



HAL
open science

Synthèse et activité antituberculeuse de quelques dérivés de la 1,10-phénanthrolinone

Songuigama Coulibaly

► **To cite this version:**

Songuigama Coulibaly. Synthèse et activité antituberculeuse de quelques dérivés de la 1,10-phénanthrolinone. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2018. Français. NNT : 2018NORMC407 . tel-01874704

HAL Id: tel-01874704

<https://theses.hal.science/tel-01874704>

Submitted on 14 Sep 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.



Normandie Université

THESE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Sciences de la vie et de la Santé

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

**En partenariat international avec
l'Université Félix Houphouët Boigny d'Abidjan, CÔTE D'IVOIRE**

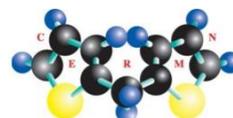
Synthèse et activité antituberculeuse de quelques dérivés de la 1,10-phénanthroline

**Présentée et soutenue par
Songuigama COULIBALY**

**Thèse soutenue publiquement le 11/01/2018
devant le jury composé de**

M ^{me} Marina KOUSSEMON	Professeur, Université Nangui Abrogoua d'Abidjan, Côte d'Ivoire	Rapporteur
M Yaya SORO	Maître de conférences, Institut National Polytechnique Félix Houphouët-Boigny de Yamoussoukro, Côte d'Ivoire	Rapporteur
M ^{me} Dieneba Bamba KONE	Professeur, Université Félix Houphouët Boigny d'Abidjan, Côte d'Ivoire	Examineur
M ^{me} Brigitte GICQUEL	Professeur des Universités, Institut Pasteur de Paris	Examineur
M Jean Eugene Etchri Edjem MEGNASSAN	Professeur, Université Nangui Abrogoua d'Abidjan, Côte d'Ivoire	Examineur
M Christophe ROCHAS	Professeur des Universités, Université de Caen Normandie	Examineur
M Mahama OUATTARA	Maître de conférences, Université Félix Houphouët Boigny d'Abidjan, Côte d'Ivoire	Examineur
M Patrick DALLEMAGNE	Professeur des Universités, Université de Caen Normandie	Directeur

Thèse dirigée par Patrick DALLEMAGNE et coencadrée par Christophe ROCHAS, Laboratoire CERMN



DEDICACES

A JESUS CHRIST

Cette période de mes travaux de thèse a été particulièrement difficile.

Mais dans les moments de solitude et d'incertitudes,

Tu as éclairé chacun de mes pas.

Merci seigneur

A LA MEMOIRE DE MON PERE FEU COULIBALY NAVIGUE

J'ai souhaité que tu vives cet événement mais le Seigneur a décidé autrement.

Repose en paix.

A MA MERE, ROKIA SORO

Je remercie le Seigneur de m'avoir donné une mère comme toi.

C'est grâce à ton éducation rigoureuse que j'ai atteint ce niveau.

Merci Maman, que Dieu t'accorde une longue vie.

A MES ONCLES ET TANTES

Merci pour vos conseils et votre soutien financier

Que le seigneur me donne la force de vous honorer selon ses recommandations.

A MES FRERES ET SŒURS,

Vous avez été là dans les moments de joie comme de tristesse.

Que le seigneur vous le rende au centuple.

A MA FIANCEE AHOBADÉ MARTINE,

Je te remercie pour ton amour, tes encouragements et surtout pour ta patience.

Nous avons parcouru un long chemin, mais le meilleur est à venir.

Que Christ te bénisse, ainsi que notre future famille.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à adresser mes profonds remerciements au **Pr. Patrick Dallemagne**, le directeur du Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament de Normandie (CERMN) et le directeur de ma thèse pour m'avoir accueilli au sein du laboratoire. Merci pour votre patience, vos conseils avisés concernant mes travaux de recherche. Et merci pour la lettre d'accueil qui m'a permis d'obtenir le financement nécessaire pour cette thèse.

J'exprime ma profonde reconnaissance au **Pr. Ouattara Mahama** mon co-directeur et l'initiateur de ma thématique de recherche. Merci pour ton encadrement, tes conseils et ton soutien. Mes mots ne suffiront jamais pour vous dire merci, pour m'avoir transmis votre enthousiasme et votre passion pour la recherche. Tu es pour moi un modèle dans le domaine de la Chimie médicinale.

Je remercie le **Pr. Christophe Rochais**, pour son encadrement et son implication personnelle dans la réalisation de mes travaux de recherche. Merci pour tout, surtout de m'avoir fait partager vos connaissances en chimie organique.

Je remercie « mon chef », M. **Cédric Lecoutey**, ingénieur de recherche pour m'avoir guidé lors de mes premiers pas au CERMN.

J'exprime ma reconnaissance à M. **Rémi Legay**, ingénieur de recherche en techniques d'analyse Chimique pour son aide lors de la caractérisation des différents dérivés préparés.

Je dis merci, au corps Professoral, à tous les docteurs, ingénieurs et techniciens du CERMN pour leur soutien scientifique et moral.

Ma sympathie va à l'endroit de mes collègues doctorants du laboratoire et aux stagiaires, pour leur gentillesse et tous les bons moments passés ensemble.

Je remercie l'Institut Pasteur de Paris et le Pr. **Brigitte Gicquel** pour la détermination des activités biologiques. J'exprime une reconnaissance particulière à Mme **Mena Cimino** pour la réalisation des tests biologiques.

Je remercie le Service de Coopération et d'Action Culturelle (SCAC) de l'Ambassade de France en Côte d'Ivoire, pour l'octroi de la bourse, ainsi que Campus France pour la gestion de celle-ci.

A NOS MAÎTRES ET JUGES

Madame KONE Bamba Dieneba

Professeur titulaire de Pharmacognosie à l'Université Félix Houphouët Boigny d'Abidjan et doyenne de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan

Monsieur DALLEMAGNE Patrick,

Professeur de Chimie Thérapeutique à l'Université de Caen Normandie

Monsieur OUATTARA Mahama,

Maître de conférences agrégé de Chimie Thérapeutique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan

Monsieur le MEGNASSAN Jean Eugene Etchri Edjem

Professeur de titulaire de Physique Moléculaire à Université Nangui Abrogoua (Abidjan)

Madame GICQUEL Brigitte

Professeur de Microbiologie à l'Institut Pasteur de Paris

Madame KOUSSEMON Marina

Professeur titulaire de Microbiologie à l'Université Nangui Abrogoua (Abidjan)

Monsieur ROCHAIS Christophe,

Professeur de Chimie Organique à l'Université de Caen Normandie

Monsieur SORO Yaya

Maître de conférences de Chimie Organique à l'Institut National Polytechnique Félix Houphouët-Boigny (Yamoussoukro)

Qui me font l'honneur de lire ce manuscrit et de juger mon travail,

En témoignage de ma profonde reconnaissance.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	15
CHAPITRE I: TUBERCULOSE ET ANTITUBERCULEUX.....	18
I-TUBERCULOSE.....	19
I.1-Définition.....	19
I.2-Epidémiologie.....	20
I.2.1-Agent pathogène.....	20
I.2.2- Mode de transmission.....	22
I.2.3- Répartition géographique.....	23
I.2.4- Physiopathologie.....	24
I.2.5- Manifestations cliniques.....	26
I.2.6-Diagnostic de la tuberculose.....	34
II-REGIMES THERAPEUTIQUES ANTITUBERCULEUX.....	37
II.1-Médicaments de première ligne.....	40
II.2-Médicaments de seconde ligne.....	40
II.3-Quelques aspects pharmacochimiques des antituberculeux actuels.....	42
II.3.1-Amides pyridiniques et analogues: Isoniazide, Ethionamide et Pyrazinamide.....	42
II.3.2-Rifampicine.....	44
II.3.3- Ethambutol.....	49
II.3.4- Aminosides et composés apparentés.....	51
II.3.5- Acide <i>Para</i> -AminoSalicylique (PAS).....	53
II.3.6- Thiacétazone.....	54
II.3.7- Quinolones.....	55
II.3.8- D-Cyclosérine.....	59
III-PHARMACORÉSISTANCES DES ANTITUBERCULEUX ACTUELS.....	61
III.1-Pharmacorésistance acquises.....	61
III.2-Pharmacorésistances croisées entre antituberculeux.....	66
IV-NOUVEAUX ANTITUBERCULEUX ET QUELQUES COMPOSES EN DEVELOPPEMENT.....	67
IV.1-Nouvelles quinolones.....	67
IV.2-Diarylquinoléines.....	68
IV.3-Nitroimidazopyranes.....	69
IV.4-Imidazopyridines.....	72
IV.5-Dipipéridines.....	73
IV.6-Benzothiazinones.....	74

IV.7-Analogues nucléosidiques.....	74
CONCLUSION DU CHAPITRE I.....	76
CHAPITRE II: CONCEPTION ET SYNTHÈSE DES DERIVES DE LA 1,10-PHENANTHROLINONE	78
I-CONCEPTION DES DERIVES DE LA 1,10-PHENANTHROLINONE.....	79
I.1- Place des quinolones dans le traitement de la tuberculose	79
I.2- Analogie structurale entre quinolones et 1,10-phénanthrolinones.....	80
II-SYNTHÈSE DES DERIVES DE LA 1,10-PHENANTHROLINONE	84
II.1-Edification du tricyclique 1,10-phénanthrolinone	84
II.1.1-Synthèse de l'énamine (3)	84
II.1.2-Accès au 1,10-phénanthrolinone 3-carboxylate d'éthyle	85
II.2-Modulation chimique du 1,10-phénanthrolinone 3-carboxylate d'éthyle	86
II.2.1-Modulation de l'atome d'azote en position 1 (site1)	86
II.2.2-Modulation au niveau du carbone en position 6 (site 2).....	98
II.2.3-Modulation au niveau de la fonction ester en position 3 (site 3).....	100
II.2.4-Modulation au niveau de l'azote en position 10 et/ou le carbone en position 7 (Site 4)	104
III-ESSAIS DE PREPARATION DES PIPERAZINO-1,10-PHENANTHROLINONES	107
III.1-Essai de préparation de la 9-pipérazino-1,10-phénanthrolinone	107
III.2-Essai de préparation de la 8-pipérazino-1,10-phénanthrolinone	110
III.2.1-Synthèse de la 3-chloro 8-aminoquinoléine	110
III.2.2-Synthèse du dérivé N-méthylé de la phénanthrolinone 8-chlorée	111
III.2.3-Nitration du dérivé N-méthylé de la phénanthrolinone 8-chlorée	112
III.2.4-Essai d'accès à la 8-méthylpipérazino-1,10-phénanthrolinone.....	113
CONCLUSION DU CHAPITRE II	116
CHAPITRE III: EVALUATION ET DISCUSSION DES ACTIVITES BIOLOGIQUES DES DERIVES DE LA 1,10-PHENANTHROLINONE	117
I-ACTIVITES ANTIBACILLAIRES EXTRACELLULAIRES DES DERIVES DE LA 1,10-PHENANTHROLINONE (<i>in vitro</i>).....	119
I.1-Test de réduction de la résazurine.....	119
I.2-Discussion des activités antibacillaires extracellulaires	122
I.2.1-Pertinence du concept d'extension du nombre de cycles	122
I.2.2-Variations structurales au niveau de l'atome d'azote en position 1	124
I.2.3-Variations structurales au niveau du carbone en position 6.....	125
I.2.4-Variations structurales au niveau de la fonction ester en position 3	127

I.2.5-Variations structurales en position 10 et / ou en position 7	129
II-ACTIVITES ANTIBACILLAIRES SPECIFIQUES DES 6-NITRO PHENANTHROLINONES	132
II.1-Activités antibacillaires sur diverses espèces de mycobactéries	132
II.2-Activités antibacillaires sur des souches de mycobactéries pharmacorésistantes aux quinolones	134
II.3-Activités antibacillaires intracellulaires	136
III-ACTIVITES DES 6-NITRO PHENANTHROLINONES SUR DIVERSES BACTERIES	139
IV-EVALUATION DE LA TOXICITE DES 6-NITRO PHENANTHROLINONES	141
CONCLUSION DU CHAPITRE III.....	144
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	145
PARTIE EXPERIMENTALE.....	149
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	197
ANNEXE: Publication issue de la thèse	197

LISTE DES FIGURES

Figure 1: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> au microscope optique	21
Figure 2: Photo d'une kérato-conjonctivite.....	27
Figure 3: Un malade atteint de tuberculose pulmonaire	28
Figure 4: Radiographie pulmonaire au cours d'une tuberculose miliaire.....	29
Figure 5: Patiente ayant une tuberculose ganglionnaire	30
Figure 6: Patiente présentant une tuberculose ostéo-articulaire.....	31
Figure 7: Patiente présentant une tuberculose péritonéale.....	33
Figure 8: Tuberculomes (tâches blanches) au cours d'une tuberculose neuroméningée	34
Figure 9: Réalisation d'un test de sensibilité à la tuberculine.....	35
Figure 10: Structure des amides pyridiniques antituberculeux et analogues	42
Figure 11: Pharmacomodulation de l'Isoniazide en thionamide (Ethionamide, Prothionamide)	43
Figure 12: Pharmacomodulations du Nicotinamide à la Pyrazinamide.....	44
Figure 13: Structure de la Rifampicine	45
Figure 14: Structure de la Rifabutine	46
Figure 15: Hydrolyse de la Rifamycine B en Rifamycine SV	47
Figure 16: Pharmacomodulation de la Rifamycine SV en Rifampicine.....	48
Figure 17: Pharmacomodulation de la Rifampicine à la Rifapentine	48
Figure 18: Pharmacomodulation de la Rifamycine SV à la Rifabutine.....	49
Figure 19: Structure de l'Ethambutol.....	49
Figure 20: Eléments structuraux d'activité de l'Ethambutol	50
Figure 21: Structure chimique de quelques aminosides et composés apparentés	51
Figure 22: Structure de la Kanamycine A.....	52
Figure 23: Structure de l'Acide <i>Para</i> -AminoSalicylique (PAS)	53
Figure 24: Structure de la Thiacétazone.....	54
Figure 25: Structure générale des quinolones antibactériennes	56

Figure 26: Principales variations structurales en série des quinolones	59
Figure 27: Structure de la D-Cyclosérine	59
Figure 28: Analogie structurale entre D-Alanine et la D-cyclosérine	60
Figure 29: Structure du DC159a	68
Figure 30: Structure de la Bédaquiline	69
Figure 31: Structure du PA824	70
Figure 32: Structure de Delamanid	70
Figure 33: Structure du TBA354	72
Figure 34: Structure du Q203	72
Figure 35: Structure du SQ609	73
Figure 36: Structure du PBTZ169	74
Figure 37: Structure du CPZEN45	75
Figure 38: Structure du SQ641	75
Figure 39: Motif acide 4-pyridone 3-carboxylique	81
Figure 40: Structures générales des quinolones, de la rosoxacin et des 1,10-phénanthrolinones	81
Figure 41: Structure chimique des 6-nitroimidazoxazoles; 6-nitro-quinolones et des 6-nitro-1,10-phénanthrolinones	82
Figure 42: Structure chimique de la Bédaquiline et des 6-bromo-1,10-phénanthrolinones	83
Figure 43: Sites de modulation chimique du composé 4	86
Figure 44: Structure des 6-nitro pipérazino-1,10-phénanthrolinones (43 , 44)	107
Figure 45: Structure chimique de la 1,10-phénanthrolinone (4)	123
Figure 46: Variations structurales entreprises autour de la phénanthrolinone (4)	124
Figure 47: Relations Structure-Activité préliminaires en série chimique des 1,10-phénanthrolinones antibacillaires	131

Figure 48: Activités antibacillaires intracellulaires (macrophages infectés) de la Rifampicine et de quelques dérivés 6-nitro phénanthrolinones sur <i>M. tuberculosis</i>	138
Figure 49: Toxicité de quelques 6-nitro phénanthrolinones sur Cellules Vero	142
Figure 50: Toxicité des 6-nitro 1,10-phénanthrolinones sur les macrophages infectés par <i>M. tuberculosis</i>	143

LISTE DES SCHEMAS

Schéma 1: Schéma de rétrosynthèse de la 1,10-phénanthrolinone	84
Schéma 2: Synthèse de l'énamine (3)	85
Schéma 3: Synthèse du 1,4-dihydro 4-oxo-1,10-phénanthroline 3-carboxylate d'éthyle (4).....	85
Schéma 4: Synthèse des phénanthrolinones <i>N</i> -alkylés (5) et (6).....	87
Schéma 5: Essai de de synthèse de la phénanthrolinone <i>N</i> -cyclopropylé	88
Schéma 6: Retrosynthèse de la phénanthrolinone <i>N</i> -cyclopropylé.....	89
Schéma 7: Schéma général de la synthèse de la phénanthrolinone	90
Schéma 8: Essai de synthèse de la phénanthrolinone <i>N</i> -méthylé par couplage de Chan-Lam.....	90
Schéma 9: Synthèse de la phénanthrolinone <i>N</i> - <i>para</i> -fluorophénylé (10) par couplage de Chan-Lam.....	91
Schéma 10: Essai de synthèse du dérivé <i>N</i> -cyclopropylé par couplage de Chan-Lam.....	92
Schéma 11: Essais de <i>N</i> -cyclopropylation par couplage de Chan-Lam dans différentes conditions	92
Schéma 12: Synthèse de la 8-iodoquinoléine (8).....	94
Schéma 13: Synthèse de la 8-cyclopropylamine quinoléine (39)par couplage de type Ullmann	94

Schéma 14: Synthèse de la 8-cyclopropylamine quinoléine (39) par couplage de type Buchwald-Hartwig	95
Schéma 15: Mécanisme réactionnel de la synthèse de la 8-cyclopropylamine quinoléine (9) par couplage de type Buchwald-Hartwig	96
Schéma 16: Tentatives de synthèse du 2-[(cyclopropyl (quinolin-8-yl)amino)méthylène] malonate diéthyle	97
Schéma 17: Synthèse des phénanthrolinones 6-nitrés (11 - 13)	98
Schéma 18: Synthèse des phénanthrolinones 6-aminés (14, 15)	99
Schéma 19: Synthèse des phénanthrolinones 6-halogénés (16 - 19)	99
Schéma 20: Synthèse des acides phénanthroliniques (20-25)	100
Schéma 21: Synthèse des amides et des hydrazides de phénanthrolinone	101
Schéma 22: Essai de synthèse des amides de phénanthrolinone 6-nitrés	102
Schéma 23: Mécanisme probable d'accès à l'amide de phénanthrolinone (33)	102
Schéma 24: Synthèse des dérivés amides et hydrazides de phénanthrolinone 6-nitrés (34-38)	103
Schéma 25: Synthèse des dérivés benzylidène hydrazides (39, 40)	104
Schéma 26: Synthèse du <i>N</i> -oxyde (41) et de son dérivé nitré (42)	105
Schéma 27: Essai de synthèse de la <i>N</i> -oxyde <i>N</i> -méthylé de phénanthrolinone	105
Schéma 28: Rétrosynthèse de la synthèse de la 9-pipérazino-1,10-phénanthrolinone	108
Schéma 29: Essai de chloration de la phénanthrolinone <i>N</i> -oxyde (40) en position 9	108
Schéma 30: Equilibre entre la forme énolique et cétonique de la phénanthrolinone <i>N</i> -oxyde (40)	109
Schéma 31: Nouvelle tentative chloration du dérivé (40) en position 9	109
Schéma 32: Schéma de la retrosynthèse de la 1,10-phénanthrolinone	110
Schéma 33: Synthèse de la 8-nitroquinoléine (50a) et la 5-nitroquinoléine (50b).	111
Schéma 34: Synthèse de la 3-chloro 8-aminoquinoléine (46)	111

Schéma 35: Synthèse du dérivé <i>N</i> -méthylé de la phénanthroline 8-chloré (51)	112
.....	
Schéma 36: Nitration du dérivé <i>N</i> -méthylé de la phénanthroline 8-chloré (52)	112
.....	
Schéma 37: Essai d'accès à la 8-méthylpipérazino-1,10-phénanthroline (53)	113
.....	
Schéma 38: Réduction de la résazurine en résorufine en présence de NADH .	119
Schéma 39: Principe de fonctionnement du kit Cell Titer Glo	141

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Principaux résultats des essais de <i>N</i> -cyclopropylation par couplage de Chan-Lam dans différentes conditions.....	93
Tableau II: Screening de la synthèse du 2-[(cyclopropyl (quinolin-8-yl)amino) méthylène] diéthyle.	97
Tableau III: Récapitulatif des dérivés de la 1,10-phénanthroline préparés ..	114
Tableau IV: Concentrations Minimales Inhibitrices des 1,10-phénanthrolines	121
Tableau V: Concentrations Minimales Inhibitrices des quatre dérivés nitrés de la 1,10-phénanthroline sur quatre espèces de mycobactéries	133
Tableau VI: Concentrations Minimales Inhibitrices des dérivés nitrés de la 1,10-phénanthroline sur des souches de BCG sensibles et résistantes aux quinolones.....	135
Tableau VII: Concentrations Minimales Inhibitrices des quatre dérivés nitrés de la 1,10-phénanthroline vis-à-vis de différentes espèces de bactéries	140

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN: Acide Desoxyribonucléique

ARN: Acide Ribonucléique

BCG: Bacilles de Calmette-Guerin

BINAP: 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle

CCM: Chromatographie sur couche mince

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CYP450: Cytochrome P450

DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

DCE: Dichloroéthane

DMF: *N, N*-diméthylformamide

DMSO: Diméthyle sulfoxyde

DO: Densité Optique

EMB: Ethambutol

EtOH: Ethanol

Fe: Fer en poudre

IC₅₀: Concentration Inhibitrice 50 %

INH: Isoniazide

KI: Iodure de Potassium

LC-MS: Chromatographie Liquide-Spectrométrie de Masse

***m*CPBA:** Acide métachloroperbenzoïque

MeOH: Méthanol

NAD⁺: Nicotinamide adénine dinucléotide oxydé

NADH: Nicotinamide adénine dinucléotide réduit

NBS: *N*-bromosuccinimide

NCS: *N*-chlorosuccinimide

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PAS: Acide Para-AminoSalicylique

POCl₃: Oxychlorure de phosphore

PZA: Pyrazinamide

RIF: Rifampicine

RMN: Résonance magnétique nucléaire

SDS: Sodium Dodécyl Sulfate

SIDA: Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis

ta: Température ambiante

***t*-BuOK**: *tert*-Butylate de Potassium

TEMPO: (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl

TMEDA: N, N, N', N'-tétraméthyléthylènediamine

VIH: Virus de l'Immunodéficiency Humain

UDP: Uridine diphosphate

INTRODUCTION

La tuberculose est une maladie infectieuse due essentiellement *Mycobacterium tuberculosis*, aussi appelé bacille de Koch (BK). Elle se transmet d'homme à homme par voie aérienne, à partir des formes respiratoires de la maladie qui sont les plus fréquentes. Cette infection est devenue la première cause de mortalité infectieuse dans le monde devant le VIH-SIDA, avec environ 1,4 millions de décès en 2015.¹⁻³ La prise en charge médicamenteuse de la tuberculose repose sur l'association de plusieurs antibiotiques spécifiques ou antituberculeux, pendant au moins six mois. La contagiosité diminue rapidement au début du traitement, néanmoins des mesures d'isolement respiratoires peuvent être indispensables dans certains cas.¹⁻⁴

Bien qu'elle soit efficace, la thérapeutique antituberculeuse est confrontée à plusieurs obstacles tels que l'observance thérapeutique, la durée du traitement, les effets indésirables des antituberculeux et la gestion de la tuberculose latente à bacilles dormants.¹⁻⁴ Selon l'Organisation Mondiale de Santé (OMS), cette pharmacorésistance des bacilles aux antituberculeux compromet les succès remportés en matière de lutte contre la tuberculose.¹⁻⁴ De plus, l'association meurtrière VIH-tuberculose pose de nouveaux défis tant au niveau diagnostique que thérapeutique.

Afin de faire face à l'émergence des souches multirésistantes et de palier les inconvénients des antituberculeux actuels, l'OMS encourage la recherche de nouveaux composés actifs sur les souches résistantes et capables de stériliser les sites où persistent les bacilles dormants, tout en réduisant la durée du traitement. C'est dans ce contexte que nous nous sommes proposés de mettre au point par voie pharmacochimique de nouvelles molécules antituberculeuses à profil chimique de type 1,10-phénanthrolinone par analogie structurale avec les quinolones connues pour leurs activités antituberculeuses remarquables.

De façon spécifique il s'agira pour nous de :

- Concevoir puis de synthétiser et caractériser des composés à profil 1,10-phénanthrolinone,
- Déterminer les activités antituberculeuses des molécules obtenues sur des souches sensibles et résistantes de *Mycobacterium tuberculosis*,
- Evaluer les activités antibactériennes de certaines de ces 1,10-phénanthrolinones
- Etablir dans une étude de relations structure-activité, les éléments structuraux favorables à l'induction, au maintien voire à l'amélioration des activités antituberculeuses obtenues.

Ainsi, le présent travail se décline en trois parties:

- la première partie de type revue de la littérature abordera successivement la biologie de la tuberculose, la présentation des médicaments antituberculeux ainsi que les éléments structuraux indispensables à leurs activités antibacillaires.
- la seconde partie de type expérimental, abordera l'origine conceptuelle et la synthèse des 1,10-phénanthrolinones à visée antituberculeuse,
- la troisième partie toujours de type expérimental, sera relative aux principaux résultats biologiques obtenus ainsi qu'à la discussion qui en découle.

Ce travail s'achèvera par une conclusion et des perspectives de développement des 1,10-phénanthrolinones antituberculeux

CHAPITRE I: TUBERCULOSE ET ANTITUBERCULEUX

I-TUBERCULOSE

I.1-Définition

La tuberculose, selon l’OMS, est une maladie chronique provoquée essentiellement Complexe *Mycobacterium tuberculosis*¹. C'est une infection contagieuse, elle se transmet par l’inspiration de bacilles contenus dans des microgouttelettes de pflugges, qui proviennent de la projection dans l’air de sécrétions bronchiques ou salivaires au cours d’une expectoration ou de l’émission de postillons chez une personne malade infectée.^{2,4} La forme clinique classique de cette affection est la tuberculose pulmonaire. Néanmoins, il existe d’autres manifestations cliniques que sont les tuberculoses extra-pulmonaires, miliaires et atypiques.²⁻⁴

Les tuberculoses extrapulmonaires (tuberculose des os, des méninges, de la peau...) sont issues d’une dissémination des bacilles à d’autres organes à partir du foyer pulmonaire.⁵⁻⁶ Quant à la tuberculose miliaire, elle est une forme rare et grave, issue de la diffusion à plusieurs organes dont le poumon, d’éléments nodulaires de très petites tailles d’origine tuberculeuse.⁷ Enfin, la tuberculose atypique provient de l’action des mycobactéries dites atypiques (comme *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*...) qui sont responsables de manifestations cliniques diverses, à savoir, respiratoires, cutanées, génito-urinaires, ganglionnaires et ostéoarticulaires⁸.

Notons de plus que, dans l’évolution physiopathologique de la maladie, l’infection peut être asymptomatique en raison d’un emprisonnement des germes dans des granules appelées tubercules qui sont la conséquence de la réaction de l’organisme face à des Mycobactéries. D’où le terme de « Tuberculose latente » susceptible de devenir une tuberculose pulmonaire au cours d’une immunodépression.⁹ Enfin, la tuberculose se traite sur une période minimum de 6 mois à l’aide d’antibiotiques utilisés en association.

Cependant, la prise en charge thérapeutique est complexe en raison de la multirésistance de la bactérie aux antibiotiques existants.¹⁰

I.2-Epidémiologie

I.2.1-Agent pathogène

L'agent pathogène responsable de la tuberculose est essentiellement *Mycobacterium tuberculosis* qui a été découvert et caractérisé en 1882 par le scientifique Robert Koch ce qui lui vaut son nom.¹¹ Ce bacille est retrouvé principalement dans l'organisme humain et quelque fois chez des animaux domestiques (chats, chiens). Il a une longue durée de vie et résiste plus ou moins aux facteurs environnementaux tels que le froid, la dessiccation, lorsqu'il est rejeté par le malade dans le milieu extérieur.¹²

Il existe toutefois, d'autres espèces du genre *Mycobacterium*: Ce sont les « mycobactéries atypiques », responsables des tuberculoses atypiques que l'on retrouve principalement dans l'environnement, aussi bien chez les animaux que dans les habitats aquatiques et terrestres. Elles deviennent pathogènes pour l'homme en cas d'immunodépression ou lors d'une maladie pulmonaire associée. C'est l'exemple type de *Mycobacterium avium* qui est un agent opportuniste dans l'infection VIH-SIDA.¹³ Par ailleurs, *Mycobacterium bovis*, une autre espèce de ce groupe se caractérise par sa capacité à transmettre la maladie à l'homme par contamination féco-orale.¹⁴

Dans la taxonomie, la bactérie est de l'ordre des *Actinomycétales*. Elle appartient à la famille des *Mycobacteriaceae* et au genre *Mycobacterium*, plus spécifiquement au complexe *Mycobacterium tuberculosis*.¹⁵

Sur le plan microscopique, la bactérie se présente comme un bacille immobile, droit ou légèrement incurvé mesurant 0,4 x 3 micromètre (μm) et dépourvu de spores. Il n'est pas sensible à la coloration de Gram mais plutôt à celle de Ziehl Nielsen. En effet, sa paroi structurale est constituée essentiellement de lipides qui l'empêchent de se colorer en présence de composés acides et de l'alcool tels que les réactifs de Gram, d'où l'appellation Bacille Acido-Alcool-Résistant (BAAR).¹⁵ Cette paroi se compose de trois couches de constituants liés par des liaisons covalentes : le peptidoglycane, l'arabinogalactane et les acides mycoliques. Ces éléments jouent un rôle important dans la biologie de *Mycobacterium tuberculosis*.¹⁶

Aussi, à la lecture au microscope des lames portant les germes et colorées au Ziehl Nielsen, les bactéries (**Figure 1**) sont de couleur rouge sur un fond bleu et regroupées en amas, cordes ou torsades.^{12,15,17}



Figure 1: *Mycobacterium tuberculosis* au microscope optique¹⁸

De plus, *Mycobacterium tuberculosis* est à développement intracellulaire comme extracellulaire.¹⁵ Le milieu d'isolement classique utilisé pour sa culture est celui de Loweinsen Jensen à l'œuf coagulé car c'est une bactérie exigeante à croissance lente qui se développe sur des milieux spéciaux.¹⁵ Notons que le bacille de Koch croît exclusivement en présence d'oxygène^{12,16}, on parle de fait de la forme aérobie répliquative.

Dans les conditions anaérobies, il ralentit sa croissance métabolique et entre dans un état de dormance: il s'agit dans ce cas de la forme anaérobie non répliquative responsable d'une tuberculose latente.

Il est tout de même important de rappeler qu'il s'agit d'une bactérie atoxinogène dont le pouvoir pathogène est issu de la multiplication des germes et des réactions immunitaires (à médiation cellulaire) générées par sa présence dans l'organisme.^{15,19} En outre, sa résistance aux antibiotiques est issue d'un mécanisme chromosomique de mutations génétiques sans transfert de plasmides, qui fait suite à une première exposition à l'antibiotique. la pression de selection s'effectue à la reprise de l'antibiotique.^{19,20}

I.2.2- Mode de transmission

La tuberculose est une infection contagieuse qui se transmet par voie respiratoire. Les germes infectieux se propagent dans l'air à travers les microgouttelettes de sécrétions salivaires, nasales ou bronchiques provenant d'un tuberculeux malade qui crache, éternue ou tousse. Ainsi, une personne se trouvant aux alentours se contamine en inhalant les bacilles qui se retrouvent par la suite dans les poumons.^{19,20} Tout sujet peut développer une tuberculose pulmonaire, mais certaines conditions majorent ce risque. Il s'agit de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), des migrations des populations originaires de pays à forte endémie tuberculeuse, des problèmes sociaux (précarité et promiscuité), de l'immunodépression autre que celle induite par le VIH (diabète, cancer, hémopathie maligne, immunodépression thérapeutique), de la toxicomanie et des professions de santé en raison du contact avec des sujets tuberculeux contagieux.^{19,20}

I.2.3- Répartition géographique

La tuberculose est l'une des 10 premières causes de mortalité dans le monde. En 2015, 10,4 millions de personnes ont contracté cette maladie et 1,8 millions en sont mortes (dont 0,4 million également contaminés par le VIH). De plus 95% des décès dus à la tuberculose surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.^{3,21}

Les enfants paient également un lourd tribut à cette maladie. Ainsi, au cours de cette période, 1 million d'enfants ont contracté la tuberculose et 170 000 enfants exclusivement atteints de la tuberculose ont succombé.³ La tuberculose est le premier facteur de mortalité chez les personnes vivantes avec le VIH. En 2015, 35% des décès de séropositifs ont été dus à la tuberculose.^{3,21} Notons par ailleurs, que cette affection est cosmopolite et touche particulièrement les continents africain et asiatique.³

Par ailleurs, les estimations mondiales dénombrent six pays d'Afrique et d'Asie à fort taux d'endémicité. Les pays comme l'Inde, l'Indonésie, la Chine, le Nigéria et l'Afrique du Sud représentent à eux seuls 60% des cas de tuberculose au niveau mondial.^{3,21}

Aussi, près de 2 millions des cas annuels de tuberculose surviennent-ils en Afrique Sub-saharienne. Par exemple, en Côte d'Ivoire, 22879 cas de tuberculose ont été recensés en 2015.²²

La tuberculose demeure ainsi un fléau mondial. Son expansion est due à des facteurs tels que la pauvreté, la croissance démographique et l'urbanisation anarchique, les migrations humaines, l'insuffisance de la couverture sanitaire et l'absence de planification sanitaire selon les priorités de santé. L'épidémie du SIDA en Afrique sub-saharienne et en Europe de l'Est est de loin le facteur prédominant.^{3, 21-22}

En effet, l'épidémie du SIDA et l'émergence de bacilles multirésistants aux antibiotiques contribuent à aggraver l'impact de la maladie sur les populations en l'occurrence celles d'Afrique noire.²³

En 2015, les rapports mondiaux ont révélé en Afrique du sud une incidence (inclus les cas de tuberculose-VIH) avec un taux de 834 pour 100000 habitants comprenant une forte charge de VIH estimée à 473 pour 100000 habitants. Et ce même rapport donnait en Côte d'Ivoire, une valeur de 159 pour 100000 habitants dont 38 pour 100000 soit le 1/4, concernant les malades atteints à la fois de la tuberculose et du SIDA. D'où l'impact de ce dernier dans l'expansion de cette pathologie.²²

I.2.4- Physiopathologie

La pathogénie physiopathologie commence par la contamination le plus souvent aérienne, parfois digestive. Puis, les bacilles sont phagocytés par les macrophages alvéolaires afin de les détruire sinon ils se multiplient à l'intérieur de ces cellules. Ce sont les formes intracellulaires répliquatives qui constituent ainsi le foyer infectieux initial.^{12,20,24} Ensuite, selon la présence d'une réponse immunitaire efficace ou non, il y a formation d'un granulome qui limite l'infection ou qui évolue vers une dissémination des bacilles.

Il s'agit des germes extracellulaires qui seront pris en charge par d'autres macrophages et des cellules dendritiques.^{20,24} Les bactéries ainsi phagocytées sont drainées par les macrophages et les cellules dendritiques vers le ganglion lymphatique satellite ou elles sont présentées aux lymphocytes.^{1,20,24} Si la multiplication dans les cellules phagocytaires est limitée, dans le cas d'une contamination par un petit nombre de bactéries ou d'une forte immunité naturelle du sujet, on voit apparaître en 3 à 6 semaines un petit tubercule. Celui-ci est constitué par des cellules épithéloïdes et des cellules géantes entourées d'une couronne de lymphocytes et centré par une zone de nécrose (Caseum).

Il existe alors dans ce foyer de nécrose 1000 à 10000 bacilles qui perdent progressivement leur viabilité et ont une multiplication très ralentie.

Quelques bacilles peuvent cependant persister des mois ou plusieurs années : ce sont des bacilles quiescents appelés aussi formes anaérobies non réplicatives.^{12,24}

L'infection s'arrête généralement à cette étape. Néanmoins, avant que l'immunité ne s'installe, des bacilles provenant du foyer infectieux initial ou du ganglion satellite, ont été transportés et disséminés dans tout l'organisme par voie lymphatique, puis sanguine en formant des foyers secondaires. Dès que survient la réponse immunitaire, la plupart de ces foyers guérissent spontanément.

Cependant quelques bacilles restent quiescents au niveau des foyers secondaires des mois ou des années. Ce qui correspond à une infection tuberculeuse latente. Par la suite, différentes causes susceptibles de diminuer les moyens de défense de l'organisme (SIDA, cancer ...) peuvent entraîner une réactivation des bacilles et leur multiplication au niveau de l'un de ces foyers.^{12,15,20,24,25}

L'évolution clinique dépend de plusieurs facteurs dont l'importance de l'inoculum, un antécédent d'infection récente par le bacille (minimum 2 ans), l'âge (enfants d'âge inférieur à 5 ans, vieillards), un déficit immunitaire, la consommation d'alcool ou de drogue et l'absence de vaccination.^{15,20,26}

Selon les statistiques, sur 100 personnes infectées par *Mycobacterium tuberculosis*, 90% ne développeront pas la maladie alors que les 10% restant développeront une tuberculose latente, susceptible d'évoluer vers la maladie.^{15,19,26}

Aussi, un sujet malade, ne bénéficiant pas d'une prise en charge thérapeutique est susceptible d'infecter en moyenne 10 à 15 nouveaux sujets par an.²²

I.2.5- Manifestations cliniques

L'infection à *Mycobacterium tuberculosis* est souvent asymptomatique chez l'Homme car le système immunitaire «emprisonne» le bacille.¹⁰

Toutefois, les symptômes lorsqu'ils apparaissent, se manifestent couramment par une toux accompagnée d'expectorations parfois teintées de sang, des douleurs dans la poitrine, une fatigue générale, un amaigrissement, de la fièvre et des sueurs nocturnes.^{15,20,26} Il existe plusieurs formes cliniques, classées en fonction de l'évolution physiopathologique que sont la primo-infection, la tuberculose pulmonaire commune, la tuberculose miliaire et les tuberculoses extra-pulmonaires.

I.2.5.1- Primo-infection

La primo-infection est la conséquence de la première pénétration du bacille dans l'organisme du sujet sain. Elle expose au risque de développement ultérieur de la maladie tuberculeuse.²⁶ Cette phase est le plus souvent asymptomatique mais des signes peuvent apparaître.^{15,20} Ainsi, après une incubation de 1 à 3 mois, deux formes cliniques sont décrites^{20,25,27}:

- La forme latente (asymptomatique) qui est la plus fréquente.
- La forme patente qui correspond à une maladie tuberculeuse évoluant d'emblée en raison d'une inhalation massive et/ou prolongée de B K et/ou d'une immunodépression.

L'expression clinique courante de cette forme patente est un syndrome infectieux avec ou sans splénomégalie, associé à une fièvre, une asthénie, une anorexie, un amaigrissement, des sueurs nocturnes et une toux.^{15,26} Il existe d'autres manifestations cliniques telle que : l'érythème noueux, la kérato-conjonctivite phlycténulaire, et les adénopathies externes.^{12,20}

L'érythème noueux, souvent observé chez les enfants, est constitué de nodosités de 1 à 4 cm de diamètre, enchâssées dans le derme et l'hypoderme, saillantes

sous la peau, douloureuses, siégeant à la face antéro-interne des jambes, s'étendant aux cuisses et au bord cubital des avant-bras.

L'éruption fait suite à des arthralgies, voire à un énanthème, et évolue par poussées successives en trois à cinq semaines.^{20,27}

La kérato-conjonctivite est caractérisée par une rougeur conjonctivale et de petites phlyctènes de la taille d'une tête d'épingle.^{15,27} (**Figure 2**).

Les adénopathies, quant à elles, peuvent être cervicales, sous-maxillaires, axillaires; sans traitement, elles évoluent vers la caséification, le ramollissement et la fistulisation.^{15,20}



Figure 2: Photo d'une kérato-conjonctivite²⁸

I.2.5.2- Tuberculose pulmonaire commune

Elle est le résultat, soit d'une réinfection endogène à partir de bacilles persistants après une primo-infection tuberculeuse ou une tuberculose pulmonaire insuffisamment ou non traitée ayant laissé en place des bacilles vivants; soit d'une infection exogène à partir d'un sujet très contagieux.^{12,15,26} C'est pratiquement la seule forme permettant la transmission du bacille de Koch.^{15,20,26}

Elle est due à la dissémination par voie bronchique de bacilles à partir du nodule de primo-infection. Cette forme atteint préférentiellement les lobes pulmonaires les mieux ventilés que sont les sommets lobaires et les segments postérieurs du

parenchyme pulmonaire avec une tendance évocatrice d'évolution vers l'excavation.^{15,20,27}

La tuberculose pulmonaire commune est une forme largement dominante^{15,27} et les principaux signes permettant de suspecter la présence de la maladie sont une toux chronique, une fièvre persistante avec sueurs nocturnes, des émissions de sang lors de la toux, une douleur thoracique et une perte de poids.^{20,26} (**Figure 3**).



Figure 3: Un malade atteint de tuberculose pulmonaire²⁹

I.2.5.3- Tuberculose miliaire

La tuberculose miliaire provient de la dissémination hémotogène du bacille de Koch soit à partir d'une infection tuberculeuse récente, soit à partir d'une réactivation d'un foyer tuberculeux ancien.^{15,20,27} Le terme de miliaire provient de la similarité des lésions (granulomes de 1 à 2 mm de diamètre) avec des grains de mil vues sur la radiographie du thorax dans 85% des cas sous la forme de micronodules diffus aux deux champs (**Figure 4**).

Les manifestations cliniques sont diverses et peu spécifiques en raison de la dissémination du germe, mais réalisent un tableau infectieux sévère avec une insuffisance respiratoire se majorant progressivement.

Il s'agit d'une fièvre associée à un amaigrissement, une anorexie, une asthénie, une toux, une dyspnée, plus rarement des céphalées et une confusion liée à une méningite tuberculeuse, une hépatomégalie, une adénopathie et une splénomégalie. Cependant, le seul signe spécifique de la miliaire tuberculeuse est le tubercule de Bouchut qui est une tache blanche à bords flous, peu saillante, siégeant sur la rétine près d'un vaisseau.^{15,20,26}

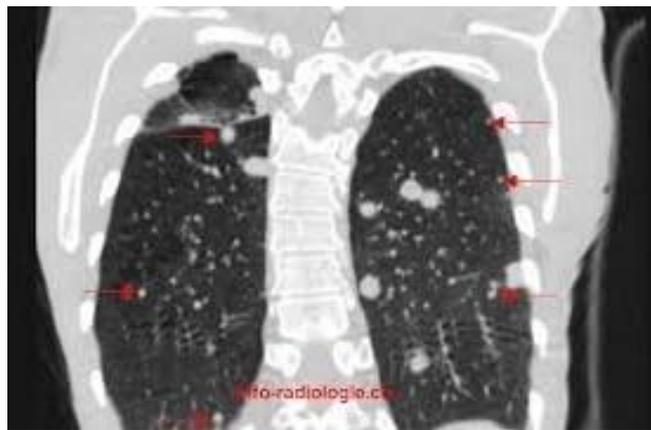


Figure 4: Radiographie pulmonaire au cours d'une tuberculose miliaire³⁰

I.2.5.4- Tuberculoses extra-pulmonaires

Elles sont issues de l'infection de divers organes autre que le poumon. Ainsi on observe, des formes ganglionnaire, ostéo-articulaire, génito-urinaire, abdominale ou neuro-méningée.^{15,26,27}

✓ **Tuberculose ganglionnaire**

La tuberculose ganglionnaire est souvent observée chez les enfants et moins fréquemment chez les sujets de race blanche. L'atteinte ganglionnaire tuberculeuse est à l'origine d'une tuméfaction douloureuse d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques. Le plus souvent, l'atteinte est localisée aux chaînes cervicales antérieures ou postérieures, voire sus-claviculaires et est souvent bilatérale (**Figure 5**).

Des ganglions non contigus peuvent être atteints. Aussi, la peau qui recouvre cette région cervicale est d'abord normale, mais se modifie progressivement et il se produit une fistulisation des ganglions atteints à la peau. Les fistules cicatrisent difficilement.^{12,15,19,20}

Le diagnostic de cette tuberculose ganglionnaire est établi par une étude microbiologique directe et une culture du matériel obtenu après une biopsie ou une ponction ganglionnaire.^{12,20}



Figure 5: Patiente ayant une tuberculose ganglionnaire³¹

✓ Tuberculose ostéo-articulaire

Elle s'observe plus fréquemment chez les sujets âgés aussi bien chez l'homme que chez la femme.²⁰ La tuberculose ostéo-articulaire résulte d'une réactivation endogène de foyers bacillaires liés à l'infection initiale, bien que des localisations vertébrales aient été imputées à une atteinte ganglionnaire paravertébrale. Ensuite, l'infection, après avoir débuté dans les zones osseuses sous-chondrales, s'étend vers le cartilage, la synoviale et l'espace articulaire. Cela produit un aspect caractéristique d'érosion métaphysaire avec une perte du cartilage et un rétrécissement de l'espace articulaire.^{12,20,27}

Spécifiquement, l'atteinte rachidienne ou mal de Pott, concerne deux vertèbres et le disque intervertébral adjacents. Aussi les abcès para-vertébraux et para-articulaires se développent à partir de cette atteinte et se fistulisent éventuellement à distance de leur localisation initiale.^{12,19,20}

Les grosses articulations et le rachis sont le plus souvent atteints, mais tout le reste du squelette le peut aussi. Le symptôme habituel est la douleur, mais aussi, une tuméfaction de l'articulation atteinte peut être notée ainsi qu'une limitation de la mobilité, voire une fistulisation. Cependant, la discrétion des symptômes fait que le diagnostic n'est pas précoce, ce qui peut avoir des conséquences sévères notamment en cas de localisation rachidienne.^{15,20} En effet, un diagnostic tardif dans le cas du mal de Pott ou spondylodiscite a pour conséquence l'apparition de complications neurologiques qui peuvent être secondaires à une compression de la moelle, par un fragment vertébral basculé en arrière, un abcès intra-rachidien ou une épidurite enserrant la moelle.^{12,15,19} (**Figure 6**).



Figure 6: Patiente présentant une tuberculose ostéo-articulaire³²

✓ Tuberculose génito-urinaire

Elle survient aussi bien chez l'homme que la femme. Après ensemencement par voie hématogène, le bacille tuberculeux est présent le plus souvent dans les deux reins même si, dans la majorité des cas, la maladie n'est cliniquement qu'unilatérale. L'atteinte du système génito-urinaire résulte d'une propagation bacillaire à partir des reins, bien qu'une dissémination hématogène soit aussi possible.

Les symptômes locaux prédominent sur les symptômes généraux; la dysurie, l'hématurie, la pollakiurie et les douleurs sont habituellement discrètes ce qui explique des lésions très importantes au moment du diagnostic. L'atteinte génitale sans signes rénaux chez la femme est beaucoup plus fréquente que chez l'homme ; elle est à l'origine de douleurs pelviennes, d'irrégularités menstruelles et d'une infertilité. Chez l'homme, une masse crotale plus ou moins douloureuse révèle le plus souvent l'atteinte génitale, mais une prostatite, une orchite ou une épидидymite sont éventuellement observées.^{12,15,26}

✓ Tuberculose abdominale

Les manifestations cliniques de la tuberculose abdominale dépendent de l'organe atteint. Les plus communément atteints sont le caecum et l'iléon terminal, les autres parties du côlon et le rectum l'étant moins fréquemment.^{12,19,27}

Les manifestations cliniques sont des douleurs. Une masse palpable peut, même après exploration complémentaire, être confondue avec un carcinome. Les lésions rectales se présentent habituellement comme des abcès ou des fistules. La tuberculose péritonéale est généralement douloureuse, et s'accompagne souvent d'une augmentation du volume abdominal. La fièvre, un amaigrissement et une anorexie sont assez fréquents. La péritonite tuberculeuse peut coexister avec une cirrhose et une ascite ; une tension abdominale chez un malade ascitique doit évoquer une infection abdominale et faire pratiquer une ponction d'ascite.^{12,20,26} (**Figure 7**).



