigo **121** avec des rendements respectifs de 53 et 47 % (Schéma 83).



*Schéma 83*

Dans les mêmes conditions, les 4-chloro-5,7-diazaoxindoles **11** et 1-méthyl-4-chloro-5,7-diazaoxindole **12** fournissent en présence de l'isatine, la 5-NO<sub>2</sub>-isatine, la 7-azaisatine **98** et la 1-méthyl-7-azaisatine **99** les diaza et triazaisoindigos **122** – **126** avec des rendements modestes de 21 à 45 % (Schéma 84).



*Schéma 84*

Comme lors de la formation de la 5,7-diazaindirubine **115** le chlore en position 4 du diazaoxindole est remplacé par une fonction hydroxyle selon le mécanisme décrit ci-dessous sans doute en raison de la température élevée activant cette substitution (Schéma 85). La condensation est amorcée par protonation du carbone en position 3 du carbonyle de l'isatine formant l'oxonium. Ce carbonyle électrophile est attaqué par le méthylène actif de l'oxindole. Après une prototropie, la C-alkylation est suivie de la déshydratation et régénération du catalyseur acide conduisant à l'isoindigo. Dans le cas des 5,7-diazaisoindigos, l'eau libérée

lors de la réaction substitue le chlore en position 4 des 5,7-diazaoxindoles. Les 4-hydroxy-5,7-diazaisindigos sont formés suite après dégagement d'acide chlorhydrique (Schéma 85).

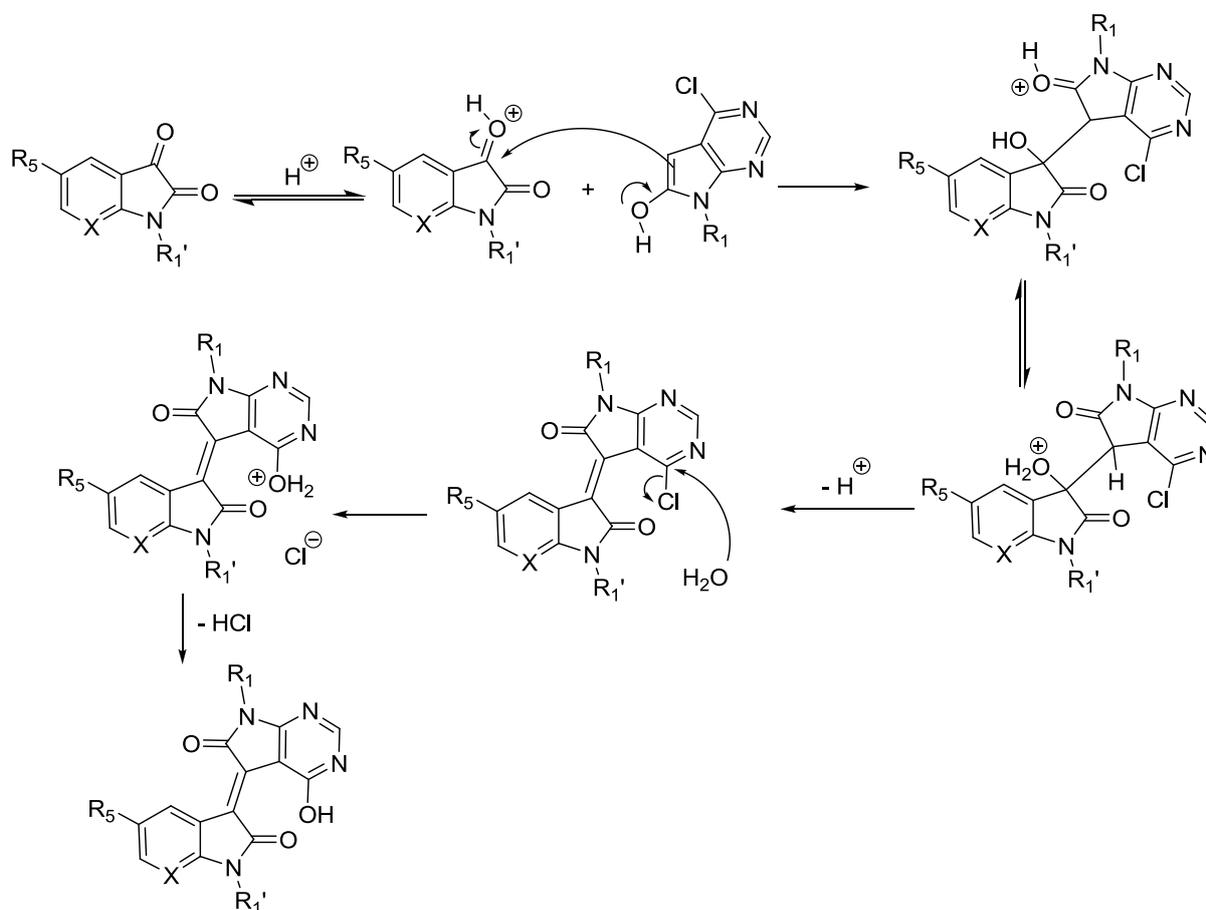


Schéma 85

## Conclusion

Par des réactions d'oxydation en séries azaindole et diazaindole, nous avons pu accéder à des synthons originaux diazaoxindoles, azaisatines et diazaaisatines, précurseurs de nouveaux indirubinoïdes et isoindigoïdes.

Obtenu par oxydation du 7-bromo-6-azaindole, le nouveau synthon 7-bromo-6-azaisatine **101** a permis d'accéder à une nouvelle azaindirubine : la 7-bromo-6-azaindirubine **116** après couplage avec l'indoxylacétate (Schéma 86).

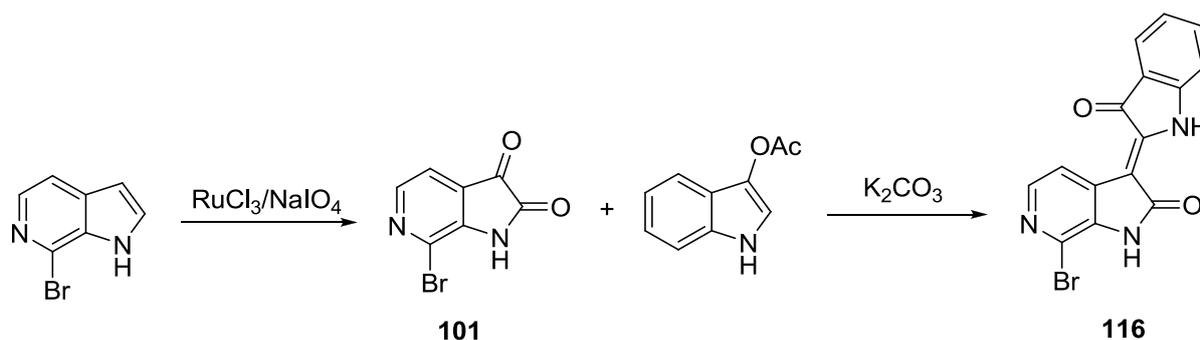


Schéma 86

Au départ des dithiazolylidène-oxindoles, une nouvelle voie alternative aux oxydations classiques d'indole a été développée. En s'affranchissant de l'usage d'oxydants toxiques, les dérivés isatines, azaisatines et diazaisatines sont obtenus par coupure oxydante des dithiazolylidène-oxindoles, -azaoxindoles et -diazaoxindoles correspondants. Ainsi le nouveau synthon original 1-benzyl-5,7-diazaisatine **109**, qui n'a pu être obtenu par des réactions classiques d'oxydation d'indole, a été synthétisé par ozonolyse du 1-benzyl-dithiazolylidène-5,7-diazaoxindole **29**. Le coulage de cette diazaisatine avec l'indoxylacétate permet d'accéder à une nouvelle indirubine : la 5,7-diazaindirubine **115** (Schéma 87).

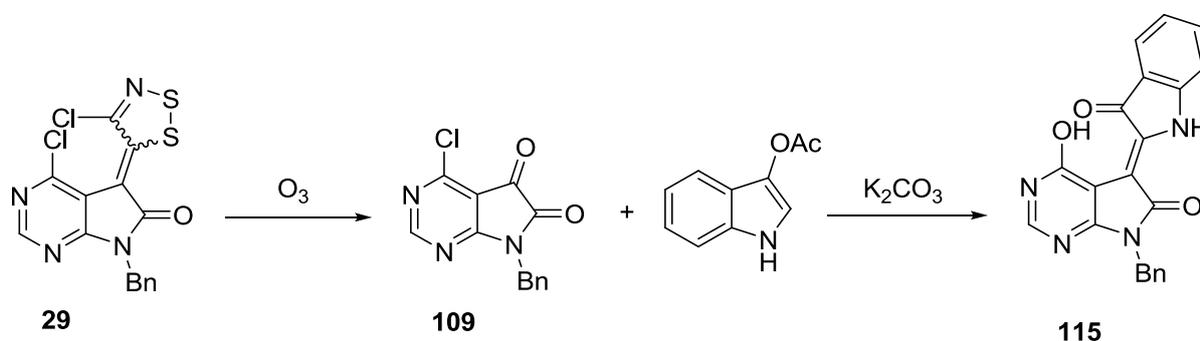


Schéma 87

En vue d'obtenir de nouveaux isoindigoïdes, les synthons 7-azaisatines **98** et **99** et diazaoxindoles **11** et **12** ont été préparés. Les synthons isatine, 5- $\text{NO}_2$ -isatine, 7-azaisatine **98** et **99** et 6-azaisatine **101** ont été couplés avec l'oxindole, l'azaoxindole **6** et les diazaoxindoles **11** et **12**. Ces réactions de condensation ont conduit à la synthèse de 10 nouveaux isoindigos avec des positions variables de l'azote au sein des noyaux aromatiques sur les positions 5,7 et 7' (Schéma 88). Que se soit en milieu acide ou basique, lorsque ces condensations font intervenir la 4-chloro-5,7-diazaisatine ou le 4-chloro-5,7-diazaoxindole le chlore en position 4 est substitué par un hydroxyle.

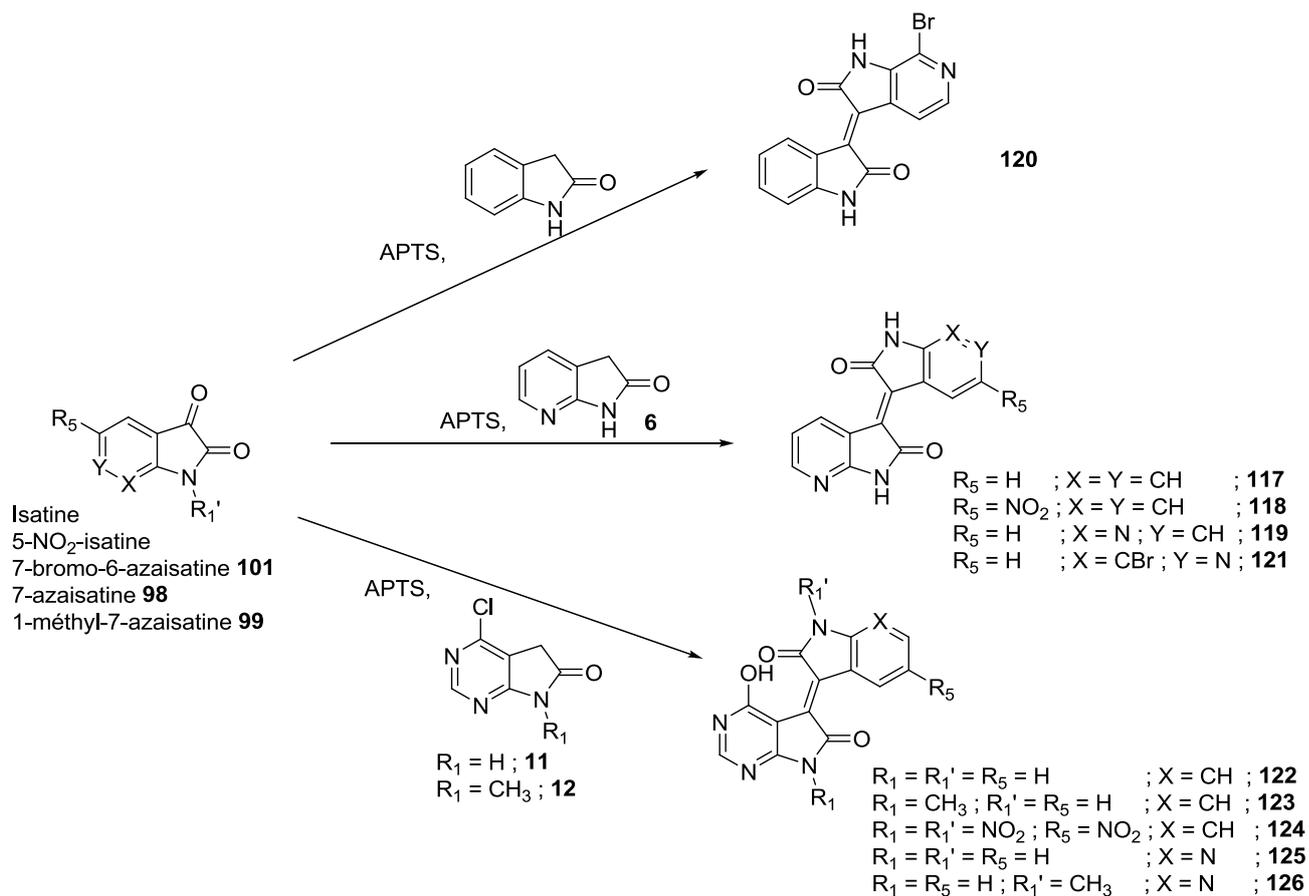


Schéma 88

Afin d'évaluer l'impact sur l'activité antitumorale de ces modulations, ces différentes séries d'isoindigoides ont fait l'objets de tests biologiques qui seront discutés dans le Chapitre IV.

# **Chapitre IV : Evaluations biologiques**

# I. INTRODUCTION

Depuis 2003 et la création d'un plan de mobilisation contre le cancer, les laboratoires de recherche impliqués dans la lutte contre le cancer se sont structurés afin de mobiliser l'ensemble des moyens de lutte contre cette maladie. Sept cancérôles régionaux et interrégionaux ont ainsi vu le jour. Depuis 2005, ceux-ci sont soutenus par l'Institut National du Cancer et ont été labellisés en 2011. Ces structures associent des équipes d'organismes publics de recherche (Inserm, CNRS, CEA, universités), des centres hospitaliers universitaires, de centres de lutte contre le cancer et des professionnels de la santé. Les cancérôles contribuent à la structuration et à l'animation des relations entre les différents partenaires, coordonnent la structuration des acteurs et des outils de recherche et fédèrent les équipes autour d'axes scientifiques identifiés. L'enjeu est de fédérer pour mieux comprendre et proposer de nouvelles pistes diagnostiques, pronostiques ou thérapeutiques, et de permettre un meilleur transfert de la recherche et de l'innovation aux patients.

Le Cancérôle Grand-Ouest fédère des équipes de recherche de la région Centre, Bretagne, Pays de la Loire et Poitou-Charentes. Ces équipes sont intégrées dans les plates-formes et axes scientifiques du Cancérôle Grand-Ouest, avec des thèmes de recherche qui s'articulent autour de plusieurs axes et réseaux de recherche :

- Vectorisation et radiothérapie
- Immunothérapie
- Biologie intégrée des cancers
- Microenvironnement des niches tumorales
- Sciences humaines et sociales
- Réseau gliome
- Réseau prostate
- Réseau canaux ioniques
- Réseau épigénétique
- Valorisation des produits de la mer en cancérologie

Les travaux réalisés au sein de l'équipe chimie AMES (Approches Moléculaires en Environnement Santé) du laboratoire LIENSs s'inscrivent dans l'axe valorisation des produits de la mer en cancérologie. Cet axe comporte deux branches distinctes : le développement d'agents anticancéreux issus ou dérivés du milieu marin (hétérocycliques, macrocycliques, alkylglycérols et glycoconjugués) et les interventions nutritionnelles utilisant des lipides d'origine marine agissant soit en inhibant la prolifération, soit en sensibilisant les tumeurs aux agents anticancéreux soit en luttant contre la cachexie. Dans le cadre du projet Cancéropôle visant à identifier de nouveaux agents anticancéreux et inhibiteurs de kinases, nos molécules ont été évaluées sur différentes plateformes du Cancéropôle Grand Ouest : les plateformes kinases de KISSf (Roscoff) et du CBM (Orléans) et la plateforme d'évaluation sur des lignées de cellules cancéreuses d'ImPACcell (Rennes).

## **i. Plateformes et méthodes utilisées**

### **1. Evaluations réalisées à la station biologique de Roscoff**

La plateforme de criblage d'inhibiteurs de kinases (KISSf) est implantée au sein de la Station biologique de Roscoff et est sous la responsabilité du Dr Sandrine Ruchaud. Elle offre un service d'évaluation à moyen débit (2500 composés/jour) de la bioactivité de composés chimiques. Les propriétés thérapeutiques des molécules sont évaluées sur les kinases CDK5, GSK3, DYRK1A, CK1 et CLK1.

#### ***a. Mesure de l'activité des kinases***

L'activité des kinases est mesurée au sein de tampons appropriés avec leurs substrats correspondants, pendant 30 minutes à 30°C à une concentration précise d'ATP radiomarquée à l'isotope 33 du phosphore. Après incubation, les aliquotes de surnageant sont déposées sur des papiers de phosphocellulose P81. Après traitement, ces papiers font l'objet d'un comptage en présence d'un fluide de scintillation permettant de déterminer le taux de phosphate de l'ATP transféré et par la même, l'activité catalytique de l'enzyme. Les valeurs des blancs sont soustraites et les activités sont exprimées en pourcentage d'activité maximale (en l'absence de l'inhibiteur). Les témoins sont réalisés avec les concentrations appropriées de DMSO. Les courbes dose-réponse sont déterminées à 6 concentrations différentes de l'inhibiteur potentiel de 0.05 à 10  $\mu\text{M}$ . Les valeurs des IC50 sont calculées à partir de ces courbes par le logiciel Sigma-plots.

### 1) CDK5/p25

CDK5/p25 est reconstituée en mélangeant des quantités égales de CDK5 et p25 de mammifère recombinante exprimées chez *Escherichia coli* sous forme de protéines de fusion GST (Glutathione-S-Transférase) et purifiées par chromatographie d'affinité sur glutathione-agarose. L'activité de CDK5 est mesurée en présence de son substrat histone H1.

### 2) GSK3 $\alpha/\beta$

GSK3  $\alpha/\beta$  est purifiée à partir de cerveau de porc par chromatographie d'affinité sur bille d'axine. Son activité catalytique est évaluée en présence de son substrat spécifique la glycogène synthase (GS1: YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQpSEDEEE).

### 3) CK1 $\delta/\epsilon$

CK1  $\delta/\epsilon$  est purifiée à partir de cerveau de porc par chromatographie d'affinité sur bille d'axine et son activité catalytique est évaluée en présence de son substrat peptidique : RRKHAAlGpSAYSITA.

### 4) DYRK1A

La DYRK1A recombinante de mammifère est exprimée chez *Escherichia coli* sous forme de protéines de fusion GST (Glutathione-S-Transférase) puis purifiée par chromatographie d'affinité sur glutathione-agarose. Son activité est mesurée en présence de son peptide substrat Woodtide (KKISGRL-SPIMTEQ).

### 5) CLK1

La CLK1 recombinante humaine est exprimée chez *Escherichia coli* sous forme de protéines de fusion GST (Glutathione-S-Transférase) et son activité est évaluée en présence du peptide (RS peptide (GRSRSRSRSRSR)).

## **b. Evaluations réalisées au CBM**

L'équipe du Dr Hélène Bénédicti au Centre de Biophysique Moléculaire (CBM) d'Orléans dispose d'un plateau de criblage pour réaliser des tests d'activité inhibitrice sur plusieurs kinases des voies de signalisation cellulaire dont Pi3k.

L'évaluation des activités inhibitrices des composés a été réalisée par électrophorèse capillaire

sur l'isoforme Pi3k  $\alpha$  humaine<sup>301</sup>. Le capillaire est utilisé comme nanoréacteur à travers duquel les solutions de Pi3k  $\alpha$ , de son substrat phosphatidylinositol-4,5-biphosphate (PIP<sub>2</sub>), de l'ATP et du potentiel inhibiteur sont injectées séparément. Les réactifs sont mélangés par une approche de TDLFP (profil de diffusion transversal à flux laminaire). L'ADP formée par l'activité catalytique de Pi3k  $\alpha$  est séparée des autres réactifs par un champ électrique. L'absorption UV de l'ADP est ensuite quantifiée à 254 nm. L'activité enzymatique est définie comme étant le ratio de la surface du pic corrigée (air du pic divisée par le temps de migration) de l'ADP en présence et en l'absence de l'inhibiteur.

### ***c. Evaluations réalisées à ImPACcell***

La plate-forme ImPACcell (Imagerie Pour Analyse du Contenu cellulaire) réalise des études biologiques à partir d'images de cellules en culture par microscopie à fluorescence. Elle a pour objectif de déterminer l'effet inhibiteur sur la croissance cellulaire ou l'effet toxique d'une molécule. Elle détermine également les activités biologiques pour les molécules testées. La plateforme ImPACcell est composée de trois plateaux :

- Un plateau de microscopie automatisée pour l'acquisition et l'analyse d'images multiparamétriques à partir de coupes de tissus sur lames ou de cellules en cultures.
- Un plateau de tests biologiques adaptés à l'analyse d'images, incluant des marqueurs du cycle cellulaire et de la prolifération, de la plasticité et de la motilité cellulaire, du vieillissement et de la mort cellulaire.
- Un plateau de screening de facteurs exogènes et de molécules à visée thérapeutique, basé sur l'étude comparative de modèles cellulaires représentatifs de tissus ciblés ou de tumeurs chez l'homme ainsi que sur la recherche de cytotoxicité et d'activités biologiques.

Parmi les lignées de cellules disponibles au sein de cette plate-forme de criblage, nos molécules ont été évaluées sur 7 lignées de cellules cancéreuses provenant de la collection ECACC : Huh 7 (hépatocarcinome), Caco2 (adénocarcinome colo-rectal), MDA (adénocarcinome du sein), HCT116 (adénocarcinome du colon), PC3 (adénocarcinome de la prostate), NCI (cancer du poumon), HaCat (kératinocytes immortelles) et une lignée de

---

(301) Nehmé, R.; Nehmé, H.; Saurat, T.; de-Tauzia, M.-L.; Buron, F.; Lafite, P.; Verrelle, P.; Chautard, E.; Morin, P.; Routier, S.; Bénédicti, H. New in-Capillary Electrophoretic Kinase Assays to Evaluate Inhibitors of the PI3k/Akt/mTOR Signaling Pathway. *Anal. Bioanal. Chem.* **2014**, *406* (15), 3743–3754.

cellules diploïdes fibroblastiques provenant de la société BIOPREDICT (Rennes). Les fibroblastes sont des cellules de peaux normales utilisées comme contrôle de toxicité aspécifique. Nos molécules ont été évaluées à deux niveaux :

- un premier niveau de screening basé sur la recherche d'un effet toxique aspécifique et la mesure de l'efficacité bioactive des molécules par l'établissement d'une gamme dose-réponse (IC50) comparative sur les différentes lignées cellulaires.
- un deuxième niveau de screening visant à identifier ou confirmer l'effet bioactif ciblé par la réalisation des tests biologiques appropriés (BrDu et index mitotique).

### 1) Mesure de la toxicité

Les cellules sont cultivées selon les recommandations de l'ECACC. Le test de toxicité des molécules sur les cellules est réalisé selon le protocole suivant :  $2 \cdot 10^3$  cellules de HCT116 ou  $4 \cdot 10^3$  des autres lignées cellulaires sont ensemencées dans les plaques 96 puits et laissées 24 h pour adhérer, coloniser et croître. Ensuite, les cellules sont exposées soit à une concentration unique de  $25 \mu\text{M}$  de la molécule (premier screening à dose unique) soit à des concentrations croissantes de la molécule (de 0.1 à  $25 \mu\text{M}$ ) pour la mesure de l'IC50. Les cellules sont fixées avec une solution à 4% de paraformaldéhyde. Les noyaux sont colorés avec un colorant de l'ADN (Hoechst 3342) et comptés en utilisant un système d'analyse d'images automatisé. Les IC50 sont déterminées graphiquement à partir des courbes dose-réponse.

### 2) Mesure des marqueurs cellulaires

#### Mesure de la phase S

Le BrdU (5-bromo-2'-déoxyuridine) permet la détection spécifique de la phase S. C'est en effet un analogue de la thymine qui est capable d'être incorporé par les cellules en phase de réplication. Elle présente de plus des propriétés antigéniques qui peuvent être détectées par des anticorps spécifiques.

Pour l'incorporation de BrdU,  $2 \cdot 10^3$  cellules par puits pour HCT116, ou  $4 \cdot 10^3$  cellules par puits, sont ensemencées sur une plaque à 96 puits. 24h après l'ensemencement, les cellules sont exposées aux molécules. Après 48h de traitement, le BrdU est ajouté au milieu de culture pour 90 min. Après fixation avec une solution de para-formaldéhyde à 4%, les cellules sont colorées avec Hoechst 3342 et un anticorps anti-Brdu. L'acquisition et l'analyse des images sont réalisées automatiquement (Cellomics ArrayScan VTI/HCS Reader). Le pourcentage de

cellules en phase S est calculé par la quantité de cellules positives au BrdU sur le total de cellules positives à Hoechts.

### Mesure de l'index mitotique

L'index mitotique correspond au rapport entre le nombre de cellules en mitose sur le nombre de cellules totales. L'un des marqueurs de cette phase est la présence de l'histone H3 phosphorylée.

Pour mesurer cet index,  $2.10^3$  cellules par puits pour HCT116, ou  $4.10^3$  cellules par puits, sont ensemencées sur une plaque à 96 puits. 24h après l'ensemencement, les cellules sont exposées aux molécules. Après 24 h de traitement, les cellules sont fixées avec une solution à 4% de para-formaldéhyde et colorées avec Hoechst 3342 et l'anti-histone H3 phosphorylée. L'acquisition et l'analyse des images sont réalisées automatiquement (Cellomics ArrayScan VTI/HCS Reader). L'index mitotique est calculé comme étant le pourcentage de cellules en mitose identifiées par la coloration positive à l'histone H3 phosphorylée sur le total de cellules positives à Hoechst 3342.

## **II. EVALUATIONS BIOLOGIQUES DES ISOINDIGOÏDES ET INDIRUBINOÏDES**

Les séries aza, diaza et triazaisoindigos que nous avons synthétisées ont été évaluées sur les différentes plateformes kinases de Roscoff, du CBM ainsi que sur la plateforme de tests cellulaires d'ImPACcell. L'évaluation des différents isoindigoïdes permettra d'établir des relations structure-activité quant à l'introduction d'un groupement électroattracteur en position 5 des oxindoles, d'un groupement méthyle sur le lactame et l'incorporation d'un ou plusieurs atomes d'azote au sein des noyaux aromatiques sur l'activité de nos composés.

### **i. Mesure de l'activité inhibitrice de kinases**

#### **1. CDK5, GSK3, DYRK1A, CK1 et CLK1**

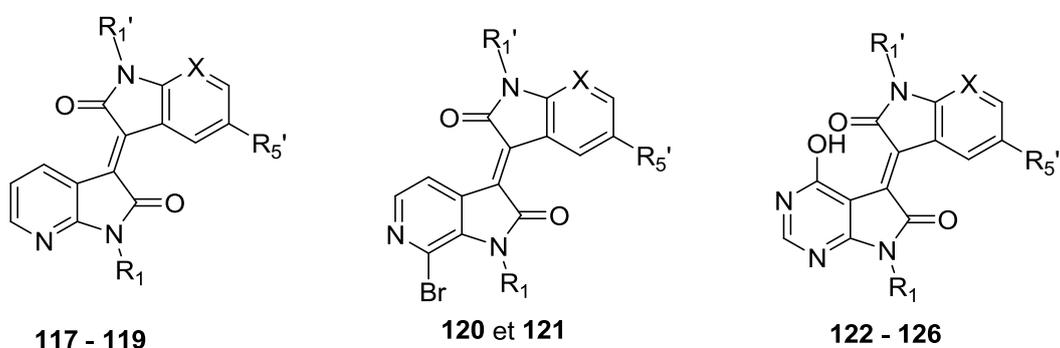
Les activités inhibitrices des isoindigos polyazotés **117 - 126** ont été mesurées sur les kinases CDK1, 2, 5 et 9, GSK3, DYRK1A, CK1 et CLK1 par détermination des IC<sub>50</sub>. Ces dérivés d'isoindigos azotés sont inactifs sur les kinases CDKs et CK1. Aucune activité n'est détectée sur la kinase CDK2 contrairement aux dérivés isoindigos mono-glycosilés rapportés dans la littérature et qui affichent des IC<sub>50</sub> de 0.1 à 0.2  $\mu\text{M}$ <sup>302</sup>.

---

(302) Sassatelli, M.; Bouchikhi, F.; Aboab, B.; Anizon, F.; Fabbro, D.; Prudhomme, M.; Moreau, P. In-Vitro Antiproliferative Activities and Kinase Inhibitory Potencies of Glycosyl-Isoindigo Derivatives. *Anticancer. Drugs* **2007**, *18* (9), 1069–1074.

Sur la série des azaisoindigos, le 7-bromo-6-azaisoindigo **120** présente une légère activité de 3.1  $\mu\text{M}$  sur la kinase GSK3. En revanche, les 7-azaisoindigos **117**, **118** et **119** et le 7-bromo-6-azaisoindigos **121** se sont révélés inactifs sur les kinases CLK1, DYRK1A et GSK3 (Tableau 7).

L'ensemble des 4-hydroxy-5,7-diazaisoindigos sont sensiblement actifs sur la kinase GSK3 avec des IC50 de 1.1 à 5.8  $\mu\text{M}$ . Seul le composé protégé par un méthyle sur la partie diazaoxindole est inactif. Sur cette série 3-alcényl-5,7-diazaindolin-2-one, les composés portant un 5'-NO<sub>2</sub>-oxindole **124** et un azaoxindole **125** sont légèrement actifs sur la kinase DYRK1A avec des IC50 respectives de 5.1 et 2.9  $\mu\text{M}$ . Le triazaisoindigo **126** est actif sur la kinase CLK1 (Tableau 7).



	X	R <sub>1</sub>	R <sub>1</sub> '	R <sub>5</sub> '	CDK5	CK1	CLK1	DYRK1A	GSK3
<b>117</b>	CH	H	H	H	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
<b>118</b>	CH	H	H	NO <sub>2</sub>	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
<b>119</b>	N	H	H	H	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
<b>120</b>	CH	H	H	H	> 10	> 10	> 10	> 10	3,1
<b>121</b>	N	H	H	H	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
<b>122</b>	CH	H	H	H	> 10	> 10	> 10	> 10	<b>1,1</b>
<b>123</b>	CH	CH <sub>3</sub>	H	H	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
<b>124</b>	CH	H	H	NO <sub>2</sub>	> 10	> 10	> 10	5,1	5,8
<b>125</b>	N	H	H	H	> 10	> 10	<b>1,5</b>	2,9	3,1
<b>126</b>	N	H	CH <sub>3</sub>	H	> 10	> 10	> 10	> 10	5,7

Tableau 7 : IC50 en  $\mu\text{M}$ .

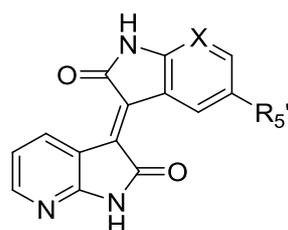
Les résultats biologiques de ces dérivés d'isoindigos azotés laissent à penser que l'activité inhibitrice est liée à la position du ou des atomes d'azote présent dans le cycle aromatique. Ainsi, sur la kinase GSK3, en série 7-azaisoindigo les composés sont inactifs contrairement au 6-azaisoindigo **117** et aux 5,7-diazaisoindigos **122**, **124**, **125** et **126**. Sur la kinase DYRK1A, seuls les composés de la série 5,7-diazaisoindigo non méthylés portant un 5'-NO<sub>2</sub>-oxindole **124** et 7'-azaoxindole **125** affichent une activité inhibitrice de kinases, comme pour la kinase CLK1 où seul le composé **125** est actif.

Sur la série des 5,7-diazaisoindigos qui présente les meilleures activités vis-à-vis des kinases, il apparaît que l'introduction d'un groupement méthyle est défavorable à l'activité inhibitrice si l'on compare les résultats obtenus pour les paires de composés **122/123** et **125/126**. L'introduction du groupement électroattracteur NO<sub>2</sub> en position 5' **124** est néfaste pour l'activité sur GSK3 mais bénéfique pour la kinase DYRK1A comparé au diazaisoindigo **122**. Dans le même sens, l'incorporation d'un atome d'azote en position 7' **125** tend à diminuer l'activité sur GSK3 mais augmente celle-ci sur les kinases CLK1 et DYRK1A.

## 2. Pi3k $\alpha$

L'activité inhibitrice de ces dérivés d'isoindigos azotés sur la kinase Pi3k  $\alpha$  est exprimée en pourcentage d'activité résiduelle de l'enzyme.

Sur la série des 7-azaisoindigos, seul le composé **119** présente une activité intéressante sur l'isoforme  $\alpha$  de Pi3k avec 49 % d'activité résiduelle à une concentration de 1  $\mu$ M (Tableau 8).



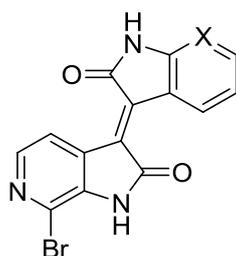
**117 - 119**

	X	R <sub>5</sub> '	Pi3k $\alpha$	
			10 $\mu$ M	1 $\mu$ M
<b>117</b>	CH	H	57	79
<b>118</b>	CH	NO <sub>2</sub>	42	77
<b>119</b>	N	H	17	<b>49</b>

Tableau 8 : pourcentage d'activité résiduelle de Pi3k  $\alpha$  à 10 et 1  $\mu$ M.

Un profil similaire est observé sur la série des 7-bromo-6-azaisoindigos, où seul le composé bis-azaoxindole **121** affiche une inhibition intéressante sur Pi3k  $\alpha$  avec une activité résiduelle de 48 % à 1  $\mu$ M (Tableau 9).

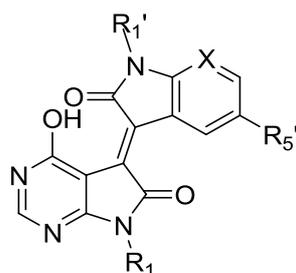
Concernant les série 6-azaisoindigo et 7-azaisoindigo, la présence des atomes d'azote en positions 6 et 7' ou en positions 7 et 7' s'avère être nécessaire pour obtenir une activité inhibitrice significative.



	X	Pi3k $\alpha$	
		10 $\mu$ M	1 $\mu$ M
<b>120</b>	CH	24	66
<b>121</b>	N	21	<b>48</b>

Tableau 9 : pourcentage d'activité résiduelle de Pi3k  $\alpha$  à 10 et 1  $\mu$ M.

Les composés 4-hydroxy-5,7-diazaisoindigos **122**, **123**, **125** et **126** présentent des activités non négligeables sur cette kinase avec 48 à 58 % d'activité résiduelle à 1  $\mu$ M. Le composé le plus efficace est le **124** avec un squelette 3-alcényl-5,7-diazaoxindole portant un 5-NO<sub>2</sub>-indolin-2-one qui réduit l'activité de Pi3k $\alpha$  jusqu'à 42 % à 1  $\mu$ M (Tableau 10).

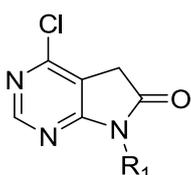


**122 - 126**

	X	R <sub>1</sub>	R <sub>1</sub> '	R <sub>5</sub> '	Pi3k $\alpha$	
					10 $\mu$ M	1 $\mu$ M
<b>122</b>	CH	H	H	H	22	<b>48</b>
<b>123</b>	CH	CH <sub>3</sub>	H	H	30	<b>51</b>
<b>124</b>	CH	H	H	NO <sub>2</sub>	28	<b>42</b>
<b>125</b>	N	H	H	H	10	<b>48</b>
<b>126</b>	N	H	CH <sub>3</sub>	H	22	58

*Tableau 10 : pourcentage d'activité résiduelle de Pi3k  $\alpha$  à 10 et 1  $\mu$ M.*

L'évaluation des synthons précurseurs en série 5,7-diazaïndolin-2-one montre une très bonne activité pour le composé 4-chloro-5,7-diazaïndole **11**. A des concentrations de 10 et 1  $\mu$ M de **11** les activités résiduelles de Pi3k  $\alpha$  sont respectivement de 5 et 21 % alors que le dérivé méthylé **12** s'est avéré être très peu actif (Tableau 11). Ces résultats suggèrent que la formation de l'isoindigoïde sur le synthon 5,7-diazaïndole tout comme l'incorporation d'un groupement méthyle sur l'azote du lactame de ce diazaïndole sont néfastes pour l'activité de ce composé sur la kinase Pi3k  $\alpha$ .



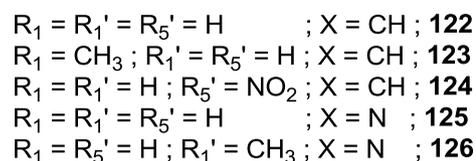
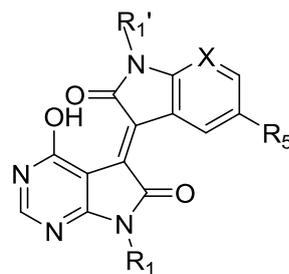
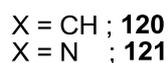
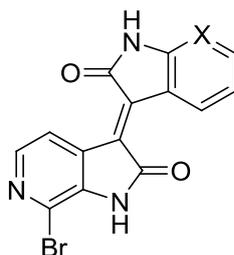
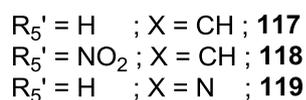
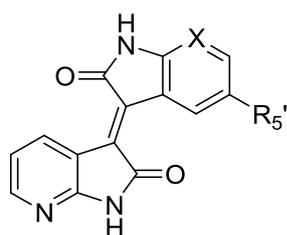
	R <sub>1</sub>	Pi3k α	
		10 μM	1 μM
<b>11</b>	H	<b>5</b>	<b>21</b>
<b>12</b>	CH <sub>3</sub>	33	68

Tableau 11 : activité résiduelle de Pi3k α à 10 et 1 μM.

## ii. Tests cellulaires

### 1. Toxicité à 25 μM

La cytotoxicité des isoindigos **117** - **126** a été évaluée sur 7 lignées de cellules cancéreuses et une lignée de cellules saines de fibroblastes. Un premier screening a été réalisé à une dose unique de 25 μM de dérivés d'isoindigos. L'activité cytotoxique est mesurée en déterminant le pourcentage de cellules résiduelles (Tableau 12). Les isoindigos de la série 5,7-diazaoxindole **122** - **126** ne sont pas actifs sur ces lignées de cellules cancéreuses et n'ont pas fait l'objet d'évaluations supplémentaires sur ces cibles biologiques. En revanche, les azaisoindigos **117**, **120** et **121** montrent des activités cytotoxiques sur plusieurs lignées de cellules cancéreuses (Huh 7, Caco2 et MDA) sans affecter les fibroblastes. Le 7-azaisoindigo **117** présente notamment une bonne activité cytotoxique à 25 μM avec seulement 1 % de cellules résiduelles sur la lignée Caco2.



	Huh 7	Caco2	MDA	HCT116	PC3	NCI	HaCat	Fibroblastes
<b>117</b>	<b>49</b>	<b>1</b>	61	76	110	83	91	117
<b>118</b>	79	86	77	92	106	83	92	112
<b>119</b>	100	84	88	109	120	90	101	126
<b>120</b>	70	<b>47</b>	67	74	100	62	86	115
<b>121</b>	87	60	<b>38</b>	96	94	79	87	123
<b>122</b>	83	66	78	91	107	67	95	103
<b>123</b>	76	81	82	89	107	61	78	101
<b>124</b>	100	106	91	91	121	78	94	118
<b>125</b>	105	94	88	91	106	99	100	126
<b>126</b>	90	76	80	99	97	82	93	125
Roscovitine	18	2	20	3	20	3	15	40
Taxol	31	35	42	5	42	63	32	66

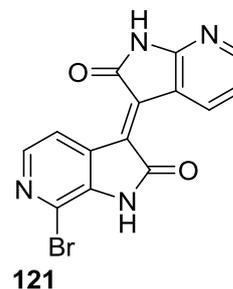
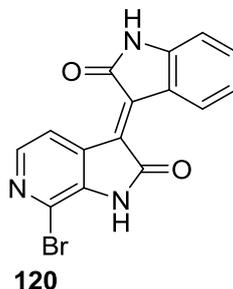
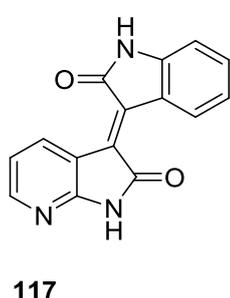
Tableau 12 : pourcentage de cellules résiduelles à 25  $\mu$ M.

## 2. Détermination des IC50

Pour les composés ayant une activité cytotoxique suffisamment importante, les courbes dose-réponse déterminées à 6 concentrations différentes ont été établies sur les différentes lignées de cellules.

Le 7-azaisoindigo **117** montre une sélectivité pour la lignée Caco2 avec une IC50 de 4  $\mu$ M et des IC50 supérieures à 10  $\mu$ M sur les autres lignées. Le déplacement de l'azote vers la position 6 et l'introduction d'un atome de brome en position 7 **120** induisent une diminution de l'activité pour la lignée Caco2 tout en conservant la sélectivité. Le dérivé de l'isoindigo

**121** azoté sur les position 6 et 7' affiche également une sélectivité pour la lignée Caco2 avec une IC50 de 10  $\mu$ M (Tableau 13).



	Huh 7	Caco2	MDA	HCT116	PC3	NCI	HaCat	Fibroblastes
<b>117</b>	15	<b>4</b>	15	>25	>25	>25	15	>25
<b>120</b>	>25	10	>25	>25	>25	>25	>25	>25
<b>121</b>	>25	10	>25	>25	>25	>25	>25	>25
Roscovitine	36	25	25	19	20	50	26	27
Doxorubicine	0,05	0,05	0,03	0,03	0,04	0,01	0,02	0,01
Taxol	0,008	0,005	0,09	<0,001	<0,001	0,02	0,001	<0,001

Tableau 13 : IC50 en  $\mu$ M.

Ces IC50 relativement élevées sont du même ordre de grandeur que les données disponibles dans la littérature pour des isoindigos et 7-azaisoindigos mono-alkylés qui avaient été évalués sur d'autres lignées de cellules cancéreuses<sup>303</sup>. La sélectivité de nos composés pour la lignée Caco2 n'a, à notre connaissance, pas été rapportée dans la littérature. Seule une série d'isoindigos (non *N*-alkylés) avec un cycle supplémentaire fusionné sur un des oxindoles a montré des IC50 de 15 à 20  $\mu$ M sur cette même lignée<sup>304</sup>.

### 3. Mesure des marqueurs du cycle cellulaire

Les deux isoindigos **120** et **121** qui ont montré des IC50 de 10  $\mu$ M sur la lignée Caco2 ont fait l'objet d'évaluations biologiques quant à leur impact sur le cycle cellulaire de cette lignée (Tableau 14) ainsi que les 7 autres. Le pourcentage de cellules en phase S est déterminée par la mesure de l'incorporation du Brdu et l'index mitotique par le test histone H3 phosphorylée. Les deux isoindigos agissent légèrement sur le cycle cellulaire de Caco2 en bloquant le cycle

(303) Wang, Z.-H.; Wang, T.; Yao, S.-N.; Chen, J.; Hua, W.-Y.; Yao, Q.-Z. Synthesis and Biological Evaluation of 7-Azaisoindigo Derivatives. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2010**, *343* (3), 160–166.

(304) Saleh, A. M.; Al-As'ad, R. M.; El-Abadelah, M. M.; Sabri, S. S.; Zahra, J. A.; Alaskar, A. S.; Aljada, A. Synthesis and Biological Evaluation of New Pyridone-Annulated Isoindigos as Anti-Proliferative Agents. *Mol. Basel Switz.* **2014**, *19* (9), 13076–13092.

cellulaire en phase S. L'augmentation du pourcentage de cellules en phase S est indépendant de la dose d'isoindigos et n'augmente pas avec la concentration. L'index mitotique est quant à lui inférieur au blanc ce qui signifie que ces composés n'agissent pas en bloquant les cellules à cette phase du cycle cellulaire.

Caco 2						
% DMSO	% de cellules en phase S			index mitotique		
	0,05	0,1	0,2	0,05	0,1	0,2
DMSO	56	56	55	5,3	4,9	4,1
$\mu\text{M}$	5	10	20	5	10	20
<b>120</b>	64	62	60	5,3	4,3	3,5
<b>121</b>	60	61	59	3,8	3,6	3,5

Tableau 14 : mesure du cycle cellulaire de Caco2 à trois concentrations des dérivés d'isoindigo **120** et **121**.

Les 7-bromo-6-azaisoindigos **120** et **121** auraient ainsi un mécanisme d'action différent du Méisoindigo. Il a été montré que ce dernier bloque le cycle cellulaire en phase M d'une lignée de cellules de la leucémie (L1210) en inhibant l'assemblage de la microtubule lors de cette phase<sup>305</sup>.

## Conclusion

Nos dérivés d'isoindigos ont montré de légères activités sur les kinases GSK3, CLK1 et Pi3k  $\alpha$ . Les meilleurs résultats sont obtenus avec les composés **122** et **125** de la série 5,7-indolin-2-one qui inhibent respectivement GSK3 et CLK1 avec des IC50 de 1.1 et 1.5  $\mu\text{M}$ . Les 5,7-diazaisoindigos **122** – **126** inhibe modérément l'activité de l'isoforme  $\alpha$  de Pi3k mais le pouvoir inhibiteur du synthon diazaoxindole **11** est bien plus significatif avec 21 % d'activité résiduelle de cette kinases à 1  $\mu\text{M}$  de cet indolin-2-one (Figure 55).

(305) Ji, X.; Liu, X.; Li, K.; Chen, R.; Wang, L. Pharmacological Studies of Meisoindigo: Absorption and Mechanism of Action. *Biomed. Environ. Sci.* **1991**, *4* (3), 332–337.

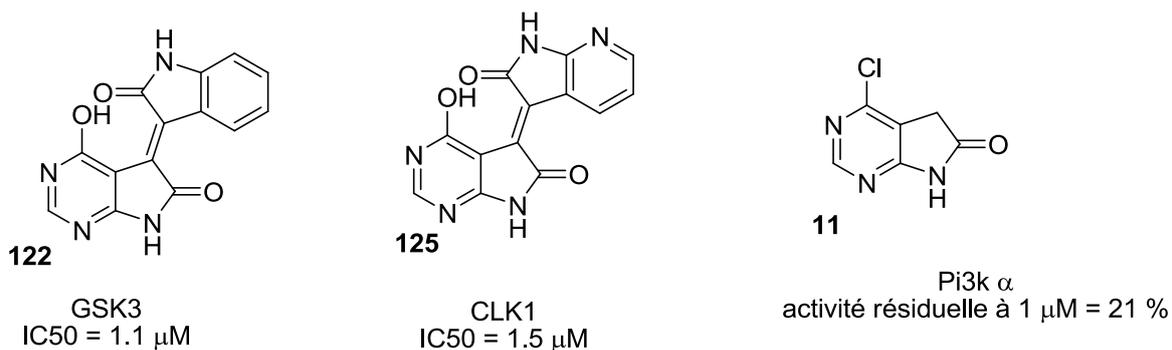


Figure 55: activité inhibitrice des 5,7-diazaoxindoles **122**, **125** et **11**.

Les évaluations sur les lignées cellulaires ont révélé une sélectivité des 7-azaisoindigo **117** et 7-bromo-6-azaisoindigos **120** et **121** pour la lignée Caco2 avec des IC<sub>50</sub> modérées respectives de 4, 10 et 10 μM (Figure 56). La mesure de marqueurs du cycle cellulaire (incorporation de BrDu et test histone H3 phosphorylée) montre que ces composés induisent un arrêt du cycle cellulaire en phase S.

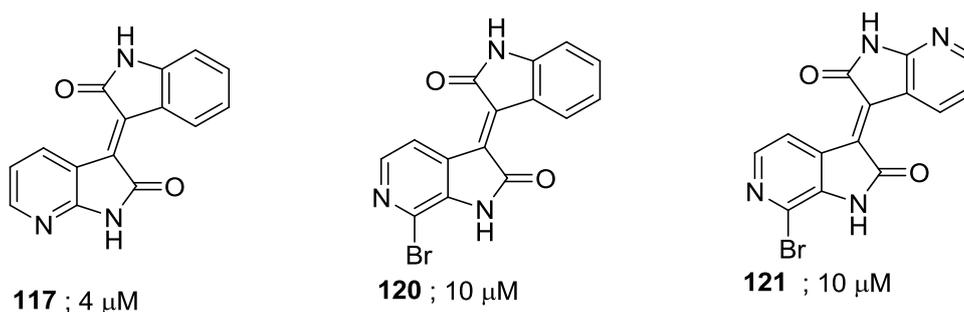


Figure 56: IC<sub>50</sub> des isoindigoïdes **117**, **120** et **121** sur Caco2.