Figure 7: Patientte présentant une tuberculose péritonéale³³

✓ Tuberculose neuro-méningée

La méningite est beaucoup plus fréquente que les tuberculomes solitaires ou multiples. La méningite tuberculeuse survient classiquement surtout chez l'enfant de moins de 5 ans ; elle est le résultat soit d'un ensemencement méningé et de la prolifération du bacille tuberculeux soit d'une rupture d'un vieux foyer tuberculeux. Dans les méningites, le processus est limité à la base du cerveau et les symptômes sont des céphalées, une diminution de la vigilance, une raideur de la nuque et des signes d'atteintes des paires crâniennes.

Les tuberculomes quant à eux, ont une présentation clinique plus discrète que les méningites. Il s'agit habituellement d'une lésion focale augmentant progressivement de volume et responsable de signes en foyer, bien qu'une hypertension intra-crânienne sans atteinte focale soit possible. La résection chirurgicale est exceptionnellement nécessaire.^{12,15,20} (**Figure 8**).

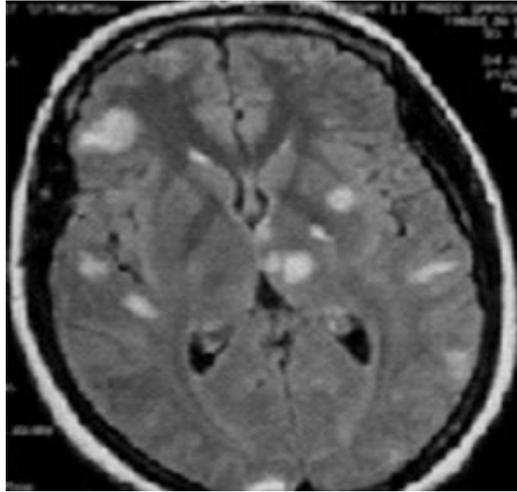


Figure 8: Tuberculomes (tâches blanches) au cours d'une tuberculose neuroméningée³⁴

I.2.6-Diagnostic de la tuberculose

Le diagnostic de la tuberculose repose sur les signes cliniques (décrits ci dessus) et les examens paracliniques. Au nombre de ceux-ci, nous avons : l'Intradermoréaction (IDR), l'imagerie médicale et l'examen bactériologique des spécimens biologiques. Ce dernier constitue le diagnostic de certitude.^{12,15,19,20} Des examens sanguins complémentaires peuvent être réalisés pour la recherche de co-infection au VIH. Parfois, l'histologie est demandée en vue de la recherche des formes extra-pulmonaires en particulier les formes ganglionnaires.^{15,19,20}

I.2.6.1-L'intradermoréaction

Il s'agit de l'injection intradermique de la tuberculine à la face antérieure de l'avant bras. 72 heures après cette injection, il se forme une induration localisée dont la mesure permet de juger de la positivité ou non du test. Ainsi une induration avec un diamètre inférieure à 5 mm correspond à la négativité. Par contre, lorsque le diamètre est supérieur ou égal à 5 mm, le test est positif.^{12,15,20} (Figure 9).



Figure 9: Réalisation d'un test de sensibilité à la tuberculine³⁵

I.2.6.2- Test de dosage de la production de l'interferon Gamma des lymphocytes

Les lymphocytes T stimulés par la présence des antigènes spécifiques du bacille de la tuberculose, produisent de l'interféron gamma spécifique. Ainsi, la présence de gamma-interféron est mesurée et un niveau de production élevé serait suggestif d'une infection tuberculeuse. Ce test est le plus souvent proposé dans le diagnostic des formes latentes chez l'immuno-compétent, chez les sujets vaccinés antérieurement par le BCG et pour le suivi des personnes au contact d'un tuberculeux.^{15,20,36}

I.2.6.2- Imagerie médicale

La radiographie thoracique peut être indicative pour poser le diagnostic de la tuberculose surtout chez les personnes vaccinées par le BCG.^{11,19,37} Les anomalies radiologiques usuelles sont caractéristiques, mais non pathognomoniques, par leur localisation et leur aspect : elles siègent dans les segments apicaux et postérieurs des lobes supérieurs ou segments supérieurs des lobes inférieurs. Les images les plus typiques associent les opacités nodulaires plus ou moins confluentes, les infiltrations péri-broncho-vasculaires et les cavitations.^{12,20,37}

I.2.6.3- Examen bactériologique

C'est un examen qui est effectué avant l'initiation du traitement antituberculeux. De plus, il est proposé pour le suivi bactériologique du traitement antituberculeux afin de confirmer la stérilisation des lésions tuberculeuses.¹¹ Les prélèvements se font sur trois jours pour obtenir 3 échantillons. Ceux-ci proviennent d'une expectoration qui a été obtenue le matin à jeun. Lorsque l'expectoration n'est pas possible, le tubage gastrique, la fibroscopie bronchique avec aspiration des sécrétions bronchiques et le lavage broncho-alvéolaire peuvent être réalisés dans certains cas en pédiatrie.^{12,20, 26}

Aussi, d'autres prélèvements sont réalisés en cas de tuberculose extra-pulmonaire. Il s'agit entre autres de: liquide céphalo-rachidien, urine, pus, sang et de prélèvements issus d'une biopsie d'un tissu.^{12,15}

Les méthodes bactériologiques à mettre en œuvre sont au nombre de quatre : elles comprennent la recherche de bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) par l'examen microscopique direct, la mise en culture sur milieux spécifiques, l'identification par méthode moléculaire ou biochimique des bacilles obtenus en culture et les tests de sensibilité aux antituberculeux.^{12,15}

1. *L'examen microscopique direct* : la mise en évidence des bacilles acido-alcool-résistants au microscope se fait après une coloration au Ziehl-Nielsen. Les bactéries sont observables à partir d'un seuil de 10^4 par mL de bacilles. Aussi, l'examen microscopique ne permet pas de différencier, le bacille tuberculeux des germes atypiques.^{12,15,17}
2. *La mise en culture sur le milieu Lowenstein Jensen* : les colonies apparaissent au bout de trois à quatre semaines. Elles sont blanc-ivoire, rugueuses et adhérentes au milieu. Elles grossissent lentement pour atteindre 3-4 mm après 3 semaines ou plus.^{12,15,17} Elles ont alors un aspect en chou-fleur.

3. *L'identification par méthode moléculaire ou biochimique des bacilles obtenus en culture*: Il s'agit de : méthodes d'amplification géniques dont la PCR (réaction de polymérisation en chaîne) qui permettent de détecter des séquences nucléotidiques spécifiques des bacilles.^{15,17,37}
4. *Antibiogramme* pour tester la sensibilité des germes aux antibiotiques et détecter les bacilles résistants.^{15,16}

Les trois premières méthodes étant peu sensibles, l'identification des souches se fait par hybridation moléculaire avec des sondes nucléiques spécifiques permettant de différencier les mycobactéries du complexe *tuberculosis* des mycobactéries atypiques.^{12,16}

II-REGIMES THERAPEUTIQUES ANTITUBERCULEUX

Les antituberculeux constituent du point de vue de leur structure, une classe hétérogène de médicaments caractérisée par la diversité de leur origine pharmacochimique. Aussi, leur classification a été envisagée peu après leur introduction en thérapeutique infectieuse par l'OMS en termes de « médicaments de première ligne ou première intention » et « médicaments de seconde ligne » associés dans les régimes thérapeutiques en considération des critères suivants: efficacité et résistance, toxicité, tolérance, volume et prix.³⁸

Ainsi, sur la base de ces critères mais aussi de l'apparition de molécules de plus en plus performantes, plusieurs régimes thérapeutiques de première ligne ont été adoptés au fil des années. Notons que les combinaisons thérapeutiques ont été initiées en thérapie antituberculeuse à la suite de l'émergence des résistances en monothérapie à base de la Streptomycine dans les essais cliniques de 1946.^{39,40} Cette même stratégie est actuellement adoptée pour le traitement de certaines infections mortelles telles que le paludisme, le VIH-SIDA etc.

Subséquentement, le premier régime utilisé en première ligne a été [Streptomycine + acide *Para*-AminoSalicyclique (PAS) + Isoniazide (INH)] dans un traitement de 24 mois. Dans les années 1960, le PAS occasionnant des effets indésirables graves fut remplacé par l’Ethambutol (EMB), introduit en 1961 en thérapeutique antituberculeuse, dans un schéma de médicaments de première ligne revisité:[Streptomycine + INH + EMB]. Cette nouvelle combinaison permettait une baisse de la durée du traitement à 18 mois.^{39,41}

Dans les années 1970, l’addition de la Rifampicine (RIF), découverte en 1963, permis de réduire la durée de traitement à 9 mois dans la combinaison thérapeutique des médicaments désormais de première ligne : [Streptomycine + INH + EMB + RIF].^{39,40}

Dans les années 1980, les résistances accrues des bacilles vis-à-vis de la Streptomycine et l’ototoxicité importante ont conduit à son retrait au profit du Pyrazinamide (PZA) dont l’ajout permis d’obtenir une réduction de la durée de traitement à 6 mois dans la configuration schématique suivante :[INH + EMB + RIF + PZA]. Cette association de médicaments ainsi considérés de première ligne continue d’être utilisée actuellement.^{38, 39,40}

Il faut cependant noter que de nouveaux régimes thérapeutiques proposant une nouvelle liste de médicaments de première intention sont actuellement en cours d’évaluation; ils permettraient de réduire la durée de traitement à 2 mois et de limiter les phénomènes de résistances.^{42,43}

A côté des médicaments à utiliser en première intention, l’OMS a établi depuis 1996 une classification des médicaments utilisés en seconde ligne dans le traitement de la tuberculose à bacilles multirésistants c’est-à-dire résistants aux deux antituberculeux majeurs que sont la Rifampicine et l’Isoniazide.^{38,43}

Les principaux critères de choix reposent sur les données biologiques, qui définissent trois groupes d'antituberculeux selon leur action et les résistances croisées^{42,44,45,46}:

- médicaments dotés d'une activité bactéricide (les aminoglycosides, les thioamides) et dans certaines conditions d'acidité le Pyrazinamide;
- médicaments avec une faible action bactéricide (les quinolones);
- médicaments bactériostatiques à la posologie usuelle chez l'homme (l'Éthambutol, la Cyclosérine et l'acide *Para*-Aminosalicylique).

Il convient de noter que la thérapeutique antituberculeuse actuelle utilise une association de plusieurs médicaments, en raison de l'émergence de germes multirésistants et de la co-infection à VIH. Les régimes chimiothérapeutiques recommandés pour le traitement de la tuberculose reposent sur la stratégie DOTS (de l'anglais, Directly Observed Treatment, Short-course) définie par l'OMS.

Initialement, l'acronyme décrivait le régime de chimiothérapie, mais est devenu dernièrement le terme utilisé pour décrire une stratégie plus large de santé publique avec cinq principaux éléments: l'engagement politique, la détection des cas par l'analyse microscopique des crachats, la chimiothérapie standard de courte durée avec la surveillance des patients, un système pour assurer un approvisionnement régulier en médicaments, l'évaluation des résultats du traitement.³⁸

L'OMS a donc défini deux listes de médicaments antituberculeux dont les médicaments de la première ligne utilisée en première intention et ceux de la deuxième ligne. Elle a aussi établi des traitements standards adaptables à tous les pays. Notons que, pratiquement tous les pays du monde utilisent la stratégie établie par l'OMS pour le traitement de première intention et de seconde intention.

Cependant, pour la gestion des cas de résistances, les combinaisons thérapeutiques varient plus ou moins d'un pays à un autre. Ainsi, les stratégies adoptées se basent sur le modèle de l'OMS mais sont incluses de nouvelles molécules précédemment utilisées pour leurs actions sur des germes autres que *Mycobacterium tuberculosis* mais dont l'efficacité a été plus ou moins prouvée dans le traitement de la tuberculose. La Côte d'Ivoire ne déroge pas à cette règle et suit les protocoles de l'OMS.³⁸

II.1-Médicaments de première ligne

Les médicaments de première ligne ou antituberculeux majeurs sont les plus efficaces. Leur utilisation en association permet d'éviter l'apparition de résistances.⁴⁸ Au nombre de quatre à savoir l'Isoniazide (INH), la Rifampicine (RIF), le Pyrazinamide (PZA) et l'Éthambutol (EMB), ils sont utilisés en première intention sauf en pédiatrie.

II.2-Médicaments de seconde ligne

Les médicaments de seconde ligne ou antituberculeux mineurs sont des molécules appartenant à des classes chimiques diverses, actives sur *Mycobacterium sp*, utilisées après un échec du traitement par les antituberculeux majeurs. Elles sont considérées comme moins efficaces et/ou plus toxiques.⁴⁸ Ces médicaments sont utilisés pour le traitement des cas de tuberculose à bacilles multirésistants apparente ou avérée.^{44, 46, 49} Ce sont :

- Les antibiotiques appartenant à la famille des aminosides

Lorsqu'on soupçonne fortement ou que l'on a prouvé la résistance à la Streptomycine, il est possible d'utiliser l'effet bactéricide d'un autre aminoside contre les bactéries actives en multiplication^{43,44} en l'occurrence la Kanamycine et l'Amikacine qui sont aussi actives et mieux tolérée que la Kanamycine.

- Les antibiotiques appartenant à la famille des polypeptides^{43,44}
La Capréomycine peut être utilisé à la Kanamycine et à l'Amikacine.
- L'Ethionamide et le Prothionamide appartenant à la famille des thioamides. A noter que le Prothionamide pourrait être mieux toléré que l'Éthionamide dans certaines populations.^{38,40,42}
- Les quinolones antibactériens.
Elles sont dotées d'une bonne action bactéricide, elles sont utiles en association avec d'autres médicaments.^{39,46,50} Ce sont la Moxifloxacin et la Lévoﬂoxacin.
- La D-Cyclosérine est un antituberculeux bactériostatique utilisé en association pour prévenir la résistance. Cependant, sa forte toxicité limite son emploi.^{38,45}
- L'acide *Para*-AminoSalicylique. Utile dans le passé pour prévenir la résistance à l'Isoniazide et à la Streptomycine. Il continue de jouer le même rôle aujourd'hui pour d'autres molécules bactéricides.^{38,39}
- La Thiacétazone : C'est un bactériostatique, utilisé dans le traitement de la tuberculose des patients infectés par *Mycobacterium tuberculosis* multirésistants dans certains pays en voie de développement.^{43,48,51}

II.3-Quelques aspects pharmacochimiques des antituberculeux actuels

II.3.1-Amides pyridiniques et analogues: Isoniazide, Ethionamide et Pyrazinamide

II.3.1.1-Définition-structure chimique

Les Amides pyridiniques et analogues (**Figure 10**) sont des antibactériens de synthèse totale possédant une activité bactéricide sur les mycobactéries en particulier *Mycobacterium tuberculosis*. Du point de vu chimique, ils possèdent dans leur structure chimique respective un hétérocyclique pyridinique ou pyrazinique porteur d'un groupement amide, ou de ses dérivés thioamides ou carbohydrazide.^{39,50,52} Le chef de fil de ce groupe chimique antituberculeux est l'Isoniazide.

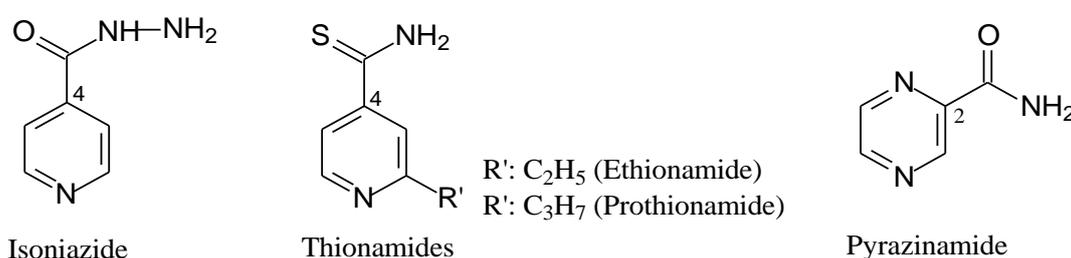


Figure 10: Structure des amides pyridiniques antituberculeux et analogues

II.3.1.2-Mécanisme d'action de l'Isoniazide

L'Isoniazide est une prodrogue nécessitant une activation *in vivo* pour donner le métabolite actif. Il agirait par inhibition de la biosynthèse des acides mycoliques, qui sont des constituants essentiels de la paroi mycobactérienne.

Bien que son mécanisme d'action moléculaire ne soit pas encore complètement élucidé, il est admis que l'isoniazide déploie son activité par un processus impliquant deux étapes intracellulaires à savoir⁵²:

- Une étape d'activation par la catalase peroxydase KatG
- Une étape d'inhibition caractérisée par une interférence de la forme activée avec la biosynthèse des acides mycoliques.

II.3.1.3-Relations structure-activité

L'isoniazide étant une prodrogue, les études de relation structure-activité ont été établie *in vivo* chez l'animal.^{42,51,52} Celles-ci permettent d'établir que:

- L'entité 4-pyridine hydrazide constitue le substrat indispensable à l'induction de l'activité antituberculeuse.⁴²
- Le remplacement de la cétone hydrazide en C4 de l'Isoniazide par un groupement carbothioamide conduit aux thionamides également antituberculeux⁵⁰ (**Figure 11**).

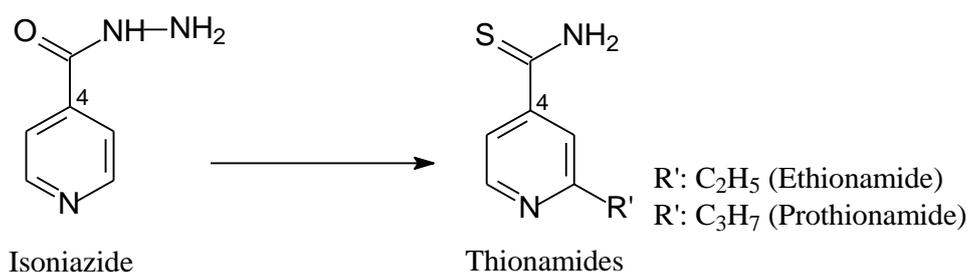


Figure 11: Pharmacomodulation de l'Isoniazide en thionamide (Ethionamide, Prothionamide)

Dans la série chimique des thionamides obtenue par pharmacomodulation de l'Isoniazide, les études de relation structure-activité ont montré que :

- le motif 4-pyridine carbothioamide constitue également le substrat indispensable à l'induction de l'activité antituberculeuse.⁴²

Le groupement alkyle de type méthyle (Éthionamide) ou propyle (Prothionamide) en position 2 de la pyridine seront à l'origine d'une amélioration de l'activité antituberculeuse.⁴²

Le remplacement de l'hétérocycle pyridinique par un noyau pyrazine doublé de l'adjonction d'une fonction amide en position 2 de la pyrazine conduit au Pyrazinamide (**Figure 12**). Le pyrazine-2-amide constitue également un substrat indispensable à l'activation enzymatique *in vivo*. Cette molécule n'est active qu'en milieu acide. Tout remplacement du noyau pyrazine conduit à une perte d'activité. De même, toute modification de la fonction amide en position 2 conduit à une perte d'activité.^{42,50}

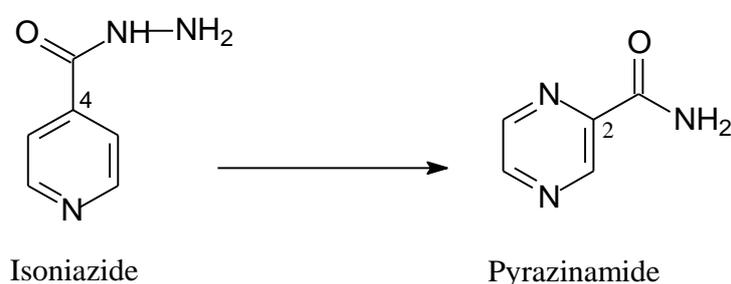


Figure 12: Pharmacomodulations du Nicotinamide au Pyrazinamide

II.3.2-Rifampicine

II.3.2.1-Définition-structure chimique

La Rifampicine (**Figure 13**) est un antibiotique d'hémisynthèse, appartenant à la famille des Rifamycines.^{42,50} Elle possède un large spectre antibactérien qui comprend les staphylocoques, les streptocoques et les mycobactéries. Ce dérivé macrocyclique possède dans sa structure chimique un noyau naphtho-[2-1b]-urane relié à pont aliphatique à 17 atomes de carbone par des fonctions amide et éther-oxyde respectivement en ses positions 2 et 12.^{42,50,53}

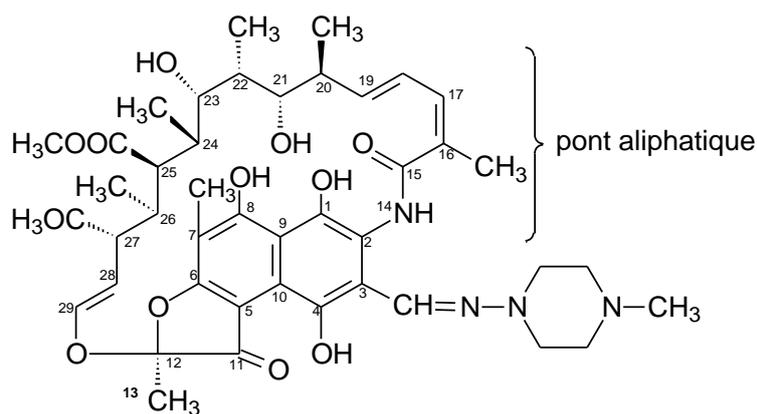


Figure 13: Structure de la Rifampicine

II.3.2.2-Mécanisme d'action

La rifampicine déploie son activité antibactérienne en se liant de façon spécifique à l'ARN polymérase bactérienne, inhibant ainsi la transcription des ARN messagers. Il s'agit d'un antituberculeux majeur bactéricide sur les bacilles en multiplication, intra et extracellulaires et sur les bacilles dormants, grâce à sa puissante activité stérilisante.^{50,53} Son spectre d'action est large et comprend les bactéries à Gram positif, à Gram négatif et intracellulaires (*Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*). Elle n'est cependant pas active sur les mycobactéries atypiques sauf sur *Mycobacterium kansasii*.^{51,54,55}

II.3.2.3-Relations structure-activité

Les études Relations structure-activité (RSA) en série des rifamycines permettent d'établir que :

- Le pont aliphatique carboné permet de stabiliser la conformation globale de la molécule.
- Les éléments indispensables à l'établissement de la liaison entre la cible biologique ARN polymérase et la molécule de rifamycine pour l'obtention de l'activité antituberculeuse sont:

- Les groupements oxygène en C1 et C8 des hydroxyles (OH) phénoliques
- Les groupements hydroxyles dans leurs conformations β et α respectivement en C21 et C23. Ce qui justifie l'importance du maintien de la conformation entière de la molécule. Toute modification des hydroxyles phénoliques et des hydroxyles en C21 et C23 conduit à une perte de l'activité. Cependant, le remplacement de l'hydroxyle en C1 par un groupement carbonyle entraîne une baisse de l'activité [Exemple: Rifabutine (**Figure 14**).

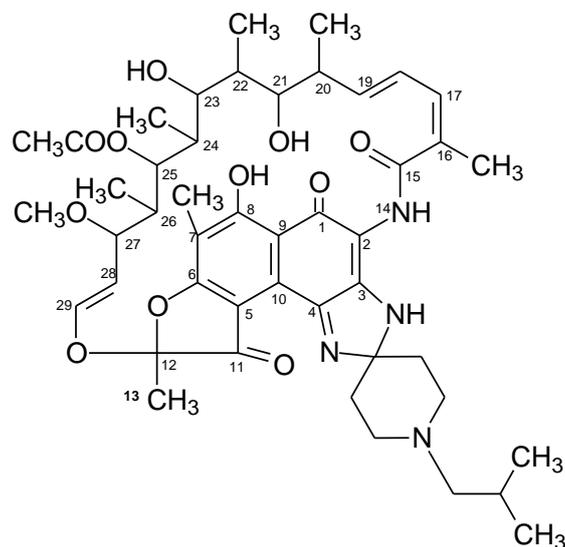


Figure 14: Structure de la Rifabutine

- Certaines modifications au niveau des carbones C3 et C4 améliorent les propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques de la molécule ; par exemple en modulant l'induction des CYP450 (responsable de l'effet hépatotoxique des rifamycines).^{42,50,53}

Ces carbones C3 et C4 ne sont donc pas indispensables à la liaison avec l'ARN polymérase. Les différentes modifications réalisées à leur niveau ont ainsi permis d'obtenir des dérivés hémi-synthétiques à partir de

modulations dont le point de départ est la Rifamycine SV, dérivé naturel de la Rifamycine B^{42,50,53} (**Figure 15**).

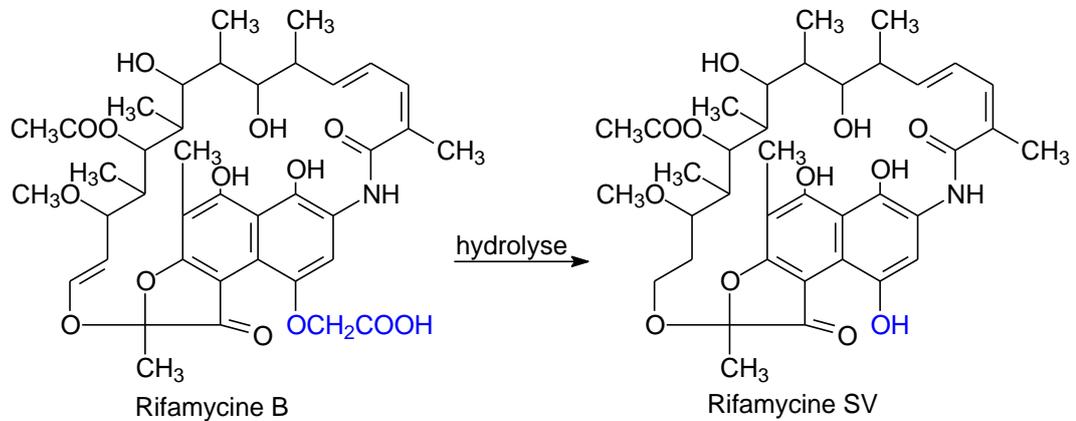


Figure 15: Hydrolyse de la Rifamycine B en Rifamycine SV

- La première pharmacomodulation a permis d'obtenir le chef de file de cette série, la Rifampicine. Cette modification a consisté en la 3-formylation de la Rifamycine SV suivie de la condensation de l'aldéhyde obtenue avec la *N*-méthylpipérazine-*N*-amine. Ceci a permis d'obtenir une meilleure biodisponibilité par voie orale⁴² (**Figure 16**).

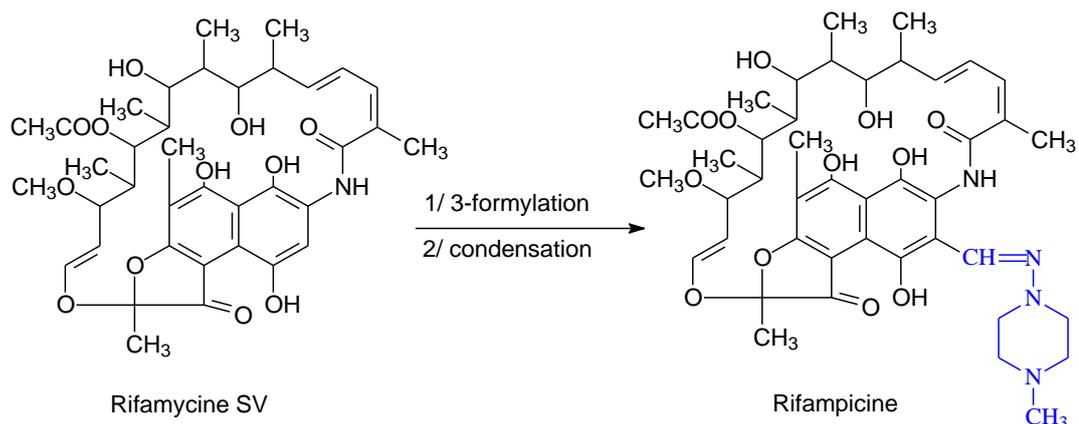


Figure 16: Pharmacomodulation de la Rifamycine SV en Rifampicine

- La deuxième pharmacomodulation qui a conduit à la Rifapentine a été le remplacement du méthyle de la pipérazine de la Rifampicine par un cyclopentyle (**Figure 17**). Ceci a permis d’allonger la demi-vie.⁴²

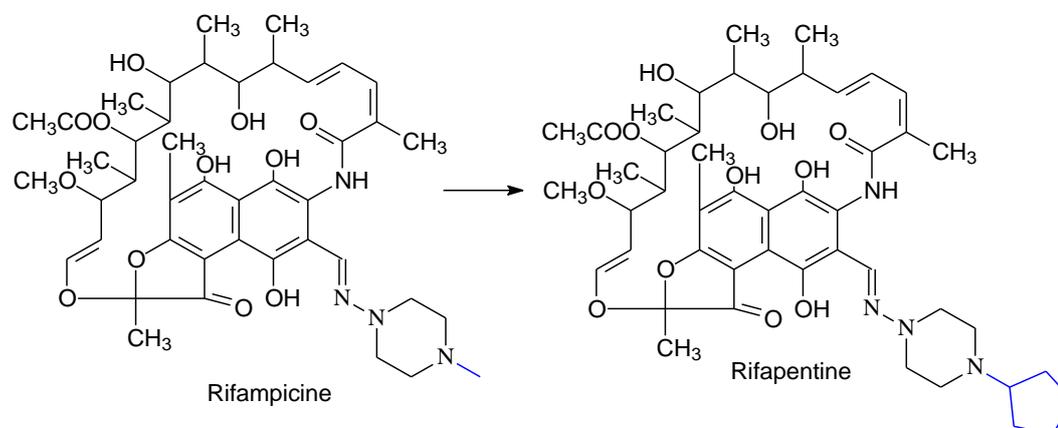


Figure 17: Pharmacomodulation de la Rifampicine à la Rifapentine

- La troisième pharmacomodulation a donné lieu à la Rifabutine par suppression du OH en C4 doublée de la cyclisation C3-C4 de type imidazoline. Cette modulation a pour résultat une meilleure pénétration tissulaire et une absence d’induction enzymatique⁴² (**Figure 18**).

Lorsque la cyclisation est de type benzoxazimyle, elle concourt au prolongement de la demi-vie et à une action contre les germes résistants à la rifampicine.⁴²

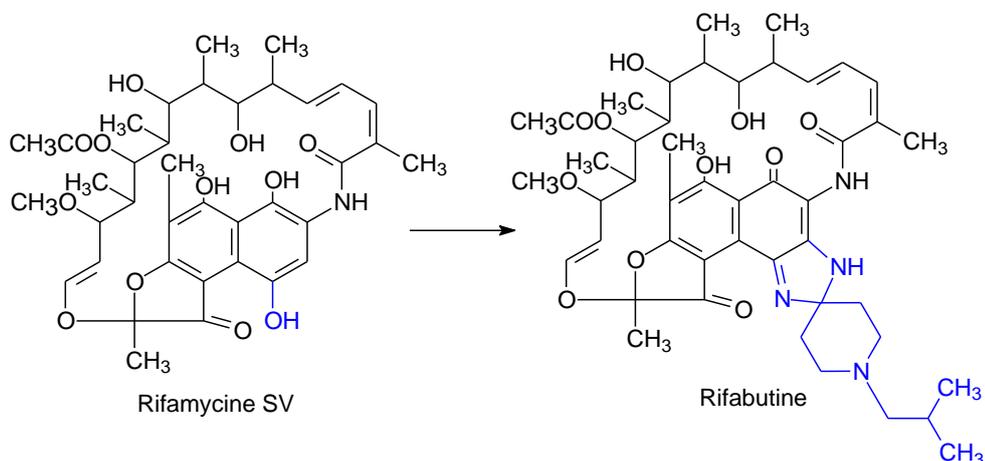


Figure 18: Pharmacomodulation de la Rifamycine SV à la Rifabutine

II.3.3- Ethambutol

II.3.3.1-Définition-structure chimique

L'Ethambutol ou 2,2-(éthylènediimino)bis[(2S)-butan-1-ol (**Figure 19**) est un dérivé de l'éthylène diamine antibactérien de synthèse. Seul l'isomère dextrogyre du *N,N'*-bis (hydroxyméthyl-1propyl)-éthylènediamine est doué d'activité antituberculeuse.³⁹⁻⁴¹

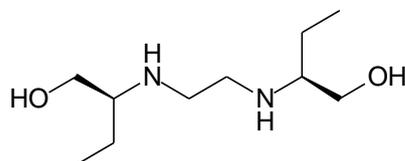


Figure 19: Structure de l'Ethambutol

II.3.3.2-Mécanisme d'action

L'Ethambutol agirait sur les bactéries en croissance^{39,41} au niveau de la paroi mycobactérienne. Le mécanisme d'action évoqué est que la cible de l'Éthambutol serait une enzyme, l'arabinosyltransférase, intervenant dans la liaison arabinose-galactane. Son inhibition par l'Ethambutol, en effet conduirait à l'inhibition de la synthèse de l'arabinane, de l'arabinogalactane et du lipoarabinogalactane de la paroi cellulaire.^{39,56} De ce fait, les acides mycoliques ne peuvent pas se lier sur le motif arabinogalactane (constituant de la paroi).^{51,56,57} Ceci entraîne une désorganisation de la paroi cellulaire et la mort de la bactérie soumise au stress du milieu extérieur.

II.3.3.3-Relations structure-activité

Elles ont permis d'établir que:

- Le pharmacophore de cette molécule est le motif éthylène-diamine. La conformation (S,S) des carbones asymétriques adjacents aux amines est indispensable à l'activité de même que la distance entre les deux atomes d'azote.^{42,58} (**Figure 20**).
- Le remplacement des groupements hydroxyléthyles par des groupements alkyles possédant un nombre de carbone supérieur à 5 ($C > 5$) entraîne une augmentation de la lipophilie de la molécule et partant une meilleure diffusion tissulaire.^{42,58}

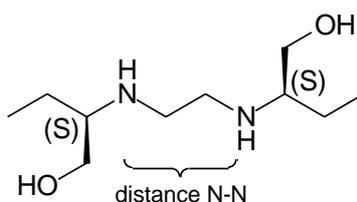


Figure 20: Eléments structuraux d'activité de l'Ethambutol

II.3.4- Aminosides et composés apparentés

II.3.4.1-Définition-structure chimique

Les aminosides sont des composés d'origine naturelle produits par des bactéries du genre *Streptomyces*. Du point de vue chimique, ils possèdent tous un noyau central caractéristique de type aminocyclitol sur lequel sont greffés divers sucres aminés. Cet aminocyclitol est le plus souvent la déoxystreptamine (DOS), qui peut être monosubstituée en position 4 (Apramycine) ou bisubstituée en positions 4 et 5 (Néomycine, Paromomycine) ou en positions 4 et 6 (Kanamycine, Tobramycine) (**Figure 21**). Les aminosides constituent une famille relativement hétérogène. Elle comprend plusieurs dizaines de molécules naturelles ou hémi synthétiques. Certaines sont structurellement atypiques par rapport à la description ci-dessus. La Streptomycine possède par exemple un noyau central de type streptidine constitué de trois cycles fusionnés. La Capréomycine est quant à elle un composé apparenté à structure chimique de type polypeptidique.

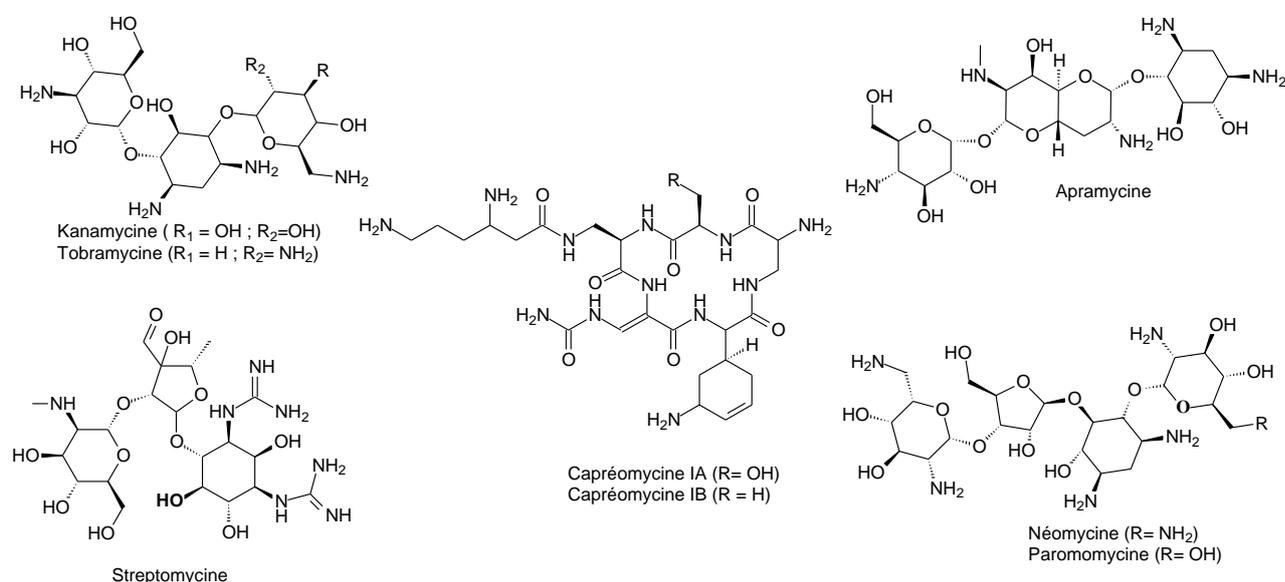


Figure 21: Structure chimique de quelques aminosides et composés apparentés

II.3.4.2-Mécanisme d'action

Ces molécules (Streptomycine, Amikacine, Kanamycine, Capréomycine) agissent préférentiellement dans un milieu alcalin comme le milieu extracellulaire. Ces molécules agiraient en inhibant la synthèse des protéines. Cette inhibition fait suite à la liaison irréversible qui s'établit entre ces molécules et la sous-unité 30S du ribosome (ARN 16S) de la mycobactérie.^{39,44} Ce qui entraîne une lecture erronée du message du mARN au cours de la traduction. Les sites d'action sont la sous unité 30S du ribosome au niveau de la protéine ribosomale 12S ainsi que 16S pour la Streptomycine et 16S pour les autres aminosides.⁵⁶ Quant à la Capréomycine, elle se lierait à l'interface entre la sous-unité 30S et la sous-unité 50S du ribosome mycobatérien.⁴⁴

II.3.4.3-Relations structure-activité

Les études de relations structure-activité (RSA) en série aminoside à activité antituberculeuses ne sont pas suffisamment décrites dans la littérature.

En effet, selon la nature de l'aminocyclitol (streptidine ou 2-désoxystreptamine) et de la position des substituants sur celui-ci, les sites de liaisons sur la sous unité 30S ribosomale diffèrent légèrement.^{42,44,50} Par conséquent, il est difficile de généraliser les RSA pour cette famille.⁴² Néanmoins, il est important de noter que les groupes amines en C6' dans les dérivés de la 2-désoxystreptamine confèrent la sélectivité de ces composés avec les ribosomes des procaryotes^{42,44,50} (**Figure 22**).

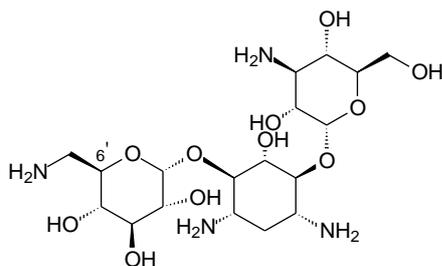


Figure 22: Structure de la Kanamycine A

Les études de RSA en série des polypeptides (Capréomycine) sont limitées. Cependant, elles ont permis d'établir que⁵⁰:

- L'alanine (Capréomycine B) et la sérine (Capréomycine A) en position 1 ont une activité antituberculeuse.
- Le groupement uréido admet des modifications de type *N*-alkyle.

II.3.5- Acide *Para*-AminoSalicylique (PAS)

II.3.5.1-Définition-structure chimique

L'Acide *Para*-AminoSalicylique (**Figure 23**) est un antibactérien de synthèse totale, bactériostatique. C'est un analogue structural de l'Acide *Para*-AminoBenzoïque ou PABA, intermédiaire de synthèse de l'acide folique d'où l'action inhibitrice du PAS dans la synthèse de l'acide folique.^{40,41}

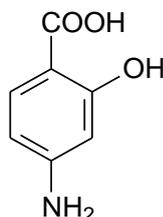


Figure 23: Structure de l'Acide *Para*-AminoSalicylique (PAS)

II.3.5.2-Mécanisme d'action

Le PAS est un inhibiteur compétitif de la biosynthèse de l'acide folique bactérien empêchant ainsi la synthèse des acides nucléiques.^{39,41} Il aurait aussi une action inhibitrice sur la formation des mycobactines ou sidérophores.

Les sidérophores sont des chélateurs de fer synthétisés et sécrétés notamment par les bactéries en présence d'acide salicylique. Ils permettent à la bactérie de puiser le fer essentiel à son développement.^{39,56}

II.3.5.3-Relations structure-activité

Les RSA entreprises autour du PAS ont permis d'établir que la structure du PAS dans son intégrité constitue le pharmacophore indispensable à l'activité anti-mycobactérienne y compris la présence de l'hydroxyle phénolique libre et les fonctions acide et amine primaire⁵⁰ (**Figure 23**).

II.3.6- Thiacétazone

II.3.6.1-Définition-structure chimique

La Thiacétazone ou 4,4'-diisoamyloxydiphenylthiourée (**Figure 24**) est un antibactérien bactériostatique de synthèse dont le spectre est limité aux mycobactéries.^{39,41,59} Il sera uniquement indiqué dans le traitement de la tuberculose multirésistante.^{54,59}

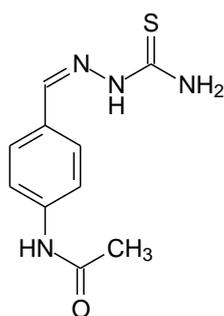


Figure 24: Structure de la Thiacétazone

II.3.6.2-Mécanisme d'action

Similaire aux dérivés thioisonicotinamides (thionamides), ce dérivé thiosemicarbazone est activé par l'enzyme EthA conduisant à l'intermédiaire

actif. Celui-ci inhiberait aussi bien l'oxygénation que la cyclopropanation au niveau du processus de synthèse de l'acide mycolique.^{41,51}

II.3.6.3-Relations structure-activité

Les études de relations structure-activité réalisées sur la Thiacétazone ont permis d'établir que :

- L'entité chimique responsable d'un minimum d'activité antituberculeuse est la phénylcarbosemithiocarbazone.^{42,50,58}
- Toute substitution de l'amine primaire de la carbothiosemicarbazone entraîne une baisse drastique de l'activité.^{50,58}
- La *para*-substitution du noyau phényle permet la modulation de l'activité antituberculeuse et des propriétés pharmacocinétiques et pharmacotoxiques du pharmacophore. Cependant, les ortho et méta-substitutions sont défavorables à l'activité antituberculeuse.^{42,50,58}
- Le remplacement de l'acétamide en position para par des groupements de type *O*-éthyle et *O*-propyle entraîne une augmentation de l'activité antituberculeuse.^{42,50,58}

II.3.7- Quinolones

II.3.7.1-Définition-structure chimique

Les quinolones sont des antibactériens de synthèse à pouvoir bactéricide et à spectre d'action antibactérien relativement large incluant les bactéries tant à Gram (-) que (+) ainsi que les germes à développement intracellulaire. Du point de vue de leur constitution chimique, elles possèdent toutes la structure de base de type γ -pyridone ou 4-pyridone porteuse d'une fonction acide carboxylique en position 3. Une telle structure 4-pyridone (entité A) est:

- d'une part substituée au niveau de l'azote en position 1 (N₁), le plus souvent : groupe alkyle ou cycloalkyle de petite taille (éthyle ou cyclopropyle) ou un groupe de type difluorophényle
- et d'autre part accolée à une entité chimique B, de nature aromatique (benzénique) ou hétéro-aromatique (pyridine ou pyrimidine) porteuse d'un atome de fluor en position 6 et un hétérocycle de nature pipérazinique ou pyrrolidinique en position 7 (**Figure 25**).

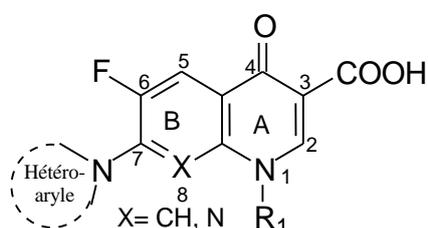


Figure 25: Structure générale des quinolones antibactériennes

II.3.7.2-Mécanisme d'action

Les quinolones agiraient par inhibition de l'ADN gyrase (Topo isomérase II) et de la Topoisomérase IV, ce qui entraîne la mort de la bactérie.^{51,56} Elles interféreraient en effet, avec l'action de la sous-unité A de la topoisomérase bactérienne qui est responsable du déenroulement de l'ADN.^{22,24}

II.3.7.3-Relation structure-activité

Les informations relatives aux relations structure-activités antituberculeuses des quinolones sont limitées.^{43,50} Cependant, il est indiqué que l'activité de la classe des quinolones contre *Mycobacterium tuberculosis* est principalement dépendante des interactions quinolones-ADN gyrase (cible biologique).

Aussi, est-il établi que (**Figure 26**)^{42,50,58,59}:

- Le vecteur pharmacophore responsable de l'induction et du maintien de l'activité est l'acide 1,4-dihydro 4-oxoquinoline-3-carboxylique. Les fonctions cétone et acide carboxylique respectivement en positions 4 et 3 sont indispensables à l'établissement de la liaison avec l'ADN gyrase.^{42,50,58}
- Les positions N1, C7 et C8 sont les plus importantes pour l'activité antituberculeuse.^{42,50,58} Ainsi, celle-ci est conditionnée par les caractéristiques structurales suivantes :
 - La position N1 qui module la puissance d'activité antituberculeuse et les caractéristiques pharmacocinétiques des quinolones doit être substituée par des groupements favorisant l'encombrement stérique. De façon optimale, ces groupements sont de type cyclopropyle (Exemple: Ciprofloxacine) suivie par le 2,4-difluorophényle puis du tertio-butyle. Particulièrement, le 2,4-difluorophényle augmente l'activité contre les formes anaérobies.^{42,50,58}
 - La substitution en C7 par un hétérocyclique azoté (pipérazinyle ou pyrrolidinyle) oriente le spectre d'action antibactérien et conditionne les performances pharmacocinétiques des molécules obtenues.^{42,50,58,59} C'est ainsi que :
 - un reste pipérazinique et ses dérivés alkylés et N-alkylés orientent et exaltent l'activité antibactérienne vers les germes à Gram (-),
 - Par contre un reste aminopyrrolidine, aminobicyclopyrrolidine et leurs dérivés alkylés et N-alkylés orientent et potentialisent l'action antibactérienne vers les seuls germes à Gram (+).

- La substitution en C8 par un atome d'halogène (F, Cl, Br) ou un méthoxy (OCH₃) voire d'un atome d'azote pyridinique sur le vecteur pharmacophore de type 1,4-dihydroquinoléine (Benzopyridone) conduit à l'amélioration de l'activité contre les germes à Gram (+), les germes anaérobiques et certains bacilles.