Cette famille de composés est connue pour présenter des problèmes de solubilité en raison de la « rigidité » des structures ; les problèmes de solubilité peuvent être corrélés à l'obtention d'IC<sub>50</sub> relativement élevées. La solubilité des composés est liée au logP et au point de fusion selon l'Equation Générale de Solubilité (GSE) :  $\log S = 0.5 - 0.01(\text{p.f.} - 25) - \log P$ . Les isoindigos synthétisés par nos soins ont des points de fusion très élevés supérieurs à 350 °C, ceci suggère une faible solubilité selon l'équation GSE.

Les dérivés d'isoindigos en série 5,7-diazaoxindole **122** – **126** n'ont pas montré d'activités significatives sur les lignées de cellules cancéreuses. Comme ces composés ne présentent pas de cytotoxicité et qu'ils sont légèrement actifs sur la kinase GSK3, ils pourraient servir de base pour le développement de molécules à activité potentiellement antidégénérative.

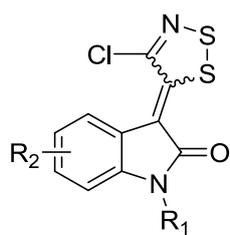
# III. EVALUATIONS BIOLOGIQUES DES SERIES 3-ALCENYL-OXINDOLES

## i. Série dithiazoloylidène

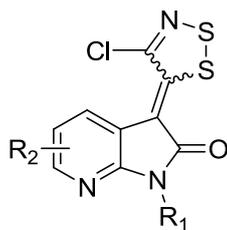
Les dithiazolo-ylidènes préparés par nos soins ont fait l'objet de tests biologiques sur kinases et lignées de cellules cancéreuses. Afin de dégager des relations structure activité, les 9 composés qui ont été évalués présentent des squelettes aromatiques oxindole, 7-aza et 5,7-diazaoxindole. Ils sont diversement substitués par des groupements électroattracteurs sur les position 5 (NO<sub>2</sub>, Br, Cl), 6 et 7 (Cl) du squelette aromatique de l'oxindole.

### 1. Mesure de l'activité inhibitrice de kinases

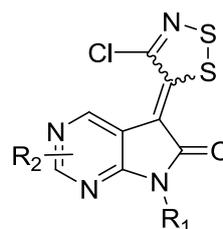
Les dérivés dithiazoloylidène-oxindoles 5-bromo **18** et 5-NO<sub>2</sub> **20** montrent une activité inhibitrice intéressante vis-à-vis de la kinase DYRK1A avec des IC<sub>50</sub> respectives de 0.8 et 1.1 µM. Le 5-bromo **18** est également faiblement actif sur la kinase CLK1 avec une IC<sub>50</sub> de 6.8 µM (Tableau 15). Ces deux dérivés dithiazoloylidènes sont inactifs sur les autres kinases CDK5, CK1 GSK3 et Pi3k  $\alpha$ .



**18 - 22, 24**



**25**



**29, 31**

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	CDK5	CK1	GSK3	CLK1	DYRK1A	Pi3k α (activité résiduelle)	
								à 10 μM	à 1 μM
<b>18</b>	H	5-Br	> 10	> 10	> 10	6,8	<b>0,8</b>	35 %	58 %
<b>19</b>	H	5-Cl	> 10	> 10	> 10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>20</b>	H	5-NO <sub>2</sub>	> 10	> 10	> 10	>10	<b>1,1</b>	53 %	67 %
<b>21</b>	H	6-Cl	> 10	> 10	> 10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>22</b>	H	7-Cl	> 10	> 10	> 10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>24</b>	Boc	H	> 10	> 10	> 10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>25</b>	H	H	> 10	> 10	> 10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>29</b>	H	4-Cl	> 10	> 10	> 10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>31</b>	Bn	H	> 10	> 10	> 10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

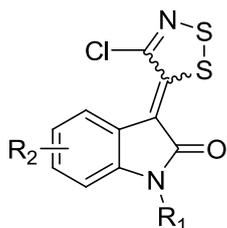
Tableau 15 : IC<sub>50</sub> en μM ; n.d. : non déterminée.

Les composés **19**, **21**, **22**, **24**, **25**, **29** et **31** ne sont pas actifs sur les kinases CDK5, CK1, GSK3 et CLK1 (Tableau 15). L'activité biologique de ceux-ci sur les kinases CLK1, DYRK1A et Pi3k α n'a à ce jour pas encore été déterminée.

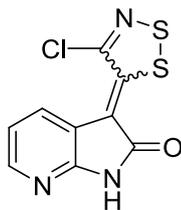
## 2. Tests cellulaires

### a. Toxicité à 25 μM et détermination des IC<sub>50</sub> des dithiazoloylidènes

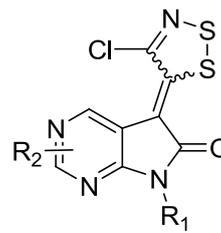
Un premier screening des dérivés dithiazolo-ylidènes a été effectué à une dose unique de 25 μM sur les 8 lignées de cellules cancéreuses. Les dérivés oxindolo **18 - 22**, azaoxindolo **25** et diazaoxindolo-dithiazole **29** présentent des activités cytotoxiques avec des pourcentages de cellules résiduelles inférieurs à 50 % sur plusieurs des lignées et sans activité toxique sur les fibroblastes. Seuls les dérivés dithiazoles alkylés sur l'azote du lactame **24** et **31** n'ont pas montré une activité cytotoxique significative sur ces lignées (Tableau 16).



R<sub>1</sub> = H ; R<sub>2</sub> = 5-Br ; **18**  
 R<sub>1</sub> = H ; R<sub>2</sub> = 5-Cl ; **19**  
 R<sub>1</sub> = H ; R<sub>2</sub> = 5-NO<sub>2</sub> ; **20**  
 R<sub>1</sub> = H ; R<sub>2</sub> = 6-Cl ; **21**  
 R<sub>1</sub> = H ; R<sub>2</sub> = 7-Cl ; **22**  
 R<sub>1</sub> = Boc ; R<sub>2</sub> = H ; **24**



**25**

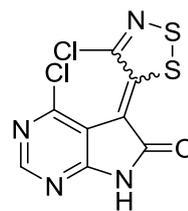
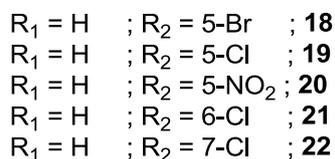
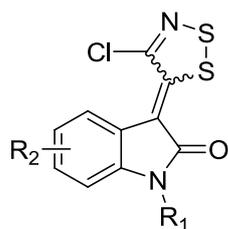


R<sub>1</sub> = H ; R<sub>2</sub> = 4-Cl ; **29**  
 R<sub>1</sub> = Bn ; R<sub>2</sub> = H ; **31**

	Huh7	Caco2	MDA	HCT116	PC3	NCI	HaCat	Fibroblastes	logP
<b>18</b>	<b>28</b>	<b>21</b>	<b>11</b>	<b>42</b>	<b>48</b>	60	72	99	4,3 <sup>a</sup> /4,3 <sup>b</sup>
<b>19</b>	78	<b>45</b>	<b>46</b>	64	53	67	72	100	4,2 <sup>b</sup>
<b>20</b>	<b>34</b>	<b>37</b>	<b>50</b>	69	63	81	82	101	3,5 <sup>a</sup> /3,5 <sup>b</sup>
<b>21</b>	68	59	<b>43</b>	59	<b>48</b>	93	66	100	4,2 <sup>b</sup>
<b>22</b>	<b>55</b>	67	65	<b>55</b>	57	61	67	100	4,2 <sup>b</sup>
<b>24</b>	118	64	82	58	74	86	85	100	5,4 <sup>b</sup>
<b>25</b>	100	69	75	71	<b>41</b>	70	84	100	2,5 <sup>b</sup>
<b>29</b>	67	58	58	<b>45</b>	<b>46</b>	51	79	91	2,6 <sup>b</sup>
<b>31</b>	86	67	61	83	74	66	87	100	2,72 <sup>b</sup>
Roscovitine	18	2	20	3	20	3	15	40	3,2
Taxol	31	35	42	5	42	63	32	66	3,96

Tableau 16: pourcentage de cellules résiduelles à 25  $\mu$ M. <sup>a</sup> : logP déterminé par UPLC/MS ;  
<sup>b</sup> : logP théorique calculé par ChemBioDrawUltra.

Ainsi, les courbes dose-réponse des dithiazolo-ylidènes non alkylés ont été réalisées pour déterminer les IC<sub>50</sub>. Malgré une bonne cytotoxicité sur la lignée PC3 le dithiazolylidène-azaoxindole **24** n'a pas été retenu pour les mesures d'IC<sub>50</sub>. Ces dérivés dithiazoles montrent des IC<sub>50</sub> relativement élevées. Le 5-chloro-indolin-2-one **19**, le 5-bromo-indolin-2-one **18** et le diazaindolin-2-one **29** ont montré les meilleures activités sur les lignées respectives HCT116, HaCat et NCI avec des IC<sub>50</sub> comprises entre 8 et 9  $\mu$ M (Tableau 17).



**29**

	Huh7	Caco2	MDA	HCT116	PC3	NCI	HaCat	Fibroblastes
<b>18</b>	20	10	15	20	20	12	9	> 25
<b>19</b>	> 25	31	15	8	19	> 25	> 25	14
<b>20</b>	20	15	15	25	20	12	15	> 25
<b>21</b>	> 25	> 25	18	11	20	> 25	15	13
<b>22</b>	> 25	> 25	14	21	32	> 25	> 25	22
<b>29</b>	15	14	15	10	15	8	22	> 25
Roscovitine	36	25	25	19	20	50	26	27
Doxorubicine	0,05	0,05	0,03	0,03	0,04	0,01	0,02	0,01
Taxol	0,008	0,005	0,09	<0,001	<0,001	0,02	0,001	<0,001

Tableau 17 : IC50 en  $\mu\text{M}$ .

### **b. Comparaison des activités des dérivés dithiazoles 18-22, 29**

Sur la lignée HCT116, le dithiazole **19** substitué en position 5 par un atome de chlore est notre composé de référence. En comparaison avec celui-ci, la substitution de cet atome de chlore par un atome de brome **18** ou un groupement  $\text{NO}_2$  **20** est défavorable pour l'activité de ces dithiazoles. De la même manière, le déplacement de l'atome de chlore vers la position 7 diminue significativement l'activité pour le dérivé **18**. Ces dithiazoles **18**, **20** et **22** présentent en effet des activités supérieures à 20  $\mu\text{M}$ . Par rapport au composé de référence **19**, les dérivés dithiazoles 6-chloro-oxindole **21** et 4-chloro-5,7-diazaoxindole **29** ont des activités sensiblement inférieurs de 11 et 10  $\mu\text{M}$  (Figure 57).

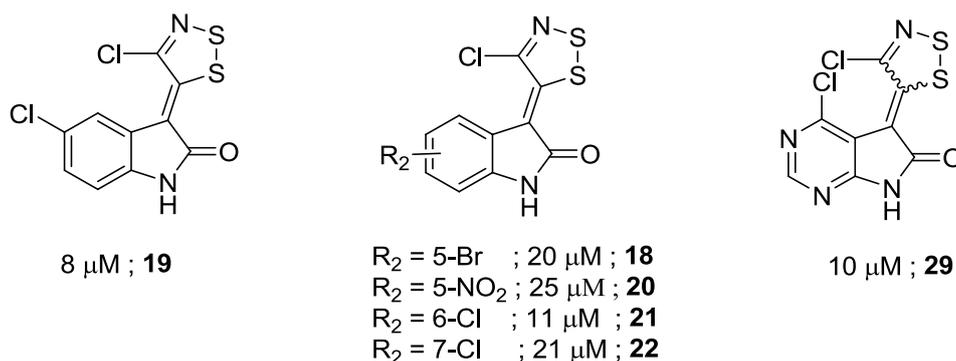


Figure 57: comparaison des  $\text{IC}_{50}$  des dithiazolylidènes **18** – **22**, **29** sur la lignée HCT116.

En revanche sur la lignée HaCat, la présence d'un atome de brome en position 5 de l'oxindole est favorable à l'activité sur cette lignée puisque seul le composé 5-bromo **18** présente une activité significative de 9  $\mu\text{M}$  (Tableau 17).

L'incorporation d'atomes d'azote au sein du noyau aromatique modifie l'activité des dérivés dithiazoles. Ainsi, le dérivé dithiazole 4-chloro-5,7-diazaoxindole **29** est plus actif sur les lignées NCI, Huh7 et PC3 que ces analogues oxindoles et présente des activités équivalentes sur les lignées MDA et HCT116 (Tableau 17). Alors que les dérivés dithiazoles oxindoles **18** et **19** sont actifs sélectivement pour les lignées HCT116 et HaCat, le dithiazolylidène **29** est actif sur l'ensemble des lignées avec des  $\text{IC}_{50}$  comprises entre 8 et 15  $\mu\text{M}$  exceptée pour la lignée HaCat ( $\text{IC}_{50} = 22 \mu\text{M}$ ).

Bien que les  $\text{IC}_{50}$  soient relativement élevés, nous avons mis en évidence l'activité cytotoxique de ces nouveaux dérivés dithiazolo-ylidène-indolin-2-ones sur ces lignées de cellules cancéreuses. Ces composés n'ayant à notre connaissance pas encore été décrits nous n'avons pas d'éléments de comparaison quant à l'activité biologique de tels composés. En revanche, les thiazolidino-3-alcényl-oxindoles (Figure 58) analogues de nos dérivés dithiazolylidènes sont bien connus et ont montré de bonnes activités antitumorales avec des  $\text{GI}_{50}$  submicromolaires sur plusieurs lignées de cellules cancéreuses (HOP-92, HCT116, SNB-75, NCI et RXF393)<sup>263</sup>. Les thiazolidino-3-ylidène-oxindoles glycosylés préparés par Langer et al. en 2014 ont également montré de légères activités antiprolifératives sur une lignée du cancer du poumon (H157) avec 45% d'inhibition à 100 $\mu\text{M}$ <sup>264</sup>.

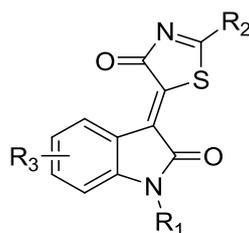


Figure 58 : dérivés thiazolidino-3-alcényl-oxindoles

### c. Propriétés pharmacocinétiques des dithiazolyliènes

Afin d'avoir une idée des propriétés pharmacocinétiques des dithiazoles **17** et **19**, les logD ont été mesurés à AtlanChimPharma à Saint-Herblain par le Dr Maud Antoine. Les composés ont été analysés par UPLC-MS sur une colonne C18 en gradient d'éluion. Les temps de rétention ont été déterminés à trois pH différents (2.6 ; 7.6 ; 8.3). Les CHI (Chromatography Hydrophobicity Index) correspondants sont obtenus à l'aide d'une droite d'étalonnage réalisée à partir de 10 composés de références<sup>306</sup>. Le LogD est finalement déterminé selon la formule le reliant au CHI :  $\text{LogD}_{\text{pH}} = \text{CHI}_{\text{pH}} \times 0.0525 - 1.467$

Nos composés ayant des temps de rétention identiques aux trois pH, on peut considérer qu'ils sont majoritairement non-ionisés et que le LogD est équivalent au LogP.

Le log P est ainsi approximativement de 4.28 pour le 5-bromo **18** et 3.46 pour le 5-NO<sub>2</sub> **20**. Ces composés ont également des points de fusion élevés de 223 et 253°C. Selon l'équation de GSE, les valeurs élevées de ces paramètres signifient une faible solubilité. En effet, selon cette équation le logS des deux dithiazoles **18** et **20** sont respectivement de -5.76 et -5.24 et les solubilités estimées de 1 et 5 µM. De plus, pour des valeurs de logP supérieurs à 3, la perméabilité des membranes aux composés décroît en raison de fortes interactions avec les protéines membranaires. Ces valeurs élevées de point de fusion et de logP suggèrent ainsi de médiocres propriétés pharmacocinétiques pour les dithiazoles **18** et **20**. A titre de comparaison, le Sunitinb présente un logS estimé de -4.36 et une solubilité de 43 µM.

Les logP obtenus expérimentalement ont été comparés aux valeurs théoriques calculées par le logiciel ChemBioDrawUltra qui utilise deux méthodes de calcul : logP et ClogP. Bien que moins récente, la méthode ClogP nous a fourni des résultats plus proches des valeurs expérimentales (Tableau 16), nous avons donc utilisé cette méthode pour déterminer les logP

(306) Defaux, J.; Antoine, M.; Le Borgne, M.; Schuster, T.; Seipelt, I.; Aicher, B.; Teifel, M.; Günther, E.; Gerlach, M.; Marchand, P. Discovery of 7-Aryl-Substituted (1,5-Naphthyridin-4-Yl)ureas as Aurora Kinase Inhibitors. *ChemMedChem* **2014**, *9* (1), 217–232.

des autres composés. Les valeurs obtenues sont également élevées pour les dithiazolo-oxindoles **19**, **21**, **22** et **24** avec des logP théoriques supérieurs à 4.2. Avec des points de fusions compris entre 213 et 302°C, ces composés présentent des solubilités estimées de l'ordre du micromolaires et donc de médiocres propriétés pharmacocinétiques.

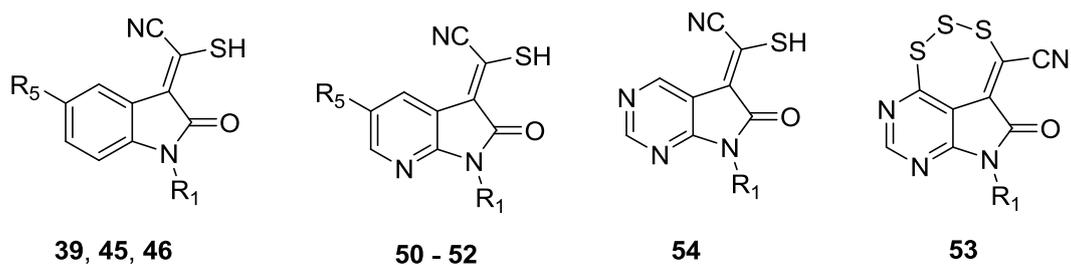
Il est à noter que les logP théoriques des dithiazoles en série aza et diazaoxindole **25**, **29** et **31** sont plus intéressantes que pour leur analogues avec des valeurs comprises entre 2.5 et 2.72. Cependant, pour le dithiazole **29** qui présente des IC50 sensiblement inférieures ou égales aux dithiazoles en série oxindole **18** - **22**, le point de fusion est supérieur à 350°C. Ce dithiazole aurait ainsi une faible solubilité ( $\log S < -5.47$  ;  $S < 3 \mu\text{M}$ ) du même ordre de grandeur que les dithiazoles **18** - **22**.

## ii. Série mercapto-acrylonitrile

Dans la continuité de ces travaux de thèse sur la recherche de nouveaux inhibiteurs de kinases et de composés cytotoxiques, l'activité biologique des composés mercapto-acrylonitriles issus de l'ouverture des dérivés dithiazolylidènes a été évaluée sur les kinases CDK5, CK1, GSK3 et sur différentes lignées de cellules cancéreuses. Les dérivés mercapto-acrylonitriles testés présentent des squelettes aromatiques 7-aza, 5,7-diazaindolin-2-one et différents groupements électroattracteurs en position 5 (Cl, Br, NO<sub>2</sub>) sur le squelette aromatique indolin-2-one.

### 1. Mesure de l'activité inhibitrice de kinases

Le dérivé 5-bromo-mercapto-acrylonitrile-7-azaioxindole **51** affiche une bonne activité sur la kinase CK1 avec une IC50 submicromolaire de 0.6  $\mu\text{M}$ . Ce 3-alcényl-indolin-2-one est légèrement actif sur les kinases CDK5 et GSK3 avec des IC50 respectives de 2.1 et 2.5  $\mu\text{M}$ . Sur l'ensemble des dérivés mercapto-acrylonitriles évalués (Tableau 18), il est le seul à afficher une activité inhibitrice. Ses analogues 1-méthyl-5-bromo-7-azaioxindole **52**, 7-azaioxindole **50**, et le bioisostère 5-bromo-oxindole **39**, ne sont également pas actifs. Le dérivé tricyclique trithiazépine **53** ne présente également pas de caractère inhibiteur de kinases.

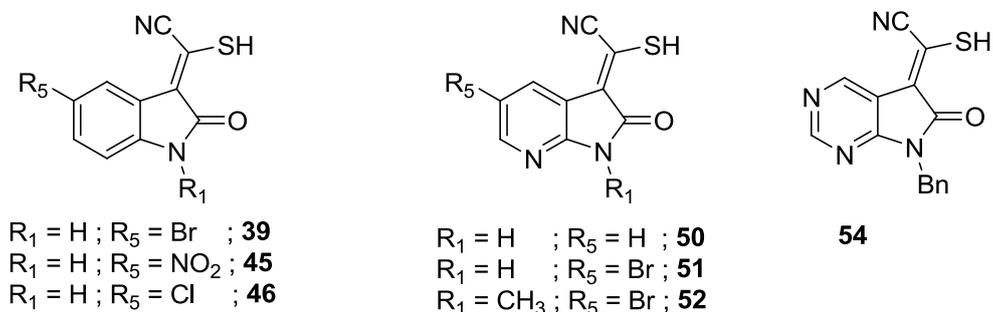


	R <sub>1</sub>	R <sub>5</sub>	CDK5	CK1	GSK3
<b>39</b>	H	Br	> 10	> 10	> 10
<b>45</b>	H	NO <sub>2</sub>	> 10	> 10	> 10
<b>46</b>	H	Cl	> 10	> 10	> 10
<b>50</b>	H	H	> 10	> 10	> 10
<b>51</b>	H	Br	2,1	<b>0,6</b>	2,5
<b>52</b>	CH <sub>3</sub>	Br	> 10	> 10	> 10
<b>53</b>	H	/	> 10	> 10	> 10
<b>54</b>	Bn	/	> 10	> 10	> 10

*Tableau 18 : IC<sub>50</sub> en μM.*

## 2. Tests cellulaires

A une dose unique de 25  $\mu\text{M}$ , les dérivés mercapto-acrylonitriles **39**, **45**, **46**, **50**, **51**, **52** et **54** n'affectent pas la prolifération des cellules cancéreuses (Tableau 19).



	Huh7	Caco2	MDA	HCT116	PC3	NCI	HaCat	Fibroblastes	logP
<b>39</b>	147	91	107	111	92	89	101	100	2,5 <sup>b</sup>
<b>45</b>	163	92	113	111	103	125	101	100	1,7 <sup>b</sup>
<b>46</b>	95	94	76	87	100	85	102	99	2,3 <sup>b</sup>
<b>50</b>	97	95	100	92	95	83	95	100	0,7 <sup>b</sup>
<b>51</b>	93	88	83	94	99	84	95	96	1,8 <sup>a</sup> /1,7 <sup>b</sup>
<b>52</b>	87	102	87	86	99	76	92	93	1,5 <sup>b</sup>
<b>54</b>	118	98	140	102	100	110	106	100	0,9 <sup>b</sup>
Roscovitine	18	2	20	3	20	3	15	40	3,2
Taxol	31	35	42	5	42	63	32	66	4

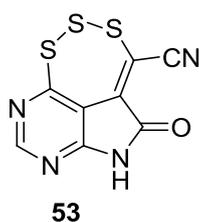
Tableau 19 : pourcentage de cellules résiduelles à 25  $\mu\text{M}$  ; <sup>a</sup> : logP déterminé par UPLC/MS ; <sup>b</sup> : logP théorique calculé par ChemBioDrawUltra.

Le caractère lipophile du composé **51** qui a montré un bon pouvoir inhibiteur sur la kinase CK1 a été mesuré selon le mode opératoire décrit précédemment. Avec un logP estimé de 1.72 (en faisant l'approximation que le composé est fortement non-ionisé au pH physiologique) ce composé présenterait de correctes propriétés pharmacocinétiques. Avec un point de fusion supérieur à 350°C, la solubilité estimée est inférieure à 37  $\mu\text{M}$ . Contrairement aux dérivés dithiazoles la solubilité du mercapto-acrylonitrile **51** n'aurait pas à mettre en cause pour expliquer l'inactivité de ce dérivé. Le logD de 4.62 mesuré à un pH de 2.6 serait attribué à l'hydrolyse du mercapto-acrylonitrile en acrylonitrile en milieu acide (*cf Chapitre II.II.iii.2*).

De la même manière que pour les dérivés dithiazoles, les logP théoriques des composés **39**, **45**, **46**, **50**, **52** et **54** ont été calculés par le logiciel ChemBioDrawUltra. Les deux mercapto-

acrylonitriles azaoxindole **50** et diazaoxindole **54** ont montré des profils pharmacocinétiques intéressants avec des logS théoriques compris entre -2 et -4 mais sans activité cytotoxique.

Le composé tri-souffré **53** présente un profil intéressant avec un logP théorique de 2.3 et un logS théorique de -3.8 accompagné d'activités cytotoxiques sur les 7 lignées de cellules cancéreuses avec des pourcentages de cellules résiduelles de 1 à 35 %. Les IC50 déterminées sur ces lignées de cellules sont de l'ordre du micromolaire avec notamment une IC50 de 2  $\mu$ M sur la lignée HCT116 (Tableau 20). Ce composé pourrait être une base pour concevoir une nouvelle classe de 3-alcényl-oxindoles à activité antiproliférative.



	Huh7	Caco2	MDA	HCT116	PC3	NCI	HaCat	Fibroblastes	logP
<b>53</b>	<b>4</b> (17)	<b>7</b> (5)	<b>6</b> (35)	<b>2</b> (1)	<b>5</b> (2)	<b>4</b> (4)	<b>4</b> (16)	<b>5</b> (100)	2,3 <sup>a</sup>
Roscovitine	36 (18)	25 (2)	25 (20)	19 (3)	20 (20)	50 (3)	26 (15)	27 (40)	3,2
Taxol	0,008(31)	0,005(35)	0,09(42)	<0,001(5)	<0,001(42)	0,02(63)	0,001(32)	<0,001(66)	4,0

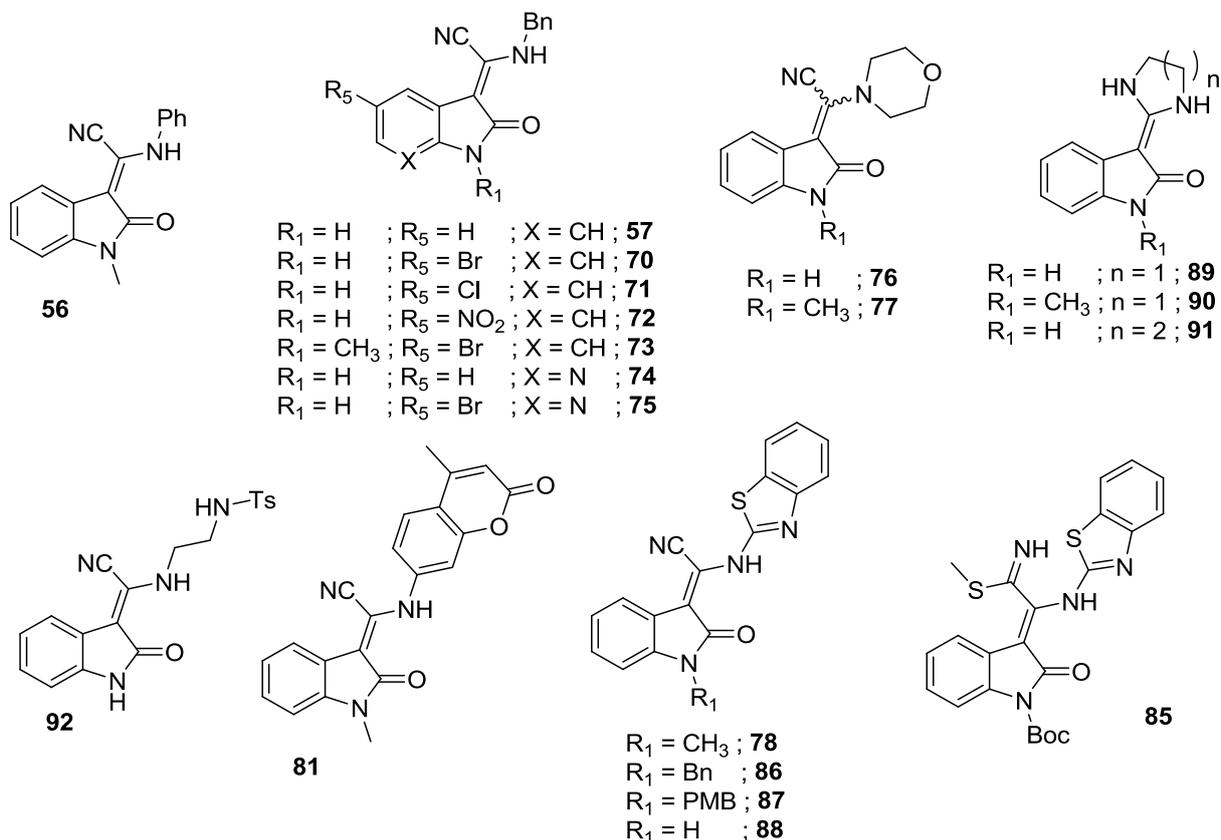
Tableau 20 : IC50 en  $\mu$ M et pourcentage de cellules résiduelles à 25  $\mu$ M entre parenthèse ;  
<sup>a</sup> : logP théorique calculé par ChemBioDrawUltra.

### iii. Série amino-acrylonitrile

Dans le but d'identifier de nouveaux 3-alcényl-oxindoles à activité biologique, diverses amines aromatiques, amines aliphatiques et diamines ont été introduites sur nos dérivés cyano-3-alcényl-indolin-2-ones. Ces composés ont été évalués sur différentes kinases et lignées de cellules cancéreuses.

# 1. Mesure de l'activité inhibitrice de kinases

L'aminophényle **56**, les aminobenzyles **57**, **70 - 75**, les morpholino **76** et **77**, les imidazolo **89** et **90**, pyrimidino **91**, l'aminoéthylsulfonamide **92**, l'aminocoumarine **81**, et aminobenzothiazoles **78** et **85 - 88** ont été évalués sur les kinases CDK5, CK1 et GSK3. Ces composés sont inactifs sur ces kinases avec des IC<sub>50</sub> supérieures à 10 μM (Tableau 21).

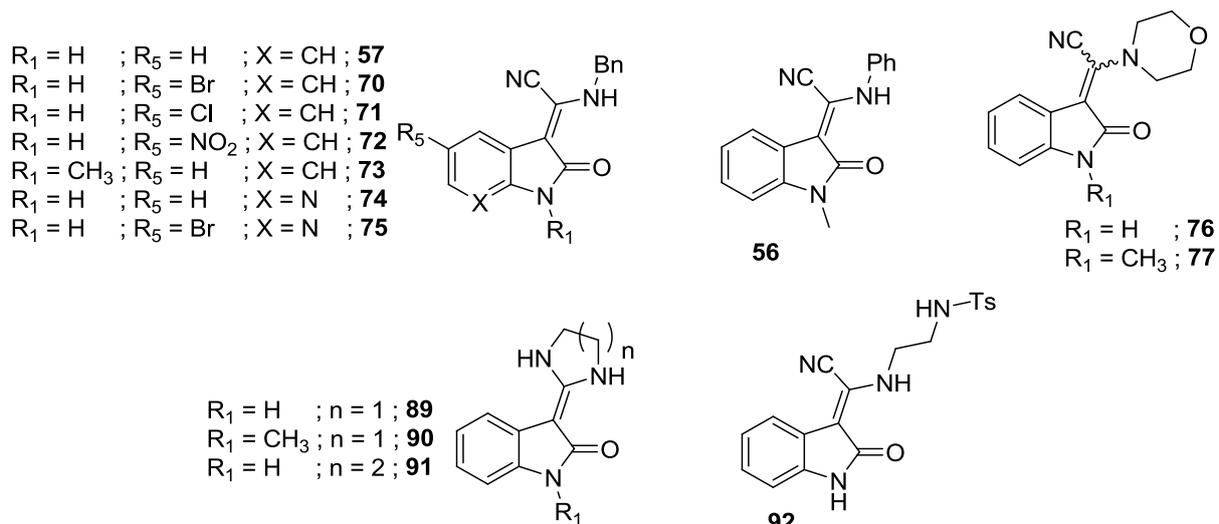


	CDK5	CK1	GSK3		CDK5	CK1	GSK3
<b>56</b>	> 10	> 10	> 10	<b>78</b>	> 10	> 10	> 10
<b>57</b>	> 10	> 10	> 10	<b>81</b>	> 10	> 10	> 10
<b>70</b>	> 10	> 10	> 10	<b>85</b>	> 10	> 10	> 10
<b>71</b>	> 10	> 10	> 10	<b>86</b>	> 10	> 10	> 10
<b>72</b>	> 10	> 10	> 10	<b>87</b>	> 10	> 10	> 10
<b>73</b>	> 10	> 10	> 10	<b>88</b>	> 10	> 10	> 10
<b>74</b>	> 10	> 10	> 10	<b>89</b>	> 10	> 10	> 10
<b>75</b>	> 10	> 10	> 10	<b>90</b>	> 10	> 10	> 10
<b>76</b>	> 10	> 10	> 10	<b>91</b>	> 10	> 10	> 10
<b>77</b>	> 10	> 10	> 10	<b>92</b>	> 10	> 10	> 10

Tableau 21 : IC<sub>50</sub> en μM.

## 2. Tests cellulaires

L'activité cytotoxique des composés **56**, **57**, **70** – **78**, **81**, **85** – **92** a été évaluée sur les 8 lignées cellulaires. Lors du premier screening à dose unique de 25  $\mu\text{M}$ , les dérivés cyanés aminophényle **56**, aminobenzyles **57**, **70** - **75**, imidazolo **89** et **90**, pyrimidino **91**, morpholino **76** et **77**, aminoéthylsulfonamide **92** ne montrent pas d'activités antiprolifératives sur ces lignées cellulaires (Tableau 22).

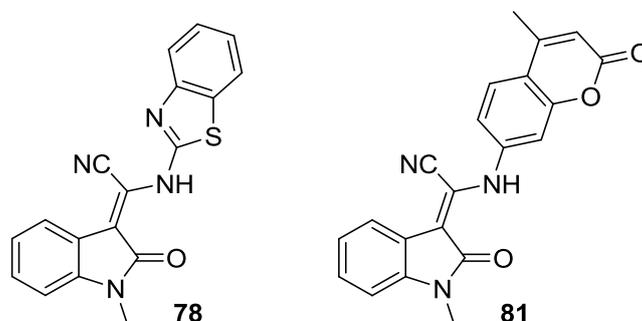


	Huh7	Caco2	MDA	HCT116	PC3	NCI	HaCat	Fibroblastes	logP
<b>56</b>	75	69	98	108	105	81	95	115	3,0 <sup>a</sup>
<b>57</b>	94	91	96	97	99	86	97	96	2,5 <sup>a</sup>
<b>70</b>	84	87	90	97	85	94	111	94	3,6 <sup>a</sup>
<b>71</b>	93	88	83	94	99	84	95	96	3,4 <sup>a</sup>
<b>72</b>	81	81	99	85	82	89	104	101	2,8 <sup>a</sup>
<b>73</b>	102	85	95	94	98	99	105	97	3,1 <sup>a</sup>
<b>74</b>	89	87	94	90	87	99	97	100	1,8 <sup>a</sup>
<b>75</b>	83	84	100	95	91	92	105	102	2,6 <sup>a</sup>
<b>76</b>	94	82	81	94	93	80	99	100	1,0 <sup>a</sup>
<b>77</b>	86	79	85	82	98	85	93	92	2,3 <sup>a</sup>
<b>89</b>	88	78	87	94	98	90	87	102	0,8 <sup>a</sup>
<b>90</b>	83	95	94	92	96	80	90	103	1,5 <sup>a</sup>
<b>91</b>	98	71	87	86	95	80	83	100	1,7 <sup>a</sup>
<b>92</b>	105	88	101	96	98	99	105	100	2,8 <sup>a</sup>
Roscovitine	18	2	20	3	20	3	15	40	3,2
Taxol	31	35	42	5	42	63	32	66	4,0

Tableau 22 : pourcentage de cellules résiduelles à 25  $\mu\text{M}$  ; <sup>a</sup> : logP théorique calculé par ChemBioDrawUltra.

En revanche, deux dérivés amino-acrylonitriles ont montré des activités cytotoxiques sur les

lignées cellulaires : le 1-méthyl-aminobenzothiazol-3-alcényl-oxindole **78** et le 1-méthyle-aminocoumarine-3-alcényl-oxindole **81**. L'aminobenzothiazol **78** inhibe sélectivement la prolifération des lignée cellulaires Caco2 et NCI avec des IC50 de 1  $\mu$ M et l'aminocoumarine **81** est cytotoxique sur les lignées Huh7, Caco2, HCT116 et HaCat avec des IC50 de 3 à 6  $\mu$ M (Tableau 23).



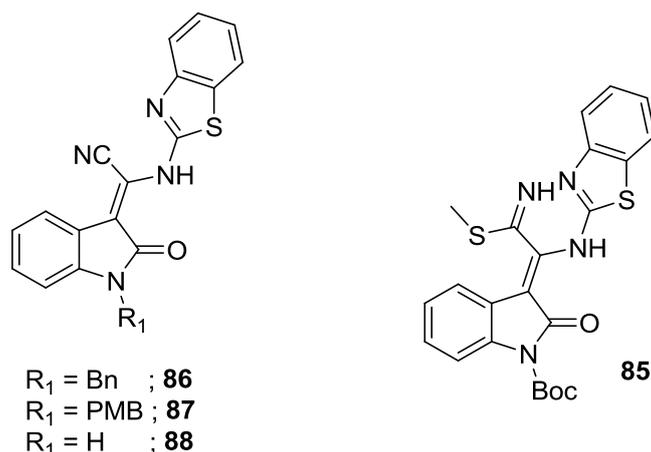
	Huh7	Caco2	MDA	HCT116	PC3	NCI	HaCat	Fibroblastes	logP
<b>78</b>	> 25 (71)	<b>1</b> (47)	> 25 (67)	29 (61)	> 25 (72)	<b>1</b> (51)	> 25 (77)	> 25 (92)	4,0 <sup>a</sup>
<b>81</b>	<b>3</b> (74)	<b>3</b> (37)	<b>3</b> (74)	<b>6</b> (13)	18 (40)	>25 (76)	<b>6</b> (30)	12 (100)	3,7 <sup>a</sup>
Roscovitine	36 (18)	25 (2)	25 (20)	19 (3)	20 (20)	50 (3)	26 (15)	27 (40)	3,2
Taxol	0,008(31)	0,005(35)	0,09(42)	<0,001(5)	<0,001(42)	0,02(63)	0,001(32)	<0,001(66)	4,0

Tableau 23 : IC50 en  $\mu$ M et pourcentage de cellules résiduelles à 25  $\mu$ M entre parenthèse ;  
<sup>a</sup> : logP théorique calculé par ChemBioDrawUltra.

L'aminobenzothiazole **78** ayant montré des activités cytotoxiques intéressantes, différents analogues protégés ou non ont également été testés. Le dérivé aminobenzothiazole *N*-benzylé **86** n'a pas montré d'activités cytotoxiques significatives. L'aminobenzothiazole **87** protégé par un groupement *p*-méthoxybenzyle est nettement moins cytotoxique sur les lignées Caco2 et NCI que le dérivé méthylé **78**. Il est en revanche actif sur la lignée HaCat avec une IC50 de 3  $\mu$ M. Le dérivé *N*-boc aminobenzothiazole **85** présente des activités cytotoxiques sur toutes les lignées cellulaires sans affecter les fibroblastes. Le pourcentage de cellules résiduelles à une dose unique de 25  $\mu$ M est de 5 à 54 %. Il présente cependant des IC50 élevées supérieures à 9  $\mu$ M sur ces lignées cellulaires (Tableau 24). Ce composé **85** présente la particularité d'avoir un groupement thiométhyle additionné sur le nitrile. L'activité cytotoxique de ce dérivé aminobenzothiazole pourrait ainsi être imputée à ce groupement thioéther plutôt qu'au remplacement du groupement protecteur méthyle par un boc. Comme il sera présenté dans la section suivante, les dérivés de la série thiométhyle montrent en effet des activités cytotoxiques significatives sur l'ensemble des lignées cellulaires sans sélectivité particulière

(cf Chapitre IV.III.iii.2) contrairement aux aminobenzothiazoles actifs **78** et **81**.

Alors que la grande majorité des 3-alcényl-oxindoles présentant des activités antiprolifératives ne sont pas alkylés sur l'azote du lactame, l'analogue non protégé **88** du 1-méthyl-aminobenzothiazole actif **78** ne s'est pas avéré cytotoxique. La présence du groupement méthyle sur l'azote du lactame est ainsi favorable pour l'activité biologique des dérivés aminobenzothiazoles.



	Huh7	Caco2	MDA	HCT116	PC3	NCI	HaCat	Fibroblastes	logP
<b>86</b>	n.d.(121)	n.d.(64)	n.d.(97)	n.d.(84)	n.d.(105)	n.d.(83)	n.d.(86)	n.d.(100)	5.3 <sup>a</sup>
<b>87</b>	>25(71)	16 (40)	>25(105)	>25(64)	>25(80)	14 (47)	<b>3</b> (67)	>25(100)	5.2 <sup>a</sup>
<b>88</b>	n.d.(130)	n.d.(71)	n.d.(108)	n.d.(91)	n.d.(78)	n.d.(90)	n.d.(95)	n.d.(100)	3.3 <sup>a</sup>
<b>85</b>	9 (5)	19 (42)	26 (47)	17 (36)	18 (9)	11 (9)	55 (54)	60 (100)	6,1 <sup>a</sup>
Roscovitine	36 (18)	25 (2)	25 (20)	19 (3)	20 (20)	50 (3)	26 (15)	27 (40)	3,2
Taxol	0,008(31)	0,005(35)	0,09(42)	<0,001(5)	<0,001(42)	0,02(63)	0,001(32)	<0,001(66)	4,0

Tableau 24 : IC<sub>50</sub> en  $\mu\text{M}$  et pourcentage de cellules résiduelles à 25  $\mu\text{M}$  entre parenthèse ;  
<sup>a</sup> : logP théorique calculé par ChemBioDrawUltra ; n.d. : non déterminée.

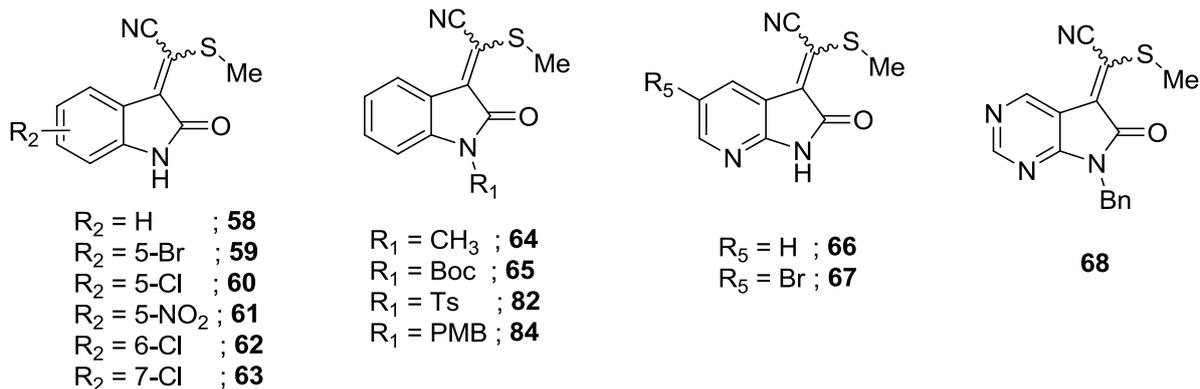
Le calcul théorique des logP et la mesure des points de fusion ont permis d'obtenir un aperçu des propriétés pharmacocinétiques de ces dérivés amino-acrylonitriles. Calculés de la même manière que précédemment, les logP théoriques des aminobenzothiazoles actifs **78**, **87** et aminocoumarine **81** sont élevés compris entre 3.7 et 5.2. Combinés à des points de fusion de 215, 208 et 238°C, la solubilité théorique de ces composés obtenue par l'intermédiaire de l'équation GSE est comprise entre 3 et 4  $\mu\text{M}$  ( $-6.4 < \log S < -5.4$ ) révélant de médiocres propriétés pharmacologiques à confirmer expérimentalement.

## iv. Série thiométhyl-acrylonitrile

Les dérivés thiométhyl-acrylonitriles obtenus par alkylation des dérivés mercapto sont des intermédiaires importants pour la synthèse de nos composés cyanés amino-acrylonitriles. En plus de l'intérêt qu'ils présentent en synthèse, l'activité biologique de ces synthons a également été évaluée sur différentes kinases et lignées de cellules cancéreuses. Au total ce sont 14 dérivés thiométhyl-acrylonitriles qui ont été testés. Ils sont constitués de différents squelettes aromatiques 7-aza-, 5,7-diazaindolin-2-one diversement substitués. Les dérivés thioéther-indolin-2-one présentent divers substituants électroattracteurs sur les positions 5 (Cl, Br, NO<sub>2</sub>) 6 et 7 (Cl) et groupements protecteurs sur l'azote du lactame (Me, Boc, Ts, Bn, PMB).

### 1. Mesure de l'activité inhibitrice de kinases

Les thiométhyl-oxindoles **58** - **65**, **82**, **84** 7-aza-oxindoles **66**, **67** et 5,7-diaza-oxindole **68** présentent des IC<sub>50</sub> supérieures à 10 µM et ne sont pas actifs sur les kinases CDK5, CK1 et GSK3 (Tableau 25).

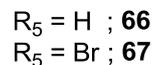
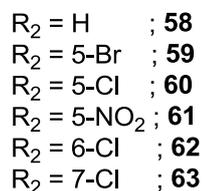
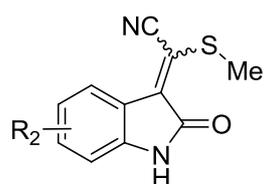


	CDK5	CK1	GSK3		CDK5	CK1	GSK3
<b>58</b>	> 10	> 10	> 10	<b>65</b>	> 10	> 10	> 10
<b>59</b>	> 10	> 10	> 10	<b>82</b>	> 10	> 10	> 10
<b>60</b>	> 10	> 10	> 10	<b>84 (E)</b>	> 10	> 10	> 10
<b>61</b>	> 10	> 10	> 10	<b>84 (Z)</b>	> 10	> 10	> 10
<b>62</b>	> 10	> 10	> 10	<b>66</b>	> 10	> 10	> 10
<b>63</b>	> 10	> 10	> 10	<b>67</b>	> 10	> 10	> 10
<b>64</b>	> 10	> 10	> 10	<b>68</b>	> 10	> 10	> 10

Tableau 25 : IC50 en  $\mu\text{M}$ .

## 2. Tests cellulaires

A une dose unique de 25  $\mu\text{M}$ , le screening sur les 7 lignées cellulaires a révélé la cytotoxicité des thioéther-3-alcényl-oxindoles **58** – **63**, **66** et **67** sur l'ensemble des lignées (Tableau 26). Ces dérivés thiométhyles non protégés sur l'azote du lactame ont dans l'ensemble montré une forte activité cytotoxique à 25  $\mu\text{M}$  avec un faible pourcentage de cellules résiduelles sans affecter les fibroblastes. Le thioéther non substitué **58** présente des IC50 intéressantes de 3  $\mu\text{M}$  sur les lignées Huh7, Caco2 et NCI. Les dérivés **59**, **60**, **61** et **67** substitués en position 5 sont moins actifs avec des IC50 de l'ordre de 10  $\mu\text{M}$  sur les 7 lignées cancéreuses. L'introduction d'un atome de chlore en position 6 **62** ou d'un azote en position 7 **66** semble conférer une sélectivité à ces composés pour la lignée Caco2. En effet, ils présentent des activités significatives uniquement sur cette lignée avec des IC50 respectives de 6 et 5  $\mu\text{M}$ . Le thioéther substitué par un atome de chlore en position 7 **63** est nettement moins actif sur l'ensemble des lignées avec des IC50 supérieures à 15  $\mu\text{M}$ . Il semblerait que l'introduction de substituants électroattracteurs sur les positions 5, 6 et 7 et d'un atome d'azote sur la position 7 est défavorable à l'activité des composés de cette série sur les lignées Huh7, Caco2 et NCI.



	Huh7	Caco2	MDA	HCT116	PC3	NCI	HaCat	Fibroblastes	logP
<b>58</b>	3 (35)	3 (30)	28 (54)	26 (46)	35 (43)	3 (40)	8 (59)	> 25 (76)	1,1 <sup>a</sup>
<b>59</b>	11 (1)	9 (0)	9 (2)	9 (1)	10 (14)	9 (1)	9 (8)	> 25 (70)	2,2 <sup>a</sup>
<b>60</b>	10 (1)	10 (1)	14 (3)	9 (1)	9 (6)	10 (3)	11 (6)	39 (64)	2,1 <sup>a</sup>
<b>61</b>	10 (2)	10 (1)	10 (2)	10 (1)	10 (14)	10 (1)	9 (5)	38 (55)	1,4 <sup>a</sup>
<b>62</b>	21 (37)	6 (66)	> 25 (111)	18 (74)	20 (51)	30 (64)	34 (73)	29 (100)	2,1 <sup>a</sup>
<b>63</b>	15 (25)	18 (70)	22 (81)	20 (69)	18 (41)	23 (68)	24 (77)	25 (100)	2,1 <sup>a</sup>
<b>66</b>	11 (3)	5 (12)	13 (27)	9 (7)	11 (17)	10 (21)	10 (19)	18 (100)	0,4 <sup>a</sup>
<b>67</b>	9 (5)	9 (2)	10 (3)	10 (1)	10 (3)	9 (2)	9 (37)	19 (68)	1,4 <sup>a</sup>
Roscovitine	36 (18)	25 (2)	25 (20)	19 (3)	20 (20)	50 (3)	26 (15)	27 (40)	3,2
Taxol	0,008(31)	0,005(35)	0,09(42)	<0,001(5)	<0,001(42)	0,02(63)	0,001(32)	<0,001(66)	4,0

Tableau 26 : IC<sub>50</sub> en  $\mu\text{M}$  et pourcentage de cellules résiduelles à 25  $\mu\text{M}$  entre parenthèse ;  
<sup>a</sup> : logP théorique calculé par ChemBioDrawUltra.

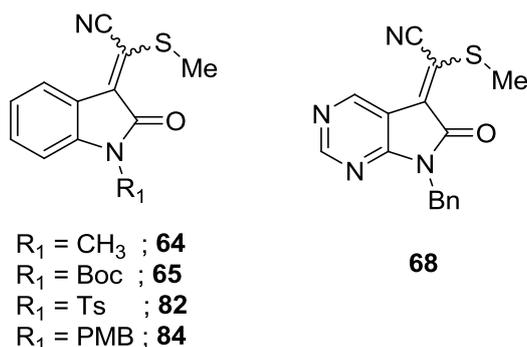
Des modulations ont également été réalisées sur l'azote du lactame avec l'introduction de différents groupements alkyles.

L'introduction d'un groupement méthyle inactive le composé **64** qui ne présente pas d'activités cytotoxiques significatives.

Les thioéthers protégés par un groupement Boc **65** et tosylole **82** sont cytotoxiques à 25  $\mu\text{M}$  mais avec des IC<sub>50</sub> élevées d'environ 10  $\mu\text{M}$  sur toutes les lignées cellulaires. Les deux stéréoisomères (*E*) et (*Z*) du thioéther **84** protégés avec un groupement *p*-méthoxybenzyle présentent de meilleures activités cytotoxique avec des IC<sub>50</sub> comprises entre 2 et 8  $\mu\text{M}$ . Une différence d'activité est également observée entre les deux isomères. L'isomère *Z* présente en

effet des activités sensiblement inférieures à l'isomère (*E*) sur les lignées Huh7, Caco2, HCT116, PC3, NCI et HaCat. Ce stéréoisomère (*Z*) du dérivé thiométhyle **84** est également le composé le plus actif de la série des thioéthers avec des IC50 de 2 µM sur les lignées Huh7 et HaCat et 3 µM sur Caco2 et HCT116 (Tableau 27). L'introduction d'un groupements volumineux tel que le *p*-méthoxybenzyle n'est pas défavorable pour l'activité des thioéthers : l'activité du dérivé thioéther protégé par un *p*-méthoxybenzyle **84** est sensiblement équivalente au dérivé non protégé **58**.

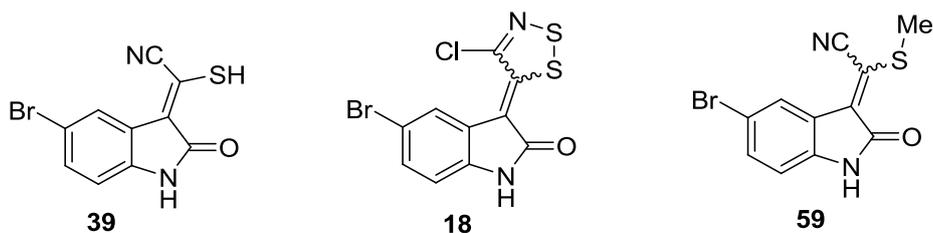
En série 5,7-diazaoxindole, le thioéther protégé par un groupement benzyle **68** s'est également avéré cytotoxique avec des IC50 intéressantes comprises entre 3 et 6 µM sur les lignées Huh7, MDA HCT116, PC3 et NCI (Tableau 27).



	Huh7	Caco2	MDA	HCT116	PC3	NCI	HaCat	Fibroblastes	logP
<b>64</b>	76	69	68	68	83	82	80	86	1,7 <sup>a</sup>
<b>65</b>	11 (3)	11 (7)	13 (37)	10 (10)	11 (6)	9 (6)	11 (22)	21 (100)	3,3 <sup>a</sup>
<b>82</b>	9 (4)	10 (16)	14 (13)	9 (1)	9 (19)	10 (5)	11 (4)	11 (100)	2,4 <sup>a</sup>
<b>84 (E)</b>	5 (29)	6 (18)	6 (22)	5 (8)	8 (16)	8 (30)	5 (11)	7 (100)	3,0 <sup>a</sup>
<b>84 (Z)</b>	<b>2</b> (48)	<b>3</b> (18)	7 (36)	<b>3</b> (6)	6 (21)	6 (33)	<b>2</b> (12)	5 (100)	3,0 <sup>a</sup>
<b>68</b>	6 (4)	15 (2)	6 (9)	<b>3</b> (2)	5 (23)	4 (2)	8 (7)	8 (100)	0,6 <sup>a</sup>
Roscovitine	36 (18)	25 (2)	25 (20)	19 (3)	20 (20)	50 (3)	26 (15)	27 (40)	3,2
Taxol	0,008(31)	0,005(35)	0,09(42)	<0,001(5)	<0,001(42)	0,02(63)	0,001(32)	<0,001(66)	4,0

Tableau 27 : IC<sub>50</sub> en  $\mu\text{M}$  et pourcentage de cellules résiduelles à 25  $\mu\text{M}$  entre parenthèse ; <sup>a</sup> : logP théorique calculé par ChemBioDrawUltra.

La conversion des mercapto-acrylonitriles en thiométhyl-acrylonitriles a permis d'identifier une nouvelle série de composés à activités antiprolifératives. Précédemment, nous avons montré que les mercapto-acrylonitriles sont inactifs sur les lignées de cellules cancéreuses. L'alkylation de ces dérivés mercapto avec un groupement méthyle confère à ces composés un bon pouvoir cytotoxique sur ces lignées cellulaires. Bien que moins prononcée, cette activité est retrouvée chez les dithiazoles. La différence d'activité pourrait en partie être expliquée par de moins bonnes propriétés pharmacologiques des dithiazoles qui présentent des logP supérieurs aux dérivés thioéthers. A titre d'exemple, le dithiazolo-5-bromo-indolin-2-one **18** présente un logP de 4.3 contre 2.2 pour le thioéther **59**. Bien qu'elle ne soit pas encore connue, l'affinité de ces composés pour leur cible cellulaire est bien entendu à prendre en compte pour expliquer ces différences d'activité. La comparaison des activités cytotoxiques de trois dérivés souffrés bromé en position 5 mercapto **39**, dithiazole **18** et thioéther **59** représentatifs de ces résultats est présentée ci-dessous (Tableau 28).

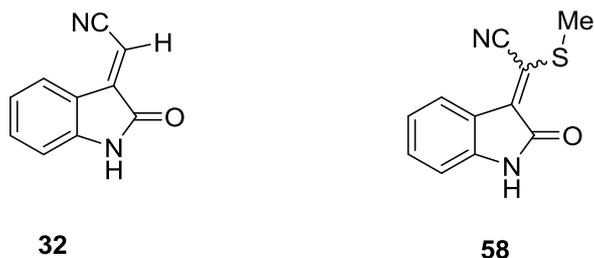


	Huh7	Caco2	MDA	HCT116	PC3	NCI	HaCat	Fibroblastes	logP
<b>39</b>	(147)	(91)	(107)	(111)	(92)	(89)	(101)	(100)	2,5 <sup>b</sup>
<b>18</b>	20 (28)	10 (21)	15 (11)	20 (42)	20 (48)	12 (60)	9 (72)	>25 (99)	4,3 <sup>a</sup> /4,3 <sup>b</sup>
<b>59</b>	11 (1)	9 (0)	9 (2)	9 (1)	10 (14)	9 (1)	9 (8)	> 25 (70)	2,2 <sup>b</sup>

Tableau 28 : IC<sub>50</sub> en  $\mu\text{M}$  et pourcentage de cellules résiduelles à 25  $\mu\text{M}$  entre parenthèse.

<sup>a</sup> : logP déterminé par UPLC/MS ; <sup>b</sup> : logP théorique calculé par ChemBioDrawUltra.

A titre de comparaison, l'acrylonitrile **32** n'a pas montré d'activités antiprolifératives contrairement au dérivé thioéther correspondant **58** (Tableau 29).



	Huh7	Caco2	MDA	HCT116	PC3	NCI	HaCat	Fibroblastes	logP <sup>a</sup>
<b>32</b>	79	77	73	89	93	97	86	106	0.3
<b>58</b>	3 (35)	3 (30)	28 (54)	26 (46)	35 (43)	3 (40)	8 (59)	> 25 (76)	1,1

Tableau 29 : IC<sub>50</sub> en  $\mu\text{M}$  et pourcentage de cellules résiduelles à 25  $\mu\text{M}$  entre parenthèse.

<sup>a</sup> : logP théorique calculé par ChemBioDrawUltra.

A notre connaissance, l'activité antiproliférative de dérivés thioéther-3-alcényl-oxindoles n'avait jusque là pas été rapportée.

## Conclusion

Les évaluations biologiques des différentes séries de 3-alcényl-oxindoles que nous avons synthétisées ont permis d'identifier plusieurs composés biologiquement actifs.

Les évaluations sur kinases ont permis d'identifier trois composés avec des activités inhibitrices intéressantes. Ainsi, les deux dithiazoles **18** et **20** ont montré un pouvoir inhibiteur sur la kinase DYRK1A avec des IC<sub>50</sub> de 1.1 et 0.8  $\mu\text{M}$ . Il nous manque cependant les

données concernant l'activité des autres composés de cette série sur cette kinase pour confirmer le pouvoir inhibiteur des dérivés dithiazoles et évaluer l'influence des substituants sur le noyau aromatique. Le caractère lipophile des deux inhibiteurs a été déterminé révélant des logP élevés. Les médiocres propriétés pharmacocinétiques pourraient ainsi limiter leurs activités sur les lignées cellulaires. En série mercapto-acrylonitrile, le composé **51** s'est avéré actif avec une IC<sub>50</sub> de 0.6 μM sur la kinase CK1 (Figure 59).

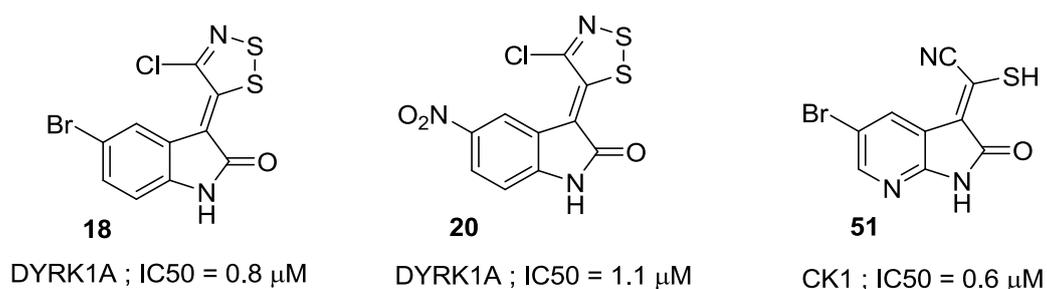


Figure 59

En dehors de la série mercapto-acrylonitrile, nos dérivés souffrés 3-alcényl-oxindoles sont cytotoxiques pour les lignées de cellules cancéreuses Huh7, Caco2, MDA, HCT116, PC3, NCI et HaCat. Sur ces lignées, les composés dithiazolo sont légèrement cytotoxique avec des IC<sub>50</sub> supérieures à 8 μM. Les dithiazoles 5-Br-oxindole **18**, 5-Cl-oxindole **19** et 4-chloro-5,7-diazaoxindole **29** ont montré les meilleurs activités avec des IC<sub>50</sub> respectives de 9 μM sur HaCat, 8 μM sur HCT116 et 8 μM sur NCI (Figure 60).

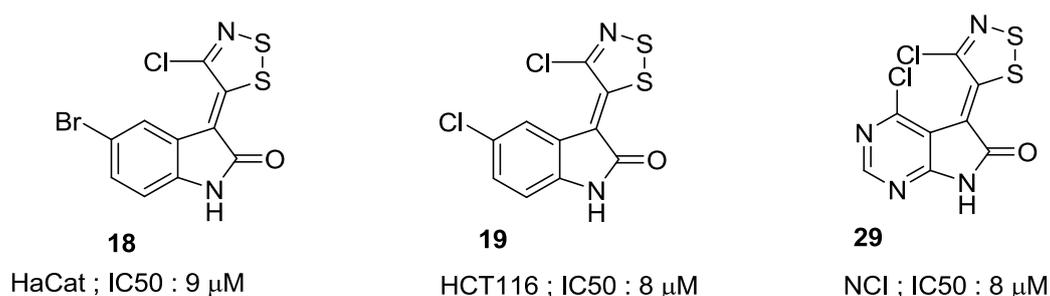
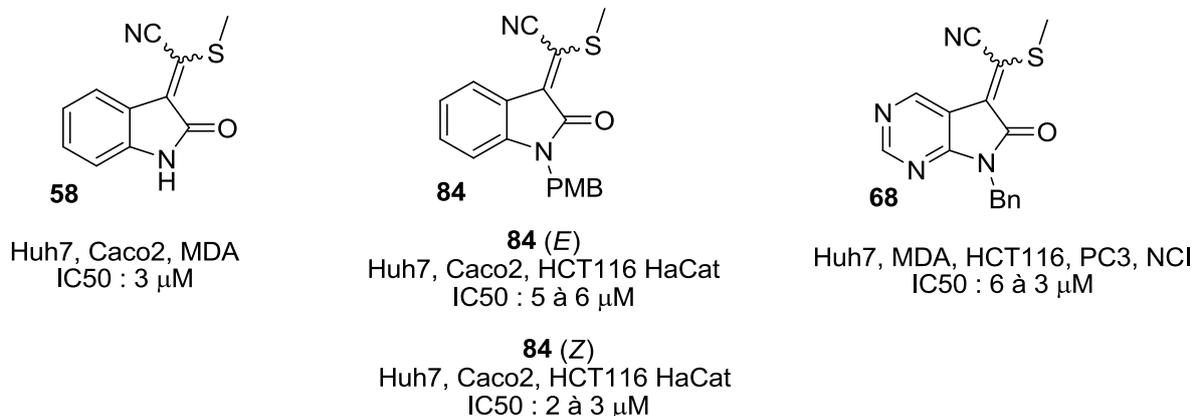


Figure 60

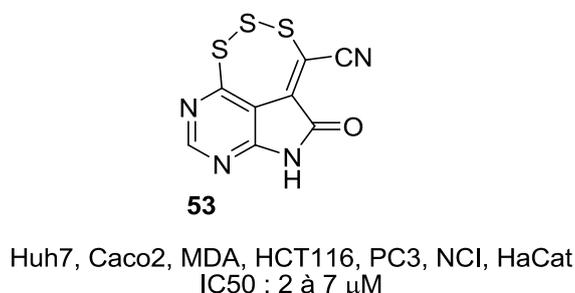
Les dérivés thiométhyles ont dans l'ensemble montrés des activités cytotoxiques intéressantes de l'ordre du micromolaire. Les composés les plus actifs sont le thioéther nu non protégé **58**, son analogue protégé par un groupement *p*-méthoxybenzyle sur le lactame **84** et le 1-benzyl-5,7-diazaindolin-2-one **68** dont les meilleures IC<sub>50</sub> sont comprises entre 2 et 3 μM. La comparaison des isomères (*E*) et (*Z*) du composé **84** révèle que le stéréoisomère *Z* est

sensiblement plus actif (Figure 61). L'introduction de divers substituents électroattracteurs sur les positions 5, 6 et 7 du noyau aromatique n'est pas favorable à l'activité des composés de cette série. En revanche, l'introduction de groupements protecteurs volumineux tels que le benzyle ou le *p*-méthoxybenzyle ainsi que deux atomes d'azote sur les position 5 et 7 conservent l'activité cytotoxique de ces thioéthers.



*Figure 61*

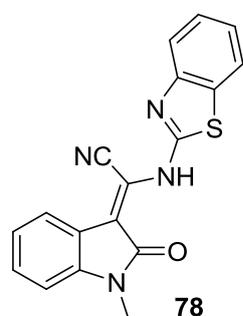
Un autre de nos dérivé soufré, le 5,7-diazaoxindole avec un cycle additionnel trithiazépine **53**, s'est également avéré actif sur toutes les lignées cellulaires avec des IC50 comprises entre 2 et 7  $\mu$ M (Figure 62).



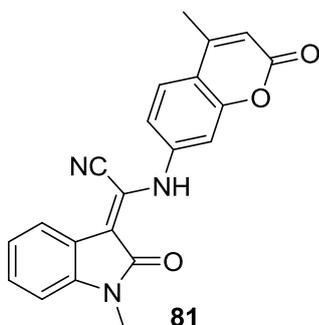
*Figure 62*

Parmi les différents amino-acrylonitriles testés, les aminobenzothiazole **78** et aminocoumarine **81** protégés par un méthyle sur le lactame ont montré des activités cytotoxiques intéressantes. L'aminobenzothiazole **78** est cytotoxique pour les lignées Caco2 et NCI avec des IC50 de 1  $\mu$ M. L'aminocoumarine **81** est actif sur les lignées Huh7, Caco2, MDA, HCT116 et HaCat avec des IC50 compris entre 3 et 6  $\mu$ M (Figure 63). Les modulations effectuées sur le substituant de l'azote du lactame ont révélé que les groupements plus volumineux tels que le Boc, le benzyle et le *p*-méthoxybenzyle sont défavorables pour l'activité des dérivés

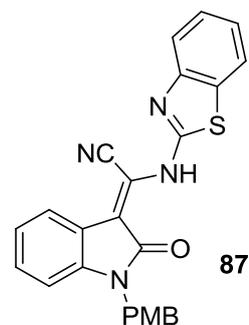
aminobenzothiazoles sur ces lignées. En revanche, l'introduction du groupement *p*-méthoxybenzyle est favorable pour l'activité de l'aminobenzothiazole **87** sur la lignée HaCat qui présente un IC<sub>50</sub> de 3 μM (Figure 63). Alors que la majorité des 3-alcényl-indolin-2-ones à activité antiproliférative est non protégée sur le lactame, notre aminobenzothiazole non protégé **88** est totalement inactif sur ces lignées cellulaires.



Caco2, NCI  
IC<sub>50</sub> : 1 μM



Huh7, Caco2, MDA, HCT116, HaCat  
IC<sub>50</sub> : 3 - 6 μM



HaCat  
IC<sub>50</sub> : 3 μM

Figure 63

# CONCLUSION GENERALE

L'objectif de ces travaux était de concevoir de nouveaux composés hétérocycliques, dérivés de 3-alcényl-oxindoles, potentiellement inhibiteurs de kinases (CDK5, CK1, CLK1, GSK3 et DYRK1A) impliquées dans les pathologies neurodégénératives et les cancers.

Dans un premier temps, afin d'accéder à un large panel de nouveaux 3-alcényl-indolin-2-ones, nous avons développé une voie de synthèse originale permettant diverses fonctionnalisations de l'alcène par des groupements cyanés, soufrés et amines et modulations de la partie aromatique par introduction de substituants électroattracteurs et d'atomes d'azote. Les intermédiaires clés de la synthèse de nouveaux 3-ylidène-oxindoles, les dérivés dithiazolo-ylidène-oxindoles, ont été obtenus par l'intermédiaire de la chimie du sel d'Appel. Bien connus avec les amines aromatiques, nous avons montré que le chlorure de 4,5-dichloro-1,2,3-dithiazolium est également réactif avec le méthylène actif des dérivés d'oxindole et conduit aux dérivés dithiazoles avec d'excellents rendements et de manière stéréosélective. En fonction de la nature du réactif utilisé pour réaliser l'ouverture de ce cycle dithiazole, ces réactions mènent à de nouveaux 3-alcényl-indolin-2-ones fonctionnalisés par des groupements acrylonitriles, mercapto-acrylonitriles et amino-acrylonitriles (Schéma 89).

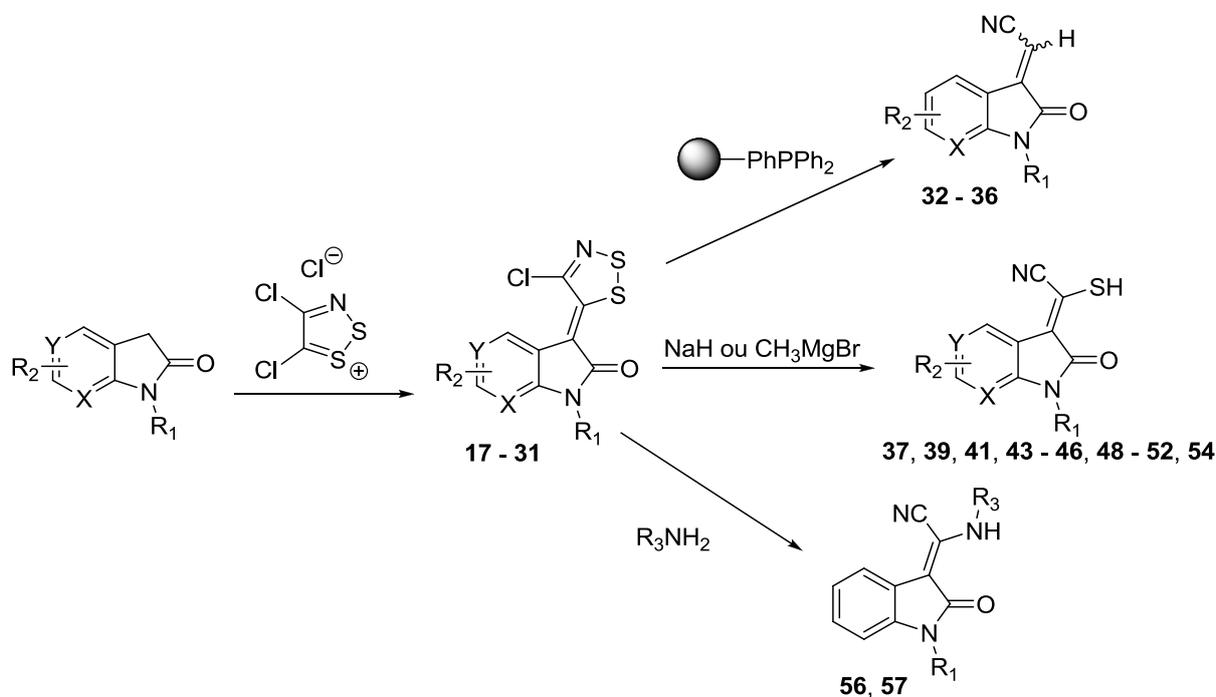
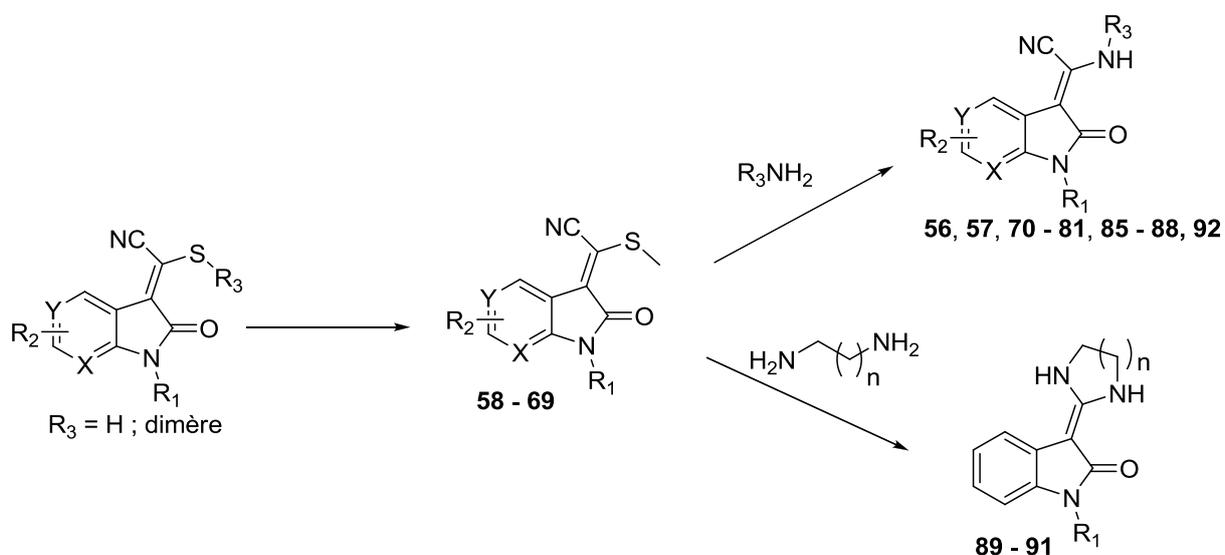


Schéma 89

Sur le modèle d'inhibiteurs de kinases de type amino-3-alcényl-oxindole tel que le BIBF 1120 et l'indirubine nous avons souhaité introduire diverses amines sur l'alcène exocyclique de nos composés. Afin d'accéder plus efficacement à ce type de molécules, les dérivés mercapto-acrylonitriles ont été convertis en dérivés thiométhyl-acrylonitriles à partir desquels les réactions de substitutions par des amines aliphatiques, aromatiques et diamines ont été réalisées. Ces réactions mènent aux nouveaux dérivés amino-acrylonitriles attendus exceptés pour les diamines aliphatiques avec lesquelles la double substitution du thioéther et du nitrile est observée (Schéma 90).



Dans cette première partie concernant la synthèse de nouveaux 3-alcényl-indolin-2-ones par l'intermédiaire de la chimie du sel d'Appel, 70 composés ont été préparés. Ces dérivés présentent des squelettes aromatiques de type oxindole, azaoxindole et diazaoxindole fonctionnalisés en C3 par des groupements dithiazolo-ylidène, acrylonitrile, mercapto-acrylonitrile, thiométhyl-acrylonitriles et amino-acrylonitriles. Dans le cadre de la recherche de nouveaux inhibiteurs de kinases, ces composés ont fait l'objet d'évaluations biologiques sur les kinases CDK5, CK1, CLK1, DYRK1A et GSK3. Ces tests ont permis de dégager deux dithiazolo-ylidènes (**18** et **20**) actifs sur la kinase DYRK1A avec des activités micromolaire et submicromolaire (Figure 64). Des évaluations supplémentaires des autres composés de cette série sont toutefois nécessaires pour permettre de dégager des relations structure-activité relatives aux pharmacomodulations effectuées sur le squelette oxindole de ces dérivés. Un dérivé mercapto-acrylonitrile, le 5-bromo-azaoxindole **51**, a également montré une activité

inhibitrice de kinase notamment sur CK1 sur la quelle il présente une IC50 submicromolaire (Figure 64). De cette série mercapto-acrylonitrile, il est l'unique composé actif.

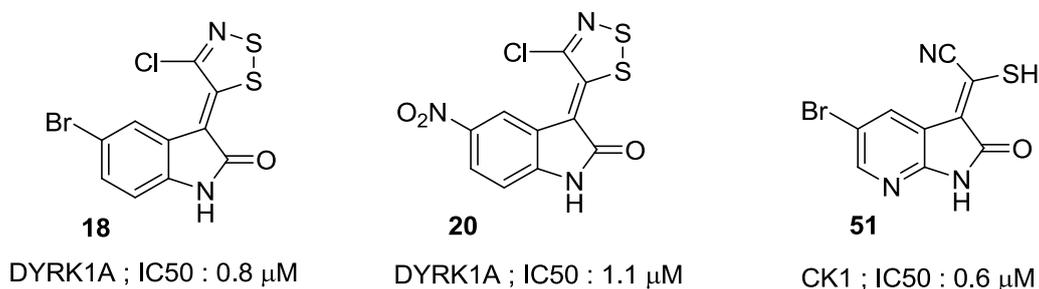


Figure 64

L'activité cytotoxique de ces nouveaux 3-alcényl-oxindoles a été évaluée sur plusieurs lignées de cellules cancéreuses. Alors que la série des dérivés mercapto-acrylonitriles s'est avérée inactive, les dérivés souffrés dithiazoles et thiométhyles ont montré des activités cytotoxiques de l'ordre du micromolaire. La comparaison entre ces deux séries révèle des activités plus prononcées des dérivés thioéthers avec notamment les composés **58**, **84** et **68** qui présentent des IC50 de 2 à 6  $\mu$ M contre des IC50 supérieures à 8  $\mu$ M pour les dithiazoles les plus actifs **18**, **19** et **29** (Tableau 30). L'ouverture du cycle dithiazole du dérivé **29** a conduit à un nouveau composé avec un cycle trithiazépine accolé à l'alcényl-5,7-diazaoxindole **53**. Cet autre dérivé souffré est également cytotoxique pour les lignées de cellules cancéreuses avec des activités comprises entre 2 et 7  $\mu$ M (Tableau 30). Ces évaluations ont ainsi permis de dégager une nouvelle classe de 3-alcényl-oxindoles cytotoxiques avec des IC50 de l'ordre du micromolaire lorsque le soufre porté par l'alcène est sous forme de thioéther (thiométhyle) ou inclus dans un cycle (dithiazole ou trithiazépine). Quant au squelette aromatique, l'introduction d'atomes d'azote sur les positions 5 et/ou 7 n'est pas défavorable à l'activité cytotoxique de ces composés mais n'a pas permis d'améliorer significativement l'activité de ceux-ci.

	Huh7	Caco2	MDA	HCT116	PC3	NCI	HaCat	Fibroblaste
<b>18</b>	20	10	15	20	20	12	9	> 25
<b>19</b>	> 25	31	15	8	19	> 25	> 25	14
<b>29</b>	15	14	15	10	15	8	22	> 25
<b>58</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	28	26	35	<b>3</b>	8	> 25
<b>84 (E)</b>	5	6	6	5	8	8	5	7
<b>84 (Z)</b>	2	3	7	3	6	6	2	5
<b>68</b>	6	15	6	3	5	4	8	8
<b>53</b>	4	7	6	2	5	4	4	5

Tableau 30 : IC50 en  $\mu\text{M}$  des dérivés 3-alcényl-oxindoles souffrés.

Les 3-alcényl-oxindoles fonctionnalisés par des amines aromatiques tels que l'aminobenzothiazole **78** et l'aminocoumarine **81** protégés par un méthyle sur le lactame ont montré des activités cytotoxiques comprises entre 1 et 3  $\mu\text{M}$ . L'introduction du groupement *p*-méthoxybenzyle est favorable pour l'activité de l'aminobenzothiazole **87** sur la lignée HaCat qui présente une IC50 de 3  $\mu\text{M}$  (Figure 65). Alors que la majorité des 3-alcényl-indolin-2-ones à activité antiproliférative est non protégée sur le lactame, notre aminobenzothiazole non protégé **88** est totalement inactif sur ces lignées cellulaires.

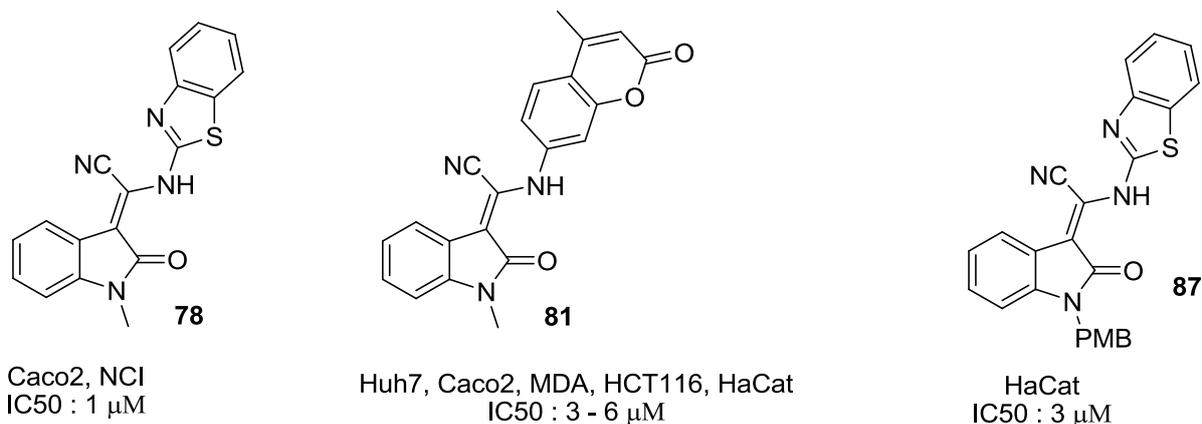


Figure 65

Dans un second temps, nous avons synthétisé de nouveaux indigoïdes. Dans la continuité des travaux réalisés précédemment au laboratoire sur la pharmacomodulation autour de l'indirubine par les docteurs Anne Beauchard et Hélène Laborie nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux indirubinoïdes azotés sur les positions 5 et 7 ou sur la position 6.

Les dérivés d'indirubine étant connus pour leur toxicité sur le système gastrique nous avons également préparé de nouveaux isoindigoïdes. Dans la perspective de dégager des relations structure activité sur cette famille de composés, des atomes d'azote ont été introduits sur les positions 5, 6 et/ou 7.

L'accès à ces nouveaux indigoïdes repose sur la synthèse de précurseurs dérivés d'oxindole, d'isatine et d'indoxyacétate par des réactions d'oxydations de 7-azaindole, 6-azaindole et de 5,7-diazaindole. Les conditions classiques d'oxydation d'indoles en isatine n'étant pas transposable à la série 5,7-diazaindole, une autre voie d'accès aux 5,7-diazaisatines a été développée par l'intermédiaire de la chimie du sel d'Appel. Le dérivé 1-benzyl-5,7-diazaisatine a été synthétisé par coupure oxydante du dithiazolo-ylidène-5,7-diazaoxindole. Le condensation entre les synthons oxindoles et isatines mènent aux isoindigoïdes et entre les synthons isatines et indoxyacétate mènent aux indirubinoïdes.

Les dérivés d'isoindigos **122** et **125** azotés sur les positions 5 et 7 ont montré de légères activités sur les kinases GSK3, CLK1 avec des IC50 de l'ordre du micromolaire (Figure 66). Les pharmacomodulations effectuées lors de cette thèse autour de ces dérivés d'isoindigos n'ont ainsi pas permis d'identifier de meilleurs inhibiteurs des kinases kinases CDK5, CK1, CLK1, GSK3 et DYRK1A. Ces isoindigoïdes sont également faiblement actifs l'isoforme  $\alpha$  de Pi3k. Le pouvoir inhibiteur du synthon diazaoxindole **11** étant plus important que celui des isoindigos correspondant sur Pi3k $\alpha$  permet de conclure que la formation de l'isoindigo est défavorable pour l'activité des composés de la série 5,7-diazaoxindole sur cette kinase.

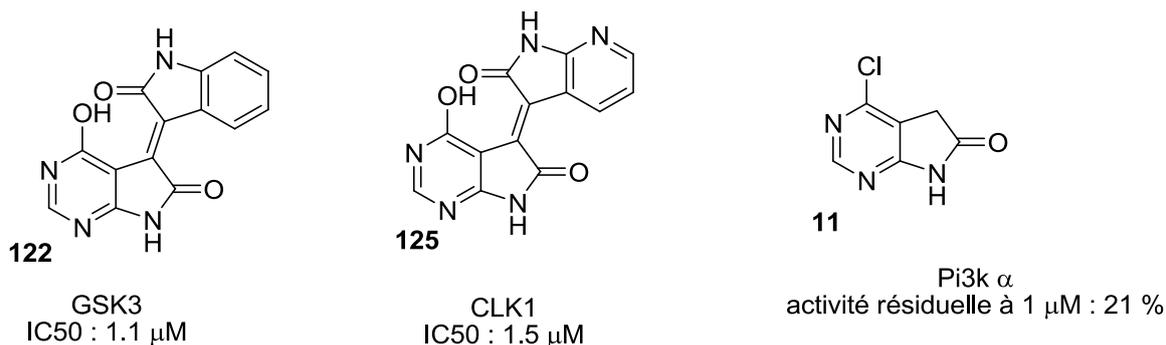


Figure 66: activité inhibitrice des 5,7-diazaoxindoles **122**, **125** et **11**.

Les évaluations sur les lignées cellulaires ont révélé une sélectivité des 7-azaisoindigo **117** et 7-bromo-6-azaisoindigos **120** et **121** pour la lignée Caco2 avec des IC50 modérées respectives de 4, 10 et 10  $\mu$ M (Figure 67). La mesure de marqueurs du cycle cellulaire montre que ces

composé induisent un arrêt du cycle cellulaire en phase S.

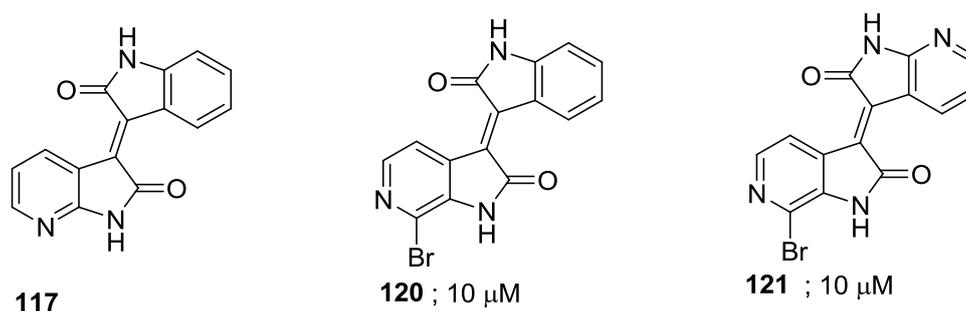


Figure 67: IC<sub>50</sub> des isoindigoïdes 117, 120 et 121 sur Caco2.

Dans le contexte de recherche de nouveau composés à activité potentiellement antineurodégénérative, nos composés 3-alcényl-oxindoles préparés par nos soins non cytotoxiques seront également évalués quant à leur pouvoir inhibiteur de l'enzyme acétylcholinestérase (AChE) humaine. Ces évaluations seront réalisées par l'équipe du Pr P. DALLEMAGNE du laboratoire CERMN de l'université de Caen.

Dans la continuité de ces travaux de thèse sur la recherche de nouveaux composés inhibiteurs de kinase impliquées dans les pathologies neurodégénératives et dans le cadre de cette collaboration en vue d'identifier de nouveaux inhibiteurs d'AChE nous allons préparer de nouveaux dérivés de type pyrroloindole, pyrroloazaindole et pyrrolodiazaindole (Schéma 91). Ces mimes d'alcaloïdes marins de la famille des flustramines seront préparés en trois étapes au départ des dérivés dithiazolo-ylidènes. Les synthèses sont actuellement en cours pour introduire un groupement fonctionnel d'intérêt en position 3a de ces dérivés.

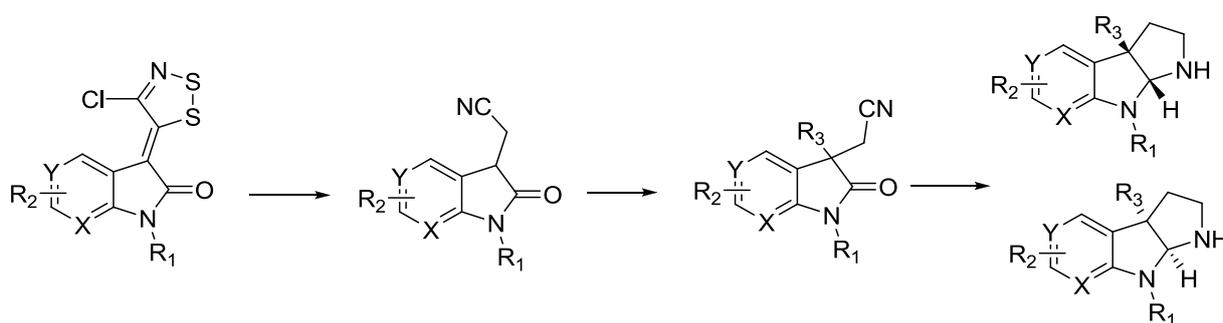


Schéma 91

# **Partie expérimentale**

## METHODES GENERALES

L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince analytique, sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0,2 mm). La révélation est réalisée sous lampe ultraviolet à 254 nm (UV). Les chromatographies sur colonne de silice sont réalisées sous pression d'air comprimée sur gel de silice Merck 60 (63 - 200  $\mu\text{m}$  ; 70-230 mesh ou 40 - 63  $\mu\text{m}$  ; 230 - 400 mesh) ou par un système de chromatographie automatisé Serlabo CombiFlash Rf200i avec des cartouches de silice RediSep de différents volumes (4, 12, 24, 40 g) et de différentes finesses de silice (20 - 40  $\mu\text{m}$  ; 400 - 632 mesh ou 35 - 70  $\mu\text{m}$  ; 230 - 400 mesh).

Les points de fusion, exprimés en degrés Celsius ( $^{\circ}\text{C}$ ), sont mesurés à l'aide d'un appareil à mesure de point de fusion numérique Stuart melting point SMP3.

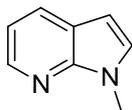
Les spectres infrarouge sont mesurés sur un appareil Perkin-Elmer Spectrum 100 IRTF. Les nombres d'onde d'absorption ( $\nu$ ) sont données en  $\text{cm}^{-1}$ .

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du proton et du carbone sont effectués sur un appareil Jéol à 400 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par millions (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. Les constantes de couplage ( $J$ ) sont exprimées en Hertz (Hz).

Les spectres de masse ont été réalisés à Rennes au Centre Régional de Mesure Physique de l'Ouest sur un spectromètre de masse Waters Q-Tof 2 et au Centre Commun d'Analyse de l'université de La Rochelle sur un spectromètre Waters Q-Tof.

Les réactions d'ozonolyse sont réalisées à l'aide d'un générateur d'ozone Ozone Gnenrator BMT 802N. La solution à ozonolyser est préalablement dégazée avec un flux d'oxygène puis est ensuite introduit le flux d'ozone.

## 1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (**1**)<sup>307</sup>



$C_8H_8N_2$   
M = 132.16 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 84 %  
Huile

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de 7-azaindole (2 g ; 16.93 mmol) dans le DMF (5 mL) sont ajoutés l'hydrure de sodium à 60 % en suspension dans l'huile minérale (609 mg ; 25.36 mmol) puis en goutte à goutte l'iodométhane (1.5 mL ; 25.36 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 18 heures puis le milieu réactionnel est dilué dans l'eau (200 mL) et extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 50 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis concentrées sous vide. L'huile jaune obtenue est purifiée par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 2/8) conduisant au composé **1** (1.90 g ; 14.30 mmol ; 84 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 8.33 (*dd*, *J* = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 7.89 (*dd*, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.16 (*d*, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.04 (*dd*, *J* = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 6.44 (*d*, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.88 (*s*, 3H).

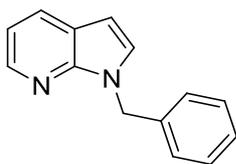
RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 147, 142, 129, 128, 120, 115, 99, 31.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 133.0760, trouvée 133.0755.

---

(307) Kannaboina, P.; Anilkumar, K.; Aravinda, S.; Vishwakarma, R. A.; Das, P. Direct C-2 Arylation of 7-Azaindoles: Chemoselective Access to Multiarylated Derivatives. *Org. Lett.* **2013**, *15* (22), 5718–5721.

## 1-Benzyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (**2**)<sup>308</sup>



$C_{14}H_{12}N_2$   
M = 208.26 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 78 %  
Huile

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de 7-azaindole (106 mg ; 0.90 mmol) dans le DMF (2 mL) est ajouté l'hydruure de sodium à 60 % en suspension dans l'huile (30.2 mg ; 1.26 mmol). Après 15 minutes sous agitation à température ambiante, le chlorure de benzyle (159.5 mg ; 1.26 mmol) est lentement ajouté et le mélange est agité à température ambiante pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est dilué dans l'eau (100 mL) et extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 10 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis concentrées sous vide. L'huile jaune obtenue est purifiée par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 2/8) conduisant au composé **2** (145 mg ; 0.70 mmol ; 78 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 8.35 (*dd*, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.93 (*dt*, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.33 – 7.25 (*m*, 3H), 7.23 – 7.17 (*m*, 3H), 7.09 (*dd*, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 6.49 (*d*, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.51 (*s*, 2H).

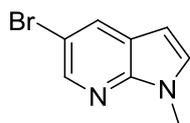
RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 147, 142, 137, 128, 128, 127, 127, 127, 120, 115, 100, 47.

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3120, 3060, 2916, 1961, 1873, 1716, 1658, 1592, 1492, 1434, 1349, 1314, 1253, 1183, 1120, 1075, 1031, 965, 890.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 209.1078, trouvée 209.1077.

(308) Hodgkinson, R. C.; Schulz, J.; Willis, M. C. Palladium-Catalysed Tandem Alkenyl- and Aryl-C–N Bond Formation: A Cascade N-Annulation Route to 1-Functionalised 7-Azaindoles. *Tetrahedron* **2009**, 65 (44), 8940–8949.

### 5-Bromo-1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (**3**)<sup>309</sup>



$C_8H_7BrN_2$   
 $M = 211.06 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 97 %  
Pf : 152°C  
Poudre blanche

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de 5-bromo-7-azaindole (1.97 g ; 10 mmol) dans le DMF (5 mL) sont ajoutés l'hydruide de sodium à 60% en suspension dans l'huile minérale puis en goutte à goutte l'iodométhane (1.86 mL ; 30 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure. Le milieu réactionnel est ensuite dilué dans l'eau (200 mL) et extrait avec de l'éther diéthylique (3 X 25 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur  $MgSO_4$ , filtrées puis condensées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/4) conduisant au composé **3** (2.05 mg ; 9.71 mmol ; 97 %).

RMN  $^1H$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.30 (*d*,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.12 (*d*,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.48 (*d*,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 6.46 (*d*,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 3.86 (*s*, 3H).

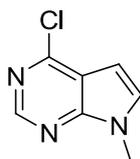
RMN  $^{13}C$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 147, 143, 132, 131, 123, 111, 99, 31.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_8H_7BrN_2$   $[M+H]^+$  210.9871, trouvée 210.9873.

---

(309) Guillard, J.; Larraya, C.; Viaud-Massuard, M.-C. Synthesis of New Melatonin Analogues from Dimers of Azaindole and Indole by Use of Suzuki Homocoupling. *Heterocycles* **2003**, 60 (4), 865.

4-Chloro-7-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**4**)<sup>310</sup>



$C_7H_6ClN_3$   
M = 167.59 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 63 %  
Pf : 127.1°C  
Poudre blanche

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de 6-chloro-7-déazapurine (1 g ; 6.51 mmol) dans le DMF (4 mL) sont ajoutés l'hydruide de sodium à 60 % en suspension dans l'huile (468 mg ; 19.53 mmol) puis en goutte à goutte l'iodométhane (1.3 mL ; 19.53 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 16 heures puis le milieu réactionnel est dilué dans l'eau (200 mL) et extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 75 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis condensées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/3) conduisant au composé **4** (686 mg ; 4.10 mmol ; 63 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 8.66 (s, 1H), 7.23 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 6.61 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 172, 165, 157, 152, 114, 32, 25.

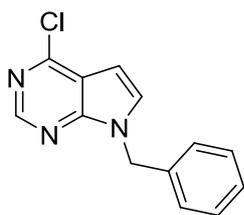
$\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3105, 2922, 1590, 1543, 1515, 1507, 1462, 1428, 1408, 1350, 1236, 1162, 1145, 925, 849.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 168.0328, trouvée 168.0330.

---

(310) Axten, J. M.; Medina, J. R.; Feng, Y.; Shu, A.; Romeril, S. P.; Grant, S. W.; Li, W. H. H.; Heerding, D. A.; Minthorn, E.; Mencken, T.; Atkins, C.; Liu, Q.; Rabindran, S.; Kumar, R.; Hong, X.; Goetz, A.; Stanley, T.; Taylor, J. D.; Sigethy, S. D.; Tomberlin, G. H.; Hassell, A. M.; Kahler, K. M.; Shewchuk, L. M.; Gampe, R. T. Discovery of 7-Methyl-5-(1-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]acetyl]-2,3-Dihydro-1H-Indol-5-Yl)-7H-pyrrolo[2,3-D]pyrimidin-4-Amine (GSK2606414), a Potent and Selective First-in-Class Inhibitor of Protein Kinase R (PKR)-like Endoplasmic Reticulum Kinase (PERK). *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (16), 7193–7207.

7-Benzyl-4-chloro-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (**5**)<sup>311</sup>



$C_{13}H_{10}ClN_3$   
 $M = 243.69 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 83 %  
Huile incolore

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de 6-chloro-7-déazapurine (100 mg ; 0.65 mmol) dans le DMF (1 mL) sont ajoutés l'hydrure de sodium à 60 % en suspension dans l'huile minérale (23.39 mg ; 0.97 mmol) puis le chlorure de benzyle (112  $\mu\text{L}$  ; 0.97 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 17 heures, dilué dans l'eau (125 mL) puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 20 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées puis condensées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/9) conduisant au composé **5** (131 mg ; 0.54 mmol ; 83 %).

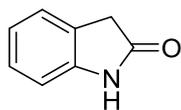
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.68 (*s*, 1H), 7.33 (*d*,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 3H), 7.24 – 7.19 (*m*, 3H), 6.62 (*d*,  $J = 3.7 \text{ Hz}$ , 1H), 5.46 (*s*, 2H).

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{13}H_{10}ClN_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  266.0461, trouvée 266.0461.