Par ailleurs cette variation structurale induit une meilleure biodisponibilité par voie orale et un temps de demi-vie d'élimination plus longue d'où des administrations de médicaments unique quotidienne.^{42,50,58,59}

- Le fluor en position 6 des quinolones n'est pas indispensable à l'activité antituberculeuse mais il augmente les effets intrinsèques et l'activité antituberculeuse de la molécule. La position 6 influence par ailleurs la tolérance globale de la molécule.^{42,50,58}
- Le carbone C2 de façon optimale ne doit pas être substitué car il est proche du site de liaison avec l'ADN gyrase.^{42,50,58}
- La substitution en C5 par un groupe amine (NH₂), méthoxy (OCH₃) voire méthyle (CH₃) conduit à un élargissement du spectre d'action antibactérien vers les germes à Gram (+). Cet élargissement du spectre d'activité est consécutif à l'augmentation de l'affinité des quinolones avec les enzymes des bactéries Gram(+) et ceci quelle que soit la nature de l'hétérocycle azoté en position 7

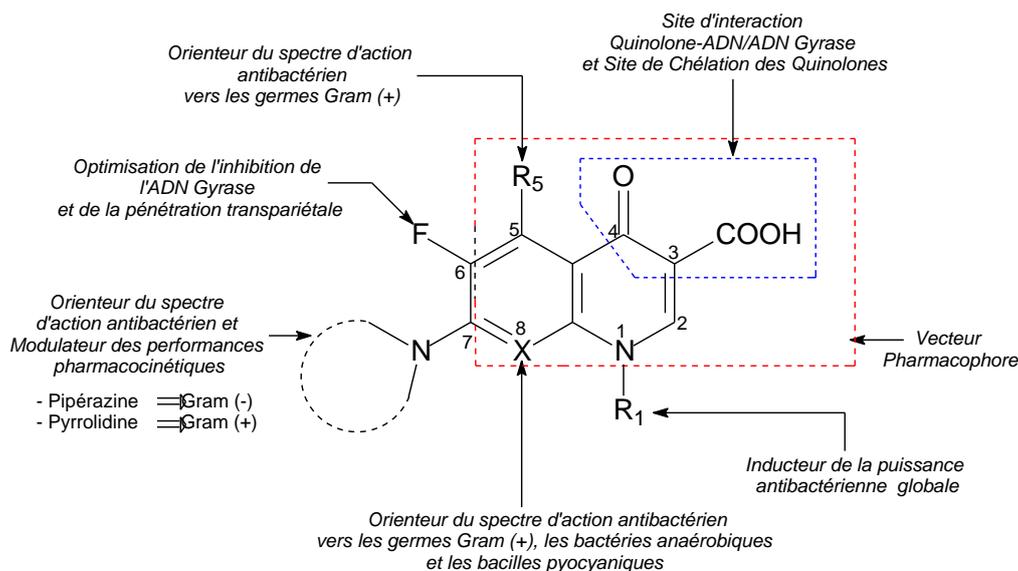


Figure 26: Principales variations structurales en série des quinolones

II.3.8- D-Cyclosérine

II.3.8.1-Définition-structure chimique

La D-Cyclosérine ou (R)-(+)-4-amino-3-isoxazolidinone (**Figure 27**) est un antibiotique analogue structural de la D-alanine produit par *Streptomyces orchidaceus* et *lavendulae*.^{45,51,60}

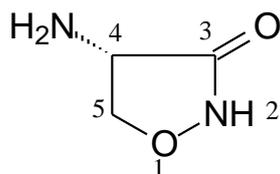


Figure 27: Structure de la D-Cyclosérine

II.3.8.2-Mécanisme d'action

La D-Cyclosérine empêcherait l'incorporation de la D-alanine dans le peptidoglycane de la paroi cellulaire par la formation d'une liaison irréversible pyridoxal-isoxazole avec l'enzyme alanine racémase, qui convertit la L-alanine en D-alanine.

En outre, la D-Cyclosérine inhiberait également la ligase D-alanine-ligase qui est impliquée dans la synthèse de la borne terminale (D-alanine-D-alanine) du peptidoglycane : UDP-N-acétylmuramyl-pentapeptide.^{41,46}

II.3.8.3-Relations structure-activité

Les relations structure-activité réalisées autour de la D-Cyclosérine ont permis d'établir que^{45,50}

- Le pharmacophore ou l'entité chimique responsable de l'induction et du maintien de l'activité antituberculeuse est la 4-D-aminoisoxazolidin-3-one. Tout changement structural par introduction de substituants entraîne une baisse drastique de l'activité antituberculeuse.

Particulièrement, l'azote de l'isoxazolidinone doit rester libre car sa substitution annule la tautomérisation nécessaire à l'activité.^{45,50} (**Figure 28**).

- Le remplacement des hétéroatomes sur le noyau isoxazolidinone entraîne une perte de l'activité.⁵⁰

La conformation D de l'amine libre en position 4 est indispensable à l'incorporation de la molécule dans la structure du peptidoglycane et donc à son action en tant que faux substrat dans ce constituant de la paroi mycobactérienne par analogie structurale avec la D-Alanine⁵⁰ (**Figure 28**).

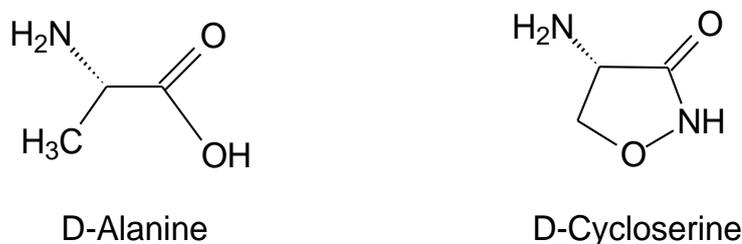


Figure 28: Analogie structurale entre D-Alanine et la D-cyclosérine

III-PHARMACORÉSISTANCES DES ANTITUBERCULEUX ACTUELS

La pharmacorésistance aux médicaments antituberculeux est un problème majeur de santé publique qui compromet les succès remportés en matière de lutte contre la tuberculose selon l'OMS.^{50,61,62} De façon classique, on distingue deux grands types de mécanismes de pharmacorésistance:

III.1-Pharmacorésistance acquises

La pharmacorésistance acquise de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux est issue d'un mécanisme chromosomique de mutations génétiques suite à une première exposition à la molécule médicamenteuse. Les organismes pharmacorésistants apparaissent en l'absence d'antibiotique mais dans une population de bactéries sensibles (donc sans pression sélective).^{59,61,62,63}

La pharmacorésistance acquise aux antituberculeux est toujours liée à des mutations des gènes qui codent soit pour des protéines cibles de certains antibiotiques (ARN polymérase et rifampicine, ribosome et streptomycine, ADN gyrase et quinolones), soit pour des enzymes impliquées dans l'activation de la molécule en substance active (catalase-peroxydase et Isoniazide, pyrazinamidase et Pyrazinamide). La fréquence de survenue des mutations est de 10^{-6} pour la streptomycine, 10^{-5} pour l'Isoniazide et 10^{-8} pour la rifampicine et les quinolones.^{55,64}

Différents facteurs de risques sont incriminés dans l'émergence de souches pharmacorésistantes. Il s'agit de prescription médicale erronée, du dysfonctionnement des systèmes de santé qui sont dans l'incapacité de mener jusqu'à son terme le traitement des malades, du non-accès aux structures de soins, d'irrégularité dans la prise des antibiotiques par incompréhension ou par

effets secondaires du traitement en particulier chez les sujets infectés par le VIH.^{59,61,63,65}

La fréquence des tuberculoses multirésistantes (définies comme résistantes aux deux antituberculeux majeurs que sont l'Isoniazide et la Rifampicine) est élevée dans les pays où les programmes de lutte antituberculeuse ont été peu développés ou peu à peu abandonnés. L'OMS définit la tuberculose ultrarésistante (TB-UR) comme une tuberculose causée par une bactérie résistante à la fois à l'Isoniazide, la Rifampicine, aux quinolones et à au moins l'un des médicaments antituberculeux injectables de deuxième ligne utilisés que sont la Capréomycine, la Kanamycine ou l'Amikacine.^{50,61,62}

✓ Résistance à l'Isoniazide

Les premières résistances acquises de *Mycobacterium tuberculosis* à l'Isoniazide datent de 1963.^{43,47,61,65} La résistance à l'Isoniazide est la résultante d'une mutation de l'un des deux principaux gènes que sont :

- le gène *katG* qui code pour l'enzyme catalase peroxydase de *Mycobacterium tuberculosis* responsable de l'activation de l'Isoniazide. La mutation du gène *katG* est la plus répandue et est présente dans 50 à 95% des isolats cliniques résistants à l'isoniazide.⁶¹ Cette mutation est ponctuelle et rend l'enzyme non affine pour l'Isoniazide.^{43,52,63,61}
- le gène *inhA*, qui code pour l'enoyl acyl carrier protein reductase (*inhA*), protéine impliquée dans l'élongation des acides gras et dans la biosynthèse des acides mycoliques.

La mutation conduit à la surexpression du gène *inhA* au niveau du site actif de l'enzyme *inhA* et rend la paroi bactérienne imperméable à l'acide isonicotinique (INH-NAD).^{52,55,64}

Cette mutation est moins fréquente que celle du gène *katG* ; toutefois des mutations associant les deux gènes peuvent apparaître.^{50,61,62} Il convient de remarquer que des mutations dans des gènes autres que ces derniers sont susceptibles de provoquer des résistances à l'INH.^{43,52,61,63}

✓ Résistance à la Rifampicine

La résistance à la Rifampicine et de façon générale aux rifamycines est liée à des mutations du gène *rpoB* codant pour la sous-unité beta de l'ARN polymérase.^{50,61}

Ces mutations concernent une région restreinte du gène *rpoB* qui s'étend du codon 511 au codon 533.^{47,53} Elles sont observées dans 96% des isolats cliniques.^{61,64} Les mutations les plus fréquentes sont les substitutions observées dans les positions 531, 526 et 516 du gène *rpoB*.^{50,53,61,63}

Ces mutations entraînent une modification de l'enzyme, diminuant ainsi la fixation ou l'accessibilité des molécules. Elles sont par ailleurs associées à un haut niveau de résistance et génèrent une résistance croisée à toutes les rifamycines.^{50,61,62} Toutefois, les mutations spécifiques dans les codons 511, 516, 518 et 522 sont associées à un faible niveau de résistance croisée à la Rifampicine et à la Rifapentine et permettent le maintien d'une sensibilité à l'égard de la Rifabutine et du Rifalazil.^{43,61}

✓ Résistance à l'Éthambutol

La résistance de *Mycobacterium tuberculosis* à l'Éthambutol est la résultante de la mutation de l'opéron *embCAB* qui comprend le gène *embB* codant pour les arabinosyl transférases impliquées dans la synthèse de l'arabinogalactane et du lipoarabinomannane.^{50,61,62,65}

Notons que, l'opéron se compose des gènes *embC*, *embB*, *embA* organisés dans l'ordre suivant : *embCAB*, *embC*, *embB*, *embA*. Ces gènes codent pour les protéines transmembranaires. Les mutations concernent particulièrement *embB* et rarement *embC*.⁶¹

✓ **Résistance au Pyrazinamide**

La résistance au Pyrazinamide est la résultante d'une mutation du gène *pncA* codant pour la pyrazinamidase, enzyme responsable de l'activation *in vivo* de la molécule.^{47,50,61} En outre, la résistance au Pyrazinamide peut être liée à l'activité intense du mécanisme d'efflux de l'acide pyrazinoïque.^{62,64}

✓ **Résistance aux aminosides**

Le mécanisme de résistance aux aminosides consiste en une mutation du gène codant pour l'ARN ribosomal 16S et le gène de la protéine ribosomique S12 les empêchant ainsi de se lier à la sous unité 30S du ribosome bactérien.^{43,63,64}

✓ **Résistance aux quinolones**

La résistance est liée à une mutation dans la composante *gyrA* de la topoisomérase,^{43,50,66} ce qui empêche ces molécules d'interférer avec l'action de la sous-unité A de la topoisomérase bactérienne qui est responsable de l'enroulement de l'ADN et de sa fixation à l'intérieur de la cellule bactérienne. La résistance aux quinolones est cependant rarement observée chez les souches cliniques observées, c'est pourquoi ces agents antituberculeux sont souvent utilisés dans le traitement de la tuberculose à germes multirésistants. Notons de plus qu'il existe des résistances par phénomènes d'efflux.^{50,63,64,67}

✓ **Résistance aux thionamides**

L'enzyme *inhA* est inhibée par la forme activée de la prodrogue Ethionamide. Ceci concourt à l'inhibition de la biosynthèse des acides mycoliques. Alors une mutation dans le gène *inhA* qui code pour l'enzyme *inhA* génère une résistance croisée à l'Isoniazide et aux thionamides structuralement proches de l'Isoniazide.^{47,61,63}

✓ **Résistance à la D- Cyclosérine**

La résistance à la D-Cyclosérine serait due à une surexpression du gène *ddl* qui code pour la D-ala-D-ala ligase. Ce qui empêcherait l'inhibition de cette enzyme par la molécule.^{43,62,65}

✓ **Résistance au PAS**

La résistance serait due à une mutation du gène *thyA* qui coderait pour l'enzyme thymidylate synthase qui agirait sur l'activation du médicament empêchant de ce fait l'inhibition de la synthèse de l'acide folique et du métabolisme du fer.^{61,64,65}

✓ **Résistance à la Thiacétazone**

Le mécanisme de résistance résulte d'une mutation du gène *mmA₄* qui code pour la méthyl transférase requise pour la synthèse des méthoxyyles et cétones dans les acides mycoliques.^{47,61,65} La résistance peut être aussi associée à une mutation du gène *ethA* codant pour l'activation enzymatique des thionamides de même que de la Thiacétazone entraînant ainsi une résistance croisée à ces composés.^{47,61,65}

III.2-Pharmacorésistances croisées entre antituberculeux

Il est important d'examiner la question des résistances croisées avant de sélectionner des médicaments pour le traitement d'une tuberculose à bacilles multirésistants apparente ou avérée. Comme dans le cas général où une association de plusieurs médicaments est requise pour traiter une maladie infectieuse, il est inefficace d'associer deux médicaments du même groupe ou d'inclure dans la chimiothérapie prescrite un principe actif dont l'efficacité potentielle est nulle à cause de la résistance croisée.^{55,61,64}

✓ Résistance croisée entre thionamides et Thiacétazone

L'Éthionamide, du groupe des thioamides, donne une résistance croisée totale avec le Prothionamide. Il faut les considérer comme un seul et même médicament. La résistance croisée est également fréquente avec la Thiacétazone. Cependant, les souches naturellement résistantes à cette dernière sont en général sensibles à l'Éthionamide-Prothionamide, mais les souches résistantes à l'Éthionamide-Prothionamide résistent à la Thiacétazone dans plus de 70% des cas.^{43,61,63}

✓ Résistance croisée entre aminosides et composés apparentés

De façon générale, les souches résistantes à la Streptomycine sont sensibles à la Kanamycine et à l'Amikacine.^{47,61} La résistance à la Kanamycine induit quant à elle, une résistance croisée totale avec l'Amikacine: il faut donc les considérer comme un seul et même médicament. La résistance à la Kanamycine-Amikacine induit une résistance à la Streptomycine.^{61,65} Les souches résistantes à la Streptomycine, à la Kanamycine et à l'Amikacine restent sensibles à la Capréomycine.^{47,62}

✓ **Résistance croisée entre quinolones**

L'Ofloxacin et la Ciprofloxacine induisent une résistance croisée totale avec toutes les quinolones. C'est pourquoi il faut soupeser attentivement l'utilisation de l'Ofloxacin, dans la mesure où certaines quinolones nouvelles plus actives pourraient la remplacer à l'avenir.^{41,66}

Il n'y a pas de résistance croisée avec d'autres classes médicamenteuses.^{47,66}

✓ **Résistance croisée avec la D-Cyclosérine**

Il n'y a pas de résistance croisée avec d'autres groupes de principes actifs.^{47,61,64}

IV-NOUVEAUX ANTITUBERCULEUX ET QUELQUES COMPOSES EN DEVELOPPEMENT

Pour disposer de nouvelles molécules mieux tolérées et plus efficaces, les efforts des chercheurs ont permis de mettre au point de nouveaux antituberculeux appartenant à différentes séries chimiques.

IV.1-Nouvelles quinolones

Les nouvelles quinolones à potentialité antituberculeuse sont issues de pharmacomodulations entreprises autour de la molécule de la Moxifloxacine utilisée actuellement dans le traitement de la tuberculose multirésistante. Ces pharmacomodulations ont permis d'obtenir plusieurs dérivés dont l'un est actuellement en phase d'essais précliniques. Il s'agit du dérivé DC159a⁶⁸ (**Figure 29**).

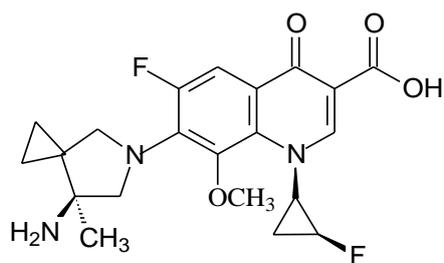


Figure 29: Structure du DC159a

De mécanisme d'action inchangé comparativement aux quinolones, il présente un meilleur profil pharmacocinétique par rapport aux molécules de dernière génération.^{68,69} Cela s'explique par la présence du groupement méthoxy en position 8 et de l'atome de fluor supplémentaire sur le cyclopropyle qui augmentent son temps de demi-vie en minimisant le métabolisme. Le DC159a serait actif sur les souches sensibles, les souches résistantes aux quinolones et les souches multirésistantes de *Mycobacterium tuberculosis*. Il aurait, par ailleurs, une meilleure activité que les autres quinolones et la Rifampicine.^{69,70}

IV.2-Diarylquinoléines

Les diarylquinoléines, ont été découvertes à la suite d'un criblage chimique, réalisé dans l'optique d'obtenir un modèle structural qui inhiberait la croissance de *Mycobacterium smegmatis* (souche non pathogène de *Mycobacterium* à croissance rapide).^{50,71}

Ces composés possèdent le même motif de base quinoléine que les quinolones. Parmi ceux-ci, la Bedaquiline (Sirturo[®]) (**Figure 30**) approuvé en 2013 s'est révélée être le plus prometteur de par son activité antibactérienne sur plusieurs souches de mycobactéries multirésistantes aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*.^{50,71,72}

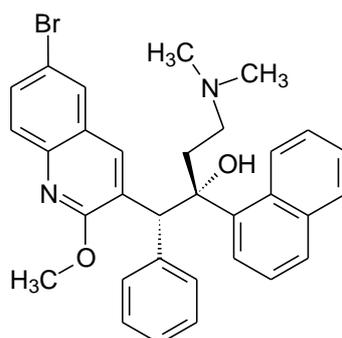


Figure 30: Structure de la Bédaquiline

La Bédaquiline se caractérise par son mécanisme d'action innovant qui consiste à inhiber l'ATP synthétase bactérienne. Cette inhibition entraîne une déplétion des réserves en ATP. Un autre avantage avec ce mécanisme d'action différent est l'absence de résistance croisée avec les autres antituberculeux.

Son spectre d'action s'étend tant sur les souches sensibles que multi et ultrarésistantes de *Mycobacterium tuberculosis*.^{55,71,73} Il présente de plus une bonne biodisponibilité orale associée à un long temps de demi-vie ainsi qu'une synergie d'action avec le Pyrazinamide. Cela peut être mis à profit dans le traitement de la tuberculose en vue de réduire le nombre de prises par jour et la durée du traitement.

IV.3-Nitroimidazopyranes

La recherche sur les nitroimidazoles comme antituberculeux est née d'un constat rapportant la stérilisation des souches latentes de *Mycobacterium tuberculosis* lorsque le Métronidazole et la Rifampicine étaient associés.^{73,74,75} Ce sont des molécules issues de modifications moléculaires du Métronidazole.⁷⁴

Elles ont été obtenues à la suite d'une étude réalisée sur une série de composés bicycliques, les nitroimidazofuranes préalablement élaborés pour leur action anticancéreuse. En effet, l'on a découvert que ces derniers étaient actifs contre les souches de *Mycobacterium tuberculosis* et agissaient *in vivo* chez les souris infectées par la bactérie.

Cependant, le chef de file, le CGI-17341 présentait l'inconvénient d'être mutagène. Ce qui a suscité la synthèse de nouveaux composés à partir de modulations par analogie structurale du chef de file. Celles-ci ont abouti au modèle nitroimidazopyrane PA824 (**Figure 31**) non mutagène qui par la suite a inspiré un autre composé nitroimidazolé à structure nitroimidazooxazole, l'OPC-67683 ou Delamanid^{73,75,76,77} (**Figure 32**).

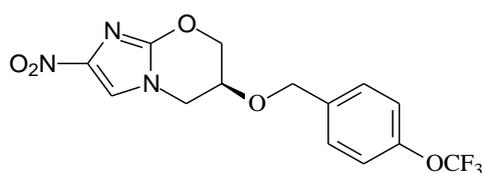


Figure 31: Structure du PA824

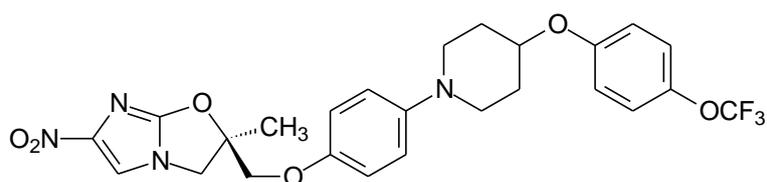


Figure 32: Structure de Delamanid

Le PA824 et le Delamanid sont des prodrogues actives tant sur les formes anaérobies non répliquatives que sur les formes aérobies, mais aussi sur les formes intracellulaires. Leur mécanisme d'action est innovant et fortement dépendant des conditions aérobies ou anaérobies. En effet, dans les conditions aérobies, ces molécules activées par bioréduction agiraient par inhibition de la biosynthèse des protéines et lipides de la paroi bactérienne avec arrêt de la croissance; tandis que dans les conditions anaérobies, il semblerait que leurs principaux métabolites formés après bioréduction aient une action néfaste sur le système énergétique de la mycobactérie.^{73,75,76,77}

Ces deux molécules respectivement en phase II d'essais cliniques pour le PA824 et phase III pour le Delamanid pourraient réduire la durée du traitement de la tuberculose. Le PA824 et le Delamanid seraient actifs sur les germes sensibles et résistants et auraient un effet bactéricide pendant les phases d'attaque et d'entretien du traitement de la tuberculose.^{73,74,75,76}

Des études d'optimisation pharmacochimique ont été entreprises autour de ces structures afin d'identifier la génération suivante de dérivés du Métronidazole à activités antituberculeuses. Elles ont permis d'identifier le TBA354 (**Figure 33**) qui s'est démarqué de par son activité mycobactéricide et stérilisante exaltée par rapport au PA824. Il a de plus présenté d'excellentes propriétés pharmacocinétiques lorsqu'il est administré par voie orale comparativement au Delamanid. Le TBA354 est actif aussi bien sur les souches sensibles que résistantes de *Mycobacterium tuberculosis*.⁷⁸ Le TBA354 a récemment complété sa phase de développement préclinique.⁷⁸

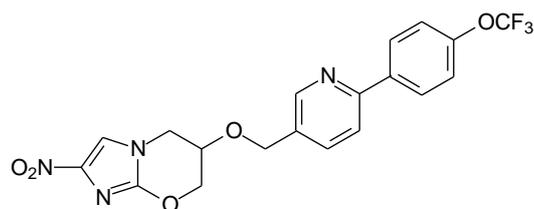


Figure 33: Structure du TBA354

IV.4-Imidazopyridines

Les amides imidazopyridines sont une nouvelle classe d'antituberculeux découverte à la suite d'un criblage chimique spécifique et sélectif utilisant la technologie « phenotypic high content » réalisé directement sur les macrophages infectés *in vitro*. Ces investigations ont permis la sélection de près de 477 composés parmi lesquels Q203 (**Figure 34**) s'est particulièrement distingué par ses excellentes propriétés antibacillaires.^{79,80}

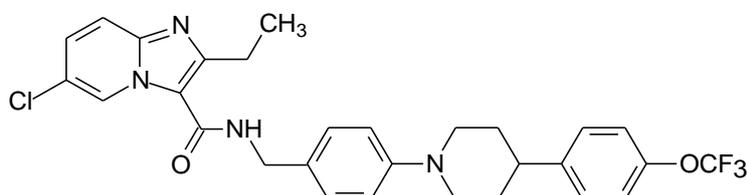


Figure 34: Structure du Q203

Q203 est une molécule qui aurait une puissante activité contre *Mycobacterium tuberculosis* à la fois à l'extérieur et à l'intérieur de la cellule hôte.

Elle agirait de fait en bloquant la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* de par son interaction avec le cytochrome bc₁, complexe indispensable à la respiration de la mycobactérie.

C'est une molécule remarquable, qui inhiberait les souches multirésistantes et ultrarésistantes à un degré supérieur à celui de l'action inhibitrice contre la souche sensible.^{79,80} Il est actuellement en phase préclinique.

IV.5-Dipipéridines

Les dipipéridines constituent une classe dérivée des éthylènediamines (pharmacophore de l'Éthambutol) dans laquelle la chaîne diamine est incluse dans deux cycles de type pipéridine d'où leur nom. Le SQ609 (**Figure 35**) a été identifié comme étant le plus prometteur de cette série.^{71,81,82}

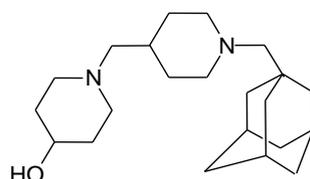


Figure 35: Structure du SQ609

Le SQ109 agit à l'instar de l'Éthambutol par inhibition de la biosynthèse de la paroi cellulaire. Il aurait une très bonne activité contre *Mycobacterium tuberculosis* avec une action marquée sur les formes intracellulaires et une faible cytotoxicité. En association avec l'INH, la RIF et le PZA, il serait plus efficace. Il est actuellement évalué en phase d'essais précliniques.^{81,82,83}

IV.6-Benzothiazinones

Les benzothiazinones sont des composés nitroaromatiques à structure 2-pipérazino benzothiazinone qui ont présenté une excellente activité vis-à-vis de *Mycobacterium tuberculosis* associée à un nouveau mécanisme d'action.^{78,84}

Les benzothiazinones agiraient en effet, par inhibition des DprE₁, enzymes essentielles impliquées dans la synthèse de la paroi cellulaire. Parmi ces composés, le PBTZ169 (**Figure 36**) s'est démarqué de par son efficacité *in vivo* dans le traitement de la tuberculose chronique chez la souris. Il serait de plus actif sur les souches muti et ultrarésistantes. Il est actuellement en phase d'essais précliniques.^{78,84}

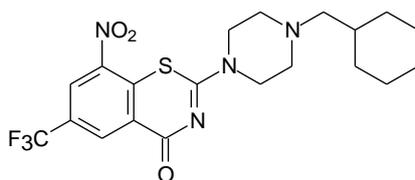


Figure 36: Structure du PBTZ169

IV.7-Analogues nucléosidiques

Les analogues nucléosidiques que sont la Caprazamycine et la Capuramycine constituent une classe de médicaments anti-infectieux mais aussi anticancéreux. Leur mécanisme d'action unique a permis de les envisager comme médicaments antituberculeux actifs sur les souches multirésistantes et ultrarésistantes.

Ce sont des produits naturels isolés de *Streptomyces sp* tout comme la Streptomycine. Ils agiraient par inhibition de la translocase I, enzyme essentielle impliquée dans la biosynthèse du peptidoglycane. Cette translocase est une cible intéressante du fait de sa présence unique dans la mycobactérie.

Deux composés dérivés de ces analogues ont été proposés comme antituberculeux potentiels. Il s'agit de CPZEN45 et SQ641.^{50,78}

CPZEN45 ou Caprazine (**Figure 37**) est un antibiotique nucléosidique dérivé de la Caprazamycine. C'est un composé, en phase II de la recherche clinique qui serait actif contre les souches sensibles et résistantes de *Mycobacterium tuberculosis*. Son efficacité serait améliorée en association avec d'autres antituberculeux.^{50,78,85,86}

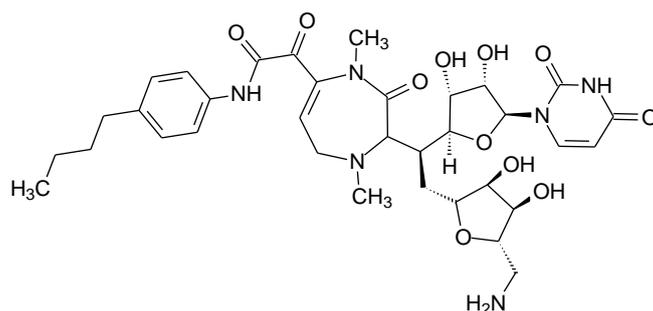


Figure 37: Structure du CPZEN45

SQ141 (**Figure 38**) est un dérivé de la Capuramycine caractérisé par sa rapidité d'action bactéricide vis-à-vis des souches de *Mycobacterium tuberculosis*. De plus, il serait actif sur la bactérie en croissance depuis 24h avec un effet post antibiotique exceptionnel. En outre, il posséderait une action synergique en association avec les agents antituberculeux usuels.⁸⁷ Actuellement, ce composé serait en phase de recherches précliniques selon la Global alliance for tuberculosis drugs development.

Figure 38: Structure du SQ641

CONCLUSION DU CHAPITRE I

La tuberculose est une maladie très ancienne causée par *Mycobacterium tuberculosis*. Sa prise en charge thérapeutique fait appel à l'association de deux ou plusieurs médicaments appartenant à différentes classes chimiques. Ces médicaments bien qu'efficaces, présentent pour la plupart des limites d'utilisations en l'occurrence des effets indésirables, des phénomènes de pharmacorésistance etc. Cette pharmacorésistance compromet les succès remportés en matière de lutte contre la tuberculose et impose dès lors la recherche de nouvelles molécules plus efficaces.

Toutefois, le défi de la lutte antituberculeuse ne se limite pas seulement à une course contre les pharmacorésistances, mais il devra prendre en compte de nombreux autres facteurs comme les bacilles dormants (tuberculose latente), les interactions avec les traitements du SIDA et les effets indésirables de certains antituberculeux. Aussi pour pallier les inconvénients des antituberculeux actuels, les recherches se sont orientées vers :

- l'optimisation des performances pharmacologiques et thérapeutiques des classes chimiques d'antituberculeux existants à travers des pharmacomodulations rationnelles basées sur la maîtrise des relations structure-activité moléculaires de celles-ci.
- la conception et la mise au point de nouveaux pharmacophores à activités antituberculeuses et à mécanismes d'actions innovants.
- Le criblage des médicaments existants dans le but de mettre en évidence leurs activités antituberculeuses potentielles, au regard de leur analogie structurale avec les antituberculeux existants.

Lesdites recherches ont permis de mettre au point de nouvelles classes chimiques antituberculeuses dont les diarylquinolines et leurs analogues quinolones, les nitroimidazoles, les benzothiazinones etc.

Pour notre part, nous nous sommes intéressés à la conception et la mise au point de nouveaux pharmacophores à activités antituberculeuses et/ou à mécanismes d'actions innovants en série chimique des 1,10-phénanthrolinones, analogues structuraux des quinolones.

CHAPITRE II: CONCEPTION ET SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS DE LA 1,10-PHENANTHROLINONE

I-CONCEPTION DES DERIVES DE LA 1,10-PHENANTHROLINONE

Le choix de mettre au point de nouvelles molécules à structure de type 1,10-phénanthrolinone est le fruit d'une démarche rationnelle de type « drug design » basée sur la place qu'occupent les quinolones dans la prise en charge de la tuberculose et l'analogie structurale existant entre ces deux profils chimiques à savoir les quinolones et les 1,10-phénanthrolinones.

I.1- Place des quinolones dans le traitement de la tuberculose

Les quinolones occupent une importante place dans la prise en charge de la tuberculose, en particulier la tuberculose multirésistante.⁸⁸ Cette classe d'antibactériens de synthèse agissant par inhibition de l'ADN gyrase est douée d'une activité antituberculeuse vis-à-vis des souches sensibles et résistantes de *Mycobacterium tuberculosis*.^{89,90} De plus ces molécules présentent des paramètres pharmacocinétiques favorables à une administration unique quotidienne et une bonne tolérance sur le long terme, qui est propice à une bonne observance thérapeutique.^{91,92} Selon l'OMS, la prise en charge thérapeutique de la tuberculose multirésistante doit associer le Pyrazinamide et quatre antituberculeux de seconde ligne actifs sur la souche de *Mycobacterium tuberculosis* considérée. De plus, cette polythérapie dont la durée ne peut être inférieure à vingt mois doit inclure en plus du Pyrazinamide, l'Ethionamide, la Cyclosérine, un antituberculeux de seconde ligne par voie intraveineuse et une quinolone (Ofloxacin, Levofloxacin). En effet, certaines études ont montré que la présence d'une quinolone dans les schémas thérapeutiques constituent un facteur de bon pronostic de la tuberculose multirésistante.^{93,94}

Les quinolones sont également recommandées pour le traitement de la tuberculose à bacilles sensibles en cas d'intolérance avérée aux antituberculeux de première ligne en raison de leur bonne tolérance. En cas de tuberculose ultra résistante les choix thérapeutiques sont très limités. L'OMS recommande un régime thérapeutique comportant une nouvelle quinolone (Moxifloxacin, Levofloxacin).^{93,94} Une méta-analyse a même révélé que l'utilisation d'une nouvelle quinolone était le facteur le plus significatif en faveur d'une guérison chez les patients porteurs d'une tuberculose ultra résistante. Par ailleurs, les quinolones possèdent une activité stérilisante supérieure à celle des autres antituberculeux (Isoniazide, Ethambutol), exceptée le Pyrazinamide et la Rifampicine.^{93,94} Cependant, bien qu'efficaces, les quinolones antituberculeuses sont incapables de réduire la durée du traitement conventionnel et sont sujettes à des phénomènes de pharmacorésistances (critère pour définir la tuberculose ultra résistante).⁹⁵

Pour pallier toutes ces limites et disposer de nouvelles molécules antituberculeuses, différentes équipes de recherche ont entrepris des travaux d'investigations autour des quinolones et particulièrement des molécules possédant le motif acide 4-pyridone-3-carboxylique des quinolones.^{96,97,98}

I.2- Analogie structurale entre quinolones et 1,10-phénanthrolinones

Les dérivés des 1,10-phénanthrolinones ont été conçus par extension du nombre de cycles des quinolones tout en gardant le motif acide 4-pyridone 3-carboxylique (**Figure 39**) indispensable à l'activité antibactérienne de ces molécules.

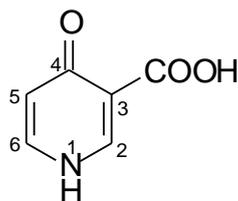


Figure 39: Motif acide 4-pyridone 3-carboxylique

Ce motif, qui constitue le squelette de base de toutes les quinolones, est aussi le vecteur pharmacophore responsable de l'induction et du maintien de l'activité antibactérienne. Les fonctions cétone et acide carboxylique respectivement en positions 4 et 3 sont également indispensables à l'établissement de la liaison avec l'ADN gyrase.^{99,100,101} C'est pourquoi, nous avons mis au point des dérivés 1,10-phénanthrolinones, analogues structuraux des quinolones par accolement non linéaire d'un troisième cycle de type pyridinique à une quinolones (**Figure 40**). Le choix de disposer les atomes azotes dans sa configuration angulaire "1,10" s'explique par le fait que le noyau 1,10-phénanthroline avait déjà démontré son intérêt dans l'induction d'activités anti-infectieuses.^{102,103,104} De plus, le profil chimique des 1,10-phénanthrolinones se rapproche de celui de la Rosoxacine¹⁰⁵ qui est seule quinolone substituée en position 7 par un hétérocycle aromatique en l'occurrence une pyridine (**Figure 40**).

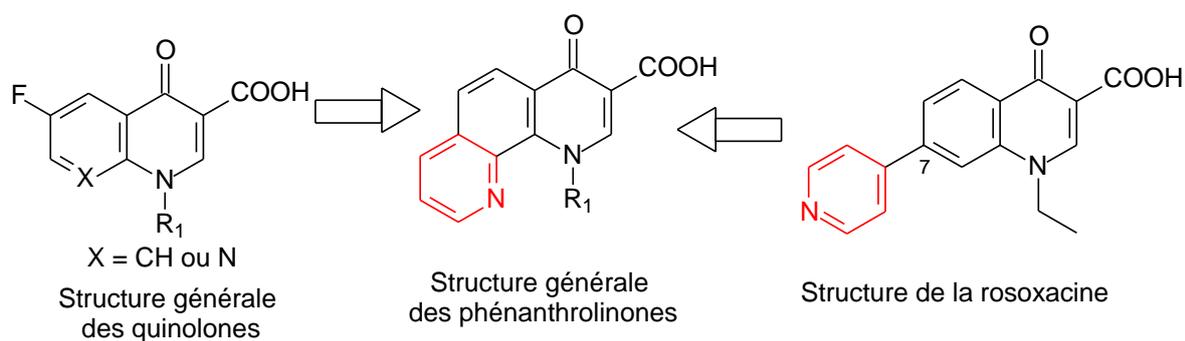


Figure 40: Structures générales des quinolones , de la Rosoxacine et des 1,10-phénanthrolinones

Les dérivés de la 1,10-phénanthrolinone peuvent être considérés comme des analogues structuraux tricycliques des quinolones résultant de l'extension du nombre de cycles des quinolones. De sorte que le profil chimique des 1,10-phénanthrolinones peut être vu comme celui d'une quinolone résultant de l'accolement ou de l'insertion d'un troisième cycle pyridinique (**Figure 42**).

Une telle approche pourrait conduire à de nouvelles molécules aussi, voire plus actives, échappant aux phénomènes de résistance par l'établissement d'interactions différentes au niveau des sites d'actions.¹⁰⁶ Par ailleurs, le choix d'introduire un groupement nitro en position 6 en lieu et place de l'atome de fluor des quinolones s'explique par le regain d'intérêt que suscitent les composés nitrés en l'occurrence les dérivés 6-nitroimidazoxazoles (**Figure 41**) en tant qu'antituberculeux actifs sur les souches résistantes. Ces 6-nitroimidazoxazoles dérivés cycliques du Métronidazole agiraient comme des prodrogues nécessitant une activation *in vivo* par les nitroréductases. Ainsi, toute suppression du groupement nitro conduirait à une réduction drastique voire, à une suppression de l'activité antimycobactérienne.^{107,108}

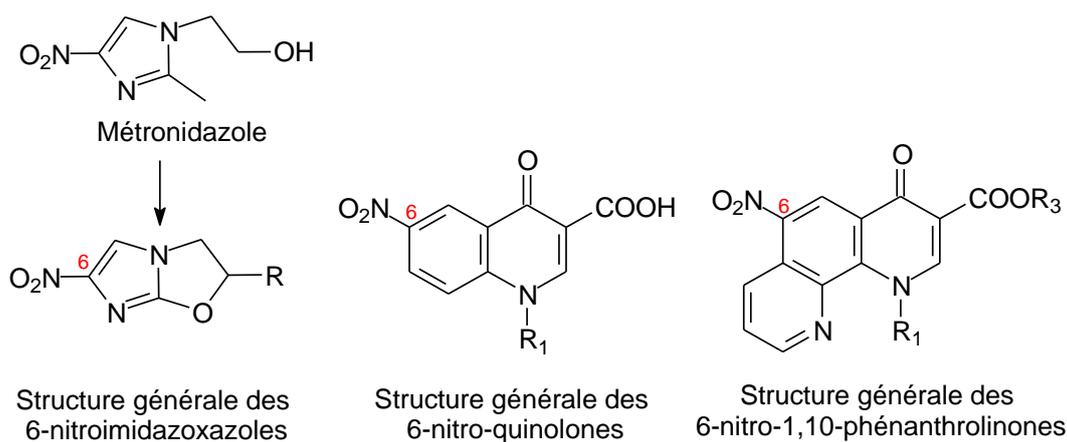


Figure 41: Structure chimique des 6-nitroimidazoxazoles; 6-nitro-quinolones et des 6-nitro-1,10-phénanthrolinones.

De plus la présence d'un groupement nitro, en position 6 de la 1,10-phénanthroline (Figure 42), pourrait induire des activités antibacillaires orientées vis-à-vis de *Mycobacterium tuberculosis* si l'on tient compte de l'analogie de structure avec les récentes 6-nitroquinolones décrites dans la littérature et douées de propriétés antimycobactériennes non négligeables.^{109,110,111}

En outre, le remplacement de ce groupement nitro par d'autres types de modulateurs tels que les halogènes a été exploré au cours de nos travaux. En effet la présence d'halogènes comme le brome en position 6 pourrait optimiser les activités antibacillaires, à l'instar de la bedaquiline (Figure 42).

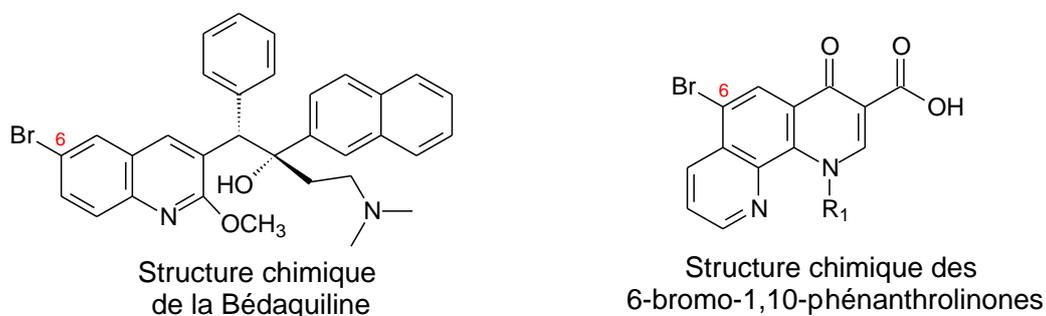


Figure 42: Structure chimique de la Bédacquiline et des 6-bromo-1,10-phénanthroline

Il en va de même, du remplacement de la fonction acide carboxylique des quinolones par une fonction isostère de type amide et hydrazide. Ces fonctions sont présentes dans le profil chimique de certains antituberculeux comme le Pyrazinamide et l'Isoniazide (Figure 10).

Au final, notre approche pharmacochimique a permis de concevoir un nouveau profil chimique de type 1,10-phénanthroline analogue structural des quinolones. Ce profil qui possède à la fois les éléments structuraux des quinolones, des 6-nitroimidazoxazoles, de l'Isoniazide et du Pyrazinamide pourrait lui aussi induire d'excellentes activités antimycobactériennes à l'instar de ceux-ci.

II-SYNTHESE DES DERIVES DE LA 1,10-PHENANTHROLINONE

La synthèse de nos dérivés de la 1,10-phénanthrolinone peut être scindée en deux parties. La première partie est en rapport avec l'édification du composé hétérocyclique tricyclique 1,10-phénanthrolinone. La seconde partie abordera quant à elle, les modulations chimiques opérées sur le tricycle.

II.1-Edification du tricyclique 1,10-phénanthrolinone

Une analyse rétrosynthétique de la structure chimique de la 1,10-phénanthrolinone montre que l'accès à ce composé pourrait être réalisé à partir de la 8-aminoquinoléine et de l'éthoxyméthylène malonate d'éthyle (EMME) (**Schéma 1**). En effet, la réaction entre l'éthoxyméthylène malonate d'éthyle et la 8-aminoquinoléine conduit à une énamine intermédiaire (**3**) qui subira par la suite une cyclisation intramoléculaire pour conduire au tricycle 1,10-phénanthrolinone.

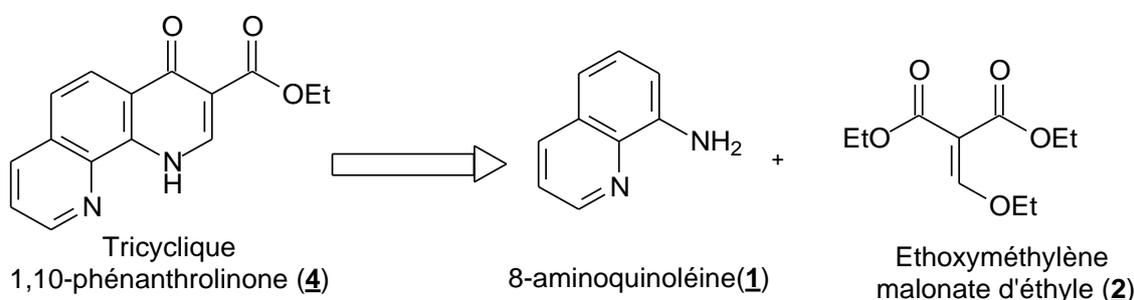


Schéma 1: Schéma de rétrosynthèse de la 1,10-phénanthrolinone (**4**)

II.1.1-Synthèse de l'énamine (**3**)

L'accès à l'énamine intermédiaire a été réalisé selon la méthode décrite dans la littérature.^{112,113} Il s'agit d'une réaction de substitution nucléophile de type addition-élimination entre la 8-aminoquinoléine et l'éthoxyméthylènemalonate d'éthyle (EMME) servant de réactif et de solvant.

La méthode conduit à l'obtention d'une énamine intermédiaire en l'occurrence la [(quinoléine 8-ylamino) méthylène] malonate d'éthyle (**3**), après élimination d'une molécule d'éthanol dans des proportions de 83 % (**Schéma 2**).

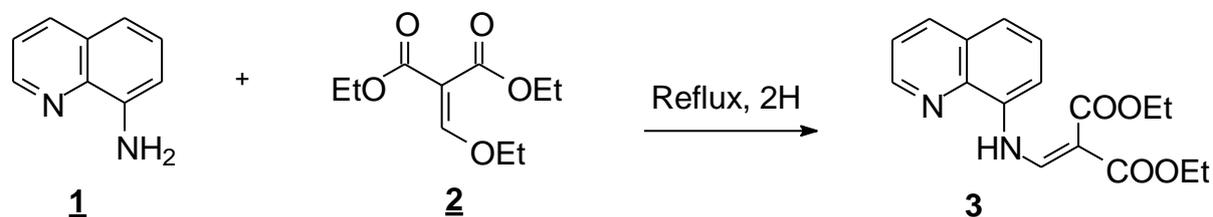


Schéma 2: Synthèse de l'énamine (**3**)

II.1.2-Accès au 1,10-phénanthroline 3-carboxylate d'éthyle

L'énamine (**3**) précédemment obtenu subit à son tour une cyclisation intramoléculaire dans du diphenyl éther bouillant pendant 45 min. Après quoi le 1,4-dihydro 4-oxo-1,10-phénanthroline 3-carboxylate d'éthyle (**4**) est isolé avec un rendement de 71 % (**Schéma 3**). Il s'agit d'une réaction de substitution électrophile aromatique de type acylation de Friedel-Crafts réalisée dans des conditions drastiques compte tenu de l'absence du catalyseur acide.

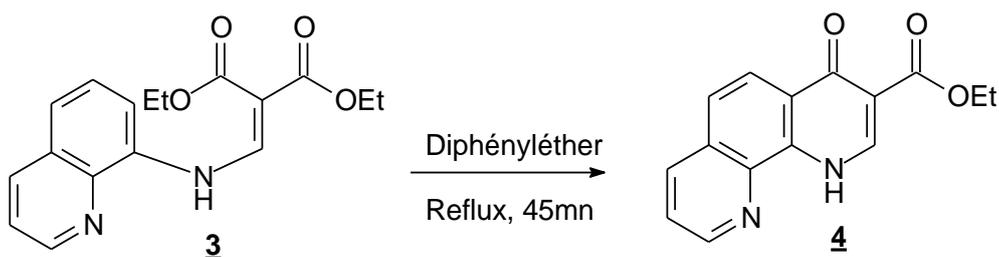


Schéma 3: Synthèse du 1,4-dihydro 4-oxo-1,10-phénanthroline 3-carboxylate d'éthyle (**4**)

II.2-Modulation chimique du 1,10-phénanthrolinone 3-carboxylate d'éthyle

Le 1,10-phénanthrolinone 3-carboxylate d'éthyle ou composé 4 qui constitue le motif de base de notre série chimique, subira à son tour différentes modulations chimiques (Figure 43) au niveau de plusieurs sites :

- Site 1: l'atome d'azote en position 1,
- Site 2: l'atome de carbone en position 6,
- Site 3: la fonction ester en position 3,
- Site 4: l'atome d'azote en position 10 et /ou l'atome de carbone en position 7

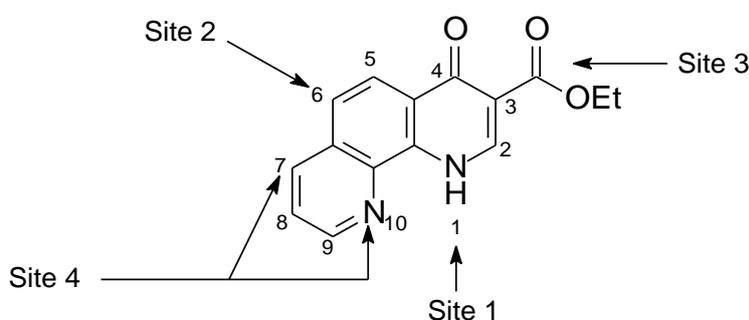


Figure 43: Sites de modulation chimique du composé 4

II.2.1-Modulation de l'atome d'azote en position 1 (site1)

A l'instar des quinolones antibactériennes^{114,115} qui possèdent toutes des groupements alkyles ou cycloalkyles de petites tailles au niveau de l'atome d'azote en position 1, nous avons réalisé des réactions d'alkylations au niveau de l'atome d'azote en position 1 du 1,10-phénanthroline 3-carboxylate d'éthyle (4).

II.2.1.1-Réactions de *N*-alkylations: *N*-méthylation et *N*-éthylation

Le dérivé (**4**) a été donc soumis à des réactions de *N*-alkylation au moyen d'iodure d'alkyle. Il s'agit d'une réaction de *N*-alkylation en milieu basique au cours de laquelle le carbonate de potassium (K_2CO_3) arrache le proton de l'azote dihydropyridinique. L'ion amidure ainsi formé attaque l'iodure d'alkyle pour conduire aux dérivés *N*-méthylé (**5**) et *N*-éthylé (**6**) correspondant avec des rendements respectifs de 74 et 60 %. (**Schéma 4**).

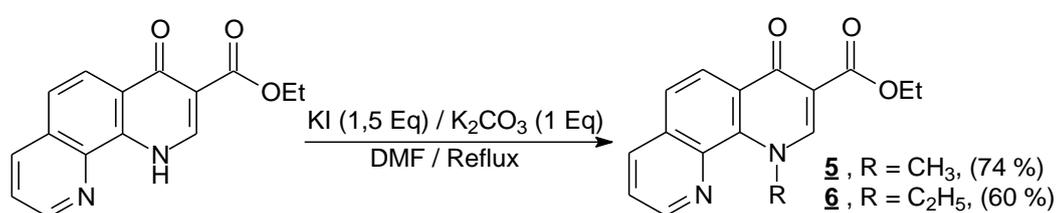


Schéma 4: Synthèse des phénanthrolinones *N*-alkylés (**5**) et (**6**)

II.2.1.2-Réactions de *N*-cyclopropylation

Après la synthèse des dérivés *N*-alkylés nous avons envisagé la synthèse de leur analogue *N*-cyclopropylé. Une telle approche s'explique par le fait que le motif cyclopropyle peut être considéré comme un groupement isostère des alkyles. De plus le fait de remplacer un *N*-alkyle par un *N*-cyclopropyle pourrait conduire à une inhibition des réactions de désalkylation en milieu biologique et améliorer ainsi la biodisponibilité du composé comme dans la série chimique des quinolones. En effet, le remplacement du groupement *N*-éthyle de la Norfloxaciné par un *N*-cyclopropyle a conduit à la Ciprofloxacine^{116,117}; analogue plus stable doué d'une meilleure biodisponibilité.

Malheureusement, les tentatives de *N*-cyclopropylation au moyen du bromure de cyclopropyle suivant la même méthode utilisée pour la *N*-alkylation n'ont pas permis d'obtenir le produit désiré (**Schéma 5**).

Cet échec s'expliquerait par certaines particularités du groupement cyclopropyle qui diffère des alcanes et des cycloalcanes notamment par la valeur de l'angle formé entre deux liaisons carbone-carbone qui est de 60° loin des 109° habituels. De plus la résistance des dérivés cyclopropyles aux attaques nucléophiles est bien rapportée dans la littérature.^{118,119}

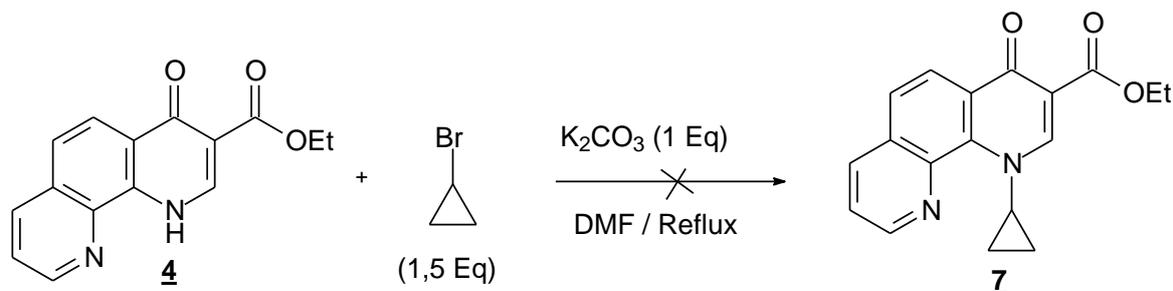


Schéma 5: Essai de de synthèse de la phénanthroline *N*-cyclopropylé

Face à la difficulté, d'introduction du motif cyclopropyle par la voie de synthèse classique utilisée pour les dérivés *N*-alkylés, nous avons envisagé le recours à d'autres méthodes de *N*-cyclopropylation. La recherche bibliographique effectuée dans ce sens montre qu'il existe différentes méthodes de *N*-cyclopropylation des hétérocycles azotés.¹³¹⁻¹³⁶ Par ailleurs, une analyse rétrosynthétique de la structure chimique du dérivé *N*-cyclopropylé ciblé montre que sa synthèse peut se faire selon deux voies. La première fait intervenir le tricycle 1,4-dihydro 4-oxo 1,10-phénanthroline 3-carboxylate d'éthyle et les synthons électrophiles susceptibles d'apporter le motif cyclopropyle. La seconde voie fait intervenir la 8-cyclopropylamine quinoléine et l'éthoxyméthylène malonate d'éthyle nécessaire à l'édification de l'hétérocycle phénanthroline. La 8-cyclopropylamine quinoléine pourrait être obtenue, elle même à partir d'une 8-halogéno quinoléine et de la cyclopropylamine (**Schéma 6**).

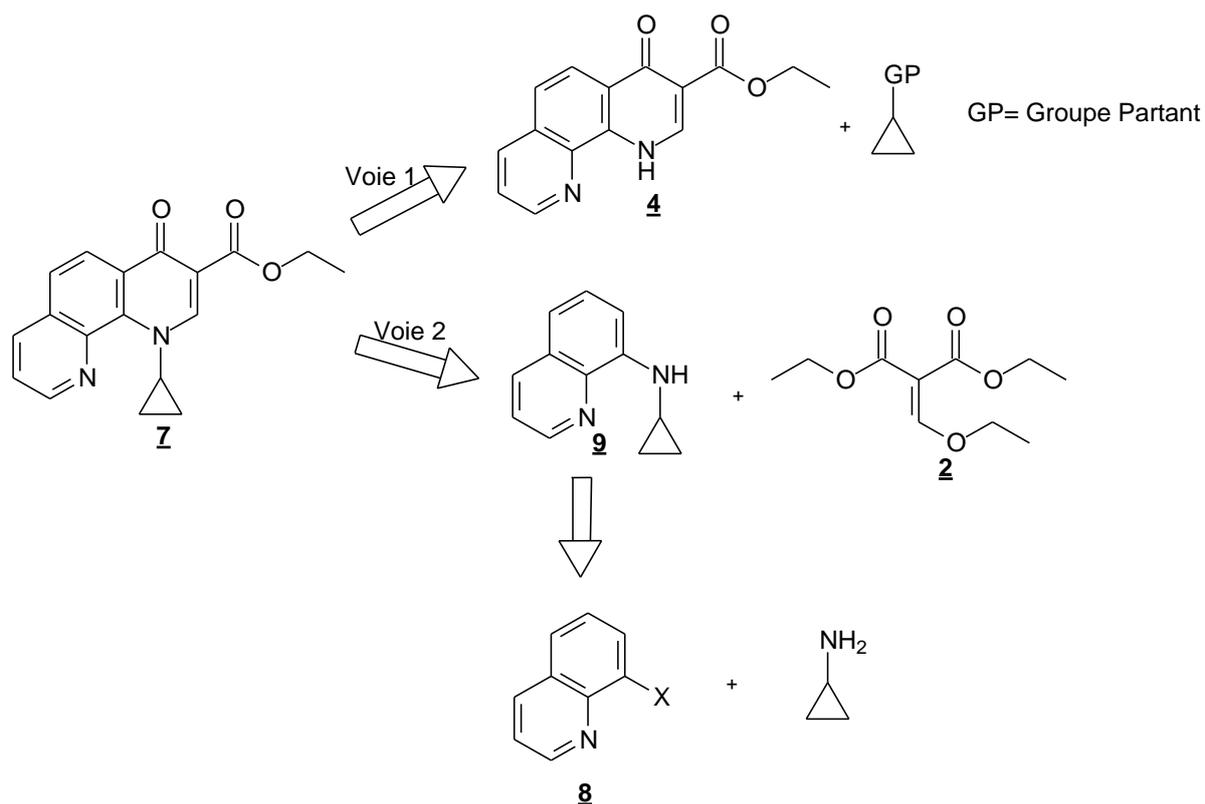


Schéma 6: Retrosynthèse de la phénanthroline *N*-cyclopropylée

Dans un souci de convergence par rapport aux réactions de *N*-alkylation, nous avons envisagé dans un premier temps de réaliser la synthèse du dérivé *N*-cyclopropylé à partir de la 1,10-phénanthroline 3-carboxylate d'éthyle ou composé **4**. De plus cette voie de synthèse nous permettra d'accéder au composé désiré en une seule étape. Pour cela nous avons imaginé l'introduction du motif cyclopropyle sur l'atome d'azote dihydropyridinique du 1,10-phénanthroline 3-carboxylate d'éthyle par un couplage de Chan-Lam suivant le schéma général ci-dessous (**Schéma 7**).

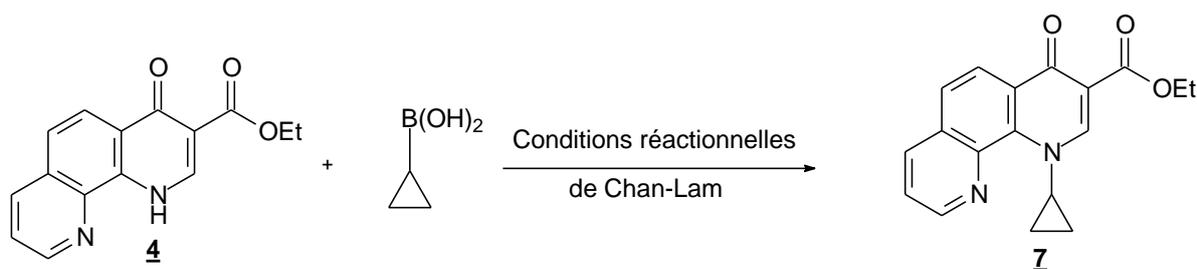


Schéma 7: Schéma général de la synthèse de la phénanthroline *N*-cyclopropylée par couplage de Chan-Lam

II.2.1.2.1-Essai de *N*-cyclopropylation du 1,10-phénanthroline 3-carboxylate d'éthyle par couplage de Chan-Lam

En l'absence de données de la littérature sur ce type de couplage dans cette série chimique, nous avons essayé de faire la mise au point de la méthode en réalisant la synthèse du dérivé *N*-méthylé dont les caractéristiques physico-chimiques sont connues. Pour ce faire, nous avons placé dans les conditions réactionnelles de Chan-Lam^{137,138} le composé **4** et la triméthyle boroxine. Cette tentative s'est soldée par un échec. En effet, après 72 heures de réaction, nous n'avons pas observé de changement. Notre matière première de départ était toujours présente dans le milieu réactionnel (**Schéma 8**).

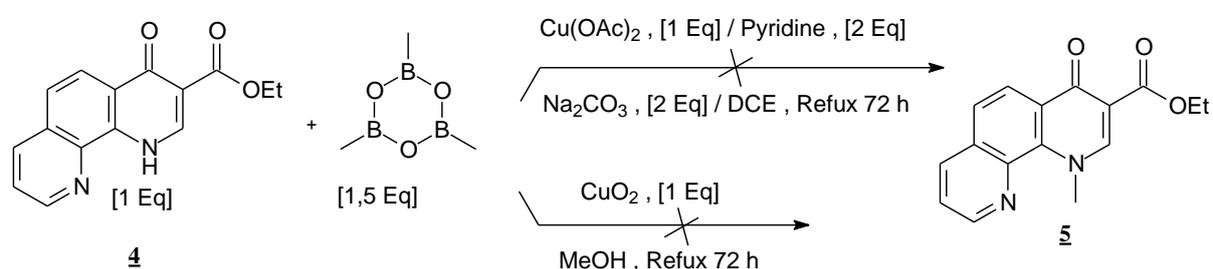


Schéma 8: Essai de synthèse de la phénanthroline *N*-méthylée par couplage de Chan-Lam

Face à cet échec nous avons envisagé, un autre essai cette fois ci avec un dérivé de l'acide boronique plutôt qu'une boroxine. Alternativement, nous avons utilisé l'acide *para*-fluorophényle boronique dans les mêmes conditions que la réaction précédente. Dans le premier essai réalisé dans le méthanol nous avons observé une réaction de transestérification de la fonction ester du composé **4** par le méthanol utilisé comme solvant. Pour éviter cette réaction non désirée nous avons utilisé dans un second essai l'éthanol comme solvant, tout en jouant sur le nombre d'équivalent des réactifs. Cette fois ci, nous avons observé en LC-MS et en RMN du proton la formation de la phénanthroline *N*-*para*-fluorophénylée (**10**), toutefois la conversion n'était pas totale (**Schéma 9**). Le dérivé *N*-*para*-fluorophénylé (**10**) et le composé **4** isolés ont des rapports frontaux très voisins sur la CCM et sont donc difficilement séparables.

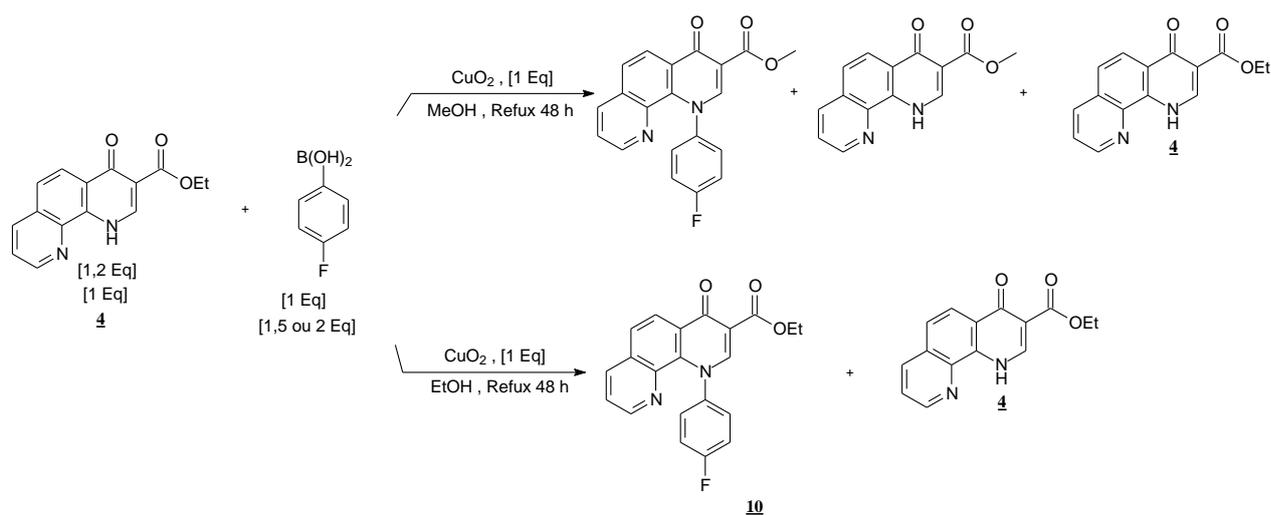


Schéma 9: Synthèse de la phénanthroline *N*-*para*-fluorophénylé (**10**) par couplage de Chan-Lam.

Par la suite nous avons engagé l'acide cyclopropylboronique et le 1,10-phénanthroline 3-carboxylate d'éthyle (**4**) dans un couplage de Chan-Lam suivant les mêmes conditions opératoires que précédemment (**Schéma 10**).

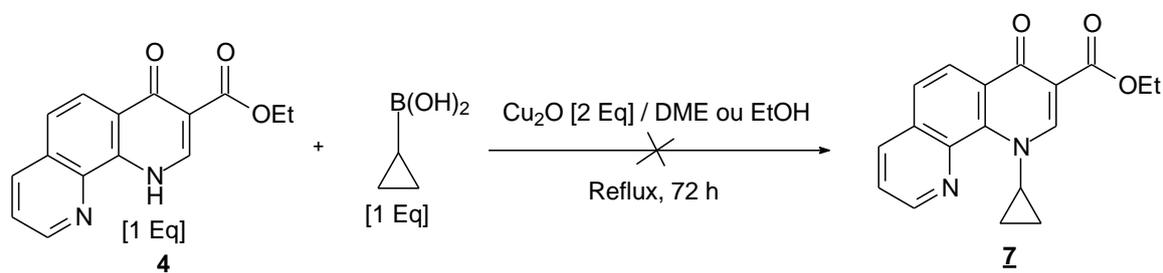


Schéma 10: Essai de synthèse du dérivé *N*-cyclopropylée par couplage de Chan-Lam

Malheureusement, en opérant ainsi nous n'avons pas obtenu le dérivé attendu. En LC/MS, les masses que nous avons obtenues sont différentes de celles que nous attendions, nous avons observé 4 pics majoritaires que nous n'avons pas identifiés. En réponse à cet échec, nous avons essayé la *N*-cyclopropylation de la 1,10-phénanthroline 3-carboxylate d'éthyle (**4**) ou la 8-aminoquinoléine (**1**) (**Schéma 11**) dans différentes conditions décrites dans la littérature.¹³⁹⁻¹⁴² Les principaux résultats de ce screening sont décrits dans le Tableau I.

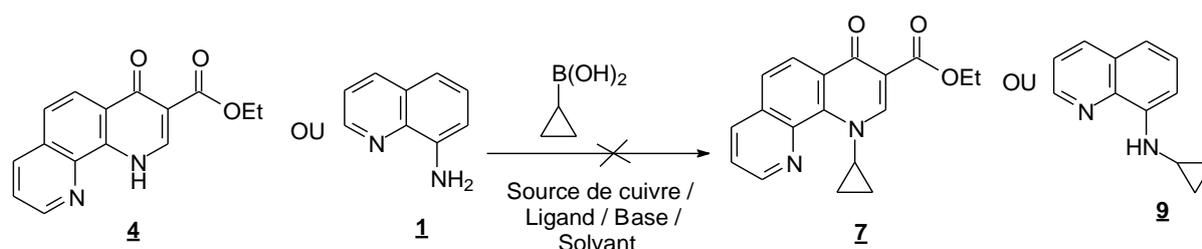


Schéma 11: Essais de *N*-cyclopropylation par couplage de Chan-Lam dans différentes conditions

Tableau I: Principaux résultats des essais de *N*-cyclopropylation par couplage de Chan-Lam dans différentes conditions

Substrats	Source de Cuivre	Ligands	Bases	Solvants	conditions	Observations
<u>4</u>	Cu ₂ O			MeOH	Reflux, 48h	Produit attendu non observé
				DCE	ta,48h	
	Cu(OAc) ₂	TMEDA	Na ₂ CO ₃	DCE	Reflux, 48h	
		Pyridine	Na ₂ CO ₃	CH ₃ CN	Reflux, 48h	
			K ₂ CO ₃	H ₂ O	Reflux, 48h	
	Pyridine + Tempo	Na ₂ CO ₃	CH ₃ CN	Reflux, 48h		
<u>1</u>	Cu ₂ O			EtOH	Reflux, 48h	
	Cu(OAc) ₂	Pyridine	Cs ₂ CO ₃	Toluène	100 °C, 48h	

Au final aucune de ces conditions ne nous ont permis d'obtenir le produit désiré après 48 heures de réaction. Après, une réévaluation de la stratégie de synthèse, nous avons tenté d'accéder au dérivé *N*-cyclopropylé par la seconde voie décrite lors de l'analyse rétrosynthétique.

II.2.1.2.2-Essai d'accès au 1,10-phénanthroline 3-carboxylate d'éthyle *N*-cyclopropylé *via* la 8-cyclopropylamine quinoléine

L'accès au dérivé *N*-cyclopropylé nécessite la synthèse préalable de deux matières premières à savoir la 8-iodoquinoléine et la 8-cyclopropylamine quinoléine à partir de la 8-aminoquinoléine.

✓ Synthèse de la 8-iodoquinoléine

La synthèse du dérivé 8-iodoquinoléine a été réalisée en appliquant la méthode décrite par Song Xu et collaborateurs.¹⁴³ Il s'agit d'une réaction de Sandmeyer au cours de laquelle la 8-aminoquinoléine subit une réaction de diazotation par le nitrite de sodium en présence d'acide chlorhydrique pour former le sel de diazonium.^{144,145} Ce dernier est substitué *in situ* par l'iodure de potassium pour conduire à la 8-iodoquinoléine avec un rendement de 63 % (**Schéma 12**).

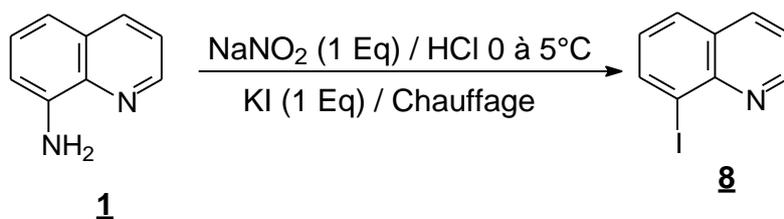


Schéma 12: Synthèse de la 8-iodoquinoléine (**8**)

Contrairement à ce qui a été décrit dans la littérature,¹⁴³ nous avons remarqué que le sel de diazonium obtenu pendant cette étape, était stable face aux élévations de température. En effet, nous avons obtenu les meilleurs rendements en chauffant à reflux pendant 30 mn le sel de diazonium, avant d'ajouter l'iodure de potassium. Une fois ce composé obtenu, nous sommes passés à la seconde étape qui consiste à faire réagir ce dernier avec la cyclopropylamine.

✓ Synthèse de la 8-cyclopropylamine quinoléine

Pour accéder à ce dérivé nous avons engagé la 8-iodoquinoléine et la cyclopropylamine dans une réaction de *N*-Cyclopropylation suivant un couplage de type Ullmann.¹⁴⁶ Il s'agit d'une réaction de couplage catalysée par du cuivre entre un halogénure d'aryle et une amine primaire. En opérant ainsi, nous avons obtenu le dérivé désiré (**Schéma 13**), toutefois le rendement de 24 % était insuffisant pour poursuivre la séquence réactionnelle.

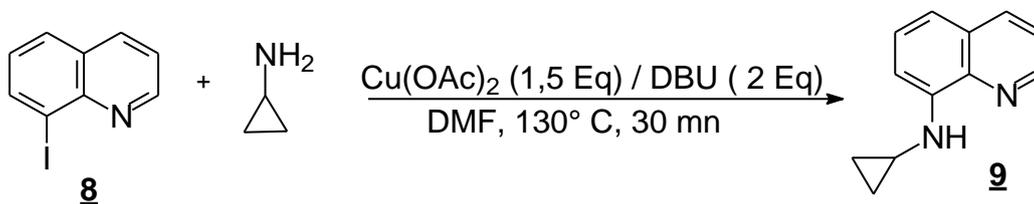


Schéma 13: Synthèse de la 8-cyclopropylamine quinoléine (**9**) par couplage de type Ullmann

Dans l'optique d'optimiser la synthèse de ce dérivé, nous avons engagé comme précédemment la 8-iodoquinoléine et la cyclopropylamine dans une réaction de *N*-cyclopropylation suivant un couplage de type Buchwald-Hartwig (**Schéma 14**) sur la base des conditions décrites par Petit et collaborateurs.¹⁴⁷ Il s'agit d'une réaction de couplage palladocatalysée entre un halogénure d'aryle et une amine primaire en présence d'une base et d'un ligand comme le BINAP. Il est également possible d'utiliser d'autres types de ligands et/ ou de base pour ce type de réaction.^{148,149}

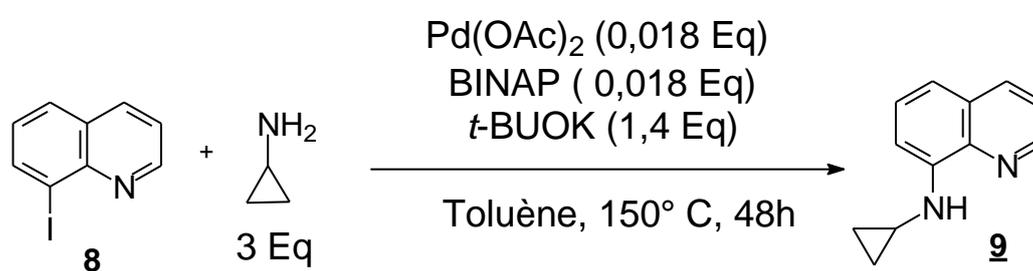


Schéma 14: Synthèse de la 8-cyclopropylamine quinoléine (**39**) par couplage de type Buchwald-Hartwig

Cette méthode a permis d'améliorer le rendement, puisque la 8-cyclopropylamine quinoléine qui a été obtenue avec un rendement de 56 %. Différents travaux de recherche se sont intéressés au mécanisme réactionnel des liaisons C-N palladocatalysées.¹⁵⁰⁻¹⁵² Ceux-ci révèlent que ce mécanisme implique deux grandes étapes à savoir l'addition oxydante et l'élimination réductrice (**Schéma 15**).

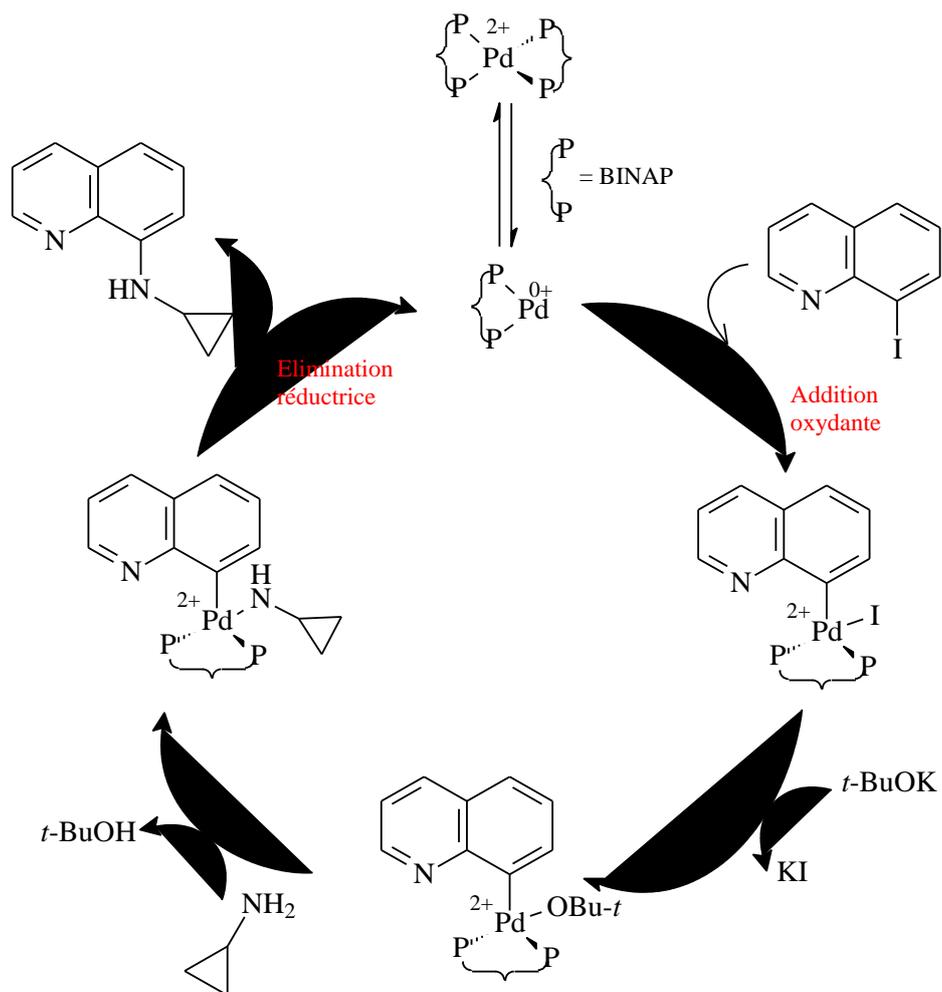


Schéma 15: Mécanisme réactionnel de la synthèse de la 8-cyclopropylamine quinoléine (**9**) par couplage de type Buchwald-Hartwig

✓ Synthèse du 2-[(cyclopropyl (quinolin-8-yl)amino)méthylène] malonate de diéthyle

Il s'agit d'une réaction de substitution nucléophile entre la 8-cyclopropylamine quinoléine et l'éthoxyméthylènemalonate d'éthyle (EMME) (**Schéma 16**).

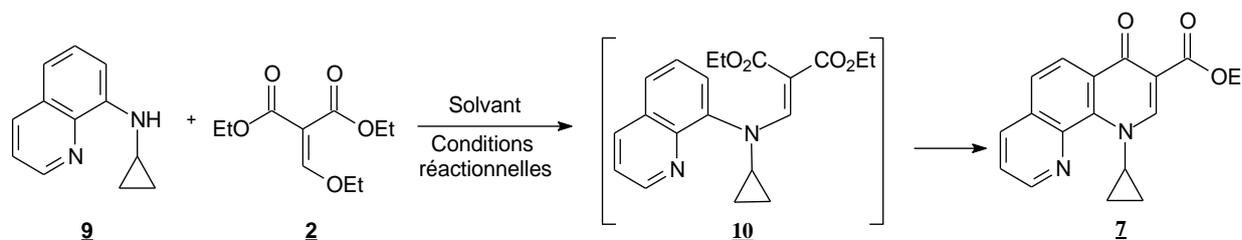


Schéma 16: Tentatives de synthèse du 2-[(cyclopropyl (quinolin-8-yl)amino)méthylène] malonate de diéthyle

Les premières essais utilisant l'EMME comme solvant et réactifs à la fois suivant la méthode décrite par Lee et collaborateurs¹¹² n'ont pas permis d'obtenir le dérivé attendu. Nous avons donc entrepris un screening chimique en vue d'obtenir les meilleures conditions réactionnelles (**Tableau II**).

Tableau II: Screening de la synthèse du 2-[(cyclopropyl (quinolin-8-yl)amino)méthylène] de diéthyle.

Bases	solvants	Conditions réactionnelles	Additifs	% de conversion
-----	-----	150°C / 48 h	-----	Traces de 10
Pyridine	-----	150°C / 48 h	-----	Traces de 10
Pyridine	Toluène	150°C / 48 h	-----	Traces de 10
K ₂ CO ₃ (1,1eq)	Toluène	190°C / 24 h	Al ₂ O ₃	90 % de 7 et 10
Pyridine	Toluène	190°C / 24 h	-----	50 % de 7 et 10
-----	Toluène	190°C / 24 h	-----	50 % de 7 et 10

Paradoxalement, nous avons obtenu le dérivé cyclisé (**7**) au lieu du dérivé non cyclisé (**10**) attendu (énamine). En effet, nous avons obtenu à la fin de la réaction un mélange composé de l'énamine et du produit cyclisé. Les deux composés ont le même temps de rétention en LC-MS et les essais de séparations par chromatographie sur couche de silice ont été vains. Cependant l'analyse RMN du proton du mélange montre une prédominance du produit cyclisé avec un rapport 95/5.

II.2.2-Modulation au niveau du carbone en position 6 (site 2)

II.2.2.1-Réaction de nitration et de réduction du groupement nitro

✓ Réaction de nitration

La méthode de nitration que nous avons adoptée à fait appel à un mélange d'acide nitrique et d'anhydride acétique. L'utilisation de ce mélange nous a effectivement permis de solubiliser nos phénanthrolinones (**4-6**) dans des conditions douces. Ainsi, en opérant de cette manière à température ambiante nous avons accédé aux phénanthrolinones 6-nitrées (**11** - **13**) dans des proportions variant entre 40 et 58 % (**Schéma 17**)

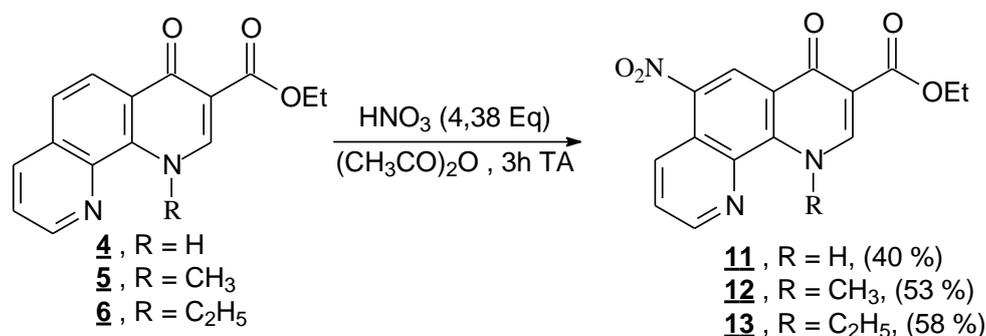


Schéma 17: Synthèse des phénanthrolinones 6-nitrées (**11** - **13**)

✓ Réduction du groupement nitro

Par ailleurs, afin de vérifier l'impact du groupement nitro sur les activités antibacillaires, celui-ci a été réduit en amine au moyen du fer dans de l'acide acétique pour conduire aux phénanthrolinones 6-aminées (**14**, **15**) (schéma 18).

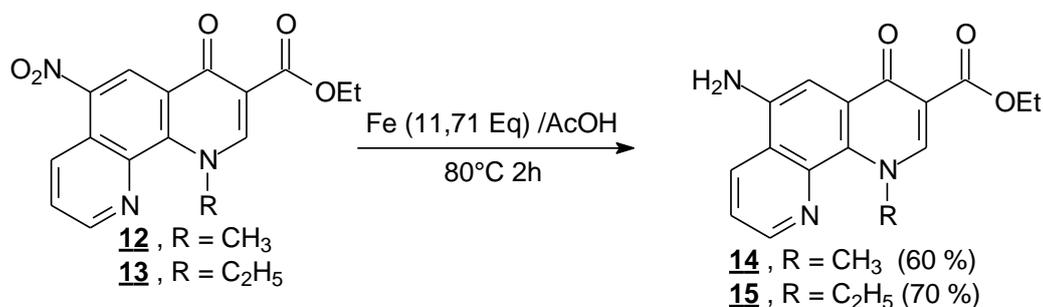


Schéma 18: Synthèse des phénanthrolinones 6-aminées (**14**, **15**)

II.2.2.2-Réaction d'halogénéation

Les phénanthrolinones *N*-alkylées (**5**, **6**) ont également subi des réactions d'halogénéation en l'occurrence des réactions de bromation et de chloration au niveau de l'atome de carbone en position 6. Les dérivés bromés et chlorés (**16** - **19**), ont été obtenus respectivement au moyen du NBS et du NCS dans l'acétonitrile avec des rendements respectifs de 48 à 56 % (Schéma 19).

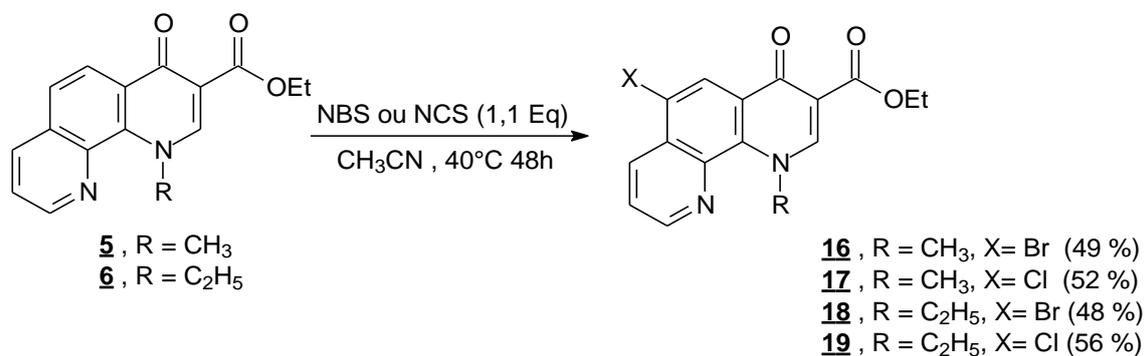


Schéma 19: Synthèse des phénanthrolinones 6-halogénées (**16** - **19**)

II.2.3-Modulation au niveau de la fonction ester en position 3 (site 3)

La fonction ester en position 3 a été modulée successivement en groupement acide carboxylique, amide et hydrazide.

II.2.3.1-Hydrolyse de la fonction ester en acide

Pour mimer, le profil chimique des quinolones^{122,123} qui possèdent toutes une fonction acide carboxylique, la fonction ester a été hydrolysée en acide carboxylique. L'accès aux dérivés acides carboxyliques (**20-25**) a été réalisé par hydrolyse acide au moyen d'acide chlorhydrique 3N à reflux pendant 5 heures (**Schéma 20**). En procédant de cette façon, les acides phénanthroliques ont été obtenus avec de bons rendements (> 90%).

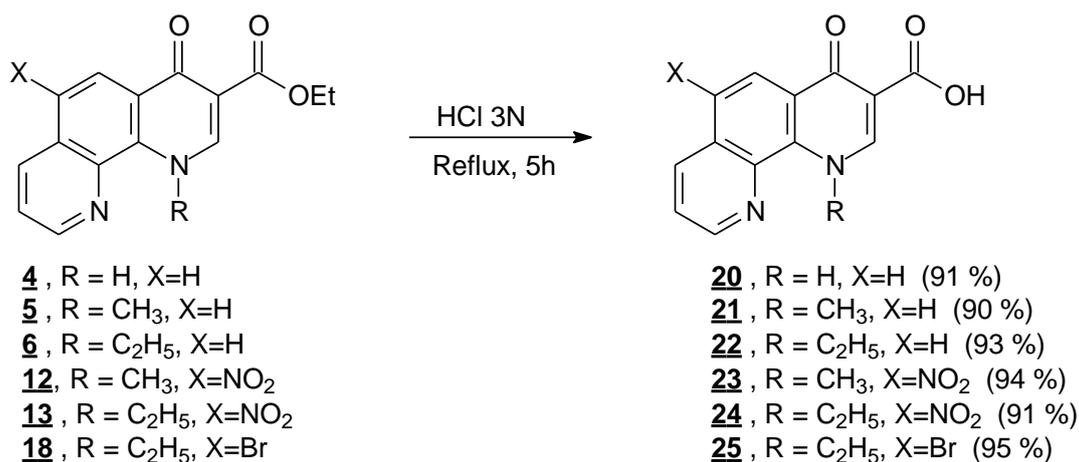


Schéma 20: Synthèse des acides phénanthroliques (**20-25**)

II.2.3.2-Accès aux amides et hydrazides

En vue d'introduire sur nos phénanthrolinones les mêmes groupements fonctionnels que ceux de l'Isoniazide^{124,125} et du Pyrazinamide,^{126,127} nous avons transformé la fonction carboxylate d'éthyle des phénanthrolinones non nitrés (**4**, **6**) en amide et en hydrazide.

Ainsi, au sein du diphényléther à reflux l'action de diverses amines secondaires ou de l'hydrazide a conduit respectivement aux amides phénanthrolinones (**26**, **27**, **30**) et aux hydrazides phénanthrolinones (**28**, **29**, **31**, **32**). Tous ces dérivés amides et hydrazides ont été obtenus dans des proportions variant entre 48 et 64 % (**Schéma 21**).

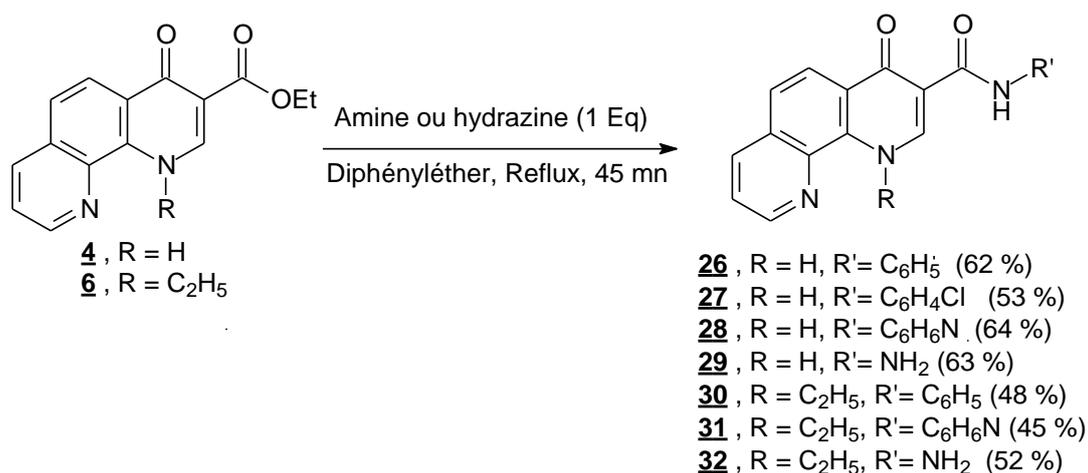


Schéma 21: Synthèse des amides et des hydrazides de phénanthrolinone non nitrées (**26-32**)

En appliquant, cette même méthode de synthèse aux phénanthrolinones 6-nitrées, la réaction conduit à la formation de plusieurs sous produits (**Schéma 22**). En effet, l'analyse du milieu réactionnel en LC-MS montre plusieurs pics majoritaires que nous avons eu du mal à identifier.

Toutefois la masse d'un pic correspondait à celle du produit de double substitution avec perte du groupement nitro (**33**) et un autre pic à la masse de l'ester de départ.

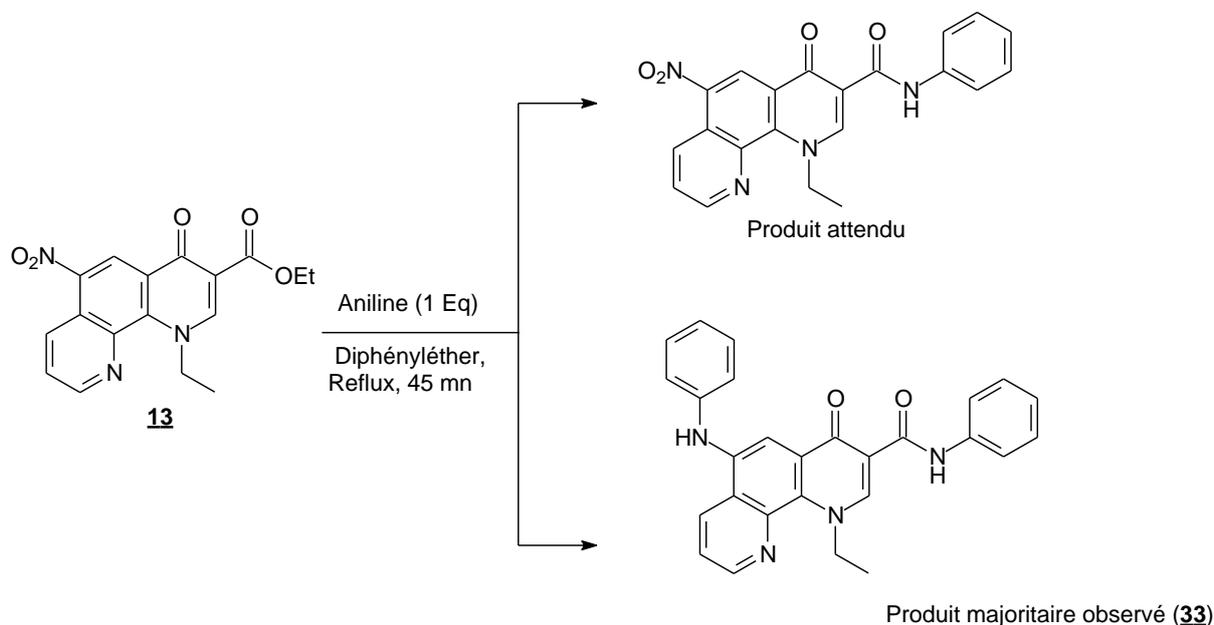


Schéma 22: Essai de synthèse des amides de phénanthroline 6-nitrées

En cherchant à comprendre ce qui s'était passé et le mécanisme possible de cette réaction non désirée, nous avons émis l'hypothèse selon laquelle le groupement nitro pourrait être transformé en groupement nitrite nucléofuge qui a été ensuite substitué par l'amine (**Schéma 23**).

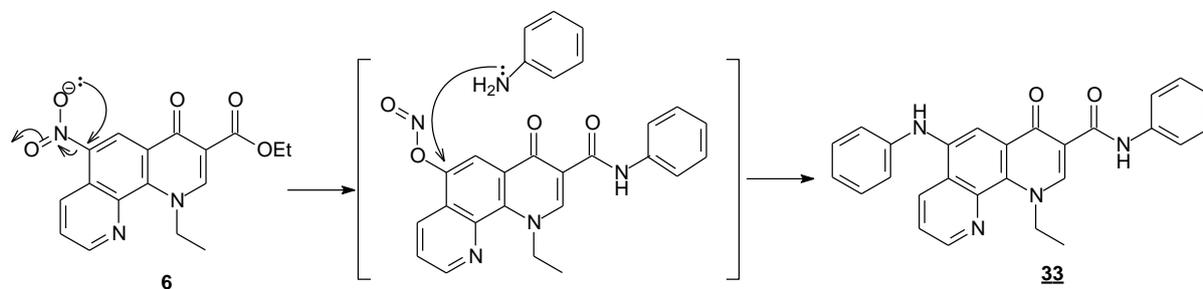


Schéma 23: Mécanisme possible d'accès à l'amide de phénanthroline (**33**)

Pour contourner, cette difficulté nous avons développé une seconde voie de synthèse permettant d'accéder aux dérivés carboxamides 6-nitrés. Cette voie de synthèse a nécessité la préparation préalable du chlorure d'acyle à partir de l'acide correspondant et du chlorure d'oxalyle suivant le **Schéma 24**.

En somme, il s'agissait pour nous de rendre la fonction ester des phénanthrolinones 6-nitrés plus réactives vis-à-vis des amines que le groupement nitro en position 6. En procédant de cette manière et en mettant en réaction le chlorure d'acyle non isolé avec l'amine ou l'hydrazine nous avons effectivement obtenu nos dérivés amides et hydrazides de phénanthrolinone 6-nitrés (**34-38**) (**Schéma 24**).