---

(311) Kelley, J. L.; Davis, R. G.; McLean, E. W.; Glen, R. C.; Soroko, F. E.; Cooper, B. R. Synthesis and Anticonvulsant Activity of N-Benzylpyrrolo[2,3-D]-, -pyrazolo[3,4-D]-, and -triazolo[4,5-D]pyrimidines: Imidazole Ring-Modified Analogs of 9-(2-Fluorobenzyl)-6-(methylamino)-9H-Purine. *J. Med. Chem.* **1995**, *38* (19), 3884–3888.

## Procédures générales pour la synthèse des oxindoles:



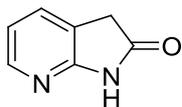
### Méthode A :

A une solution de dérivés d'indole (1.69 mmol) dans le *tert*-butanol (4.5 mL) est ajouté le tribromure de pyridinium (5.07 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 16 heures puis le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est repris avec de l'eau (50 mL) et de l'acétate d'éthyle (20 mL) puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 100 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis condensées sous vide. Le résidu obtenu est dissous dans l'acide acétique (10 mL). A cette solution est ajouté le zinc (16.9 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 16 heures puis filtré. le solvant est évaporé sous vide puis le résidu est repris avec de l'eau (25 mL) et de l'acétate d'éthyle (10 mL) puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 100 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 3/7) conduisant aux dérivés oxindole.

### Méthode B :

A une solution de dérivés d'indole (4.95 mmol) dans le *tert*-butanol (10 mL) est ajouté le *N*-bromosuccinimide (19.8 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 5 heures puis le solvant est évaporé sous vide. Le brut réactionnel est repris avec de l'eau (75 mL) et de l'acétate d'éthyle (30 mL) puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 200 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis condensées sous vide. Le résidu obtenu est dissous dans l'acide acétique (10 mL) puis le zinc (16 mmol) est ajouté. Le mélange est agité à température ambiante pendant 6 heures puis filtré. le solvant est évaporé sous vide puis le résidu est repris avec de l'eau (25 mL) et de l'acétate d'éthyle (10 mL) puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 100 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1) conduisant aux dérivés d'oxindole.

1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2(3*H*)-one (6)<sup>312</sup>



C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O  
M = 134.13 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement méthode A : 84 %  
Pf : 179.2°C  
Poudre rose pale

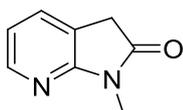
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 10.97 (*s*, 1H), 8.04 (*d*, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.54 (*d*, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (*dd*, *J* = 7.1, 5.6 Hz, 1H), 3.54 (*s*, 2H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, acétone-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 176, 159, 147, 132, 121, 118, 35.

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3002, 2803, 2746, 1694, 1618, 1602, 1421, 1225, 923, 775.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O [M+Na]<sup>+</sup> 157.0378, trouvée 157.0379.

1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2(3*H*)-one (7)



C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O  
M = 148.16 gmol<sup>-1</sup>  
Rendement méthode A : 61 %  
Pf : 115.6°C  
Poudre

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 8.20 (*d*, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.48 (*d*, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (*dd*, *J* = 7.2, 5.3 Hz, 1H), 3.55 (*s*, 2H), 3.31 (*s*, 3H).

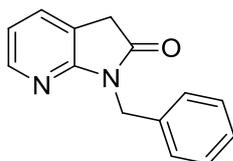
$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3115, 2784, 1674, 1621, 1605, 1397, 1209, 948.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O [M+Na]<sup>+</sup> 171.0534, trouvée 171.0532.

---

(312) Marfat, A.; Carta, M. P. Oxidation of Indoles with Pyridinium Bromide Perbromide a Simple and Efficient Synthesis of 7-Azaoxindoles. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28 (35), 4027–4030.

### 1-Benzyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2(3*H*)-one (**8**)



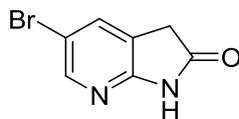
$C_{14}H_{12}N_2O$   
 $M = 224.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement méthode A : 65 %  
Pf : 106.2 °C  
Poudre

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.18 (*d*,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.48 (*t*,  $J = 7.8$  Hz, 3H), 7.37 – 7.07 (*m*, 3H), 6.93 (*dd*,  $J = 7.2, 5.3$  Hz, 1H), 5.01 (*s*, 2H), 3.56 (*s*, 2H).

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2944, 1706, 1594, 1468, 1451, 1338, 1201, 1092, 1078, 882, 783, 681.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{14}H_{12}N_2O$   $[M+Na]^+$  247.08473, trouvée 247.0844.

### 5-Bromo-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2(3*H*)-one (**9**)<sup>313</sup>



$C_7H_5BrN_2O$   
 $M = 213.03 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement méthode B : 38 %  
Pf : 189°C  
Poudre

RMN  $^1H$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 10.11 (*s*, 1H), 8.46 (*d*,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.00 (*d*,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.73 (*s*, 2H).

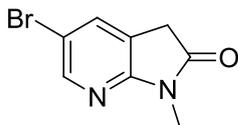
RMN  $^{13}C$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 175, 157, 146, 134, 122, 111, 35.

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3102, 3080, 3021, 2819, 1728, 1620, 1594, 1209, 748.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_7H_5BrN_2O$   $[M+H]^+$  212.9664, trouvée 212.9668.

(313) Wu, P.-W.; Hsieh, W.-T.; Cheng, Y.-M.; Wei, C.-Y.; Chou, P.-T. Synthesis of 7-Azaserotonin: Its Photophysical Properties Associated with Excited State Proton Transfer Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (45), 14426–14427.

### 5-Bromo-1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2(3*H*)-one (**10**)



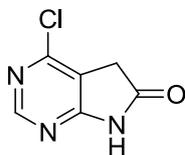
$C_8H_7BrN_2O$   
 $M = 227.06 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement méthode B : 57 %  
Pf : 170°C  
Poudre

RMN  $^1H$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.23 (*d*,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.76 (*d*,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 3.58 (*s*, 2H), 3.15 (*s*, 3H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 174, 158, 147, 135, 123, 113, 35, 25.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_8H_7BrN_2O$   $[M+H]^+$  226.9820, trouvée 226.9824.

### 4-Chloro-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6(7*H*)-one (**11**)<sup>314</sup>



$C_6H_4ClN_3O$   
 $M = 169.57 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement méthode A : 71 %  
Rendement méthode B : 78 %  
Pf > 350°C  
Poudre

RMN  $^1H$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 10.52 (*s*, 1H), 8.50 (*s*, 1H), 3.66 (*s*, 2H).

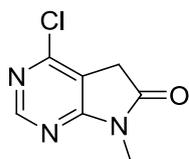
RMN  $^{13}C$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 174, 167, 158, 153, 117, 34.

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3080, 2958, 2831, 1760, 1732, 1600, 1574, 1552, 1330, 1180, 835, 748.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_6H_4ClN_3O$   $[M+H]^+$  170.0121, trouvée 170.0121.

(314) Sun, L.; Cui, J.; Liang, C.; Zhou, Y.; Nematalla, A.; Wang, X.; Chen, H.; Tang, C.; Wei, J. Rational Design of 4,5-Disubstituted-5,7-Dihydro-pyrrolo[2,3-D]pyrimidin-6-Ones as a Novel Class of Inhibitors of Epidermal Growth Factor Receptor (EGF-R) and Her2(p185erbB) Tyrosine Kinases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12* (16), 2153–2157.

### 4-Chloro-7-méthyl-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-one (**12**)



C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>3</sub>O  
M = 183.59 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement méthode A : 38%  
Pf : 118.7°C  
Poudre beige

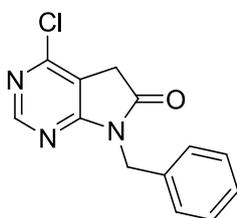
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 8.63 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.29 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 172, 165, 157, 152, 114, 32, 25.

ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3067, 1731, 1597, 1567, 1482, 1298, 1204, 1143, 936, 815, 762.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 184.0278, trouvée 184.0278.

### 7-Benzyl-4-chloro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-one (**13**)<sup>315</sup>



C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O  
M = 259.69 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement méthode A : 62 %  
Rendement méthode B : 21 %  
Pf : 116.6°C  
Poudre

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 8.63 (s, 1H), 7.45 – 7.49 (m, 2H), 7.26 – 7.32 (m, 3H), 4.95 (s, 2H), 3.61 (s, 2H).

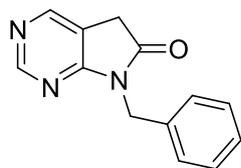
RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 173, 165, 157, 151, 136, 128, 127, 127, 116, 42, 33.

ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 1730, 1596, 1566, 1481, 1430, 1297, 1203, 1143, 1079, 936, 845, 814, 775.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O [M+Na]<sup>+</sup> 282.0410, trouvée 282.0416.

(315) Chakka, N.; Bregman, H.; Du, B.; Nguyen, H. N.; Buchanan, J. L.; Feric, E.; Ligutti, J.; Liu, D.; McDermott, J. S.; Zou, A.; McDonough, S. I.; DiMauro, E. F. Discovery and Hit-to-Lead Optimization of Pyrrolopyrimidines as Potent, State-Dependent Nav1.7 Antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (5), 2052–2062.

7-benzyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6(7*H*)-one (**14**)<sup>315</sup>



C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O

M = 225.24 g.mol<sup>-1</sup>

Rendement méthode B : 22 %

Pf : 121.4°C

Poudre

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.74 (*s*, 1H), 8.42 (*s*, 1H), 7.36 – 7.24 (*m*, 5H), 4.87 (*s*, 2H), 3.78 (*s*, 2H).

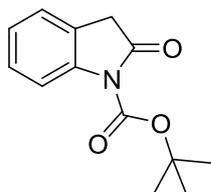
RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 174, 164, 156, 145, 136, 128, 127, 127, 118, 41, 32.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O [M+Na]<sup>+</sup> 248.0800, trouvée 248.0798.

---

(315) Chakka, N.; Bregman, H.; Du, B.; Nguyen, H. N.; Buchanan, J. L.; Feric, E.; Ligutti, J.; Liu, D.; McDermott, J. S.; Zou, A.; McDonough, S. I.; DiMauro, E. F. Discovery and Hit-to-Lead Optimization of Pyrrolopyrimidines as Potent, State-Dependent Nav1.7 Antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (5), 2052–2062.

7-benzyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6(7*H*)-one (**15**)<sup>316</sup>



C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O  
M = 233.26 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 78 %  
Pf : 66.5°C  
Poudre

A une solution sous atmosphère inerte d'argon d'oxindole (456 mg ; 3.42 mmol) dans le THF anhydre (7 mL) sont ajoutés l'hydrogénocarbonate de sodium (560 mg ; 6.84 mmol) puis le dicarbonate de di-*tert*-butyle (745 mg ; 3.42 mmol). Le mélange est porté à reflux pendant 2 heures puis refroidi à température ambiante. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu est repris avec de l'eau (50 mL) et de l'acétate d'éthyle (20 mL) puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 125 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de Saumur, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis condensées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie (acétate d'éthyle / éther de pétrole) conduisant au composé **15** (621 mg ; 2.66 mmol ; 78 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 7.68 (*d*, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.30-7.27 (*m*, 2H), 7.13 (*t*, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.72 (*s*, 2H), 1.56 (*s*, 9H)

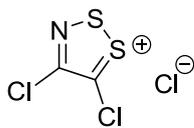
RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 172, 149, 141, 128, 124.8, 124.7, 124.4, 114, 83, 36, 28.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O [M+Na]<sup>+</sup> 256.0950, trouvée 256.0952.

---

(316) Vazquez, E.; Payack, J. F. Conversion of 1-Boc-Indoles to 1-Boc-Oxindoles. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (35), 6549–6550.

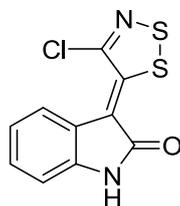
## Chlorure de 4,5-dichloro-1,2,3-dithiazolium ou sel d'Appel (**16**)



$C_2Cl_2NS_2$   
 $M = 208,51 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Pf :  $172^\circ\text{C}$   
Rendement : 85%  
Poudre verte foncée

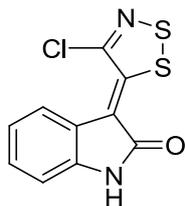
Sous atmosphère inerte d'argon, le monochlorure de soufre (180 mL, 2.26 mol), le chloroacétonitrile (25,4 mL, 0,4 mol) en solution au sein du dichlorométhane (200 mL) en présence de quelques gouttes d'Adogène 464<sup>®</sup> sont laissés au repos à température ambiante pendant 24 heures. Les cristaux formés sont récupérés par filtration sur büchner et sont lavés abondamment au dichlorométhane (3 L) puis séchés sous vide pendant 24 heures. Le sel d'Appel **16** est alors obtenu sous forme d'un solide vert foncé (71g ; 0.34 mol ; 85%).

Procédure générale pour la synthèse des dérivés 3-(4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidène)indolin-2-ones :



A une solution sous atmosphère inerte d'argon de dérivés d'oxindole (14.33 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (20 mL) est ajouté le sel d'Appel **16** (15.76 mmol). La solution vire rapidement au rouge avec un léger dégagement d'acide chlorhydrique. La solution est agitée à température ambiante pendant 18 heures puis le solvant est évaporé sous vide. Le brut réactionnel est dissous dans un minimum d'acétone (30 mL) et de l'eau (300 mL) est ajouté. Le mélange est agité pendant 30 minutes puis le précipité rouge formé est filtré sur Buchner. Ce dernier est ensuite lavé avec de l'eau (3 X 25 mL) puis séché au dessiccateur sur pentoxyde de phosphore conduisant aux dérivés 3-(4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidène)indolin-2-ones.

### 3-(4-Chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidène)indolin-2-one (**17**)



$C_{10}H_5ClN_2OS_2$   
M = 268.74 g. mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 96 %  
Pf : 271.9°C  
Poudre rouge

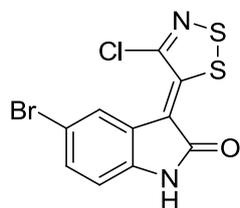
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 11.22 (*s*, 1H), 8.19 (*d*, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (*t*, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.91 – 6.97 (*m*, 2H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 169, 149, 143, 139, 127, 126, 120, 120, 115, 110.

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3244, 1693, 1613, 1462, 1336, 1221, 1203, 1080, 743.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 267,9538, trouvée 267,9545.

### 5-Bromo-3-(4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidène)indolin-2-one (**18**)



$C_{10}H_4BrClN_2OS_2$   
M = 347.64 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 96 %  
Pf : 223.0°C  
Poudre rouge

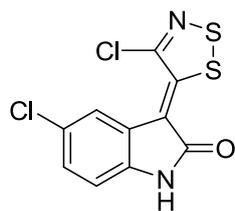
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 11.40 (*s*, 1H), 8.36 (*d*, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (*dd*, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.97 (*d*, *J* = 8.3 Hz, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 169, 151, 143, 138, 129, 128, 122, 113, 112, 112.

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3147, 1665, 1641, 1612, 1485, 1454 1427, 1317, 1246, 1092, 915, 803.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>4</sub>BrClN<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 346.8715, trouvée 346.8715.

### 5-Chloro-3-(4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidène)indolin-2-one (**19**)



$C_{10}H_4Cl_2N_2OS_2$   
M = 303.18 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 99 %  
Pf : 220.7°C  
Poudre rouge

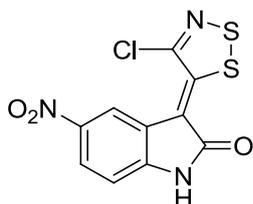
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 11.40 (*s*, 1H), 8.24 (*d*, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.29 (*dd*, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.02 (*d*, *J* = 8.3 Hz, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 169, 151, 143, 138, 126, 125, 124, 121, 114, 111.

$\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3148, 1658, 1639, 1614, 1456, 1427, 1318, 1244, 923, 812, 804.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> [M-H]<sup>-</sup> 300.9064, trouvée 300.9063.

### 3-(4-Chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidène)-5-nitroindolin-2-one (**20**)



$C_{10}H_4ClN_3O_3S_2$   
M = 313.74 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 85 %  
Pf : 253.1°C  
Poudre rouge

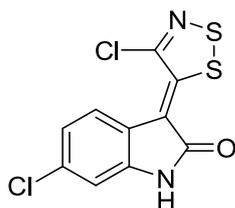
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 11.92 (*s*, 1H), 9.13 (*s*, 1H), 8.16 (*d*, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (*d*, *J* = 8.8 Hz, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 169, 152, 144, 143, 141, 122, 121, 120, 112, 110.

$\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3381, 3165, 3085, 3024, 1653, 1616, 1515, 1441, 1333, 1301, 1240, 1133, 830, 692, 686, 645.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>4</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M-H]<sup>-</sup> 311,9304 trouvée 311,9304.

### 6-Chloro-3-(4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidène)indolin-2-one (**21**)



$C_{10}H_4Cl_2N_2OS_2$   
 $M = 303.18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 95 %  
Pf : 216.6°C  
Poudre rouge

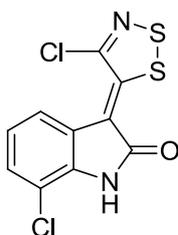
RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 11.34 (*s*, 1H), 8.16 (*d*,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.91 – 6.99 (*m*, 2H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 169, 150, 143, 140, 131, 127, 120, 119, 114, 109.

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3154, 3000, 1697, 1645, 1603, 1488, 1442, 1332, 1252, 1143, 1097, 1070, 922, 817, 801.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{10}H_4Cl_2N_2OS_2$   $[M-H]^-$  300.9064, trouvée 300.9065.

### 7-Chloro-3-(4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidène)indolin-2-one (**22**)



$C_{10}H_4Cl_2N_2OS_2$   
 $M = 303.18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 96 %  
Pf : 302.3°C  
Poudre rouge

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 11.60 (*s*, 1H), 8.23 (*d*,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.29 (*d*,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.01 (*t*,  $J = 8.1$  Hz, 1H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 169, 151, 143, 136, 126, 125, 122, 121, 114.6, 114.5.

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3149, 1737, 1655, 1609, 1484, 1431, 1335, 1244, 1111, 754.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{10}H_4Cl_2N_2OS_2$   $[M-H]^-$  300.9064, trouvée 300.9062.

### 3-(4-Chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidène)-1-méthylindolin-2-one (**23**)



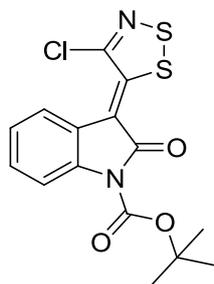
$C_{11}H_7ClN_2OS_2$   
 $M = 282.77 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 65 %  
Pf : 150.5°C  
Poudre rouge

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.08 (*d*,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.21 (*t*,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.84 – 6.92 (*m*, 2H), 3.26 (*s*, 3H).

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3128, 1683, 1604, 1464, 1368, 1334, 1086, 1071, 774, 742.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{11}H_7ClN_2OS_2$   $[M+H]^+$  282.9767, trouvée 282.9768.

*Tert*-butyl-3-(4-chloro-5*H*-1,2,3-dithiazol-5-ylidène)-2-oxoindolin-1-carboxylate (**24**)



$C_{15}H_{13}ClN_2O_3S_2$   
 $M = 368.85 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 63 %  
Pf : 213.2°C  
Poudre rouge

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de **15** (1.20 g ; 5.15 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (20 mL) sont ajoutés la pyridine (832  $\mu\text{L}$  ; 10.30 mmol) puis le sel d'Appel **16** (5.15 mmol). La solution est agitée à température ambiante pendant 18 heures puis le solvant est évaporé sous vide. Le brut réactionnel est dissous dans un minimum d'acétone (30 mL) et de l'eau (300 mL) est ajouté. Le mélange est agité pendant 30 minutes puis le précipité rouge formé est filtré sur Buchner. Ce dernier est ensuite lavé avec de l'eau (3 X 25 mL) puis séché au dessiccateur sur pentoxyde de phosphore conduisant au composé **24** (1.18 g ; 3.22 mmol ; 63 %).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.11 (*d*,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1H), 7.81 (*d*,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1H), 7.25 (*t*,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.10 (*t*,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H), 1.60 (*s*, 9H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 166, 151, 148, 143, 136, 127, 126, 123, 120, 114, 113, 83, 27.

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2970, 1737, 1702, 1615, 1458, 1367, 1347, 1228, 1217, 1204, 1149, 1081, 744.

3-(4-Chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidène)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (**25**)



C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>ClN<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>  
M = 269.73 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 92 %  
Pf : 206.4°C  
Poudre rouge

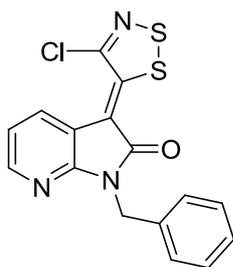
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 11.86 (*s*, 1H), 8.59 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.14 (*d*, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.06 (*dd*, *J* = 7.9, 5.0 Hz, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 169, 153, 151, 145, 144, 133, 117, 114, 113.

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1650, 1605, 1491, 1475, 1433, 1410, 1336, 1236, 1145, 832, 764, 643.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>ClN<sub>3</sub>OS<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 269.95626, trouvée 269.9564.

1-Benzyl-3-(4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidène)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (**26**)



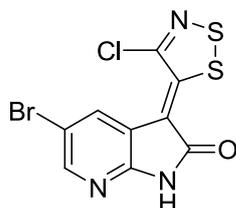
C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>  
M = 359.85 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 69 %  
Pf : 178.4°C  
Poudre rouge

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.64 (*d*, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.20 (*d*, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.35 – 7.23 (*m*, 5H), 7.13 (*dd*, *J* = 8.0, 5.1 Hz, 1H), 5.17 (*s*, 2H).

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 1704, 1637, 1576, 1445, 1342, 1205, 1181, 1142, 839, 766, 682.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>OS<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 381.98515, trouvée 381.9851.

5-Bromo-3-(4-chloro-5*H*-1,2,3-dithiazol-5-ylidène)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2(3*H*)-one (**27**)



C<sub>9</sub>H<sub>3</sub>BrClN<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>  
M = 348.62 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 87 %  
Pf : 263.3°C  
Poudre rouge

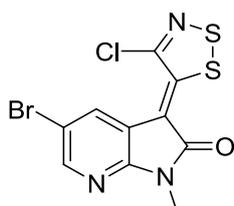
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 12.04 (*s*, 1H), 8.62 (*d*, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.25 (*d*, *J* = 2.0 Hz, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 169, 152, 151, 145, 144, 134, 116, 111, 111.

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 2938, 2800, 1655, 1489, 1438, 1229, 850, 752, 685, 645 cm<sup>-1</sup>

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>9</sub>H<sub>3</sub>BrClN<sub>3</sub>OS<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 369.8487, trouvée 369.8485.

5-Bromo-3-(4-chloro-5*H*-1,2,3-dithiazol-5-ylidène)-1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2(3*H*)-one (**28**)



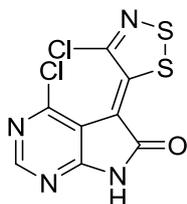
C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>BrClN<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>  
M = 362.65 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 77 %  
Pf : 189.8°C  
Poudre rouge

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.71 (*d*, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.28 (*dd*, 2.1 Hz, 1H), 3.53 (*s*, 3H).

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3055, 2933, 1639, 1472, 1421, 1335, 1147, 849, 780, 751, 671 cm<sup>-1</sup>.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>BrClN<sub>3</sub>OS<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 361.8824, trouvée 361.8825.

4-Chloro-5-(4-chloro-5*H*-1,2,3-dithiazol-5-ylidène)-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6(7*H*)-one (**29**)



$C_8H_2Cl_2N_4OS_2$   
 $M = 305.16 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 55 %  
Pf > 350°C  
Poudre noire

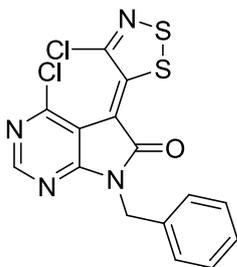
RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 12.31 (*s*, 1H), 8.50 (*s*, 1H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 168, 159, 153, 152, 150, 146, 113, 107.

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3185, 1676, 1587, 1559, 1234, 1175, 852, 754, 652.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_8H_2Cl_2N_4OS_2$   $[M+H]^+$  304.9125, trouvée 304.9126

7-Benzyl-4-chloro-5-(4-chloro-5*H*-1,2,3-dithiazol-5-ylidène)-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6(7*H*)-one (**30**)



$C_{15}H_8Cl_2N_4OS_2$   
 $M = 395.28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 91 %  
Pf : 224.3 °C  
Poudre rouge

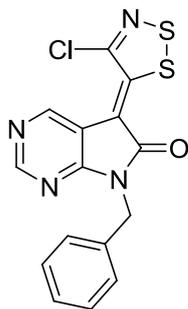
RMN  $^1H$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.54 (*s*, 1H), 7.46 (*d*,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 2H), 7.38 – 7.23 (*m*, 3H), 5.18 (*s*, 2H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 167, 158, 154, 153, 151, 147, 135, 128, 128, 128, 113, 108, 44.

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1669, 1565, 1549, 1495, 1469, 1231, 1168, 841, 746.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{15}H_8Cl_2N_4OS_2$   $[M+H]^+$  394.9595, trouvée 394.9598.

7-Benzyl-5-(4-chloro-5*H*-1,2,3-dithiazol-5-ylidène)-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6(7*H*)-one (**31**)



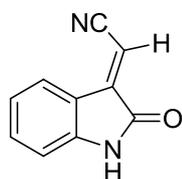
C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>  
M = 360.84 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 43 %  
Pf : 205.8°C  
Poudre rouge

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 9.42 (*s*, 1H), 8.82 (*s*, 1H), 7.28 – 7.35 (*m*, 5H), 5.18 (*s*, 2H).

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1652, 1561, 1476, 1362, 1179, 1064, 843.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>OS<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 360.9985, trouvée 360.9984.

## Procédure générale pour la synthèse de 2-(2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitriles :



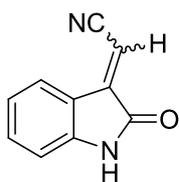
### Méthode A :

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de dérivés 3-(4-chloro-5*H*-1,2,3-dithiazol-5-ylidène)indolin-2-one (0.52 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (5 mL) est ajoutée la triphénylphosphine supportée à 2 mmol.g<sup>-1</sup> (1.04 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 heures puis filtré sur fritté. La résine est lavée avec de l'acétate d'éthyle (3 X 20 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis condensées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole) conduisant aux dérivés 2-(2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitriles.

### Méthode B :

Une solution de dérivés 2-mercapto-2-(2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile (0.20 mmol) dans un mélange acide chlorhydrique à un molaire/dioxane (3 mL/3 mL) est agitée à température pendant 6 heures. La phase aqueuse est neutralisée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 X 50 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtré puis condensées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole) conduisant aux dérivés 2-(2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitriles.

2-(2-Oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile (**32**)<sup>269</sup>



$C_{10}H_6N_2O$   
M = 170.16 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement méthode A : 88 %  
Méthode B : 74 %  
Pf : 174.2 °C  
Poudre orange

(*E*) :

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 8.08 (*d*, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (*s*, 1H), 7.40 (*t*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (*t*, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (*d*, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.31 (*s*, 1H).

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3192, 2218, 1715, 1610, 1463, 1353, 1318, 1216, 1150, 778.

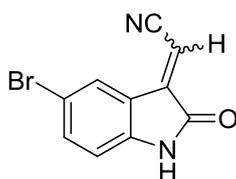
(*Z*) :

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.72 (*d*, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (*s*, 1H), 7.41 (*t*, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (*t*, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (*s*, 1H), 6.87 (*d*, *J* = 7.7 Hz, 1H).

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3220, 2212, 1720, 1618.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 171.0558, trouvée 171.0556.

### 2-(5-Bromo-2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile (**33**)



$C_{10}H_5BrN_2O$   
 $M = 249.06 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement méthode A : 26 %  
Méthode B : 32 %  
Pf : 255°C

(*E*) :

RMN  $^1H$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 9.96 (*s*, 1H), 8.07 (*d*,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.62 (*dd*,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.01 (*d*,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.54 (*s*, 1H).

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3193, 2213, 1721, 1605, 1455, 1445, 1300, 1219, 1115, 1059, 876, 821.

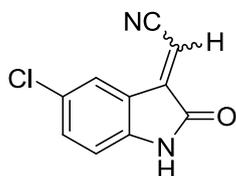
(*Z*) :

RMN  $^1H$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 9.92 (*s*, 1H), 7.93 (*d*,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.57 (*dd*,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, 1H), 6.96 (*d*,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.82 (*s*, 1H).

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3225, 2214, 1723, 1613, 1444, 871, 814.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{10}H_5N_2OBr$   $[M+H]^+$  248.9664, trouvée 248.9661.

### 2-(5-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile (**34**)



$C_{10}H_5ClN_2O$   
 $M = 204.61 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement méthode A : 27 %  
Méthode B : 28 %  
Pf : 242°C

(*E*) :

RMN  $^1H$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 9.95 (*s*, 1H), 7.93 (*d*,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.49 (*dd*,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 7.06 (*d*,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.55 (*s*, 1H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 166, 144, 143, 134, 128, 124, 122, 117, 113, 99.

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3186, 2214, 1730, 1609, 1457, 1450, 1298, 1217, 1116, 1069, 822.

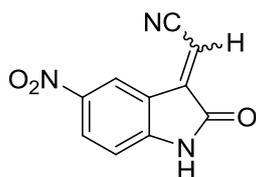
(*Z*) :

RMN  $^1H$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 9.95 (*s*, 1H), 7.81 (*d*,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.43 (*dd*,  $J = 8.4, 2.2$  Hz, 1H), 7.00 (*d*,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.83 (*s*, 1H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 165, 144, 143, 133, 127, 123, 123, 115, 112, 99.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{10}H_5ClN_2O$   $[M+Na]^+$  226.9988, trouvée 226.9989.

2-(5-Nitro-2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile (**35**)



$C_{10}H_5N_3O_3$   
 $M = 215.16 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 Rendement méthode A : 56 %  
 Méthode B : 55 %  
 Pf > 300°C

(*E*) :

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 11.60 (*s*, 1H), 8.72 (*d*,  $J = 1.7 \text{ Hz}$ , 1H), 8.34 (*dd*,  $J = 8.7, 1.9 \text{ Hz}$ , 1H), 7.11 (*d*,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H), 6.80 (*s*, 1H).

(*Z*) :

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 11.56 (*s*, 1H), 8.61 (*d*,  $J = 1.8 \text{ Hz}$ , 1H), 8.28 (*dd*,  $J = 8.8, 1.9 \text{ Hz}$ , 1H), 7.34 (*s*, 1H), 7.04 (*d*,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 1H).

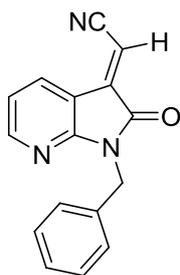
(*E*) + (*Z*) :

RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 166, 165, 150, 148, 142.8, 142.4, 142.3, 142.1, 129, 129, 121, 119, 119, 119, 116, 115, 111, 110, 101.

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3179, 2218, 1729, 1702, 1619, 1533, 1465, 1345, 1310, 1207, 1150, 1070, 844, 745.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{10}H_5N_3O_3$   $[M+Na]^+$  238.0228, trouvée 238.0231.

(*E*)-2-(1-Benzyl-2-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3(2*H*)-ylidène)acétonitrile (**36**)



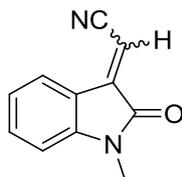
$C_{16}H_{11}N_3O$   
 $M = 261.28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 Rendement méthode A : 7 %  
 Méthode B : 14 %  
 Pf : 168.7 °C

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.25 (*dd*,  $J = 5.3, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H), 8.17 (*dd*,  $J = 7.5, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.45 – 7.33 (*m*, 2H), 7.28 – 7.22 (*m*, 3H), 6.99 (*dd*,  $J = 7.5, 5.3 \text{ Hz}$ , 1H), 6.38 (*s*, 1H), 4.93 (*s*, 2H).

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3035, 2217, 1715, 1587, 1444, 1348, 1081.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{16}H_{11}N_3O$   $[M+Na]^+$  284.0801, trouvée 284.0801.

2-(1-Méthyl-2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile(55)<sup>317</sup>



$C_{11}H_8N_2O$   
 $M = 184.19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement méthode B : 40 %  
Pf : 156°C

(*E*) :

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.07 (*d*,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.45 (*t*,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.14 (*t*,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.85 (*d*,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.33 (*s*, 1H), 3.24 (*s*, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 165, 145, 143, 133, 125, 123, 119, 116, 109, 97, 26.

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3039, 2214, 1717, 1608, 1469, 1332, 1102, 776, 715.

(*Z*) :

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.46 (*d*,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.44 (*t*,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.06 (*t*,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.83 (*d*,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.11 (*s*, 1H), 3.25 (*s*, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 163, 144, 143, 134, 122.9, 122.2, 120, 115, 109, 97, 26.

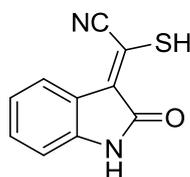
$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3038, 2221, 1710, 1625, 1498, 1330, 1045, 770, 745.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{11}H_8N_2O$   $[M+H]^+$  185.07149, trouvée 185.0714.

---

(317) Yang, X.-H.; Li, K.; Song, R.-J.; Li, J.-H. Room-Temperature Palladium-Catalyzed Intramolecular Oxidative Aminocarbonylation of Vinylic C(sp<sup>2</sup>)-H Bonds with Amines and CO. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3 (3), 616–623.

## Procédure générale pour la synthèse des dérivés 2-mercapto-2-(2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitriles :



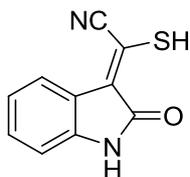
### Méthode A:

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de dérivés de 3-(4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidène)indolin-2-one (6 mmol) dans le THF anhydre (15 mL) est ajouté l'hydrure de sodium à 60 % en suspension dans l'huile minérale (575 mg ; 24 mmol). La solution rouge vire au jaune foncé après consommation totale du produit de départ. Le solvant est alors évaporé sous vide et le brut réactionnel a été repris avec une solution de saumure (75 mL) et de l'acétate d'éthyle (20 mL) puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 200 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis condensées sous vide. Le produit brut est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle: 100 %) conduisant aux dérivés 2-mercapto-2-(2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitriles.

### Méthode B:

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de 3-(4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidène)indolin-2-one (0.59 mmol) dans le THF anhydre (4 mL) est ajoutée une solution à 3 mol.L<sup>-1</sup> de bromure de méthyle magnésium en solution dans le dioxane (199 µL ; 1.20 mmol). La solution rouge vire au jaune foncé après consommation totale du produit de départ. Le solvant est alors évaporé sous vide et le brut réactionnel est repris avec une solution de saumure (15 mL) et de l'acétate d'éthyle (10 mL) puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 100 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis condensées sous vide. Le produit brut est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle: 100 %) conduisant aux dérivés 2-mercapto-2-(2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitriles.

(Z)-2-Mercapto-2-(2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile (**37**)



$C_{10}H_6N_2OS$   
 $M = 202.23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement méthode A : 49 %  
Rendement méthode B : 33 %  
Pf : 296.1°C  
Poudre noire

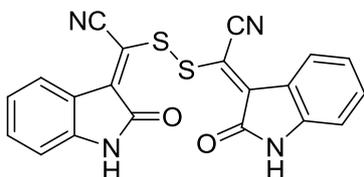
RMN  $^1H$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 9.09 (*s*, 1H), 8.99 (*d*,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.03 (*t*,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.88 (*t*,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.81 (*d*,  $J = 7.7$  Hz, 1H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 167, 157, 138, 134, 126, 123, 121, 120, 117, 108.

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3239, 2207, 1647, 1616, 1509, 1458, 1332, 1185, 1086, 777, 724.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{10}H_6N_2OS$   $[M+Na]^+$  225.0098, trouvée 225.0098.

2,2'-Disulfanediylbis(2-(2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile) (**38**)



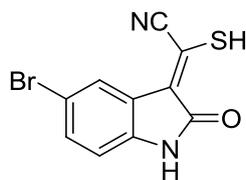
$C_{20}H_{10}N_4O_2S_2$   
 $M = 402.45 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement méthode A : 49 %  
Rendement méthode B : 33 %  
Poudre noire  
Pf : 251°C

RMN  $^1H$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 9.15 (*s*, 2H), 8.10 (*d*,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.03 (*t*,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 6.90 (*t*,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.85 (*d*,  $J = 7.5$  Hz, 2H).

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3225, 2210, 1651, 1616, 1521, 1458, 1315, 1201, 1094, 785, 714.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{20}H_{10}N_4O_2S_2$   $[M+Na]^+$  425.0143, trouvée 425.0142.

(Z)-2-(5-Bromo-2-oxoindolin-3-ylidène)-2-mercaptoacétonitrile (**39**)



$C_{10}H_5BrN_2OS$   
 $M = 281.13 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement méthode A : 66 %  
Rendement méthode B : 25 %  
Pf : 331.6°C  
Poudre noire

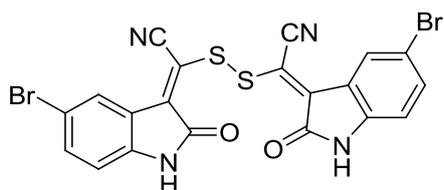
RMN  $^1H$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 9.30 (*s*, 1H), 9.23 (*d*,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.18 (*dd*,  $J = 8.2, 2.2$  Hz, 1H), 6.81 (*d*,  $J = 8.2$  Hz, 1H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 167., 151, 139, 173, 133, 129, 128, 125, 124, 110.

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3275, 2217, 1646, 1610, 1508, 1457, 1443, 1303, 1192, 1175, 1089, 800.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{10}H_5BrN_2OS$   $[M+Na]^+$  302.9204, trouvée 302.9205.

2,2'-Disulfanediybis(2-(5-bromo-2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile)  
(**40**)



$C_{20}H_8Br_2N_4O_2S_2$   
 $M = 560.24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement méthode A : 33 %  
Rendement méthode B : 5 %  
Pf > 350°C  
Poudre noire

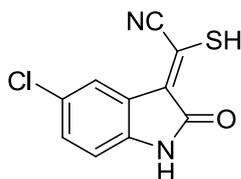
RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 10.06 (*s*, 2H), 9.00 (*d*,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 7.17 (*dd*,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, 2H), 6.65 (*d*,  $J = 8.0$  Hz, 2H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 165, 147, 137, 128, 127, 124, 123, 118, 111, 109.

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3254, 2216, 1644, 1609, 1511, 1439, 1298, 1192, 1089, 805.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{20}H_8Br_2N_4O_2S_2$   $[M+Na]^+$  580.83531, trouvée 580.83430.

(Z)-2-(5-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidène)-2-mercaptoacétonitrile (**41**)



$C_{10}H_5ClN_2OS$   
 $M = 236.67 \text{ g.mol}^{-1}$   
Rendement méthode A : 68 %  
Pf > 350°C  
Poudre noire

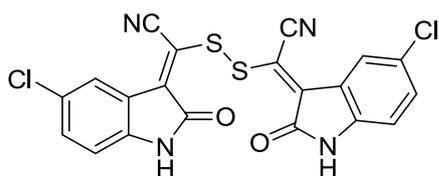
RMN  $^1H$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 9.69 (*s*, 1H), 9.55 (*d*,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.48 (*dd*,  $J = 8.1, 2.2$  Hz, 1H), 7.29 (*d*,  $J = 8.2$  Hz, 1H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 167, 151, 136, 129, 126, 125.3, 125.0, 122, 120, 110.

$\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 3276, 2209, 1642, 1616, 1517, 1449, 1302, 1193, 1177, 1091, 800.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{10}H_5ClN_2OS$   $[M-H]^-$  234.9733, trouvée 234.9733.

2,2'-Disulfanediylobis(2-(5-chloro-2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile) (**42**)



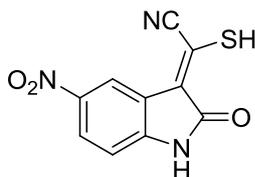
$C_{20}H_8Cl_2N_4O_2S_2$   
 $M = 471.34 \text{ g.mol}^{-1}$   
Rendement méthode A : 30 %  
Pf > 350°C  
Poudre noire

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 10.05 (*s*, 2H), 8.86 (*d*,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 7.04 (*dd*,  $J = 8.1, 2.2$  Hz, 2H), 6.69 (*d*,  $J = 8.1$  Hz, 2H).

$\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 3266, 2210, 1642, 1615, 1517, 1449, 1297, 1187, 1101, 798.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{20}H_8Cl_2N_4O_2S_2$   $[M+Na]^+$  492.9363, trouvée 492.9357.

**(Z)-2-Mercapto-2-(5-nitro-2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile (43)**



$C_{10}H_5N_3O_3S$   
 $M = 247.23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement method A : 88 %  
Pf > 350°C  
Poudre noire

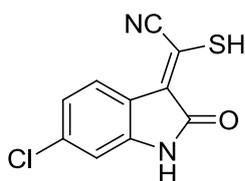
RMN  $^1H$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 9.91 (*d*,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 9.82 (*s*, 1H), 8.03 (*dd*,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 1H), 7.02 (*d*,  $J = 8.6$  Hz, 1H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 167, 153, 143.8, 143.1, 128, 123, 122, 119, 117, 108.

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3310, 2211, 1655, 1617, 1586, 1508, 1447, 1406, 1332, 1288, 1057, 986, 877, 748.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{10}H_5N_3O_3S$   $[M+H]^+$  248.0130, trouvée 248.0128.

**(Z)-2-(6-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidène)-2-mercaptoacétonitrile (44)**



$C_{10}H_5ClN_2OS$   
 $M = 236.67 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement méthode A : 90 %  
Pf > 350°C  
Poudre noire

RMN  $^1H$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 10.95 (*s*, 1H), 7.99 (*d*,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.27 (*dd*,  $J = 8.4, 1.9$  Hz, 1H), 7.21 (*d*,  $J = 1.9$  Hz, 1H).

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3970, 2342, 1738, 1607, 1441, 1365, 1228, 1216, 1068, 916, 848, 810.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{10}H_5ClN_2OS$   $[M-H]^-$  234.9733, trouvée 234.9735.

**(Z)-2-(7-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidène)-2-mercaptoacétonitrile (45)**



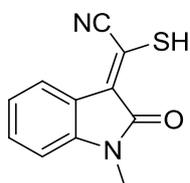
$C_{10}H_5ClN_2OS$   
 $M = 236.67 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 92 %  
Pf > 350°C  
Poudre noire

RMN  $^1H$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 10.97 (s, 1H), 8.01 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.29 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H).

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2970, 2525, 1738, 1616, 1573, 1438, 1228, 1217, 1110, 902, 792.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{10}H_5ClN_2OS$   $[M-H]^-$  234.9733, trouvée 234.9734.

**(Z)-2-Mercapto-2-(1-méthyl-2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile (46)**



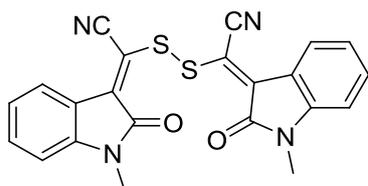
$C_{11}H_8N_2OS$   
 $M = 216.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement méthode A : 46 %  
Pf : 296°C  
Poudre noire

RMN  $^1H$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 9.39 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 8.48 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.57 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 3.65 (s, 3H).

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3256, 2205, 1637, 1600, 1517, 1465, 1373, 1341, 1055, 878, 775, 750.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{11}H_8N_2OS$   $[M+Na]^+$  239.0255, trouvée 239.0254.

2,2'-Disulfanediylobis(2-(1-méthyl-2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile) (47)



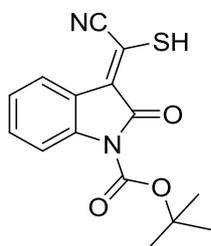
$C_{22}H_{14}N_4O_2S_2$   
 $M = 430.50 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement méthode A : 46 %  
Pf : 247.3°C  
Poudre noire

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.48 (*d*,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.52 (*t*,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.43 (*t*,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.34 (*d*,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 3.70 (*s*, 6H).

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3345, 2207, 1641, 1630, 1511, 1455, 1354, 1346, 887.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{22}H_{14}N_4O_2S_2$   $[M+Na]^+$  453.0456, trouvée 453.0455.

(*Z*)-Tert-butyl-3-(cyano(mercaptop)méthylène)-2-oxoindolin-1-carboxylate(48)



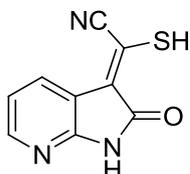
$C_{15}H_{14}N_2O_3S$   
 $M = 302.34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement méthode A : 88 %  
Pf : 221.6 °C  
Poudre noire

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 9.24 (*d*,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.70 (*d*,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.22 – 7.09 (*m*, 2H), 1.67 (*s*, 9H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 166, 157, 152, 134, 128, 126, 124, 122.3, 122.1, 119, 114, 86, 28.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{15}H_{14}N_2O_3S$   $[M-H]^-$  301.0647, trouvée 301.0648.

(Z)-2-Mercapto-2-(2-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3(2*H*)-ylidène)acétonitrile (**49**)



C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>OS  
M = 203.22 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement méthode A : 64 %  
Pf : 285.4°C  
Poudre noire

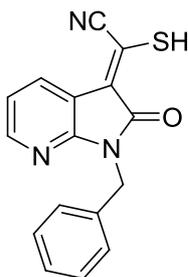
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, acétone-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 9.84 (*s*, 1H), 9.03 (*d*, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.94 (*d*, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.88 (*dt*, *J* = 7.2, 5.0 Hz, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, acétone-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 167, 152.8, 152.6, 143, 128, 123, 122, 120, 117.

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3154, 2212, 2067, 1654, 1591, 1499, 1420, 1325, 1202, 1179, 1106, 1088, 918, 765, 691.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>OS [M-H]<sup>-</sup> 202.0075, trouvée 202.0075.

(Z)-2-(1-Benzyl-2-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3(2*H*)-ylidène)-2-mercaptoacétonitrile (**50**)



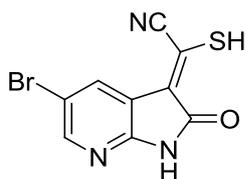
C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS  
M = 293.34 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement méthode A : 57%  
Pf : 184.3°C  
Poudre noire

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, acétone-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 9.09 (*dd*, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.93 (*dd*, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.39 (*d*, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.28 – 7.22 (*m*, 3H), 6.87 (*dd*, *J* = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 5.02 (*s*, 2H).

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3036, 2919, 2216, 1716, 1654, 1589, 1442, 1338, 1168, 1108, 1040, 694.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> 294.07011, trouvée 294.0704.

(Z)-2-(5-Bromo-2-oxo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3(2H)-ylidène)-2-mercptoacétonitrile (**51**)



C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>BrN<sub>3</sub>OS  
M = 282.11 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement méthode A : 87 %  
Pf > 350°C  
Poudre noire

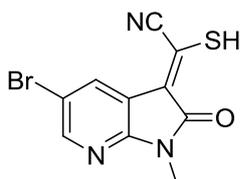
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, acétone-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 9.52 (*s*, 1H), 9.27 (*d*, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.94 (*d*, *J* = 2.2 Hz, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, acétone-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 166, 154, 151, 143, 129, 124, 122, 119, 112.

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 2971, 2208, 2062, 1628, 1503, 1399, 1216, 1094, 753, 695, 640.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>BrN<sub>3</sub>OS [M-H]<sup>-</sup> 279.9180, trouvée 279.9181.

(Z)-2-(5-Bromo-1-méthyl-2-oxo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3(2H)-ylidène)-2-mercptoacétonitrile (**52**)



C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>BrN<sub>3</sub>OS  
M = 296.14 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 77 %  
Pf : 337.3°C  
Poudre noire

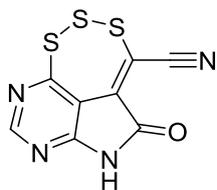
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, acétone-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 9.24 (*d*, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.01 (*d*, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.21 (*s*, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, acétone-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 165, 154, 152, 143, 129, 123, 122, 119, 112, 24.

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3286, 2988, 2207, 1648, 1577, 1514, 1472, 1431, 1315, 1130, 927, 797, 749.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>BrN<sub>3</sub>OS [M-H]<sup>-</sup> 293.9337, trouvée 293.9334.

### [1,2,3]Trithiépino-pyrrolopyrimidine (**53**)



$C_8H_2N_4OS_3$   
M = 266.32 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 31 %  
Pf : 232.1°C  
Poudre beige

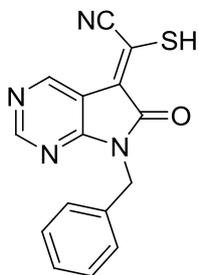
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, acétone-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 11.73 (*s*, 1H), 9.04 (*s*, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 170, 165, 163, 155, 135, 125, 114, 113.

$\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3081, 2948, 2786, 2211, 1736, 1601, 1570, 1535, 1410, 1215, 1193, 1133, 1076, 922, 790, 763.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour  $C_8H_2N_4OS_3$  [M+H]<sup>+</sup> 266.9469, trouvée 266.9468.