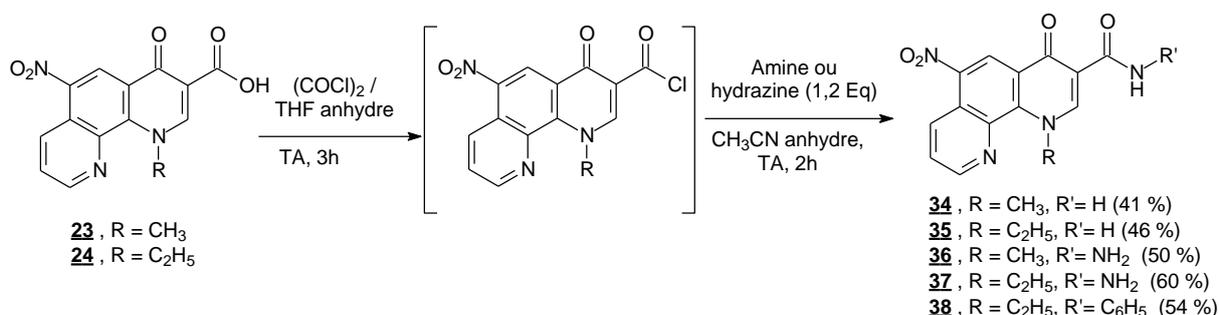


Schéma 24: Synthèse des dérivés amides et hydrazides de phénanthrolinone 6-nitrés (**34-38**)

II.2.3.3-Accès aux benzylidène hydrazides

Par la suite, certaines hydrazides de phénanthrolinones non nitrées (**29**, **32**) ont été condensées avec le benzaldéhyde dans le méthanol à reflux pour conduire aux benzylidène hydrazides de phénanthrolinones (**39**, **40**) (**Schéma 25**) avec des rendements de 40 et 70 % respectivement. Une telle modulation a été suggérée par le fait que ces dérivés peuvent être considérés comme des bases de Schiff qui ont montré de bonnes activités antibacillaires dans diverses séries chimiques.^{128,129}

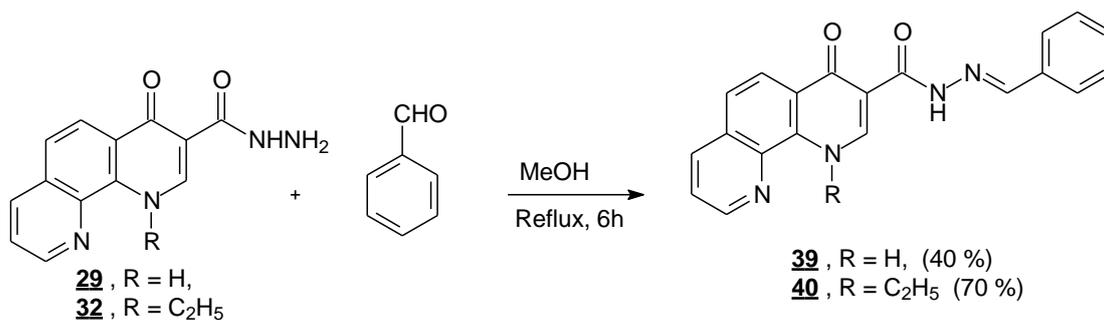


Schéma 25: Synthèse des dérivés benzylidène hydrazides (**39**, **40**)

II.2-4-Modulation au niveau de l'azote en position 10 et/ou le carbone en position 7 (Site 4)

A l'issue des résultats préliminaires de l'évaluation biologique des premiers dérivés qui ont révélé l'importance du groupement nitro. Nous avons donc envisagé le déplacement de celui-ci de sa position 6 à la position 7 en vue de vérifier l'impact de la position isomérique du nitro sur l'induction des activités antibacillaires. De plus, la présence du groupement *N*-oxyde pourrait avoir un impact positif sur les activités antibacillaires à l'instar des travaux de Martin et collaborateurs relatifs aux potentialités antibacillaires des sels de pyridinium quaternaires et de *N*-oxydes de pyridinium.¹³⁰

Cette position étant fortement désactivée pour des réactions de nitration, nous avons envisagé de l'activer via une *N*-oxydation de l'atome d'azote en position 10. Cette *N*-oxydation a été réalisée au moyen de l'acide métachloroperbenzoïque avec un rendement de 67 % à partir de la phénanthrolinone **4**. Le dérivé *N*-oxydé (**41**) obtenu a été ensuite nitré (**42**) par un mélange sulfo-nitrique avec un rendement de 34 % (**Schéma 26**).

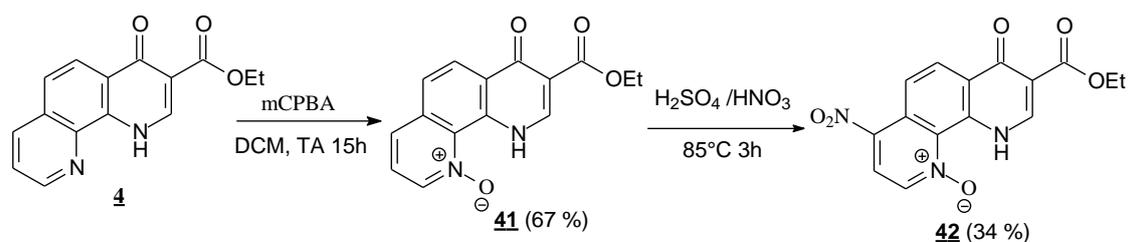


Schéma 26: Synthèse du *N*-oxyde (**41**) et de son dérivé nitré (**42**)

Les essais de *N*-oxydation des dérivés *N*-alkylés par la même méthode n'ont pas permis d'obtenir les produits désirés. Nous avons donc conclu que la présence d'un substituant sur l'atome d'azote en position 1 gêne l'oxydation de l'azote en position 10 par un probable phénomène d'encombrement stérique.

Nous avons donc essayé dans un second temps de réaliser la *N*-alkylation du dérivé *N*-oxyde (**41**) obtenu en appliquant les conditions réactionnelles décrites pour la synthèse des dérivés **5** et **6**. Malheureusement, l'application desdites conditions au dérivé *N*-oxyde (**41**) conduit à un mélange de trois produits à savoir le produit attendu et deux produits de réduction (dérivés **5** et **4**) (**Schéma 27**).

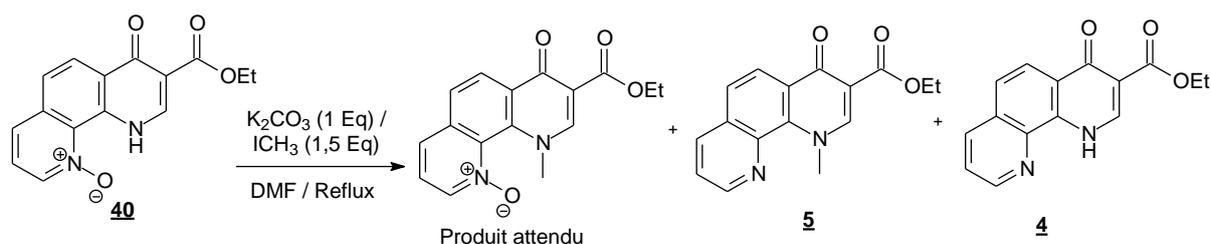


Schéma 27: Essai de synthèse du *N*-oxyde *N*-méthylé de phénanthroline

Pour éviter les réactions de réduction, nous avons effectué deux autres essais en jouant sur le chauffage. Un essai a été donc réalisé à température ambiante et un autre à 40° C. En opérant ainsi, la réaction est beaucoup plus lente mais elle aboutit au même résultat que précédemment. Les tentatives de purification n'ont pas permis de récupérer le produit désiré.

III-ESSAIS DE PREPARATION DES PIPERAZINO-1,10-PHENANTHROLINONES

Les premiers résultats obtenus ont mis en évidence une solubilité limitée des dérivés de la 1,10-phénanthroline. Aussi pour améliorer leur solubilité en phase aqueuse, nous avons envisagé l'introduction d'entités chimiques hydrosolubles comme la méthylpipérazine. Cette entité chimique se prête facilement à la réalisation de sels hydrosolubles et est capable d'améliorer l'activité anti-infectieuse des molécules comme dans la série des quinolones.⁹⁹⁻¹⁰¹ Nous avons donc décidé d'introduire la méthylpipérazine en position 8 ou 9 de la 6-nitro phénanthroline (**8**) (**Figure 44**), qui s'est avérée être le composé le plus actif à l'issue des premiers tests biologiques.

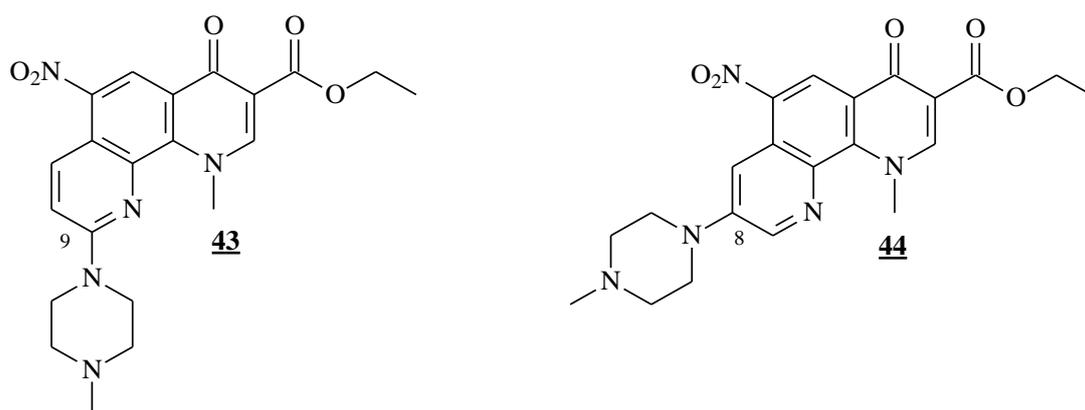


Figure 44: Structure des 6-nitro pipérazino-1,10-phénanthroline (**43**, **44**)

III.1-Essai de préparation de la 9-pipérazino-1,10-phénanthroline

Une analyse rétrosynthétique montre que l'introduction de la méthylpipérazine en position 9 peut se faire à partir du dérivé de la phénanthroline *N*-oxydée (**41**). Cette voie de synthèse envisagée passe par la préparation préalable de la phénanthroline 9-chlorée (**Schéma 28**).

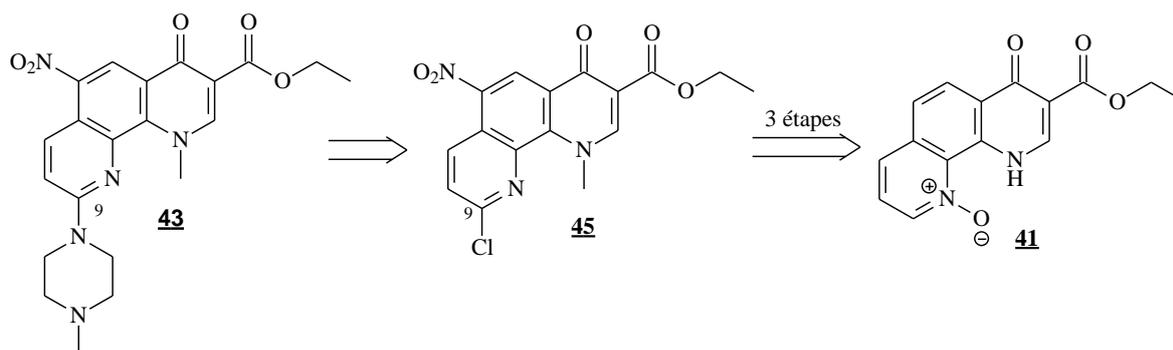


Schéma 28: Rétrosynthèse de la 9-pipérazino-1,10-phénanthrolinone

Ne disposant pas dans la littérature d'éléments sur la réactivité de ce type de structure nous avons adopté la méthode décrite par Dong Wang et collaborateurs.¹⁵³ Cette méthode permet une chloration sélective des hétérocycles *N*-oxydés fusionnés avec d'autres cycles au moyen de l'oxychlorure de phosphore (POCl_3). L'application de cette méthode de synthèse à la phénanthrolinone *N*-oxydée (**41**) dans les conditions décrites par les auteurs n'a pas permis d'isoler le produit monochloré désiré (**46**). En effet, les analyses spectrales réalisées ont montré que nous avons obtenu un composé totalement aromatique en l'occurrence la phénanthrolinone dichlorée (**47**) (**Schéma 29**).

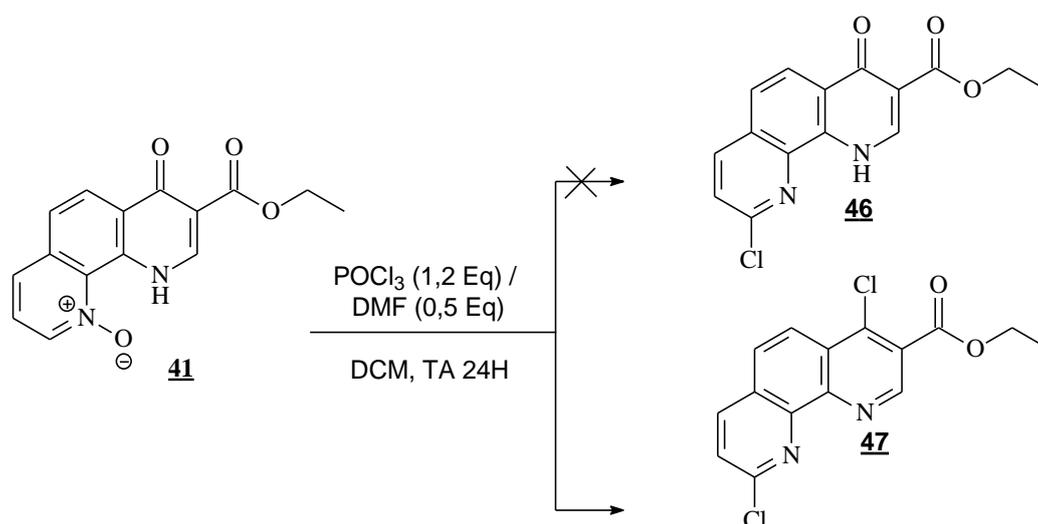


Schéma 29: Essai de chloration du phénanthrolinone *N*-oxyde (**41**) en position 9

La formation du dérivé dichloré en positions 4 et 9 s'explique par l'existence de formes tautomères liées à la présence d'une cétone énolisable en position 4 (Schéma 30).

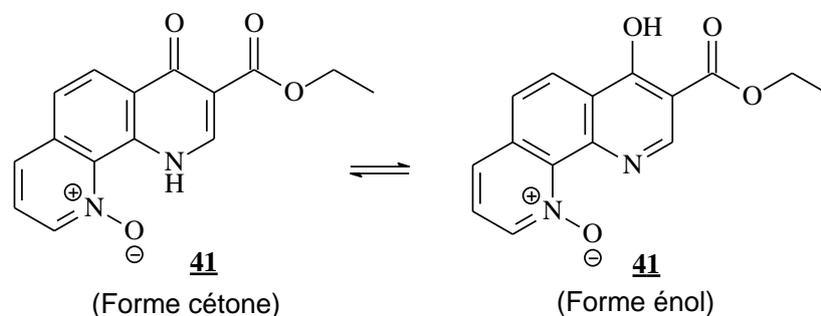


Schéma 30: Equilibre entre la forme énolique et cétonique de la phénanthroline *N*-oxyde (**41**)

Plusieurs essais ont été réalisés, dans différentes conditions décrites dans la littérature.^{154,155} La première condition utilisée avait pour but de rendre la position 9 du phénanthroline *N*-oxyde plus réactive, par l'introduction d'un groupement hydroxyle au moyen de l'anhydride trifluoroacétique en présence de DMF. Par la suite, cet intermédiaire hydroxylé allait être soumis à l'action du POCl₃ pour conduire au dérivé monochloré (**46**). L'autre condition explorée a consisté à mettre en réaction la phénanthroline *N*-oxyde et le POCl₃ dans le toluène à chaud. Malgré ces différentes conditions, nous sommes pas parvenus à une chloration sélective de la position 9 (Schéma 31).

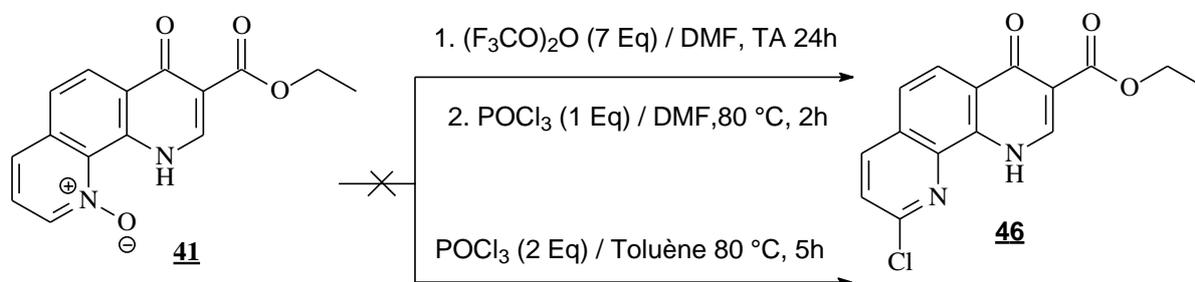


Schéma 31: Nouvelle tentative de chloration du dérivé (**41**) en position 9

Au final, nous n'avons pas pu introduire le chlore en position 9 du 1,10-phénanthroline *N*-oxydé en passant par les méthodes ayant recours au POCl₃, comme agent de chloration..

III.2-Essai de préparation de la 8-pipérazino-1,10-phénanthroline

La rétrosynthèse montre que la synthèse de ce dérivé 8-pipérazino-1,10-phénanthroline passe par la préparation préalable de la 1,10-phénanthroline 8-chlorée. L'accès à celle-ci a nécessité la synthèse de la 3-chloro 8-aminoquinoléine comme intermédiaire réactionnel à partir de la quinoléine. Par la suite ce dernier a réagi avec l'EMME pour conduire au dérivé attendu (**Schéma 32**).

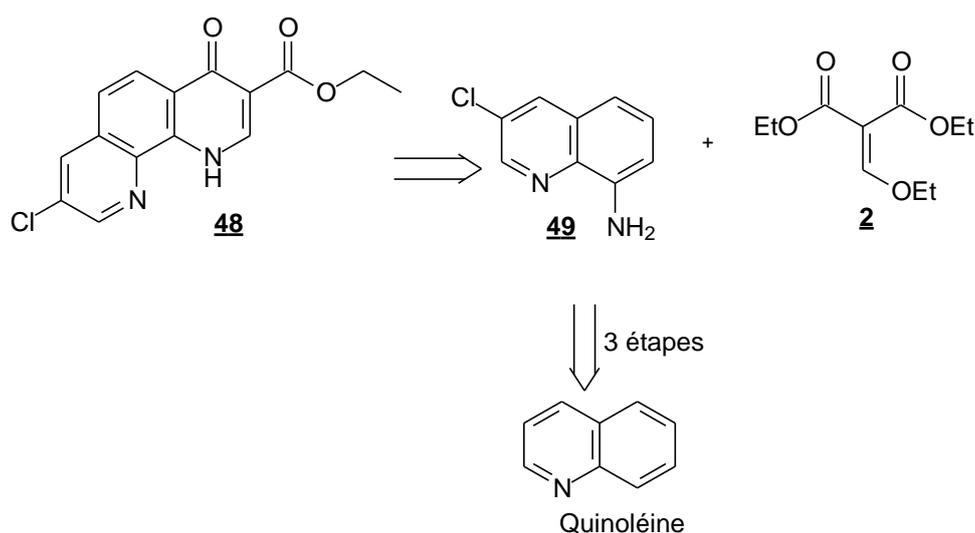


Schéma 32: Schéma de la rétrosynthèse de la 1,10-phénanthroline chlorée en position 8

III.2.1-Synthèse de la 3-chloro 8-aminoquinoléine

La synthèse de ce dérivé a été réalisée en 3 étapes à partir de la quinoléine. La première étape a consisté à réaliser la nitration de la quinoléine par un mélange d'acide nitrique et d'acide sulfurique suivant la méthode décrite dans la littérature.^{156,157} Elle conduit à l'obtention de deux isomères de position à savoir la 8-nitroquinoléine (**50a**) et la 4-nitroquinoléine (**50b**) (**Schéma 33**).

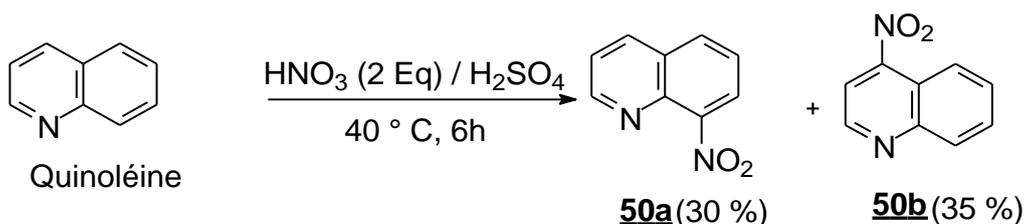


Schéma 33: Synthèse de la 8-nitroquinoléine (**50a**) et la 4-nitroquinoléine (**50b**).

Après séparation, la 8-nitroquinoléine (**50a**) isolée a subi à son tour une réaction de chloration en position 5 au moyen du *N*-chlorosuccinimide dans l'acide acétique pour conduire à la 3-chloro-8-nitroquinoléine. Cette dernière conduit à la 3-chloro 8-aminoquinoléine après réduction du groupement nitro par le fer en présence d'acide chlorhydrique (**Schéma 34**).

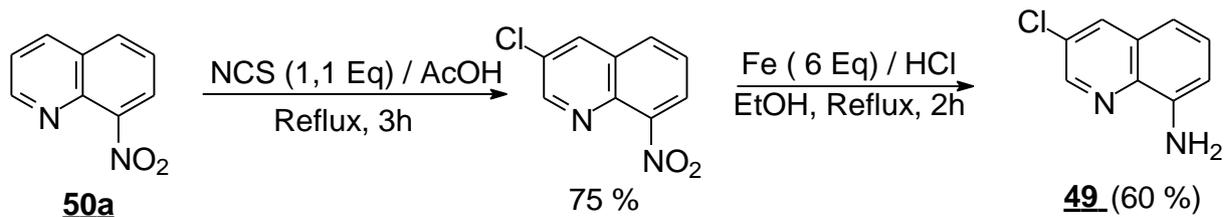


Schéma 34: Synthèse de la 3-chloro-8-aminoquinoléine (**46**)

Les caractéristiques spectroscopiques de la 8-nitroquinoléine, de la 3-chloro 8-nitroquinoléine et la 3-chloro-8-aminoquinoléine étaient conformes à ceux décrits dans la littérature.¹⁵⁶⁻¹⁶¹

III.2.2-Synthèse du dérivé *N*-méthylé de la phénanthrolinone 8-chlorée

A partir de la 3-chloro-8-aminoquinoléine précédemment obtenu, nous avons réalisé la sythèse de l'énamine 3-chlorée par réaction avec l'éthoxy méthylène malonate d'éthyle (EMME).

L'intermédiaire obtenu a été directement engagé dans une réaction de cyclisation intramoléculaire dans du diphényléther pour conduire au composé tricyclique 1,10-phénanthrolinone 8-chloré (**Schéma 35**). Ce dernier sans être purifié a été engagé dans une réaction de *N*-méthylation au niveau de l'atome d'azote en position 1 suivant le protocole décrit pour la synthèse des dérivés **4** et **5**.

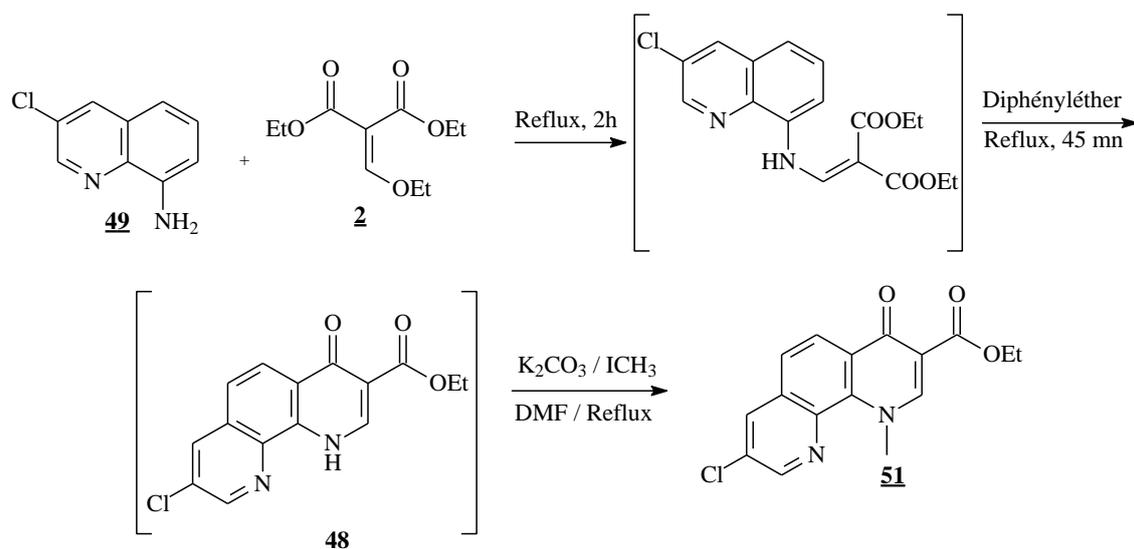


Schéma 35: Synthèse du dérivé *N*-méthylé de la phénanthrolinone 8-chlorée (**51**)

III.2.3-Nitration du dérivé *N*-méthylé de la phénanthrolinone 8-chlorée

Le dérivé précédemment obtenu a été nitré par un mélange d'acide nitrique et d'anhydride acétique à température ambiante pendant 3 heures pour conduire au dérivé nitré attendu avec un rendement de 45 % (**Schéma 36**).

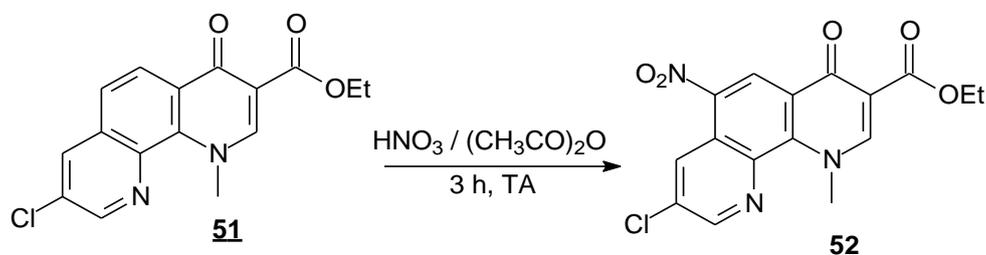


Schéma 36: Nitration du dérivé *N*-méthylé de la phénanthrolinone 8-chlorée (**52**)

III.2.4-Essai d'accès à la 8-méthylpipérazino-1,10-phénanthrolinone

Une tentative d'introduction de la méthylpipérazine suivant un couplage de type Buchwald-Hartwig (**Schéma 37**) dans les mêmes conditions que celles utilisées pour la synthèse de 8-cyclopropylamine quinoléine a été menée. Le dérivé 8-chloro-1-méthyl-6-nitro-4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phénanthroline-3-carboxylate d'éthyle précédemment obtenu a été donc mis en réaction avec la méthylpipérazine. Malheureusement, après 48 heures de réaction nous avons pas observé le produit désiré. Cette voie de fonctionnalisation en position 8 par une réaction pallado-catalysée doit être encore explorée.

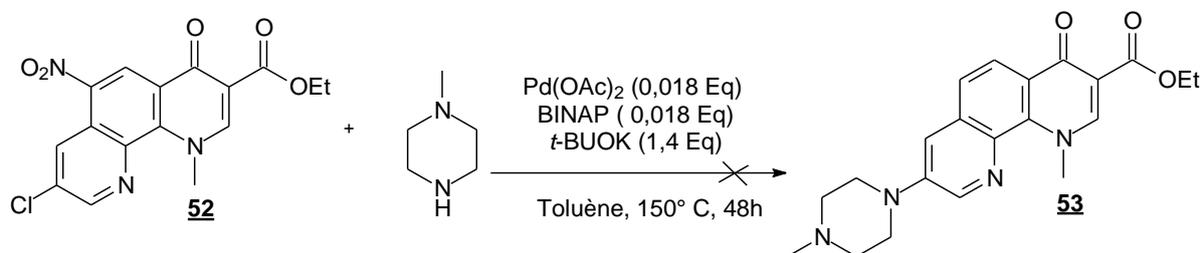
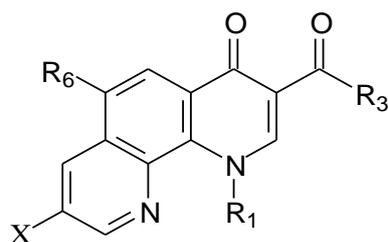


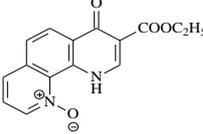
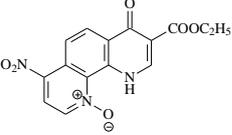
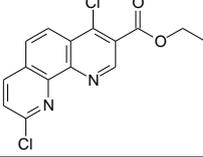
Schéma 37: Essai d'accès à la 8-méthylpipérazino-1,10-phénanthrolinone (**53**)

Tous les dérivés de la 1,10-phénanthrolinone préparés au cours de nos travaux de thèse sont rassemblés dans le **Tableau III**.

Tableau III: Récapitulatif des dérivés de la 1,10-phénanthroline préparés



N°:	R ₁	R ₃	R ₆	X
<u>4</u>	H	OC ₂ H ₅	H	H
<u>5</u>	CH ₃	OC ₂ H ₅	H	H
<u>6</u>	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	H	H
<u>7</u>	Cyclopropyle	OC ₂ H ₅	H	H
<u>11</u>	H	OC ₂ H ₅	NO ₂	H
<u>12</u>	CH ₃	OC ₂ H ₅	NO ₂	H
<u>13</u>	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	NO ₂	H
<u>14</u>	CH ₃	OC ₂ H ₅	NH ₂	H
<u>15</u>	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	NH ₂	H
<u>16</u>	CH ₃	OC ₂ H ₅	Br	H
<u>17</u>	CH ₃	OC ₂ H ₅	Cl	H
<u>18</u>	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	Br	H
<u>19</u>	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	Cl	H
<u>20</u>	H	OH	H	H
<u>21</u>	CH ₃	OH	H	H
<u>22</u>	C ₂ H ₅	OH	H	H
<u>23</u>	CH ₃	OH	NO ₂	H
<u>24</u>	C ₂ H ₅	OH	NO ₂	H
<u>25</u>	C ₂ H ₅	OH	Br	H
<u>26</u>	H	NHC ₆ H ₅	H	H
<u>27</u>	H	NHC ₆ H ₄ Cl	H	H
<u>28</u>	H	NHNHC ₆ H ₅	H	H
<u>29</u>	H	NH ₂	H	H
<u>30</u>	C ₂ H ₅	NHC ₆ H ₅	H	H
<u>31</u>	C ₂ H ₅	NHNHC ₆ H ₅	H	H
<u>32</u>	C ₂ H ₅	NH ₂	H	H
<u>34</u>	CH ₃	NH ₂	NO ₂	H
<u>35</u>	C ₂ H ₅	NH ₂	NO ₂	H
<u>36</u>	CH ₃	NHNH ₂	NO ₂	H
<u>37</u>	C ₂ H ₅	NHNH ₂	NO ₂	H

<u>38</u>	C ₂ H ₅	NHC ₆ H ₅	NO ₂	H
<u>39</u>	H	NHN=CH- C ₆ H ₅	H	H
<u>40</u>	C ₂ H ₅	NHN=CH- C ₆ H ₅	H	H
<u>51</u>	CH ₃	OC ₂ H ₅	H	Cl
<u>52</u>	CH ₃	OC ₂ H ₅	NO ₂	Cl
<u>41</u>				
<u>42</u>				
<u>47</u>				

CONCLUSION DU CHAPITRE II

Dans cette seconde partie de notre travail nous avons conçu des dérivés de la 1,10-phénanthrolinone, analogues structuraux des quinolones en tant qu'antituberculeux potentiels. La synthèse desdits dérivés a nécessité l'édification préalable de l'hétérocycle tricyclique à partir de la 8-aminoquinoléine. En effet, la condensation de cette dernière avec l'éthoxyméthylène malonate d'éthyle conduit à une énamine intermédiaire qui subit à son tour une cyclisation intramoléculaire pour conduire au tricycle ou composé **4**. Par la suite nous nous sommes focalisés sur la modulation de ce tricycle notamment au niveau de l'atome d'azote en position 1 et de sa fonction ester en position 3. Une autre modulation a concerné le carbone en position 6 et enfin une dernière modulation au niveau de l'atome d'azote en position 10 et/ou du carbone en position 7.

De plus dans le but d'optimiser les activités antibacillaires de nos dérivés nous avons entrepris la synthèse du dérivé *N*-cyclopropylé *via* une réaction pallado-catalysée. Cependant cette méthode doit être encore optimisée. Par ailleurs, pour améliorer l'hydrosolubilité de nos composés nous avons exploré la possibilité d'introduire une chaîne aminée sur le cycle pyridinique en vue de réaliser des sels hydrosolubles par la suite.

Ce travail nous a permis d'appréhender les contraintes liées à la chimie des 1,10-phénanthrolinones, qui est très peu décrite dans la littérature. Ces travaux méritent donc d'être poursuivis en vue de mieux comprendre la réactivité en série chimique des 1,10-phénanthrolinones.

**CHAPITRE III: EVALUATION ET DISCUSSION DES ACTIVITES
BIOLOGIQUES DES DERIVES DE LA 1,10-PHENANTHROLINONE**

Avant propos

Les activités infectieuses des dérivés de la 1,10-phénanthroline synthétisés ont été évaluées par l'Institut Pasteur de Paris. Sur un total de 37 dérivés préparés, 27 molécules ont été choisies pour l'évaluation de leurs activités antibacillaires extracellulaires sur la souche H37R_v de *M. tuberculosis*. Le choix des molécules a été fait de sorte qu'elles soient représentatives des grandes variations structurales réalisées au cours de la synthèse.

Parmi les molécules qui ont présenté les meilleures activités antibacillaires à l'issue de cette évaluation, quatre dérivés 6-nitrés ont été sélectionnés pour être évalués sur:

- diverses espèces de mycobactéries (*Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium aurum*, *Mycobacterium marinum*, BCG),
- des souches de BCG sensibles et résistantes aux quinolones
- sur une souche H37R_v de *M. tuberculosis* à développement intracellulaire.

Ces mêmes dérivés sélectionnés ont été évalués sur diverses espèces bactériennes. Ces souches de mycobactéries et de bactéries ont été fournies par l'Institut Pasteur de Paris.

Par ailleurs, la toxicité de ces dérivés a été évaluée sur des cellules Vero.

I-ACTIVITES ANTIBACILLAIRES EXTRACELLULAIRES DES DERIVES DE LA 1,10-PHENANTHROLINONE (*in vitro*)

Les activités antibacillaires extracellulaires ont été mesurées par la méthode colorimétrique dite "REMA" (resazurin microtiter assay) ou test de réduction de la résazurine.

I.1-Test de réduction de la résazurine

La sensibilité de *Mycobacterium tuberculosis* aux différentes molécules a été déterminée par une micro-méthode colorimétrique. Elle est basée sur la réaction d'oxydo-réduction de la résazurine mise au point par Palomino.¹⁶²

La résazurine de couleur bleue, se réduit en présence de *M. tuberculosis* en croissance. Cette réduction induit un changement de couleur, dû à la formation de la résorufine (rose fortement fluorescent) (**Schéma 38**). Par contre, si les molécules évaluées inhibent la croissance des bactéries la réduction ne peut plus avoir lieu et la solution reste bleue. La lecture de la densité optique (DO) à 604 et 570 nm permet d'observer la réduction de la résazurine (pic d'absorption à 604 nm) en la résorufine (pic d'absorption à 570 nm).¹⁶³

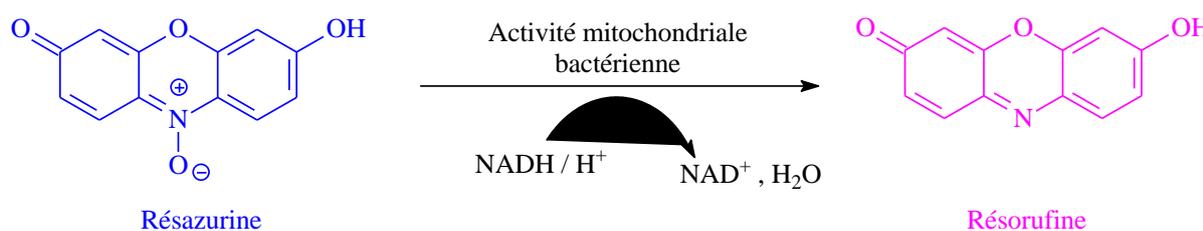


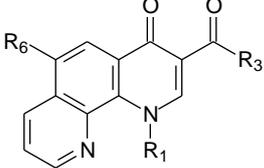
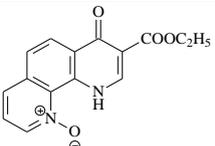
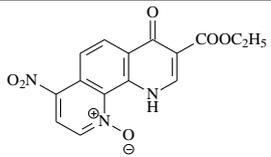
Schéma 38: Réduction de la résazurine en résorufine en présence de NADH

Dans la pratique, la souche souche H37R_v de *Mycobacterium tuberculosis* est cultivée dans un milieu de culture liquide (Middlebrook 7H9 ou Sauton) à 37° C.¹⁶⁴ Sur une microplaque de 96 puits à fonds plats, l'on réalise la dilution des dérivés de la 1,10-phénanthroline à tester dans un milieu de culture

(Middlebrook 7H9 ou Sauton). Les concentrations finales de ces molécules varient entre 500 et 1 µg/mL lors du premier test puis sont ajustées au besoin en fonction de l'activité des molécules. Par la suite, la suspension bactérienne à partir du milieu de culture est ajoutée dans tous les puits. La densité optique à 604 nm est ajustée à 0,02 pour un volume final de 200 µL. On ajoute la résazurine (50µL/puit à 1 mg/mL) par puit on incube la plaque à 37°C pendant 6 jours. Après 24h d'incubation à 37°C, on ajoute 50 µL de tampon de lyse (DMF / SDS 20%, 1:2 (v/v) pour homogénéiser la solution. Avant de faire la lecture de la DO des puits, le pH est ajusté à 4,7 avec de l'acide acétique. L'absorbance de chaque molécule par puit est ensuite mesurée à 570 nm à l'aide d'un lecteur de plaques ELISA comparativement à un puit témoin qui ne contient pas la molécule testée. Au final, la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) est donnée par la plus faible concentration du composé qui n'entraîne pas un changement de coloration de résazurine (bleu), c'est à dire qui inhibe 100% de la croissance bactérienne.

Les Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) de nos molécules exprimées en micromolaire (µM) sont rassemblées dans le **tableau IV**. Ces CMI ont été déterminées sur un milieu de culture enrichi (milieu 7H9) et un milieu de culture qui n'est pas riche (milieu Sauton). Le milieu 7H9 permet une croissance rapide et une détection précoce de *Mycobacterium tuberculosis*, ce qui contribue à l'obtention rapide des inoculums nécessaires à la réalisation des tests de sensibilité aux antimycobactériens. Cependant, le fait d'utiliser un milieu enrichi, peut entraîner une interférence entre les additifs et les molécules à évaluer. C'est pour cette raison que les tests ont été réalisés sur un deuxième milieu de culture (Milieu Sauton) pour prendre en compte les éventuels biais liés au milieu de culture.

Tableau IV: Concentrations Minimales Inhibitrices des 1,10-phénanthrolinones et des substances de référence vis-à-vis de *Mycobacterium tuberculosis*

				CMI (µM)	
N°:	R ₁	R ₃	R ₆	Milieu 7H9	Milieu Sauton
<u>4</u>	H	OC ₂ H ₅	H	23,99	23,99
<u>5</u>	CH ₃	OC ₂ H ₅	H	182,43	45,61
<u>6</u>	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	H	169,76	84,88
<u>11</u>	H	OC ₂ H ₅	NO ₂	328,76	328,76
<u>12</u>	CH ₃	OC ₂ H ₅	NO ₂	1,21	1,21
<u>13</u>	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	NO ₂	4,99	0,31
<u>14</u>	CH ₃	OC ₂ H ₅	NH ₂	92,08	368,31
<u>15</u>	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	NH ₂	41,88	83,76
<u>16</u>	CH ₃	OC ₂ H ₅	Br	290,14	9,07
<u>17</u>	CH ₃	OC ₂ H ₅	Cl	328,70	20,54
<u>18</u>	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	Br	317,96	9,94
<u>19</u>	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	Cl	166,26	10,39
<u>20</u>	H	OH	H	112,41	112,41
<u>21</u>	CH ₃	OH	H	25,82	51,63
<u>22</u>	C ₂ H ₅	OH	H	47,06	94,11
<u>23</u>	CH ₃	OH	NO ₂	2,64	0,33
<u>24</u>	C ₂ H ₅	OH	NO ₂	5,84	Nd*
<u>25</u>	C ₂ H ₅	OH	Br	9,39	37,55
<u>28</u>	H	NHNHC ₆ H ₅	H	305,78	305,78
<u>30</u>	C ₂ H ₅	NHC ₆ H ₅	H	311,59	311,59
<u>34</u>	CH ₃	NH ₂	NO ₂	1,40	1,40
<u>35</u>	C ₂ H ₅	NH ₂	NO ₂	1,25	1,25
<u>36</u>	CH ₃	NHNH ₂	NO ₂	20,79	5,20
<u>37</u>	C ₂ H ₅	NHNH ₂	NO ₂	9,84	9,84
<u>38</u>	C ₂ H ₅	NHC ₆ H ₅	NO ₂	275,49	34,44
<u>41</u>				203,99	407,97
<u>42</u>				39,48	39,48
Rifampicine				0,76	0,76
Amikacine				1,83	0,46
Ofloxacine				1,73	3,46

Nd* : non déterminée

Les résultats obtenus font ressortir que la souche H37R_v de *Mycobacterium tuberculosis* présente une sensibilité relative aux différents molécules testées à différentes concentrations en fonction du milieu de culture. Toutefois, pour la discussion de nos résultats nous nous limiterons à l'analyse des CMI obtenues sur le milieu Sauton (milieu non enrichi) comparativement à la Rifampicine (antituberculeux de première ligne), l'Amikacine (antituberculeux de seconde ligne) et l'Ofloxacine (antituberculeux de seconde ligne et analogue structural des 1,10-phénanthrolinones).

I.2-Discussion des activités antibacillaires extracellulaires

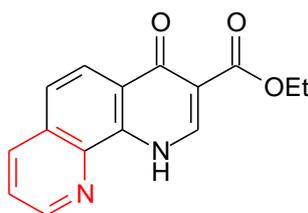
A la suite de l'évaluation des activités antibacillaires des dérivés de la 1,10-phénanthrolinone vis-à-vis de la souche H37R_v de *M. tuberculosis* nous nous sommes limités dans cette partie de notre travail, à la seule discussion des résultats expérimentaux obtenus sur le milieu Sauton (sans additifs). Une telle discussion de type relations structure-activité vise deux objectifs:

- ✓ la pertinence du concept d'extension du nombre de cycles comme méthode pratique d'élaboration de molécules d'intérêt thérapeutique,
- ✓ la détermination des éléments structuraux qui concourent à l'apparition voire à l'augmentation des activités antibacillaires attendues.

I.2.1-Pertinence du concept d'extension du nombre de cycles

La méthode pharmacochimique de conception de nouvelle molécules d'intérêt thérapeutique par extension du nombre de cycles a permis d'édifier la 1,10-phénanthrolinone **4**. L'évaluation des activités antibacillaires de cette dernière vis-à-vis de *M. tuberculosis* permet d'établir que l'extension du nombre de cycle des quinolones par accollement d'un troisième cycle de type pyridinique (**Figure**

45) a permis d'obtenir une nouvelle molécule (composé **4**) douée d'activités antibacillaires non négligeables. En effet, le composé **4** présente une CMI de 23,99 μM sur la souche H37R_v de *M. tuberculosis*. Nous avons considéré cette activité comme prometteuse, bien qu'inférieure à celle des substances médicamenteuses de références (Rifampicine: CMI = 0,76 μM ; Amikacine: CMI=0,46 μM ; Ofloxacine: CMI=3,46 μM).



1,10-phénanthroline (4)

Figure 45: Structure chimique de la 1,10-phénanthroline **4**

Au vu de l'activité antibacillaire de la phénanthroline **4**, nous avons entrepris différentes variations structurales (**Figure 46**) autour de cette dernière dans la perspective d'améliorer ses activités et d'établir les éléments structuraux favorables à celles-ci. Les différentes variations réalisées sont:

- la *N*-alkylation de l'atome d'azote en position 1 par des groupements de petite taille à l'instar des quinolones antibactériennes,
- la substitution de la position 6 par un groupement nitro ou par des atomes d'halogène (Br, Cl),
- la transformation de la fonction ester en fonction acide carboxylique à l'instar des quinolones antibactériennes. Cette même fonction acide a été transformée par la suite en groupement amide et hydrazide,
- la *N*-oxydation de l'atome d'azote en position 10, doublée ou non de l'introduction du groupement nitro en position 7.

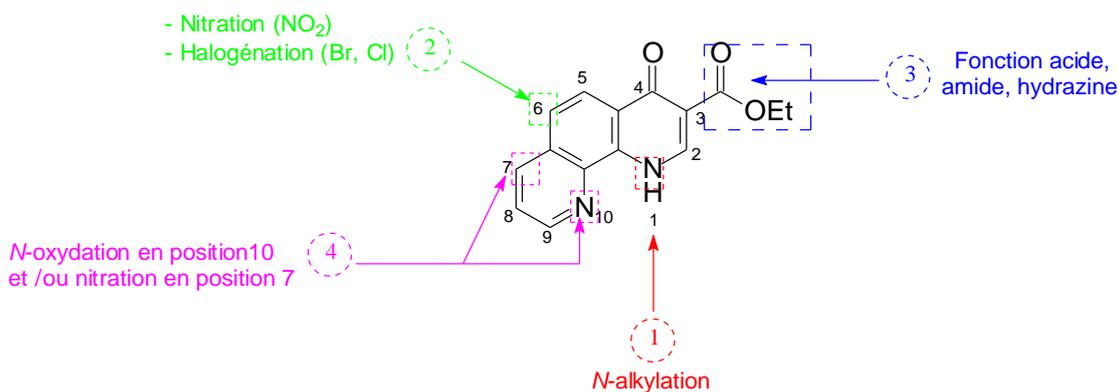


Figure 46: Variations structurales entreprises autour de la phénanthroline **4**

I.2.2-Variations structurales au niveau de l'atome d'azote en position 1

En nous basant sur les RSA en série des quinolones qui stipulent que la *N*-substitution de l'atome d'azote en position 1 par des groupements alkyles ou cycloalkyles de petite taille (méthyle, éthyle ou cyclopropyle) conduit à une optimisation des activités antibactériennes des molécules, nous avons également entrepris des variations structurales au niveau de l'atome d'azote en position 1 du composé **4**. Celles-ci permettent d'établir que:

- ✓ l'introduction d'un groupe alkyle de petite taille en l'occurrence un groupe méthyle (composé **5**) en position 1 conduit à une perte d'efficacité d'un facteur 7 vis -à-vis de la souche H37R_v de *Mycobacterium tuberculosis* avec une CMI de 45,61 μM.

le remplacement du méthyle par un groupement éthyle qui s'est révélé plus efficace pour l'optimisation des activités antibactériennes en série des quinolones conduit au composé **6**. Ce dérivé *N*-éthylé avec une CMI de 84,88 μM s'est avéré moins actif que le dérivé *N*-méthylé dans notre série chimique.

Contrairement à la série chimique des quinolones, la présence d'un groupe alkyle de petite taille (méthyle ou éthyle) en position 1 de l'atome d'azote n'est pas suffisante à elle seule, pour induire une amélioration des activités antibacillaires en série des 1,10-phénanthrolinones antituberculeuses. Les groupements alkyles semblent conduire à une perte d'efficacité de la phénanthrolinone **4**.

D'où la nécessité d'explorer l'impact d'autres types de modulateurs chimiques sur les activités antibacillaires.

I.2.3-Variations structurales au niveau du carbone en position 6

Les variations structurales entreprises au niveau du carbone en position 6 de la phénanthrolinone **4** et des phénanthrolinones *N*-alkylées (composés **5** et **6**) permettent d'établir que:

- ✓ l'introduction d'un groupement nitro en position 6 de la phénanthrolinone **4** n'est pas suffisante à elle seule pour induire de bonnes activités antibacillaires. En effet, le composé **11** obtenu à la suite de cette variation structurale présente une CMI de 328,76 μM , largement inférieure à celle du dérivé non nitré (**4**).
- ✓ la présence d'un groupement nitro en position 6 des phénanthrolinones *N*-alkylés (**5**, **6**) conduit à une augmentation des performances antibacillaires des phénanthrolinones 6-nitrées obtenues (composés **12** et **13**). Le composé **12** présente une CMI de 1,21 μM près de 20 fois supérieure à celle de la phénanthrolinone **4**. L'efficacité antibacillaire de ce composé **12** est inférieure à celle de la Rifampicine (CMI = 0,76 μM) et de l'Amikacine (CMI=0,46 μM), mais supérieure à celle de l'Ofloxacine (CMI=3,46 μM). Quant au composé **13** celui-ci présente d'excellentes activités antibacillaires avec une CMI de 0,31 μM .

Cette activité antibacillaire est supérieure à celle des substances médicamenteuses de référence (Rifampicine: CMI = 0,76 μ M; Amikacine: CMI=0,46 μ M; Ofloxacine: CMI=3,46 μ M).

- ✓ la réduction du groupement nitro en fonction amine conduit aux 6-amino phénanthrolinones (composés **14** et **15**) moins actives. Les composés **14** et **15** ont présenté des activités antibacillaires largement inférieures à celles des dérivés 6-nitrés avec des CMI respectives de 368,30 et 83,76 μ M.

De tels résultats relatifs à l'introduction et à la réduction du groupement nitro, révèlent l'importance de ce dernier dans l'induction des activités antibacillaires en série chimique des 1,10-phénanthrolinones.

- ✓ le remplacement du groupement nitro par un atome d'halogène en l'occurrence un atome de brome, conduit aux dérivés 6-bromés (composés **16** et **18**). Ces dérivés bromés avec des CMI respectives de 9,07 et 9,94 μ M présentent des activités antibacillaires 10 fois moindres que celles des phénanthrolinones 6-nitrées. Toutefois ces activités sont nettement supérieures à celles des dérivés non substitués en position 6.
- ✓ le remplacement de l'atome de brome par un autre halogène de type chlore, conduit au maintien de l'efficacité antibacillaire. Ces dérivés chlorés (composés **17** et **19**) avec des CMI respectives de 20,55 et 10,39 μ M présentent des activités antibacillaires moindres que celles de leurs analogues bromés.

Les variations structurales entreprises au niveau de l'atome de carbone en position 6 ont permis d'établir l'importance du groupement nitro dans les performances antibacillaires en série de 1,10-phénanthrolinone. Par ailleurs; les atomes d'halogène tels que le brome et le chlore sont favorables à l'induction de bonnes activités antibacillaires.

I.2.4-Variations structurales au niveau de la fonction ester en position 3

La fonction ester en position 3 a été modulée en fonctions acide, amide et hydrazide dans le but de vérifier l'impact de ce dernier sur les activités antibacillaires.

II.2.4.1-Modulation en fonction acide carboxylique

Pour mimer le profil chimique général des quinolones qui possèdent toutes une fonction acide carboxylique en position 3, la fonction ester des composés (4-6, 12 et 18) a été hydrolysée en fonction acide carboxylique. Les résultats rapportés à l'issue de l'évaluation des activités antibacillaires montrent que:

- ✓ la modulation de la fonction ester du composé 4 en fonction acide conduit au dérivé acide correspondant (composé 20) qui possède une activité antibacillaire (CMI=112,41 μ M) 4 fois inférieure à celle de son analogue ester (CMI=23,99 μ M).
- ✓ les composés 21 et 22 analogues acides des composés 5 et 6, présentent une activité antibacillaire presque superposable à celle des esters avec des CMI respectives de 51,63 et 94,11 μ M.
- ✓ la modulation de la fonction ester de la 6-nitro phénanthrolinone 12 en fonction acide conduit au dérivé acide correspondant (composé 23) doué d'excellentes activités antibacillaires avec une CMI de 0,33 μ M. Une telle performance antibacillaire est supérieure à celle du dérivé ester correspondant (CMI= 1,21 μ M) et des substances médicamenteuses de référence (Rifampicine: CMI = 0,76 μ M; Amikacine: CMI=0,46 μ M; Ofloxacine: CMI=3,46 μ M).

- ✓ la modulation de la fonction ester de la phénanthroline 6-bromée (composé **18**) conduit au composé **25**, dérivé acide 6-bromé possédant une CMI de 37,55 μM . Contrairement au dérivé nitré, la réduction de l'ester en acide semble être défavorable aux activités antibacillaires, puisque la performance de ce dérivé est 3 fois inférieure à celle du dérivé ester (CMI=9,07 μM).

L'hydrolyse de la fonction ester en fonction acide des dérivés phénanthrolines 6-nitrées semble être propice à une amélioration des activités antibacillaires comme dans la série chimique des quinolones. Par contre, pour les dérivés phénanthrolines non nitrées l'hydrolyse de la fonction ester en fonction acide doublée ou non de la présence d'un groupe alkyle de petite taille au niveau de l'atome d'azote en position 1, n'est pas suffisante à elle seule pour induire une amélioration des activités antibacillaires.

II.2.4.2-Modulation en fonction amide et hydrazide

La fonction ester en position 3 a également été remplacée par des groupements amides et hydrazides. Les résultats biologiques obtenus avec ces nouveaux composés montrent que:

- ✓ en série des dérivés non 6-nitrés la modulation de la fonction ester des composés **4** et **6** respectivement en groupement hydrazide et amide conduit à des dérivés moins performants que leur analogue ester. En effet, le dérivé hydrazide (composé **28**) et amide (composé **30**) présentent des CMI respectives de 305,77 et 311,59 μM , soit une efficacité antibacillaire nettement inférieure à celle des dérivés esters correspondants (CMI=.23,99 μM et 84,88 μM)

- ✓ en série des dérivés nitrés la modulation de la fonction ester du composé **13** (CMI=0,31 μ M) en fonction amide secondaire (composé **38**) conduit comme précédemment à une perte d'efficacité antibacillaire avec une CMI de 34,44 μ M.
- ✓ la modulation de la fonction ester en fonction amide primaire en série des dérivés nitrés conduit aux amides de phénanthrolinones **24** et **35** (CMI=1,40 et 1,25 μ M) possédant des performance antibacillaires superposables à celles des dérivés esters **8** et **9** (CMI=1,21 et 0,31 μ M).
- ✓ la modulation de la fonction ester des dérivés nitrés (composés **12** et **13**) en groupement hydrazide conduit aux composé **36** et **37** moins actifs que leurs analogues amides et esters avec des CMI respectives de 5,20 et 9,84 μ M. Cependant ces dérivés sont plus actifs que leurs analogues esters (dérivés 6-halogénés et non nitrés) et leurs analogues acides non nitrés

De l'analyse de ces résultats, il ressort l'importance de la fonction acide et ester dans l'induction et le maintien des activités antibacillaires. Toutefois, ces fonctions peuvent être remplacées par des groupements amide ou hydrazide justifiant ainsi la présence de tels groupements fonctionnels dans la structure moléculaire de certains antituberculeux (Isoniazide, Pyrazinamide).

I.2.5-Variations structurales en position 10 et / ou en position 7

Les variations structurales entreprises au niveau de l'azote en position 10 et / ou du carbone en position 7 de la phénanthrolinone **4** montrent que:

- ✓ l'introduction d'une *N*-oxyde en position 10 du composé **4** conduit à une perte de l'efficacité antibacillaire de la phénanthrolinone *N*-oxydé **41**. Ce dérivé

avec une CMI de 407,97 μM s'est avéré plus de 17 fois moins actif que son analogue non *N*-oxydé (**4**)

- ✓ la présence concomitante du *N*-oxyde et du groupement nitro en position 7 conduit à une amélioration des activités par rapport au dérivé non *N*-oxydé. Le composé **42** montre une activité antibacillaire supérieure à celles de son analogue non nitré avec une CMI de 39,48 μM .

Ces résultats confirment une fois encore l'importance du groupement nitro en tant que promoteur des activités antibacillaires en série des 1,10-phénanthrolinones.

Au final, huit de nos dérivés phénanthrolinones tous nitrés en position 6 ont présenté les meilleures activités antibacillaires. Ce sont deux dérivés esters (**11**, **13**), acides (**23**, **24**), amides (**34**, **35**) et hydrazides (**36**, **37**). Parmi ces dérivés, les esters et acides de la 6-nitro phénanthrolinone (**8**, **9**, **19**, **20**) ont été sélectionnés. Ces derniers ont été évalués sur divers espèces de mycobactéries et des souches de BCG résistantes aux quinolones, puis pour leurs activités antibacillaires intracellulaire.

Par ailleurs, les activités antibactériennes de ces mêmes dérivés 6-nitrés ont été évaluées sur diverses souches bactériennes. Enfin, la toxicité de ces dérivés a été évaluée sur des cellules Vero.

L'analyse des différents résultats biologiques a permis d'établir les Relations Structure-Activité (RSA) préliminaires en série chimique des 1,10-phénanthrolinones antibacillaires (**Figure 47**).

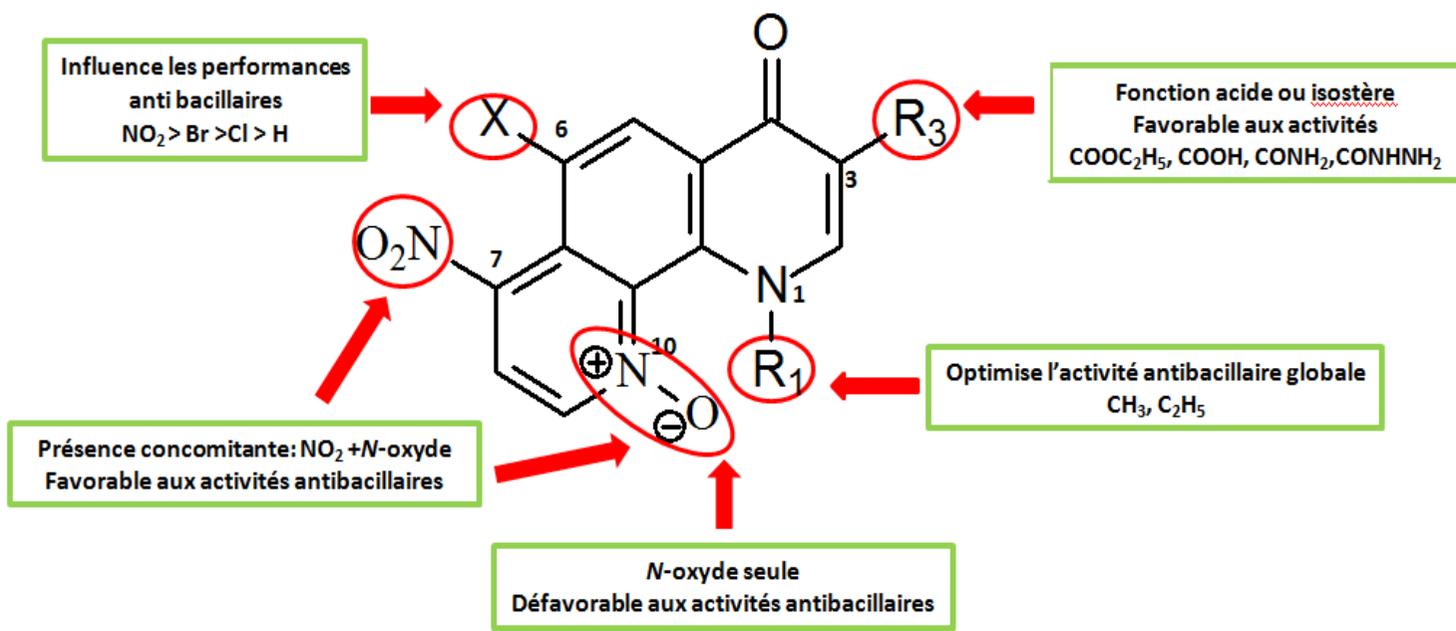


Figure 47: Relations Structure-Activité préliminaires en série chimique des 1,10-phénanthrolinones antibacillaires

II-ACTIVITES ANTIBACILLAIRES SPECIFIQUES DES 6-NITRO PHENANTHROLINONES

II.1-Activités antibacillaires sur diverses espèces de mycobactéries

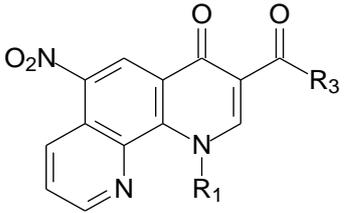
L'analyse des résultats antibacillaires vis-à-vis des autres espèces de mycobactéries rapportés dans le **Tableau V** montrent que :

- ✓ tous les dérivés sélectionnés (**12**, **13**, **23**, **24**) présentent des activités antibacillaires vis-à-vis des espèces de mycobactéries (*Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium aurum*, *Mycobacterium marinum*, BCG) à différentes concentrations
- ✓ les performances antibacillaires des 6-nitro phénanthrolinones (**12**, **13**, **23**, **24**) varient d'une espèce à une autre avec des CMI supérieures ou égales à 0,61 µM.
- ✓ Sur *M. smegmatis*, seuls les dérivés 6-nitro phénanthrolinones acides ont présenté les meilleures activités. Sur cette espèce le dérivé 6-nitro phénanthrolinone *N*-méthylé (composé **23**, CMI= 11,18 µM) s'est avéré 2 fois plus actif que son analogue *N*-éthylé (composé **24**, CMI= 21,35 µM).
- ✓ Sur *M. aurum*, les mêmes dérivés 6-nitro phénanthrolinones acides ont présenté les meilleures activités avec cette fois ci une performance du dérivé *N*-méthylé (composé **13**, CMI= 11,18 µM) semblable à celle de son analogue *N*-éthylé (composé **24**, CMI= 10,67 µM).

- ✓ Sur *M. marinum*, tous les dérivés nitrés sélectionnés ont induit des activités antibacillaires remarquables avec des CMI respectives de 0,15 μM (composé **8**); 0,70 μM (composé **23**); 0,61 μM (composé **13**); 1,33 μM (composé **24**). Paradoxalement, les dérivés nitrés esters semblent être plus efficaces que leurs analogues acides sur cette espèce de *Mycobacterium*.
- ✓ Sur le complexe BCG, les dérivés nitrés ont conservé leurs activités antibacillaires. Toutefois, les dérivés acides 6-nitrés ont présenté les meilleurs performances avec des CMI respectives de 1,40 μM (composé **23**) et 2,67 μM (composé **24**).

De ces résultats, il ressort que le spectre antibacillaire des dérivés 6-nitrés de la 1,10-phénanthroline couvre aussi bien *Mycobacterium tuberculosis* que les quatre espèces de mycobactéries (*M. smegmatis*, *M. aurum*, *M. marinum*, BCG) à des Concentrations Minimales Inhibitrices variables.

Tableau V: Concentrations Minimales Inhibitrices des quatre dérivés nitrés de la 1,10-phénanthroline sur quatre espèces de mycobactéries

			Différentes espèces de mycobactéries			
			CMI (μM)			
N°	R ₁	R ₃	<i>M. smegmatis</i>	<i>M. aurum</i>	<i>M. marinum</i>	BCG
12	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	>100	>100	0,15	Nd
13	CH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	>100	>100	0,61	39,19
23	CH ₃	OH	11,18	11,18	0,70	1,40
24	CH ₂ CH ₃	OH	21,35	10,67	1,33	2,67

II.2-Activités antibacillaires sur des souches de mycobactéries pharmacorésistantes aux quinolones

Les dérivés 6-nitro phénanthrolinones sélectionnés (12, 13, 23, 24) ont été évalués sur des souches mutantes de BCG portant une mutation soit en position 90 ou soit en position 94. Ces souches sont effectivement associées à un haut niveau de résistance aux quinolones antibactériennes.¹⁶⁵

Les résultats rapportés (**Tableau VI**) montrent que:

- ✓ les dérivés nitrés de la 1,10-phénanthrolinone restent actifs sur les souches mutantes résistantes aux quinolones antibactériennes avec des CMI identiques à celles observées avec la souche de BCG sensible à ces quinolones.

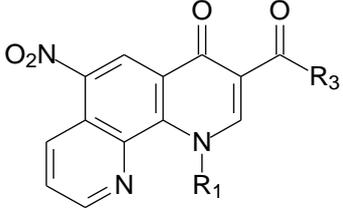
En effet, quelle que soit la sensibilité de la souche de BCG aux quinolones antibactériennes, les composés 12, 13, 23 et 24 ont présenté les mêmes performances antibacillaires avec des CMI variant entre 1,40 et 2,67 μM .

- ✓ le dérivé 6-nitro phénanthrolinone 23 a présenté la meilleure activité antibacillaire quelle que soit la souche considérée avec une CMI de 1,40 μM .
- ✓ Sur la souche de BCG sensible aux quinolones la 6-nitro phénanthrolinone 23 (CMI=1,40 μM) s'est avérée plus active que l'Ofloxacin (CMI=1,73 μM) mais moins efficace que la Moxifloxacin (CMI=0,24 μM).
- ✓ Sur la souche de BCG mutante (Ala-90-Val), ce même dérivé 6-nitré 23 (CMI=1,40 μM) s'est illustré par son efficacité supérieure à celle de l'Ofloxacin (CMI=13,8 μM) et de la Moxifloxacin (CMI=1,94 μM).

- ✓ Sur la souche de BCG mutante (Asp-90-Gly), le dérivé 6-nitro phénanthroline **23** (CMI=1,40 µM) a présenté une efficacité supérieure à celle de l'Ofloxacin (CMI=3,4 µM) mais inférieure à celle de la Moxifloxacin (CMI=1,94 µM).

En somme, l'activité antibacillaire des 6-nitro phénanthrolines sélectionnées ne semble pas être influencée par les mutations impliquées dans les résistances aux quinolones. Ceci nous fait penser à un probable mécanisme d'action différent de ces dernières, toutefois des études complémentaires doivent être entreprises pour confirmer ou infirmer une telle hypothèse. Ces dérivés 6-nitro 1,10-phénanthrolines ouvrent de nouvelles voies d'investigations dans la recherche de nouveaux médicaments actifs contre les infections bactériennes résistantes aux quinolones y compris la tuberculose multirésistante voire ultrarésistance.

Tableau VI: Concentrations Minimales Inhibitrices des dérivés nitrés de la 1,10-phénanthroline sur des souches de BCG sensibles et résistantes aux quinolones

			Différentes espèces de mycobactéries		
			CMI (µM)		
N°	R ₁	R ₃	BCG sensibles aux quinolones	BCG mutant (Ala-90-Val)	BCG mutant (Asp-94-Gly)
12	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	2,35	2,35	2,35
13	CH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	2,5	2,5	2,5
23	CH ₃	OH	1,40	1,40	1,40
24	CH ₂ CH ₃	OH	2,67	2,67	2,67
Ofloxacin			1,73	13,8	3,4
Moxifloxacin			0,24	1,94	0,97

II.3-Activités antibacillaires intracellulaires

Les mycobactéries étant des bacilles à développement intracellulaire,¹⁶⁶ une molécule antituberculeuse doit déployer son activité antibacillaire à l'intérieur des cellules.

Parmi les dérivés sélectionnés, les 6-nitro phénanthrolinones **12** (MR34503) et **23** (MR34504) ont été évaluées pour leur activité antibacillaire intracellulaire. L'évaluation de l'activité intracellulaire est basée sur la capacité d'un composé à inhiber la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* à l'intérieur des macrophages traités par les composés à tester (Rifampicine, **12** et **23**). Il s'agit d'un test de dénombrement du nombre de bacilles vivants dans des macrophages infectés par *M. tuberculosis* non traités et traités.

Les macrophages infectés par la souche H37R_v de *M. tuberculosis* non traités et traités (Rifampicine, **12** et **23**) ont été incubés pendant 6 jours. Après l'incubation, une lyse des macrophages infectés a été réalisée par une solution Triton-X à 0,1%. Les mycobactéries obtenues sontensemencées sur le milieu de culture Middlebrook 7H11 agar, puis le dénombrement des colonies est réalisé après quatre jours d'incubation à 37° C. Les résultats exprimés en nombre de UFC/mL à différentes concentrations des composés ont été comparés à la croissance de *M. tuberculosis* dans macrophages non traités (Témoin).

L'analyse des résultats biologiques obtenus (**Figure 48**) montre que les deux dérivés nitrés **12** et **23** conservent leur efficacité antibacillaire sur les souches de *M. tuberculosis* à multiplication intracellulaire (macrophages infectés). En effet, après 6 jours d'incubation nous observons chez les macrophages infectés non traités (Témoin) une augmentation linéaire du nombres de colonies (UFC) par mL. Ce qui traduit effectivement une croissance bactérienne à l'intérieur du macrophage. Par contre, chez les macrophages infectés traités par les dérivés nitrés à différentes concentrations (1/2 x CMI, CMI, 2 x CMI, 4 x CMI), nous observons une diminution linéaire du nombres de colonies (UFC) par mL.

Cette diminution qui traduit l'inhibition de la croissance bactérienne à l'intérieur du macrophage est beaucoup importante lorsque l'on double ou quadruple la CMI des dérivés 6-nitrés **12** et **23**. De plus l'activité intracellulaire de nos dérivés 6-nitro phénantrolinones est semblable à celle de la Rifampicine. Ces dérivés seraient donc actifs sur *M. tuberculosis* à développement extracellulaire (cavités pulmonaires par exemple) et intracellulaire (macrophages). On pourra également envisager à l'avenir l'évaluation des activités antibactériennes de ces dérivés sur d'autres bactéries à croissance intracellulaire telles que les *Chlamydia* (*C. trachomatis*), *Legionella sp* et *Brucella sp*.

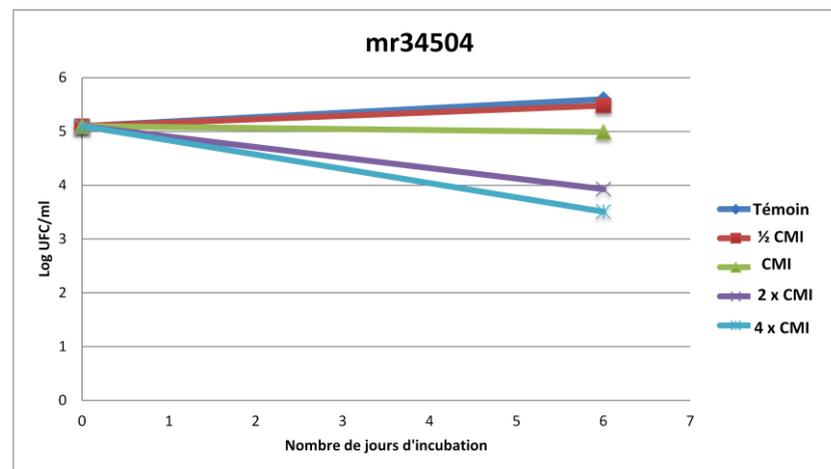
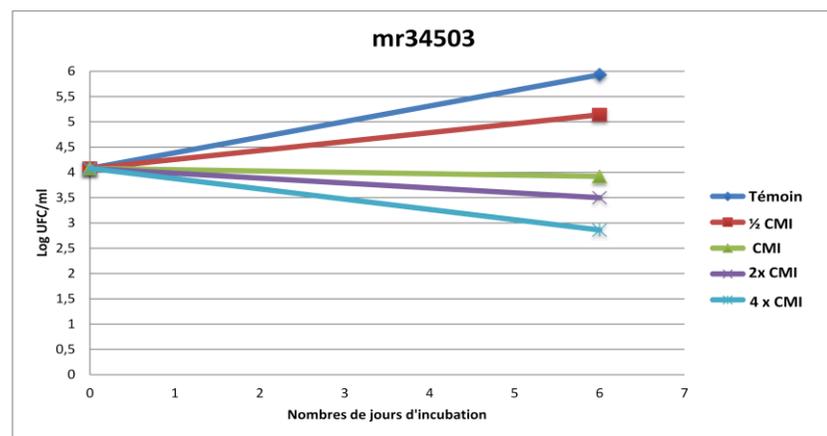
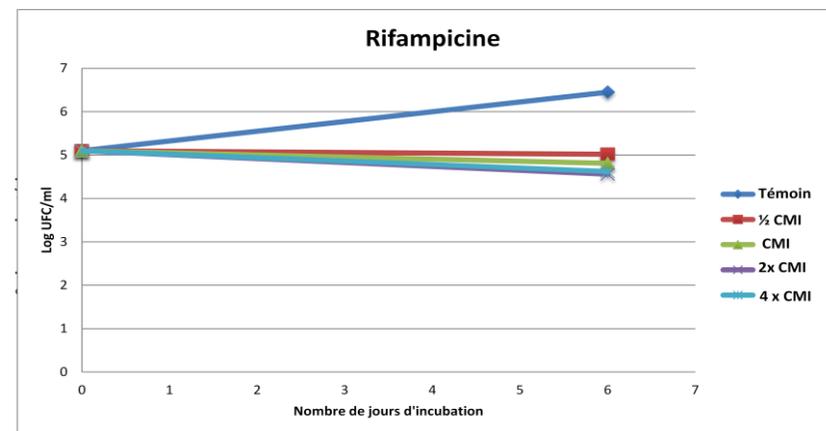
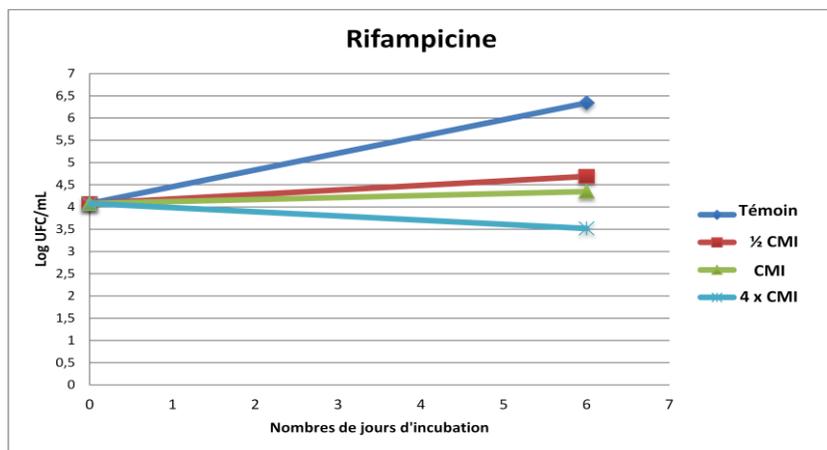


Figure 48: Activités antibacillaires intracellulaires (macrophages infectés) de la Rifampicine et de quelques dérivés 6-nitro phénanthrolinones sur *M. tuberculosis*.

III-ACTIVITES DES 6-NITRO PHENANTHROLINONES SUR DIVERSES BACTERIES

Les dérivés 6-nitro phénanthrolinones sélectionnés (12, 13, 23, 24) ont été également évalués sur diverses bactéries en raison de leur analogie structurale avec les quinolones antibactériennes. Ces souches bactériennes ont été fournies par l'Institut Pasteur de Paris.

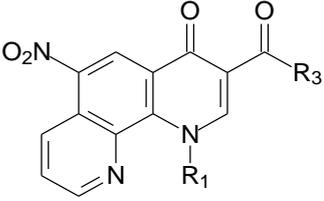
Les résultats biologiques obtenus (**Tableau VII**) révèlent que:

- ✓ dans la famille des *Enterobacteriaceae*, tous les dérivés nitrés (12, 13, 23, 24) ont présenté une activité antibactérienne sur *Escherichia coli* avec des CMI qui varient entre 1,32 et 19,29 μM . Par contre les autres entérobactéries (*Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*), ces composés se sont montrés inefficaces avec des CMI supérieures parfois à 275 μM .
- ✓ trois dérivés (composés 13, 23 et 24) ont présenté également une activité antibactérienne vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* avec des CMI allant de 10,67 μM à 22,35 μM .
- ✓ Sur *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*, deux bactéries souvent responsables d'infections nosocomiales, nos dérivés se sont avérés totalement inefficaces avec des CMI supérieures à 100 μM dans la plupart des cas.

Contrairement aux quinolones qui possèdent un spectre antibactérien couvrant les germes Gram négatif et certains germes Gram positif, nos dérivés 6-nitrés de la 1,10-phénanthrolinone semblent avoir un spectre antibactérien assez étroit.

Toutefois, ces résultats ouvrent de nouvelles voies d'investigations pour la recherche de nouveaux antibactériens à l'instar des quinolones antibiotiques.

Tableau VII: Concentrations Minimales Inhibitrices des quatre dérivés nitrés de la 1,10-phénanthrolinone vis-à-vis de différentes espèces de bactéries

			CMI (µM)						
N°	R ₁	R ₃	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<u>12</u>	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	>100	>100	19,29	309	>275	>275	>275
<u>13</u>	CH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	>100	>100	9,98	314	>275	>275	19.59
<u>23</u>	CH ₃	OH	>100	>100	1,32	89.41	>275	>275	22.35
<u>24</u>	CH ₂ CH ₃	OH	>100	93,36	2,92	42.69	>275	>275	10.67

IV-EVALUATION DE LA TOXICITE DES 6-NITRO PHENANTHROLINONES

La toxicité des composés testés a été déterminée à l'aide du kit Cell Titer Glo (Promega) sur des cellules Véro qui sont des cellules fibroblastiques de rein de singe vert (*Cercopithecus aethiops*) en culture continue¹⁶⁷. Le kit permet de quantifier l'Adénosine Triphosphate (ATP) cellulaire, grâce à la réaction d'oxydation de la luciférine par la luciférase (**Schéma 39**). Le taux d'ATP est proportionnel à la quantité et/ou à la viabilité des cellules présentes dans le milieu.

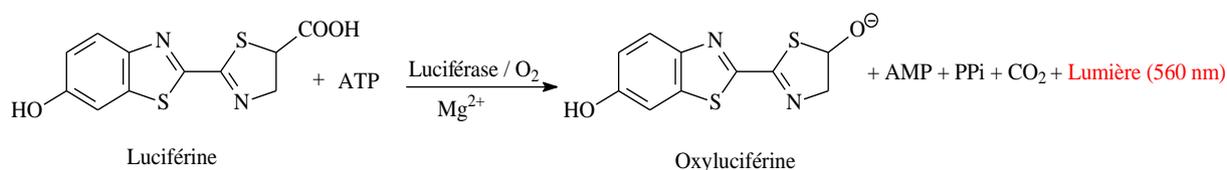


Schéma 39: Principe de fonctionnement du kit Cell Titer Glo

Dans la pratique les cellules de singes Vero ont été cultivées dans le milieu Minimal Essential Medium de Eagle modifié par Dulbecco (DMEM) contenant 10% de sérum bovin fœtal (FBS), 2 mM de glutamine et un mélange d'antibiotiques Penicilline-Streptomycine-Neomycine (PSN). Une fois que la monocouche cellulaire devient confluite, les cellules Vero sont retirées du flacon etensemencées à raison de 25000 cellules par puits sur une plaque de 96 puits destinée à la culture tissulaire. Ce milieu a été incubé pendant un cycle de 24 heures, puis les composés à tester solubilisés dans le DMSO ont été ajoutés tout en maintenant la concentration finale en DMSO à 1%. Les plaques ont été à nouveau incubées 24 et 48 heures avant de déterminer leur teneur en ATP.

Le réactif du Kit Cell Titer-Glo (Promega) est ajouté à chaque puits sous agitation, suivi d'une lecture du signal luminescent produit comme indicateur de viabilité. La concentration du composé induisant une réduction de 50% de la viabilité cellulaire (IC_{50}) a été définie comme étant la concentration du composé qui a provoqué une diminution de 50% du signal de l'ATP par rapport au contrôle (DMSO). Les courbes de viabilité ont été ensuite dessinées (**Figure 49**).

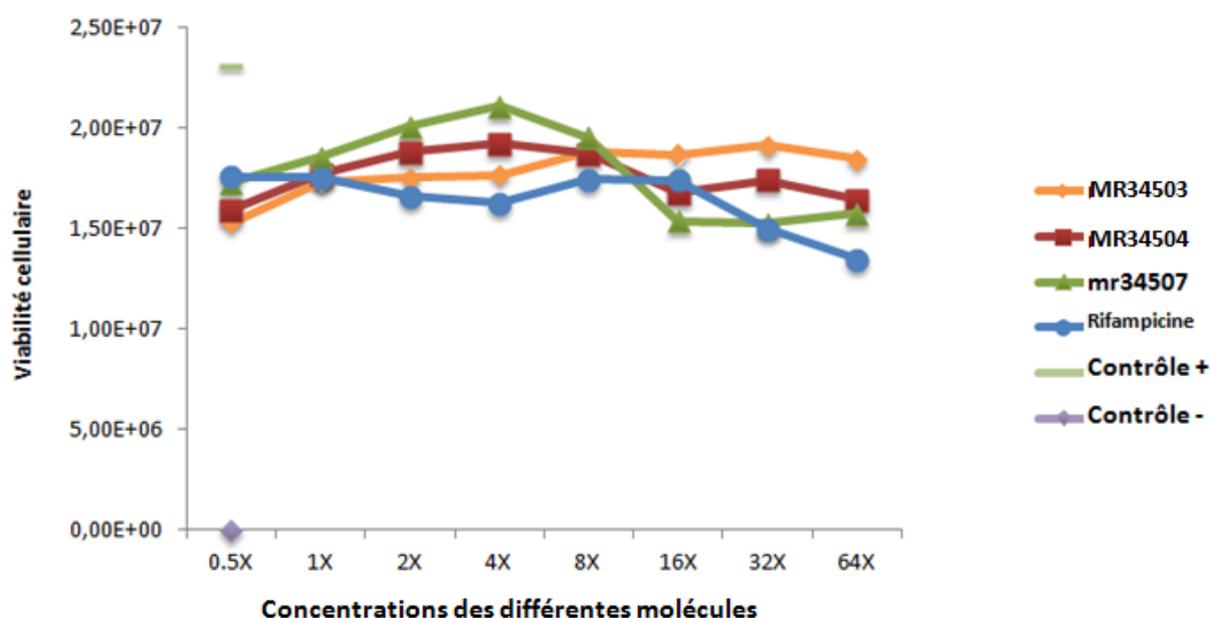


Figure 49: Toxicité de quelques 6-nitro phénanthrolinones sur Cellules Vero

Les résultats rapportés montrent que les 6-nitro phénanthrolinones **12** (MR34503), **13** (MR34507), **24** (MR34504) ne sont pas toxiques sur les cellules Vero avec des $IC_{50} > 100 \mu\text{g} / \text{mL}$ (soit environ 64 fois leurs CMI). Les 6-nitrophénanthrolinones n'ont présenté aucune toxicité majeure comparativement à la Rifampicine pour des concentrations 64 fois supérieures à leurs CMI.

Par ailleurs, la toxicité des 6-nitro phénanthrolinones **12** (MR34503) et **23** (MR34504) sur les macrophages infectés par *M. tuberculosis* a été également évaluée après les 6 jours d'incubation. Les résultats (**Figure 50**) obtenus

montrent qu'aucune toxicité majeure n'est observée avec les dérivés testés. Le composé **23** se révèle le moins toxique pour des concentrations 16 à 64 fois supérieures à sa CMI.

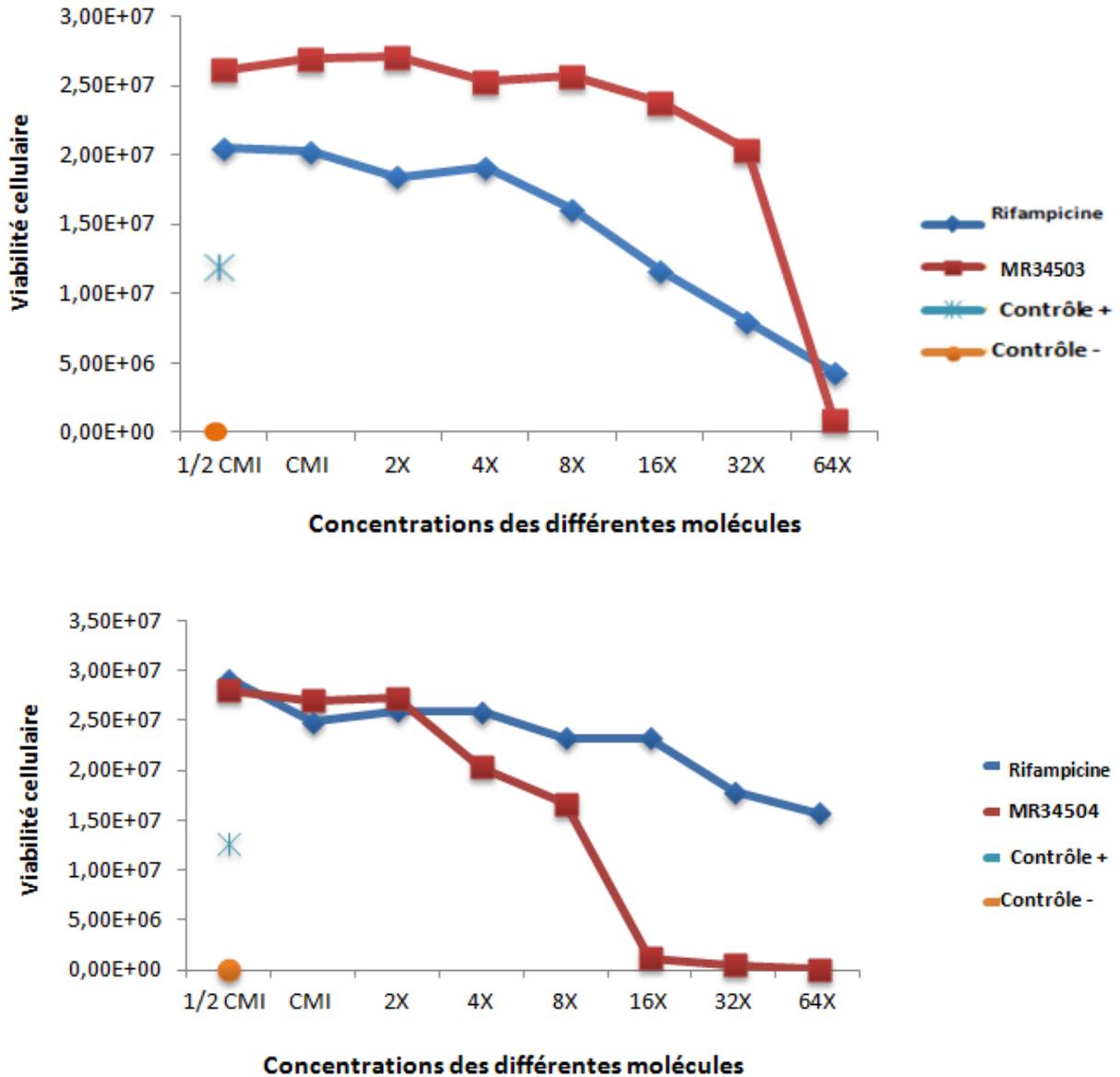


Figure 50: Toxicité des 6-nitro-1,10-phénanthrolinones sur les macrophages infectés par *M. tuberculosis*.

CONCLUSION DU CHAPITRE III

La dernière partie de notre travail consacrée à l'évaluation des activités antibacillaires de nos molécules a permis de mettre en évidence le potentiel antibacillaire des dérivés de la 1,10-phénanthroline comparativement aux substances médicamenteuses de référence. L'analyse des résultats antibacillaires a révélée que:

- ✓ le motif 1,10-phénanthroline est l'entité de base nécessaire pour induire les activités antibacillaires,
- ✓ Le groupement nitro est le meilleur modulateur des performances antibacillaires, mais sa seule présence n'est pas suffisante, elle doit être associée à une *N*-alkylation de l'atome d'azote en position 1.
- ✓ Les atomes d'halogènes comme le brome et le chlore sont également des modulateurs des performances antibacillaires mais à un moindre degré que le groupement nitro,
- ✓ la fonction acide carboxylique en position 3 est indispensable, son remplacement par un isostère de type ester, amide ou hydrazide conduit cependant au maintien de l'activité antibacillaire,
- ✓ l'activité antibacillaire des dérivés nitrés est conservée sur les souches sensibles et les souches résistantes aux quinolones, ce qui fait penser à un probable mécanisme d'action différent,
- ✓ ces molécules se sont avérées non toxiques sur les cellules Vero et les macrophages infectés par *M. tuberculosis* comparativement à la Rifampicine.

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre de la recherche pharmacochimique de nouveaux composés antibacillaires pour contribuer à la lutte contre la tuberculose. La tuberculose est une maladie très ancienne dont la prise en charge thérapeutique fait appel à l'association de deux ou plusieurs médicaments appartenant différentes classes chimiques. Le traitement de cette infection est confronté aujourd'hui à un nouveau défi thérapeutique à cause des pharmacorésistances observées avec la plupart des médicaments antituberculeux.

C'est dans ce contexte que nous avons conçu et synthétisé des dérivés de la 1,10-phénanthrolinone, analogues structuraux des quinolones en tant qu'antituberculeux potentiels. La conception de ces dérivés a été réalisée par extension du nombre de cycles des quinolones puis leur synthèse chimique a été faite à partir de la 8-aminoquinoléine. Par ailleurs, en vue réaliser des études de RSA, différentes variations structurales ont été entreprises autour des dérivés obtenus notamment au niveau des positions 1, 3, 6, 7 et 10. Ces variations structurales nous ont permis d'appréhender les contraintes liées à la chimie des 1,10-phénanthrolinones.

L'évaluation des activités antibacillaires des dérivés de la 1,10-phénanthrolinone vis-à-vis de *M. tuberculosis*, a montré que le tricycle 1,10-phénanthrolinone non substitué ou composé **4**, induit les activités antibacillaires recherchées avec une CMI de 23,99 μ M. Les différentes variations structurales entreprises autour de ce composé **4** ont permis d'établir:

- ✓ le motif 1,10-phénanthrolinone possède des potentialités antibacillaires,
- ✓ la substitution de l'atome d'azote en position 1 par des groupements alkyles de petites tailles est importante mais insuffisante pour induire d'excellentes activités antibacillaires,

- ✓ la présence d'une fonction acide en position 3 ou ses isostères (amide, hydrazide) est favorable aux activités antibacillaires,
- ✓ le groupement nitro et à un moindre degré les atomes d'halogènes (Br, Cl), constituent d'excellents modulateurs des performances antibacillaires,

Par ailleurs, quelques dérivés 6-nitro phénanthrolinones ayant présenté les meilleures activités antibacillaires sur la souche sensible de *M. tuberculosis* ont présenté également les performances antibacillaires sur les souches des BCG sensibles et résistantes aux quinolones. De plus, ces dérivés 6-nitrés se sont avérés totalement atoxiques sur les cellules Vera cellules avec des $IC_{50} > 100 \mu\text{g} / \text{ml}$ (soit environ 64 fois les CMI).

Au terme de cette étude, il s'avère nécessaire de poursuivre ces travaux en vue de mieux comprendre la réactivité en série chimique des 1,10-phénantrolinones. Il serait bon également de poursuivre ces travaux de pharmacochimie, autour des dérivés 6-nitrés pour optimiser leurs performances antibacillaires. Pour cela, diverses variations structurales seront envisagées comme/

- la nitration du dérivé *N*-cyclopropylé;
- l'introduction d'entités chimiques hydrosolubles (*N*-méthylpipérazine)
- la double nitration des position 6 et 7 de la 1,10-phénantrolinone.

D'un point de vue fondamental, il serait bon d'élucider le mécanisme d'action des meilleures molécules et d'entreprendre l'évaluation de leurs activités antibacillaires *in vivo*.

Notre approche pharmacochimique a conduit à l'élaboration de nouvelles molécules possédant une structure de type 1,10-phénantrolinone dont le profil chimique diffère de celui de toutes les classes chimiques d'antituberculeux

existantes. Les résultats préliminaires ouvrent de nouvelles voies d'investigation pour la recherche de nouveaux antituberculeux voire anti-infectieux en série chimique 1,10-phénantrolinone.

PARTIE EXPERIMENTALE

Suivi des réactions

Les réactions ont été suivies par chromatographie sur couche mince (CCM) ou par LC / MS. Pour la CCM nous avons utilisés des plaques de silice 60F254 de 0,2 mm qui ont été révélées à la lumière UV. Par ailleurs, les réactions ont été arrêtées lorsque les matières premières de départ avaient disparu.

Points de fusion

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil à l'aide d'un banc de Kofler et ne sont pas corrigés.

Spectres infrarouge

Les spectres infrarouges sont réalisés après compression en pastilles de bromure de potassium sur un spectromètre Perkin-Elmer spectrum FT-IR.

Spectres RMN

Les spectres de RMN ^1H (400 MHz) et ^{13}C (100 MHz) ont été effectués avec un spectromètre Jeol Lambda 400 en utilisant diméthylsulfoxyde hexadeutééré (DMSO- d_6) ou du chloroforme deutéré (CDCl_3-d) comme solvant et le tétraméthylsilane comme étalon interne. Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en parties par million (ppm) et les constantes de couplage sont en Hertz. la multiplicité des signaux est décrite comme suit: singulet (s), doublet (d), doublet de doublet (dd), doublet de doublet dédoublé (ddd), triplet (t), triplet de doublet (td), quadruplet (q) et multiplet (m).

LC-MS (ESI)

Les analyses LC / MS (ESI) ont été réalisées avec une Waters alliance 2695 comme module de séparation et une colonne: C18 Xterra MSC118 / 2,1x50 mm. L'élution a été réalisée en utilisant le gradient suivant: A (95%) / B (5%) à A (5%) / B (95%) en 10 min. Ce rapport a été maintenu pendant 3 min avant de

revenir aux conditions initiales en 1 min. Les conditions initiales ont ensuite été maintenues pendant 5 min (A: H₂O, B: CH₃CN, chacun contenant HCOOH: 0,1%). La détection du spectre de masse (MS) a été effectuée sur un détecteur SQ par ESI positif. Les données du spectre de masse sont notées m / z.

Spectres de masses exactes

Les spectres de masses exactes ont été effectués à 70 eV par impact électronique (HRMS / EI), ou par électrospray sur un spectromètre de masse MaXis Bruker ou sur un Q-TOF Micro WATERS (HRMS / ESI)

Procédure A: méthode générale de synthèse des énamines

Dans un ballon de 100 ml contenant l'amine appropriée (1 Eq) sont ajoutés l'EMME (1 Eq). Le mélange obtenu est chauffé à reflux pendant 2 heures, sous agitation magnétique. Après 2 heures, 25 ml d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel, puis refroidit dans un bain de glace. Le précipité formé est essoré et recristallisé dans l'éthanol pour conduire à des cristaux sous la forme d'aiguilles.

Procédure B: méthode générale de cyclisation de l'énamine en tricycle

Dans un ballon 100 ml contenant l'énamine approprié (1Eq. ; 3,18 mmol) est ajouté 20 ml de diphényléther. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 45 mn. Après refroidissement à température ambiante, on ajoute de l'éther de pétrole. Le précipité formé est essoré, puis recristallisé dans du DMF (diméthylformamide). L'on obtient le produit sous forme de cristaux.

Procédure C: méthode générale de N-alkylation de la 1,10-phénanthrolinone

A une suspension de 1,4-dihydro 4-oxo 1,10-phenanthroline 3-carboxylate d'ethyle (1Eq. ; 3,73 mmol) dans 25 ml de Diméthylformamide est ajouté du Carbonate de potassium (1,Eq. ; 3,73 mmol). Cette solution est agitée à température ambiante pendant 30 mn puis l'iodure d'alkyle (1,5 Eq. ; 5,59 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel obtenu est chauffé pendant 10 heures entre 70 et 100 °C. Après refroidissement à température ambiante, le milieu réactionnel est évaporé à sec, puis extrait avec du dichlorométhane (4x25ml). La phase organique est lavé avec une solution saturée de NaCl, séchée sur du sulfate de magnésium, puis évaporée à sec. Le produit

final est obtenu après est recristallisation dans un mélange eau-diméthylformamide (50/50).

Procédure D: méthode générale de nitration de la 1,10-phénanthrolinone

A une suspension du dérivé approprié (1 Eq.) dans 7 ml d'anhydride acétique est ajouté goutte à goutte une solution d'acide nitrique 65 % (4,38 eq.) dans 7 ml d'anhydride acétique. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 3 heures, puis dilué avec 50 ml d'acétate d'éthyle. Le précipité formé est essoré et recristallisé dans un mélange DMF-acétate d'éthyle (50/50).

Procédure E: méthode générale de réduction du groupement nitro

A une suspension du dérivé 6-nitré approprié (1 Eq.) dans 40 ml d'acide acétique est ajouté portion par portion du fer en poudre (11,71 Eq). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement à température ambiante, 50 ml d'éthanol sont ajoutés puis filtré sur célite. Le filtrat est évaporé à sec, le résidus obtenu est repris dans 50 ml d'eau. Après refroidissement dans un bain de glace, le solide formé est essoré et lavé à l'eau.

Procédure F: méthode générale d'halogénéation de la 1,10-phénanthrolinone

A une suspension du dérivé approprié (1Eq.) dans 25 ml d'acétonitrile est ajouté portion par portion le NBS ou NCS (1,1 Eq.). Le mélange est chauffé à 40 °C pendant 48 heures. Après refroidissement à température ambiante, le milieu réactionnel est évaporé à sec, puis extrait avec du dichlorométhane (4x25ml). La phase organique est lavé avec une solution sature de NaCl, séchée sur du sulfate

de magnésium, puis évaporée à sec. Le solide obtenu est recristallisé dans l'acétonitrile pour conduire au composé désiré.