### (*Z*)-2-(7-Benzyl-6-oxo-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-ylidène)-2-mercaptopacétonitrile (**54**)



$C_{15}H_{10}N_4OS$   
M = 294.33 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement méthode A : 94 %  
Poudre jaune foncée  
Pf : 312 °C

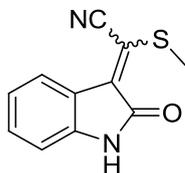
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, acétone-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 9.75 (*s*, 1H), 8.53 (*s*, 1H), 7.39 (*d*, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.28 (*t*, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.22 (*d*, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.00 (*s*, 2H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, acétone-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 164, 157, 154.6, 154.4, 145, 138, 129, 128.7, 128.0, 120, 119.8, 119.3, 42.

$\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3415, 3186, 2212, 1668, 1583, 1496, 1471, 1145, 1127, 1080, 889.

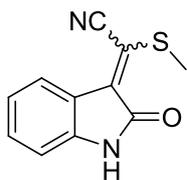
SMHR (ES) *m/z* calculée pour  $C_{15}H_{10}N_4OS$  [M-H]<sup>-</sup> 293.0497, trouvée 293.0495.

Procédure générale pour la synthèse des dérivés 2-(méthylthio)-2-(2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitriles :



A une solution de dérivés mercapto-2-(2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile (3.71 mmol) dans une solution d'hydroxyde de sodium à un molaire (10 mL) est ajouté l'iodométhane (228  $\mu$ L ; 3.71 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 30 minutes puis le milieu réactionnel est neutralisé avec une solution d'acide chlorhydrique à un molaire et extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 100 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur  $MgSO_4$ , filtrées puis condensées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole) conduisant aux dérivés 2-(méthylthio)-2-(2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitriles.

## 2-(Méthylthio)-2-(2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile (**58**)



$C_{11}H_8N_2OS$   
 $M = 216.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 32 %  
Pf : 241.5°C  
Poudre orange

(*E*) :

RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  (ppm) : 10.86 (*s*, 1 H), 7.73 (*d*,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.35 (*t*,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.06 (*t*,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 6.85 (*d*,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 2.77 (*s*, 3 H).

(*Z*) :

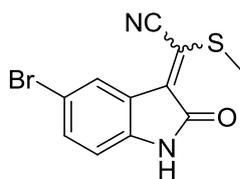
RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 10.96 (*s*, 1H), 7.89 (*d*,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.36 (*t*,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.07 (*t*,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.92 (*d*,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 2.66 (*s*, 3H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 166, 163, 142.6, 142.0, 132.5, 132.0, 130, 129, 128, 125.9, 125.8, 121.9, 121.4, 121.2, 120, 117, 112, 111, 110.5, 110.2, 16.4, 16.3.

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3281, 2216, 1704, 1621, 1335 1284, 1202, 1191, 1119, 1073, 833, 662.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{11}H_8N_2OS$   $[M+Na]^+$  239.0255, trouvée 239.0258.

## (*Z*)-2-(5-Bromo-2-oxoindolin-3-ylidène)-2-(méthylthio)acétonitrile (**59**)



$C_{11}H_7BrN_2OS$   
 $M = 295.15 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 84 %  
Pf : 256.3°C  
Poudre orange

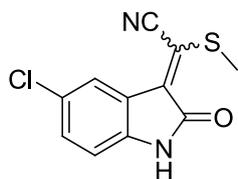
RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 11.02 (*s*, 1H), 7.82 (*d*,  $J = 1.2$ , 1H), 7.54 (*dd*,  $J = 8.3, 1.2$  Hz, 1H), 6.86 (*d*,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 2.81 (*s*, 3H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 163, 141, 134, 131, 127, 123, 120, 113, 112, 111, 16.

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3083, 2207, 1705, 1613, 1562, 1461, 1299, 1115, 819, 625.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{11}H_7BrN_2OS$   $[M+H]^+$  294.9541, trouvée 294.9538.

**(Z)-2-(5-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidène)-2-(méthylthio)acétonitrile (60)**



$C_{11}H_7ClN_2OS$   
 $M = 250.70 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 76 %  
Pf : 264.2°C  
Poudre orange

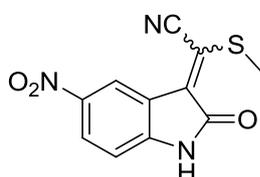
RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 11.02 (*s*, 1H), 7.69 (*d*,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.41 (*dd*,  $J = 8.3, 1.9$  Hz, 1H), 6.90 (*d*,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 2.81 (*s*, 3H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 163, 141, 131.37, 131.34, 125.6, 125.0, 122, 120, 111.6, 111.3, 16.

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3045, 2205, 1703, 1614, 1563, 1446, 1301, 1181, 1113, 820, 625.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{11}H_7ClN_2OS$   $[M+H]^+$  251.0046, trouvée 251.0045.

**2-(Méthylthio)-2-(5-nitro-2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile (61)**



$C_{11}H_7N_3O_3S$   
 $M = 261.56 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 54 %  
Pf : 311.15°C  
Poudre rouge

(*E*) :

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 11.58 (*s*, 1H), 8.46 (*d*,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 8.26 (*dd*,  $J = 8.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.07 (*d*,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 2.87 (*s*, 3H).

(*Z*) :

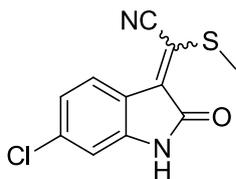
RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 11.66 (*s*, 1H), 8.65 (*d*,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 8.26 (*dd*,  $J = 8.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.07 (*d*,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 2.73 (*s*, 3H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm) : 166, 164, 146, 145, 142, 141.9, 141.7, 128, 127, 126, 123, 121, 120.5, 120.1, 116, 115, 111, 110.7, 110.4, 110.0, 16.7, 16.6.

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3333, 3280, 2215, 1721, 1702, 1510, 1334, 1318, 1190, 1120, 1078, 660.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{11}H_7N_3O_3S$   $[M+H]^+$  262.0286, trouvée 262.0285

2-(6-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidène)-2-(méthylthio)acétonitrile (**62**)



$C_{11}H_7ClN_2OS$   
 $M = 250.70 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 74 %  
Pf : 252.3 °C  
Poudre orange

(*E*) :

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.12 (*s*, 1H), 7.72 (*d*,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.04 (*d*,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.93 (*dd*,  $J = 8.2, 1.8$  Hz, 1H), 2.81 (*s*, 3H).

(*Z*) :

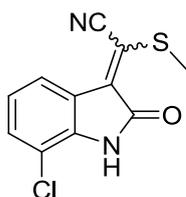
RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.17 (*s*, 1H), 7.99 (*d*,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.10 (*d*,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.93 (*dd*,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 2.71 (*s*, 3H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 166, 163, 143.8, 143.5, 143.1, 136, 135, 131, 129, 126, 122, 121, 120.3, 120.1, 118.9, 118.8, 112, 111, 110.5, 110.3, 16.5, 16.4.

$\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 3166, 2921, 2852, 2213, 1693, 1612, 1560, 1446, 1340, 1252, 1096, 1066, 921, 821.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{11}H_7ClN_2OS$   $[M+H]^+$  251.0046, trouvée 251.0048.

## 2-(7-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidène)-2-(méthylthio)acétonitrile (**63**)



$C_{11}H_7ClN_2OS$   
 $M = 250.70 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 72 %  
Pf : 242.2°C  
Poudre orange

(*E*) :

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.04 (*s*, 1H), 7.9 (*d*,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.31 (*d*,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.05 (*t*,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 2.83 (*s*, 3H).

(*Z*) :

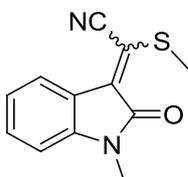
RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.08 (*s*, 1H), 7.98 (*d*,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.31 (*d*,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.05 (*t*,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 2.72 (*s*, 3H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 166, 163, 139.8, 139.3, 131.7, 131.3, 130, 129, 124, 123.1, 123.0, 122, 121.7, 121.6, 120, 119, 114.8, 114.5, 112, 111, 16.6, 16.5.

$\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 2922, 2852, 2214, 1711, 1626, 1614, 1555, 1438, 1331, 1226, 1208, 1177, 1143, 1101, 787.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{11}H_7ClN_2OS$   $[M+H]^+$  251.0046, trouvée 251.0048.

## 2-(1-Méthyl-2-oxoindolin-3-ylidène)-2-(méthylthio)acétonitrile (**64**)



$C_{12}H_{10}N_2OS$   
 $M = 230.28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 60 %  
Pf : 137.2°C  
Poudre orange

(*E*) :

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.75 (*d*,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.35 (*t*,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.06 (*t*,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.80 (*d*,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.22 (*s*, 3H), 2.78 (*s*, 3H).

(*Z*) :

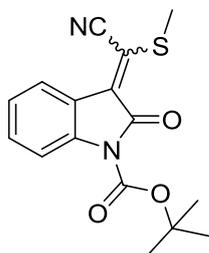
RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.06 (*d*,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.36 (*t*,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.09 (*t*,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.84 (*d*,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.25 (*s*, 3H), 2.69 (*s*, 3H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 163, 159, 144, 143, 136, 134, 132.5, 132.3, 131.7, 131.0, 126, 122.8, 122.6, 122.3, 121, 120, 118, 111, 108.6, 108.4, 26.2, 26.0, 17, 16.

$\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 3063, 2211, 1693, 1605, 1571, 1469, 1375, 1139, 1093, 782, 742.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{12}H_{10}N_2OS$   $[M+H]^+$  231.0592, trouvée 231.0598.

*Tert*-butyl -3-(cyano(méthylthio)méthylène)-2-oxoindolin-1-carboxylate(**65**)



$C_{16}H_{16}N_2O_3S$   
 $M = 316.37 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement méthode A : 49 %  
Rendement méthode B : 53 %  
Pf : 123.7°C  
Poudre orange

Méthode A :

A une solution de **48** (310 mg ; 1.02 mmol) dans une solution d'hydroxyde de sodium à un molaire (10 mL) est ajouté l'iodométhane (63  $\mu\text{L}$  ; 1.02 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 30 minutes puis le milieu réactionnel est neutralisé avec une solution d'acide chlorhydrique à un molaire et extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 25 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées puis condensées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 3/7) conduisant au composé **65** (157 mg ; 0.50 mmol ; 49 %).

Méthode B :

A une solution sous atmosphère inerte d'argon refroidie à 0°C de **58** (178 mg ; 0.82 mmol) dans le DMF anhydre (3 mL) est ajouté l'hydrure de sodium à 60 % en suspension dans l'huile minérale (21 mg ; 1.07 mmol) et le dicarbonate de di-*tert*-butyle (206  $\mu\text{L}$  ; 0.90 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures puis dilué dans l'eau (150 mL). Le produit est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées puis condensées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 3/7) conduisant au composé **65** (137 mg ; 0.43 mmol ; 53 %).

(*E*) :

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.88 (*d*,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.81 (*d*,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.36 (*t*,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.16 (*t*,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 2.78 (*s*, 3H), 1.61 (*s*, 9H).

(*Z*) :

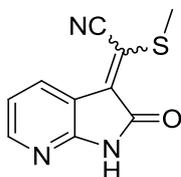
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.09 (*d*,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.88 (*d*,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.31 (*t*,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.16 (*t*,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 2.66 (*s*, 3H), 1.61 (*s*, 9H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 163, 160, 148.8, 148.6, 139, 138, 131.5, 131.0, 130, 128, 125, 124.5, 124.2, 121.5, 121.3, 121.2, 120.1, 120.0, 115, 114, 112, 111, 84, 27, 17.2, 17.0.

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3281, 2976, 2930, 2211, 1727, 1653, 1598, 1536, 1567, 1462, 1349, 1299, 1252, 1154, 1090, 737.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{16}H_{16}N_2O_3S$   $[2M+Na]^+$  655.1661, trouvée 655.1669.

2-(Méthylthio)-2-(2-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3(2*H*)-  
ylidène)acétonitrile (**66**)



$C_{10}H_7N_3OS$   
 $M = 217.24 \text{ g.mol}^{-1}$   
Rendement : 47 %  
Pf : 255.4°C  
Poudre orange

(*E*) :

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 11.47 (*s*, 1H), 8.19 (*t*,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.99 (*d*,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.08 (*d*,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 2.81 (*s*, 3H).

(*Z*) :

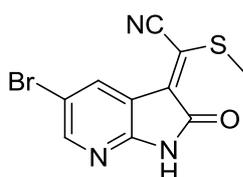
RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 11.57 (*s*, 1H), 8.19 (*t*,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.10 (*d*,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.15 (*d*,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 2.81 (*s*, 3H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 166, 163, 156, 155, 149.6, 149.0, 132, 131, 130, 128.6, 128.5, 121, 120, 118, 115, 114, 112, 111, 16.6, 16.4.

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2971, 2801, 2207, 1713, 1698, 1595, 1413, 1206, 775.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{10}H_7N_3OS$   $[M+H]^+$  218.0388, trouvée 218.0389.

(*Z*)-2-(5-Bromo-2-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3(2*H*)-ylidène)-2-  
(méthylthio)acétonitrile (**67**)



$C_{10}H_6BrN_3OS$   
 $M = 296.14 \text{ g.mol}^{-1}$   
Rendement : 66 %  
Pf : 267.5°C  
Poudre orange

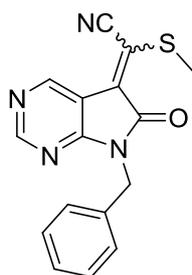
RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 11.68 (*s*, 1H), 8.33 (*d*,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.04 (*d*,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 2.83 (*s*, 3H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 163, 155, 149, 134, 129, 122, 117, 112, 111, 16.

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3080, 2813, 2214, 1708, 1562, 1447, 1394, 1201, 1122, 754, 625.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{10}H_6BrN_3OS$   $[M+H]^+$  295.9493, trouvée 295.9494.

2-(7-Benzyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-ylidène)-2-(méthylthio)acétonitrile (**68**)



$C_{16}H_{12}N_4OS$   
 $M = 308.36 \text{ g.mol}^{-1}$   
Rendement : 44 %  
Pf : 172.1°C  
Poudre orange

(*E*) :

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.84 (*s*, 1H), 8.80 (*s*, 1H), 7.51 – 7.46 (*m*, 5H), 5.01 (*s*, 2H), 2.86 (*s*, 3H).

(*Z*) :

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 9.08 (*s*, 1H), 8.87 (*s*, 1H), 7.34 – 7.26 (*m*, 5H), 5.03 (*s*, 2H), 2.77 (*s*, 3H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 164, 162, 161, 160, 158.8, 158.2, 149, 146, 135, 129, 128.9, 128.8, 128.2, 126, 125.7, 125.3, 124, 114, 113, 112, 110, 42.9, 42.8, 17.5, 17.1.

$\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 2215, 1728, 1599, 1581, 1470, 1346, 1285, 1203, 1140, 880.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{16}H_{12}N_4OS$   $[M+H]^+$  309.0810, trouvée 309.0810.

2-(Méthylthio)-2-(4-(Méthylthio)-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-ylidène)acétonitrile (**69**)



$C_{10}H_8N_4OS_2$   
 $M = 264.32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 59 %  
Pf : 132°C  
Poudre jaune

Le composé **52** (54 mg ; 0.20 mmol) est introduit dans une solution d'hydroxyde de sodium à un molaire (5 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure puis neutralisé avec une solution d'acide chlorhydrique à un molaire (5 mL). Le produit est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 25 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur  $MgSO_4$ , filtrées puis condensées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/9) conduisant au composé **69** (31 mg ; 0.12 mmol ; 51%).

(*E*) :

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 11.97 (*s*, 1H), 8.61 (*s*, 1H), 2.68 (*s*, 3H), 2.64 (*s*, 3H).

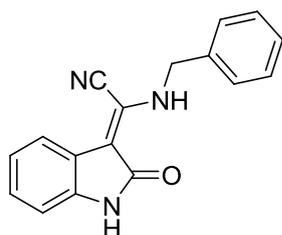
(*Z*) :

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 11.93 (*s*, 1H), 8.60 (*s*, 1H), 2.78 (*s*, 3H), 2.63 (*s*, 3H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 166, 164, 161, 160.7, 160.6, 158, 157, 156, 129, 126, 124, 119, 112, 110, 109, 100, 18, 17, 14, 13.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{10}H_8N_4O_4S_2 [M+Na]^+$  287.0037, trouvée 287.0035.

(Z)-2-(Benzylamino)-2-(2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile (**57**)



$C_{17}H_{13}N_3O$

$M = 275.30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement méthode A : 18 %

Rendement méthode B : 80 %

Pf : 197.3°C

Poudre jaune

Méthode A :

Une solution sous atmosphère inerte d'argon de **17** (65 mg ; 0.23 mmol) dans la benzylamine (2 mL) est chauffée à 110°C pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique à un molaire. Le produit est extrait avec du dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur  $MgSO_4$ , filtrées puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice ( $CH_2Cl_2$ /éther de pétrole : 3/7) conduisant au composé **57** (11 mg ; 0.04 mmol ; 18 %).

Méthode B :

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de **58** (61 mg ; 0.28 mmol) dans le THF anhydre (3 mL) est ajoutée la benzylamine (305  $\mu$ L ; 2.8 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 16 heures et le solvant est évaporé sous vide. L'huile jaune obtenue est diluée dans l'acétate d'éthyle (20 mL) et la phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique (5 mL) à un molaire puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 75 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur  $MgSO_4$ , filtrées puis condensées sous vide. Le produit brut est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice ( $CH_2Cl_2$ /éther de pétrole : 3/7) conduisant au composé **57** (61 mg ; 0.22 mmol ; 80 %).

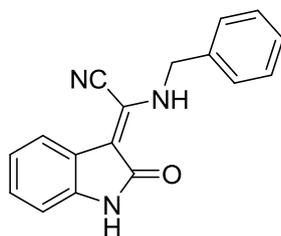
RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 10.82 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.62 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.44 – 7.28 (m, 5H), 7.14 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.00 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.71 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 169, 138.4, 138.1, 128, 127.7, 127.3, 126.3, 126.0, 121, 120, 117, 112, 109, 103, 48.

$\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 3167, 3051, 2233, 1671, 1587, 1452, 1200, 1108, 779, 734, 648  $cm^{-1}$

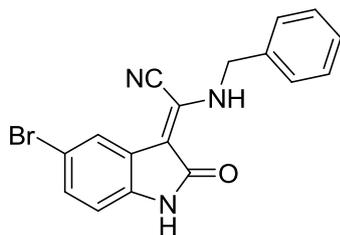
SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{17}H_{13}N_3O$   $[M-H]^-$  274.0980, trouvée 274.0985.

## Procédure générale pour la synthèse de dérivés (Z)-2-(benzylamino)-2-(2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitriles :



A une solution sous atmosphère inerte d'argon de dérivés de 2-(méthylthio)-2-(2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile (0.28 mmol) dans le THF anhydre (3 mL) est ajoutée la benzylamine (305  $\mu$ L ; 2.8 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 16 heures et le solvant est évaporé sous vide. L'huile jaune obtenue est diluée dans l'acétate d'éthyle (20 mL) et la phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique (5 mL) à un molaire puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 75 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur  $MgSO_4$ , filtrées puis condensées sous vide. Le produit brut est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole) conduisant aux dérivés (Z)-2-(benzylamino)-2-(2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitriles.

**(Z)-2-(Benzylamino)-2-(5-bromo-2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile (70)**



$C_{17}H_{12}BrN_3O$   
 $M = 354.20 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 84 %  
Pf : 239.7°C  
Poudre jaune

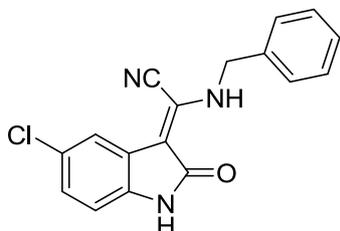
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 10.98 (*s*, 1H), 9.70 (*t*,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 1H), 7.68 (*s*, 1H), 7.42 – 7.28 (*m*, 6H), 6.87 (*d*,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 1H), 4.73 (*d*,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 168, 138, 137, 128.9, 128.4, 127.8, 127.4, 127.3, 123, 120, 112.9, 112.3, 111, 102, 49.

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3034, 2954, 2802, 2237, 1672, 1614, 1603, 1440, 1208, 1011, 732, 658.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{17}H_{12}BrN_3O$   $[M-H]^-$  352.0085, trouvée 352.0093.

**(Z)-2-(Benzylamino)-2-(5-chloro-2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile (71)**



$C_{17}H_{12}ClN_3O$   
 $M = 309.75 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 76 %  
Pf : 234.8°C  
Poudre jaune

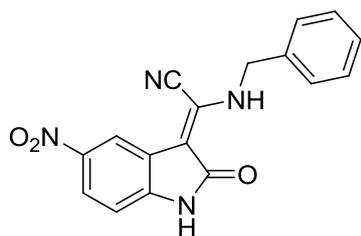
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 10.97 (*s*, 1H), 9.69 (*s*, 1H), 7.55 (*s*, 1H), 7.43 – 7.30 (*m*, 5H), 7.17 (*d*,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 1H), 6.92 (*d*,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1H), 4.73 (*s*, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 169, 138, 136, 128, 127.8, 127.4, 127.3, 125.6, 125.2, 122, 117, 112, 111, 102, 49.

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3144, 3005, 2923, 2231, 1661, 1597, 1451, 1434, 1306, 1228, 1196, 726, 690, 650.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{17}H_{12}ClN_3O$   $[M-H]^-$  308.0591, trouvée 308.0602.

(Z)-2-(Benzylamino)-2-(5-nitro-2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile (**72**)



$C_{17}H_{12}N_4O_3$   
 $M = 320.30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 75 %  
Pf : 257.5°C  
Poudre jaune

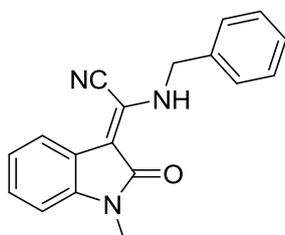
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 11.53 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.9 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.37 (m, 5H), 7.09 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 4.78 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 169, 143, 141, 137, 128.9, 128.5, 127.9, 127.5, 127.1, 122, 112.7, 112.1, 109, 101, 49.

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3240, 3094, 2233, 1659, 1595, 1584, 1334, 11289, 1212, 1094, 745, 696.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{17}H_{12}N_4O_3$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  319.0831, trouvée 319.0834.

(Z)-2-(Benzylamino)-2-(1-méthyl-2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile(**73**)



$C_{18}H_{15}N_3O$   
 $M = 289.33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 96 %  
Pf : 118.8°C  
Poudre jaune

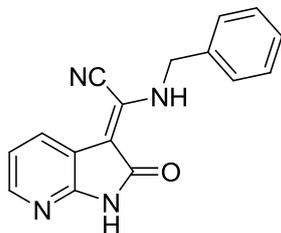
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 9.41 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 5H), 7.21 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.08 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.71 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.28 (s, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) : 168, 140, 139, 129, 128.6, 128.2, 127.6, 127.2, 127.1, 122, 121, 118, 113, 109, 50, 25.

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3249, 3058, 2230, 1655, 1602, 1451, 1343, 1251, 1130, 1107, 752, 694.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{18}H_{15}N_3O$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  290.1293, trouvée 290.1293

(Z)-2-(Benzylamino)-2-(2-oxo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3(2H)-ylidène)acétonitrile (**74**)



C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O  
M = 276.29 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement :  
Pf : 184.8°C  
Poudre jaune

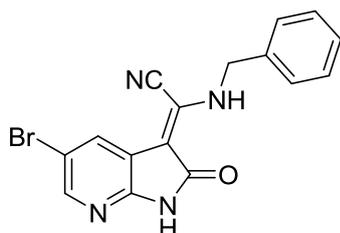
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 11.37 (*s*, 1H), 9.60 (*t*, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.03 (*d*, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (*d*, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.43 – 7.29 (*m*, 5H), 7.02 (*dd*, *J* = 7.5, 5.2 Hz, 1H), 4.73 (*d*, *J* = 6.6 Hz, 2H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 168, 152, 144, 138, 128, 127.7, 127.4, 127.1, 124, 117, 115, 112, 101, 49.

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3058, 2970, 2724, 2234, 1669, 1605, 1408, 1211, 1182, 998, 792, 766, 755.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 277.1089, trouvée 277.1091.

(Z)-2-(Benzylamino)-2-(5-bromo-2-oxo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3(2H)-ylidène)acétonitrile (**75**)



C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>4</sub>O  
M = 355.19 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 84 %  
Pf : 227.4°C  
Poudre jaune

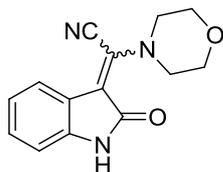
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 11.58 (*s*, 1H), 9.78 (*s*, 1H), 8.13 (*s*, 1H), 7.85 (*s*, 1H), 7.42 – 7.24 (*m*, 5H), 4.75 (*d*, *J* = 6.0 Hz, 2H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 168, 150, 144, 137, 128.9, 128.6, 127.8, 127.4, 126, 117, 112, 111, 100, 49.

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3155, 2988, 2922, 2227, 1670, 1602, 1451, 1349, 1228, 1108, 1011, 749.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>4</sub>O [M-H]<sup>-</sup> 353.0038, trouvée 353.0039.

## 2-Morpholino-2-(2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile (**76**)



$C_{14}H_{13}N_3O_2$   
 $M = 255.27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 72 %  
Pf : 192.2 °C  
Poudre jaune

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de **58** (95 mg ; 0.44 mmol) dans le THF anhydre (5 mL) est ajoutée la morpholine (76  $\mu\text{L}$  ; 0.88 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 16 heures et le solvant est évaporé sous vide. Le brut réactionnel est dissous dans l'acétate d'éthyle (20 mL) et la phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique (5 mL) à un molaire puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 75 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées puis condensées sous vide. Le produit brut est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 3/2) conduisant au composé **76** (79 mg ; 0.31 mmol ; 72 %).

(*E*) :

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.54 (*s*, 1H), 7.23 (*d*,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.18 (*t*,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.04 (*t*,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 1H), 6.89 (*d*,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 3.85 – 3.92 (*m*, 4H), 3.52 – 3.36 (*m*, 4H).

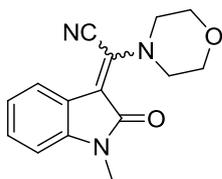
(*Z*) :

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.18 (*s*, 1H), 7.90 (*d*,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 1H), 7.18 (*t*,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.04 (*t*,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 1H), 6.89 (*d*,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 3.92 – 3.98 (*m*, 4H), 3.73 – 3.64 (*m*, 4H).

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3171, 2861, 2219, 1678, 1560, 1470, 1359, 1225, 1195, 1106, 983, 968, 779, 738.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{14}H_{13}N_3O_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  256.1086, trouvée 256.1094.

## 2-(1-Méthyl-2-oxoindolin-3-ylidène)-2-morpholinoacétonitrile (**77**)



$C_{15}H_{15}N_3O_2$   
 $M = 269.30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 76 %  
Pf : 128.2°C  
Poudre jaune

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de **64** (108 mg ; 0.48 mmol) dans le THF anhydre (5 mL) est ajoutée la morpholine (80  $\mu\text{L}$  ; 0.92 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 16 heures et le solvant est évaporé sous vide. Le brut réactionnel est dissous dans l'acétate d'éthyle (20 mL) et la phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique (20 mL) à un molaire puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 75 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées puis condensées sous vide. Le produit brut est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/3) conduisant au composé **77** (98 mg ; 0.36 mmol ; 76 %).

(*E*) :

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.31 (*d*,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H), 7.25 (*t*,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.07 (*t*,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H), 6.85 (*d*,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H), 4.00 – 3.83 (*m*, 4H), 3.48 – 3.38 (*m*, 4H), 3.27 (*s*, 3H).

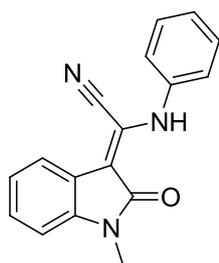
(*Z*) :

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.93 (*d*,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H), 7.25 (*t*,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.07 (*t*,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H), 6.85 (*d*,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H), 4.00 – 3.83 (*m*, 4H), 3.74 – 3.63 (*m*, 4H), 3.27 (*s*, 3H).

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3052, 2965, 2861, 2219, 1677, 1588, 1572, 1409, 1230, 1221, 1096, 972, 733.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{15}H_{15}N_3O_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  270.1243, trouvée 270.1238

(Z)-2-(1-Méthyl-2-oxoindolin-3-ylidène)-2-(phénylamino)acétonitrile(**56**)



C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O

M = 275.30 g.mol<sup>-1</sup>

Rendement méthode A : 12 %

Rendement méthode B : 32 %

Rendement méthode C : 42 %

Pf : 109.8°C

Poudre jaune

Méthode A :

Une solution sous atmosphère inerte d'argon de **17** (130 mg ; 0.46 mmol) dans l'aniline (2 mL) est chauffée à 110°C pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique à un molaire (5 mL). Le produit est extrait avec de du dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éther de pétrole : 3/7) conduisant au composé **56** (14 mg ; 0.05 mmol ; 12 %).

Méthode B :

Une solution sous atmosphère inerte d'argon de **46** (30 mg ; 0.15 mmol) et **47** (61 mg ; 0.15 mmol) dans l'aniline (2 mL) est chauffée à 110°C pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique à un molaire (5 mL). Le produit est extrait avec du dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques rassemblées on été lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éther de pétrole : 3/7) conduisant au composé **56** (26 mg ; 0.09 mmol ; 32 %).

Méthode C :

A une solution sous atmosphère inerte d'argon d'aniline (168 µL ; 1.74 mmol) dans le THF anhydre (5 mL) est ajouté l'hydrure de sodium à 60 % en suspension dans l'huile (60 mg ; 1.74 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant une heure et une solution de **64** (200 mg ; 0.87 mmol) dans le THF anhydre (5 mL) est ajoutée en goutte à goutte. Le mélange est agité à température ambiante pendant 20 heures et le solvant est évaporé sous vide. Le brut réactionnel est dissous dans l'acétate d'éthyle (20 mL). La phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique (20 mL) puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 75 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 100 %) conduisant au composé **56** (100 mg ; 0.36 mmol ; 42 %).

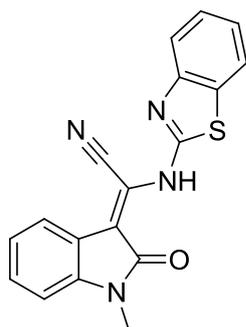
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 11.04 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 168, 140, 138, 129, 127, 126, 122, 121.6, 121.4, 120, 119, 113, 108, 107, 25.

v<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 3203, 3053, 2928, 2230, 1673, 1614, 1592, 1501, 1347, 1261, 1133, 1111, 775, 741, 693.

SMHR (ES) m/z calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O [M+Na]<sup>+</sup> 298.0956, trouvée 298.0954.

(Z)-2-(Benzo[d]thiazol-2-ylamino)-2-(1-méthyl-2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile (**78**)



C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OS  
M = 332.38 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 50 %  
Pf : 215.5°C  
Poudre orange

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de 2-aminobenzothiazole (470 mg ; 1.74 mmol) dans le THF anhydre (5 mL) est ajouté l'hydrure de sodium à 60 % en suspension dans l'huile (60 mg ; 1.74 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant une heure et une solution de **64** (201 mg ; 0.87 mmol) dans le THF anhydre (5 mL) est ajoutée en goutte à goutte. Le mélange est agité à température ambiante pendant 16 heures et le solvant est évaporé sous vide. Le brut réactionnel est dissous avec de l'acétate d'éthyle (20 mL). La phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique (10 mL) puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 75 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/4) conduisant au composé **78** (144 mg ; 0.43 mmol ; 50 %).

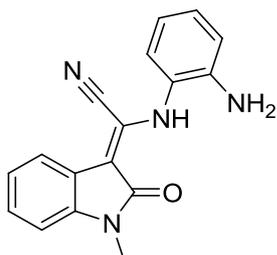
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 11.96 (*s*, 1H), 8.11 (*d*, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.88 (*d*, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (*d*, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (*t*, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (*t*, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (*d*, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (*t*, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.33 (*s*, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 168, 157, 151, 141, 132, 129, 126, 124, 123, 122, 121.8, 121.3, 119, 116, 112.9, 112.7, 108, 26.

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 2921, 2852, 2222, 1668, 1620, 1608, 1540, 1466, 1344, 1177, 1132, 1109, 752, 738 cm<sup>-1</sup>

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> 333.0810, trouvée 333.0806.

(Z)-2-(2-Aminophénylamino)-2-(1-méthyl-2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile (**79**)



$C_{17}H_{14}N_4O$   
M = 290.32 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 36 %  
Pf : 314.2 °C  
Poudre jaune pale

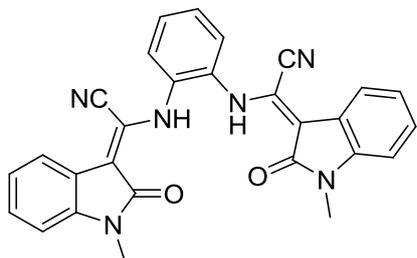
A une solution sous atmosphère inerte d'argon de phénylènediamine (188 mg ; 1.74 mmol) dans le THF anhydre (5 mL) est ajouté l'hydrure de sodium à 60 % en suspension dans l'huile (60 mg ; 1.74 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant une heure et une solution de **64** (200 mg ; 0.87 mmol) dans le THF anhydre (5 mL) est ajoutée en goutte à goutte. Le mélange est agité à température ambiante pendant 20 heures et le solvant est évaporé sous vide. Le brut réactionnel est repris avec de l'eau (75 mL) et de l'acétate d'éthyle (30 mL) puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 75 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 3/7) conduisant aux composés **79** (179 mg ; 0.62 mmol ; 36 %) et **80** (123 mg ; 0.26 mmol ; 15 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 10.50 (*s*, 1H), 7.92 (*d*, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (*dd*, *J* = 11.2, 7.8 Hz, 2H), 7.13 (*dt*, *J* = 11.2, 7.3 Hz, 2H), 6.92 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.89 – 6.80 (*m*, 2H), 3.90 (*s*, 2H), 3.34 (*s*, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) : 168, 141, 139, 128, 127, 125, 124.3, 124.0, 122, 120, 119.6, 119.0, 116, 112, 108, 107, 25.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O [M+Na]<sup>+</sup> 313.1065, trouvée 313.1064.

(2Z,2'Z)-2,2'-(1,2-Phénylènebis(azanediyl))bis(2-(1-méthyl-2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile) (**80**)



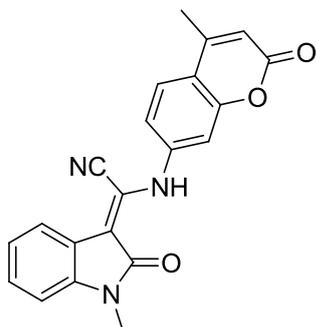
$C_{28}H_{20}N_6O_2$   
M = 472.49 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 15 %  
Pf : 194.9°C  
Poudre jaune pale

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 10.89 (s, 2H), 7.95 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 6.0, 3.6 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 6.0, 3.4 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.23 (s, 6H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 168, 140, 132, 128, 127, 124, 122, 121, 120, 119, 112, 110, 108, 25.

SMHR (ES) m/z calculée pour C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 473.1726, trouvée 473.1719.

(Z)-2-(4-Méthyl-2-oxo-2H-chromen-7-ylamino)-2-(1-méthyl-2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile (**81**)



$C_{21}H_{15}N_3O_3$   
M = 357.36 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 42 %  
Pf : 238.7°C  
Poudre orange

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de 7-amino-4-méthyl-coumarine (248 mg ; 1.42 mmol) dans le THF anhydre (5 mL) est ajouté l'hydrure de sodium à 60 % en suspension dans l'huile (34 mg ; 1.42 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant une heure et une solution de **64** (164 mg ; 0.71 mmol) dans le THF anhydre (5 mL) est ajoutée en goutte à goutte. Le mélange est agité à température ambiante pendant 20 heures et le solvant est évaporé sous vide. Le brut réactionnel est repris avec de l'eau (75 mL) et de l'acétate d'éthyle (30 mL) puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 50 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 3/7) conduisant au composé **81** (106 mg ; 0.30 mmol ; 42 %).

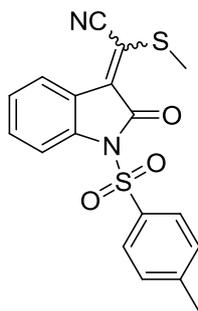
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 11.27 (*s*, 1H), 7.96 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.21 (*m*, 3H), 7.13 (*t*, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.22 (*s*, 1H), 3.32 (*s*, 3H), 2.42 (*s*, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 168, 160, 154, 152, 141, 140, 128, 126, 122, 120, 119.6, 119.0, 117, 116, 114, 112, 110, 108, 107, 25, 18.

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 2925, 2229, 1721, 1604, 1340, 1112.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 381.1042, trouvée 381.1038.

## 2-(Méthylthio)-2-(2-oxo-1-tosylindolin-3-ylidène)acétonitrile (**82**)



$C_{18}H_{14}N_2O_3S_2$   
 $M = 370.44 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 99 %  
Pf : 189.3°C  
Poudre jaune

A une solution sous atmosphère inerte d'argon refroidie à 0°C de **58** (178 mg ; 0.82 mmol) dans le DMF anhydre (3 mL) sont ajoutés l'hydrure de sodium à 60 % en suspension dans l'huile minérale (24 mg ; 1.01 mmol) et le chlorure de tosyle (171 mg ; 0.90 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures puis dilué dans l'eau (150 mL) et neutralisé avec une solution d'acide chlorhydrique à un molaire. Le produit est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur  $MgSO_4$ , filtrées puis condensées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/9) conduisant au composé **82** (300 mg ; 0.81 mmol ; 99 %).

(*E*) :

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.01 (*dt*,  $J = 10.4, 6.9$  Hz, 3H), 7.86 (*d*,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.48 (*t*,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.32 (*d*,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.23 (*d*,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 2.80 (*s*, 3H), 2.42 (*s*, 3H).

(*Z*) :

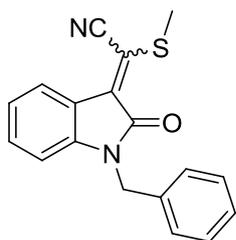
RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.15 (*d*,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.01 (*dt*,  $J = 10.4, 6.9$  Hz, 3H), 7.40 (*t*,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.32 (*d*,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.23 (*d*,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 2.68 (*s*, 3H), 2.41 (*s*, 3H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 161, 146, 139, 135, 132, 131, 130.29, 130.15, 130.10, 129, 128.3, 128.1, 126, 125, 124, 122, 121, 114, 113, 111, 21, 17.5, 17.3.

$\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 2970, 1725, 1595, 1454, 1378, 1158, 1086, 956.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{18}H_{14}N_2O_3S_2$   $[M+Na]^+$  393.0344, trouvée 393.0339.

## 2-(1-Benzyl-2-oxoindolin-3-ylidène)-2-(méthylthio)acétonitrile (**83**)



$C_{18}H_{14}N_2OS$   
 $M = 306.38 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 51 %  
Pf : 151.3°C  
Poudre noire

A une solution sous atmosphère inerte d'argon refroidie à 0°C de **58** (152 mg ; 0.70 mmol) dans le DMF anhydre (3 mL) sont ajoutés l'hydrure de sodium à 60 % en suspension dans l'huile minérale (21 mg ; 0.9 mmol) et le chlorure de benzyle (88  $\mu\text{L}$  ; 0.77 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures puis dilué dans l'eau (150 mL) et neutralisé avec une solution d'acide chlorhydrique à un molaire. Le produit est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées puis condensées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/9) conduisant au composé **83** (109 mg ; 0.36 mmol ; 51%).

(*E*) :

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.82 (*d*,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.28 – 7.35 (*m*, 6H), 7.07 (*t*,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.75 (*d*,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.95 (*s*, 2H), 2.82 (*s*, 3H).

(*Z*) :

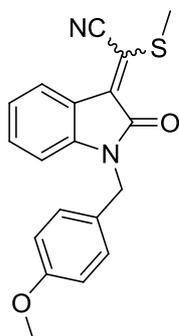
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.11 (*d*,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.24 – 7.31 (*m*, 6H), 7.07 (*t*,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.75 (*d*,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.96 (*s*, 2H), 2.72 (*s*, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 166, 163, 146, 143, 135.7, 135.6, 132, 131.7, 131.0, 130, 129.2, 129.0, 128, 127.7, 127.6, 127.2, 126, 122.9, 122.7, 122.4, 121, 120.5, 120.2, 119, 112, 111, 109.6, 109.4, 43.9, 43.7, 17, 16.

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2970, 1725, 1595, 1454, 1378, 1158, 1086, 956. : 3031, 2919, 2210, 1738, 1683, 1607, 1563, 1466, 1378, 1347, 1182, 1096, 868, 779, 732.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{18}H_{14}N_2OS$   $[M+H]^+$  307.0905, trouvée 307.0905.

2-(1-(4-Méthoxybenzyl)-2-oxoindolin-3-ylidène)-2-(méthylthio)acétonitrile (**84**)



C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S  
M = 336.40 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 58 %  
Pf : 139.7°C  
Poudre orange

A une solution sous atmosphère inerte d'argon refroidie à 0°C de **58** (359 mg ; 1.66 mmol) dans le DMF anhydre (3 mL) sont ajoutés l'hydrure de sodium à 60 % en suspension dans l'huile minérale (51 mg ; 2.16 mmol) et le chlorure de *para*-méthoxybenzyle (247 µL ; 1.82 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures puis dilué dans l'eau (150 mL) et neutralisé avec une solution d'acide chlorhydrique à un molaire. Le produit est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis condensées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/9) conduisant au composé **84** (323 mg ; 0.96 mmol ; 58 %).

(*E*)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.78 (*d*, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (*t*, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.05 (*t*, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.83 (*d*, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (*d*, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.87 (*s*, 2H), 3.76 (*s*, 3H), 2.80 (*s*, 3H).

(*Z*)

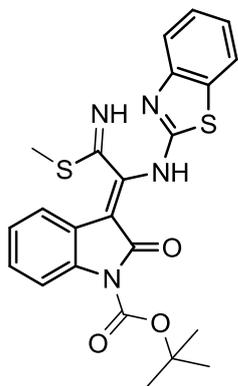
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 8.07 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (*t*, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.05 (*t*, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.83 (*d*, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (*d*, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.88 (*s*, 2H), 3.76 (*s*, 3H), 2.70 (*s*, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 165, 163, 159, 143, 142, 132, 131, 130.9, 130.2, 129.1, 129.0, 127.7, 127.6, 126, 122.7, 122.5, 122.3, 121, 120.3, 120.1, 119, 114, 112, 111, 109.5, 109.3, 55, 43.3, 43.1, 17, 16.

ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 2922, 2213, 1684, 1605, 1510, 1465, 1346, 1242, 1173, 1092, 1031, 866, 746.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S [M+Na]<sup>+</sup> 359.0830, trouvée 359.0827.

(Z)-tert-butyl-3-(1-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)-2-imino-2-(méthylthio)éthylidène)-2-oxoindolin-1-carboxylate (**85**)



$C_{23}H_{22}N_4O_3S_2$   
M = 466.57 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 16 %  
Pf : 192.8°C  
Poudre orange

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de 2-aminobenzothiazole (109 mg ; 0.22 mmol) dans le THF anhydre (3 mL) est ajouté l'hydrure de sodium à 60 % en suspension dans l'huile (28 mg ; 0.22 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant une heure et une solution de **65** (46 mg ; 0.14 mmol) dans le THF anhydre (3 mL) est ajoutée en goutte à goutte. Le mélange est agité à température ambiante pendant 16 heures et le solvant est évaporé sous vide. Le brut réactionnel est repris avec de l'eau (40 mL) et de l'acétate d'éthyle puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 50 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 3/7) conduisant au composé **85** (17 mg ; 0.10 mmol ; 16 %).

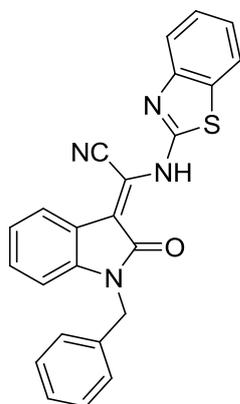
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 9.44 (*s*, 1H), 7.83 (*d*, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 – 7.68 (*m*, 2H), 7.58 (*d*, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (*d*, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37 – 7.27 (*m*, 3H), 6.45 (*s*, 1H), 2.63 (*s*, 3H), 1.42 (*s*, 9H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 163, 157, 153, 148, 136.6, 136.5, 132, 131, 130, 126.7, 126.5, 126.2, 124.9, 124.4, 121.5, 121.3, 112, 81, 77, 28, 18.

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3379, 3340, 2495, 2229, 1701, 1650, 1536, 1491, 1271, 1238, 1155, 744.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 489.1031, trouvée 489.1031.

(Z)-2-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)-2-(1-benzyl-2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile (**86**)



C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OS  
M = 408.47 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 83 %  
Pf : 116.4°C  
Poudre orange

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de 2-aminobenzothiazole (24 mg ; 0.12 mmol) dans le DMF anhydre (3 mL) est ajouté l'hydrure de sodium à 60 % en suspension dans l'huile (5 mg ; 0.16 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant une heure et une solution de **83** (40 mg ; 0.12 mmol) dans le DMF anhydre (3 mL) est ajoutée en goutte à goutte. Le mélange est agité à température ambiante pendant 16 heures puis dilué dans l'eau (350 mL). La phase aqueuse est neutralisée avec une solution d'acide chlorhydrique à un molaire. Le produit est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 40 mL) puis Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/9) conduisant au composé **86** (43 mg ; 0.10 mmol ; 83 %).

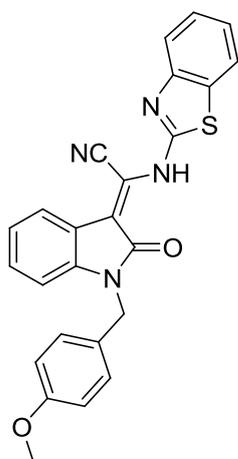
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 11.99 (*s*, 1H), 8.12 (*d*, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.84 (*d*, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.72 (*d*, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (*t*, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.21 (*m*, 7H), 7.13 (*t*, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (*d*, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.00 (*s*, 2H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 168, 158, 150, 140, 135, 132, 129, 128.9, 128.1, 127, 126, 124, 123, 121.9, 121.8, 121.3, 119, 114, 112, 109, 108, 43.

ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 2922, 2852, 2227, 1737, 1661, 1613, 1530, 1464, 1354, 1326, 1178, 1110, 743.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> 409.1123, trouvée 409.1124.

(Z)-2-(benzo[*d*]thiazol-2-ylamino)-2-(1-(4-methoxybenzyl)-2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile (**87**)



C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S  
M = 438.50 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 88 %  
Pf : 208.6°C  
Poudre orange

A une solution sous atmosphère inerte d'argon refroidie à 0°C de 2-aminobenzothiazole (67 mg ; 0.44 mmol) dans le DMF anhydre (3 mL) est ajouté l'hydrure de sodium à 60 % en suspension dans l'huile (17 mg ; 0.44 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant une heure et une solution de **84** (150 mg ; 0.44 mmol) dans le DMF anhydre (3 mL) est ajoutée en goutte à goutte. Le mélange est agité à température ambiante pendant 16 heures puis dilué dans l'eau (350 mL). La phase aqueuse est neutralisée avec une solution d'acide chlorhydrique à un molaire. Le produit est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 50 mL) puis Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis concentrées sous vide. Le résidu est repris dans l'acétone (15 mL) et le précipité rouge formé est filtré sur Buchner et rincé avec de l'acétone (3 x 2 mL) conduisant au composé **87** (170 mg ; 0.38 mmol ; 88 %).

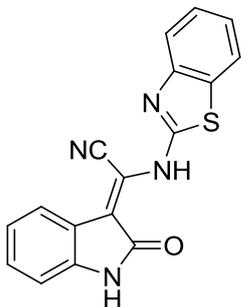
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 12.01 (*s*, 1H), 8.13 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (*d*, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (*d*, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (*t*, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.23 (*m*, 4H), 7.14 (*t*, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.90 – 6.84 (*m*, 3H), 4.96 (*s*, 2H), 3.77 (*s*, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 168, 159, 157, 151, 140, 132, 129, 128, 127, 126, 124, 123, 122, 121.9, 121.3, 119, 117, 114.4, 114.3, 112, 109, 55, 43.

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 2953, 2218, 1666, 1618, 1543, 1511, 1462, 1437, 1363, 1330, 1242, 1178, 1109, 1032, 836, 741.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 439.1229, trouvée 439.1225.

(Z)-2-(Benzo[d]thiazol-2-ylamino)-2-(2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile(**88**)



C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>OS  
M = 318.35 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 41 %  
Pf : 278°C  
Poudre rouge

A une solution sous atmosphère inerte d'argon refroidie à 0°C de **87** (140 mg ; 0.30 mmol) dans un mélange dichlorométhane/acide trifluoroacétique (5 mL / 5 mL) est ajouté l'acide trifluorométhane sulfonique (26 µL ; 3 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant deux heures puis le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est repris avec de l'acétate d'éthyle (10 mL) et le précipité rouge formé est filtré sur Buchner puis lavé avec de l'acétate d'éthyle (3 x 3 mL) conduisant au composé **88** (40 mg ; 0.12 mmol ; 41 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 12.90 (*s*, 1H), 10.96 (*s*, 1H), 8.29 (*d*, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.16 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (*d*, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (*t*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (*t*, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (*t*, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.04 (*t*, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.90 (*d*, *J* = 7.6 Hz, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 169, 155, 149, 141, 132, 129, 128, 127, 126, 124, 123, 121, 117.4, 117.3, 113.2, 113.1, 109.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>OS [M+Na]<sup>+</sup> 319.0654, trouvée 319.0654.