Procédure G: méthode générale d'hydrolyse de l'ester en acide

Dans un ballon de 100 ml contenant le dérivé ester approprié (1Eq) est ajouté 50 ml d'acide chlorhydrique 3N. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement à température ambiante le solide formé est essoré et lavé avec de l'eau plusieurs fois.

Procédure H: méthode générale de synthèse des amides et hydrazides

Méthode A :

A une suspension du dérivé l'ester approprié (1 Eq) dans 20 ml de diphényléther est ajouté l'amine ou l'hydrazine (2 Eq) correspondant. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 45 mn. Après refroidissement à température ambiante le milieu réactionnel est repris avec de l'éther de pétrole. Le solide formé est essoré puis purifié par recristallisation ou par chromatographie sur colonne.

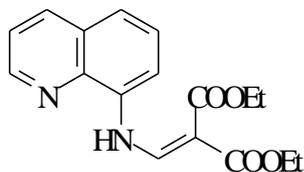
Méthode B :

A une suspension du dérivé acide approprié dans 50 ml de THF anhydre sont ajoutés le chlorure d'oxalyle (1,5 Eq) et du DMF (2 gouttes). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 heures, puis évaporé à sec pour conduire au chlorure d'acyle correspondant. Le chlorure d'acyle obtenu est solubilisé dans 25 ml d'acétonitrile anhydre puis sont ajoutés goutte à goutte une solution de l'amine ou de l'hydrazine (1,2 Eq) dans 25 ml d'acétonitrile anhydre. Ce mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 2 heures. Le précipité formé a été purifié lavage à l'éther de pétrole ou par recristallisation ou par chromatographie sur colonne.

Procédure I: méthode générale de synthèse des benzylidène hydrazides

A une solution de l'hydrazine approprié (1 Eq) dans le MeOH est ajouté le benzaldéhyde (1,1 Eq). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 6 heures. Après refroidissement le produit obtenu est purifié par recristallisation dans le solvant approprié.

[(quinoléine 8-ylamino) méthylène] malonate d'éthyle (**3**)



Formule brute: C₁₇H₁₈N₂O₄

Masse Molaire: 314.34 g/mol

Point de Fusion: 113 °C

Aspect: Cristaux belge

Ce composé a été obtenu en suivant le protocole A à partir de 1 g de la 8-aminoquinoléine (1 eq.; 6,94 mmol) et 1,5 g de l'EMME (1 eq.; 6,94 mmol). Le composé **3** est obtenu sous forme de cristaux de couleur belge avec un rendement de 83%.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 12.37 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 8.97 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 0.9 Hz, 3H), 7.49 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

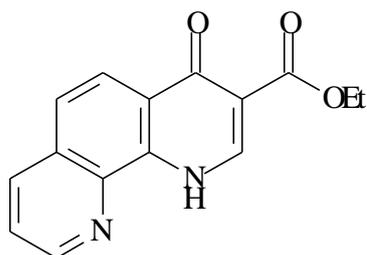
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃-d) δ 178.58, 169.74, 155.48, 149.08, 143.87, 142.01, 141.33, 134.35, 131.03, 129.62, 128.74, 127.07, 117.28, 65.03(2C), 19.54 (2C).

LC-MS (ESI) t_R = 5,040 min; *m/z* [M+H]⁺ 315,48

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₇H₁₈NO₄ [M+H]⁺ 315.0968, found 315.0965

IR spectrum (KBr), ν, cm⁻¹: 333 6,2973, 2897, 1645, 1683, 1585, 1259

1,4-dihydro 4-oxo 1,10-phenanthroline 3-carboxylate d'ethyle (4)



Formule brute: C₁₅H₁₂N₂O₄

Masse Molaire: 268.27 g/mol

Point de Fusion: 242 °C

Aspect: cristaux marron clair

Ce composé a été obtenu en suivant le protocole B à partir de 1,8 g de la [(Quinoleine 8-ylamino) methylene] malonate d'ethyle (1eq, 6,71 mmol) dans 40 ml de diphenyl ether. Ce composé a été obtenu sous forme de cristaux marron clair avec un rendement de 71 %.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.85 (s, 1H), 9.08 (dd, *J* = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

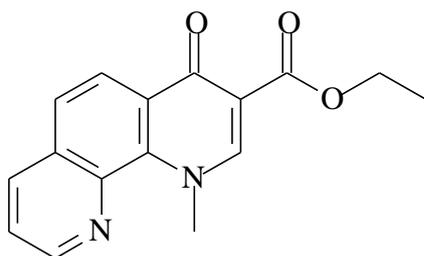
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.58, 164.99, 150.48, 144.38, 139.12, 137.19, 136.59, 129.59, 126.55, 124.82, 124.02, 122.94, 113.07, 60.28, 14.79.

LC-MS (ESI) t_R = 3,457 min; *m/z* [M+H]⁺ 269,47

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₅H₁₂N₂O₄ [M+H]⁺ 269,0578, found 283.0576

IR spectrum (KBr), ν, cm⁻¹: 3219, 2897, 1706, 1631, 1510, 1082; 728

1-methyl 1,4-dihydro 4-oxo 1,10-phenanthroline 3-carboxylate d'ethyle (5)



Formule brute: C₁₆H₁₄N₂O₃

Masse Molaire: 282.30 g/mol

Point de Fusion: 181°C

Aspect: solide blanc

Ce composé a été obtenu en suivant le protocole C à partir de 1 g du dérivé **4** (1Eq, 3,73 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme d'un solide blanc ayant l'aspect de coton avec un rendement de 74 %.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.07 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.54 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 4.64 (s, 3H), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

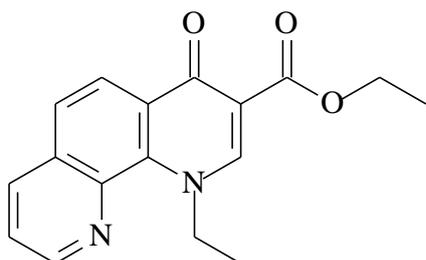
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.50, 164.90, 152.42, 148.84, 141.41, 137.79, 137.28, 131.28, 129.48, 125.58, 123.69, 123.49, 112.72, 60.42, 49.91, 14.79 ppm.

LC-MS (ESI) *t*_R = 3,808 min; *m/z* [M+H]⁺ 283,53.

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₆H₁₅N₂O₃ [M+H]⁺ 283,1081, found 283.1083

IR spectrum (KBr), ν, cm⁻¹ : 3020, 2924, 1708, 1693, 1517, 1364, 1096, 824, 718

1-ethyl 1,4-dihydro 4-oxo 1,10-phenanthroline 3-carboxylate d'ethyle (6)



Formule brute: $C_{17}H_{16}N_2O_3$

Masse Molaire: 296.33 g/mol

Point de Fusion: 169 °C

Aspect: solide blanc laiteux

Ce composé a été obtenu en suivant le protocole C à partir de 1 g du dérivé **4** (1Eq, 3,73 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme d'un solide blanc laiteux ayant l'aspect de coton avec un rendement de 60 %.

Analyses spectrales

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (dd, $J = 4.2, 1.8$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.2, 4.2$ Hz, 1H), 5.23 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.47 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 171.77, 164.32, 152.84, 149.89, 142.00, 141.01, 140.28, 133.07, 127.06, 125.63, 123.28, 122.81, 114.87, 60.91, 55.16, 16.80, 14.74.

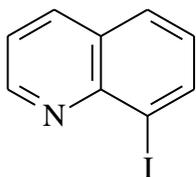
LC-MS (ESI) $t_R = 3,81$ min; m/z $[M+H]^+$ 297,43.

HRMS/ESI: m/z calcd. for $C_{17}H_{16}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 297,2169, found 297.2169

IR spectrum (KBr), ν , cm^{-1} : 3012, 2821, 1700, 1608, 1501, 1473, 1317, 807,

734

8- Iodoquinoléine (8)



Formule brute: C₉H₆IN

Masse Molaire: 255.06 g/mol

Aspect: huile jaune

Procédure expérimentale:

Dans un ballon de 100 ml, nous mettons d'abord 2g de la 8-aminoquinoléine (1Eq) à laquelle sont ajoutés 7, 5 ml d'eau distillée puis laisser sous agitation magnétique pendant 5mn. Ajouter 5ml de HCl concentré au mélange et laisser agiter le tout dans le ballon pendant 2minutes. Le mélange est ensuite refroidi dans un bain de glace avant de rajouter 1,56 g NaNO₂ précédemment dilué dans 5 ml d'eau distillée. Ce mélange se fait entre 0 et 5 C. Après la nitration à froid, le mélange est chauffé à reflux pendant 1H de temps avant d'y rajouter 3,58 g de KI dilué dans 7, 5ml d'eau distillée. L'ensemble du mélange est chauffé à reflux pendant 2H puis refroidi avant d'être extrait avec du DCM. L'extrait obtenu est par la suite lavé avec de l'eau saturée en NaCl puis séché avec du sulfate de magnésium avant d'être filtré et évaporé à sec La purification se fait par colonne suivant les proportions 0, 5V d'éthyle/ 9, 5V de cyclohexane et permet d'obtenir un produit pur avec un rendement de 63% sous forme d'une huile jaune pale.

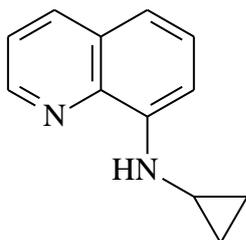
Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.87 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.1, 7.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃-d) δ 150.46, 139.07 (2C), 135.80, 127.81, 126.70, 120.93 (2C), 102.39.

LC-MS (ESI) tR = 4,89 min; *m/z* [M+H] + 185,33.

N-cyclopropylquinolin-8-amine (9)



Formule brute: C₁₂H₁₂N₂

Masse Molaire: 184.24 g/mol

Aspect: huile jaune

Procédure expérimentale:

Dans un petit ballon, nous avons préchauffé à 80 C, le mélange acétate de palladium (0,018 Eq) et BINAP (0,018 Eq) dans 1,5 ml de toluène pendant 30mn puis ajouter le mélange dans un tube scellé contenant de la 8 aminoquinoléine (1 Eq), du t-BuOK (1,4 Eq) et la cyclopropylamine (3 Eq). Le tube scellé a été bouché puis nous avons ajouté de l'azote (air) à l'ensemble du mélange avant de tout chauffer à 110 C pendant 48h. Le produit obtenu est repris dans du méthanol puis évaporé avant de faire la purification par colonne avec un mélange Acétate d'éthyle 0,5/ cyclohexane 9,5.

Analyses spectrales

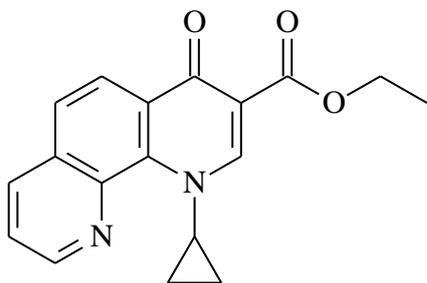
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.54 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.94 (ddd, *J* = 8.1, 5.3, 1.3 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 2.40 (tdt, *J* = 6.7, 3.6, 1.8 Hz, 1H), 0.66 (td, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 2H), 0.55 – 0.49 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃-d) δ 145.79, 144.17, 134.85, 127.40, 126.64, 120.19, 113.38, 105.16, 28.65, 23.57, 6.11 (2C).

LC-MS (ESI) tr = 5,095 min; *m/z* [M+H]⁺ + 256,34

IR spectrum (KBr),ν, cm⁻¹ : 3398, 2964, 1726, 1581, 1520, 1383, 815, 792.

Ethyl 1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carboxylate
(7)



Formule brute: C₁₈H₁₆N₂O₃

Masse Molaire: 308.34 g/mol

Aspect: solide marron

Point de Fusion: indéterminé

Procédure expérimentale

Dans un ballon, nous avons mis ensemble l'EMME (0.352 mmol, 3 Eq.), la *N*-cyclopropylquinolin-8-amine (0.271 mmol, 1.0 Eq.), l'a lumine neutre (Al₂O₃) (0.406 mmol, 1.5 Eq.) et du K₂CO₃ (0.352 mmol, 1.3 Eq.). Le mélange est chauffé à reflux pendant 72 heures avant de mettre du méthanol, de filtrer sur couche de célite et d'évaporer à sec. La purification est faite par chromatographie sur colonne de silice avec un rapport acétate/ cyclohexane de 1/4. Nous obtenons l' ethyl 1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carboxylate.

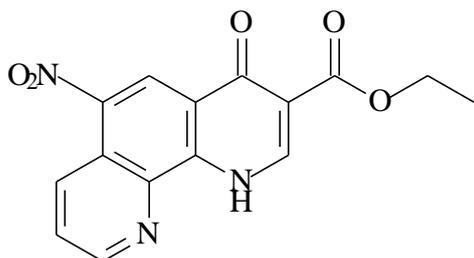
Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ 8.89 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 15.2, 7.3 Hz, 1H), 7.38 – 7.35 (m, 1H), 4.06 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (q, *J* = 3.2, 2.7 Hz, 1H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.71 – 0.57 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃-*d*) δ 166.86, 151.13, 150.55, 143.73, 136.15, 129.32, 127.56, 127.14, 126.04, 121.74, 97.58, 60.26, 59.96, 37.58, 14.40 (2), 13.66, 9.05.

LC-MS (ESI) tR= 4,748 min; *m/z* [M+H]⁺ 309,48/355,53

ethyl 6-nitro-4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carboxylate (11)



Formule brute: C₁₅H₁₁N₃O₅

Masse Molaire: 313.27 g/mol

Point de Fusion: > 260°C

Aspect: solide jaune

Ce composé a été obtenu en suivant le protocole E à partir de 1 g du dérivé **4** (1Eq, 3,73 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme d'un solide jaune ayant l'aspect de coton avec un rendement de 40 %.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.53 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

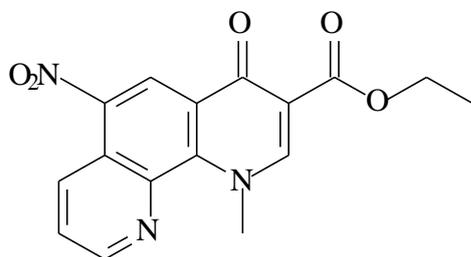
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.84, 164.59, 144.60, 142.54, 138.73, 134.00, 132.49, 128.62, 127.26, 125.55, 121.75, 118.46, 114.17, 60.53, 14.74.

LC-MS (ESI) *t*_R = 3,70 min; *m/z* [M+H]⁺ 314,49.

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₅H₁₁N₃O₅ [M+H]⁺ 314,2173, found 314.2169

IR spectrum (KBr),ν, cm⁻¹ : 3121, 2902, 1706, 1693, 1521,1468, 1326, 1012; 817; 738

ethyl 1-methyl-6-nitro-4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carboxylate (12)



Formule brute: C₁₆H₁₃N₃O₅

Masse Molaire: 327.30 g/mol

Point de Fusion: > 260°C

Aspect: solide jaune

Ce composé a été obtenu en suivant le protocole E à partir de 1 g du dérivé **5** (1Eq, 3,54 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 58 %.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 9.29 (s, 1H), 9.07 – 8.98 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 3H), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

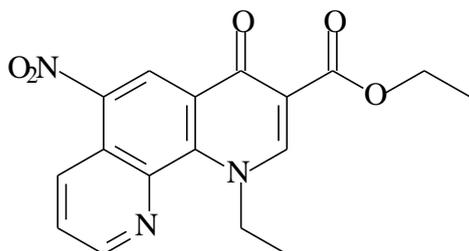
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃-d) δ 172.34, 164.80, 153.18, 148.40, 142.11, 141.71, 141.24, 132.57, 127.74, 124.61, 123.69, 123.50, 114.60, 61.50, 50.43, 14.40 ppm.

LC-MS (ESI) t_R = 4,109 min; *m/z* [M+H]⁺ 328,42.

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₆H₁₄N₃O₅ [M+H]⁺ 328,0933, found 328.0935

IR spectrum (KBr),ν, cm⁻¹ : 3249, 2924, 1692, 1652, 1524, 1479, 1298, 1111,

ethyl 1-ethyl-6-nitro-4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carboxylate
(13)



Formule brute: C₁₇H₁₅N₃O₅

Masse Molaire: 341.32 g/mol

Point de Fusion: 239°C

Aspect: solide jaune

Ce composé a été obtenu en suivant le protocole E à partir de 1 g du dérivé **6** (1Eq, 3,37 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 52 %.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.18 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 9.02 (dd, *J* = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.8, 4.2 Hz, 1H), 5.23 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.47 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

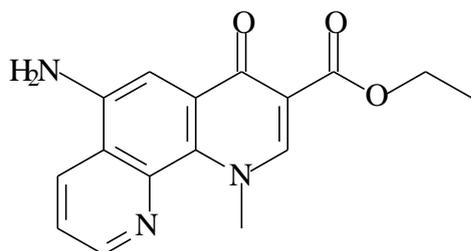
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.77, 165.32, 153.84, 150.89, 143.00, 142.01, 141.2, 134.07, 128.06, 126.63, 124.28, 123.81, 115.87, 61.91, 56.16, 16.90, 14.94.

LC-MS (ESI) *t*_R = 3,99 min; *m/z* [M+H]⁺ 342.32

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₇H₁₅N₃O₅ [M+H]⁺ 342,1783, found 342.1781

IR spectrum (KBr), ν, cm⁻¹ : 3170, 2964, 1712, 1683, 1502, 1468, 798.

Ethyl 6-amino-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carboxylate (14)



Formule brute: C₁₆H₁₅N₃O₃

Masse Molaire: 297.31 g/mol

Point de Fusion: 234°C

Aspect: poudre jaune

Ce dérivé a été obtenu en suivant le protocole E à partir de 1 g du dérivé **8** (1Eq, 3,05 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme de poudre jaune avec un rendement de 60 %.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.00 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.71 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 4.56 (s, 3H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

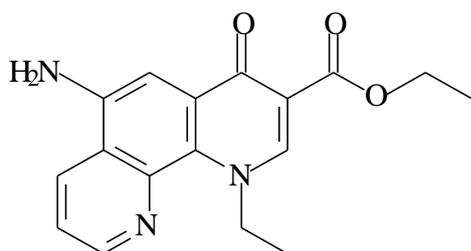
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.15, 165.31, 150.00, 148.24, 143.10, 142.30, 135.80, 131.89, 131.74, 128.74, 121.78, 109.75, 101.68, 60.05, 49.83, 14.85.

LC-MS (ESI) tR = 3,49 min; *m/z* [M+H]⁺ 298,54

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₆H₁₅N₃O₃ [M+H]⁺ 298.2584, found 298.2581

IR spectrum (KBr), ν, cm⁻¹ : 3398, 3330, 2921; 1673, 1597, 1487, 1287, 1099, 858, 744

Ethyl 6-amino-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carboxylate (15)



Formule brute: C₁₇H₁₇N₃O₃

Masse Molaire: 311.34 g/mol

Point de Fusion: > 260°C

Aspect: poudre jaune

Ce dérivé a été obtenu en suivant le protocole E à partir de 1 g du dérivé **9** (1Eq, 2,92 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme de poudre jaune avec un rendement de 70 %.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.07 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.28 (s, 2H), 5.27 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.25 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

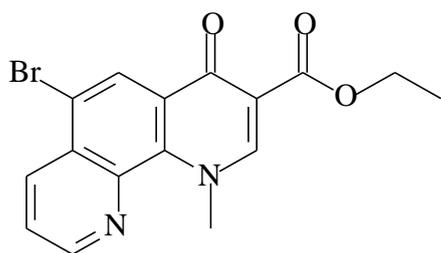
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.15, 165.31, 150.00, 148.24, 143.10, 142.30, 135.80, 131.89, 131.74, 128.74, 121.78, 109.75, 101.68, 60.05, 56.46, 16.69, 14.85.

LC-MS (ESI) tR = 3,65 min; *m/z* [M+H]⁺ 312,50

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₇H₁₇N₃O₃ [M+H]⁺ 312.2587, found 312.2587

IR spectrum (KBr), ν , cm⁻¹ :3314, 3153,1682, 1591, 1519, 1499, 1395, 1201, 1095, 846, 735

ethyl 6-bromo-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carboxylate (16)



Formule brute: C₁₆H₁₃BrN₂O₃

Masse Molaire: 361.19 g/mol

Point de Fusion: 191°C

Aspect: solide blanc

Ce dérivé a été obtenu en suivant le protocole F à partir de 1 g du dérivé **5** (1Eq, 3,54 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme d'un solide blanc après recristallisation dans acétonitrile avec un rendement de 49 %.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.91 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.60 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 4.59 (s, 3H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

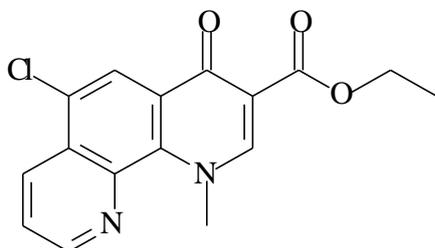
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃-d) δ 172.25 , 165.35 , 152.14 , 148.06 , 142.22 , 137.22 , 136.16 , 130.35 , 130.04 , 128.30, 127.90 , 123.66 , 119.02 , 61.18 , 50.33 , 14.45 .

LC-MS (ESI) tR = 4,410 min; *m/z* [M+H]⁺ 362,45 / 364,35

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₆H₁₃BrN₂O₃ [M+H]⁺ 362.2198, found 362.2196

IR spectrum (KBr),ν, cm⁻¹ : 2989, 1703, 1691, 1501,1473, 1063, 727.

ethyl 6-chloro-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carboxylate (17)



Formule brute: C₁₆H₁₃ClN₂O₃

Masse Molaire: 316.74 g/mol

Point de Fusion: 181°C

Aspect: solide blanc

Ce dérivé a été obtenu en suivant le protocole F à partir de 1 g du dérivé **5** (1Eq, 3,54 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme d'un solide blanc après recristallisation dans acétonitrile avec un rendement de 52 %.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ 8.99 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.61 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 4.63 (s, 3H), 4.43 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

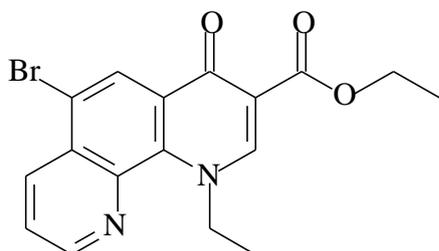
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃-*d*) δ 172.17, 165.16, 151.98, 148.06, 142.07, 136.49, 133.26, 129.76, 128.68, 128.42, 123.76, 123.31, 112.93, , 61.08, 50.29, 14.45.

LC-MS (ESI) tR = 4,24 min; *m/z* [M+H]⁺ 317,39 /319,38

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₆H₁₃ClN₂O₃ [M+H]⁺ 317.1728, found 317.1726

IR spectrum (KBr),*v*, cm⁻¹ : 2971, 1705, 1693, 1507,1458, 1320,1089, 708

Ethyl 6-bromo-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carboxylate (18)



Formule brute: C₁₇H₁₅BrN₂O₃

Masse Molaire: 375.22 g/mol

Point de Fusion: 194°C

Aspect: solide blanc

Ce dérivé a été obtenu en suivant le protocole F à partir de 1 g du dérivé **6** (1Eq, 3,37 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme d'un solide blanc après recristallisation dans acétonitrile avec un rendement de 48 %.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 9.01 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.72 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 5.29 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.45 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.57 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

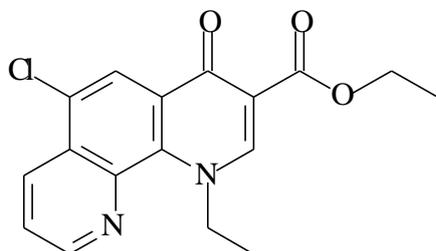
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.43, 165.48, 151.21, 148.31, 141.60, 135.85, 133.68, 130.39, 128.81, 128.58, 124.28, 123.37, 113.46, 61.19, 55.46, 16.72, 14.47.

LC-MS (ESI) tR = 4,64 min; *m/z* [M+H]⁺ 376,37 / 377,37 / 378,37

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₇H₁₅BrN₂O₃ [M+H]⁺ 376,0262, found 376.0263

IR spectrum (KBr), ν, cm⁻¹ :2991, 1716, 1646, 1496,1368, 1174,1049, 839, 745

Ethyl 6-chloro-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carboxylate (19)



Formule brute: C₁₇H₁₅ClN₂O₃

Masse Molaire: 330.77 g/mol

Point de Fusion: 192° C

Aspect: solide blanc

Ce dérivé a été obtenu en suivant le protocole F à partir de 1 g du dérivé **6** (1Eq, 3,37 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme d'un solide blanc après recristallisation dans acétonitrile avec un rendement de 56 %.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 9.04 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (dd, *J* = 3.2, 1.7 Hz, 2H), 7.72 (dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 5.28 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.45 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.57 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

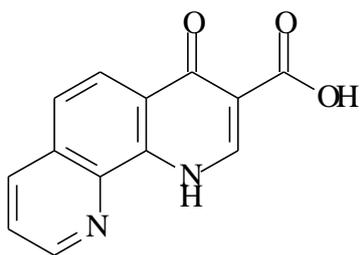
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.43, 165.48, 151.21, 148.31, 141.60, 135.85, 133.68, 130.39, 128.81, 128.58, 124.28, 123.37, 113.46, 61.19, 55.46, 16.72, 14.47.

LC-MS (ESI) tR = 4,60 min; *m/z* [M+H]⁺ 331,41 / 333,40

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₇H₁₅ClN₂O₃ [M+H]⁺ 331,0732, found 331.0739

IR spectrum (KBr),ν, cm⁻¹ :2969, 1754, 1632, 1592, 1453, 1313, 1087, 819,

4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carboxylic acid (20)



Formule brute: C₁₃H₈N₂O₃

Masse Molaire: 240.22 g/mol

Point de Fusion: > 260°C

Aspect: solide blanc

Ce dérivé a été obtenu en suivant le protocole G à partir de 1 g du dérivé **4** (1Eq, 4,11 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme de solide blanc avec un rendement de 91 %.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.61 (s, 1H), 13.92 (s, 1H), 9.19 (dd, *J* = 4.3, 1.9 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.67 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.3, 4.4 Hz, 1H).

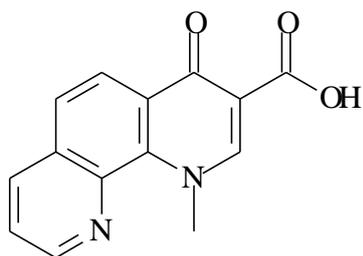
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.50, 164.90, 152.42, 148.84, 141.41, 137.79, 137.28, 131.28, 129.48, 125.58, 123.69, 123.49, 112.72

LC-MS (ESI) tR = 4,25 min; *m/z* [M+H]⁺ 241,50

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₃H₈N₂O₃ [M+H]⁺ 241.0575, found 241.0573

IR spectrum (KBr),ν, cm⁻¹ : 2981, 1709, 1618, 1468, 1302, 1271, 810, 719.

1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carboxylic acid (21)



Formule brute: C₁₄H₁₀N₂O₃

Masse Molaire: 254.25 g/mol

Point de Fusion: > 260°C

Aspect: solide blanc

Ce dérivé a été obtenu en suivant le protocole G à partir de 1 g du dérivé 5 (1Eq, 3,54 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme de solide blanc avec un rendement de 90 %.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.53 (s, 1H), 9.17 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.66 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 3H).

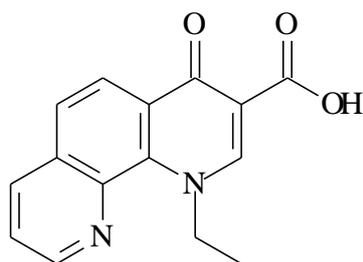
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 172.50, 164.90, 152.42, 148.84, 141.41, 137.79, 137.28, 131.28, 129.48, 125.58, 123.69, 123.49, 112.72, 49.91

LC-MS (ESI) tR = 3,80 min; *m/z* [M+H]⁺ 255,44

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₄H₁₀N₂O₃ [M+H]⁺ 255.0994, found 255.0993

IR spectrum (KBr), ν, cm⁻¹ : 2919,1790, 1598, 1421,1325, 1081, 815, 758

1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carboxylic acid (22)



Formule brute: C₁₅H₁₂N₂O₃

Masse Molaire: 268.27 g/mol

Point de Fusion: > 260°C

Aspect: solide blanc

Ce dérivé a été obtenu en suivant le protocole G à partir de 1 g du dérivé 6 (1Eq, 3,37 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme de solide blanc avec un rendement de 93 %.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 15.17 (s, 1H), 9.01 (dd, *J* = 4.2, 1.9 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 5.39 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.56 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

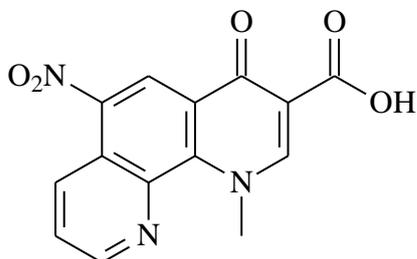
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃-d) δ 177.52, 166.91, 150.23, 148.69, 140.69, 137.65, 137.00, 131.73, 127.90, 126.50, 123.63, 123.18, 111.22, 56.65, 16.90

LC-MS (ESI) tR = 3,85 min; *m/z* [M+H]⁺ 269,36

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₅H₁₂N₂O₃ [M+H]⁺ 269.2198, found 269.2195

IR spectrum (KBr), ν, cm⁻¹ : 2935, 1768, 1603, 1531, 1468, 1309, 1082, 809, 728

1-methyl-6-nitro-4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carboxylic acid
(23)



Formule brute: C₁₄H₉N₃O₅

Masse Molaire: 299.24 g/mol

Point de Fusion: 248°C

Aspect: solide jaune

Ledit dérivé a été obtenu en suivant le protocole G à partir de 1 g du dérivé **8** (1Eq, 3,055 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme de solide jaune avec un rendement de 94 %.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.75 (s, 1H), 9.28 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.07 (dd, *J* = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.8, 4.1 Hz, 1H), 4.79 (s, 3H).

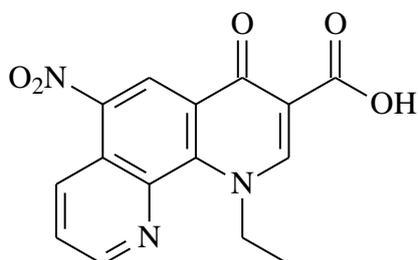
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 176.75, 165.40, 154.43, 150.08, 143.18, 142.14, 141.20, 133.03, 132.81, 125.99, 124.58, 123.66, 111.50, 51.17

LC-MS (ESI) tR = 3,75 min; *m/z* [M+H]⁺ 299,37

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₄H₉N₃O₅ [M+H]⁺ 299.2613, found 299.2614

IR spectrum (KBr), ν, cm⁻¹ :3428, 3123, 2921, 1726, 1624, 1501,1408, 1296, 1087, 828, 730

1-ethyl-6-nitro-4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carboxylic acid
(24)



Formule brute: C₁₅H₁₁N₃O₅

Masse Molaire: 313.27 g/mol

Point de Fusion: 205°C

Aspect: solide jaune

Ce dérivé a été obtenu en suivant le protocole G à partir de 1 g du dérivé **9** (1Eq, 2,929 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme de solide jaune avec un rendement de 91 %.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.70 (s, 1H), 9.29 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.10 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 9.07 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.8, 4.2 Hz, 1H), 5.47 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.54 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

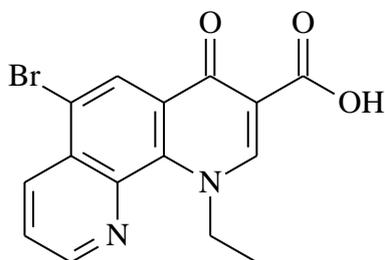
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176.82, 165.08, 153.25, 150.27, 143.38, 141.35, 141.13, 133.07, 126.05, 125.28, 123.70, 121.22, 112.44, 56.40, 16.73.

LC-MS (ESI) tR = 3,58 min; *m/z* [M+H]⁺ 314,29

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₅H₁₁N₃O₅ [M+H]⁺ 314.2535, found 314.2532

IR spectrum (KBr), ν, cm⁻¹ : 3358, 2921, 1798, 1644, 1536, 1424, 1325, 1287, 1042, 738

6-bromo-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carboxylic acid
(25)



Formule brute: C₁₅H₁₁BrN₂O₃

Masse Molaire: 347.17 g/mol

Point de Fusion: > 260°C

Aspect: solide blanc

Ce dérivé a été obtenu en suivant le protocole G à partir de 1 g du dérivé **12** (1Eq, 2,665 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme de solide blanc avec un rendement de 95 %.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 14.91 (s, 1H), 9.10 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.80 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 5.43 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.64 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

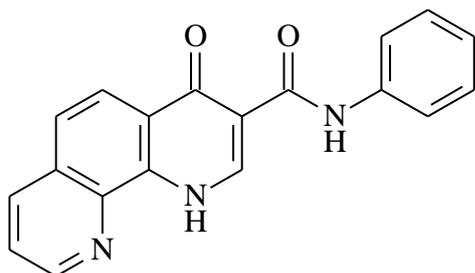
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃-d) δ 176.40, 166.44, 150.53, 149.00, 141.35, 137.23, 136.79, 130.64, 128.10, 126.77, 124.49, 120.64, 111.60, 56.81, 16.82

LC-MS (ESI) tR = 4,29 min; *m/z* [M+H]⁺ 348,29 /349, 45

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₅H₁₁BrN₂O₃ [M+H]⁺ 348.2124, found 348.2122

IR spectrum (KBr),ν, cm⁻¹ : 3431, 3054, 2935, 1730,1614, 1526, 1455,1260, 1093, 833, 732

4-oxo-N-phenyl-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carboxamide (26)



Formule brute: C₁₉H₁₃N₃O₂

Masse Molaire: 315.33 g/mol

Point de Fusion: 236-238°C

Aspect: solide beige

Ce dérivé a été obtenu en suivant la méthode A du protocole H à partir de 1 g du dérivé **4** (1Eq, 3,727 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme de solide beige après recristallisation dans un mélange DMF-Acétate d'éthyle avec un rendement de 62 %.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.38 (s, 1H), 12.49 (s, 1H), 9.08 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.87 – 7.78 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.11 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H).

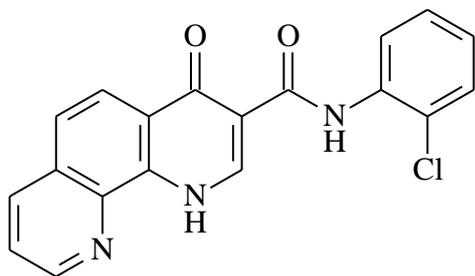
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 175.36, 164.91, 149.71, 148.26, 148.20, 140.94, 137.01, 136.76, 131.31, 129.19, 129.15 (2C), 125.41, 123.96, 123.08, 120.93, 113.85 (2C), 113.29

LC-MS (ESI) tR = 4,49 min; *m/z* [M+H]⁺ 316,41

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₉H₁₃N₃O₂ [M+H]⁺ 316.2897, found 316.2892

IR spectrum (KBr), ν, cm⁻¹ : 3435, 3168, 2942, 1623, 1501, 1477, 1311, 1270, 1058, 789

***N*-(2-chlorophenyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carboxamide**
(27)



Formule brute: C₁₉H₁₂ClN₃O₂

Masse Molaire: 349.78 g/mol

Point de Fusion: 222°C

Aspect: solide blanc

Ce dérivé a été obtenu en suivant la méthode A du protocole H à partir de 1 g du dérivé **4** (1eq, 3,727 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme de solide blanc après recristallisation dans un mélange DMF-Acétate d'éthyle avec un rendement de 53 %.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.26 (s, 1H), 12.81 (s, 1H), 9.17 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 1H).

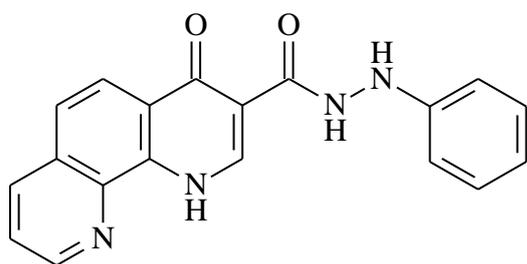
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176.49, 163.50, 150.65, 144.07, 143.01, 142.21, 140.00, 138.81, 137.22, 136.45, 129.78, 128.04, 125.63, 125.08, 124.92, 124.66, 123.24, 122.73, 114.01

LC-MS (ESI) tR = 4,69 min; *m/z* [M+H]⁺ 350,43 /351,48

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₉H₁₂ClN₃O₂ [M+H]⁺ 350.2433, found 350.2431

IR spectrum (KBr), ν, cm⁻¹ :3260, 3086, 2964, 1693, 1624, 1448, 1377, 1111, 833, 777.

4-oxo-*N'*-phenyl-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carbohydrazide (**28**)



Formule brute: C₁₉H₁₄N₄O₂

Masse Molaire: 330.35 g/mol

Point de Fusion: 216°C

Aspect: solide blanc

Ce dérivé a été obtenu en suivant la méthode A du protocole H à partir de 1 g du dérivé **4** (1eq, 3,727 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme de solide blanc après recristallisation dans un mélange DMF-Acétate d'éthyle avec un rendement de 64 %.

Analyses spectrales

3269, 2983, 2251, 1667, 1476, 1451, 1305, 1252, 1143, 1065, 762;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.34 (s, 1H), 11.43 (s, 1H), 9.11 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H).

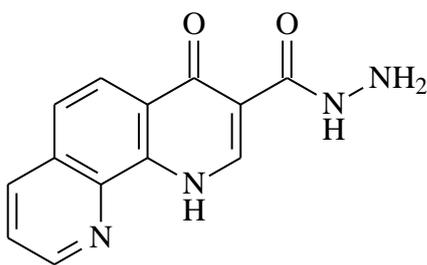
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176.08, 165.15, 150.70, 149.56, 143.32, 139.16, 137.33, 136.95, 129.76, 129.32 (2C), 125.49, 125.18, 124.58, 122.68, 119.16, 113.64, 112.69 (2C).

LC-MS (ESI) tR = 3,97 min; *m/z* [M+H]⁺ 331,50 / 661,61

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₉H₁₄N₄O₂ [M+H]⁺ 331.1197, found 331.1218

IR spectrum (KBr), ν, cm⁻¹ : 3269, 3114, 2983, 1667, 1598, 1451, 1305, 1252, 1143, 1065, 762

4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carbohydrazide (**29**)



Formule brute: C₁₃H₁₀N₄O₂

Masse Molaire: 254.25 g/mol

Point de Fusion: 234°C

Aspect: solide blanc

Ce dérivé a été obtenu en suivant la méthode A du protocole H à partir de 1 g du dérivé **4** (1eq, 3,727 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme de solide blanc après recristallisation dans un mélange DMF-Acétate d'éthyle avec un rendement de 63 %.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 9.11 (dd, *J* = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.56 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 3.08 (s, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.69, 163.67, 149.57, 149.08, 140.83, 137.51, 137.01, 131.38, 128.82, 125.74, 123.87, 123.50, 113.85

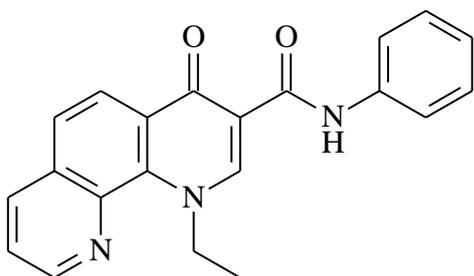
LC-MS (ESI) tR = 3,32 min; *m/z* [M+H]⁺ 255,40

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₃H₁₀N₄O₂ [M+H]⁺ 255.2303, found 255.2304

IR spectrum (KBr), ν, cm⁻¹ 3359, 3201, 2925, 1656, 1460, 1427, 1322, 1251, 1133, 876, 712

1-ethyl-4-oxo-N-phenyl-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carboxamide

(30)



Formule brute: C₂₁H₁₇N₃O₂

Masse Molaire: 343.38 g/mol

Point de Fusion: 256°C

Aspect: solide blanc laiteux

Ce dérivé a été obtenu en suivant la méthode A du protocole H à partir de 1 g du dérivé **6** (1Eq, 3,374 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme de solide blanc laiteux avec un rendement 48 % de après purification sur colonne en utilisant du DCM 100 % comme éluant.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 12.33 (s, 1H), 8.94 (dd, *J* = 4.2, 1.9 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 3H), 7.54 (dd, *J* = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.36 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.54 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

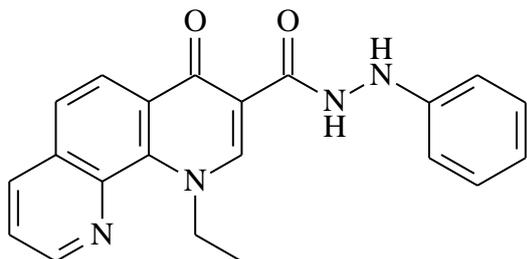
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃-d) δ 175.69, 162.72, 149.85, 148.19, 140.95, 138.79, 137.08, 136.73, 131.29, 129.10, 128.94 (2C), 125.41, 123.85, 123.80, 123.07, 120.45 (2C), 114.39, 55.96, 16.88

LC-MS (ESI) tR = 3,49 min; *m/z* [M+H]⁺ 344,46

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₂₁H₁₇N₃O₂ [M+H]⁺ 344.9388, found 344.9385

IR spectrum (KBr), ν, cm⁻¹ : 3136, 2884, 1667, 1504, 1340, 1201, 845, 789

1-ethyl-4-oxo-*N'*-phenyl-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carbohydrazide
(31)



Formule brute: C₂₁H₁₈N₄O₂

Masse Molaire: 358.40 g/mol

Point de Fusion: 218°C

Aspect: solide blanc

Ce dérivé a été obtenu en suivant la méthode A du protocole H à partir de 1 g du dérivé **6** (1Eq, 3,374 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme de solide blanc avec un rendement 45 % de après purification sur colonne en utilisant comme éluant un mélange DCM / Acétate d'éthyle (9/1).

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ 11.63 (s, 1H), 8.95 (dd, *J* = 4.2, 1.9 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 6.95 – 6.88 (m, 2H), 6.81 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.33 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.51 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

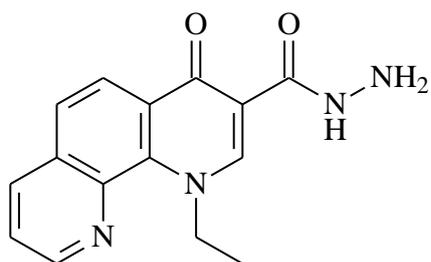
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃-*d*) δ 175.36, 164.91, 149.71, 148.26, 148.20, 140.94, 137.01, 136.76, 131.31, 129.19, 129.15(2C), 125.41, 123.96, 123.08, 120.93, 113.85 (2C), 113.29, 55.92, 16.83

LC-MS (ESI) tR = 3,97 min; *m/z* [M+H]⁺ 359,40

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₂₁H₁₈N₄O₂ [M+H]⁺ 359.9232, found 359.9228

IR spectrum (KBr), ν, cm⁻¹ : 3235, 3098, 2851, 1616, 1528, 1348, 1182, 813,767

1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carbohydrazide (**32**)



Formule brute: C₁₅H₁₄N₄O₂

Masse Molaire: 282.30 g/mol

Point de Fusion: 244°C

Aspect: solide blanc

Ce dérivé a été obtenu en suivant la méthode A du protocole H à partir de 1 g du dérivé **6** (1Eq, 3,374 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme de solide blanc après recristallisation dans un mélange DMF-Acétate d'éthyle avec un rendement de 52 %.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 10.93 (s, 1H), 8.94 (dd, *J* = 4.2, 1.9 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 5.32 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 1.51 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃-d) δ 174.69, 163.67, 149.57, 149.08, 140.83, 137.51, 137.01, 131.38, 128.82, 125.74, 123.87, 123.50, 113.85, 55.07, 16.90.

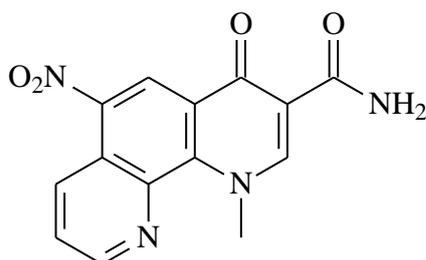
LC-MS (ESI) tR = 4,02 min; *m/z* [M+H]⁺ 283;34

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₅H₁₄N₄O₂ [M+H]⁺ 283.1397, found 283.1393

IR spectrum (KBr), ν, cm⁻¹ : 3435, 3290, 2941, 1686, 1544, 1497, 1331, 836, 786 .

1-methyl-6-nitro-4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carboxamide

(33)



Formule brute: C₁₄H₁₀N₄O₂

Masse Molaire: 298.26 g/mol

Point de Fusion: >260°C

Aspect: solide jaune

Ce dérivé a été obtenu en suivant méthode B du protocole H à partir de 1 g du dérivé **19** (1eq, 3,341 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme de solide jaune suffisamment pur avec un rendement de 38 % après lavage dans de l'éther de pétrole.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.22 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 9.12 (s, 2H), 9.06 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.8, 4.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.69 (s, 3H).

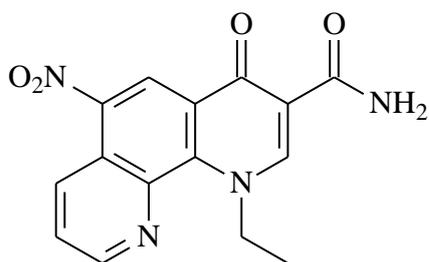
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 174.57, 164.76, 153.21, 149.40, 142.36, 141.94, 132.61, 131.38, 126.12, 125.46, 123.43, 122.28, 115.73, 50.01

LC-MS (ESI) tR = 3,96 min; *m/z* [M+H]⁺ 299,42

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₄H₁₀N₄O₂ [M+H]⁺ 299,9551, found 299.9549

IR spectrum (KBr), ν, cm⁻¹ : 3363, 3119, 2972, 1686, 1575, 1505, 1350, 1092, 817, 738.

1-ethyl-6-nitro-4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carboxamide (**34**)



Formule brute: C₁₅H₁₂N₄O₄

Masse Molaire: 312.28 g/mol

Point de Fusion: >260

Aspect: solide jaune

Ce dérivé a été obtenu en suivant méthode B du protocole H à partir de 1 g du dérivé **20** (1eq, 3,194 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme de solide jaune suffisamment pur avec un rendement de 45 % après lavage dans de l'éther de pétrole.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.23 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.07 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.8, 4.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.38 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.53 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

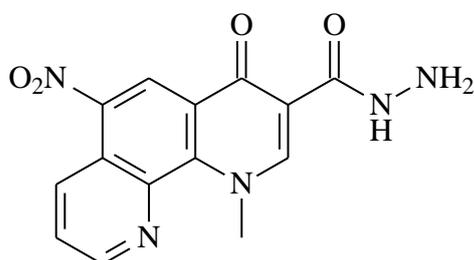
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 174.62, 164.72, 152.07, 149.75, 141.24, 141.10, 132.84, 131.38, 126.49, 125.58, 123.23, 122.46, 116.23, 55.41, 16.61

LC-MS (ESI) tR = 4,04 min; *m/z* [M+H]⁺ 313,38

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₅H₁₂N₄O₄ [M+H]⁺ 313.0855, found 313.0853

IR spectrum (KBr), ν, cm⁻¹ : 3314, 3153, 2942, 1682, 1591, 1519, 1499, 1334, 815, 795

1-methyl-6-nitro-4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carbohydrazide
(35)



Formule brute: C₁₄H₁₁N₅O₄

Masse Molaire: 313.27 g/mol

Point de Fusion: 252-254°C

Aspect: solide jaune

Ce dérivé a été obtenu en suivant méthode B du protocole H à partir de 1 g du dérivé **19** (1eq, 3,341 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme de solide jaune suffisamment pur avec un rendement de 54 % après lavage dans de l'éther de pétrole.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.43 (s, 1H), 9.18 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.06 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.8, 4.2 Hz, 1H), 4.72 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 3.74 (s, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 174.68, 163.67, 149.57, 149.07, 140.83, 137.50, 137.00, 131.37, 128.82, 125.73, 123.86, 123.49, 113.84, 55.07

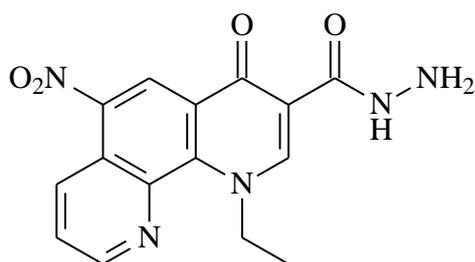
LC-MS (ESI) tR = 3,42 min; *m/z* [M+H]⁺ 314,40

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₄H₁₁N₅O₄ [M+H]⁺ 314.0800, found 314.0795

IR spectrum (KBr), ν, cm⁻¹ 3495, 3290, 2917, 1695; 1517, 1458, 1329, 1094, 819, 781

1-ethyl-6-nitro-4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carbohydrazide

(36)



Formule brute: $C_{15}H_{13}N_5O_4$

Masse Molaire: 327.30 g/mol

Point de Fusion: 248°C

Aspect: solide jaune

Ce dérivé a été obtenu en suivant méthode B du protocole H à partir de 1 g du dérivé **20** (1eq, 3,194 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme de solide jaune suffisamment pur avec un rendement de 52 % après lavage dans de l'éther de pétrole.