### 3-(Imidazolidin-2-ylidène)indolin-2-one (**89**)



$C_{11}H_{11}N_3O$   
M = 201.22 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 80 %  
Pf : 306.6°C  
Poudre violette

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de **58** (84 mg ; 0.38 mmol) dans le THF anhydre (5 mL) est ajoutée l'éthylènediamine (253 µL ; 3.8 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures et le solvant est évaporé sous vide. Le brut réactionnel est repris avec de l'eau (20 mL) et de l'acétate d'éthyle (10 mL) puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 75 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées, puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle : 100 %) conduisant au composé **89** (60 mg ; 0.30 mmol ; 80 %).

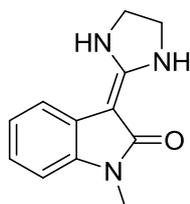
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 9.88 (*s*, 1H), 8.45 (*s*, 1H), 7.49 (*s*, 1H), 7.31 (*d*, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.82 – 6.70 (*m*, 3H), 3.62 (*s*, 4H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 169, 159, 133, 125, 119.3, 119.0, 115, 107, 77, 42.9, 42.7.

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3309, 1624, 1576, 1458, 1437, 1252, 1089, 1029, 1000, 771, 745, 727 cm<sup>-1</sup>

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 202.0980, trouvée 202.0977.

### 3-(Imidazolidin-2-ylidène)-1-méthylindolin-2-one (**90**)



$C_{12}H_{13}N_3O$   
M = 215.25 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 75 %  
Pf : 253.1°C  
Poudre beige

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de **64** (42 mg ; 0.18 mmol) dans le THF anhydre (3 mL) est ajoutée l'éthylènediamine (120 µL ; 1.8 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures et le solvant est évaporé sous vide. Le brut réactionnel est repris avec de l'eau (10 mL) et de l'acétate d'éthyle (10 mL) puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 50 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées, puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle : 100 %) conduisant au composé **90** (29 mg ; 0.14 mmol ; 75 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.42 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.89 – 6.83 (m, 3H), 3.63 (s, 4H), 3.22 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 167, 159, 135, 124, 119.5, 119.4, 115, 106, 76, 43, 42, 25.

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3250, 1636, 1551, 1458, 1421, 1364, 1282, 1224, 1183, 1096, 974, 784, 738 cm<sup>-1</sup>

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 216.1137, trouvée 216.1136.

### 3-(Tétrahydropyrimidin-2(1H)-ylidène)indolin-2-one (**91**)



$C_{12}H_{13}N_3O$   
M = 215.25 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 62 %  
Pf : 288.7 °C  
Poudre beige

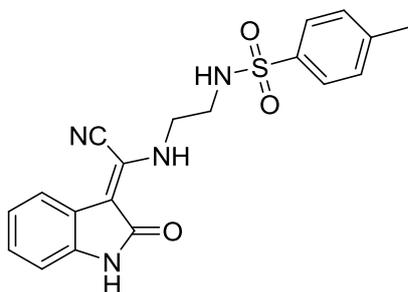
A une solution sous atmosphère inerte d'argon de **58** (82 mg ; 0.37 mmol) dans le THF anhydre (5 mL) est ajoutée la propylènediamine (31  $\mu$ L ; 0.37 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 7 heures et le solvant est évaporé sous vide. Le brut réactionnel est repris avec de l'eau (20 mL) et de l'acétate d'éthyle (20 mL) puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 75 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées, puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle : 100 %) conduisant au composé **91** (50 mg ; 0.23 mmol ; 62 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 9.95 (*s*, 1H), 7.39 (*d*, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (*m*, 3H), 3.38 (*s*, 6H), 1.94 – 1.84 (*m*, 2H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 168, 155, 132, 125, 118.9, 118.4, 115, 107, 77, 38, 20.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O [M+Na]<sup>+</sup> 238.0956, trouvée 238.0957.

(Z)-N-(2-(Cyano(2-oxoindolin-3-ylidène)méthylamino)éthyl)-4-méthylbenzènesulfonamide (**92**)



$C_{19}H_{18}N_4O_3S$   
M = 382.43 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 76 %  
Pf : 232.5°C  
Poudre jaune

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de **58** (123 mg ; 0.57 mmol) dans le THF anhydre (5 mL) est ajoutée la *N*-tosyléthylènediamine (609 mg ; 5.7 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 7 heures et le solvant est évaporé sous vide. Le brut réactionnel est repris avec de l'eau (20 mL) et de l'acétate d'éthyle (10 mL) puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 75 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées, puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 3/2) conduisant au composé **92** (165 mg ; 0.43 mmol ; 76 %).

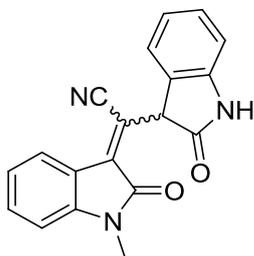
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 10.76 (*s*, 1H), 9.09 (*t*, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.87 (*t*, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.64 (*d*, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.59 (*d*, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (*d*, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (*t*, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (*d*, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (*d*, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.50 (*dd*, *J* = 11.2, 6.1 Hz, 2H), 3.00 (*dd*, *J* = 11.2, 6.1 Hz, 2H), 2.16 (*s*, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO) δ (ppm) : 169, 142, 138, 137, 129, 126.6, 126.1, 125, 121, 120, 117, 112, 109, 103, 45, 42, 20.

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3338, 3258, 3101, 2232, 1737, 1653, 1610, 1454, 1438, 1320, 1200, 1155, 1089, 944, 731.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 383.118, trouvée 383.1176.

2-(1-Méthyl-2-oxoindolin-3-ylidène)-2-(2-oxoindolin-3-yl)acétonitrile(**93**)



$C_{19}H_{13}N_3O_2$   
 $M = 315.32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 46 %  
Pf : 204.6 °C  
Solide rouge

A une solution sous atmosphère inerte d'argon refroidie à 0°C de **64** (136 mg ; 0.73 mmol) dans le DMF anhydre (3 mL) est ajouté l'hydrure de sodium à 60 % en suspension dans l'huile (17 mg ; 0.73 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 30 minutes et une solution de 1-méthyl-oxindole (97 mg ; 0.66 mmol) dans le DMF anhydre (3 mL) est ajoutée en goutte à goutte. Le mélange est agité à température ambiante pendant 16 heures puis dilué dans l'eau (200 mL). La phase aqueuse est neutralisée avec une solution d'acide chlorhydrique à un molaire. Le produit est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 40 mL) puis les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur  $MgSO_4$ , filtrées puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 95/5) conduisant au composé **93** (105 mg ; 0.33 mmol ; 46 %).

(*E*) :

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 9.37 (*s*, 1H), 7.89 (*d*,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.39 (*t*,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.24 – 7.30 (*m*, 2H), 7.23 (*d*,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.11 (*d*,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.96 (*t*,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.92 (*d*,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.82 (*t*,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 3.33 (*s*, 3H).

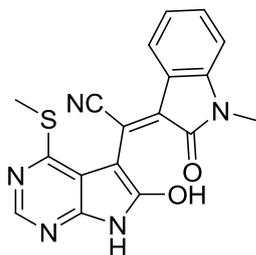
(*Z*) :

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 9.04 (*s*, 1H), 8.15 (*d*,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.44 (*t*,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.39 (*t*,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.27 (*t*,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.23 (*d*,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.11 (*d*,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.96 (*t*,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.90 (*d*,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.82 (*t*,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 3.27 (*s*, 3H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 175, 173, 167, 166, 144.6, 144.3, 142.17, 142.10, 139, 138, 133, 129.7, 129.6, 125.7, 125.1, 125.0, 124.9, 124.5, 124.5, 123.6, 123.4, 123.3, 123.0, 120, 119, 115, 112.8, 112.4, 110, 109, 108, 45.7, 45.1, 26.9, 26.2.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{19}H_{13}N_3O_2$   $[M+Na]^+$  338.0905, trouvée 338.0905.

(*E*)-2-(6-hydroxy-4-(méthylthio)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)-2-(1-méthyl-2-oxoindolin-3-ylidène)acétonitrile (**94**)



$C_{18}H_{13}N_5O_2S$   
 $M = 363.39 \text{ g.mol}^{-1}$   
Rendement : 26 %  
Pf : 277.5°C  
Solide rouge

A une solution sous atmosphère inerte d'argon refroidie à 0°C de **64** (108 mg ; 0.47 mmol) dans le DMF anhydre (3 mL) est ajouté l'hydrure de sodium à 60 % en suspension dans l'huile (18 mg ; 0.47 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 30 minutes et une solution de **11** (72 mg ; 0.43 mmol) dans le DMF anhydre (3 mL) est ajoutée en goutte à goutte. Le mélange est agité à température ambiante pendant 16 heures puis dilué dans l'eau (150 mL). La phase aqueuse est neutralisée avec une solution d'acide chlorhydrique à un molaire. Le produit est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 40 mL) puis Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur  $MgSO_4$ , filtrées puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 95/5) conduisant au composé **94** (44 mg ; 0.12 mmol ; 26 %).

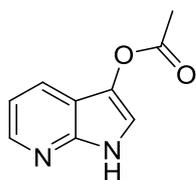
RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 12.47 (*s*, 1H), 11.72 (*s*, 1H), 8.25 (*s*, 1H), 7.59 (*d*,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.57 (*d*,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.29 (*t*,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.15 (*t*,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.88 (*s*, 3H), 2.22 (*s*, 3H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 166, 164, 154, 153, 137, 136, 133, 126, 123, 120, 118, 117, 115, 110, 104, 100, 30, 18.

$\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3143, 2214, 1686, 1531, 1459, 1347, 1180, 1088, 843, 768, 740.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{18}H_{13}N_5O_2S$   $[M+Na]^+$  386.0688, trouvée 386.0684.

1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl acétate (**95**)<sup>289</sup>



C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
M = 176.17 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 25 %  
Pf : 133.2°C  
Poudre

Une solution sous atmosphère inerte d'argon de 7-azaindole (100 mg ; 0.84 mmol), d'hydroxyde de potassium (94 mg ; 1.68 mmol) et de diacétoxyiodobenzène (405 mg ; 1.26 mmol) dans l'acétonitrile (8 mL) est chauffée à 40°C pendant 17 heures. Après refroidissement à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué dans l'eau (30 mL) puis est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 75 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure (100 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 5/5) conduisant au produit **95** (37 mg ; 0.21 mmol ; 25 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 11.09 (*s*, 1H), 8.36 (*d*, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (*d*, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (*s*, 1H), 7.12 (*d*, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.37 (*s*, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 168, 155, 143, 133, 126, 119, 116, 114, 20.

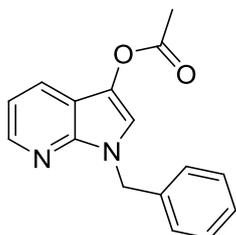
$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3135, 3092, 3041, 2794, 1740, 1610, 1610, 1596, 1190, 1128, 1085.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 199.0483, trouvée 199.0485.

---

(289) Liu, K.; Wen, P.; Liu, J.; Huang, G. A Novel and Efficient Method for the Synthesis of 1*H*-Indol-3-*Yl* Acetates. *Synthesis* **2010**, 21 (21), 3623–3626.

1-benzyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl acétate (**96**)<sup>318</sup>



C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
M = 266.29 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 34 %  
Pf : 84.4°C  
Poudre

A une solution de **2** (52 mg ; 0.25 mmol) dans l'acetonitrile (1 mL) sont ajoutés le diacétoxyiodobenzène (161 mg ; 0.5 mmol), l'acétate d'argent (41 mg ; 0.25 mmol) et le palladium diacétate (1 mg ; 0.005 mmol). Le mélange est chauffé à 70°C pendant 3 heures. Après refroidissement à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué dans l'eau (10 mL) puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 50 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 2/8) conduisant au produit **96** (23 mg ; 0.08 mmol ; 34 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.63 (*d*, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.29-7.38 (*m*, 5H), 7.16-7.26 (*m*, 3H), 5.30 (*s*, 2H), 2.39 (*s*, 3H).

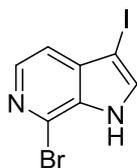
RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 168, 137, 133, 129, 128, 127, 126, 122, 120, 119, 117, 109, 50, 20.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 267.1134 trouvée 267.1130.

---

(318) Choy, P. Y.; Lau, C. P.; Kwong, F. Y. Palladium-Catalyzed Direct and Regioselective C–H Bond Functionalization/Oxidative Acetoxylation of Indoles. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (1), 80–84.

## 7-Bromo-3-iodo-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine (**97**)



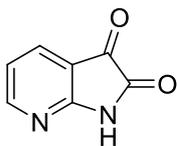
$C_7H_4BrIN_2$   
 $M = 322.93 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 52 %  
Pf : 198.5°C

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de 7-bromo-6-azaindole (50 mg ; 0.25 mmol) et d'hydroxyde de potassium (34 mg ; 0.62 mmol) dans le DMF (1 mL) est ajoutée une solution de diiode (63 mg ; 0.25 mmol) dans le DMF (1 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 16 heures puis le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse (50 mL), contenant de la glace (25 g), de l'ammoniac (250  $\mu\text{L}$ ) et du potassium bisulfite (50 mg). Le mélange est agité 10 minutes puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 100 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées puis condensées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 2/3) conduisant au composé **97** (44 mg ; 0.13 mmol ; 52 %).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 12.39 (*s*, 1H), 7.99 (*d*,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.89 (*s*, 1H), 7.34 (*d*,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ , 1H).

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_7H_4BrIN_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  322.8681, trouvée 322.8683.

## 1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2,3-dione (**98**)<sup>319</sup>



$C_7H_4N_2O_2$   
M = 148.12 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 15 %  
Pf : 169°C  
Poudre jaune

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de 7-azaindole (500 mg ; 4.23 mmol) dans un mélange acétonitrile/eau (5 mL/1 mL) sont ajoutés le trichlorure de ruthénium (87 mg ; 0.42 mmol) puis le périodate de sodium (2.7 g ; 12.69 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 17 heures. Le milieu réactionnel est dilué dans l'eau (25 mL) puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 100 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis condensées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acétone : 9/1) conduisant au composé **98** (95 mg ; 0.64 mmol ; 15 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 11.6 (*s*, 1H), 8.38 (*d*, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.87 (*d*, 1H, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (*d*, *J* = 7.4 Hz, 1H).

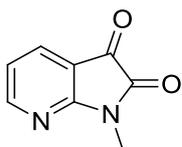
RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 183, 164, 160, 155, 132, 119, 112.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M-H]<sup>-</sup> 147.0200, trouvée 147.0201.

---

(319) Kumar, C.; Devi, C.; Rao, V.; Palaniappan, S. Use of Pyridinium Chlorochromate and Reusable Polyaniline Salt Catalyst Combination for the Oxidation of Indoles. *Synlett* **2008**, *13*, 2023–2027.

1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2,3-dione (**99**)<sup>320</sup>



C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
M = 162.14 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 25 %  
Pf : 114°C  
Poudre jaune

A une solution sous atmosphère inerte d'argon **1** (500 mg ; 3.78 mmol) dans un mélange acétonitrile/eau (5 mL/1 mL) sont ajoutés le trichlorure de ruthénium (78 mg ; 0.38 mmol) puis le périodate de sodium (2.4 g ; 11.34 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est dilué dans l'eau (15 mL) puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 100 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis condensées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 5/5) conduisant au composé **99** (153 mg ; 0.94 mmol ; 25 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 8.46 (*d*, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.82 (*d*, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.09 (*d*, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.34 (*s*, 3H).

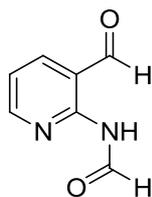
$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3033, 1730, 1587, 1450, 1406, 1392, 1332, 1123, 1099, 1034, 843, 797.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 163.0508, trouvée 163.0506.

---

(320) Yadav, J.; Reddy, B.; Reddy, C.; Krishna, A. Indium(III) Chloride/2-Iodoxybenzoic Acid: A Novel Reagent System for the Conversion of Indoles into Isatins. *Synthesis* **2007**, 5 (5), 693–696.

## *N*-(3-Formylpyridin-2-yl)formamide (**100**)



$C_7H_6N_2O_2$   
 $M = 150.13 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 21 %  
Pf : 96.2°C  
Poudre beige

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de 7-azaindole (500 mg ; 4.23 mmol) dans un mélange acétonitrile/eau (5 mL/1 mL) sont ajoutés le trichlorure de ruthénium (87 mg ; 0.42 mmol) puis le périodate de sodium (2.7 g ; 12.69 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 17 heures. Le milieu réactionnel est dilué dans l'eau (25 mL) puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 100 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur  $MgSO_4$ , filtrées puis condensées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice ( $CH_2Cl_2$ /acétone : 4/1) conduisant au composé **100** (133 mg ; 0.89 mmol ; 21 %).

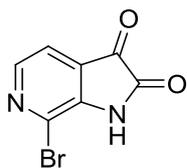
RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 10.53 (*s*, 1H), 9.98 (*s*, 1H), 9.77 (*d*,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 8.49 (*d*,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 8.06 (*d*,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.26 (*d*,  $J = 7.5$  Hz, 1H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 193, 162, 153, 151, 144, 143, 119.

$\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 3278, 1686, 1649, 1581, 1483, 1465, 1386, 1216, 1201, 1174, 920, 739.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_7H_6N_2O_2 [M+H]^+$  151.0508, trouvée 151.0509.

## 7-Bromo-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2,3-dione (**101**)



$C_7H_3BrN_2O_2$   
 $M = 227.01 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 42 %  
Pf : 244.2°C  
Poudre orange

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de 7-bromo-6-azaindole (102 mg ; 0.52 mmol) dans un mélange acétonitrile/eau (0.6 mL/0.1 mL) sont ajoutés le trichlorure de ruthénium (10 mg ; 0.05 mmol) puis le périodate de sodium (333 mg ; 1.56 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 5 heures. Le milieu réactionnel est dilué dans l'eau (5 mL) puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 25 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur  $MgSO_4$ , filtrées puis condensées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 3/2) conduisant au composé **101** (50 mg ; 0.22 mmol ; 42 %).

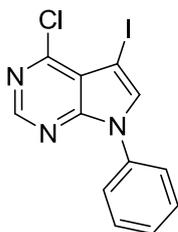
RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 11.47 (s, 1H), 8.24 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H).

RMN  $^{13}C$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 183, 159, 145.39, 145.0, 126, 124, 116.

$\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 3244, 3084, 1739, 1610, 1430, 1191, 1130.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_7H_3BrN_2O_2$   $[M+H]^+$  226.9456, trouvée 226.9460.

## 4-Chloro-5-iodo-7-phényl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (**102**)



$C_{12}H_7ClI_3$   
 $M = 355.56 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 62 %  
Pf > 350°C  
Poudre blanche

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de 6-chloro-7-déazapurine (100 mg ; 0.65 mmol) dans l'acétonitrile (6 mL) sont ajoutés le diacétyiodobenzène (312 mg ; 0.47 mmol) et l'hydroxyde de potassium (72 mg ; 1.3 mmol). Le mélange est chauffé à 40°C pendant 3 heures. Après refroidissement à température ambiante, le précipité blanc formé est filtré sur Buchner puis lavé avec de l'acétonitrile (3 X 20 mL) et de l'éther diéthylique (3 X 20 mL) conduisant au composé **102** (143 mg ; 0.40 mmol ; 62 %).

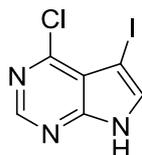
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.39 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 2H), 7.51 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 1H), 7.42 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 174, 162, 153, 147, 146, 132, 131, 130, 119, 117.

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3031, 1741, 1575, 1496, 1435, 1340, 1295, 1208, 1167, 946, 742.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{12}H_7ClI_3$   $[M+H]^+$  355.9451, trouvée 355.9450.

### 4-Chloro-5-iodo-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (**103**)



$C_6H_3ClN_3$   
M = 279.46 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 67 %  
Pf : 183.2°C  
Poudre

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de 6-chloro-7-déazapurine (45 mg ; 0.29 mmol) et d'hydroxyde de potassium (44 mg ; 0.79 mmol) dans le DMF (1 mL) est ajoutée une solution de diiode (82 mg ; 0.32 mmol) dans le DMF (1 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 16 heures puis le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse (50 mL), contenant de la glace (25 g), de l'ammoniac (250 µL) et du potassium bisulfite (50 mg). Le mélange est agité 10 minutes puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 100 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis condensées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 2/3) conduisant au composé **103** (60 mg ; 0.21 mmol ; 67 %).

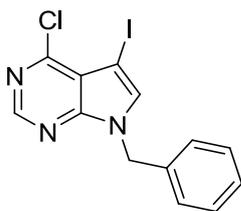
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 13.03 (*s*, 1H), 8.66 (*s*, 1H), 8.01 (*s*, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 172, 151, 150.9, 150.6, 134, 115.

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3055, 1591, 1550, 1438, 1334, 1327, 1242, 952, 828.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>ClN<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 279.9138, trouvée 279.9140.

### 7-Benzyl-4-chloro-5-iodo-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (**104**)



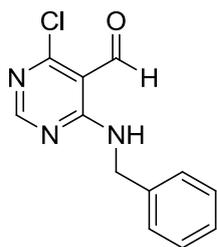
$C_{13}H_9ClN_3$   
 $M = 369.59 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 75 %  
Pf : 124.2°C

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de **5** (115 mg ; 0.47 mmol) et d'hydroxyde de potassium (71 mg ; 1.27 mmol) dans le DMF (1 mL) est ajoutée une solution de diiode (130 mg ; 0.51 mmol) dans le DMF (1 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 16 heures puis le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse (50 mL), contenant de la glace (25 g), de l'ammoniac (250  $\mu\text{L}$ ) et du potassium bisulfite (50 mg). Le mélange est agité 10 minutes puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 100 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées puis condensées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 2/3) conduisant au composé **104** (130 mg ; 0.35 mmol ; 75 %).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.67 (*s*, 1H), 8.13 (*s*, 1H), 7.25 – 7.31 (*m*, 5H), 5.47 (*s*, 2H).

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{13}H_9ClN_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  369.9608, trouvée 369.9607.

### 4-(benzylamino)-6-chloropyrimidine-5-carbaldéhyde (**105**)



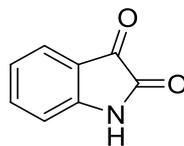
$C_{12}H_{10}ClN_3O$   
 $M = 247.68 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 18 %  
Pf : 115.6°C

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de **5** (200 mg ; 0.82 mmol) dans un mélange acétonitrile/eau (5 mL/1 mL) sont ajoutés le trichlorure de ruthénium (17 mg ; 0.82 mmol) puis le périodate de sodium (527 mg ; 2.46 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 17 heures. Le milieu réactionnel est dilué dans l'eau (25 mL) puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 100 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur  $MgSO_4$ , filtrée puis condensées sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice ( $CH_2Cl_2$ /acétone : 4/1) conduisant au composé **105** (37 mg ; 0.14 mmol ; 18 %).

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 10.40 (*s*, 1H), 10.15 (*s*, 1H), 7.96 (*s*, 1H), 7.37-7.29 (*m*, 5H), 4.82 (*d*,  $J = 6.4$ , 2H).

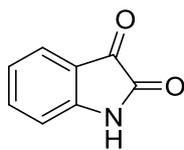
SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{12}H_{10}ClN_3O$   $[M+H]^+$  248.0591, trouvée 248.0594.

## Procédure générale pour la synthèse des dérivés d'isatine par ozonolyse :



Une solution de dérivés 3-(4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidène)indolin-2-one (0.25 mmol) dans un mélange acétone/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1/9 ; 40 mL) est refroidie à -18 °C. Après avoir laissé passé un flux d'oxygène dans la solution pendant 5 minutes, un flux d'ozone est bullé pendant 15 minutes et la solution rouge vire alors rapidement au jaune. Après avoir dégazé l'ozone avec un flux d'oxygène, le sulfur de diméthyle est ajouté (2.5 mmol) et le mélange est agité à température ambiante pendant 30 minutes. Le solvant est évaporé sous vide et le brut réactionnel est repris avec de l'eau (25 mL) et de l'acétate d'éthyle (10 mL) puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 X 10 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis condensées sous vide. Le résidu jaune est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle / éther de pétrole) conduisant aux dérivés d'isatines.

## Indolin-2,3-dione (**106**)<sup>321</sup>



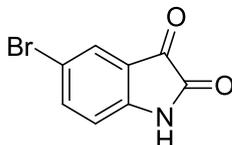
$C_8H_5NO_2$   
M = 147.13 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 56%  
Pf : 201.2C  
Poudre jaune

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, acétone-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 10.02 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ (ppm) : 184, 159, 151, 138, 125, 123, 118, 112.

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3451, 3038, 2886, 1750, 1623.

## 5-Bromoindolin-2,3-dione (**107**)<sup>322</sup>



$C_8H_4BrNO_2$   
M = 226.02 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 35%  
Pf : 250.8 °C  
Poudre jaune

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, acétone-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 10.16 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

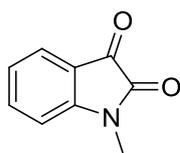
$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 1754, 1628.

---

(321) Huang, J.; Mao, T.; Zhu, Q. Copper-Catalyzed Intramolecular Oxidative C(sp<sup>3</sup>)-H Amidation of 2-Aminoacetophenones: Efficient Synthesis of Indoline-2,3-Diones. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 14 (14), 2878–2882.

(322) Natarajan, A.; Fan, Y.-H.; Chen, H.; Guo, Y.; Iyasere, J.; Harbinski, F.; Christ, W. J.; Aktas, H.; Halperin, J. A. 3,3-Diaryl-1,3-Dihydroindol-2-Ones as Antiproliferatives Mediated by Translation Initiation Inhibition. *J. Med. Chem.* **2004**, 47 (8), 1882–1885.

## 1-Méthylindolin-2,3-dione (**108**)<sup>321</sup>



$C_9H_7NO_2$   
M = 161.15 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 62 %  
Pf : 155.7°C  
Poudre jaune

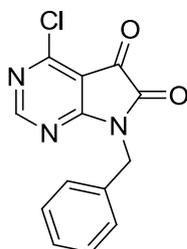
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.90 – 7.50 (*m*, 2H), 7.13 (*t*, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (*d*, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.25 (*s*, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 183, 158, 151, 138, 124, 123, 117, 110, 25.

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 1749, 1618.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub> [M+MeOH]<sup>+</sup> 194.0817, trouvée 194.0819.

## 7-Benzyl-4-chloro-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5,6(7*H*)-dione (**109**)



$C_{13}H_8ClN_3O_2$   
M = 273.67 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 33 %  
Pf : 1752.3 °C  
Poudre jaune

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, acétone-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.84 (*s*, 1H), 7.54 – 7.42 (*m*, 2H), 7.42 – 6.97 (*m*, 3H), 5.03 (*s*, 2H).

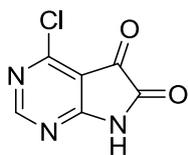
RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, acétone-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 178, 171, 164, 158, 154, 136.3, 129.5, 129.2, 128, 109, 43.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+MeOH]<sup>+</sup> 306.0645, trouvée 306.0647.

---

(321) Yadav, J.; Reddy, B.; Reddy, C.; Krishna, A. Indium(III) Chloride/2-Iodoxybenzoic Acid: A Novel Reagent System for the Conversion of Indoles into Isatins. *Synthesis* **2007**, 5 (5), 693–696.

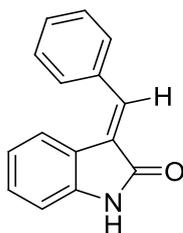
4-Chloro-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5,6(7*H*)-dione (**110**)



$C_6H_2ClN_3O_2$   
 $M = 183.55 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : traces

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, acétone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 11.29 (*s*, 1H), 8.64 (*s*, 1H).

(*E*)-3-Benzylidèneindolin-2-one (**111**)<sup>323</sup>



C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO  
M = 221.25 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 88 %  
Pf : 180.6 °C  
Poudre jaune

A une solution sous atmosphère inerte d'argon d'oxindole (260 mg ; 1.95 mmol) dans l'éthanol absolue (10 mL) sont ajoutés le benzaldéhyde (436 µL ; 4.29 mmol) puis une solution de pipéridine à 20 % dans le DMF (300 µL). Le mélange est chauffé à reflux pendant 1 heure puis le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est repris avec une solution d'acide chlorhydrique à un molaire (10 mL) et de l'acétate d'éthyle (10 mL) puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 75 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure (25 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous vide. Le produit brut est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle / éther de pétrole : 3 / 7) conduisant au composé **111** (378 mg ; 1.70 mmol ; 88 %).

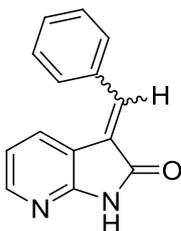
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, acétone-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 9.55 (*s*, 1H), 7.74 (*d*, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.73 (*s*, 2H), 7.62 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (*m*, 2H), 7.50 (*d*, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.15 (*m*, 1H), 6.95 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.86 (*d*, *J* = 7.5 Hz, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 168, 142, 135, 134, 130., 129.6, 129.2, 128, 127, 122, 121, 120, 110.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> 222.0919, trouvée 222.0918.

(323) Zhang, W.; Go, M.-L. Functionalized 3-Benzylidene-Indolin-2-Ones: Inducers of NAD(P)H-Quinone Oxidoreductase 1 (NQO1) with Antiproliferative Activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17* (5), 2077–2090.

### 3-Benzylidène-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2(3*H*)-one (**112**)



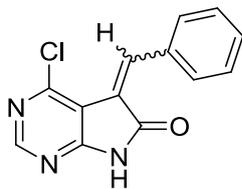
$C_{14}H_{10}N_2O$   
 $M = 222.24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 84 %  
Pf : 192.8 °C  
Poudre jaune

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de **6** (104 mg ; 0.77 mmol) dans l'éthanol absolue (10 mL) sont ajoutés le benzaldéhyde (156  $\mu\text{L}$  ; 1.54 mmol) puis une solution de pipéridine à 20 % dans le DMF (150  $\mu\text{L}$ ). Le mélange est agité à température ambiante pendant 6 heures puis le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est repris avec une solution d'acide chlorhydrique à un molaire (10 mL) et de l'acétate d'éthyle (10 mL) puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 30 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de saumure (15 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées puis évaporées sous vide. Le produit brut est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle / éther de pétrole : 3 / 7) conduisant au composé **112** (143 mg ; 0.64 mmol ; 84 %).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 10.55 (*s*, 1H), 8.19 (*d*,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.96 (*s*, 1H), 7.88 (*d*,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.64 (*d*,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 2H), 7.56 – 7.43 (*m*, 3H), 6.85 (*d*,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H).

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{14}H_{10}N_2O$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  223.0871, trouvée 223.0872.

### 5-Benzylidène-4-chloro-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6(7*H*)-one (**113**)



$C_{13}H_8ClN_3O$   
M = 257.67 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 74 %  
Pf : 254.6°C  
Poudre jaune

A une solution sous atmosphère inerte d'argon de **11** (56 mg ; 0.33 mmol) dans l'éthanol absolue (5 mL) sont ajoutés le benzaldéhyde (66 µL ; 0.66 mmol) et une solution de pipéridine à 20 % dans le DMF (100 µL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 6 heures puis le milieu réactionnel est filtré sous vide sur Buchner. Le précipité est lavé avec de l'éthanol (3 x 5 mL) conduisant au composé **113** (63 mg ; 0.24 mmol ; 74 %).

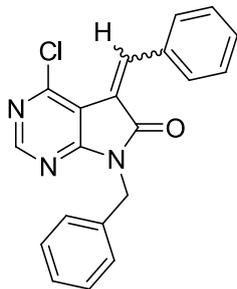
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 12.06 (*s*, 1H), 8.54 (*s*, 1H), 8.26 (*s*, 1H), 8.22 (*m*, 2H), 7.57 – 7.41 (*m*, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 165, 162, 156, 148, 143, 133, 132, 131, 128, 122, 113.

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3059, 1720, 1581, 1555, 1453, 1388, 1163, 942, 751.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O [M-H]<sup>-</sup> 256.0278, trouvée 256.0277.

7-Benzyl-5-benzylidène-4-chloro-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6(7*H*)-  
one(**114**)



$C_{20}H_{14}ClN_3O$   
 $M = 347.79 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 92 %  
Pf : 178.1 °C  
Poudre jaune

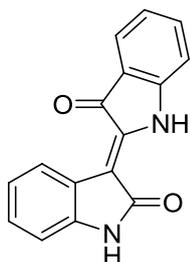
A une solution sous atmosphère inerte d'argon de **13** (64 mg ; 0.24 mmol) dans l'éthanol absolue (5 mL) sont ajoutés le benzaldéhyde (25  $\mu\text{L}$  ; 0.25 mmol) puis une solution de pipéridine à 20 % dans le DMF (100  $\mu\text{L}$ ). Le mélange est agité à température ambiante pendant 6 heures puis le milieu réactionnel est filtré sous vide sur Buchner. Le précipité est lavé avec de l'éthanol (3 x 5 mL) conduisant au composé **114** (76 mg ; 0.22 mmol ; 92 %).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.58 (*s*, 1H), 8.42 (*s*, 1H), 8.21 (*d*,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 2H), 7.44 – 7.51 (*m*, 5H), 7.25 – 7.32 (*m*, 3H), 5.07 (*s*, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 164, 161, 156, 149, 145, 135, 132.9, 132.6, 131, 128.7, 128.6, 128.4, 128.0, 120, 113, 42.

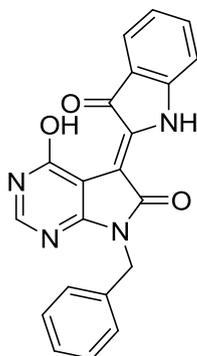
SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{20}H_{14}ClN_3O$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  346.0647, trouvée 346.0648.

## Procédure générale pour la synthèse des indirubinoïdes :



A une solution sous atmosphère inerte d'argon de dérivés d'isatine (0.22 mmol) dans le méthanol (10 mL) sont ajoutés l'indoxylacétate (0.36 mmol) puis le carbonate de sodium (0.36 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 16 heures puis filtré sous vide. Le précipité est lavé avec une solution aqueuse méthanolique (1 : 1, 100 mL) puis séché au dessiccateur sur pentoxyde de phosphore conduisant aux dérivés d'indirubinoïdes.

7-Benzyl-4-hydroxy-5-(3-oxoindolin-2-ylidène)-5H-pyrrolo[2,3-  
d]pyrimidin-6(7H)-one (**115**)



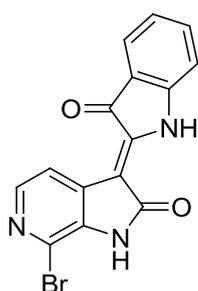
$C_{21}H_{14}N_4O_3$   
M = 370.36 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 21 %  
Pf : 293.1°C  
Poudre bleue

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 11.04 (*s*, 1H), 10.51 (*s*, 1H), 8.77 (*d*, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.66 (*d*, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.59 (*d*, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (*d*, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (*d*, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (*d*, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (*t*, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (*d*, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.90 (*d*, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.96 (*s*, 2H).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 188, 171, 152, 145, 141, 138, 137, 129, 127, 124.8, 124.5, 121.6, 121.4, 120, 119, 113, 109, 106, 43.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M-H]<sup>-</sup> 369.0988 trouvée 369.0983.

7-Bromo-6-azaindirubine (**116**)



$C_{15}H_8BrN_3O_2$   
M = 342.14 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 58 %  
Pf > 300°C  
Poudre violette

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 11.12 (*s*, 1H), 11.03 (*s*, 1H), 8.68 (*d*, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.26 (*d*, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (*d*, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.59 (*t*, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (*t*, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (*d*, *J* = 8.3 Hz, 1H).

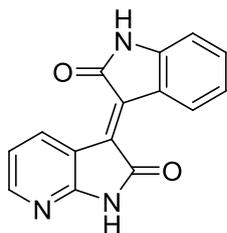
SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 341.9878, trouvée 341.9875.

## Procédure générale pour la synthèse des indigoïdes :



A une solution sous atmosphère inerte d'argon de dérivés d'oxindole (0.18 mmol) et de dérivés d'isatine (0.18 mmol) dans le toluène (2 mL) est ajoutée l'acide *para*-toluènesulfonique anhydre (8 mg ; 0.05 mmol). Le mélange est porté à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement à température ambiante le précipité rouge formé est filtré sur Buchner. Le résidu est lavé successivement avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate (2 X 15 mL) et avec de l'eau (3 X 20 mL) puis séché au dessiccateur sur pentoxyde de phosphore conduisant aux isoindigoïdes.

**(E)-3-(2-Oxoindolin-3-ylidène)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one(117)**



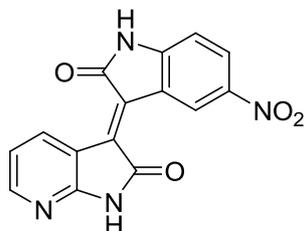
$C_{15}H_9N_3O_2$   
M = 263.25 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 52 %  
Pf >350°C  
Poudre rouge

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 11.52 (*s*, 1H), 10.99 (*s*, 1H), 9.31 (*d*, *J* = 7.9 Hz, 1H), 9.08 (*d*, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (*t*, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 – 6.97 (*m*, 2H), 6.85 (*d*, *J* = 7.7 Hz, 1H).

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3121, 3072, 3030, 2889, 2826, 2754, 1722, 1703, 1607, 1578, 1463, 1323, 1247, 1107, 860.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 286.0592, trouvée 286.0592.

**(E)-3-(5-Nitro-2-oxoindolin-3-ylidène)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one (118)**



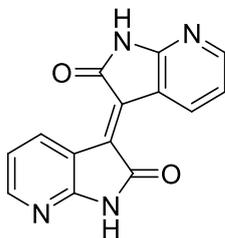
$C_{15}H_8N_4O_4$   
M = 308.25 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 47 %  
Pf >350°C  
Poudre rouge

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 11.68 (*s*, 2H), 10.10 (*s*, 1H), 9.31 (*d*, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.31 (*d*, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.23 (*s*, 1H), 7.14 – 6.99 (*m*, 2H).

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3334, 3134, 2806, 1708, 1614, 1462, 1330, 1296, 1232, 1100, 762.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 331.0443, trouvée 331.0443.

(*E*)-3-(2-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3(2*H*)-ylidène)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2(3*H*)-one (**119**)



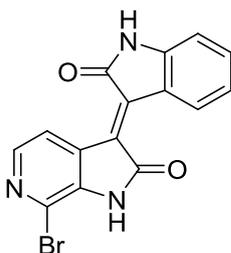
C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>  
M = 264.24 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 62 %  
Pf >350°C  
Poudre rouge

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O + DCl 6N) δ (ppm) : 8.34 (*dd*, *J* = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (*dd*, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.21 (*dd*, *J* = 7.4, 5.3 Hz, 1H).

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3072, 2782, 2754, 1734, 1675, 1581, 1542, 1463, 1368, 1212, 1087, 845.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 287.0545, trouvée 287.0547.

(*E*)-7-Bromo-3-(2-oxoindolin-3-ylidène)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2(3*H*)-one (**120**)



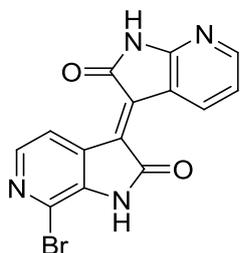
C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
M = 342.14 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 53 %  
Pf > 350°C  
Poudre rouge

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 11.39 (*s*, 1H), 11.08 (*s*, 1H), 9.11 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.91 (*d*, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (*d*, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.43 (*t*, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (*t*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.86 (*d*, *J* = 7.7 Hz, 1H).

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3142, 1700, 1690, 1599, 1454, 1317, 1184, 1160, 939, 865, 773.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 341.9878, trouvée 341.9877.

(*E*)-7-Bromo-3-(2-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3(2*H*)-ylidène)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2(3*H*)-one (**121**)



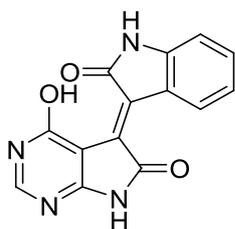
$C_{14}H_7BrN_4O_2$   
 $M = 343.13 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 47 %  
Pf > 350°C  
Poudre rouge

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 11.70 (*s*, 1H), 11.47 (*s*, 1H), 9.35 (*d*,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 8.93 (*d*,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 8.26 (*d*,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 8.17 (*d*,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.09 (*d*,  $J = 7.4$  Hz, 1H).

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2988, 1704, 1603, 1455, 1415, 1320, 1152, 867, 762.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{14}H_7BrN_4O_2$   $[M+H]^+$  342.9830, trouvée 342.9830.

(*E*)-4-Hydroxy-5-(2-oxoindolin-3-ylidène)-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6(7*H*)-one (**122**)



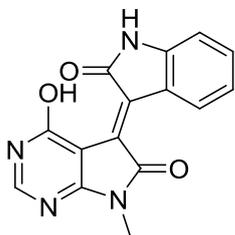
$C_{14}H_8N_4O_3$   
 $M = 280.24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
Rendement : 35 %  
Pf > 350°C  
Poudre noire

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm) : 12.61 (*s*, 1H), 11.60 (*s*, 1H), 10.56 (*s*, 1H), 8.60 (*d*,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 8.30 (*s*, 1H), 7.32 (*t*,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.96 (*t*,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.86 (*d*,  $J = 7.5$  Hz, 1H).

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2988, 2901, 1696, 1642, 1532, 1326, 1193, 1098, 902, 758.

SMHR (ES)  $m/z$  calculée pour  $C_{14}H_8N_4O_3$   $[M+Na]^+$  303.0494, trouvée 303.0495.

(*E*)-4-Hydroxy-7-methyl-5-(2-oxoindolin-3-ylidène)-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6(7*H*)-one (**123**)



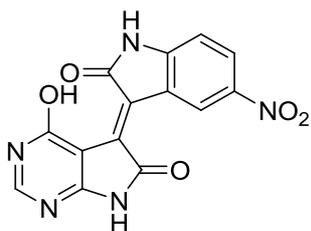
$C_{15}H_{10}N_4O_3$   
M = 294.26 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 21 %  
Pf > 350°C  
Poudre noire

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 12.74 (*s*, 1H), 10.59 (*s*, 1H), 8.63 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.40 (*s*, 1H), 7.33 (*t*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (*t*, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.87 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.21 (*s*, 3H).

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3182, 1698, 1645, 1516, 1453, 1327, 1201, 1047, 755.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 317.0650, trouvée 317.0650.

(*E*)-4-Hydroxy-5-(5-nitro-2-oxoindolin-3-ylidène)-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6(7*H*)-one (**124**)



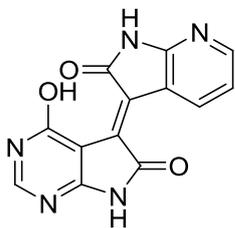
$C_{14}H_7N_5O_5$   
M = 325.23 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 21 %  
Pf > 350°C  
Poudre noire

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 12.78 (*s*, 1H), 11.81 (*s*, 1H), 11.34 (*s*, 1H), 9.56 (*s*, 1H), 8.39 (*s*, 1H), 8.26 (*d*, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.06 (*d*, *J* = 8.8 Hz, 1H).

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 2988, 2901, 2202, 1704, 1640, 1615, 1519, 1334, 1182, 1078, 598.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 348.0345, trouvée 348.0345.

(E)-4-Hydroxy-5-(2-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3(2*H*)-ylidène)-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6(7*H*)-one (**125**)



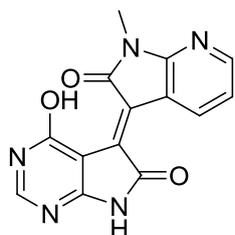
C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>  
M = 281.22 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 39 %  
Pf > 350°C  
Poudre noire

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 12.71 (*s*, 1H), 11.70 (*s*, 1H), 11.20 (*s*, 1H), 8.82 (*d*, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.35 (*s*, 1H), 8.17 (*d*, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.02 (*d*, *J* = 8.5 Hz, 1H).

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 2988, 2202, 1717, 1674, 1640, 1595, 1541, 1428, 1383, 1320, 1233, 1178, 904, 770.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 304.0446, trouvée 304.0446.

(E)-4-Hydroxy-5-(1-méthyl-2-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3(2*H*)-ylidène)-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6(7*H*)-one (**126**)



C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>  
M = 295.25 g.mol<sup>-1</sup>  
Rendement : 45 %  
Pf > 350°C  
Poudre noire

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 12.74 (*s*, 1H), 11.74 (*s*, 1H), 8.84 (*d*, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.37 (*s*, 1H), 8.24 (*d*, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (*d*, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.23 (*s*, 3H).

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 2987, 2901, 2199, 1692, 1636, 1583, 1548, 1469, 1447, 1383, 1327, 1255, 1184, 1089, 1041, 947, 768.

SMHR (ES) *m/z* calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 318.0803, trouvée 318.0804.

# BIBLIOGRAPHIE

- (1) Zhang, J.; Yang, P. L.; Gray, N. S. Targeting Cancer with Small Molecule Kinase Inhibitors. *Nat. Rev. Cancer* **2009**, *9* (1), 28–39.
- (2) Cohen, P. Protein Kinases—the Major Drug Targets of the Twenty-First Century? *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1* (4), 309–315.
- (3) Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Ervik, M.; Dikshit, R.; Eser, S.; Mathers, C.; Rebelo, M.; Parkin, D. M.; Forman, D.; Bray, F. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. *Lyon Fr.* **2013**.
- (4) Ferlay, J.; Steliarova-Foucher, E.; Lortet-Tieulent, J.; Rosso, S.; Coebergh, J. W. W.; Comber, H.; Forman, D.; Bray, F. Cancer Incidence and Mortality Patterns in Europe: Estimates for 40 Countries in 2012. *Eur. J. Cancer* **2013**, *49* (6), 1374–1403.
- (5) Projection de L'incidence et de La Mortalité Par Cancer En France En 2011 – Synthèse Des Résultats. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2011. 2 P. Disponible À Partir de l'URL : [Http://www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr).
- (6) Collège Français des Pathologistes (CoPath). Cellule Cancéreuse et Tissu Cancéreux, 2011.
- (7) Stelzmann, R. A.; Norman Schnitzlein, H.; Reed Murtagh, F. An English Translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über Eine Eigenartige Erkankung Der Hirnrinde." *Clin. Anat.* **1995**, *8* (6), 429–431.
- (8) Cummings, J. L. Alzheimer's Disease. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *351* (1), 56–67.
- (9) Jorm, A. F. Cross-National Comparisons of the Occurrence of Alzheimer's and Vascular Dementias. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **1991**, *240* (4-5), 218–222.
- (10) [Http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-Sciences-Cognitives-Neurologie-Psychiatrie/dossiers-D-Information/alzheimer](http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-Sciences-Cognitives-Neurologie-Psychiatrie/dossiers-D-Information/alzheimer).
- (11) Dubois, B.; Feldman, H. H.; Jacova, C.; DeKosky, S. T.; Barberger-Gateau, P.; Cummings, J.; Delacourte, A.; Galasko, D.; Gauthier, S.; Jicha, G. Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease: Revising the NINCDS-ADRDA Criteria. *Lancet Neurol.* **2007**, *6* (8), 734–746.
- (12) Savva, G. M.; Zaccai, J.; Matthews, F. E.; Davidson, J. E.; McKeith, I.; Brayne, C. Prevalence, Correlates and Course of Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia in the Population. *Br. J. Psychiatry* **2009**, *194* (3), 212–219.
- (13) Ballard, C. G.; Gauthier, S.; Cummings, J. L.; Brodaty, H.; Grossberg, G. T.; Robert, P.; Lyketsos, C. G. Management of Agitation and Aggression Associated with Alzheimer Disease. *Nat. Rev. Neurol.* **2009**, *5* (5), 245–255.
- (14) Ballard, C.; Gauthier, S.; Corbett, A.; Brayne, C.; Aarsland, D.; Jones, E. Alzheimer's Disease. *Lancet* **2011**, *377* (9770), 1019–1031.
- (15) Castillo-Carranza, D. L.; Guerrero-Muñoz, M. J.; Kaye, R. Immunotherapy for the Treatment of Alzheimer's Disease: Amyloid-B or Tau, Which Is the Right Target? *ImmunoTargets Ther.* **2014**, *3*, 19–28.
- (16) Meeks, T. W.; Ropacki, S. A.; Jeste, D. V. The Neurobiology of Neuropsychiatric Syndromes in Dementia. *Curr. Opin. Psychiatry* **2006**, *19* (6), 581–586.
- (17) Wilkinson, D. G. The Pharmacology of Donepezil: A New Treatment of Alzheimer's Disease. *Expert Opin. Pharmacother.* **1999**, *1* (1), 121–135.

- (18) Lenzken, S. C.; Lanni, C.; Govoni, S.; Lucchelli, A.; Schettini, G.; Racchi, M. Nicotinic Component of Galantamine in the Regulation of Amyloid Precursor Protein Processing. *Chem. Biol. Interact.* **2007**, *165* (2), 138–145.
- (19) Jann, M. W. Rivastigmine, a New-Generation Cholinesterase Inhibitor for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.* **2000**, *20* (1), 1–12.
- (20) Rochon, P. A.; Normand, S.-L.; Gomes, T.; Gill, S. S.; Anderson, G. M.; Melo, M.; Sykora, K.; Lipscombe, L.; Bell, C. M.; Gurwitz, J. H. Antipsychotic Therapy and Short-Term Serious Events in Older Adults with Dementia. *Arch. Intern. Med.* **2008**, *168* (10), 1090–1096.
- (21) <http://emedicine.medscape.com/article/1831191-Overview>.
- (22) Fearnley, J. M.; Lees, A. J. Ageing and Parkinson's Disease: Substantia Nigra Regional Selectivity. *Brain J. Neurol.* **1991**, *114* (Pt 5), 2283–2301.
- (23) Vingerhoets, F. J.; Snow, B. J.; Tetrud, J. W.; Langston, J. W.; Schulzer, M.; Calne, D. B. Positron Emission Tomographic Evidence for Progression of Human MPTP-Induced Dopaminergic Lesions. *Ann. Neurol.* **1994**, *36* (5), 765–770.
- (24) Wirdefeldt, K.; Adami, H.-O.; Cole, P.; Trichopoulos, D.; Mandel, J. Epidemiology and Etiology of Parkinson's Disease: A Review of the Evidence. *Eur. J. Epidemiol.* **2011**, *26*, S1–S58.
- (25) Hardy, J.; Cookson, M. R.; Singleton, A. Genes and Parkinsonism. *Lancet Neurol.* **2003**, *2* (4), 221–228.
- (26) Polymeropoulos, M. H.; Lavedan, C.; Leroy, E.; Ide, S. E.; Dehejia, A.; Dutra, A.; Pike, B.; Root, H.; Rubenstein, J.; Boyer, R.; Stenroos, E. S.; Chandrasekharappa, S.; Athanassiadou, A.; Papapetropoulos, T.; Johnson, W. G.; Lazzarini, A. M.; Duvoisin, R. C.; Di Iorio, G.; Golbe, L. I.; Nussbaum, R. L. Mutation in the Alpha-Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease. *Science* **1997**, *276* (5321), 2045–2047.
- (27) Vekrellis, K.; Xilouri, M.; Emmanouilidou, E.; Rideout, H. J.; Stefanis, L. Pathological Roles of A-Synuclein in Neurological Disorders. *Lancet Neurol.* **2011**, *10* (11), 1015–1025.
- (28) Fahn, S.; Shoulson, I.; Marek, K. Levodopa and the Progression of Parkinson's Disease. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *351* (24), 2498–2508.
- (29) Ravikumar, K.; Sridhar, B. Ropinirole Hydrochloride, a Dopamine Agonist. *Acta Crystallogr. C* **2006**, *62* (5), 265–267.
- (30) Shannon, K. M.; Bennett, J. P.; Friedman, J. H. Efficacy of Pramipexole, a Novel Dopamine Agonist, as Monotherapy in Mild to Moderate Parkinson's Disease. *Neurology* **1997**, *49* (3), 724–728.
- (31) Weinreb, O.; Amit, T.; Bar-Am, O.; Youdim, M. B. Rasagiline: A Novel Anti-Parkinsonian Monoamine Oxidase-B Inhibitor with Neuroprotective Activity. *Prog. Neurobiol.* **2010**, *92* (3), 330–344.
- (32) Malumbres, M.; Harlow, E.; Hunt, T.; Hunter, T.; Lahti, J. M.; Manning, G.; Morgan, D. O.; Tsai, L.-H.; Wolgemuth, D. J. Cyclin-Dependent Kinases: A Family Portrait. *Nat. Cell Biol.* **2009**, *11* (11), 1275–1276.
- (33) Carassou, P.; Meijer, L.; Le Moulec, S.; Aoun, J.; Bengrine-Lefèvre, L. Cell Cycle and Molecular Targets: CDK Inhibition. *Bull. Cancer (Paris)* **2012**, *99* (2), 163–171.
- (34) Tsai, L.-H.; Takahashi, T.; Caviness, V. S.; Harlow, E. D. Activity and Expression Pattern of Cyclin-Dependent Kinase 5 in the Embryonic Mouse Nervous System. *Development* **1993**, *119* (4), 1029–1040.
- (35) Lalioti, V.; Pulido, D.; Sandoval, I. V. Cdk5, the Multifunctional Surveyor. *Cell Cycle* **2010**, *9* (2), 284–311.

- (36) Tarricone, C.; Dhavan, R.; Peng, J.; Areces, L. B.; Tsai, L.-H.; Musacchio, A. Structure and Regulation of the CDK5-p25 Complex. *Mol. Cell* **2001**, *8* (3), 657–669.
- (37) Arif, A. Extraneuronal Activities and Regulatory Mechanisms of the Atypical Cyclin-Dependent Kinase Cdk5. *Biochem. Pharmacol.* **2012**, *84* (8), 985–993.
- (38) Kawauchi, T. Cdk5 Regulates Multiple Cellular Events in Neural Development, Function and Disease. *Dev. Growth Differ.* **2014**, *56* (5), 335–348.
- (39) Contreras-Vallejos, E.; Utreras, E.; Bórquez, D. A.; Prochazkova, M.; Terse, A.; Jaffe, H.; Toledo, A.; Arruti, C.; Pant, H. C.; Kulkarni, A. B. Searching for Novel cdk5 Substrates in Brain by Comparative Phosphoproteomics of Wild Type and cdk5<sup>-/-</sup> Mice. *PLoS One* **2014**, *9* (3), e90363.
- (40) Nikolic, M.; Dudek, H.; Kwon, Y. T.; Ramos, Y. F.; Tsai, L.-H. The cdk5/p35 Kinase Is Essential for Neurite Outgrowth during Neuronal Differentiation. *Genes Dev.* **1996**, *10* (7), 816–825.
- (41) Nguyen, M. D.; Larivière, R. C.; Julien, J.-P. Deregulation of Cdk5 in a Mouse Model of ALS: Toxicity Alleviated by Perikaryal Neurofilament Inclusions. *Neuron* **2001**, *30* (1), 135–148.
- (42) Cheung, Z. H.; Gong, K.; Ip, N. Y. Cyclin-Dependent Kinase 5 Supports Neuronal Survival through Phosphorylation of Bcl-2. *J. Neurosci.* **2008**, *28* (19), 4872–4877.
- (43) Shukla, V.; Skuntz, S.; Pant, H. C. Deregulated Cdk5 Activity Is Involved in Inducing Alzheimer's Disease. *Arch. Med. Res.* **2012**, *43* (8), 655–662.
- (44) Kusakawa, G.; Saito, T.; Onuki, R.; Ishiguro, K.; Kishimoto, T.; Hisanaga, S. Calpain-Dependent Proteolytic Cleavage of the p35 Cyclin-Dependent Kinase 5 Activator to p25. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275* (22), 17166–17172.
- (45) Kawauchi, T.; Chihama, K.; Nishimura, Y. V.; Nabeshima, Y.; Hoshino, M. MAP1B Phosphorylation Is Differentially Regulated by Cdk5/p35, Cdk5/p25, and JNK. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, *331* (1), 50–55.
- (46) Zheng, Y.-L.; Amin, N. D.; Hu, Y.-F.; Rudrabhatla, P.; Shukla, V.; Kanungo, J.; Kesavapany, S.; Grant, P.; Albers, W.; Pant, H. C. A 24-Residue Peptide (p5), Derived from p35, the Cdk5 Neuronal Activator, Specifically Inhibits Cdk5-p25 Hyperactivity and Tau Hyperphosphorylation. *J. Biol. Chem.* **2010**, *285* (44), 34202–34212.
- (47) Cheung, Z. H.; Ip, N. Y. Cdk5: A Multifaceted Kinase in Neurodegenerative Diseases. *Trends Cell Biol.* **2012**, *22* (3), 169–175.
- (48) Smith, P. D.; Crocker, S. J.; Jackson-Lewis, V.; Jordan-Sciutto, K. L.; Hayley, S.; Mount, M. P.; O'Hare, M. J.; Callaghan, S.; Slack, R. S.; Przedborski, S. Cyclin-Dependent Kinase 5 Is a Mediator of Dopaminergic Neuron Loss in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2003**, *100* (23), 13650–13655.
- (49) Qu, D.; Rashidian, J.; Mount, M. P.; Aleyasin, H.; Parsanejad, M.; Lira, A.; Haque, E.; Zhang, Y.; Callaghan, S.; Daigle, M. Role of Cdk5-Mediated Phosphorylation of Prx2 in MPTP Toxicity and Parkinson's Disease. *Neuron* **2007**, *55* (1), 37–52.
- (50) Fitzgerald, J. C.; Camprubi, M. D.; Dunn, L.; Wu, H.-C.; Ip, N. Y.; Kruger, R.; Martins, L. M.; Wood, N. W.; Plun-Favreau, H. Phosphorylation of HtrA2 by Cyclin-Dependent Kinase-5 Is Important for Mitochondrial Function. *Cell Death Differ.* **2011**, *19* (2), 257–266.
- (51) Wong, A. S.; Lee, R. H.; Cheung, A. Y.; Yeung, P. K.; Chung, S. K.; Cheung, Z. H.; Ip, N. Y. Cdk5-Mediated Phosphorylation of Endophilin B1 Is Required for Induced Autophagy in Models of Parkinson's Disease. *Nat. Cell Biol.* **2011**, *13* (5), 568–579.

- (52) Wen, Y.; Planel, E.; Herman, M.; Figueroa, H. Y.; Wang, L.; Liu, L.; Lau, L.-F.; Yu, W. H.; Duff, K. E. Interplay between Cyclin-Dependent Kinase 5 and Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$  Mediated by Neuregulin Signaling Leads to Differential Effects on Tau Phosphorylation and Amyloid Precursor Protein Processing. *J. Neurosci.* **2008**, *28* (10), 2624–2632.
- (53) Contreras-Vallejos, E.; Utreras, E.; Gonzalez-Billault, C. Going out of the Brain: Non-Nervous System Physiological and Pathological Functions of Cdk5. *Cell. Signal.* **2012**, *24* (1), 44–52.
- (54) Zhang, J.; Krishnamurthy, P. K.; Johnson, G. V. Cdk5 Phosphorylates p53 and Regulates Its Activity. *J. Neurochem.* **2002**, *81* (2), 307–313.
- (55) Li, Q.; Liu, X.; Zhang, M.; Ye, G.; Qiao, Q.; Ling, Y.; Wu, Y.; Zhang, Y.; Yu, L. Characterization of a Novel Human CDK5 Splicing Variant That Inhibits Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling. *Mol. Biol. Rep.* **2010**, *37* (5), 2415–2421.
- (56) Seo, H. R.; Kim, J.; Bae, S.; Soh, J.-W.; Lee, Y.-S. Cdk5-Mediated Phosphorylation of c-Myc on Ser-62 Is Essential in Transcriptional Activation of Cyclin B1 by Cyclin G1. *J. Biol. Chem.* **2008**, *283* (23), 15601–15610.
- (57) Brinkkoetter, P. T.; Olivier, P.; Wu, J. S.; Henderson, S.; Krofft, R. D.; Pippin, J. W.; Hockenbery, D.; Roberts, J. M.; Shankland, S. J. Cyclin I Activates Cdk5 and Regulates Expression of Bcl-2 and Bcl-XL in Postmitotic Mouse Cells. *J. Clin. Invest.* **2009**, *119* (10), 3089–3101.
- (58) Woodgett, J. R. Molecular Cloning and Expression of Glycogen Synthase Kinase-3/factor A. *EMBO J.* **1990**, *9* (8), 2431.
- (59) Kockeritz, L.; Doble, B.; Patel, S.; Woodgett, J. R. Glycogen Synthase Kinase-3—an Overview of an over-Achieving Protein Kinase. *Curr. Drug Targets* **2006**, *7* (11), 1377–1388.
- (60) Dajani, R.; Fraser, E.; Roe, S. M.; Young, N.; Good, V.; Dale, T. C.; Pearl, L. H. Crystal Structure of Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$ : Structural Basis for Phosphate-Primed Substrate Specificity and Autoinhibition. *Cell* **2001**, *105* (6), 721–732.
- (61) McCubrey, J. A.; Steelman, L. S.; Bertrand, F. E.; Davis, N. M.; Sokolosky, M.; Abrams, S. L.; Montalto, G.; D’Assoro, A. B.; Libra, M.; Nicoletti, F.; Maestro, R.; Basecke, J.; Rakus, D.; Gizak, A.; Demidenko, Z.; Cocco, L.; Martelli, A. M.; Cervello, M. GSK-3 as Potential Target for Therapeutic Intervention in Cancer. *Oncotarget* **2014**, *5* (10), 2881–2911.
- (62) Sutherland, C.; Cohen, P. The A-Isoform of Glycogen Synthase Kinase-3 from Rabbit Skeletal Muscle Is Inactivated by p70 S6 Kinase or MAP Kinase-Activated Protein Kinase-1 in Vitro. *FEBS Lett.* **1994**, *338* (1), 37–42.
- (63) Sutherland, C.; Leighton, I. A.; Cohen, P. Inactivation of Glycogen Synthase Kinase-3 Beta by Phosphorylation: New Kinase Connections in Insulin and Growth-Factor Signalling. *Biochem J* **1993**, *296*, 15–19.
- (64) Cole, A.; Frame, S.; Cohen, P. Further Evidence That the Tyrosine Phosphorylation of Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK3) in Mammalian Cells Is an Autophosphorylation Event. *Biochem J* **2004**, *377*, 249–255.
- (65) Banerji, V.; Frumm, S. M.; Ross, K. N.; Li, L. S.; Schinzel, A. C.; Hahn, C. K.; Kakoza, R. M.; Chow, K. T.; Ross, L.; Alexe, G. The Intersection of Genetic and Chemical Genomic Screens Identifies GSK-3 $\alpha$  as a Target in Human Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Invest.* **2012**, *122* (3), 935–947.
- (66) Zhou, W.; Wang, L.; Gou, S.; Wang, T.; Zhang, M.; Liu, T.; Wang, C. ShRNA Silencing Glycogen Synthase Kinase-3 Beta Inhibits Tumor Growth and Angiogenesis in Pancreatic Cancer. *Cancer Lett.* **2012**, *316* (2), 178–186.
- (67) Luo, J. Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) in Tumorigenesis and Cancer Chemotherapy. *Cancer Lett.* **2009**, *273*

- (2), 194–200.
- (68) Zhang, M.; Zhang, J.; Chen, X.; Cho, S.-J.; Chen, X. Glycogen Synthase Kinase 3 Promotes p53 mRNA Translation via Phosphorylation of RNPC1. *Genes Dev.* **2013**, *27* (20), 2246–2258.
- (69) Farago, M.; Dominguez, I.; Landesman-Bollag, E.; Xu, X.; Rosner, A.; Cardiff, R. D.; Seldin, D. C. Kinase-Inactive Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$  Promotes Wnt Signaling and Mammary Tumorigenesis. *Cancer Res.* **2005**, *65* (13), 5792–5801.
- (70) McCubrey, J. A.; Steelman, L. S.; Chappell, W. H.; Abrams, S. L.; Montalto, G.; Cervello, M.; Nicoletti, F.; Fagone, P.; Malaponte, G.; Mazzarino, M. C. Mutations and Deregulation of Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR Cascades Which Alter Therapy Response. *Oncotarget* **2012**, *3* (9), 954–987.
- (71) Ryder, J.; Su, Y.; Ni, B. Akt/GSK3 $\beta$  Serine/threonine Kinases: Evidence for a Signalling Pathway Mediated by Familial Alzheimer’s Disease Mutations. *Cell. Signal.* **2004**, *16* (2), 187–200.
- (72) Hanger, D. P.; Hughes, K.; Woodgett, J. R.; Brion, J.-P.; Anderton, B. H. Glycogen Synthase Kinase-3 Induces Alzheimer’s Disease-like Phosphorylation of Tau: Generation of Paired Helical Filament Epitopes and Neuronal Localisation of the Kinase. *Neurosci. Lett.* **1992**, *147* (1), 58–62.
- (73) Chiu, C.-T.; Wang, Z.; Hunsberger, J. G.; Chuang, D.-M. Therapeutic Potential of Mood Stabilizers Lithium and Valproic Acid: Beyond Bipolar Disorder. *Pharmacol. Rev.* **2013**, *65* (1), 105–142.
- (74) Llorens-Maritin, M.; Jurado, J.; Hernandez, F.; Avila, J. GSK-3 $\beta$ , a Pivotal Kinase in Alzheimer Disease. *Front. Mol. Neurosci.* **2014**, *7*.
- (75) Tan, J.; Zhuang, L.; Leong, H.-S.; Iyer, N. G.; Liu, E. T.; Yu, Q. Pharmacologic Modulation of Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$  Promotes p53-Dependent Apoptosis through a Direct Bax-Mediated Mitochondrial Pathway in Colorectal Cancer Cells. *Cancer Res.* **2005**, *65* (19), 9012–9020.
- (76) Li, D.-W.; Liu, Z.-Q.; Wei-Chen; Min-Yao; Li, G.-R. Association of Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$  With Parkinson’s Disease (Review). *Mol. Med. Rep.* **2014**, *9* (6), 2043–2050.
- (77) Kozikowski, A. P.; Gaisina, I. N.; Petukhov, P. A.; Sridhar, J.; King, L. T.; Blond, S. Y.; Duka, T.; Rusnak, M.; Sidhu, A. Highly Potent and Specific GSK-3 $\beta$  Inhibitors That Block Tau Phosphorylation and Decrease Alpha-Synuclein Protein Expression in a Cellular Model of Parkinson’s Disease. *ChemMedChem* **2006**, *1* (2), 256–266.
- (78) Carmichael, J.; Sugars, K. L.; Bao, Y. P.; Rubinsztein, D. C. Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$  Inhibitors Prevent Cellular Polyglutamine Toxicity Caused by the Huntington’s Disease Mutation. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277* (37), 33791–33798.
- (79) Yang, W.; Leystra-Lantz, C.; Strong, M. J. Upregulation of GSK3 $\beta$  Expression in Frontal and Temporal Cortex in ALS with Cognitive Impairment (ALSci). *Brain Res.* **2008**, *1196*, 131–139.
- (80) Perez, M.; Rojo, A.; Wandosell, F.; Diaz-Nido, J.; Avila, J. Prion Peptide Induces Neuronal Cell Death through a Pathway Involving Glycogen Synthase Kinase 3. *Biochem J* **2003**, *372*, 129–136.
- (81) Becker, W.; Joost, H.-G. Structural and Functional Characteristics of Dyrk, a Novel Subfamily of Protein Kinases with Dual Specificity. *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **1998**, *62*, 1–17.
- (82) Park, J.; Song, W.-J.; Chung, K. C. Function and Regulation of Dyrk1A: Towards Understanding Down Syndrome. *Cell. Mol. Life Sci.* **2009**, *66* (20), 3235–3240.
- (83) Becker, W.; Sippl, W. Activation, Regulation, and Inhibition of DYRK1A. *FEBS J.* **2011**, *278* (2), 246–256.

- (84) Litovchick, L.; Florens, L. A.; Swanson, S. K.; Washburn, M. P.; DeCaprio, J. A. DYRK1A Protein Kinase Promotes Quiescence and Senescence through DREAM Complex Assembly. *Genes Dev.* **2011**, *25* (8), 801–813.
- (85) Malinge, S.; Bliss-Moreau, M.; Kirsammer, G.; Diebold, L.; Chlon, T.; Gurbuxani, S.; Crispino, J. D. Increased Dosage of the Chromosome 21 Ortholog Dyrk1a Promotes Megakaryoblastic Leukemia in a Murine Model of Down Syndrome. *J. Clin. Invest.* **2012**, *122* (3), 948–962.
- (86) Pozo, N.; Zahonero, C.; Fernandez, P.; Linares, J. M.; Ayuso, A.; Hagiwara, M.; Perez, A.; Ricoy, J. R.; Hernandez-Lain, A.; Sepulveda, J. M.; Sanchez-Gomez, P. Inhibition of DYRK1A Destabilizes EGFR and Reduces EGFR-Dependent Glioblastoma Growth. *J. Clin. Invest.* **2013**, *123* (6), 2475–2487.
- (87) Birger, Y.; Izraeli, S. DYRK1A in Down Syndrome: An Oncogene or Tumor Suppressor? *J. Clin. Invest.* **2012**, *122* (3), 807–810.
- (88) Ionescu, A.; Dufrasne, F.; Gelbcke, M.; Jabin, I.; Kiss, R.; Lamoral-Theys, D. DYRK1A Kinase Inhibitors with Emphasis on Cancer. *Mini Rev. Med. Chem.* **2012**, *12* (13), 1315–1329.
- (89) Ferrer, I.; Barrachina, M.; Puig, B.; Martinez de Lagran, M.; Martí, E.; Avila, J.; Dierssen, M. Constitutive Dyrk1A Is Abnormally Expressed in Alzheimer Disease, Down Syndrome, Pick Disease, and Related Transgenic Models. *Neurobiol. Dis.* **2005**, *20* (2), 392–400.
- (90) Liu, F.; Liang, Z.; Wegiel, J.; Hwang, Y.-W.; Iqbal, K.; Grundke-Iqbal, I.; Ramakrishna, N.; Gong, C.-X. Overexpression of Dyrk1A Contributes to Neurofibrillary Degeneration in Down Syndrome. *FASEB J.* **2008**, *22* (9), 3224–3233.
- (91) Ryoo, S.-R.; Cho, H.-J.; Lee, H.-W.; Jeong, H. K.; Radnaabazar, C.; Kim, Y.-S.; Kim, M.-J.; Son, M.-Y.; Seo, H.; Chung, S.-H. Dual-Specificity Tyrosine (Y)-Phosphorylation Regulated Kinase 1A-Mediated Phosphorylation of Amyloid Precursor Protein: Evidence for a Functional Link between Down Syndrome and Alzheimer's Disease. *J. Neurochem.* **2008**, *104* (5), 1333–1344.
- (92) Wegiel, J.; Gong, C.-X.; Hwang, Y.-W. The Role of DYRK1A in Neurodegenerative Diseases. *FEBS J.* **2011**, *278* (2), 236–245.
- (93) Knippschild, U.; Kruger, M.; Richter, J.; Xu, P.; Garcia-Reyes, B.; Peifer, C.; Halekotte, J.; Bakulev, V.; Bischof, J. The CK1 Family: Contribution to Cellular Stress Response and Its Role in Carcinogenesis. *Front. Oncol.* **2014**, *4*.
- (94) Peters, J. M.; McKay, R. M.; McKay, J. P.; Graff, J. M. Casein Kinase I Transduces Wnt Signals. *Nature* **1999**, *401* (6751), 345–350.
- (95) Chen, Y.; Sasai, N.; Ma, G.; Yue, T.; Jia, J.; Briscoe, J.; Jiang, J. Sonic Hedgehog Dependent Phosphorylation by CK1 $\alpha$  and GRK2 Is Required for Ciliary Accumulation and Activation of Smoothened. *PLoS Biol.* **2011**, *9* (6), e1001083.
- (96) Huart, A.-S.; MacLaine, N. J.; Narayan, V.; Hupp, T. R. Exploiting the MDM2-CK1 $\alpha$  Protein-Protein Interface to Develop Novel Biologics That Induce UBL-Kinase-Modification and Inhibit Cell Growth. *PloS One* **2012**, *7* (8), e43391.
- (97) Chergui, K.; Svenningsson, P.; Greengard, P. Physiological Role for Casein Kinase 1 in Glutamatergic Synaptic Transmission. *J. Neurosci.* **2005**, *25* (28), 6601–6609.
- (98) Yasojima, K.; Kuret, J.; DeMaggio, A. J.; McGeer, E.; McGeer, P. L. Casein Kinase 1 Delta mRNA Is Upregulated in Alzheimer Disease Brain. *Brain Res.* **2000**, *865* (1), 116–120.

- (99) Schwab, C.; DeMaggio, A. J.; Ghoshal, N.; Binder, L. I.; Kuret, J.; McGeer, P. L. Casein Kinase 1 Delta Is Associated with Pathological Accumulation of Tau in Several Neurodegenerative Diseases. *Neurobiol. Aging* **2000**, *21* (4), 503–510.
- (100) Flajolet, M.; He, G.; Heiman, M.; Lin, A.; Nairn, A. C.; Greengard, P. Regulation of Alzheimer's Disease Amyloid-Beta Formation by Casein Kinase I. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2007**, *104* (10), 4159–4164.
- (101) Okochi, M.; Walter, J.; Koyama, A.; Nakajo, S.; Baba, M.; Iwatsubo, T.; Meijer, L.; Kahle, P. J.; Haass, C. Constitutive Phosphorylation of the Parkinson's Disease Associated Alpha-Synuclein. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275* (1), 390–397.
- (102) Jain, P.; Karthikeyan, C.; Hari Narayana Moorthy, N. S.; Kumar Waiker, D.; Kumar Jain, A.; Trivedi, P. Human CDC2-Like Kinase 1 (CLK1): A Novel Target for Alzheimer's Disease. *Curr. Drug Targets* **2014**, *15* (5), 539–550.
- (103) Liu, Y.; Conaway, L.; Rutherford Bethard, J.; Al-Ayoubi, A. M.; Thompson Bradley, A.; Zheng, H.; Weed, S. A.; Eblen, S. T. Phosphorylation of the Alternative mRNA Splicing Factor 45 (SPF45) by Clk1 Regulates Its Splice Site Utilization, Cell Migration and Invasion. *Nucleic Acids Res.* **2013**, *41* (9), 4949–4962.
- (104) Knockaert, M.; Greengard, P.; Meijer, L. Pharmacological Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases. *Trends Pharmacol. Sci.* **2002**, *23* (9), 417–425.
- (105) Meyerson, M.; Enders, G. H.; Wu, C. L.; Su, L. K.; Gorke, C.; Nelson, C.; Harlow, E.; Tsai, L. H. A Family of Human cdc2-Related Protein Kinases. *EMBO J.* **1992**, *11* (8), 2909–2917.
- (106) Meijer, L.; Borgne, A.; Mulner, O.; Chong, J. P.; Blow, J. J.; Inagaki, N.; Inagaki, M.; Delcros, J. G.; Moulinoux, J. P. Biochemical and Cellular Effects of Roscovitine, a Potent and Selective Inhibitor of the Cyclin-Dependent Kinases cdc2, cdk2 and cdk5. *Eur. J. Biochem. FEBS* **1997**, *243* (1-2), 527–536.
- (107) Mapelli, M.; Massimiliano, L.; Crovace, C.; Seeliger, M. A.; Tsai, L.-H.; Meijer, L.; Musacchio, A. Mechanism of CDK5/p25 Binding by CDK Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (3), 671–679.
- (108) Bain, J.; McLauchlan, H.; Elliott, M.; Cohen, P. The Specificities of Protein Kinase Inhibitors: An Update. *Biochem. J.* **2003**, *371* (Pt 1), 199–204.
- (109) Demange, L.; Abdellah, F. N.; Lozach, O.; Ferandin, Y.; Gresh, N.; Meijer, L.; Galons, H. Potent Inhibitors of CDK5 Derived from Roscovitine: Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Modelling. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (1), 125–131.
- (110) Demange, L.; Lozach, O.; Ferandin, Y.; Hoang, N. T.; Meijer, L.; Galons, H. Synthesis and Evaluation of New Potent Inhibitors of CK1 and CDK5, Two Kinases Involved in Alzheimer's Disease. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22* (7), 3247–3258.
- (111) Rath, S. L.; Senapati, S. Molecular Basis of Differential Selectivity of Cyclobutyl-Substituted Imidazole Inhibitors against CDKs: Insights for Rational Drug Design. *PLoS ONE* **2013**, *8* (9), e73836.
- (112) Helal, C. J.; Kang, Z.; Lucas, J. C.; Gant, T.; Ahlijanian, M. K.; Schachter, J. B.; Richter, K. E. G.; Cook, J. M.; Menniti, F. S.; Kelly, K.; Mente, S.; Pandit, J.; Hosea, N. Potent and Cellularly Active 4-Aminoimidazole Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinase 5/p25 for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19* (19), 5703–5707.
- (113) Meijer, L.; Thunnissen, A. M.; White, A. W.; Garnier, M.; Nikolic, M.; Tsai, L. H.; Walter, J.; Cleverley, K. E.; Salinas, P. C.; Wu, Y. Z.; Biernat, J.; Mandelkow, E. M.; Kim, S. H.; Pettit, G. R. Inhibition of Cyclin-Dependent

- Kinases, GSK-3 $\beta$  and CK1 by Hymenialdisine, a Marine Sponge Constituent. *Chem. Biol.* **2000**, *7* (1), 51–63.
- (114) Rena, G.; Bain, J.; Elliott, M.; Cohen, P. D4476, a Cell-Permeant Inhibitor of CK1, Suppresses the Site-Specific Phosphorylation and Nuclear Exclusion of FOXO1a. *EMBO Rep.* **2004**, *5* (1), 60–65.
- (115) Bryant, C. D.; Graham, M. E.; Distler, M. G.; Munoz, M. B.; Li, D.; Vezina, P.; Sokoloff, G.; Palmer, A. A. A Role for Casein Kinase 1 Epsilon in the Locomotor Stimulant Response to Methamphetamine. *Psychopharmacology (Berl.)* **2009**, *203* (4), 703–711.
- (116) Richter, J.; Bischof, J.; Zaja, M.; Kohlhof, H.; Othersen, O.; Vitt, D.; Alscher, V.; Pospiech, I.; García-Reyes, B.; Berg, S.; Leban, J.; Knippschild, U. Difluoro-Dioxolo-Benzimidazol-Benzamides As Potent Inhibitors of CK1 $\delta$  and E with Nanomolar Inhibitory Activity on Cancer Cell Proliferation. *J. Med. Chem.* **2014**.
- (117) 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. Leucettines, a Class of Potent Inhibitors of cdc2-like Kinases and Dual Specificity, Tyrosine Phosphorylation Regulated Kinases Derived from the Marine Sponge Leucettamine B: Modulation of Alternative Pre-RNA Splicing. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (12), 4172–4186.
- (118) Parry, D.; Guzi, T.; Shanahan, F.; Davis, N.; Prabhavalkar, D.; Wiswell, D.; Seghezzi, W.; Paruch, K.; Dwyer, M. P.; Doll, R.; Nomeir, A.; Windsor, W.; Fischmann, T.; Wang, Y.; Oft, M.; Chen, T.; Kirschmeier, P.; Lees, E. M. Dinaciclib (SCH 727965), a Novel and Potent Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor. *Mol. Cancer Ther.* **2010**, *9* (8), 2344–2353.
- (119) Brasca, M. G.; Albanese, C.; Alzani, R.; Amici, R.; Avanzi, N.; Ballinari, D.; Bischoff, J.; Borghi, D.; Casale, E.; Croci, V.; Fiorentini, F.; Isacchi, A.; Mercurio, C.; Nesi, M.; Orsini, P.; Pastori, W.; Pesenti, E.; Pevarello, P.; Roussel, P.; Varasi, M.; Volpi, D.; Vulpetti, A.; Ciomei, M. Optimization of 6,6-Dimethyl pyrrolo[3,4-C]pyrazoles: Identification of PHA-793887, a Potent CDK Inhibitor Suitable for Intravenous Dosing. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18* (5), 1844–1853.
- (120) Long, A. M.; Zhao, H.; Huang, X. Structural Basis for the Potent and Selective Inhibition of Casein Kinase 1 Epsilon. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (22), 10307–10311.
- (121) Malmström, J.; Viklund, J.; Slivo, C.; Costa, A.; Maudet, M.; Sandelin, C.; Hiller, G.; Olsson, L.-L.; Aagaard, A.; Geschwindner, S.; Xue, Y.; Vasänge, M. Synthesis and Structure-Activity Relationship of 4-(1,3-Benzothiazol-2-Yl)-Thiophene-2-Sulfonamides as Cyclin-Dependent Kinase 5 (cdk5)/p25 Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (18), 5919–5923.
- (122) Laha, J. K.; Zhang, X.; Qiao, L.; Liu, M.; Chatterjee, S.; Robinson, S.; Kosik, K. S.; Cuny, G. D. Structure–activity Relationship Study of 2,4-Diaminothiazoles as Cdk5/p25 Kinase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (7), 2098–2101.
- (123) Zhang, X.; Hernandez, I.; Rei, D.; Mair, W.; Laha, J. K.; Cornwell, M. E.; Cuny, G. D.; Tsai, L.-H.; Steen, J. A. J.; Kosik, K. S. Diaminothiazoles Modify Tau Phosphorylation and Improve the Tauopathy in Mouse Models. *J. Biol. Chem.* **2013**, *288* (30), 22042–22056.
- (124) Bhat, R.; Xue, Y.; Berg, S.; Hellberg, S.; Ormö, M.; Nilsson, Y.; Radesäter, A.-C.; Jerning, E.; Markgren, P.-O.; Borgegård, T.; Nylöf, M.; Giménez-Cassina, A.; Hernández, F.; Lucas, J. J.; Díaz-Nido, J.; Avila, J. Structural Insights and Biological Effects of Glycogen Synthase Kinase 3-Specific Inhibitor AR-A014418. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278* (46), 45937–45945.

- (125) Carter, Y. M.; Kunnimalaiyaan, S.; Chen, H.; Gamblin, T. C.; Kunnimalaiyaan, M. Specific Glycogen Synthase Kinase-3 Inhibition Reduces Neuroendocrine Markers and Suppresses Neuroblastoma Cell Growth. *Cancer Biol. Ther.* **2014**, *15* (5), 510–515.
- (126) Ogawa, Y.; Nonaka, Y.; Goto, T.; Ohnishi, E.; Hiramatsu, T.; Kii, I.; Yoshida, M.; Ikura, T.; Onogi, H.; Shibuya, H.; Hosoya, T.; Ito, N.; Hagiwara, M. Development of a Novel Selective Inhibitor of the Down Syndrome-Related Kinase Dyrk1A. *Nat. Commun.* **2010**, *1*, 86.
- (127) Mettey, Y.; Gompel, M.; Thomas, V.; Garnier, M.; Leost, M.; Ceballos-Picot, I.; Noble, M.; Endicott, J.; Vierfond, J.; Meijer, L. Aloisines, a New Family of CDK/GSK-3 Inhibitors. SAR Study, Crystal Structure in Complex with CDK2, Enzyme Selectivity, and Cellular Effects. *J. Med. Chem.* **2003**, *46* (2), 222–236.
- (128) Ding, S.; Schultz, P. G. A Role for Chemistry in Stem Cell Biology. *Nat. Biotechnol.* **2004**, *22* (7), 833–840.
- (129) Kunick, C.; Lauenroth, K.; Wiekling, K.; Xie, X.; Schultz, C.; Gussio, R.; Zaharevitz, D.; Leost, M.; Meijer, L.; Weber, A.; Jørgensen, F. S.; Lemcke, T. Evaluation and Comparison of 3D-QSAR CoMSIA Models for CDK1, CDK5, and GSK-3 Inhibition by Paullones. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (1), 22–36.
- (130) Schultz, C.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Sausville, E. A.; Meijer, L.; Kunick, C. Paullones, a Series of Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors: Synthesis, Evaluation of CDK1/Cyclin B Inhibition, and in Vitro Antitumor Activity. *J. Med. Chem.* **1999**, *42* (15), 2909–2919.
- (131) Georgievskaja, B.; Sandin, J.; Doherty, J.; Mörtberg, A.; Neelissen, J.; Andersson, A.; Gruber, S.; Nilsson, Y.; Schött, P.; Arvidsson, P. I.; Hellberg, S.; Osswald, G.; Berg, S.; Fälting, J.; Bhat, R. V. AZD1080, a Novel GSK3 Inhibitor, Rescues Synaptic Plasticity Deficits in Rodent Brain and Exhibits Peripheral Target Engagement in Humans. *J. Neurochem.* **2013**, *125* (3), 446–456.
- (132) Göckler, N.; Jofre, G.; Papadopoulos, C.; Soppa, U.; Tejedor, F. J.; Becker, W. Harmine Specifically Inhibits Protein Kinase DYRK1A and Interferes with Neurite Formation. *FEBS J.* **2009**, *276* (21), 6324–6337.
- (133) Frost, D.; Meechoovet, B.; Wang, T.; Gately, S.; Giorgetti, M.; Shcherbakova, I.; Dunckley, T. B-Carboline Compounds, Including Harmine, Inhibit DYRK1A and Tau Phosphorylation at Multiple Alzheimer's Disease-Related Sites. *PLoS ONE* **2011**, *6* (5), e19264.
- (134) Neagoie, C.; Vedrenne, E.; Buron, F.; Mérour, J.-Y.; Rosca, S.; Bourg, S.; Lozach, O.; Meijer, L.; Baldeyrou, B.; Lansiaux, A.; Routier, S. Synthesis of chromeno[3,4-B]indoles as Lamellarin D Analogues: A Novel DYRK1A Inhibitor Class. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *49*, 379–396.
- (135) Giraud, F.; Alves, G.; Debiton, E.; Nauton, L.; Théry, V.; Durieu, E.; Ferandin, Y.; Lozach, O.; Meijer, L.; Anizon, F.; Pereira, E.; Moreau, P. Synthesis, Protein Kinase Inhibitory Potencies, and in Vitro Antiproliferative Activities of Meridianin Derivatives. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (13), 4474–4489.
- (136) Fedorov, O.; Huber, K.; Eisenreich, A.; Filippakopoulos, P.; King, O.; Bullock, A. N.; Szklarczyk, D.; Jensen, L. J.; Fabbro, D.; Trappe, J.; Rauch, U.; Bracher, F.; Knapp, S. Specific CLK Inhibitors from a Novel Chemotype for Regulation of Alternative Splicing. *Chem. Biol.* **2011**, *18* (1), 67–76.
- (137) Fedorov, O.; Huber, K.; Eisenreich, A.; Filippakopoulos, P.; King, O.; Bullock, A. N.; Szklarczyk, D.; Jensen, L. J.; Fabbro, D.; Trappe, J.; Rauch, U.; Bracher, F.; Knapp, S. Specific CLK Inhibitors from a Novel Chemotype for Regulation of Alternative Splicing. *Chem. Biol.* **2011**, *18* (1), 67–76.
- (138) Booth, R.; Malone, R. Pyridopyrimidinone Derivatives for Treatment of Neurodegenerative Disease. WO2001055148 A1, 2001.

- (139) Anderson, K.; Chen, Y.; Chen, Z.; Dominique, R.; Glenn, K.; He, Y.; Janson, C.; Luk, K.-C.; Lukacs, C.; Polonskaia, A.; Qiao, Q.; Railkar, A.; Rossman, P.; Sun, H.; Xiang, Q.; Vilenchik, M.; Wovkulich, P.; Zhang, X. Pyrido[2,3-D]pyrimidines: Discovery and Preliminary SAR of a Novel Series of DYRK1B and DYRK1A Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (24), 6610–6615.
- (140) Dehbi, O.; Tikad, A.; Bourg, S.; Bonnet, P.; Lozach, O.; Meijer, L.; Aadil, M.; Akssira, M.; Guillaumet, G.; Routier, S. Synthesis and Optimization of an Original V-Shaped Collection of 4-7-Disubstituted Pyrido[3,2-D]pyrimidines as CDK5 and DYRK1A Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 352–363.
- (141) Mott, B. T.; Tanega, C.; Shen, M.; Maloney, D. J.; Shinn, P.; Leister, W.; Marugan, J. J.; Inglese, J.; Austin, C. P.; Misteli, T.; Auld, D. S.; Thomas, C. J. Evaluation of Substituted 6-Arylquinazolin-4-Amines as Potent and Selective Inhibitors of cdc2-like Kinases (Clk). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19* (23), 6700–6705.
- (142) Coombs, T. C.; Tanega, C.; Shen, M.; Wang, J. L.; Auld, D. S.; Gerritz, S. W.; Schoenen, F. J.; Thomas, C. J.; Aubé, J. Small-Molecule Pyrimidine Inhibitors of the cdc2-like (Clk) and Dual Specificity Tyrosine Phosphorylation-Regulated (Dyrk) Kinases: Development of Chemical Probe ML315. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (12), 3654–3661.
- (143) Ring, D. B.; Johnson, K. W.; Henriksen, E. J.; Nuss, J. M.; Goff, D.; Kinnick, T. R.; Ma, S. T.; Reeder, J. W.; Samuels, I.; Slabiak, T.; Wagman, A. S.; Hammond, M.-E. W.; Harrison, S. D. Selective Glycogen Synthase Kinase 3 Inhibitors Potentiate Insulin Activation of Glucose Transport and Utilization In Vitro and In Vivo. *Diabetes* **2003**, *52* (3), 588–595.
- (144) Selenica, M.-L.; Jensen, H. S.; Larsen, A. K.; Pedersen, M. L.; Helboe, L.; Leist, M.; Lotharius, J. Efficacy of Small-Molecule Glycogen Synthase Kinase-3 Inhibitors in the Postnatal Rat Model of Tau Hyperphosphorylation. *Br. J. Pharmacol.* **2007**, *152* (6), 959–979.
- (145) Naujok, O.; Lentjes, J.; Diekmann, U.; Davenport, C.; Lenzen, S. Cytotoxicity and Activation of the Wnt/beta-Catenin Pathway in Mouse Embryonic Stem Cells Treated with Four GSK3 Inhibitors. *BMC Res. Notes* **2014**, *7*, 273.
- (146) Zamek-Gliszczyński, M. J.; Abraham, T. L.; Alberts, J. J.; Kulanthaivel, P.; Jackson, K. A.; Chow, K. H.; McCann, D. J.; Hu, H.; Anderson, S.; Furr, N. A.; Barbuch, R. J.; Cassidy, K. C. Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of the Gsk-3 Inhibitor Ly2090314 in Rats, Dogs, and Humans: A Case Study in Rapid Clearance by Extensive Metabolism with Low Circulating Metabolite Exposures. *Drug Metab. Dispos.* **2013**, *41*, 471–476.
- (147) Cross, D. A.; Culbert, A. A.; Chalmers, K. A.; Facci, L.; Skaper, S. D.; Reith, A. D. Selective Small-Molecule Inhibitors of Glycogen Synthase Kinase-3 Activity Protect Primary Neurones from Death. *J. Neurochem.* **2001**, *77* (1), 94–102.
- (148) Ougolkov, A. V.; Fernandez-Zapico, M. E.; Savoy, D. N.; Urrutia, R. A.; Billadeau, D. D. Glycogen Synthase Kinase-3beta Participates in Nuclear Factor kappaB-Mediated Gene Transcription and Cell Survival in Pancreatic Cancer Cells. *Cancer Res.* **2005**, *65* (6), 2076–2081.
- (149) Meijer, L.; Skaltsounis, A.-L.; Magiatis, P.; Polychronopoulos, P.; Knockaert, M.; Leost, M.; Ryan, X. P.; Vonica, C. A.; Brivanlou, A.; Dajani, R.; Crovace, C.; Tarricone, C.; Musacchio, A.; Roe, S. M.; Pearl, L.; Greengard, P. GSK-3-Selective Inhibitors Derived from Tyrian Purple Indirubins. *Chem. Biol.* **2003**, *10* (12), 1255–1266.
- (150) Sun, L.; Tran, N.; Tang, F.; App, H.; Hirth, P.; McMahon, G.; Tang, C. Synthesis and Biological Evaluations of 3-Substituted Indolin-2-Ones: A Novel Class of Tyrosine Kinase Inhibitors That Exhibit Selectivity toward Particular Receptor Tyrosine Kinases. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (14), 2588–2603.

- (151) Mashhoon, N.; DeMaggio, A. J.; Tereshko, V.; Bergmeier, S. C.; Egli, M.; Hoekstra, M. F.; Kuret, J. Crystal Structure of a Conformation-Selective Casein Kinase-1 Inhibitor. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275* (26), 20052–20060.
- (152) Brockschmidt, C.; Hirmer, H.; Huber, N.; Eismann, T.; Hillenbrand, A.; Giamas, G.; Radunsky, B.; Ammerpohl, O.; Bohm, B.; Henne-Bruns, D.; Kalthoff, H.; Leithäuser, F.; Trauzold, A.; Knippschild, U. Anti-Apoptotic and Growth-Stimulatory Functions of CK1 Delta and Epsilon in Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas Are Inhibited by IC261 in Vitro and in Vivo. *Gut* **2008**, *57* (6), 799–806.
- (153) Stoter, M.; Kruger, M.; Banting, G.; Henne-Bruns, D.; Knippschild, U. Microtubules Depolymerization Caused by the CK1 Inhibitor IC261 May Be Not Mediated by CK1 Blockage. *PLoS ONE* **2014**, *9* (6).
- (154) Wrede, F.; Rothhaas, A. Über Das Violacein, Den Violetten Farbstoff Des Bacillus Violaceus. I. Mit 3 Figuren Auf Tafel I. *Hoppe-Seyler Z. Für Physiol. Chem.* **1934**, *223* (3-4), 113–118.
- (155) Melo, P. S.; Justo, G. Z.; de Azevedo, M.; Durán, N.; Haun, M. Violacein and Its B-Cyclodextrin Complexes Induce Apoptosis and Differentiation in HL60 Cells. *Toxicology* **2003**, *186* (3), 217–225.
- (156) Ballantine, J. A.; Beer, R. J. S.; Crutchley, D. J.; Dodd, G. M.; Palmer, D. R. The Synthesis of Violacein and Related Compounds. *Proc. Chem. Soc.* **1958**, 232–233.
- (157) Hoshino, T.; Hayashi, T.; Uchiyama, T. Pseudodeoxyviolacein, a New Red Pigment Produced by the Tryptophan Metabolism of Chromobacterium Violaceum. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1994**, *58* (2), 279–282.
- (158) Steglich, W. Slime Moulds (Myxomycetes) as a Source of New Biologically Active Metabolites. *Pure Appl Chem* **1989**, *61*, 281–288.
- (159) Laatsch, H.; Ludwig-Köhn, H. Isolierung Des Indigoiden Pigmentes Candidin Aus Urin Und Hämofiltrat von Urämikern. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, *1986* (11), 1847–1853.
- (160) Chen, D. H.; Xie, J. X. Chemical Constituents of Traditional Chinese Medicine Qing Dai. *Chin. Trad Herb Drugs* **1984**, *15*, 6–8.
- (161) Mantzouris, D.; Karapanagiotis, I. Identification of Indirubin and Monobromoindirubins in Murex Brandaris. *Dyes Pigments* **2014**, *104*, 194–196.
- (162) Maugard, T.; Enaud, E.; Choisy, P.; Legoy, M. D. Identification of an Indigo Precursor from Leaves of Isatis Tinctoria (Woad). *Phytochemistry* **2001**, *58* (6), 897–904.
- (163) Hata, K.; Kozawa, M.; Baba, K. The Structure of Yellow Pigment from the Rhizomes of Cimicifuga Dahurica. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1978**, *26* (7), 2279–2280.
- (164) Kozawa, M.; Baba, K.; Okuda, K.; Fukumoto, T.; Hata, K. Studies on Chemical Components of Bai-Zhi., On Coumarins from Japanese Bai-Zhi. *Shoyakugaku Zasshi* **1981**, *35*, 90–95.
- (165) Wu, X.; Liu, Y.; Sheng, W.; Sun, J.; Qin, G. Chemical Constituents of Isatis Indigotica. *Planta Med.* **1997**, *63* (01), 55–57.
- (166) Millemaggi, A.; Perry, A.; Whitwood, A. C.; Taylor, R. J. K. Telescoped Enolate Arylation/HWE Procedure for the Preparation of 3-Alkenyl-Oxindoles: The First Synthesis of Soulieotine. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, No. 18, 2947–2952.
- (167) Weniger, B.; Jiang, Y.; Anton, R.; Bastida, J.; Varea, T.; Quirion, J.-C. Oxindole Alkaloids from Neolaugeria Resinosa. *Phytochemistry* **1993**, *32* (6), 1587–1590.
- (168) Zhu, Q.; Tang, C.-P.; Ke, C.-Q.; Li, X.-Q.; Liu, J.; Gan, L.-S.; Weiss, H.-C.; Gesing, E.-R.; Ye, Y. Constituents of

- Trigonostemon Chinensis. *J. Nat. Prod.* **2009**, *73* (1), 40–44.
- (169) Inoue, M.; Mori, N.; Yamanaka, H.; Tsurushima, T.; Miyagawa, H.; Ueno, T. Self-Germination Inhibitors from *Colletotrichum Fragariae*. *J. Chem. Ecol.* **1996**, *22* (11), 2111–2122.
- (170) Hosoe, T.; Nozawa, K.; Kawahara, N.; Fukushima, K.; Nishimura, K.; Miyaji, M.; Kawai, K. Isolation of a New Potent Cytotoxic Pigment along with Indigotin from the Pathogenic Basidiomycetous Fungus *Schizophyllum Commune*. *Mycopathologia* **1999**, *146* (1), 9–12.
- (171) Uehata, K.; Kimura, N.; Hasegawa, K.; Arai, S.; Nishida, M.; Hosoe, T.; Kawai, K.; Nishida, A. Total Synthesis of Schizocommunin and Revision of Its Structure. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76* (11), 2034–2039.
- (172) Fatima, I.; Ahmad, I.; Nawaz, S. A.; Malik, A.; Afza, N.; Luttfullah, G. Enzyme Inhibition Studies of Oxindole Alkaloids from *Isatis Costata*. *Heterocycles* **2006**, *68* (7), 1421–1428.
- (173) Fatima, I.; Ahmad, I.; Anis, I.; Malik, A.; Afza, N. Isatinones A and B, New Antifungal Oxindole Alkaloids from *Isatis Costata*. *Molecules* **2007**, *12* (2), 155–162.
- (174) Moore, R. E.; Yang, X. Q. G.; Patterson, G. M. Fontonamide and Anhydrohapaloxindole A, Two New Alkaloids from the Blue-Green Alga *Hapalosiphon Fontinalis*. *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (17), 3773–3777.
- (175) Mix, D. B.; Guinaudeau, H.; Shamma, M. The Aristolochic Acids and Aristolactams. *J. Nat. Prod.* **1982**, *45* (6), 657–666.
- (176) Choi, Y. L.; Kim, J. K.; Choi, S.-U.; Min, Y.-K.; Bae, M.; Kim, B. T.; Heo, J.-N. Synthesis of Aristolactam Analogues and Evaluation of Their Antitumor Activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19* (11), 3036–3040.
- (177) Hegde, V. R.; Borges, S.; Pu, H.; Patel, M.; Gullo, V. P.; Wu, B.; Kirschmeier, P.; Williams, M. J.; Madison, V.; Fischmann, T. Semi-Synthetic Aristolactams—Inhibitors of CDK2 Enzyme. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (4), 1384–1387.
- (178) Li, M.; Zhang, J.-S.; Ye, Y.-M.; Fang, J.-N. Constituents of the Roots of *Salvia p. Rionitis*. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63* (1), 139–141.
- (179) Bowden, B.; Ritchie, E.; Taylor, W. Constituents of *Eupomatia* Species. II. Isolation and Structure Determination of Further Eupomatenoic Lignans from the Bark of *Eupomatia Laurina*. *Aust. J. Chem.* **1972**, *25* (12), 2659–2669.
- (180) Elsebai, M. F.; Natesan, L.; Kehraus, S.; Mohamed, I. E.; Schnakenburg, G.; Sasse, F.; Shaaban, S.; Gütschow, M.; König, G. M. HLE-Inhibitory Alkaloids with a Polyketide Skeleton from the Marine-Derived Fungus *Coniothyrium Cereale*. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74* (10), 2282–2285.
- (181) Thale, Z.; Johnson, T.; Tenney, K.; Wenzel, P. J.; Lobkovsky, E.; Clardy, J.; Media, J.; Pietraszkiewicz, H.; Valeriote, F. A.; Crews, P. Structures and Cytotoxic Properties of Sponge-Derived Bisannulated Acridines. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (26), 9384–9391.
- (182) Hughes, C. C.; MacMillan, J. B.; Gaudêncio, S. P.; Jensen, P. R.; Fenical, W. The Ammosamides: Structures of Cell Cycle Modulators from a Marine-Derived *Streptomyces* Species. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (4), 725–727.
- (183) Hughes, C. C.; MacMillan, J. B.; Gaudêncio, S. P.; Fenical, W.; La Clair, J. J. Ammosamides A and B Target Myosin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (4), 728–732.
- (184) Tang, P. C.; Miller, T. a; Li, X.; Sun, L.; Wei, C. C.; Shirazian, S.; Liang, C.; Vojtkovsky, T.; Nematalla, A. S.; Hawley, M. Pyrrole Substituted 2-Indolinone Protein Kinase Inhibitors. US2002156292 (A1), October 24, 2002.