Analyses spectrales

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.43 (s, 1H), 9.19 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 9.01 (dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.7, 4.1$ Hz, 1H), 5.32 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 1.48 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO) δ 176.67, 165.14, 153.31, 150.32, 143.25, 141.26, 141.03, 131.11, 126.07, 125.12, 123.63, 121.21, 112.27, 56.42, 16.79

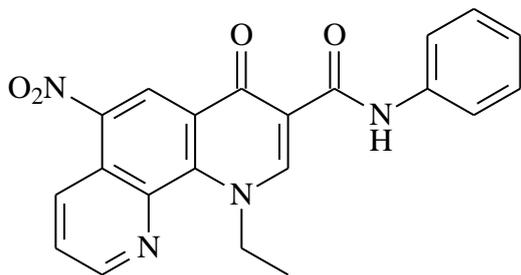
LC-MS (ESI) tR = 3,58 min; m/z [M+H]⁺ 328,42

HRMS/ESI: m/z calcd. for $C_{15}H_{13}N_5O_4$ [M+H]⁺ 328.2229, found 328.2227

IR spectrum (KBr), ν , cm^{-1} : 3274, 3115, 2824, 1667, 1620, 1461, 1193, 1002,

759

1-ethyl-6-nitro-4-oxo-N-phenyl-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carboxamide (37)



Formule brute: C₂₁H₁₆N₄O₄

Masse Molaire: 388.38 g/mol

Point de Fusion: : >260

Aspect: solide jaune

Ce dérivé a été obtenu en suivant méthode B du protocole H à partir de 1 g du dérivé **20** (1eq, 3,194 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme de solide jaune avec un rendement 54 % de après purification sur colonne en utilisant comme éluant un mélange DCM / Acétate d'éthyle/ Triéthylamine (8,25/0,5/0,25).

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.96 (s, 1H), 9.24 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 9.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 9.06 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 9.03 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.43 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.58 (td, *J* = 6.9, 1.4 Hz, 3H).

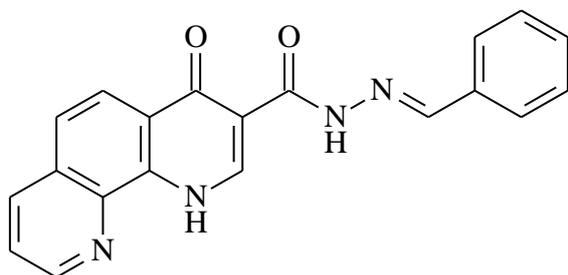
¹³C NMR (101 MHz, DMS-*d*₆) δ 174.85, 161.66, 152.25, 149.94, 142.64, 141.14, 140.92, 138.87, 132.94, 129.44(2C), 126.16, 125.73, 124.33, 123.45, 122.24, 120.34 (2C), 115.37, 55.87, 16.75.

LC-MS (ESI) tR = 3,48 min; *m/z* [M+H]⁺ 389,46

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₂₁H₁₆N₄O₄ [M+H]⁺ 389.1834, found 389.1831

IR spectrum (KBr),*v*, cm⁻¹: 3323, 3019, 2927, 1676, 1603, 1421, 1378, 1278, 1150, 795.

(E)-N'-benzylidene-4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carbohydrazide (38)



Formule brute: C₂₀H₁₄N₄O₂

Masse Molaire: 342.36 g/mol

Point de Fusion: 198°C

Aspect: solide blanc

Ce dérivé a été obtenu en suivant le protocole I à partir de 1 g du dérivé **25** (1Eq, 3,93 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme de solide blanc avec un rendement de 40 %.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.35 (s, 1H), 11.43 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 9.12 (dd, *J* = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.63 – 8.55 (m, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 7.23-7.14 (m, 2H), 6.83-6.78 (m, 2H), 6.74 (m, 1H).

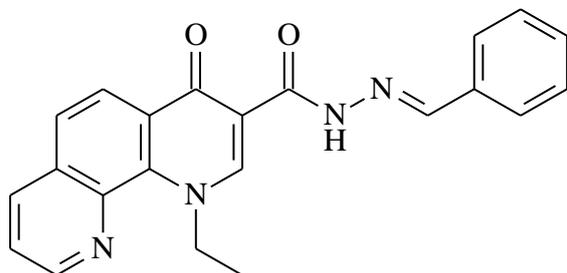
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176.52, 163.02, 150.57, 148,84, 140,52, 143.67, 139.27, 137.16, 137.04, 129.84, 129.39 (2C), 125.52, 125.02, 124.54, 123.96, 122.62, 120.34(2C), 114.25

LC-MS (ESI) tR = 4,12 min; *m/z* [M+H]⁺ 343,43 / 685,63

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₂₀H₁₄N₄O₂ [M+H]⁺ 343.9283, found 343.9280

IR spectrum (KBr),ν, cm⁻¹: 3311, 3004, 2949, 1646, 1603, 1500, 1421,1294, 1178, 781

(E)-N'-benzylidene-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carbohydrazide (39)



Formule brute: C₂₂H₁₈N₄O₂

Masse Molaire: 370.41 g/mol

Point de Fusion: 254°C

Aspect: solide blanc

Ce dérivé a été obtenu en suivant le protocole I à partir de 1 g du dérivé **28** (1Eq, 3,54 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme de solide blanc avec un rendement de 70 %.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.32 (s, 1H), 9.11 (dd, *J* = 4.2, 1.9 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.58 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.80 – 7.76 (m, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 3H), 5.48 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.49 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

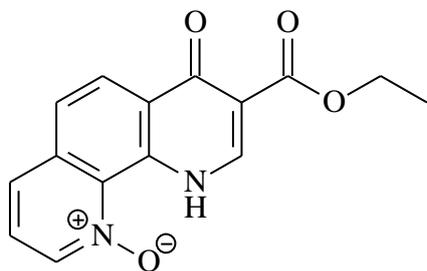
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 175.47, 161.52, 150.05, 148.52, 148.08, 141.05, 137.13, 136.66, 134.36, 131.35, 130.09, 129.18, 128.51(2C), 127.81(2C), 125.31, 123.96, 122.96, 113.88, 55.77, 16.71.

LC-MS (ESI) tR = 4,62 min; *m/z* [M+H]⁺ 371,35

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₂₂H₁₈N₄O₂ [M+H]⁺ 371.9221, found 371.9223

IR spectrum (KBr), ν, cm⁻¹: 3340, 2935, 1722, 1649, 1615, 1463, 1250, 1235, 1207, 1145, 1034, 732

Ethyl 10-hydroxy-4-oxo-1H-1,10-phenanthroline-3-carboxylate (**40**)



Formule brute: C₁₅H₁₂N₂O₄

Masse Molaire: 284.07 g/mol

Point de Fusion: 204°C

Aspect: solide jaune

A une solution de 0,5 g du dérivé **4** (1Eq ; 1,86 mmol) dans 25 mL de DCM à 0° C, sont ajoutés (1,5 Eq) de *m*-CPBA portion par portion. Le mélange réactionnel obtenu est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 15 heures. Le milieu réactionnel est ensuite neutralisé avec une solution saturée de K₂CO₃, le précipité formé est filtré puis lavé à l'eau et recristallisé dans du DMF pour conduire au produit attendu avec un rendement de 67 %.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.10 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 8.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.4, 6.2 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

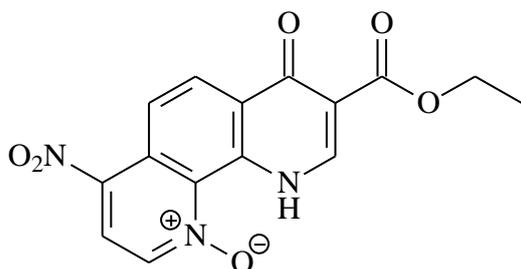
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 172.29, 164.99, 143.94, 139.01, 134.17, 133.72, 130.50, 128.60, 127.30, 125.52, 124.99, 124.29, 113.50, 60.35, 14.78.

LC-MS (ESI) tR = 2,84 min; *m/z* [M+H]⁺ 285,46

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₅H₁₂N₂O₄ [M+H]⁺ 285.9935, found 285.9931

IR spectrum (KBr), ν, cm⁻¹ 3334, 2975, 1701, 1609, 1508, 1365, 1239, 1165, 842, 733

Ethyl 7-nitro-10-hydroxy-4-oxo-1H-1,10-phenanthroline-3-carboxylate (**41**)



Formule brute: C₁₅H₁₁N₃O₆

Masse Molaire: 329.27 g/mol

Point de Fusion: 196°C

Aspect: solide jaune

A une solution du dérivé *N*-oxide (1Eq ; 1,05 mmol) dans 1,08 mL d'acide sulfurique est ajouté goutte à goutte de l'acide nitrique (6,7 Eq ; 7,05 mmol). Le mélange réactionnel obtenu est chauffé à 80°C pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est refroidi puis de la glace pilée est ajoutée, le précipité formé est essoré et lavé avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5%. Après recristalisation dans un mélange DMF-Acétate d'éthyle le produit attendu est obtenu avec un rendement de 34 %.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ 14.77 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

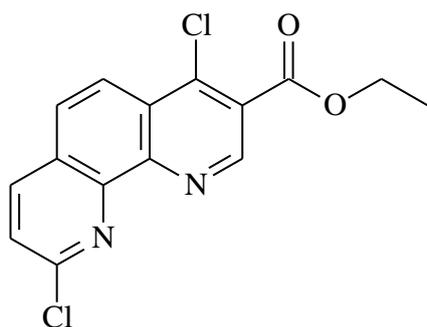
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃-*d*) δ 171.84, 164.59, 144.60, 142.54, 138.73, 134.00, 132.49, 128.62, 127.26, 125.55, 121.75, 118.46, 114.17, 60.53, 14.74.

LC-MS (ESI) tR = 3,44 min; *m/z* [M+H]⁺ 330,50

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₅H₁₁N₃O₆ [M+H]⁺ 330.1139, found 330.1134

IR spectrum (KBr), ν, cm⁻¹ : 3224, 3100, 2985, 1685, 1589, 1405, 1249, 1185, 1032, 723

Ethyl 4,9-dichloro-1,10-phenanthroline-3-carboxylate (**47**)



Formule brute: C₁₅H₁₀ClN₂O

Masse Molaire: 321.16 g/mol

Point de Fusion: 139°C

Aspect: solide blanc

Procédure expérimentale

A une solution du dérivé **31** dans du DCM anhydre à 0°C est ajouté goutte à goutte du POCl₃ (1,2 Eq) puis du DMF (0,5 Eq) sous azote. Le mélange réactionnel obtenu est maintenu sous agitation à température ambiante. Après 24 heures, le milieu réactionnel est neutralisé avec une aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, puis extrait avec du DCM. Les phases organiques combinées ont été séchées sur MgSO₄ et évaporées à sec. Le produit pur a été obtenu avec un rendement 38 % après recristallisation dans de l'acétonitrile.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 9.17 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

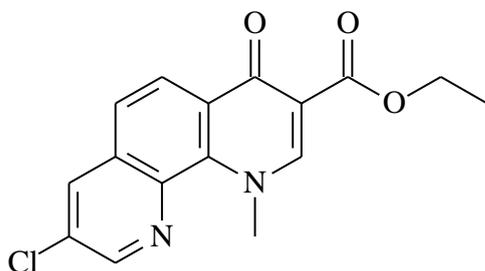
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃-d) 164.41, 151.10, 150.01, 147.90, 145.33, 142.71, 135.92, 129.11, 128.21, 126.51, 125.11, 124.01, 122.42, 62.21, 14.15.

LC-MS (ESI) tR = 5,61 min; *m/z* [M+H]⁺ 322,39 / 323,60

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₅H₁₀ClN₂O [M+H]⁺ 322.0749, found 322.0746

IR spectrum (KBr), ν, cm⁻¹ : 2917, 2848, 1701, 1588, 1462, 1289, 1210, 1032, 907, 728

Ethyl 8-chloro-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carboxylate (51)



Formule brute: C₁₆H₁₂ClN₂O₃

Masse Molaire: 316.74 g/mol

Point de Fusion: 192°C

Aspect: solide blanc

Ce dérivé a été préparé suivant la même procédure que son analogue non 8-chloré (**5**) à partir de la 3-chloro 8-aminoquinoléine en deux étapes avec un rendement global de 51 %.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.78 (s, 1H), 8.58 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 3H), 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

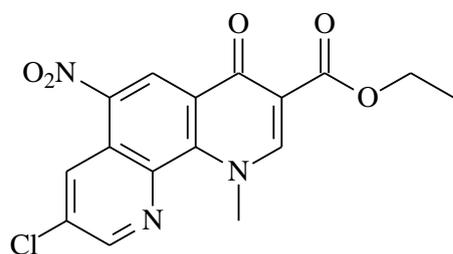
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃-d) δ 173.29, 165.50, 152.08, 146.81, 146.76, 139.30, 137.56, 134.47, 131.77, 130.78, 125.99, 124.02, 113.29, 61.14, 50.16, 14.46.

LC-MS (ESI) tR = 5,94 min; *m/z* [M+H]⁺ 317,49 / 319,51

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₆H₁₂ClN₂O₃ [M+H]⁺ 317.1554, found 317.1552

IR spectrum (KBr), ν, cm⁻¹ : 3196, 2917, 1698, 1636, 1487, 1402, 1321, 1009, 808

Ethyl 8-chloro-1-methyl-6-nitro-4-oxo-1,4-dihydro-1,10-phenanthroline-3-carboxylate (52)



Formule brute: C₁₆H₁₂ClN₃O₅

Masse Molaire: 361.74 g/mol

Point de Fusion: 234°C

Aspect: solide jaune

Ce composé a été obtenu en suivant le protocole E à partir de 0.3 g du dérivé **40** (1Eq, 3,54 mmol). Ce composé a été obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 42 % après recristallisation dans le DMF.

Analyses spectrales

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.78 (s, 1H) , 8.58 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 3H), 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃-d) δ 172.24, 164.74, 153.01, 148.32, 142.08, 141.15, 141.20, 132.17, 126.71, 124.31, 123.40, 123.10, 113.01, 60.02, 51.42, 14.44 ppm.

LC-MS (ESI) tR = 3,82 min; *m/z* [M+H]⁺ 362,33 / 364,53

HRMS/ESI: *m/z* calcd. for C₁₆H₁₂ClN₃O₅ [M+H]⁺ 362.1084, found 362.1080

IR spectrum (KBr),ν, cm⁻¹ : 3135, 3015, 2864,1615, 1585, 1450, 1384, 1276, 1107, 1062, 807

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- 1-Organisation Mondiale de la Santé.** Rapport 2014 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde. Accessible à : http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr14_execsummary_summary_fr.pdf [consulté le 07/09/2017]
- 2-Organisation Mondiale de la Santé.** Tuberculose. Centre des médias. Aide mémoire n°104. Genève (France) : octobre 2013. Accessible à : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/fr/> [Consulté le 09/03/2017].
- 3-Organisation Mondiale de la Santé:** Tuberculose, Aide-mémoire. Mars 2017. Accessible à <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/fr/> [consulté le 27/06/17]
- 4-Kaufmann SHE.** Tuberculosis and AIDS – a devilish liaison. *Drug Discovery Today*. 2007, 12 (21–22): 891–93.
- 5-Haute Autorité de la Santé.** Guide-Affections de longue durée. Tuberculose active. Saint-Denis (France) ; Juin 2017. Accessible à : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/actualisationlap_tuberculose__web_.pdf [Consulté le 10/09/2017].
- 6-Garnier M, Delamare J.** Dictionnaire des termes de médecine Garnier-Delamare. 31^{ème} édition. Maloine. 2012, 1088 p.
- 7-Mazza-Stalder J, Nicod L, Janssens JP.** La tuberculose extrapulmonaire. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2012, 29 (4): 566-78.
- 8-Sharma KS, Mohan A, Sharma A , Mitra DK.** Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *The Lancet Infectious Diseases*. 2005, 5(7): 415–30.
- 9-Roberta A, Falkinham OJ, Lopes LM et al.** Occurrence of Non tuberculous Mycobacterial Pulmonary Infection in an Endemic Area of Tuberculosis. *Plos / Neglected tropical diseases*. 2013, 7(7): e2340.
- 10-Organisation Mondiale de la Santé.** Thèmes de santé: Tuberculose. Accessible à : <http://www.who.int/topics/tuberculosis/fr/> [consulté le 10/08/2017].
- 11-Straus I.** La Tuberculose et son bacille. Paris: *Rueff*. 1895, 91p.
- 12-Carbonelle B, Dailloux M, Lebrun L, Maugein J, Pernot C.** Cahier de formation biologie médicale. Mycobactéries et mycobactérioses. Bioforma N°29. 2003, 157p.

13-Andréjak C, Lescure F-X, Schmit J-L, Jounieaux V. Diagnostic et traitement des mycobactérioses atypiques d'expression respiratoire. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2011, (28): 1293–1309.

14-Lobue PA, Enarson DA, Thoen CO. Tuberculosis in humans and animals: an overview. *International Journal of tuberculosis and Lung disease*. 2010, 14(9): 1075-8.

15-Huchon G. Tuberculose. Science en marche. Paris (France): Editions Scientifiques, Techniques et Médicale. 1994, 119 p.

16-REMIC. Référentiel en Microbiologie Médicale. *Mycobacterium tuberculosis* et autres mycobactéries 4ème édition. 2010, 245-54.

17-N'Guessan K, Kouassi Y, Bouzid S et al. Intérêt et limites de la microscopie des exsudats au cours de l'infection cutanée à *Mycobacterium ulcerans* en Côte d'Ivoire. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*. 2001, 94(1): 9-10.

18-Kubica GP. *Mycobacterium Tuberculosis* Bacteria Using Acid-Fast Ziehl-Neelsen Stain; magnified 1000x. Public Health Image Library, Centers for Disease Control and Prevention; Atlanta: 1979.

19-Barben J, Berger C, Böttger EC et al. Tuberculosis in Switzerland Guidance for healthcare professionals 2nd edition. Swiss Lung Association Federal Office of Public Health. 2014, 43p.

20-Barben J, Berger C, Bodmer T et al. Manuel de la Tuberculose 3^{ème} édition. Ligue pulmonaire Suisse/ Office Fédéral de la santé publique. 2012, 93p.

21-Organisation Mondiale de la Santé: Rapport 2016 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde: résumé d'orientation. Accessible à http://www.who.int/tb/publications/global_report/fr/. [consulté le 27/06/17]

22-Organisation Mondiale de la Santé: Tuberculosis country profiles. Accessible à <http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/>. [consulté le 27/06/17].

23-Organisation Mondiale de la Santé: Tuberculose: lignes directrices relatives à la surveillance de la pharmacorésistance, 5^{ème} édition. Accessible à http://www.who.int/tb/publications/2015/drs_guidelines/fr/. [consulté le 27/06/17].

24-Ottenhoff TH. Que savons-nous et qu'ignorons-nous sur l'immunopathogénie de la tuberculose? *International Journal of tuberculosis and Lung disease.* 2012, 16(11): 1424-32.

25-Lechartier B, Mazza-Stalder J, Nicod LP, Janssens JP. Infection latente à *M. tuberculosis.* *Revue médicale suisse.* 2011, 7: 2289-94.

26-Milton B, Rosenblatt MD. Pulmonary tuberculosis: evolution of modern therapy. *Bulletin of the New York academy of medicine.* 1973, 49(3): 164-96.

27-Filleul L. Tuberculose : histoire naturelle de la maladie. Bulletin de veille sanitaire/Cire Océan Indien. Saint-Denis-Paris (France) : Institut de Veille Sanitaire. 2012, 18: 2-9. Accessible à http://www.ars.oceanindien.sante.fr/fileadmin/OceanIndien/Internet/Actualites/Tuberculose_mars2013/BVS_18_tuberculose_2012.pdf [Consulté le 09/07/2017].

28-Google image. Accessible à http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=K%C3%A9ratoconjonctivite&lang=4 [Consulté le 12/08/2017].

29-Google image. Accessible à http://www.lepoint.fr/editos-du-point/anne-jeanblanc/tuberculose-les-tests-sanguins-devraient-etre-interdits-21-07-2011-1354913_57.php. [Consulté le 12/08/2017].

30-Google image. Accessible à <http://www.fascicules.fr/image-medicale-radiographie-poumon-tuberculose-miliaire-tuberculeuse-124.html> [Consulté le 12/08/2017].

31-Google image. Accessible à <http://dryona.blogspot.com/> [Consulté le 12/08/2017].

32-Google image. Accessible à http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=%20tuberculose+ost%C3%A9oarticulaire&lang=4. [Consulté le 02/02/2016].

33-Google image. Accessible à <http://pictures.doccheck.com/fr/photo/5309-paracentese-avec-tuberculose-abdominale> [Consulté le 12/08/2017].

34-Google image. Accessible à <http://www.rmnsoci.info/document.php?id=894> [Consulté le 12/08/2017].

35-Google image. Accessible à http://fr.wikipedia.org/wiki/Test_Mantoux [Consulté le 12/08/2017].

36-Haute Autorité de Santé. Service évaluation des actes professionnels. Test de détection de la production d'interféron γ pour le diagnostic des infections tuberculeuses. 2006. 7p. Accessible à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_detection_de_linterferon-gamma.pdf. Consulté le 10/12/2016].

37-Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment and prevention of non tuberculous mycobacterial diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007, 175: 367-416.

38-Organisation Mondiale de la Santé. Comité OMS d'experts de la tuberculose. Rapport n°9. Genève (Suisse) : Organisation Mondiale de la Santé; 1974. Accessible à : http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_552_fre.pdf [consulté le 30/10/2016].

39-Mitchison D and Davies G. The chemotherapy of tuberculosis: past, present and future. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. London (England): The Union. 2012, 16(6): 724–32.

40-Tripathi RP, Tewari N, Dwivedi N, Tiwari VK. Fighting tuberculosis: an old disease with new challenges. *Medicinal Research Reviews*. 2005, 25(1): 93-131.

41-Collazos J, Mayo J and Martinez E. The chemotherapy of tuberculosis from the past to the future. *Respiratory Medicine*. 1995, 89: 463-69.

42-Ma Z, Ginsberg AM and Spigelman M. Antimycobacterium agents. Global Alliance for Tuberculosis Drug Development. *New York*. 2007, 7: 699-730.

43-Kolyva AS, Karakousis PC. Old and New TB Drugs: Mechanisms of Action and Resistance. In *Understanding Tuberculosis – New Approaches to Fighting Against Drug Resistance*. *InTech*. 2012, 209-32.

44-Anderson RJ, Groundwater PW, Todd A, Worsley AJ. Antibacterial Agents: Chemistry, Mode of Action, Mechanisms of Resistance and Clinical Applications: Agents Targeting Protein Synthesis: Aminoglycoside antibiotics. *John Wiley & Sons. First edition*. 2012, 150-172

45-Anderson RJ, Groundwater PW, Todd A, Worsley AJ. Antibacterial Agents: Chemistry, Mode of Action, Mechanisms of Resistance and Clinical Applications: Agents Targeting Cell-Wall Synthesis: Cycloserine. *John Wiley & Sons. First edition*. 2012, 320-26.

46-Anderson RJ, Groundwater PW, Todd A, Worsley AJ. Antibacterial Agents: Chemistry, Mode of Action, Mechanisms of Resistance and Clinical Applications: Agents Targeting DNA: Quinolone antibacterial agents. *John Wiley & Sons. First edition.* 2012, 38-60.

47-Rabia J, Elizabeth MS, Gail EL, Robin MW, Van HPD, Thomas C. Victor. Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Current Issues in Molecular Biology.*2009, 8: 97–112.

48-Programme National de la lutte contre la tuberculose. Directive nationales de prise en charge thérapeutique de la tuberculose. 2012, 9p.

49-Ma Z, Lienhardt C, Mclleron H, Nunn AJ, Wang X. Global tuberculosis drug development pipeline: the need and the reality. *Lancet.* 2010, 375: 2100-09.

50-Marriner GA, Nayyar A, Uh E, Wong SY, Mukherjee T, Via LE et al. The Medicinal Chemistry of Tuberculosis Chemotherapy. *Topics in medicinal chemistry.* 2011, 7: 47–124.

51-Villemagne B, Crauste C, Flipo M, Baulard A R, Déprez B, Willand N. Tuberculosis: The drug development pipeline at a glance. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2012, 51: 1-16.

52-Anderson RJ, Groundwater PW, Todd A, Worsley AJ. Antibacterial Agents: Chemistry, Mode of Action, Mechanisms of Resistance and Clinical Applications: Agents Targeting Cell-Wall Synthesis: Isoniazid. *John Wiley & Sons. First edition.* 2012, 28-336

53-Anderson RJ, Groundwater PW, Todd A, Worsley AJ. Antibacterial Agents: Chemistry, Mode of Action, Mechanisms of Resistance and Clinical Applications: Agents Targeting DNA : Rifamycin antibacterial agents. *John Wiley & Sons. First edition.* 2012, 64-82.

54-Durand DV, Le Jeune C, Collectif. Guide pratique des médicaments *Dorosz. Maloine; 33^{ème} édition.* 2014, 1908 p.

55-Zhang Y, Post-Martens K, Denkin S. New drug candidates and therapeutic targets for tuberculosis therapy. *Drug Discovery Today.* 2006; 11(1/2): 21-7.

56-Bhowruth V, Dover LG and Besra GS. Tuberculosis Chemotherapy: Recent Developments and Future Perspectives. *Progress in Medicinal Chemistry.* 2007, 45: 169p.

57-Barry CE, Lee RE, Mdluli K, Sampson AE, Schroeder BG, Slayden RA, Yuan Y. Mycolic acids: structure, biosynthesis and physiological functions. *Progress in Lipid Research*, 1998. 37(2-3): 143-179.

58-Bocanegra-García V, García A, Palma-Nicolás JP, Palos I, Rivera G. Drug Development – A Case Study Based Insight into Modern Strategies : Antitubercular Drugs Development: Recent Advances in Selected Therapeutic Targets and Rational Drug Design. 2011, 207-42. Accessible à : <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/24634.pdf> [Consulté le 11/09/2017].

59-Bryskier A. Collectif Antibiotiques, agents antibactériens et antifongiques. *Ellipses*. 1999, 1216 p.

60-Budavari S, O’Neil MJ, Smith A, Heckelman PE, Kinneary JF. The Merk Index: An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. United States of America : *Merk and Co.*n°12. 1996, 1741p.

61-Zhang Y and Yew W. Mécanismes de la résistance aux médicaments chez *Mycobacterium tuberculosis*. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2009, 13(11): 1320–30.

62-Nouvel LXM. Recherche de marqueurs génétiques de souches de *Mycobacterium tuberculosis* multirésistantes aux antibiotiques en république centrafricaine. Thèse. Vétérinaire. 2005, 100p.

63-Loïez-Durocher C, Vachée A, Lemaitre N. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: diagnostic methods. *Annales de Biologie Clinique*. 2000, 58(3): 291-7.

64-Mainardi JL, Goldstein FW, Gutmann L. Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques. *Encyclopédie médico-chirurgicale. Maladies infectieuses*, 8-006-N-10. 1996: 8 p.

65-Palomino JC and Martin A. Drug Resistance Mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antibiotics*. 2014, 3: 317-40.

66-Eldin AS, Mostafa NM and Mostafa SI. Detection of fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates as determined by gyrA/B gene mutation by using PCR technique. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2012, 61: 349-53.

67-Malik S, Willby M, Sikes D, Tsodikov OV and Posey JE. New Insights into Fluoroquinolone Resistance in Mycobacterium tuberculosis: Functional Genetic Analysis of gyrA and gyrB Mutations. *Plos one*. 2012, 7(6): 1-10.

68-Sekiguchi JI, Disratthakit A, Maeda S, Doi N. Characteristic resistance mechanism of Mycobacterium tuberculosis to DC159-a, a New Respiratory Quinolone. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy. United state: American Society for Microbiology*. 2011, 55(9): 3958-60.

69-Lienhardt C, Raviglione M, Spigelman M, Hafner R, Jaramillo E, Hoelscher M et al. New Drugs for the Treatment of Tuberculosis: Needs, Challenges, Promise, and Prospects for the Future. *Journal of Infectious Diseases Advance*. 2012, S1-S9.

70-Wingfield C. The tuberculosis treatment pipeline. HIV treatment bulletin, 2011. Accessible à l'adresse : <http://i-base.info/htb/15213>.

71-Diacon AH, Pym A, Grobusch M, Patientia R, Rustomjee R, Page-Shipp L et al. The Diarylquinoline TMC207 for Multidrug-Resistant Tuberculosis. *The New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society*. 2009, 360 (23): 2397-2405

72-Allain P. Antituberculeux : Bédaquiline, bedaquiline, Sirturo aux USA, un nouvel antituberculeux. *Pharmacorama connaissance des médicaments*. 2010. Accessible à : www.pharmacorama.com [Consulté le 10/05/2017].

73-Janssen S, Jayachandran R, Khathi L, Zinsstag J, Grobusch MP, Pieters J . Exploring prospects of novel drugs for tuberculosis. *Drug Design, Development and Therapy*. 2012, 6: 217-24.

74-Shi R and Sugawara I. A New Hope in TB Treatment: The Development of the Newest Drugs. *Understanding Tuberculosis – New Approaches to Fighting Against Drug Resistance*. In *Tech Open*. 2012. Accessible à l'adresse <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/28834.pdf>.

75-Shaw KJ, Barbachyn MR. The oxazolidinones: past, present, and future. *Annals of the New York academy of science. New York Academy of Sciences*. 2011, 1241: 48-70.

76-Stover CK, Warrener P, VanDevanter DR et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature. United States of America: Macmillan Magazines*. 2000, 405: 962-66.

77-Stop tuberculosis partnership. Drug pipeline: PA-824 Nitroimidazol-oxazine. Genève (Suisse) : Stop tuberculosis partnership ; 2013. Accessible à : <http://www.newtbdugs.org/pipeline.php> [Consulté le 20/03/2017].

78-Zumla AI, Gillespie SH, Hoelscher M et al. New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014, 14: 327-40.

79-Stop tuberculosis partnership. Drug pipeline: Q203 novel antitubercular agent. Genève (Suisse): Stop tuberculosis partnership. 2014. Accessible à : <http://www.newtbdugs.org/pipeline.php> [Consulté le 24/03/2017].

80-Kevin P, Pablo B, Jichan J, Sunhee K, Seijin P, Sujin A, Jan J et al. Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature medicine*. 2013, 19: 1157-60.

81-Stop tuberculosis partnership. Drug pipeline: SQ609 Dipiperidine. Genève (Suisse) : Stop tuberculosis partnership, 2012. Accessible à : <http://www.newtbdugs.org/pipeline.php> [Consulté le 24/03/2017].

82-Bogatcheva E, Hanrahan C, Nikonenko B et al. Identification of SQ609 as a lead compound from a library of dipiperidines. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2011, 21(18): 5353–57.

83-Tae SS and Kyung-Wook J. Medical Treatment of Pulmonary Multidrug-Resistant Tuberculosis. Infection and chemotherapy. *The Korean Society of Infectious Diseases/Korean Society for Chemotherapy*. 2013, 45(4): 367-74.

84-Makarov V, Lechartier B, Zhang M et al. Towards a new combination therapy for tuberculosis with next generation benzothiazinones. *EMBO Molecular Medicine*. 2014, 6: 372–83.

85-Stop tuberculosis partnership. Drug pipeline: CPZEN-45 Caprazene nucleoside. Genève (Suisse) : Stop tuberculosis partnership ; 2014. Accessible à : <http://www.newtbdugs.org/pipeline.php> [Consulté le 24/03/2017].

86-Adhvaryu M, Vakharia B. Drug-resistant tuberculosis: emerging treatment Options. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*. 2011, 3: 51–67.

87-Veziris N. Les nouveaux antituberculeux (1) : nouvelles utilisations de molécules existantes. *Journal des Anti-infectieux*. 2013, 15: 95-101.

88-Zellweger JP. La tuberculose multirésistante: extension, menace et solutions. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2011, 28(8): 1025-1033.

89-Treves-brown KM. Quinolones and fluoroquinolones. In : Applied Fish Pharmacology. *Springer Netherlands*, 2000: 117-142.

90-Aubry A, Pan X, Fisher LM, et al. *Mycobacterium tuberculosis* DNA gyrase: interaction with quinolones and correlation with antimycobacterial drug activity. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004, 48(4):1281-1288.

91-Angeby KA, Jureen P, Giske CG et al. Wild-type MIC distributions of four fluoroquinolones active against *Mycobacterium tuberculosis* in relation to current critical concentrations and available pharmacokinetic and pharmacodynamic data. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010; 65:946-52

92-Organisation Mondiale de la Santé. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2011. Accessible à http://www.who.int/tb/challenges/mdr/programmatic_guidelines_for_mdrtb/en/. [Consulté le 10/03/2017]

93-Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM. Treatment outcomes of multidrug-resistant *tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2009;4:e6914.

94-Kim DH, Kim HJ, Park SK et al. Treatment outcomes and survival based on drug resistance patterns in multidrug-resistant *tuberculosis*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010; 182:113-9.

95-Chen TC, Lu PL, Lin CY, Lin WR, Chen YH. Fluoroquinolones are associated with delayed treatment and resistance in *tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2011;15:e211-6

96-Asif M. Antimicrobial and anti-tubercular activity of quinolone analogues. *Science International*. 2013 1(10): 336-349.

97-Wube A, Hüfner A, Thomaschit C et al. Design, synthesis and antimycobacterial activities of 1-methyl-2-alkenyl-4 (1H)-quinolones. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2011, 19(1):567-579.

98-Carta A, Palomba M, Briguglio I et al. Synthesis and anti-mycobacterial activities of triazoloquinolones. *European journal of medicinal chemistry*. 2011, 46(1):320-326

99-Bryskier A and Chantot JF. Classification and structure-activity relationships of fluoroquinolones. *Drugs*. 1995, 49(2):16-28.

100-Minovski N, Vračko M and Šolmajer T. Quantitative structure–activity relationship study of antitubercular fluoroquinolones. *Molecular diversity*. 2011, 15(2): 417-426.

101-Hiltensperger G, Jones NG, Niedermeier S et al. Synthesis and structure–activity relationships of new quinolone-type molecules against *Trypanosoma brucei*. *Journal of medicinal chemistry*. 2012,55(6): 2538-2548.

102-Livia V, Orla H, Pauraic M, Malachy M, Michael D. The Antibacterial Activity of Metal Complexes Containing 1,10- phenanthroline: Potential as Alternative Therapeutics in the Era of Antibiotic Resistance. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2017, 17 (11): 1280-1302

103-Bottega FC, Oliveira MR, Garcia CV et al. Syntheses, characterization and antifungal activity of tris (1, 10-phenanthroline) iron (ii) bis (nr-sulfonyldithiocarbamate) zincate (ii). *Química Nova*. 2013, 36(6): 803-807.

104-Pitié M, Croisy A, Carrez D et al. Cytostatic activity of 1, 10-phenanthroline derivatives generated by the clip-phen strategy. *Chembiochem: a European journal of chemical biology*. 2005, 6(4): 686-691.

105-Laruelle C, Lepant M and Raynier B. Antibacterial agents containing oxo-4-pyridine carboxylic acid derivatives. *U.S. Patent No 4 764 518*. 16 August 1988.

106-Ashutosh K. Drug Design-A Rational Approach *in Medicinal Chemistry*. *New Age International*, 2007: 28-45

107-Nagarajan K, Shankar RG, Rajappa S et al. Nitroimidazoles XXI 2, 3-dihydro-6-nitroimidazo [2, 1-b] oxazoles with antitubercular activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 1989; 24(6), 631-633.

108-Thompson AM, Denny WA, Blaser A et all. Nitroimidazooxazine and nitroimidazooxazole analogues and their uses. *U.S. Patent No 8 293 734*. 2012.

109-Artico M, Mai A, Sbardella G et al. Nitroquinolones with broad-spectrum antimycobacterial activity in vitro. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*.1999, 9(12): 1651-1656.

110-Senthilkumar P, Dinakaran M, Yogeewari P et al. Synthesis and antimycobacterial activities of novel 6-nitroquinolone-3-carboxylic acids. *European journal of medicinal chemistry*. 2009,44(1):345-358.

111-Sriram D, Senthilkumar P, Dinakaran M et al. Antimycobacterial activities of novel 1-(cyclopropyl/tert-butyl/4-fluorophenyl)-1, 4-dihydro-6-nitro-4-oxo-7-(substituted secondary amino)-1, 8-naphthyridine-3-carboxylic acid. *Journal of medicinal chemistry*. 2007, 50(20): 6232-6239.

112-Lee J K, Lee S H, Chang S J. New quinolones (I); Synthesis of new pyrido [3, 2-h] quinoline derivatives and their antibacterial activities. *Bulletin of the Korean Chemical Society*. 1992, 13(5): 571-573

113-Patel NB, Pathak KK, Patel JN et al .Synthesis, characterization and microbial assay of new pyridoquinolone-3-carboxamides. *Indian Journal of Chemistry*. 2012, 51B: 880-890

114-Sharma PC, Jain A, Jain S. Fluoroquinolone antibacterials: a review on chemistry, microbiology and therapeutic prospects. *Acta Poloniae Pharmaceutica*. 2009, 66(6): 587-604.

115-Soni K. Fluoroquinolones: chemistry and action-a review. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012, 2: 43-53.

116-Sharma PC, Jain A, Jain S. et al. Ciprofloxacin: review on developments in synthetic, analytical, and medicinal aspects. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*. 2010, 25(4):577-589.

117-Andersson M, Macgowan AP. Development of the quinolones. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003, 51(1):1-11.

118-Wiberg KB. Bent bonds in organic compounds. *Accounts of chemical research*. 1996, 29(5): 229-234.

119-Walsh AD. Structures of ethylene oxide and cyclopropane. *Nature*. 1947,159: 712-713.

120-Hoggett JG. Nitration and aromatic reactivity. Cambridge University Press. 1971. 252p.

121-Vandoni MR. Contribution a l'étude des mélanges sulfonitriques. Mesures des tensions de vapeur de l'acide nitrique contenu dans ces mélanges en diverses proportions. *Mémorial des services chimiques de l'Etat (Paris)*. 1944, 31: 87-112

122-Ogata M, Matsumoto H, Shimizu S et al. Quinolone-carboxylic acids as antibacterial agents. *U.S. Patent No 4 988709*. 29 January 1991.

123-Hirose T, Mishio S, Matsumoto J, Minami S. Pyridone-carboxylic Acids as Antibacterial Agents. I. Synthesis and Antibacterial Activity of 1-Alkyl-1, 4-dihydro-4-oxo-1, 8-and 1, 6-naphthyridine-3-carboxylic Acids. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1982, 30(7): 2399-2409.

124-Baizer M, Dub M, Gister S, Steinberg NG. Synthesis of isoniazid from citric acid. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1956, 45(7), 478-480.

125-Sycheva TP, Pavlova TN, Shchukina MN. Synthesis of isoniazid from 4-cyanopyridine. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1962, 6(11): 696-698.

126-Rao AR, Yadav JS, Ravichandran K, Sahasrabudhe AB, Chaurassia SS. Synthesis of pyrazinamide. *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*. 1984, 23B(9):850

127-Cragoe JR, Edward J and Shepard KL. Pyrazinamide derivatives and processes for their preparation. *U.S. Patent No 3 577 418*. 4 may 1971.

128-Hearn MJ, Cynamon MH, Chen MF et al. Preparation and antitubercular activities in vitro and in vivo of novel Schiff bases of isoniazid. *European journal of medicinal chemistry*. 2009, 44(10): 4169-4178.

129-Raparti V, Chitre T, Bothara K et al. Novel 4-(morpholin-4-yl)-N'-(arylidene) benzohydrazides: synthesis, antimycobacterial activity and QSAR investigations. *European journal of medicinal chemistry*. 2009,44(10):3954-3960.

130-Martin K and Vinsova J. Antimycobacterial Activity of Quaternary Pyridinium Salts and Pyridinium N-oxides-Review. *Current pharmaceutical design*. 2013, 19(7):1343-1355.

131-Bernard S, Neuville L, Jieping Z. Copper-Mediated N-Cyclopropylation of Azoles, Amides, and Sulfonamides by Cyclopropylboronic Acid. *Journal of organic chemistry*. 2008, 73(16): 6441-6444.

- 132-Salvatore RN, Yoon CH and Jung KW.** Synthesis of secondary amines. *Tetrahedron*. 2001,57(37):7785-7811.
- 133-Sasaki M, Dalili S, Yudin AK.** N-Arylation of aziridines. *The Journal of organic chemistry*. 2003, 68(5): 2045-2047.
- 134-Mederski W, Lefort M, Germann M et al.** N-aryl heterocycles via coupling reactions with arylboronic acids. *Tetrahedron*. 1999, 55(44): 12757-12770.
- 135-Touchette KM.** Reductive amination: A remarkable experiment for the organic laboratory. *Journal of Chemical Education*. 2006, 83(6): 929.
- 136-Sunesson Y, Lime E, Nilsson L et al.** Role of the Base in Buchwald–Hartwig Amination. *The Journal of organic chemistry*. 2014, 79(24): 11961-11969.
- 137-Chan DM, Monaco KL, Wang RP, Winters MP.** New N-and O-arylations with phenylboronic acids and cupric acetate. *Tetrahedron Letters*. 1998, 39(19): 2933-2936.
- 138-Sreedhar B, Venkanna GT, Kumar KB, Balasubrahmanyam V.** Copper (I) Oxide Catalyzed N-Arylation of Azoles and Amines with Arylboronic Acid at Room Temperature under Base-Free Conditions. *Synthesis*. 2008, 5: 795-799.
- 139-Lam PY, Clark CG, Saubern S et al.** New aryl/heteroaryl C-N bond cross-coupling reactions via arylboronic acid/cupric acetate arylation. *Tetrahedron Letters*. 1998, 39(19), 2941-2944.
- 140-Bénard S, Neuville L, Zhu J.** Copper-promoted N-cyclopropylation of anilines and amines by cyclopropylboronic acid. *Chemical Communications*. 2010,46(19): 3393-3395.
- 141-Tambe YB, Sharma S, Pathak A, Reddy LK.** Microwave-Assisted N-Cyclopropylation of Pyridinols with Cyclopropyl Boronic Acid. *Synthetic Communications*. 2012, 42(9): 1341-1348.
- 142-Srivastava VP, Yadav DK, Yadav AK, Watal G, Yadav LD.** Copper-Catalyzed Formamidation of Arylboronic Acids: Direct Access to Formanilides. *Synlett*. 2013, 24(11): 1423-1427.

143-Xu S, Chen H, Dai J et al. Copper-promoted reductive coupling of aryl iodides with 1, 1, 1-trifluoro-2-iodoethane. *Organic letters*. 2014, 16(9):2306-2309.

144-Mo F, Dong G, Zhang Y and Wang J. Recent applications of arene diazonium salts in organic synthesis. *Organic & biomolecular chemistry*. 2013, 11(10): 1582-1593.

145-Stanley L. Method for preparing solid diazonium. *U.S. Patent No 2 707 181*. 26 April 1955.

146-Huang H, Yan X, Zhu W et al. Efficient copper-promoted N-arylations of aryl halides with amines. *Journal of combinatorial Chemistry*. 2008, 10(5): 617-619.

147-Petit M, Lapierre A and Curran PP. Relaying asymmetry of transient atropisomers of o-iodoanilides by radical cyclizations. *Journal of the American Chemical Society*. 2005, 127(43): 14994-14995.

148-Sun CL and Shi ZJ. Transition-metal-free coupling reactions. *Chemical reviews*. 2014, 114(18): 9219-9280.

149-Mphahlele MJ, Maluleka MM. Advances in metal-catalyzed cross-coupling reactions of halogenated quinazolinones and their quinazoline derivatives. *Molecules*. 2014, 19(11), 17435-17463.

150-Braga A, Ujaque G and Maseras F. Mechanism of Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. Computational Modeling for Homogeneous and Enzymatic Catalysis: *A Knowledge-Base for Designing Efficient Catalysts*. 2008, 1:109-130.

151-Ruiz-Castillo, Buchwald SL. Applications of palladium-catalyzed C–N cross-coupling reactions. *Chemical reviews*. 2016, 116(19): 12564-12649.

152-Nicolaou KC, Bulger PG, Sarlah D. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions in total synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*. 2005, 44(29): 4442-4489.

153-Wang D, Jia H, Wang W et al. A practical and mild chlorination of fused heterocyclic N-oxides. *Tetrahedron Letters*. 2014, 51(55):7130-7132

154-Cook A, Hunt KW, Delisle RK et al. Preparation of 7-phenoxychroman carboxylic acid derivatives for treating and preventing immunological diseases. *U.S. Patent* No 8 785 445. 22 July 2014.

155-Broka Ca, Kim W, Smith D et al. *Quinoline* derivatives as anti-inflammatory agents. *U.S. Patent* No 7 049 325. 23 may 2006.

156-Mulay PR, Mahajan VY, Naladkar DR et al. Simplified process for the manufacture of 5-hydroxyquinoline from quinoline by nitration, reduction and Bucherer reaction. *Indian Patent Application*. 2005MU01301, 29 June 2007.

157-Paloque L, Verhaeghe P, Casanova M et al. Discovery of a new antileishmanial hit in 8-nitroquinoline series. *European journal of medicinal chemistry*. 2012, 54: 75-86.

158-Mewshaw RE, Zhou P, Zhou D et al. *Arylpiperazinyl-cyclohexyl indole derivatives for the treatment of depression*. *U.S. Patent* No 6,313,126, 6 nov. 2001

159-Sun F, Zhang L, Yan J, Xu L. The synthesis and photolysis mechanisms of 8-nitroquinoline-based photolabile caging groups for carboxylic acid. *Journal of Physical Organic Chemistry*.2014, 27(12): 981-985.

160-Asselin M, Grosu GT, Sabb AL et al. Piperazine-piperidine antagonists and agonists of the 5-HT1A receptor. *U.S. Patent* N° 7 671 056. 2 march 2010.

161-Gilbert AM. Aryl-8-azabicyclo [3.2. 1] octanes for the treatment of depression. *U.S. Patent* N° 6 632 824. 14 october 2003.

162-Palomino JC, Martin A, Camacho M et al . Resazurin microtiter assay plate: simple and inexpensive method for detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2002, 46(8): 2720-2722

163-Feuillat MP et Vieudrin C. Essai d'amélioration du test à la résazurine pour le contrôle de la qualité bactériologique du lait. *Le Lait*. 1971, 51(508): 545-558.

164-Bryan W.A. Mycobacteria: general culture methodology and safety considerations. In Parish T, Stoker N.G. (Eds.), *Mycobacteria Protocols*. Totowa N.J.: Humana Press, 1998: 15-30 (472 p.).

165-Von G, Andrea M, Anandi JP et al. Fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and mutations in *gyrA* and *gyrB*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009,53(10): 4498-4500.

166-Draper P. Mycobacterial inhibition of intracellular killing. In O'Grady F, Smith H. Microbial perturbation of host defenses. *London: The Beecham Colloquia, Academic Press*. 1981: 143-164.

167-Yasumara Y and Kawakita M. The research for the SV40 by means of tissue culture technique. *Nippon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine*. 1963, 21: 1201-1219.

ANNEXE: Publication issue de la thèse