- (185) <https://www.pfizerpro.com/clinicaltrials>.
- (186) Mendel, D. B.; Laird, A. D.; Xin, X.; Louie, S. G.; Christensen, J. G.; Li, G.; Schreck, R. E.; Abrams, T. J.; Ngai, T. J.; Lee, L. B. In Vivo Antitumor Activity of SU11248, a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Targeting Vascular Endothelial Growth Factor and Platelet-Derived Growth Factor Receptors Determination of a Pharmacokinetic/pharmacodynamic Relationship. *Clin. Cancer Res.* **2003**, *9* (1), 327–337.
- (187) Murray, L. J.; Abrams, T. J.; Long, K. R.; Ngai, T. J.; Olson, L. M.; Hong, W.; Keast, P. K.; Brassard, J. A.; O'Farrell, A. M.; Cherrington, J. M. SU11248 Inhibits Tumor Growth and CSF-1R-Dependent Osteolysis in an Experimental Breast Cancer Bone Metastasis Model. *Clin. Exp. Metastasis* **2003**, *20* (8), 757–766.
- (188) O'Farrell, A.-M.; Abrams, T. J.; Yuen, H. A.; Ngai, T. J.; Louie, S. G.; Yee, K. W.; Wong, L. M.; Hong, W.; Lee, L. B.; Town, A. SU11248 Is a Novel FLT3 Tyrosine Kinase Inhibitor with Potent Activity in Vitro and in Vivo. *Blood* **2003**, *101* (9), 3597–3605.
- (189) Abrams, T. J.; Lee, L. B.; Murray, L. J.; Pryer, N. K.; Cherrington, J. M. SU11248 Inhibits KIT and Platelet-Derived Growth Factor Receptor B in Preclinical Models of Human Small Cell Lung Cancer. *Mol. Cancer Ther.* **2003**, *2* (5), 471–478.
- (190) Gajiwala, K. S.; Wu, J. C.; Christensen, J.; Deshmukh, G. D.; Diehl, W.; DiNitto, J. P.; English, J. M.; Greig, M. J.; He, Y.-A.; Jacques, S. L.; Lunney, E. A.; McTigue, M.; Molina, D.; Quenzer, T.; Wells, P. A.; Yu, X.; Zhang, Y.; Zou, A.; Emmett, M. R.; Marshall, A. G.; Zhang, H.-M.; Demetri, G. D. KIT Kinase Mutants Show Unique Mechanisms of Drug Resistance to Imatinib and Sunitinib in Gastrointestinal Stromal Tumor Patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2009**, *106* (5), 1542–1547.
- (191) Manley, P. W.; Bold, G.; Brügggen, J.; Fendrich, G.; Furet, P.; Mestan, J.; Schnell, C.; Stolz, B.; Meyer, T.; Meyhack, B. Advances in the Structural Biology, Design and Clinical Development of VEGF-R Kinase Inhibitors for the Treatment of Angiogenesis. *Biochim. Biophys. Acta BBA-Proteins Proteomics* **2004**, *1697* (1), 17–27.
- (192) Patel, N.; Sun, L.; Moshinsky, D.; Chen, H.; Leahy, K. M.; Le, P.; Moss, K. G.; Wang, X.; Rice, A.; Tam, D. A Selective and Oral Small Molecule Inhibitor of Vascular Epithelial Growth Factor Receptor (VEGFR)-2 and VEGFR-1 Inhibits Neovascularization and Vascular Permeability. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, *306* (3), 838–845.
- (193) Lane, M. E.; Yu, B.; Rice, A.; Lipson, K. E.; Liang, C.; Sun, L.; Tang, C.; McMahon, G.; Pestell, R. G.; Wadler, S. A Novel cdk2-Selective Inhibitor, SU9516, Induces Apoptosis in Colon Carcinoma Cells. *Cancer Res.* **2001**, *61* (16), 6170–6177.
- (194) Dermatakis, A.; Luk, K.-C.; DePinto, W. Synthesis of Potent Oxindole CDK2 Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11* (8), 1873–1881.
- (195) Islam, I.; Bryant, J.; Chou, Y.-L.; Kochanny, M. J.; Lee, W.; Phillips, G. B.; Yu, H.; Adler, M.; Whitlow, M.; Ho, E.; Lentz, D.; Polokoff, M. A.; Subramanyam, B.; Wu, J. M.; Zhu, D.; Feldman, R. I.; Arnaiz, D. O. Indolinone Based Phosphoinositide-Dependent Kinase-1 (PDK1) Inhibitors. Part 1: Design, Synthesis and Biological Activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (14), 3814–3818.
- (196) Khanwelkar, R. R.; Chen, G. S.; Wang, H.-C.; Yu, C.-W.; Huang, C.-H.; Lee, O.; Chen, C.-H.; Hwang, C.-S.; Ko, C.-H.; Chou, N.-T.; Lin, M.-W.; Wang, L.; Chen, Y.-C.; Hseu, T.-H.; Chang, C.-N.; Hsu, H.-C.; Lin, H.-C.; Shih, Y.-C.; Chou, S.-H.; Tseng, H.-W.; Liu, C.-P.; Tu, C.-M.; Hu, T.-L.; Tsai, Y.-J.; Chern, J.-W. Synthesis and Structure–activity Relationship of 6-Arylureido-3-Pyrrol-2-Ylmethylideneindolin-2-One Derivatives as Potent Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18* (13), 4674–4686.

- (197) Amin, J.; Chuckowree, I. S.; Wang, M.; Tizzard, G. J.; Coles, S. J.; Spencer, J. Synthesis of Oxindole-Based Bioorganometallic Kinase Inhibitors Incorporating One or More Ferrocene Groups. *Organometallics* **2013**, *32* (20), 5818–5825.
- (198) Mohammadi, M.; McMahon, G.; Sun, L.; Tang, C.; Hirth, P.; Yeh, B. K.; Hubbard, S. R.; Schlessinger, J. Structures of the Tyrosine Kinase Domain of Fibroblast Growth Factor Receptor in Complex with Inhibitors. *Science* **1997**, *276* (5314), 955–960.
- (199) Shiraishi, T.; Domoto, T.; Imai, N.; Shimada, Y.; Watanabe, K. Specific Inhibitors of Tyrosine-Specific Protein Kinase, Synthetic 4-Hydroxycinnamamide Derivatives. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1987**, *147* (1), 322–328.
- (200) Lackey, K.; Cory, M.; Davis, R.; Frye, S. V.; Harris, P. A.; Hunter, R. N.; Jung, D. K.; McDonald, O. B.; McNutt, R. W.; Peel, M. R. The Discovery of Potent cRaf1 Kinase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10* (3), 223–226.
- (201) Laufer, R.; Forrest, B.; Li, S.-W.; Liu, Y.; Sampson, P.; Edwards, L.; Lang, Y.; Awrey, D. E.; Mao, G.; Plotnikova, O. The Discovery of PLK4 Inhibitors:(E)-3-((1 H-Indazol-6-Yl) Methylene) Indolin-2-Ones as Novel Antiproliferative Agents. *J. Med. Chem.* **2013**, *56* (15), 6069–6087.
- (202) Richeldi, L.; du Bois, R. M.; Raghu, G.; Azuma, A.; Brown, K. K.; Costabel, U.; Cottin, V.; Flaherty, K. R.; Hansell, D. M.; Inoue, Y.; Kim, D. S.; Kolb, M.; Nicholson, A. G.; Noble, P. W.; Selman, M.; Taniguchi, H.; Brun, M.; Le Maulf, F.; Girard, M.; Stowasser, S.; Schlenker-Herceg, R.; Disse, B.; Collard, H. R. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *370* (22), 2071–2082.
- (203) Roth, G. J.; Heckel, A.; Colbatzky, F.; Handschuh, S.; Kley, J.; Lehmann-Lintz, T.; Lotz, R.; Tontsch-Grunt, U.; Walter, R.; Hilberg, F. Design, Synthesis, and Evaluation of Indolinones as Triple Angiokinase Inhibitors and the Discovery of a Highly Specific 6-Methoxycarbonyl-Substituted Indolinone (BIBF 1120). *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (14), 4466–4480.
- (204) Hilberg, F.; Roth, G. J.; Krssak, M.; Kautschitsch, S.; Sommergruber, W.; Tontsch-Grunt, U.; Garin-Chesa, P.; Bader, G.; Zoephel, A.; Quant, J.; Heckel, A.; Rettig, W. J. BIBF 1120: Triple Angiokinase Inhibitor with Sustained Receptor Blockade and Good Antitumor Efficacy. *Cancer Res.* **2008**, *68* (12), 4774–4782.
- (205) Roth, G. J.; Heckel, A.; Brandl, T.; Grauert, M.; Hoerer, S.; Kley, J. T.; Schnapp, G.; Baum, P.; Mennerich, D.; Schnapp, A.; Park, J. E. Design, Synthesis, and Evaluation of Indolinones as Inhibitors of the Transforming Growth Factor B Receptor I (TGFβRI). *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (20), 7287–7295.
- (206) Johnson, K.; Liu, L.; Majdzadeh, N.; Chavez, C.; Chin, P. C.; Morrison, B.; Wang, L.; Park, J.; Chugh, P.; Chen, H.-M.; D’Mello, S. R. Inhibition of Neuronal Apoptosis by the Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor GW8510: Identification of 3’ Substituted Indolones as a Scaffold for the Development of Neuroprotective Drugs. *J. Neurochem.* **2005**, *93* (3), 538–548.
- (207) Wood, E. R.; Kuyper, L.; Petrov, K. G.; Hunter III, R. N.; Harris, P. A.; Lackey, K. Discovery and in Vitro Evaluation of Potent TrkA Kinase Inhibitors: Oxindole and Aza-Oxindoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14* (4), 953–957.
- (208) Choi, S.-J.; Lee, J.-E.; Jeong, S.-Y.; Im, I.; Lee, S.-D.; Lee, E.-J.; Lee, S. K.; Kwon, S.-M.; Ahn, S.-G.; Yoon, J.-H.; Han, S.-Y.; Kim, J.-I.; Kim, Y.-C. 5,5’-Substituted Indirubin-3’-Oxime Derivatives as Potent Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors with Anticancer Activity. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (9), 3696–3706.
- (209) Carty, T. J.; Sweeney, F. J.; Griffiths, R. J.; Eskra, J. D.; Ernest, M. J.; Pillar, J. S.; Cheng, J. D.; Loose, L. D.; Joseph, P. A.; Pazoles, P. P. Tenidap Inhibits 5-Lipoxygenase Product Formation in Vitro, but This Activity Is Not Observed in Three Animal Models. *Inflamm. Res.* **1997**, *46* (5), 168–179.

- (210) Haddach, M.; Michaux, J.; Schwaebe, M. K.; Pierre, F.; O'Brien, S. E.; Borsan, C.; Tran, J.; Raffaele, N.; Ravula, S.; Drygin, D.; Siddiqui-Jain, A.; Darjania, L.; Stansfield, R.; Proffitt, C.; Macalino, D.; Streiner, N.; Bliesath, J.; Omori, M.; Whitten, J. P.; Anderes, K.; Rice, W. G.; Ryckman, D. M. Discovery of CX-6258. A Potent, Selective, and Orally Efficacious Pan-Pim Kinases Inhibitor. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3* (2), 135–139.
- (211) Verma, A.; Saraf, S. K. 4-Thiazolidinone – A Biologically Active Scaffold. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43* (5), 897–905.
- (212) Wang, S.; Zhao, Y.; Zhu, W.; Liu, Y.; Guo, K.; Gong, P. Synthesis and Anticancer Activity of Indolin-2-One Derivatives Bearing the 4-Thiazolidinone Moiety. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2012**, *345* (1), 73–80.
- (213) Zou, H.; Zhang, L.; Ouyang, J.; Giulianotti, M. A.; Yu, Y. Synthesis and Biological Evaluation of 2-Indolinone Derivatives as Potential Antitumor Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46* (12), 5970–5977.
- (214) Wahl, M. M. A.; Bagard, P. Sur Un Nouvel Isomère de L'indigo. *Comptes Rendus Hebd. Séances Académie Sci.* **1909**, 716–719.
- (215) Rassu, G.; Zambrano, V.; Pinna, L.; Curti, C.; Battistini, L.; Sartori, A.; Pelosi, G.; Zanardi, F.; Casiraghi, G. Direct Regio-, Diastereo-, and Enantioselective Vinylogous Michael Addition of Prochiral 3-Alkylideneoxindoles to Nitroolefins. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355* (9), 1881–1886.
- (216) Walter, W. Ueber Condensationsproducte Aus Aromatischen Aldehyden Und Malonitril. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, *35* (2), 1320–1321.
- (217) McLaughlin, E. C.; Norman, M. W.; Ko Ko, T.; Stolt, I. Three-Component Synthesis of Disubstituted 2H-Pyrrol-2-Ones: Preparation of the Violacein Scaffold. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (16), 2609–2611.
- (218) Hui, L.; Li, H.-Y.; Yan, C.-G. Molecular Diversity of Three-Component Reactions of N-Benzylbenzimidazolium Salts, Isatin, and Malononitrile or Ethyl Cyanoacetate. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012* (16), 3157–3164.
- (219) Cao, S.-H.; Zhang, X.-C.; Wei, Y.; Shi, M. Chemoselective Reduction of Isatin-Derived Electron-Deficient Alkenes Using Alkylphosphanes as Reduction Reagents. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011* (14), 2668–2672.
- (220) Palumbo, C.; Mazzeo, G.; Mazziotta, A.; Gambacorta, A.; Loreto, M. A.; Migliorini, A.; Superchi, S.; Tofani, D.; Gasperi, T. Noncovalent Organocatalysis: A Powerful Tool for the Nucleophilic Epoxidation of  $\alpha$ -Ylideneoxindoles. *Org. Lett.* **2011**, *13* (23), 6248–6251.
- (221) Tang, S.; Yu, Q.-F.; Peng, Li, J.-H.; Zhong, P.; Tang, R.-Y. Palladium-Catalyzed Carbonylative Annulation Reaction of 2-(1-Alkynyl)benzenamines: Selective Synthesis of 3-(Halomethylene)indolin-2-Ones. *Org. Lett.* **2007**, *9* (17), 3413–3416.
- (222) Yang, X.-H.; Li, K.; Song, R.-J.; Li, J.-H. Room-Temperature Palladium-Catalyzed Intramolecular Oxidative Aminocarbonylation of Vinylic C(sp<sup>2</sup>)-H Bonds with Amines and CO. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *3* (3), 616–623.
- (223) Miura, T.; Toyoshima, T.; Ito, Y.; Murakami, M. Synthesis of Stereodefined 3-Alkylideneoxindoles by Palladium-Catalyzed Reactions of 2-(Alkynyl)aryl Isocyanates with Thiols and Alcohols. *Chem. Lett.* **2009**, *38* (12), 1174–1175.
- (224) D'Souza, D. M.; Rominger, F.; Muller, T. J. J. A Domino Sequence Consisting of Insertion, Coupling, Isomerization, and Diels-Alder Steps Yields Highly Fluorescent Spirocycles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (1), 153–158.
- (225) Cheung, W. S.; Patch, R. J.; Player, M. R. A Tandem Heck-Carbocyclization/Suzuki-Coupling Approach to the Stereoselective Syntheses of Asymmetric 3,3-(Diarylmethylene)indolinones. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (9), 3741–3744.
- (226) Pinto, A.; Neuville, L.; Retailleau, P.; Zhu, J. Synthesis of 3-(Diarylmethylenyl)oxindole by a Palladium-Catalyzed

- Domino Carbopalladation/C–H Activation/C–C Bond-Forming Process. *Org. Lett.* **2006**, *8* (21), 4927–4930.
- (227) Tang, S.; Peng, P.; Liang, Y.; Wang, N.-X.; Li, J.-H. Sequential Intermolecular Aminopalladation/ortho-Arene C–H Activation Reactions of N-Phenylpropiolamides with Phthalimide. *Org. Lett.* **2008**, *10* (6), 1179–1182.
- (228) Terpko, M. O.; Heck, R. F. Rearrangement in the Palladium-Catalyzed Cyclization of  $\alpha$ -Substituted N-Acryloyl-O-Bromoanilines. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (18), 5281–5283.
- (229) Ueda, S.; Okada, T.; Nagasawa, H. Oxindole Synthesis by Palladium-Catalysed Aromatic C–H Alkenylation. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (14), 2462–2464.
- (230) Lubkoll, J.; Millemaggi, A.; Perry, A.; Taylor, R. J. K. Tandem Horner–Wadsworth–Emmons/Heck Procedures for the Preparation of 3-Alkenyl-Oxindoles: The Synthesis of Semaxanib and GW441756. *Tetrahedron* **2010**, *66* (33), 6606–6612.
- (231) Appel, R.; Janssen, H.; Siray, M.; Knoch, F. Synthese Und Reaktionen Des 4,5-Dichlor-1,2,3-Dithiazolium-Chlorids. *Chem. Ber.* **1985**, *118* (4), 1632–1643.
- (232) Konstantinova, L. S.; Bol'shakov, O. I.; Obruchnikova, N. V.; Laborie, H.; Tanga, A.; Sopéna, V.; Lanneluc, I.; Picot, L.; Sablé, S.; Thiéry, V. One-Pot Synthesis of 5-Phenylimino, 5-Thieno or 5-Oxo-1, 2, 3-Dithiazoles and Evaluation of Their Antimicrobial and Antitumor Activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19* (1), 136–141.
- (233) Konstantinova, L. S.; Bol'shakov, O. I.; Obruchnikova, N. V.; Golova, S. P.; Nelyubina, Y. V.; Lyssenko, K. A.; Rakitin, O. A. Reactions of 4-Substituted 5H-1,2,3-Dithiazoles with Primary and Secondary Amines: Fast and Convenient Synthesis of 1,2,5-Thiadiazoles, 2-Iminothioacetamides and 2-Oxoacetamides. *Tetrahedron* **2010**, *66* (24), 4330–4338.
- (234) Koutentis, P. A.; Koyioni, M.; Michaelidou, S. S. The Conversion of [(4-Chloro-5H-1,2,3-Dithiazol-5-Ylidene)amino]azines into Azine Fused Thiazole-2-Carbonitriles. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *11* (4), 621–629.
- (235) Koutentis, P. A.; Koyioni, M.; Michaelidou, S. S. Synthesis of [(4-Chloro-5H-1,2,3-Dithiazol-5-Ylidene)amino]azines. *Molecules* **2011**, *16* (11), 8992–9002.
- (236) Besson, T.; Guillard, J.; Rees, C. W.; Thiéry, V. New Syntheses of Aryl Isothiocyanates. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1998**, No. 5, 889–892.
- (237) Michaelidou, S.; Koutentis, P. The Synthesis of 2-Cyano-Cyanothioformanilides from 2-(4-Chloro-5H-1,2,3-Dithiazol-5-Ylideneamino)benzonitriles Using DBU. *Synthesis* **2009**, *24*, 4167–4174.
- (238) Besson, T.; Emayan, K.; Rees, C. W. 3,1-Benzoxazin-4-Ones, 3,1-Benzothiazin-4-Ones and N-Arylcyanothioformamides. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, *14* (14), 1419–1420.
- (239) Besson, T.; Rees, C. W. New Route to 4-Alkoxyquinazoline-2-Carbonitriles. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1996**, *23* (23), 2857–2860.
- (240) Michaelidou, S. S.; Koutentis, P. A. The Conversion of 2-(4-Chloro-5H-1,2,3-Dithiazolylideneamino)benzonitriles into 3-Aminoindole-2-Carbonitriles Using Triphenylphosphine. *Tetrahedron* **2009**, *65* (40), 8428–8433.
- (241) Mirallai, S. I.; Manos, M. J.; Koutentis, P. A. One-Step Conversion of 2-Amino-N'-Arylbenzamidines into 3-Aryl-4-Imino-3,4-Dihydroquinazoline-2-Carbonitriles Using 4,5-Dichloro-1,2,3-Dithiazolium Chloride. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (19), 9906–9913.
- (242) Lee, H.-S.; Chang, Y.-G.; Kim, K. A Facile Synthesis of 3-Substituted 2-Cyanoquinazolin-4(3H)-Ones and 3-Alkyl-2-cyanothieno[3,2-D]pyrimidin-4(3H)-Ones via 1,2,3-Dithiazoles. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35* (3), 659–668.

- (243) Rakitin, O. A.; Rees, C. W.; Vlasova, O. G. Direct Synthesis of 2-Cyanobenzimidazoles and the Generation of S2. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (26), 4589–4592.
- (244) Rees, C. W.; Roe, D. G.; Thiéry, V. Imidazoquinolinethiones from Quinolines: A New Molecular Rearrangement. *Chem. Commun.* **1996**, *24* (24), 2775–2776.
- (245) Besson, T.; Guillaumet, G.; Lamazzi, C.; Rees, C. W.; Thiéry, V. N-(Cyanothioformyl)indoline; a New Indoline Ring Forming Reaction. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1998**, *24* (24), 4057–4060.
- (246) Chabane, H.; Lamazzi, C.; Thiéry, V.; Guillaumet, G.; Besson, T. Synthesis of Novel 2-Cyanothiazolocarbazoles Analogues of Ellipticine. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (14), 2483–2486.
- (247) Guillard, J.; Besson, T. Synthesis of Novel Dioxinobenzothiazole Derivatives. *Tetrahedron* **1999**, *55* (16), 5139–5144.
- (248) Beauchard, A.; Chabane, H.; Sinbandhit, S.; Guenot, P.; Thiéry, V.; Besson, T. Synthesis of Original thiazoloindolo[3,2-C]quinoline and Novel 8-N-Substituted-11H-indolo[3,2-C]quinoline Derivatives from Benzotriazoles. Part I. *Tetrahedron* **2006**, *62* (8), 1895–1903.
- (249) Bénétteau, V.; Besson, T.; Guillard, J.; Léonce, S.; Pfeiffer, B. Synthesis and in Vitro Antitumour Evaluation of Benzothiazole-2-Carbonitrile Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34* (12), 1053–1060.
- (250) Besson, T.; Guillard, J.; Rees, C. W. Rapid Synthesis of 2-Cyanobenzothiazole, Isothiocyanate and Cyanofornanilide Derivatives of Dapsone. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **2000**, *4* (4), 563–566.
- (251) Vu, C. B.; Milne, J. C.; Carney, D. P.; Song, J.; Choy, W.; Lambert, P. D.; Gagne, D. J.; Hirsch, M.; Cote, A.; Davis, M.; Lainez, E.; Meade, N.; Normington, K.; Jirousek, M. R.; Pemi, R. B. Discovery of Benzothiazole Derivatives as Efficacious and Enterocyte-Specific MTP Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19* (5), 1416–1420.
- (252) Hédou, D.; Guillon, R.; Lecointe, C.; Logé, C.; Chosson, E.; Besson, T. Novel Synthesis of Angular thiazolo[5,4-F] and [4,5-H]quinazolines, Preparation of Their Linear thiazolo[4,5-G] and [5,4-G]quinazoline Analogs. *Tetrahedron* **2013**, *69* (15), 3182–3191.
- (253) Logé, C.; Testard, A.; Thiéry, V.; Lozach, O.; Blairvacq, M.; Robert, J.-M.; Meijer, L.; Besson, T. Novel 9-Oxo-thiazolo[5,4-F]quinazoline-2-Carbonitrile Derivatives as Dual Cyclin-Dependent Kinase 1 (CDK1)/glycogen Synthase Kinase-3 (GSK-3) Inhibitors: Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Modeling Studies. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43* (7), 1469–1477.
- (254) Guillon, R.; Pagniez, F.; Picot, C.; Hédou, D.; Tonnerre, A.; Chosson, E.; Duflos, M.; Besson, T.; Logé, C.; Le Pape, P. Discovery of a Novel Broad-Spectrum Antifungal Agent Derived from Albaconazole. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4* (2), 288–292.
- (255) Deau, E.; Dubouilh-Benard, C.; Levacher, V.; Besson, T. Microwave-Assisted Synthesis of Novel N-(4-Phenylthiazol-2-Yl)-Benzo[d]thiazole-, thiazolo[4,5-B]pyridine-, thiazolo[5,4-B]pyridine- and Benzo[d]oxazole-2-Carboximidamides Inspired by Marine Topsentines and Nortopsentines. *Tetrahedron* **2014**, *70* (35), 5532–5540.
- (256) Hédou, D.; Deau, E.; Harari, M.; Sanselme, M.; Fruit, C.; Besson, T. Rational Multistep Synthesis of a Novel Polyfunctionalized Benzo[d]thiazole and Its thiazolo[5,4-B]pyridine Analogue. *Tetrahedron* **2014**, *70* (35), 5541–5549.
- (257) McCutcheon, D. C.; Paley, M. A.; Steinhardt, R. C.; Prescher, J. A. Expedient Synthesis of Electronically Modified Luciferins for Bioluminescence Imaging. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (18), 7604–7607.
- (258) Baraldi, P. G.; Pavani, M. G.; Nuñez, M. del C.; Brigidi, P.; Vitali, B.; Gambari, R.; Romagnoli, R. Antimicrobial and

- Antitumor Activity of N-Heteroimine-1,2,3-Dithiazoles and Their Transformation in Triazolo-, Imidazo-, and Pyrazolopyrimidines. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10* (2), 449–456.
- (259) De Fatima Pereira, M.; Thiery, V.; Besson, T. Synthesis of Novel 2, 3-Condensed Thieno [2, 3-D] Pyrimidin-4-Ones via Appel's Salt Chemistry. *J. Sulfur Chem.* **2006**, *27* (1), 49–55.
- (260) Koyioni, M.; Manoli, M.; Manolis, M. J.; Koutentis, P. A. Reinvestigating the Reaction of 1H-Pyrazol-5-Amines with 4,5-Dichloro-1,2,3-Dithiazolium Chloride: A Route to Pyrazolo[3,4-C]isothiazoles and Pyrazolo[3,4-D]thiazoles. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (9), 4025–4037.
- (261) Cuadro, A. M.; Alvarez-Buila, J. 4,5-Dichloro-1,2,3-Dithiazolium Chloride (Appel's Salt): Reactions with N-Nucleophiles. *Tetrahedron* **1994**, *50* (33), 10037–10046.
- (262) Rakitin, O. A.; Rees, C. W.; Vlasova, O. G. 1,2,4-Thiadiazole 4-Oxides. *Chem. Commun.* **1996**, *11* (11), 1273–1274.
- (263) Havrylyuk, D.; Zimenkovsky, B.; Vasylenko, O.; Gzella, A.; Lesyk, R. Synthesis of New 4-Thiazolidinone-, Pyrazoline-, and Isatin-Based Conjugates with Promising Antitumor Activity. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (20), 8630–8641.
- (264) Erben, F.; Michalik, D.; Feist, H.; Kleeblatt, D.; Hein, M.; Matin, A.; Iqbal, J.; Langer, P. Synthesis and Antiproliferative Activity of (Z)-1-Glycosyl-3-(5-Oxo-2-Thioxoimidazolidin-4-Ylidene)indolin-2-Ones and (Z)-3-(2-Glycosylsulfanyl-4-Oxo-4,5-Dihydro-Thiazol-5-Ylidene)indolin-2-Ones. *RSC Adv.* **2014**, *4* (21), 10879–10893.
- (265) Lee, H.-S.; Kim, K. (E)-and (Z)-3-(4-Chloro-5H-Dithiazol-5-Ylidene)-1,1,1-Trifluoropentane-2,4-Diones and Their Analogs: Stereochemistry and Their Mechanisms of Formation. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (32), 5781–5784.
- (266) Jeon, M.-K.; Kim, K. Synthesis of new 5-Alkylidene-4-Chloro-5H-1,2,3-Dithiazoles and Their Stereochemistry. *Tetrahedron* **1999**, *55* (32), 9651–9667.
- (267) Christoforou, I. C.; Kalogirou, A. S.; Koutentis, P. A. The Preparation of Dicyano-1,3,4-Thiadiazole and Tricyanothiazole via 1,2,3-Dithiazole Chemistry. *Tetrahedron* **2009**, *65* (48), 9967–9972.
- (268) Chen, M.; Gan, L.; Lin, S.; Wang, X.; Li, L.; Li, Y.; Zhu, C.; Wang, Y.; Jiang, B.; Jiang, J.; Yang, Y.; Shi, J. Alkaloids from the Root of *Isatis Indigotica*. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75* (6), 1167–1176.
- (269) Osman, F. H.; El-Samahy, F. A. On the Reaction of Isatin with Cyanomethylene(triphenyl)-Phosphorane. A Nucleophilic Attack of Alkyl Phosphites on the Carbon–Carbon Double Bond of (E)-Oxindolylideneacetonitrile. *Tetrahedron* **2000**, *56* (13), 1863–1871.
- (270) Koyioni, M.; Manoli, M.; Koutentis, P. A. Synthesis of Fused 1,2,4-Dithiazines and 1,2,3,5-Trithiazepines. *J. Org. Chem.* **2014**, *20*, 9717–9727.
- (271) Lee, H.-S.; Kim, K. Formation of 2,5-Dihydro-2-Iminopyrroles, 2,5-Dihydro-2-Iminofurans and (Z)-3-Alkylamino-2,3-dicyanoacrylates via 4-Chloro-5H-1,2,3-Dithiazol-5-Ylidene Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (38), 6895–6898.
- (272) Jeon, M.-K.; Kim, K. Reactions of 5-(4-Chloro-5H-1,2,3-Dithiazol-5-Ylidene)-2,2-Dimethyl-1,3-Dioxane-4,6-Dione with Primary and Secondary Alkylamines. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **2000**, *18* (18), 3107–3112.
- (273) Yarovenko, V. N.; Es'kov, A. A.; Zatonsky, G. V.; Zavarzin, I. V.; Krayushkin, M. M.; Averkiev, B. B.; Antipin, M. Yu. Synthesis of Azomethylene Derivatives of 4-Chloro-5H-1,2,3-Dithiazole. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41* (1), 37–43.
- (274) Xiao, Z.; Qian, L.; Liu, B.; Hao, Y. Meisoindigo for the Treatment of Chronic Myelogenous Leukaemia:

Correspondence. *Br. J. Haematol.* **2008**, *111* (2), 711–712.

- (275) Hoessel, R.; Leclerc, S.; Endicott, J. A.; Nobel, M. E. M.; Lawrie, A.; Tunnah, P.; Leost, M.; Damiens, E.; Marie, D.; Marko, D.; Niederberger, E.; Tang, W.; Eisenbrand, G.; Meijer, L. Indirubin, the Active Constituent of a Chinese Antileukaemia Medicine, Inhibits Cyclin-Dependent Kinases. *Nat. Cell Biol.* **1999**, *1* (1), 60–67.
- (276) Polychronopoulos, P.; Magiatis, P.; Skaltsounis, A.-L.; Myrianthopoulos, V.; Mikros, E.; Tarricone, A.; Musacchio, A.; Roe, S. M.; Pearl, L.; Leost, M.; Greengard, P.; Meijer, L. Structural Basis for the Synthesis of Indirubins as Potent and Selective Inhibitors of Glycogen Synthase Kinase-3 and Cyclin-Dependent Kinases. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (4), 935–946.
- (277) Libnow, S.; Hein, M.; Langer, P. The First N-Glycosylated Indoxyls and Their Application to the Synthesis of Indirubin-N-Glycosides (Purple Sugars). *Synlett* **2009**, *2* (02), 221–224.
- (278) Cheng, X.; Merz, K.-H.; Vatter, S.; Christ, J.; Wöfl, S.; Eisenbrand, G. 7,7'-Diazaindirubin—A Small Molecule Inhibitor of Casein Kinase 2 in Vitro and in Cells. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22* (1), 247–255.
- (279) Wu, K.-M.; Zhang, M.-Y.; Fang, Z.; Huang, L. Synthesis of N1-Substituted Derivatives of Indirubin, an Antileukemic Compound. *Acta Pharm. Sin.* **1984**, *7*, 006.
- (280) Zuo, Li, Y.; Zhou, J.; Wang, H.; Chen, X. Effect of Meisoindigo on Wnt signal pathway in K562 and HL-60 cells. *J. Exp. Hematol. Chin. Assoc. Pathophysiol.* **2010**, *18* (3), 579–582.
- (281) Wee, X. K.; Yang, T.; Go, M. L. Exploring the Anticancer Activity of Functionalized Isoindigos: Synthesis, Drug-like Potential, Mode of Action and Effect on Tumor-Induced Xenografts. *ChemMedChem* **2012**, *7* (5), 777–791.
- (282) Wang, L.; Chen, R. Derivatives of Isoindigo, Indigo and Indirubin and Use in Treating Cancer. CA 2469649 A1, 2003.
- (283) Bouchikhi, F.; Anizon, F.; Moreau, P. Synthesis and Antiproliferative Activities of Isoindigo and Azaisoindigo Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43* (4), 755–762.
- (284) Cooksey, C. J. Tyrian Purple: 6, 6'-Dibromoindigo and Related Compounds. *Molecules* **2001**, *6* (9), 736–769.
- (285) Benkendorff, K.; Westley, C. B.; Gallardo, C. S. Observations on the Production of Purple Pigments in the Egg Capsules, Hypobranchial and Reproductive Glands from Seven Species of Muricidae (Gastropoda: Mollusca). *Invertebr. Reprod. Dev.* **2004**, *46* (2-3), 93–102.
- (286) Sauriau, P.-G.; Pigeot, J. Contribution à l'inventaire de la macrofaune marine en baie de Marennes-Oléron. *Ann. Société Sci. Nat. Charente-Marit.* **2010**, *10* (1), 23–44.
- (287) Beauchard, A.; Ferandin, Y.; Frère, S.; Lozach, O.; Blairvacq, M.; Meijer, L.; Thiéry, V.; Besson, T. Synthesis of Novel 5-Substituted Indirubins as Protein Kinases Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14* (18), 6434–6443.
- (288) Laborie, H. *Synthèse de Nouveaux Inhibiteurs de Kinases D'origine Marine À Visée Thérapeutique*; La Rochelle, 2009.
- (289) Liu, K.; Wen, P.; Liu, J.; Huang, G. A Novel and Efficient Method for the Synthesis of 1H-Indol-3-Yl Acetates. *Synthesis* **2010**, *21* (21), 3623–3626.
- (290) Tanoue, Y.; Hara, A.; Kai, N.; Sakata, K.; Hashimoto, M.; Nagai, T. A Revised Synthetic Scheme of 6,6'-Dibromoindirubin. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44* (5), 1135–1137.
- (291) Tatsugi, J.; Zhiwei, T.; Amano, T.; Izawa, Y. A Facile Synthesis of 1-Alkyl-7-Azaisatins. *Heterocycles* **2000**, *53* (5),

- (292) Yadav, J.; Reddy, B.; Reddy, C.; Krishna, A. Indium(III) Chloride/2-Iodoxybenzoic Acid: A Novel Reagent System for the Conversion of Indoles into Isatins. *Synthesis* **2007**, 5 (5), 693–696.
- (293) Kumar, C.; Devi, C.; Rao, V.; Palaniappan, S. Use of Pyridinium Chlorochromate and Reusable Polyaniline Salt Catalyst Combination for the Oxidation of Indoles. *Synlett* **2008**, 13, 2023–2027.
- (294) Sriram, R.; Sessa Sai Pavan Kumar, C. N.; Raghunandan, N.; Ramesh, V.; Sarangapani, M.; Rao, V. J. AlCl<sub>3</sub>/PCC-SiO<sub>2</sub>-Promoted Oxidation of Azaindoles and Indoles. *Synth. Commun.* **2012**, 42 (23), 3419–3428.
- (295) Gribble, G. W.; Liu, Y. Ruthenium Catalyzed Oxidation of Haloindoles to Isatins. *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, 33 (6), 615–619.
- (296) Bischoff, F.; Kennis, L.; Braeken, M.; Diels, G.; Nakazato, A. Pyrrolopyrimidine Derivatives. WO2005085253 (A1), 2005.
- (297) Chen, Y. L. Corticotropin Releasing Factor Antagonists. US6956047 (B1), 2005.
- (298) Shepherd, T. A.; Dally, R. D.; Joseph, S. Akt and P70 S6 Kinase Inhibitors. US2010120801 (A1), 2010.
- (299) Baba, K.; Kozawa, M.; Hata, K.; Ishida, T.; Inoue, M. The Structures of Yellow Pigments from the Rhizomes of *Cimicifuga Dahurica*. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1981**, 29 (8), 2182–2187.
- (300) Laatsch, H.; Thomson, R. H.; Cox, P. J. Spectroscopic Properties of Violacein and Related Compounds: Crystal Structure of Tetramethylviolacein. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1984**, No. 8, 1331–1339.
- (301) Nehmé, R.; Nehmé, H.; Saurat, T.; de-Tauzia, M.-L.; Buron, F.; Lafite, P.; Verrelle, P.; Chautard, E.; Morin, P.; Routier, S.; Bénédicti, H. New in-Capillary Electrophoretic Kinase Assays to Evaluate Inhibitors of the PI3k/Akt/mTOR Signaling Pathway. *Anal. Bioanal. Chem.* **2014**, 406 (15), 3743–3754.
- (302) Sassatelli, M.; Bouchikhi, F.; Aboab, B.; Anizon, F.; Fabbro, D.; Prudhomme, M.; Moreau, P. In-Vitro Antiproliferative Activities and Kinase Inhibitory Potencies of Glycosyl-Isoindigo Derivatives. *Anticancer. Drugs* **2007**, 18 (9), 1069–1074.
- (303) Wang, Z.-H.; Wang, T.; Yao, S.-N.; Chen, J.; Hua, W.-Y.; Yao, Q.-Z. Synthesis and Biological Evaluation of 7-Azaisoindigo Derivatives. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2010**, 343 (3), 160–166.
- (304) Saleh, A. M.; Al-As'ad, R. M.; El-Abadelah, M. M.; Sabri, S. S.; Zahra, J. A.; Alaskar, A. S.; Aljada, A. Synthesis and Biological Evaluation of New Pyridone-Annelated Isoindigos as Anti-Proliferative Agents. *Mol. Basel Switz.* **2014**, 19 (9), 13076–13092.
- (305) Ji, X.; Liu, X.; Li, K.; Chen, R.; Wang, L. Pharmacological Studies of Meisoindigo: Absorption and Mechanism of Action. *Biomed. Environ. Sci.* **1991**, 4 (3), 332–337.
- (306) Defaux, J.; Antoine, M.; Le Borgne, M.; Schuster, T.; Seipelt, I.; Aicher, B.; Teifel, M.; Günther, E.; Gerlach, M.; Marchand, P. Discovery of 7-Aryl-Substituted (1,5-Naphthyridin-4-Yl)ureas as Aurora Kinase Inhibitors. *ChemMedChem* **2014**, 9 (1), 217–232.
- (307) Kannaboina, P.; Anilkumar, K.; Aravinda, S.; Vishwakarma, R. A.; Das, P. Direct C-2 Arylation of 7-Azaindoles: Chemoselective Access to Multiarylated Derivatives. *Org. Lett.* **2013**, 15 (22), 5718–5721.
- (308) Hodgkinson, R. C.; Schulz, J.; Willis, M. C. Palladium-Catalysed Tandem Alkenyl- and Aryl-C–N Bond Formation: A Cascade N-Annulation Route to 1-Functionalised 7-Azaindoles. *Tetrahedron* **2009**, 65 (44), 8940–8949.

- (309) Guillard, J.; Larraya, C.; Viaud-Massuard, M.-C. Synthesis of New Melatonin Analogues from Dimers of Azaindole and Indole by Use of Suzuki Homocoupling. *Heterocycles* **2003**, *60* (4), 865.
- (310) Axten, J. M.; Medina, J. R.; Feng, Y.; Shu, A.; Romeril, S. P.; Grant, S. W.; Li, W. H. H.; Heerding, D. A.; Minthorn, E.; Mencken, T.; Atkins, C.; Liu, Q.; Rabindran, S.; Kumar, R.; Hong, X.; Goetz, A.; Stanley, T.; Taylor, J. D.; Sigethy, S. D.; Tomberlin, G. H.; Hassell, A. M.; Kahler, K. M.; Shewchuk, L. M.; Gampe, R. T. Discovery of 7-Methyl-5-(1-{[3-(trifluoromethyl)phenyl]acetyl}-2,3-Dihydro-1H-Indol-5-Yl)-7H-pyrrolo[2,3-D]pyrimidin-4-Amine (GSK2606414), a Potent and Selective First-in-Class Inhibitor of Protein Kinase R (PKR)-like Endoplasmic Reticulum Kinase (PERK). *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (16), 7193–7207.
- (311) Kelley, J. L.; Davis, R. G.; McLean, E. W.; Glen, R. C.; Soroko, F. E.; Cooper, B. R. Synthesis and Anticonvulsant Activity of N-Benzylpyrrolo[2,3-D]-, -pyrazolo[3,4-D]-, and -triazolo[4,5-D]pyrimidines: Imidazole Ring-Modified Analogs of 9-(2-Fluorobenzyl)-6-(methylamino)-9H-Purine. *J. Med. Chem.* **1995**, *38* (19), 3884–3888.
- (312) Marfat, A.; Carta, M. P. Oxidation of Indoles with Pyridinium Bromide Perbromide a Simple and Efficient Synthesis of 7-Azaoxindoles. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28* (35), 4027–4030.
- (313) Wu, P.-W.; Hsieh, W.-T.; Cheng, Y.-M.; Wei, C.-Y.; Chou, P.-T. Synthesis of 7-Azaserotonin: Its Photophysical Properties Associated with Excited State Proton Transfer Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (45), 14426–14427.
- (314) Sun, L.; Cui, J.; Liang, C.; Zhou, Y.; Nematalla, A.; Wang, X.; Chen, H.; Tang, C.; Wei, J. Rational Design of 4,5-Disubstituted-5,7-Dihydro-pyrrolo[2,3-D]pyrimidin-6-Ones as a Novel Class of Inhibitors of Epidermal Growth Factor Receptor (EGF-R) and Her2(p185erbB) Tyrosine Kinases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12* (16), 2153–2157.
- (315) Chakka, N.; Bregman, H.; Du, B.; Nguyen, H. N.; Buchanan, J. L.; Feric, E.; Ligutti, J.; Liu, D.; McDermott, J. S.; Zou, A.; McDonough, S. I.; DiMauro, E. F. Discovery and Hit-to-Lead Optimization of Pyrrolopyrimidines as Potent, State-Dependent Nav1.7 Antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (5), 2052–2062.
- (316) Vazquez, E.; Payack, J. F. Conversion of 1-Boc-Indoles to 1-Boc-Oxindoles. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (35), 6549–6550.
- (317) Yang, X.-H.; Li, K.; Song, R.-J.; Li, J.-H. Room-Temperature Palladium-Catalyzed Intramolecular Oxidative Aminocarbonylation of Vinylic C(sp<sup>2</sup>)-H Bonds with Amines and CO. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *3* (3), 616–623.
- (318) Choy, P. Y.; Lau, C. P.; Kwong, F. Y. Palladium-Catalyzed Direct and Regioselective C-H Bond Functionalization/Oxidative Acetoxylation of Indoles. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (1), 80–84.
- (319) Kumar, C.; Devi, C.; Rao, V.; Palaniappan, S. Use of Pyridinium Chlorochromate and Reusable Polyaniline Salt Catalyst Combination for the Oxidation of Indoles. *Synlett* **2008**, *13*, 2023–2027.
- (320) Yadav, J.; Reddy, B.; Reddy, C.; Krishna, A. Indium(III) Chloride/2-Iodoxybenzoic Acid: A Novel Reagent System for the Conversion of Indoles into Isatins. *Synthesis* **2007**, *5* (5), 693–696.
- (321) Huang, J.; Mao, T.; Zhu, Q. Copper-Catalyzed Intramolecular Oxidative C(sp<sup>3</sup>)-H Amidation of 2-Aminoacetophenones: Efficient Synthesis of Indoline-2,3-Diones. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *14* (14), 2878–2882.
- (322) Natarajan, A.; Fan, Y.-H.; Chen, H.; Guo, Y.; Iyasere, J.; Harbinski, F.; Christ, W. J.; Aktas, H.; Halperin, J. A. 3,3-Diaryl-1,3-Dihydroindol-2-Ones as Antiproliferatives Mediated by Translation Initiation Inhibition. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (8), 1882–1885.
- (323) Zhang, W.; Go, M.-L. Functionalized 3-Benzylidene-Indolin-2-Ones: Inducers of NAD(P)H-Quinone Oxidoreductase

1 (NQO1) with Antiproliferative Activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17* (5), 2077–2090.

# Résumé

Les protéine-kinases appartiennent à une large famille d'enzymes impliquées dans de multiples processus cellulaires. Habituellement soumises à un fin contrôle, leur dérégulation est à l'origine de nombreuses maladies parmi lesquelles les cancers et les pathologies neurodégénératives. Le développement de puissants inhibiteurs sélectifs des protéine-kinases permettant de réguler leur activité représente une piste prometteuse pour traiter les pathologies associées.

Dans le cadre de la recherche de nouveaux inhibiteurs de kinases et la valorisation des produits de la mer en thérapeutique, nous avons envisagé la conception et la synthèse de nouveaux hétérocycles à sous structures 3-alcényl-oxindole, 3-alcényl-azaoxindole et 3-alcényl-diazaoxindole. Bons nombres d'alcaloïdes naturels issus du milieu terrestre ou du milieu marin, ou encore des agents thérapeutiques tel que le Sunitinib présentent une structure de type alcényl-oxindole. Par l'intermédiaire de la chimie du chlorure de 4,5-dichloro-1,2,3-dithiazolium (sel d'Appel), nous avons développé et étudié au départ de divers dérivés azotés à méthylène actif (oxindoles, azaoxindoles et diazaoxindoles) de nouvelles voies d'accès permettant d'obtenir des séries originales de dérivés de 3-alcényl-oxindoles portant au niveau de l'alcène exocyclique des hétérocycles, des amino-nitriles et des thio-nitriles. Impulsé par le fort pouvoir inhibiteur de kinases des bis-oxindoles mimes de l'alcaloïde indirubine, nous avons entrepris la synthèse de nouveaux indirubinoïdes et isoindigoïdes polyazotés. Afin de dégager des relations structure activité, plus de 80 nouveaux dérivés 3-alcényl-oxindoles, azaoxindoles, diazaoxindoles présentant une grande diversité chimique ont été préparés et évalués sur différentes cibles biologiques. Plusieurs de ces dérivés présentent des activités micromolaires sur les kinases DYRK1A, GSK3 et submicromolaire sur CK1. Les évaluations biologiques sur des lignées de cellules cancéreuses ont permis d'identifier plusieurs thio et amino-3-alcényl-oxindoles cytotoxiques avec des activités de l'ordre du micromolaire.

Mots-clés : 3-alcényl-oxindoles, sel d'Appel, (1,2,3)-dithiazol-ylidènes, protéine-kinases, indirubinoïdes.